

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة أبو بكر بلقايد- تلمسان

Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMEN

كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et Sciences de la Terre et de
l'Univers

DépartementBiologie...



MÉMOIRE

Présenté par

ABID Chahinez

ABDELJALEL Noor El Houda

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Physiologie Cellulaire et Physiopathologie

Thème

Effets des Polyphénols sur l'obésité

Soutenu le, devant le jury composé de :

Président	MERZOUK Hafida	Pr	Université de Tlemcen
Encadrant	MERZOUK Amel Zoubeyda	MCB	Université de Tlemcen
Examineur	MEDJDOUB Amel	MCA	Université d'Oran

Année universitaire 2021/2022



Remerciements



S'il faut beaucoup de motivation , de rigueur et d'enthousiasme pour mener à bien ce mémoire , alors ce travail de recherche a eu besoin de la contribution de plusieurs personnes que je tiens à remercier !

Mon encadreur Madame Merzouk Amel Zoubeyda pour tous ses précieux conseils , pour son écoute active et sa disponibilité .

En effet , commencer une recherche et finir la totalité du mémoire en peu de temps , n'a pas été une tâche facile , et je n'aurais pas tant réussi si je n'avais pas reçu ses conseils , ainsi que sa force de persuasion .

Je tiens à remercier Madame Merzouk Hafida, mon professeur, qui n'a pas hésité à m'encourager, et me motiver sur ce sujet très intéressant.

Je voudrais présenter nos (mon binôme et moi) vifs remerciements à Madame Madjdoub Amel, Université de oran , pour avoir accepté de présider le jury de ce travail.

Aux conseillers de la bibliothèque , qui ne liront sans doute pas ce mémoire mais qui m'ont aidé à apporter leurs réflexions sur le plan du mémoire et qui m'ont fourni toutes la documentation nécessaire.





Louange à Dieu tout puissant , qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.
Je dédie mon mémoire :

A mon très cher papa Abdeldjelil Rabeh ;Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux , honnête, de la personne méticuleuse, je tiens à honorer l'homme que tu es ; Grâce à toi mon papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité .
A mon pilier mama karaoui fatiha ; ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours, aucune dédicace ne saurait exprimée l'amour l'estime et le respect que j'ai eu toujours pour toi.

A mon barve homme mon frère Nabil, et ma chouchou Israe et la fleur de la maison Bassmala.

A mon mari Bekkouche Oussama, merci mon homme pour être là avec moi dans les bons et mauvais moments ; que dieu te garde pour moi et pour ma famille.

- A toute la famille
- Abdeldjelil
 - Karaoui
 - Bekkouche
 - Beghloul, sadji, boumedien

NOUR EL HOUDA



dédicace

Je dédie ce travail:

- ❖ **AUX PERSONNES LES PLUS Chères dans le monde Mes parents :**
- ❖ A ma chère mère la lumière de ma vie « khadra » qui m'a encouragé à aller de l'avant et su m'apporter tendresse et amour.
- ❖ A mon cher père « Mohamed », qui a été toujours présent à mes côtés pour tous les soutiens et les sacrifices dont il a fait preuve à mon égard .
- ❖ A ma chère sœur « Nedjwa » pour sa patience, son soutien et surtout son amour.
- ❖ A mon cher frère « Ibrahim » qui m'a toujours encouragé et souhaité la réussite.
- ❖ A ma très chère grand-mère « safia » à qui je souhaite une longue vie pleine de santé.
- ❖ A toutes les familles « Betaouaf » et « Abid ».
- ❖ A toutes mes chères amies : M. Dalila, A.Nihad et sans oublier mon binôme dans ce travail : Nourelhouda qui m'a vraiment soutenue et aidé et avec qui j'ai passé les meilleurs moments.
- ❖ A tous mes professeurs et enseignants qui m'ont suivis au long de mon cursus universitaire.

chahinez

تأثيرات البوليفينول على السمنة

التلخيص

السمنة مشكلة يتزايد انتشارها بشكل مثير للقلق. هذا الوزن الزائد هو سبب العديد من الاضطرابات الأيضية بما في ذلك مرض السكري من النوع 2 ، واضطرابات الكبد ، وخلل شحميات الدم و dysbiosis المعوي. من المعروف أن اتباع نظام غذائي صحي يحسن الحالة الصحية للأشخاص الذين يعانون من السمنة. تحتوي بعض الأطعمة المحددة للغاية على خصائص مفيدة بشكل خاص تحد من الانعكاسات السلبية للسمنة على عملية التمثيل الغذائي. مادة البوليفينول الموجودة في الفواكه والخضروات هي مركبات تثير اهتمامًا كبيرًا. في الواقع ، ترتبط العديد من هذه المركبات العضوية بتحسين جودة صورة الجراثيم المعوية ، مما يساهم في صحة المضيف. الفصل الأول مخصص للتذكيرات البيولوجية المتعلقة بمضادات الأكسدة والبوليفينول على وجه الخصوص ، ثم الفصل الثاني نحن مهتمون بالتأثيرات الصحية للبوليفينول ، والهدف منه هو توضيح الصلة الحالية بين التأثيرات الصحية للبوليفينول على تنظيم حالة الأكسدة والاختزال لدى الأشخاص الذين يعانون من السمنة المفرطة. من خلال العمل العملي في مختبر PPABIONUT التابع لجامعة تلمسان. تظهر نتائجنا أن البوليفينول يقلل من الإجهاد التأكسدي لدى مرضى السمنة.

الكلمات المفتاحية: البوليفينول، حالة الأكسدة والاختزال، الإجهاد التأكسدي، عسر شحميات الدم، مضادات الأكسدة.

Effets des polyphénols sur l'obésité

Résumé

L'obésité est une maladie dont la prévalence s'accroît de façon alarmante. Cet excès de poids est à l'origine de nombreux désordres métaboliques dont le diabète de type 2, les désordres hépatiques, la dyslipidémie et la dysbiose intestinale. Il est reconnu qu'une alimentation saine améliore l'état de santé des personnes souffrant d'obésité. Certains aliments bien spécifiques possèderaient des propriétés particulièrement bénéfiques limitant les répercussions négatives de l'obésité sur le métabolisme. Les polyphénols contenus dans les fruits et les légumes sont des composés qui suscitent un grand intérêt. En effet, plusieurs de ces composés organiques ont été associés à l'amélioration de la qualité du profil du microbiote intestinal, contribuant à la santé de l'hôte. Le premier chapitre est consacré aux rappels bibliographiques concernant les antioxydants et les polyphénols en particuliers, puis le deuxième chapitre nous nous sommes intéressés aux effets santé des polyphénols, dont l'objectif est de démontrer le lien existant entre les effets des polyphénols et la régulation du statut redox chez les obèses par un travail pratique au laboratoire PPABIONUT de l'université de Tlemcen. Nos résultats permettent de noter que les polyphénols réduisent le stress oxydatif chez les patients obèses.

Mots clés ; polyphénols, statut redox, stress oxydatif, dyslipidémie, antioxydants, Obésité.

Polyphenoleffects on obesity

Abstract

Obesity is a disease that prevalence is increasing alarmingly. This excess weight is the cause of many metabolic disorders including type 2 diabetes, liver disorders, dyslipidemia and intestinal dysbiosis. It is recognized that a healthy diet improves the state of health of people suffering from obesity. Some specific foods have particularly beneficial properties that limit the negative repercussions of obesity on the metabolism. The polyphenols contained in fruits and vegetables are compounds with great interest. Indeed, several of these organic compounds have been associated with improving the quality of the intestinal microbiota, contributing to the health of the host. The first chapter is devoted to bibliographical reminders concerning antioxidants and polyphenols in particular, and in the second chapter we are interested in the health effects of polyphenols, in the aim to demonstrate the existing link between polyphenol effects on the regulation of the redox status in obese people by analyzing some biomarkers in PPABIONUT laboratory of the University of Tlemcen. Our results show that polyphenols reduce oxidative stress in obese patients.

Keywords: polyphenols, redox status, oxidative stress, dyslipidemia, antioxidants, obesity

SOMMAIRE

Table de matière :

Abréviations	I
Liste des figures	III
Liste des tableaux	IV
Introduction	1
Chapitre 1 Polyphénols	3
1. Les radicaux libres, le stress oxydatif et les antioxydants.....	4
1.1. Introduction	4
1.2. Les radicaux libres.....	4
1.3. Stress oxydatif	5
1.4. Les antioxydants	6
2. Les polyphénols.....	8
2.1. Définition.....	8
2.2. Biosynthèse des polyphénols.....	8
2.3. Les sources	10
2.4. Classification des polyphénols	11
2.4.1. Flavonoïdes	11
2.4.1.1. Flavanols	12
2.4.1.2. Flavones	12
2.4.1.3. Flavanols	13
2.4.1.4. Flavanones.....	13
2.4.1.5. Anthocyanes	13
2.4.1.6. Isoflavones	13
2.4.2. Les non flavonoïdes	14
2.4.2.1. Acides phénoliques	14
2.4.2.2. Lignanes	15

2.4.2.3. Stilbenes	15
2.4.3. Tanins	15
2.5. Les polyphénols au centre de notre alimentation	16
2.6. Propriétés chimiques des polyphénols.....	17
2.6. Biodisponibilité des polyphénols.....	18
Chapitre 2 Effets santé des polyphénols	20
1. Intérêts thérapeutiques des polyphénols.....	21
1.1 Polyphénols et maladies cardiovasculaires.....	21
1.2. Polyphénols et cancer	22
1.3. Polyphénols et résistance à l'insuline	23
1.4. Polyphénols et inflammation	23
1.5 Polyphénols et maladies neurologiques.....	24
1.6. Effets santé des polyphénols chez les obèses	24
1.6.1. Obésité	24
1.6.2. Effets des polyphénols sur le métabolisme des lipides	25
Partie expérimentale	27
1. Objectifs	28
2. Matériel biologique	28
2.1. Prélèvements et préparation des lysats érythrocytaires	28
3. Méthodes utilisées	29
3.1. Dosage de Malondialdéhyde (MDA) (Draper et Hadley, 1990)	29
3.2. Dosage du glutathion réduit (GSH) (Ellman, 1959).....	30
3.3. Dosage du Peroxynitrite selon la méthode de Beckman et al. (1992) citée par Van Uffelen et al. (1998).....	30
3.4. Dosage de l'activité de l'enzyme superoxyde dismutase (SOD) (Martin et al., 1987)	30
4. Traitement statistique	30
5. Résultats obtenus.....	30

5.1. Caractéristiques de la population étudiée	30
5.2. Marqueurs plasmatiques du stress oxydatif.....	31
5.3. Marqueurs érythrocytaires du stress oxydatif.....	31
Discussion	35
Conclusion.....	38
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	39
Annexes	59

Abréviations

3'-H : hydroxycinnamoyl-hydroxyphényllactate 3'-hydroxylase

3-H : hydroxycinnamoyl-hydroxyphényllactate 3-hydroxylase

4-CL : 4-coumarate-COA ligase

4-coumaroyl-3',4'-DHPLA : acide 4-coumaroyl-3',4'-dihydroxyphényllactique

4-coumaroyl-4'-HPLA : acide 4-coumaroyl-4'-hydroxyphényllactique

AGE : produits avancés de la glycosylation

AMPK : protéine kinase

AOX : Antioxydant

C4H : acide cinnamique 4-hydroxylase

Caféoyl-4'-HPLA : l'acide caféoyl-4'-hydroxyphényllactique

Caféoyl-4'-HPLA : caféoyl-4'- acide hydroxyphényllactique .

COA : Acide cinnamique-4-coumarate coenzyme A

COPAIN: la phénylalanine ammoniac-lyase

DNTB : acide di-nitrobenzoïque

EGCG : l'épigallocatechine-3-gallate

ERO : espèces réactives de l'oxygène

GPX : glutathion-peroxydase

GSH : glutathion réduit

GST : glutathion S transférase

HPPD: 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase

HPPR :4-hydroxyphénylpyruvate réductase

IL-6 : interleukine-6

IMC : Indice de Masse Corporelle

MDA : Malondialdéhyde

NADPH : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

NO : monoxyde d'azote

NOS : oxyde nitrique endothélial synthase

OCP : obèses consommateurs polyphénols

ONCP: obèses non consommateur polyphénols

ONOO- : peroxy nitrite

PAL : phénylalanine ammoniac-lyase

RAW : lignée cellulaire de macrophages murins

SOD : Superoxyde dismutase

TAT: tyrosine aminotransférase

TBA : acide thiobarbiturique

TCP : témoins consommateurs polyphénols

TNB : acide thionitrobenzoïque

TNCP : témoins non consommateurs polyphénols

TNF- α : tumor necrosis factor alpha

Liste des figures

Figure 1 Source des espèces oxygénées réactives(Parks et Granger,1986)	4
Figure 2 Résumé des sources de radicaux libres et des défenses antioxydantes de la cellule (Zecca et al.,2004).	5
Figure 3 Principales conséquences du stress oxydant (Schienger et Luca ,2007).	6
Figure 4 Réseaux des antioxydants (Kohen et Nyska, 2002).....	7
Figure 5 Schéma général des systèmes antioxydants (Dobis et al.,2008).....	7
Figure 6 La voie de biosynthèse des acides phénoliques chez les espèces de Salvia.(Wang et al., 2019).....	10
Figure 7 Les sous classe de flavonoïdes (Archivio et al.,2007).....	12
Figure 8 Structure générale des acides phénoliques (Archivio , 2007).....	15
Figure 9 Schéma général de la biodisponibilité des polyphénols (Spencer et al.,2004 ; Manach et al., 2006).....	19
Figure 10 Biodisponibilité des flavonoïdes (Rock, 2006).....	19
Figure 11 Schéma du protocole expérimental.....	29
Figure 12 . Marqueurs plasmatiques du statut oxydant/antioxydant (peroxynitrite, MDA, GSH).....	33
Figure 13 Marqueurs érythrocytaires du statut oxydant/antioxydant (MDA, GSH).....	34
Figure 14 Activité érythrocytaire de l'enzyme superoxyde dismutase (SOD)	34

Liste des tableaux

Tableau 1 La classification des polyphénols naturels (Rothwell et al., 2007; Lecci et al.,2014).....	16
Tableau 2 Caractéristiques de la population étudiée	31

Introduction

Chaque jour, nous faisons des choix très simples comme décider quand, quoi et combien manger. Au cours de notre vie, nous combinons ces choix plusieurs milliers de fois pour atteindre un certain nombre d'objectifs tels que consommer le niveau et le mélange optimaux de nutriments essentiels et d'énergie, atteindre une santé optimale, socialiser et célébrer. Cependant, l'apport énergétique doit être équilibré par la dépense tout en répondant aux besoins physiologiques de l'organisme. Lorsque l'apport d'énergie dépasse la dépense, un individu prend du poids. Alors que la macrostructure du comportement alimentaire peut sembler impliquer des choix simples, les mécanismes qui sous-tendent ces choix sont connus pour être complexes (**Berthoud, 2012; Berthoud et al., 2012**).

L'obésité, considérée autrefois comme un signe de prospérité, est regardée maintenant comme une maladie à part entière, dont la prévalence augmente à un rythme alarmant. L'obésité est devenue le problème nutritionnel majeur dans la plupart des pays, à tel point qu'on a pu parler d'épidémie mondiale (**Shahzya et al., 2010**).

L'obésité est une maladie complexe multifactorielle influencée par le mode de vie, le comportement, l'environnement ainsi que facteurs génétiques. L'obésité émane d'un déséquilibre énergétique dû à un apport calorique excessif par rapport à la dépense énergétique ; ce dernier reflète principalement le mode de vie sédentaire et le manque de activité physique (**Tsai et al., 2011; Bouchard, 2010**). D'autres facteurs obésigéniques tels que la susceptibilité génétique, la famille et les interactions gène-environnement contribuent toutes au développement de l'obésité (**Tsai et al., 2011; Bouchard, 2010**). Elle est définie par un excès de masse adipeuse et une expansion du tissu adipeux, qui se produit par hypertrophie et hyperplasie adipocytaire (**siriwardhana et al., 2013**). Le tissu adipeux est un organe de stockage avec une énergie importante et n'a été reconnu que progressivement au cours des deux dernières décennies comme un élément clé soit un organe endocrinien à métabolisme actif (**kalupahana et al., 2012**). En effet, la fonction endocrinienne adipeuse est essentielle à bilan énergétique global et homéostasie avec des adipokines pro- et anti-inflammatoires dérivés des adipocytes jouant des rôles clés (**kalupahana et al., 2012**).

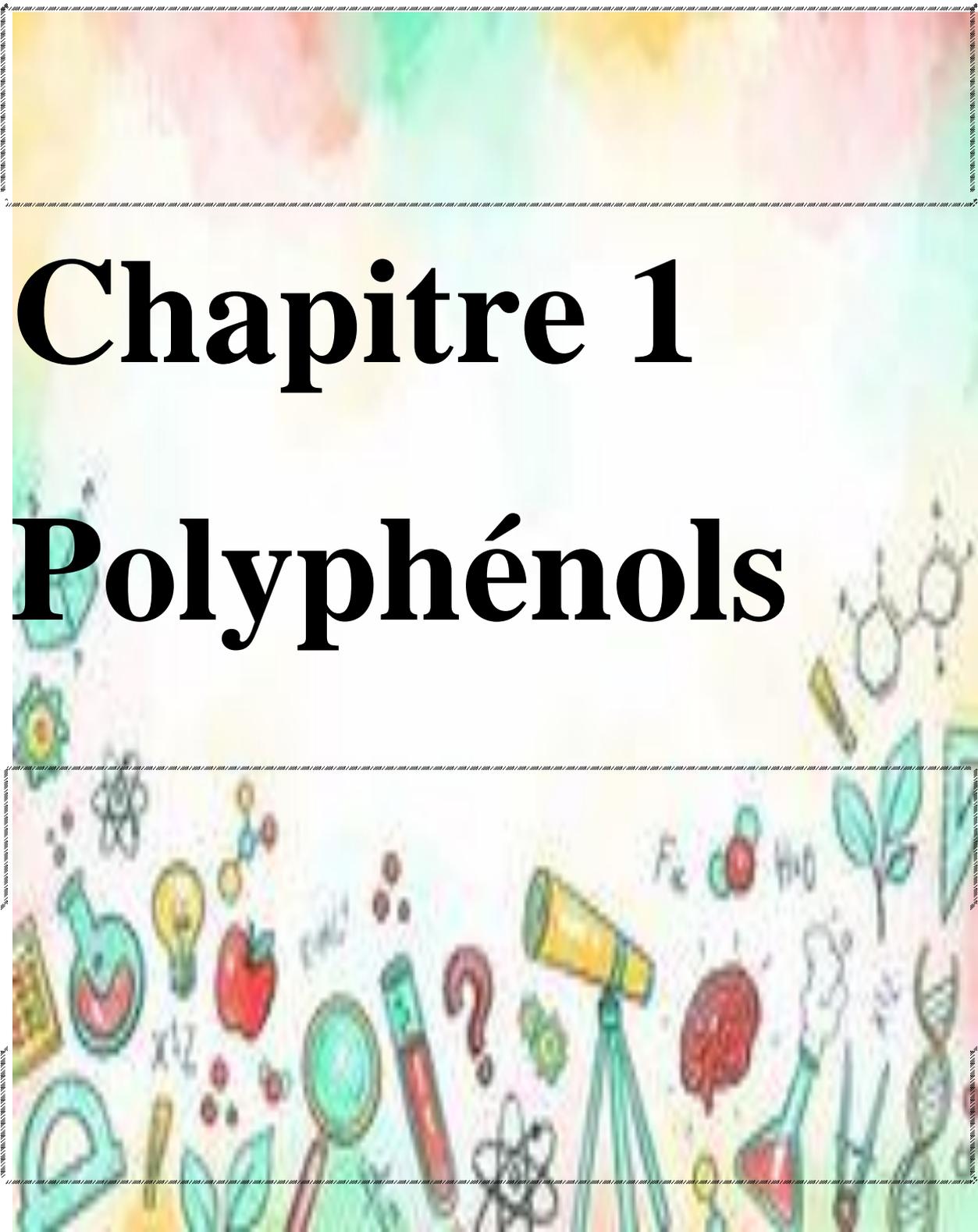
Plusieurs auteurs rapportent que la consommation quotidienne de fruits et légumes mélangés à des suppléments augmentent considérablement les taux sériques de pro-vitamines et de vitamines antioxydantes (β -carotène, vitamines C et E) et réduisent l'homocystéine et les marqueurs de stress oxydatif (**Esfahani et al., 2011; kalupahana et al., 2012**). Ces résultats soulignent les effets bénéfiques des composants alimentaires et permettent de soutenir davantage les

recommandations diététiques qui mettent l'accent sur les régimes riches en fruits et légumes pour la prévention des maladies chroniques dont l'obésité.

Les polyphénols alimentaires ont reçu une attention considérable de la part des nutritionnistes, des scientifiques de l'alimentation et des consommateurs en raison de leur rôle dans la santé humaine. La recherche des années précédentes appuie fortement le rôle des polyphénols dans la prévention des maladies dégénératives, en particulier les cancers, les maladies cardiovasculaires et les maladies neurodégénératives (**Milner et al., 1994; Del Rio et al., 2013**). Ils sont de puissants antioxydants qui complètent et s'ajoutent aux fonctions des vitamines et des enzymes antioxydantes comme défense contre le stress oxydatif causé par excès d'espèces réactives de l'oxygène (ROS)(**Williams et al., 2004; Dong et al., 2009**).

L'intérêt des polyphénols dans la lutte contre l'obésité est aussi mis en évidence par plusieurs études (**Boccellino et D'Angelo, 2020; Singh et al., 2020**).

Dans notre travail de Master, nous avons en premier lieu effectué une recherche bibliographique sur les polyphénols et leurs effets santé; puis en deuxième lieu, nous avons analysé quelques marqueurs redox chez les personnes témoins et les patients obèses, consommateurs ou non des polyphénols. Le but de cette partie pratique est de vérifier les effets des polyphénols sur le statut oxydant/antioxydant et de voir si ces molécules actives sont efficaces au cours de l'obésité.



Chapitre 1

Polyphénols

1. Les radicaux libres, le stress oxydatif et les antioxydants

1.1. Introduction

L'oxygène est vital pour les processus aérobie. Cependant, environ 5% de l'oxygène inhalé est converti en espèces réactives de l'oxygène (ROS) telles que l'anion Superoxyde ($O_2^{\cdot-}$), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et l'ion hydroxyle ($^{\cdot}OH$) par réduction univalente de l'oxygène (Harman,1993). Les ROS sont cependant une menace pour l'organisme, ces ROS sont cependant efficacement pris en charge par les systèmes antioxydants très puissants de la cellule sans aucun effet négatif. Lorsque l'équilibre entre la défense antioxydante est perdue, un stress oxydatif résulte (Thomas,1997). Ce stress oxydatif cause la détérioration oxydante des protéines, des lipides et de l'ADN. La génération des ROS est causée par une gamme différente de conditions de stress (Roberts et al., 2009). Des facteurs de stress chimiques, tels que les polluants organiques et inorganiques ainsi que certains facteurs de stress naturels peuvent avoir différents modes d'action, mais un effet commun à beaucoup d'entre eux est l'association avec les dommages d'oxydation des cellules (Avery,2001). Les différentes sources des espèces oxygénées sont représentés dans la figure 1.

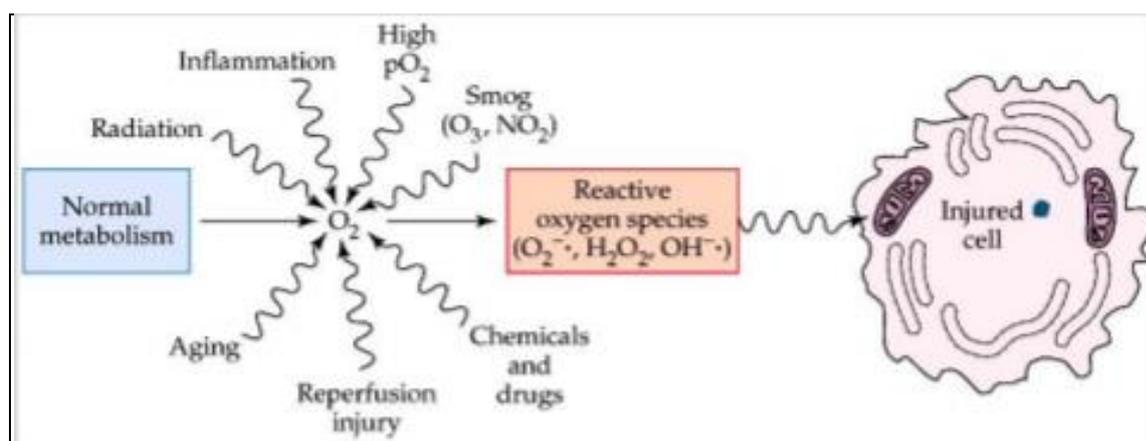


Figure 1 Source des espèces oxygénées réactives (Parks et Granger,1986)

1.2. Les radicaux libres

Les radicaux libres sont des composés caractérisés par une structure électronique par une structure électronique déséquilibrée qui leur confère une grande réactivité sur les constituants organiques et sur les structures cellulaires. Ils se forment de façon inévitable en parallèle au métabolisme énergétique et par une multitude d'autres voies. Ils favorisent habituellement le bon fonctionnement de l'organisme et la santé des mammifères, mais leur excès peut être néfaste. En dehors de toute situation pathologique, leur production est stimulée par toute situation de stress, en particulier par la manipulation maladroite ou brutale des animaux, par l'exercice physique, par le froid, par des niveaux d'alimentation excessifs ou par des

déséquilibres alimentaires. Ils peuvent alors atteindre des niveaux nuisibles pour la santé (Aurousseau, 2002). Les sources des radicaux libres sont représentés dans la figure 2.

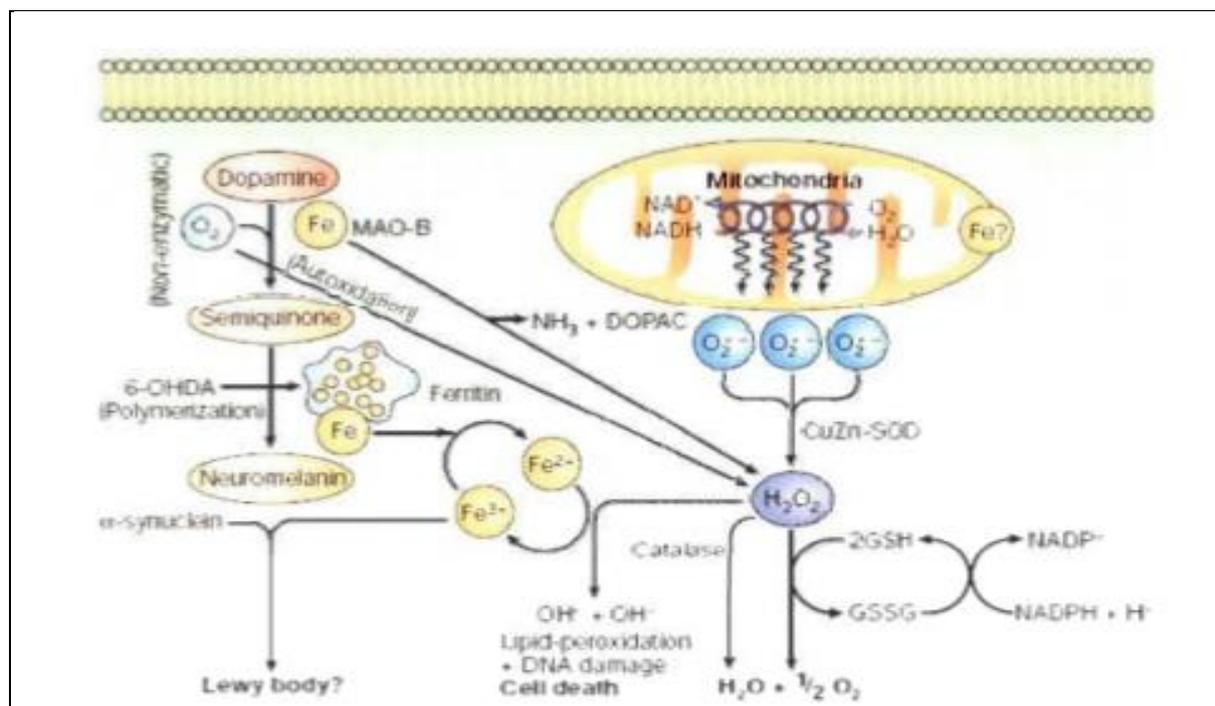


Figure 2 Résumé des sources de radicaux libres et des défenses antioxydantes de la cellule (Zecca et al., 2004).

1.3. Stress oxydatif

Le stress oxydatif est défini comme l'incapacité de l'organisme à se défendre contre l'agression des espèces oxygénées activées, suite à un déséquilibre lié, soit à une production accrue d'EOA, soit à une diminution de la capacité de défense antioxydante (Sies, 1991).

Les effets nocifs des radicaux libres RNS et ROS provoquent des dommages biologiques potentiels, soit le stress nitrosatif et le stress oxydatif, respectivement (Graves, 2012). Les ROS sont générés dans le métabolisme aérobie normal comme sous-produit ; cependant, quand le niveau est augmenté en cas de stress, cela peut causer des problèmes de santé graves (Rahal et Kumar, 2014). La mitochondrie est l'organe cellulaire prédominant dans la production de ROS (Inoue et al., 2003). Il génère de l'adénosine triphosphate (ATP) via une série de phosphorylation oxydative. Au cours de ce processus, un ou deux électrons des réductions au lieu de quatre réductions d'électrons d'oxygène sont produits, ce qui conduit ensuite à la formation de H_2O_2 ou O_2^- , et sont convertis en d'autres ROS (Inoue et al., 2003). La principale forme de RNS comprend l'oxyde nitrique (NO) et le peroxy-nitrite ($ONOO^-$). Lorsqu'un excès de NO est présent, cette réaction conduit à la formation de radicaux de dioxyde d'azote. Une

concentration plus élevée de NO conduit à la formation de N_2O_3 et cela se traduit généralement par une nitrosation (Graves, 2012). Le stress oxydant a plusieurs conséquences et est représenté dans la figure 3.

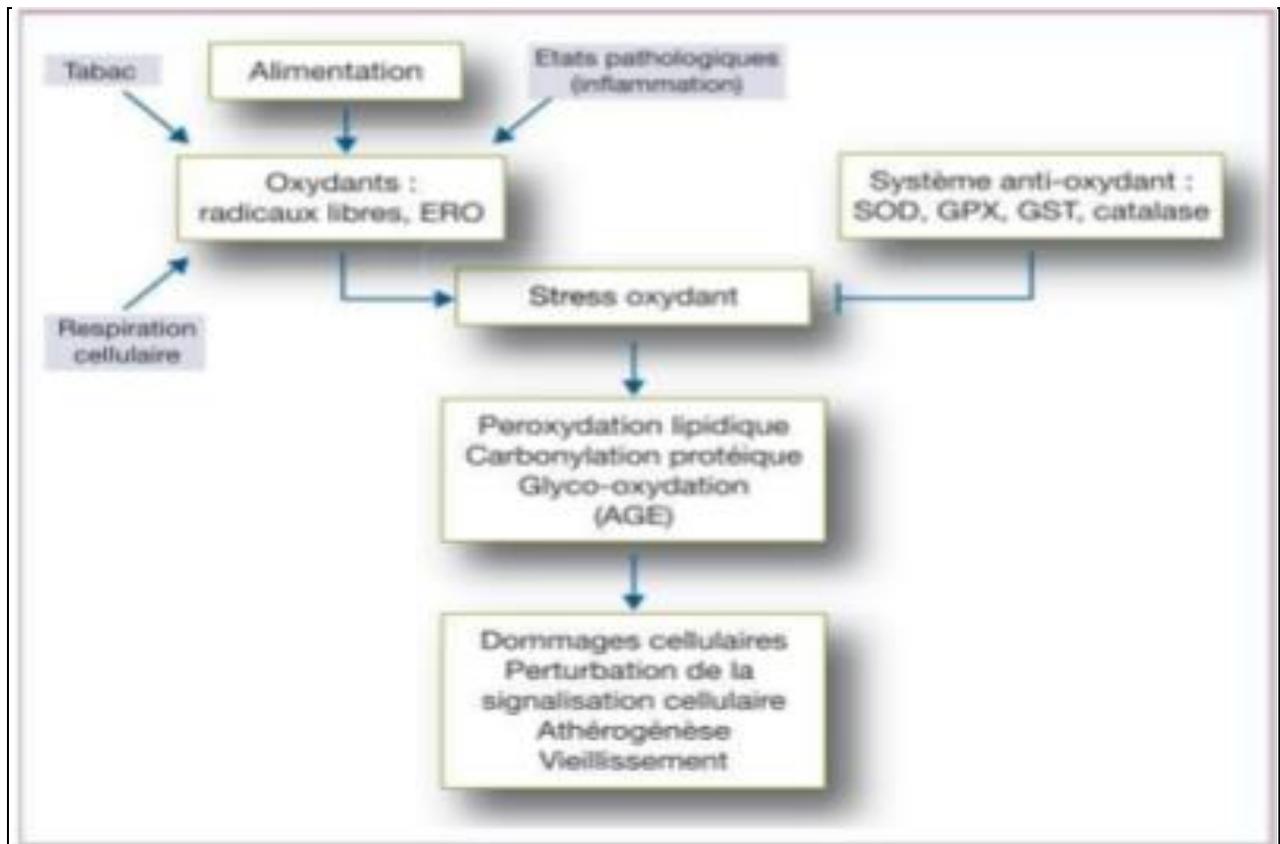


Figure 3 Principales conséquences du stress oxydant (Schienger et Luca ,2007).

1.4. Les antioxydants

Un antioxydant (AOX) est une molécule qui ralentit ou empêche l'oxydation d'autres substances chimiques à leur contact. L'oxydation fait partie d'une réaction d'oxydoréduction qui transfère des électrons d'une substance vers un agent oxydant. Cette réaction peut produire des radicaux qui entraînent des réactions en chaîne destructrices. Les antioxydants sont capables d'arrêter ces réactions en chaîne en se réduisant avec les radicaux et annulant ainsi leur action. Ces propriétés se trouvent beaucoup dans les familles des thiols et des phénols. Les êtres vivants ont, en majorité besoin de dioxygène pour assurer leur existence alors que l'oxygène peut produire des radicaux libres qu'on appelle aussi des espèces réactives de l'oxygène (ROS, pour réactive oxygène species) toxiques pour l'intégrité de la cellule (Desmier, 2016). C'est notamment le cas au niveau des mitochondries d'une cellule. Cependant, l'organisme possède un système d'antioxydants et d'enzymes qui agissent

ensemble pour empêcher l'endommagement des composants des cellules comme l'ADN, les lipides et les protéines (Latino-Martel et al., 2007). Les différents antioxydants et leurs systèmes sont représentés dans les figures 4 et 5.

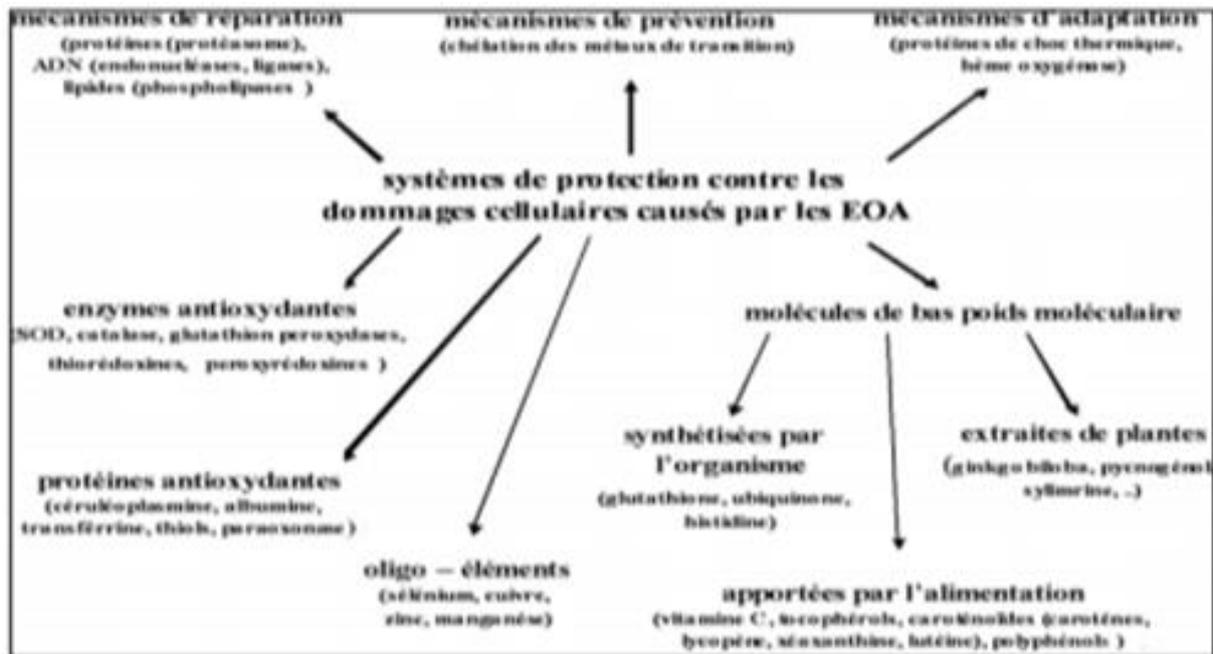


Figure 4 Réseaux des antioxydants (Kohen et Nyska, 2002)

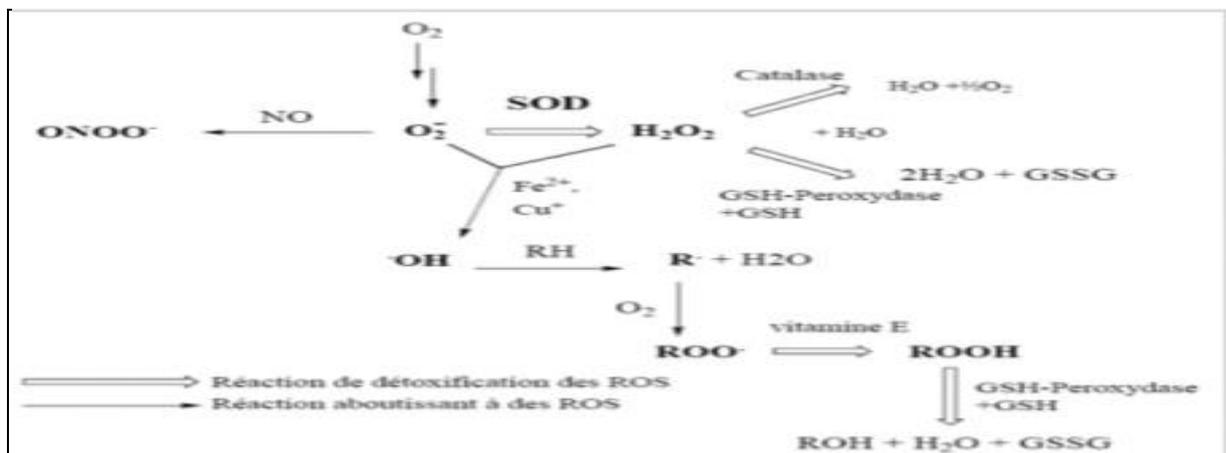


Figure 5 Schéma général des systèmes antioxydants (Dobis et al., 2008)

2. Les polyphénols

2.1. Définition

Les polyphénols sont des composés naturels synthétisés exclusivement par les plantes, avec des caractéristiques chimiques liées aux substances phénoliques et à fortes propriétés antioxydantes.

Ces molécules ou classes de substances sont principalement présentes dans fruits, thévert, légumes et grains entiers (**Singla et al., 2019**). En détail, les polyphénols sont un groupe bien connu de composés phénoliques, systèmes caractérisés par au moins deux cycles phényle et un ou plus de substituant hydroxyle (**Han et al., 2007**). Les polyphénols sont des métabolites végétaux secondaires principalement connus pour leurs propriétés antioxydantes, leur utilisation en tant qu'additifs alimentaires dans l'alimentation des animaux de ferme devient de plus en plus populaire car ces derniers sont particulièrement exposés au stress oxydatif qui se traduit par une lipoperoxydation des produits finaux. Pour cette raison, il est essentiel de préserver la qualité et la sécurité des viandes et produits laitiers en atténuant la détérioration oxydative. De plus, les polyphénols présentent l'avantage d'être plus acceptables pour les consommateurs que leurs homologues synthétiques, car ils sont considérés comme « non toxique ». Dans une revue sur plusieurs études axées sur l'alimentation et la supplémentation en polyphénols des monogastriques et des ruminants, ainsi que leur adjonction directe aux viandes et produits laitiers, un accent particulier a été émis sur leurs effets antioxydants sur le produit final (**Serra et Salvatori, 2021**).

2.2. Biosynthèse des polyphénols

Les voies de biosynthèse des polyphénols comprennent les voies métaboliques de l'acide shikimique et du phénylpropanoïde (**Chen et al., 2018**). Les polyphénols des espèces de salvia sont principalement produits par la voie métabolique des phénylpropanoïdes (**Kallscheuer et al., 2017; Zhou et al., 2017; Schenck et al., 2018**). La plupart des dérivés ont des structures de base similaires (**Liu, 2011**). La phénylalanine et la tyrosine sont des composés précurseurs de la voie métabolique des phénylpropanoïdes, et leurs voies de biosynthèse constituent deux branches parallèles de cette voie, qui impliquent cinq enzymes limitantes (**Neta et al., 2015; Huang et al., 2019**). Les enzymes sont la phénylalanine ammonia-lyase « PAL ; un régulateur clé ; enzyme du métabolisme des plantes », l'acide cinnamique-4-coumarate coenzyme A (COA) ligase « une enzyme régulatrice clé de la branche phénylalanine », la tyrosine aminotransférase « la première enzyme clé et enzyme limitante dans la voie du métabolisme

de la tyrosine », et l'acide rosmarinique synthase « enzyme clé de la synthèse catalytique » (Ma et al., 2015).

Les acides phénoliques des espèces de salvia sont des dérivés de l'acide caféique, qui sont principalement formés par estérification de l'acide caféique avec du danshensu (Zhao et al., 2004; Jiang et al., 2005). L'acide caféique appartient à la classe des acides phénylpropioniques (Zeng et al., 2012). Le composé précurseur de l'acide caféique est la phénylalanine, qui produit de l'acide caféique par l'action des enzymes PAL et C4H.

Il joue un rôle central dans la voie métabolique des phénylpropanoïdes et est un composé précurseur de l'acide rosmarinique (Ma et al., 2015). Des études ont émis l'hypothèse que, dans la principale voie de synthèse de l'acide rosmarinique, l'acide caféique est d'abord catalysé en caféoyl COA. Par la suite, le caféoyl COA et 4-hydroxyphényllactique sont catalysés par l'hydroxycinnamoyl'COA ; hydroxyphényl lactate hydroxycinnamoyl transférase « acide rosmarinique synthase (RAS) » pour générer du caféoyl-4- acide hydroxyphényllactique (caféoyl-40-HPLA).

Enfin, il est catalysé par le CYP98A14 en acide rosmarinique (Xu et al., 2016). L'acide salvianolique E est formé par l'acide rosmarinique sous l'action d'enzymes et d'autres réactions, puis transformé en acide salvianolique B et d'autres composés. Cette observation suggère que l'acide rosmarinique est de base d'une série d'acides phénoliques complexes, tels que les acides salvianoliques (Sundram et al., 2010; Zeng et al., 2016). La synthèse de l'acide rosmarinique a une grande importance pour la formation de composés phénoliques complexes (Liu, 2011). De plus, la voie métabolique des phénylpropanoïdes est une importante voie en amont pour produire des flavonoïdes « par exemple , des anthocyanes, des flavonoïdes et des iso flavonoïdes » (Pandey et al., 2016; Xing, 2015). La voie biosynthétique des acides phénoliques chez les espèces de Salvia est illustrée dans la figure 6.

et les pratiques horticoles. Les polyphénols sont les principaux composés actifs présents dans les thés. Les catéchines sont les principaux composés polyphénoliques du thé vert, qui comprennent l'épigallocatechine-3-gallate « EGCG », l'épigallocatechine, l'épicatéchine-3-gallate et l'épicatéchine, les gallocatéchines et le gallate de gallocatéchine. L'EGCG est la catéchine prédominante et la plus étudiée du thé vert. Il existe de nombreuses preuves issues de cultures cellulaires et d'études animales que les polyphénols du thé ont des effets bénéfiques contre plusieurs maladies pathologiques, notamment le cancer, le diabète et les maladies cardiovasculaires, les composés polyphénoliques présents dans le thé noir comprennent les théaflavines et les théarubigines. Les études récentes documentent le rôle des polyphénols du thé dans la prévention du cancer, du diabète, des maladies cardiovasculaires et neurologiques (Khan et Mukhtar, 2018).

2.4. Classification des polyphénols

Les polyphénols comprennent un grand groupe de plus de 8000 composés différents, les groupes hydroxyle phénoliques étant la caractéristique structurelle commune. Dans la nature, les polyphénols se trouvent généralement conjugués à des sucres et des acides organiques et, selon le nombre de cycles aromatiques et leur affinité de liaison pour différents composés, peuvent être divisés en trois classes, les flavonoïdes, les non flavonoïdes et les tanins (Lipinski, 2017).

2.4.1. Flavonoïdes

Les flavonoïdes constituent le plus grand groupe de polyphénols avec plus de 4000 composés identifiés et partagent comme structure commune deux cycles benzéniques reliés par trois atomes de carbone formant un hétérocycle oxygéné (Jasinski et al., 2009; Fraga et al., 2010). En fonction du type d'hétérocycle, les sous-classes de flavonoïdes suivantes peuvent être distinguées: les flavonols, les flavones, les flavanols, les flavanones, les anthocyanes et les isoflavones (Gessner et al., 2016); ils sont représentés dans la figure 7. Le groupe des flavonoïdes est responsable de la coloration rouge, bleue et jaune des plantes. On les trouve principalement dans les oignons, les poireaux, le soja, les baies et le thé (Jasinski et al., 2009; Landete, 2013).

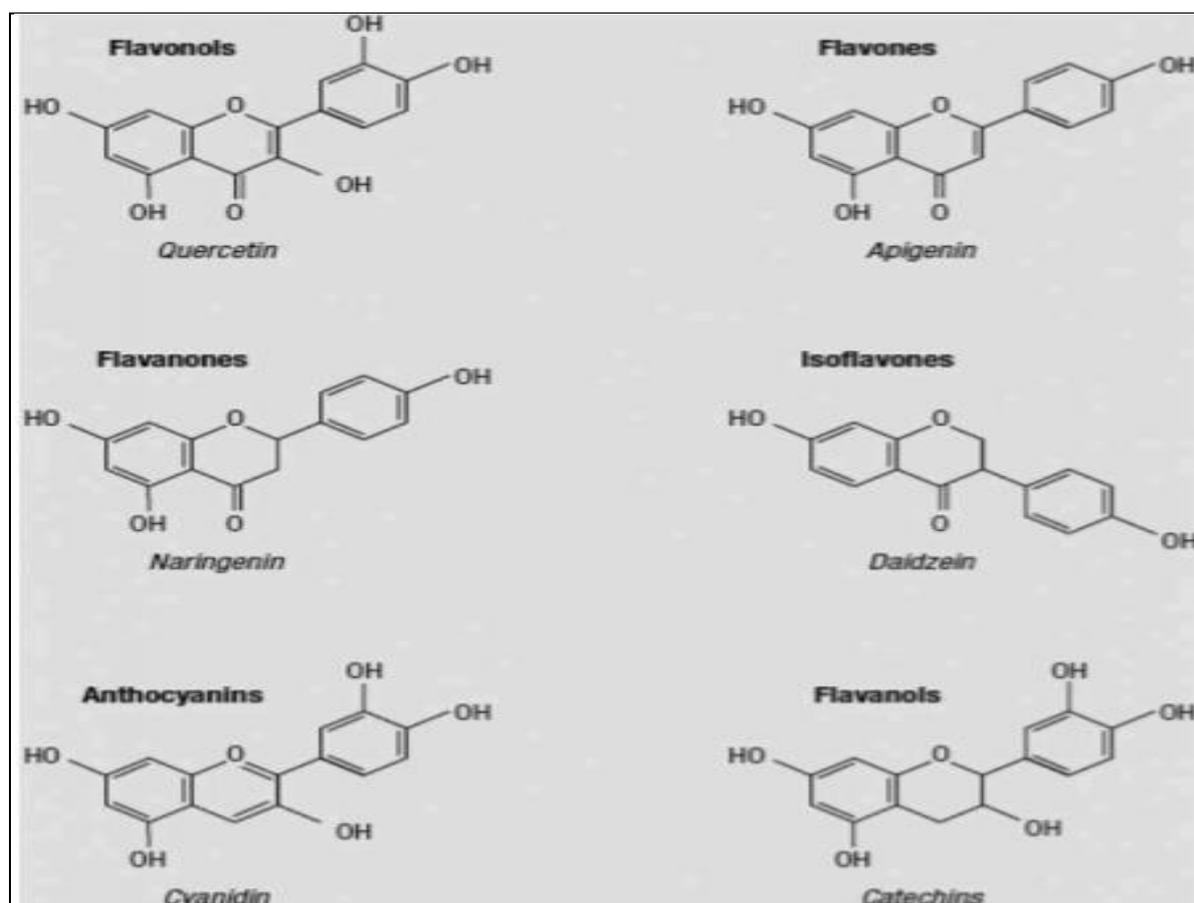


Figure 7 Les sous classe de flavonoïdes (Archivio et al.,2007)

2.4.1.1. Flavanols

Les flavanols sont les flavonoïdes les plus omniprésents dans les aliments, représentant, par exemple, la classe la plus abondante dans les graines de baies de raisin (Alcalde-Eon et al., 2014; Liang et al., 2014). Certains des plus flavanols bien connus et recherchés « sous la forme aglycone » sont le kaempférol et la quercétine. Fait intéressant, ces composés peuvent exister dans plus de 340 et 270 formes glycosidiques respectivement (Tsao, 2010).

2.4.1.2. Flavones

Du point de vue structurel, les flavones sont dépourvues de groupe hydroxyle en position 3. Ce groupe de flavonoïdes dérive de deux flavanones, la naringénine et la pinocembrine, qui sont synthétisés à partir de la condensation d'une molécule d'hydroxycinnamoyl-coenzyme A et trois molécules de malonyl-coenzyme A. Les flavones peuvent être trouvées dans toutes les parties des plantes, au-dessus et au-dessous du sol, dans les organes végétatifs et génératifs, tels que la tige, les feuilles, les bourgeons, écorce, bois de cœur, épines, racines, rhizomes, fleurs, fruits, graines, ainsi que dans les racines et les feuilles exsudats ou résine (Singh et al., 2014).

2.4.1.3. Flavanols

Les flavanols existent à la fois sous forme monomère « catéchines » et sous forme polymère (proanthocyanidines). Les sources les plus riches en catéchines sont le chocolat et le thé vert « une infusion de thé vert contient jusqu'à 200 mg de catéchines » (Day et al., 2001). De plus, ils se trouvent dans de nombreux fruits, en particulier dans la peau des raisins, pommes et myrtilles (Tsao et al., 2003). Flavanols aussi sont des monomères « catéchine et épicatechine », leurs dérivés « par exemple ,les gallocatéchine » sont les principaux flavonoïdes des feuilles de thé et des fèves de cacao »chocolat » (Si et al., 2006; Prior et al., 2001).

2.4.1.4. Flavanones

Cette classe de flavonoïdes peut se présenter sous forme de glycosides O ou C et est abondante dans les agrumes, fruits et pruneaux (Khan et al.,2004). Contrairement aux flavonols et aux flavones, avec le groupe carbonyle au en position C4, le cycle hétérocyclique des flavanones a un cycle saturé chaîne à trois carbones sans groupe hydroxyle en position C3. Ils sont caractérisés par un grand nombre de substituants dérivés « par exemple, flavanones prénylées et benzylées flavanones » en raison de leurs modèles de substitution uniques (Reis-Giada,2014).

2.4.1.5. Anthocyanes

Les anthocyanes représentent l'un des groupes de pigments responsables de la couleur chez certains fruits et fleurs (Cavalcanti et al., 2011; Zhang et al.,2015). Ils dérivent de la liaison des anthocyanidines dans un ou plusieurs des unités glycosidiques , qui peuvent être liées à l'anthocyanidine par une liaison α ou β . Les sucres rencontrés dans les anthocyanes peuvent être des hexoses « glucose et galactose » et des pentoses « xylose ,arabinose » (Osorio et al.,2012). Les molécules d'anthocyanes sont instables et facilement dégradées (Reque et al.,2014) par la température ,le PH ,la lumière , l'oxygène , les solvants ,les ions métalliques, l'acide ascorbique , les sulfites et enzymes (Calvalcant et al., 2011; Castaneda –Ovando, 2009).

2.4.1.6. Isoflavones

Les isoflavones « famille des phytoestrogènes » sont un groupe d'hétérocycles oxygénés composés (Xiao et al.,2009). Ils sont pour la plupart retrouvés dans la famille des plantes légumineuses, comme les haricots, en particulier le soja. Le rôle des isoflavones a un impact important sur la santé humaine. La génistéine et la daidzéine sont les deux principales isoflavones présentes dans le soja avec la glycéine, la biochanine A et la formononétine (Wang et al., 1994; Mazur,1998).

2.4.2. Les non flavonoïdes

Les non flavonoïdes comprennent les acides phénoliques, les stilbènes et les lignanes. La classe principale de ce groupe est représentée par les acides phénoliques principalement des dérivés d'acide benzoïque et d'acide cinnamique. Ces molécules existent rarement sous leur forme libre mais sont le plus souvent couramment trouvées en conjugaison avec d'autres polyphénols, glucose, acide quinique ou composants structuraux de la plante d'origine (Chang et al., 2005). Les lignanes représentent une classe de non flavonoïdes comprenant deux motifs propylbenzène (C6-C3) liés entre eux entre les positions β en C8 des chaînes latérales du propane. Les positions C9 et C9' des lignanes sont substituées selon différents modèles, ce qui entraîne une large gamme de formes structurales différentes. Pour cette raison, les lignanes sont classés en huit sous-groupes, dont le furane, le dibenzylbutane, et aryltétraline (Willför et al., 2006; Suzuki et al., 2007).

Les lignanes se trouvent dans les légumineuses, les graines et les huiles végétales. On les trouve principalement sous leurs formes libres, tandis que la structure glycosylée n'est pas abondante (Axelson et al., 1982; Macrae et al., 1984).

2.4.2.1. Acides phénoliques

Ces composés sont constitués d'un cycle benzénique lié à un groupe carboxylique ou à un acide propénoïque, générant respectivement des acides benzoïques et des acides cinnamiques. Les acides hydroxybenzoïques sont des composants de structures complexes telles que les tanins hydrolysables « par exemple, les gallotanins et ellagitanins ». Les acides hydroxycinnamiques, rarement trouvés sous forme libre, sont plus communs que les acides hydroxybenzoïques et se composent principalement de l'acide coumarique, caféique, férulique et acides sinapiques (Oroian, 2015).

Les fruits et légumes contiennent de nombreux acides phénoliques libres. Dans les céréales et les graines – en particulier dans le son ou la coque, on trouve les acides phénoliques sous forme liée (Kim et al., 2006; Chandrasekara et al., 2010). La figure 8 représente les deux acides phénoliques.

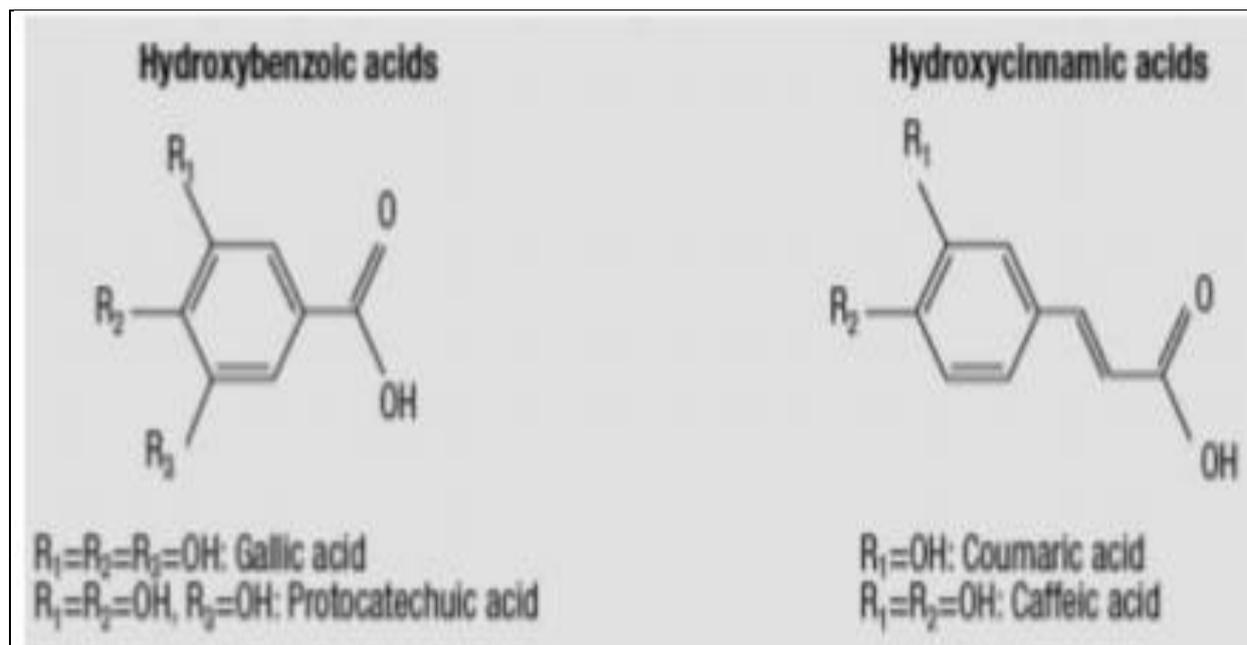


Figure 8 Structure générale des acides phénoliques (Archivio , 2007).

2.4.2.2. Lignanes

Ces composés phénoliques sont formés de deux motifs phénylpropane. Leslignanes sont métabolisé en entrodinol et en entérolactone par la microflore intestinale. L'alimentation la plus riche est la graine de lin, qui contient du sécoisolaricirésinol et de faibles quantités de matairesinol (El Gharras, 2009).

2.4.2.3. Stilbenes

Ces composés présentent deux cycles aromatiques liés par un pont éthane, et existent sous forme monomère « resvératrol, oxyresvératrol » et oligomères de stilbènes « gradateurs, trimères ou polymères de resvératrol »ou d'autres stilbènes « par exemple epsilon-viniférine, pallidol » (Charles, 2013).

Le resvératrol, le ptérostilbène et le piceatannol resprésentent les plus importants de la classe des stilbènes et appartiennent à des phytoalexines puisqu'elles sont synthétisées dans les plantes en réponse à une infection fongique ou à d'autres facteurs environnementaux stress (Jiang et al., 2011; Siddiqui et al., 2015; Seyed et al., 2016).

2.4.3. Tanins

Selon leur structure ,les tanins peuvent être largement divisés en deux classes de macromolécules ,appelées tanins hydrolysables et tanins condensés. Les tanins hydrolysables contiennent un noyau central d'alcool polyhydrique tel que le glucose et des groupes hydroxyle ,qui sont estérifiés partiellement ou totalement par l'acide gallique

« gallotanins »ou acide hexahydroxydiphénique(Chung, 1998). En plus de leur caractère astringent,ils ont une importante activité antioxydante (Oroian, 2015).

2.5. Les polyphénols au centre de notre alimentation

Parmi les scientifiques, la classification la plus acceptée est une séparation en classes selon leur structure chimique. Les principales classes de polyphénols sont les flavonoïdes ,les acides phénoliques, les stilbènes , les lignanes et les tanins (Mocanu et al., 2015). Les principales sources de polyphénols sont les fruits tels que les baies , les raisins ,les agrumes ,les abricots , pommes , prunes,cerises , pêches et fruits tropicaux (Li et al., 2014; Ruhul amin et al.,2009). D'autres sources importantes sont les boissons populaires telles que le thé vert et noir , les jus de fruits, le café ,le vin rouge ,le cacao et la bière ainsi que diverses graines,céréales et noix (Mocanu,1998; Frescoet al., 2010; Weichselbaum et al., 2010; Mocanu et al., 2015).

Parmi les légumes, on trouve fréquemment des polyphénols dans les oignons, lesépinards, le brocoli, le chou-fleur,l'artichaut, latomate, lesharicots, lesoja, les carottes, les câpres et olives (Duthie, 2000; Fresco et al., 2010; Weichselbaum et al., 2010; Mocanu et al., 2015).

Différentes épices et herbes comme le clou de girofle ,le curcuma , le céleri , le persil , la menthe , le romarin ,le thym , la sauge , l'aneth ,le curry et le gingembre contiennent également des niveaux élevés de polyphénols (Fresco et al., 2010; Weichselbaum et al., 2010; Pérez-Jiménez et al.,2010; Mocanu et al., 2015).

La classification des polyphénols naturels est donnée dans le Tableau 1.

Tableau 1 La classification des polyphénols naturels (Rothwell et al., 2007; Lecci et al.,2014)

Class	Subclass	Examples of Compounds	Source
Phenolic acids	Hydroxycinnamic acids	Curcumin Caffeic acid Ferulic acid	Fruit and cereals
	Hydroxybenzoic acids	Gallic acid Protocatechuic acid Vanillic acid	Onion, raspberry, blackberry, strawberry
Favonoïdes	Flavonols	Kaempferol, Quercetin, Myricetin	Onions, tea, lettuce, broccoli, apples
	Flavanones	Naringenin, Hesperetin	Oranges, grapefruits
	Flavanols	Gallocatechin Catechins	Tea, red wine, chocolate
	Isoflavones	Genistein, Glycitein, Daidzein	Soybeans, legumes
	Anthocyanins	Pelargonidin, Delphinidin, Malvidin	Blackcurrant, strawberries, red wine, chokeberry
	Flavones	Apigenin, Luteolin,	Parsley, celery, red pepper, lemon, thyme
Stilbenes		Resvertrol	Red wine
Lignans		Pinoresinol, Lariciresinol, Secoisolariciresinol, Sesamin	Flax seed, sesame seed, red wine

2.6. Propriétés chimiques des polyphénols

En raison de leur composition, les composés polyphénoliques peuvent être différenciés en acides phénoliques, flavonoïdes, stilbènes et lignanes (Colomer et al., 2017). Les acides phénoliques sont l'un des principaux composants actifs (Tohma et al., 2016). Les flavonoïdes sont des grands groupes de composés de deux cycles benzéniques reliés par une chaîne tri-carbonée ou hétérocyclique (Wang et al., 2018). Les flavonoïdes peuvent apparaître sous deux formes : libre-aglycones, ou sous forme de β -glycosides « combinaison d'aglycone avec la partie sucre » (Wang et al., 2018). Les aglycones de la plupart des flavonoïdes sont plus hydrophobes que leurs glycosides (Farhadi, 2018).

Ils peuvent pénétrer les membranes biologiques des entérocytes par transport passif (Farhadi, 2018). La présence d'un substituant glycosidique dans la molécule flavonoïde provoque une augmentation de sa masse et son hydrophilie, qui limite son absorption par diffusion (Fang et al., 2017). Les composés flavonoïdes qui n'ont pas été absorbés dans le tube digestif supérieur atteignent le gros intestin où ils sont modifiés par des enzymes bactériennes (Mourot et al., 2018). Ces composés peuvent être métabolisés par la β -glucosidase, l' α -rhamnosidase, et la β -galactosidase, synthétisée par les bactéries (Oteiza et al., 2018). Les aglycones flavonoïdes résultants peuvent être absorbés dans le gros intestin ou encore métabolisés (Rowland et al., 2018). En raison du métabolisme, de nombreux composés phénoliques de faible poids moléculaire tels que les acides phénylacétique et phénylpropanoïque se forment ainsi (Tomas-Barberan et al., 2016).

Les propriétés antioxydantes des polyphénols sont liées à la présence de nombreux groupes hydroxyles, et grâce à cette caractéristique ils protègent les plantes des actions des radicaux libres. Il existe deux mécanismes d'action antioxydante des polyphénols. La réaction des polyphénols avec les radicaux conduit à la formation d'un radical phénol qui, en raison d'une faible réactivité, ne menace pas les cellules (Leopoldini et al., 2011). Les propriétés antioxydantes des composés polyphénoliques résultent de la capacité de chélation des métaux (Wang, 2009). Les métaux de transition « en particulier le fer et le cuivre » sont des éléments présents et jouent un rôle important dans le fonctionnement des cellules. Ces métaux sont impliqués dans la réaction de fenton (Brillas, 2009), qui se compose de deux étapes. La première est la réaction entre le métal et le peroxyde d'hydrogène formant un radical hydroxyle. Ensuite, la réduction du métal oxydé par l'anion Superoxyde a lieu (Trujillo et al., 2006). Le radical hydroxyle formé est une forme réactive de l'oxygène qui réagit avec la plupart des composés présents dans la cellule, par exemple les protéines, les acides gras, les

acides nucléiques ou les petits métabolites (**Ajiboye et al.,2016**). Les polyphénols inhibent l'activité des oxydases qui catalysent la formation d'eau ou peroxyde d'hydrogène (**Zhang et al.,2016**). Cependant dans des situations spécifiques,ils peuvent montrer une action prooxydase via la réduction de métaux de transition qui permet la catalyse de la réaction de fenton (**Zhou et al., 2016**).

2.6. Biodisponibilité des polyphénols

Les propriétés biologiques des polyphénols dépendent de leur biodisponibilité. Preuve indirecte de leur absorption par la barrière intestinale est l'augmentation de la capacité antioxydante du plasma après la consommation d'aliments riches en polyphénols. Cela est observé pour un large éventail de denrées alimentaires telles que le thé (**Serafini et al., 1996; Van het Hof et al.,1997**), ou cassis et jus de pomme (**Young et al.,1999**).Des preuves plus directes sur la biodisponibilité de quelques composés phénoliques ont été obtenues en mesurant leurs concentrations dans le plasma et l'urine après l'ingestion de composés purs ou de denrées alimentaires dont la teneur en composés d'intérêt est connue (**Fuhr et Kummert,1995**).

Une grande partie des polyphénols ingérés « 75 à 99% » n'est pas trouvé dans les urines. Cela implique qu'ils n'ont pas été absorbés à travers la barrière intestinale, absorbés et excrétés dans la bile ou métabolisés par la microflore colique .Seules de très rares mesures de l'absorption intestinale des polyphénols chez l'homme sont disponibles. La moitié de la quantité de quercétine contenue dans les oignons ingérés par des volontaires ont été absorbés dans l'intestin grêle (**Hollman et al.,1995**). Le niveau d'absorption de la rutine, un rhamnoglucoside de la quercétine,représentait la moitié à un tiers de celui de la quercétine ; ceci est du à la déglycosylation nécessaire par la microflore intestinale et à l'absorption préalable à travers la barrière du côlon (**Hollman et al.,1997**).

Les polyphénols existent dans les aliments et les boissons sous diverses formes chimiques qui déterminent leur absorption intestinale. La structure chimique influence également les réactions de conjugaison avec les groupements méthyle, sulfate ou glucuronide et la nature et les quantités de métabolites formés par la microflore intestinale absorbés au niveau du colon.Comprendre les facteurs structurels qui influencent l'absorption et le métabolisme est essentiel pour déterminer les polyphénols qui sont mieux absorbés et qui conduisent à la formation de métabolites actifs connus. Certaines classes de polyphénols,tels que les flavonols, les isoflavones, les flavones et les anthocyanines sont généralement glycosylées .Le sucre lié est souvent le glucose ou le rhamnose mais peut aussi être le galactose,l'arabinose,

le xylose, l'acide glucuronique ou autres sucres (Harborne,1994). La figure 9 représente la biodisponibilité des polyphénols et la figure 10 représente la biodisponibilité des flavonoïdes.

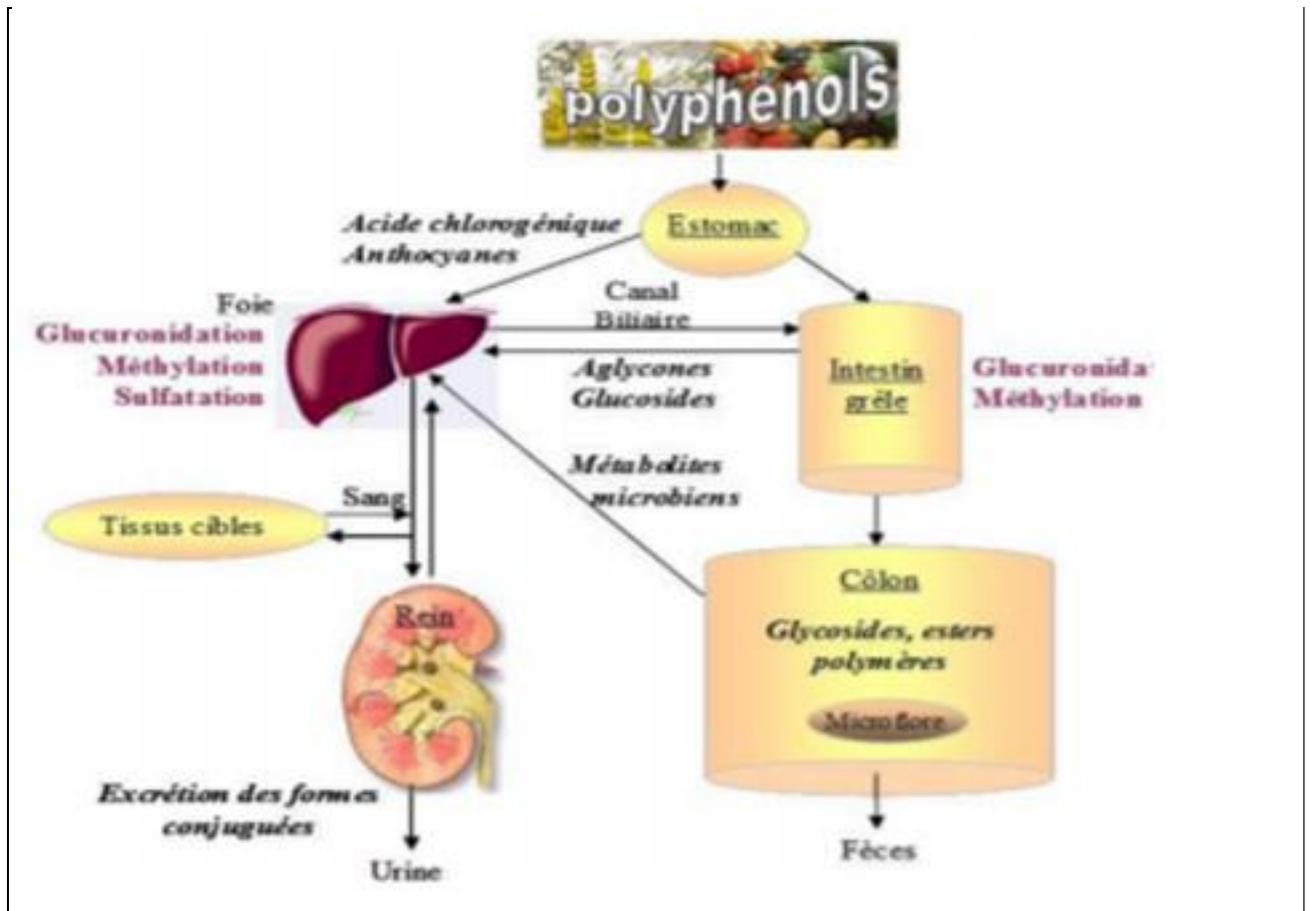


Figure 9 Schéma général de la biodisponibilité des polyphénols (Spencer et al.,2004 ; Manach et al., 2006).

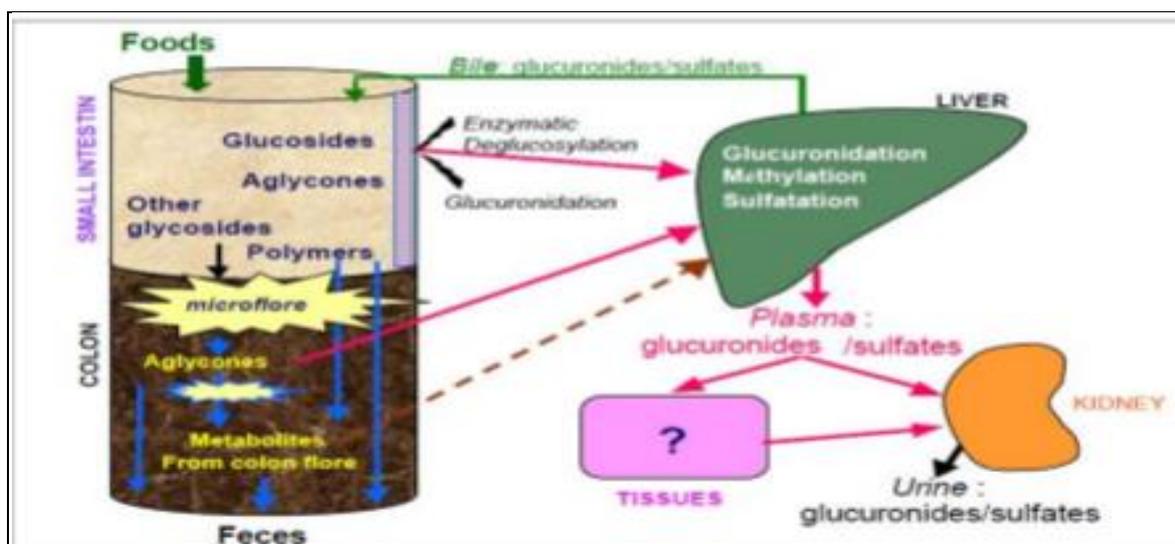


Figure 10 Biodisponibilité des flavonoïdes (Rock, 2006)

1. Intérêts thérapeutiques des polyphénols

Les polyphénols ont été déterminés pour réduire la morbidité et /ou ralentir la progression de maladies cardiovasculaires, neurodégénératives et cancéreuses. Le mécanisme d'action des polyphénols sont connus pour diminuer le niveau de réactif espèces d'oxygène dans le corps humain. En dehors de cela, les propriétés bénéfiques pour la santé des polyphénols végétaux comprennent des effets anti-inflammatoires, anti-allergiques, anti-athérogènes et anti-mutagènes (Ellis et al., 2011). Les propriétés antioxydantes des polyphénols résident dans leur capacité à neutraliser les radicaux libres et la chélation des métaux de transition. Ils neutralisent ainsi l'initiation et la propagation des processus oxydatifs (Huber et al., 2016).

1.1 Polyphénols et maladies cardiovasculaires

Un facteur clé de la mortalité dans les pays développés sont les accidents vasculaires cérébraux et les maladies coronariennes (Geneva et al., 2009). L'initiation, la propagation et le développement des maladies cardiovasculaires sont régis par des facteurs environnementaux et génétiques. Les caractéristiques impliquées dans la prévalence des maladies cardiovasculaires sont l'activité physique, le tabagisme, l'apport en graisses saturées (Kim et al., 2016; Kilnder et al., 2016). Il est difficile de trouver le facteur unique dans ce groupe complexe qui est responsable de ces maladies, un large éventail d'études épidémiologiques et d'essais sur l'homme ont démontré qu'une alimentation riche en polyphénols, comme le thé, les légumes, les fruits et le cacao, a une plus grande chance de sécurité cardiaque (Mink et al., 2007; Du et al., 2015). Une corrélation inverse a été trouvée entre les maladies coronariennes et la consommation de flavanols, de flavonols et de flavones (Arts, 2005). Le taux de décès liés aux maladies cardiovasculaires a été réduit avec l'ingestion de flavanones et d'anthocyanes (Mink et al., 2007). Un débat demeure sur les polyphénols les plus efficaces en référence aux maladies cardiovasculaires. Les flavonoïdes trouvés dans le cacao et le soja présentent des résultats favorables sur les maladies cardiovasculaires (Hooper et al., 2008). Le potentiel antioxydant des polyphénols est lié aux propriétés cardio-protectrices de ces composés; car une pression artérielle réduite (Erlund et al., 2008; Desch et al., 2010) avec une fonction améliorée des tissus endothéliaux (Heiss et al., 2007; Grassi et al., 2009), et l'agrégation des plaquettes est inhibée (Keevil et al., 1998) par la réduction de l'oxydation des lipoprotéines de basse densité (Mathur et al., 2002) et en abaissant la réponse de inflammation (Scharamm et al., 2003). Une alimentation riche en flavanols contenant du cacao réduit l'incidence des maladies cardiovasculaires, de l'hypertension (Valdés et al., 2015) et abaisse la tension artérielle (Taubert et al., 2007; Desch et al., 2010). Des rapports ont révélé que l'augmentation de la fréquence de consommation de thé noir réduit le risque d'hypertension

artérielle (**Yang et al.,2004**). Les raisins pourpres ,le thé et le cacao ont des effets bénéfiques sur la santé cardiaque (**Hodgson et al., 2005; Whelan et al.,2004**). Un mécanisme d'action pour les bienfaits des polyphénols sur la santé cardiaque comprend la capacité de modifier l'activité d'une enzyme , l'oxyde nitrique synthase et son niveau et la biodisponibilité de l'oxyde nitrique pour l'endothélium (**Appeldoorn et al., 2009; Schmitt et al., 2009**).Des enquêtes ont révélé que la relaxation dépendante de l'endothélium a été observé par la consommation de polyphénols (**Fitzpatrick et al., 1995; Woodman et al., 2004**).Le café, le cacao , le thé noir et le jus de raisin violet sont tous associés à l'inhibition chronique ou aiguë de l'agrégation et de l'activation des plaquettes (**Freedman et al., 2001**). Les lésions vasculaires, liées à l'âge peuvent être prévenues par les flavanols et les flavonols (**Kim et al., 2010**).

1.2. Polyphénols et cancer

Le cancer est lié à un groupe de maladies associées à une altération du contrôle de la croissance cellulaire et du métabolisme (**Hanahan et al.,2000**). En fait, le contrôle de la prolifération cellulaire déséquilibrée est une caractéristique essentielle des cellules cancéreuses. Toute molécule capable d'inhiber la prolifération des cellules cancéreuses pourrait être utilisée comme agent chimiopréventif (**Guo et al., 2009**). Il existe de nombreux types de cancer différents , par exemple , le cancer du sein « principalement chez les femmes » , du poumon , colorectal et de la prostate. Au cours des années précédentes, les études cas-témoins sur la consommation des fruits et légumes montrent une relation inverse avec la progression de plusieurs types de cancer,dont le cancer de la prostate et le cancer colorectal (**Franceschi et al.,1998; La vecchia et al.,1999**). Il existe une contradiction entre certaines études qui n'ont signalé aucune réduction des cancers de la vessie ,du pancréas et de l'estomac, et l'incidence des cancers dus à la consommation de fruits et légumes (**Inoue et al., 2001; Rieger christ et al.,2007**). Mais d'autres études épidémiologiques ont prouvé qu'il n'y a pas ou très peu de relation entre la consommation de fruits et légumes et le risque global de cancer (**Khan et al., 1992; Lee et al., 2005**) . En effet,de nombreuses études ont montré que différents fruits et légumes riches en polyphénols et composés bioactifs sont particulièrement efficaces pour protéger contre le développement du cancer du côlon (**Motohashi et al.,2004**). Il existe des preuves suffisamment solides que les polyphénols et les composés bioactifs présents dans le thé , le vin rouge , le cacao , les fruits , les jus de fruits et l'huile d'olive influencent la carcinogénèse et le développement des tumeurs au niveau cellulaire (**Lee et al.,2005**).Il peut également moduler l'activité de protéines clés impliquées dans le contrôle de la progression du cycle cellulaire (**Surh et al., 2007**), et influencer l'expression de nombreux gènes associés au cancer (**Tusi et al.,2010**). En outre , la consommation de thé vert a été proposée pour

réduire considérablement le risque de cancer des voies biliaires (**Karin et al.,2002**), de la vessie (**Karin et al., 2005**),du sein (**Aggarwal et al.,2006**), et du côlon (**Guo et al., 2009**).

Ces polyphénols ont le potentiel d'exercer des effets anticancéreux par une grande variété de mécanismes , y compris le retrait des agents cancérigènes de signalisation des cellules cancéreuses (**Yang et al.,2000; Valen et al., 2004; Surh et al.,2007; Bhamre et al., 2010**), et la progression du cycle cellulaire (**Miller et al., 2002; Dinkova-Kostova et al., 2008**), la promotion, l'apoptose et la modulation de activités enzymatiques (**Duda Chodak et al.,2015**). Ils peuvent également moduler l'activité des voies de signalisation (**Li et al., 2009; Martinez et al., 2005**) impliquées dans la prolifération des cellules cancéreuses (**Dhillon et al., 2007; Hopfner, 2008**).

1.3. Polyphénols et résistance à l'insuline

Les polyphénols réduisent la résistance à l'insuline. Ils favorisent la glycolyse par activation de l'AMPK « protéine kinase activée par l'AMP » ou inhibition de Mtorc1 et PI3K/AKT in vivo, exp « chez les bandes musculaires du rat » et in vitro « dans les myoblastes C2C12 et les cellules HELA » (**Roy et al., 1998; Fryer et al., 2000; Wallerath et al., 2002; Park et al., 2012**). En outre , l'activation de l'AMPK par les polyphénols augmente l'absorption du glucose en affectant positivement le NO limitant la contraction musculaire et l'activité in vivo de l'insuline (**Roy et al., 1998; Roberts et al., 1997**). De même , on constate que les polyphénols réduire la résistance à l'insuline en inhibant PI3K/AKT et JNK d'activation de l'axe AMPK-SirT1-PGC1 α . En effet, le gingérol et les anthocyanes présentent la capacité à protéger du diabète et à réduire la résistance à l'insuline en utilisant des études in vivo et in vitro (**Roy et al., 1998; Fryer et al., 2000; Mohar et al., 2012 ; Biasutto et al., 2012; Park et al., 2012**). De plus, les polyphénols atténuent l'apport de glucose à partir des glucides en inhibant l' α -glucosidase des rats (**Kumar et al., 2011**). Enfin, les polyphénols, comme flavonoïdes,peuvent améliorer la sécrétion d'insuline en réduisant l'apoptose des cellules β pancréatiques (**Chu,2014**).

1.4. Polyphénols et inflammation

L'effet de modulation immunitaire des polyphénols est étayé par différentes études. Pour certaines, les polyphénols ont un impact sur les populations de cellules immunitaires, modulent la production de cytokines et l'expression de gènes pro-inflammatoires (**Karasawa et al., 2011; John et al.,2011**). Des études in vivo et in vitro démontrent que le resvératrol peut inhiber la COX , inactiver le peroxydase récepteur gamma activé par les proliférateurs (PPAR γ) et induisant l'enzyme NOS « oxyde nitrique endothélial synthase » dans les macrophages murins et de rats (**Mohar et al., 2012; Biasutto et al., 2012**). De même,un analogue du resvératrol , le RVSA40,inhibe les cytokines pro-inflammatoires TNF- α « tumor necrosis factor alpha » et IL-6

« interleukine-6 » au niveau des RAW « lignée cellulaire de macrophages murins »(Capiralla et al.,2012). De plus , les polyphénols , tels que le gingembre et la quercétine peuvent activer la production d'adiponectine connue pour ses effets anti-inflammatoires (Leisher et al.,2013;Domitrovic,2011).

1.5 Polyphénols et maladies neurologiques

La modulation alimentaire des maladies neurologiques par les polyphénols a été largement rapporté (Lindsay et al., 2002; Truelsen et al., 2002).De plus , la consommation quotidienne des régimes / boissons riches en flavonoïdes peuvent réduire de 50 % l'incidence de la démence (Commenges et al.,2000) et du vieillissement (Morris et al.,2006) et peut éventuellement retarder l'apparition de la maladie d'alzheimer (Dai et al.,2006) et réduire également les occurrences de la maladie de parkinson (Checkoway et al.,2002).

Le mécanisme de protection des polyphénols sur les maladies neurodégénératives consiste à moduler la signalisation neuronale et gliale des voies de signalisation (Vauzour et al.,2007). Les polyphénols peuvent réguler négativement les facteurs de transcription NF-KB (Wang et al.,2005; Vafeiadou et al., 2009), qui réagissent à la signalisation p38 et sont responsables de l'induction d'i NOS (Bhat et al.,2002). Cela indique qu'il pourrait y avoir un lien dans les voies de signalisation et les facteurs de transcription et la production de cytokines dans l'exploration de la réponse neuroinflammatoire dans le système nerveux central. De plus la capacité des polyphénols sur la signalisation des neurones exerce la défense en réponse à la neurotoxicité induite par les produits terminaux de glycation avancée (AGE) (Lee et al.,2007).

1.6. Effets santé des polyphénols chez les obèses

1.6.1. Obésité

L'obésité représente l'un des principaux problèmes de santé publique dans le monde, à la fois parce que sa prévalence augmente constamment et de manière inquiétante non seulement dans les pays occidentaux mais aussi dans les pays à revenu faible à moyen et parce qu'il s'agit d'un facteur de risque important pour diverses maladies chroniques (Geneva et al, 2016 ; Ricci et al.,2019). L'obésité représente un excès de graisse dans le corps, et ce syndrome peut causer beaucoup de dommages. Il est très important de prendre des mesures pour lutter contre l'obésité car, en plus de provoquer des changements physiques évidents, elle peut entraîner un certain nombre d'affections graves et potentiellement mortelles. L'obésité augmente le risque de maladies, telles que diabète sucré de type 2, stéatose hépatique, hypertension, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, démence, l'arthrose, l'apnée obstructive du sommeil et plusieurs cancers (tels que ceux du sein, du côlon et de la prostate), contribuant ainsi à une baisse de la qualité de vie et de l'espérance

de vie. L'obésité peut également entraîner des problèmes psychologiques, tels que la dépression et une faible estime de soi (**Blüher, 2019**). On estime que 44 % des cas de diabète de type 2, 23 % des cas de cardiopathie ischémique et plus à 41 % de certains cancers sont attribuables à l'obésité/au surpoids. Au total, surpoids et l'obésité représente le cinquième facteur de risque de mortalité dans le monde, et les décès attribuables à l'obésité sont d'au moins 2,8 millions/an dans le monde (**Geneva et al., 2000**).

1.6.2. Effets des polyphénols sur le métabolisme des lipides

Les polyphénols alimentaires sont généralement recommandés pour être bénéfiques contre les troubles métaboliques (**Macready et al., 2014**).

De plus en plus de preuves indiquent que les polyphénols sont impliqués dans le métabolisme des lipides et peuvent prévenir le développement de l'obésité (**Adriouch et al., 2017**). Par exemple, l'administration des plantes riches en polyphénols diminuent les niveaux de lipides plasmatiques et améliorent l'endotoxémie, l'infiltration du recrutement de macrophages dans les tissus adipeux et l'accumulation de cholestérol et d'oxydes de cholestérol chez les animaux obèses (**Aires et al., 2019**). Dans les essais cliniques, des corrélations inverses significatives ont été observées entre les polyphénols alimentaires et le poids, l'indice de masse corporelle et le tour de taille par un suivi de 5 ans (**Guo et al., 2017**). Dans un autre essai clinique randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo, les polyphénols alimentaires pourraient réduire le risque de maladie cardiovasculaire et l'athérosclérose en abaissant les taux de triglycérides (**Ishida et al., 2018**).

Le régime riche en polyphénols permet de réduire les maladies du syndrome métabolique et assure une bonne amélioration des différents métabolismes glucidique, lipidique et même la sensibilité à l'insuline. Grâce au pouvoir antioxydant ces molécules, le taux de l'obésité peut diminuer.

Une étude a été publiée en 2014 sur l'extrait de la pomme de terre riche en polyphénols pour réduire la prise de poids. Cette étude a été réalisée sur des souris obèses, pendant 10 semaines. Les souris qui consommaient l'extrait de pommes de terre grossissaient beaucoup moins, grâce aux polyphénols (**Kubow et al., 2014**). Selon l'équipe de recherche de **Rastmanesh (2011)**, l'apport quotidien pendant 10 ou 12 semaines de certains fruits (riche en polyphénols) peut réduire de manière significative le poids corporel chez les personnes en surpoids et obèses. L'administration à long terme (12 semaines) de catéchines de thé pour les sujets asiatiques réduit la graisse corporelle. Une étude a démontré que la consommation quotidienne du thé 340 ml contenant 576 mg de catéchines pendant 24 semaines réduit le rapport de graisse corporelle le tour de taille par rapport au groupe témoin, qui avait une consommation quotidienne de 340 ml de thé avec 75 mg de catéchines (**Nutrixel, 2021**). Certaines études cliniques se sont également intéressées sur le potentiel des polyphénols pour améliorer le profil lipidique. C'est le cas des résultats de **Balaji et**

al. (2016) qui montrent que la consommation des polyphénols chez les femmes obèses réduit les concentrations plasmatiques de cholestérol total et de cholestérol-LDL.

Une autre étude de **Chiva-Blanch et Badimon (2017)** sur des volontaires qui ont pris des polyphénols a montré la baisse de la peroxydation lipidique, l'augmentation du cholestérol-HDL, et la baisse du cholestérol total.

En conclusion, un apport riche en polyphénols peut mener à une vie saine en régulant le métabolisme des lipides et en réduisant le risque d'obésité (**Dai et al., 2018**).

Partie 02

Partie expérimentale



1. Objectifs

Le but de cette étude est de visualiser les effets des Polyphenols sur les marqueurs sanguins du statut oxydant/antioxydant et de voir si ces molécules actives sont efficaces au cours de l'obésité. Pour cela, quelques marqueurs redox sont analysés chez les personnes témoins et les patients obèses, consommateurs ou non des Polyphenols.

2. Matériel biologique

L'étude expérimentale est basée sur l'utilisation des échantillons sang des donneurs pour déterminer les paramètres du statut oxydant/antioxydant.

Notre travail expérimental est réalisé au niveau du laboratoire de physiologie, physiopathologie et Biochimie de la nutrition, au sein du département de Biologie, Faculté SNVTU, Université ABOU BAKR- BELKAID, TLEMEN.

L'étude porte sur une population de 16 personnes volontaires réparties en 4 groupes :

1^{er} Groupe : 4 personnes de sexe masculin en bonne santé considérées comme témoins. Les personnes de ce groupe sont non consommateurs de polyphénols (TNCP).

2^{ème} Groupe: 4 personnes de sexe masculin en bonne santé considérées comme témoins. Les personnes de ce groupe sont consommateurs de polyphénols (TCP).

3^{ème} Groupe: 4 personnes de sexe masculin obèses, et non consommateurs de polyphénols (ONCP).

4^{ème} Groupe: 4 personnes de sexe masculin obèses, et consommateurs de polyphénols (OCP).

Les renseignements sont notés pour chacun des volontaires, à savoir :

-Age,

-Taille,

-Poids,

-Indice de Masse Corporelle (IMC : poids/taille²).

La consommation des polyphénols est évaluée à partir d'un questionnaire basé sur la consommation de café et thé (plus de 3 tasses par jour) et de fruits riches en polyphénols (consommés tous les jours).

2.1. Prélèvements et préparation des lysats érythrocytaires

Les prélèvements sanguins sont réalisés le matin à jeun, au niveau de la veine du coude. Les échantillons de sang sont déposés dans des tubes avec anticoagulant EDTA. Les tubes sont identifiés en notant le nom et le prénom des participants. Par la suite, ils sont numérotés pour

garder l'anonymat des participants. Le protocole utilisé et la préparation des lysats sont schématisés dans la Figure 11.



Figure 11 Schéma du protocole expérimental.

3. Méthodes utilisées

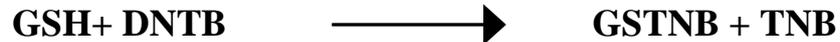
3.1. Dosage de Malondialdéhyde (MDA) (Draper et Hadley, 1990)

Le dosage du malondialdéhyde plasmatique et érythrocytaire est mesuré selon la méthode de **Draper et Hadley (1990)**.

Le malondialdéhyde (MDA) du plasma et érythrocytaire, représente le marqueur le plus utilisé en peroxydation lipidique; car la méthode de dosage est très sensible et simple. Après un traitement à chaud par l'acide, les aldéhydes réagissent avec l'acide thiobarbiturique (TBA) pour donner un produit de condensation chromogénique formé par 2 molécules de TBA et une molécule de MDA. L'absorption intense de ce chromogène se fait à une longueur d'onde de 532 nm. La concentration en MDA est calculée en utilisant le coefficient d'extinction du complexe MDA-TBA ($\epsilon=1.56 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-1}$ à 532nm).

3.2. Dosage du glutathion réduit (GSH) (Ellman, 1959)

Le dosage du glutathion réduit (GSH) plasmatique et érythrocytaire est réalisé par la méthode colorimétrique par le réactif (DTNB). La réaction consiste à couper la molécule d'acide (5,5'-dithiobis (2acide nitrobenzoïque)) (DNTB) par le GSH, ce qui libère l'acide thionitrobenzoïque (TNB) selon la réaction suivante :



Le thionitrobenzoïque (TNB) à pH alcalin présente une absorbance à 412 nm avec $\epsilon = 13.6 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

3.3. Dosage du Peroxynitrite selon la méthode de Beckman et al. (1992) citée par Van Uffelen et al. (1998).

La détermination du taux de peroxynitrite se fait au niveau du plasma. La nitration du phénol par le peroxynitrite est mesurée au spectrophotomètre à 412 nm. Le calcul se fait en utilisant le coefficient d'extinction $\epsilon = 4400 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

3.4. Dosage de l'activité de l'enzyme superoxyde dismutase (SOD) (Martin et al., 1987)

Le principe repose sur la capacité de l'inhibition de l'auto-oxydation de l'hématoxyline par la superoxyde dismutase (SOD). L'hématoxyline est un colorant basique très utilisé en histologie. Son auto-oxydation génère un produit quinonoïde, l'hématéine. L'auto-oxydation de l'hématoxyline en hématéine est accompagnée d'une augmentation de l'absorbance à 560 nm, à pH 7,5 et est inhibée proportionnellement par la SOD.

4. Traitement statistique

Les résultats sont exprimés en moyennes \pm S.D. Après vérification de la distribution normale des variables (test de Shapiro - Wilk), la comparaison des moyennes, deux à deux, est réalisée par le test t de Student. Les calculs statistiques sont effectués par le Logiciel STATISTICA version 4.1 (Stat Soft).

5. Résultats obtenus

5.1. Caractéristiques de la population étudiée

Les caractéristiques de la population étudiée, soit des quatre groupes sélectionnés, sont représentées dans le Tableau 2. Les résultats montrent que le poids et l'IMC des personnes obèses sont significativement augmentés comparés à ceux des témoins. La consommation des Polyphénols n'a pas d'influence sur le poids ou sur l'IMC de la population étudiée.

Tableau 2 Caractéristiques de la population étudiée

	TNCP	TCP	ONCP	OCP
Nombres	4	4	4	4
Age (ans)	32 ± 2	28 ± 4	35 ± 6	34 ± 6
Poids (Kg)	70,52 ± 8,63	69,25 ± 7,14	110 ± 12,56 *	98,55 ± 6,62 *
Taille (m)	1,74 ± 0,16	1,73 ± 0,18	1,69 ± 0,15	1,64 ± 0,16
IMC (Kg /m²)	23,54 ± 1,66	23,11 ± 1,45	38,47 ± 2,36 *	36,73 ± 3,44 *

Chaque valeur représente la moyenne \pm écart type. IMC : indice de masse corporelle = poids/taille² = Kg/m²; TNCP: Témoins non consommateurs de polyphénols; TCP: Témoins consommateurs de polyphénols; ONCP: Obèses non consommateurs de polyphénols; OCP: Obèses consommateurs de polyphénols. La comparaison des moyennes entre les témoins et les obèses, consommateurs ou non de polyphénols, est réalisée deux à deux par le test t de student. * P < 0,05.

5.2. Marqueurs plasmatiques du stress oxydatif

Les marqueurs du stress oxydatif au niveau du plasma sont donnés dans le Tableau A1 (en annexe) et la Figure 12. Les résultats montrent que les taux en peroxynitrite et en MDA plasmatiques sont significativement élevés chez les patients obèses comparés aux témoins, qu'ils soient consommateurs ou non consommateurs de polyphénols (OCP versus TCP ou ONCP versus TNCP). De plus, les taux plasmatiques en GSH sont significativement diminués chez les patients obèses comparés aux témoins, qu'ils soient consommateurs ou non consommateurs de polyphénols (OCP versus TCP ou ONCP versus TNCP).

La consommation de polyphénols entraîne une réduction des taux plasmatiques en péroxynitrite et en MDA, associée à une augmentation significative des taux en GSH, aussi bien chez les témoins que chez les obèses. Ces variations sont plus marquées chez les patients obèses.

5.3. Marqueurs érythrocytaires du stress oxydatif

Les marqueurs du stress oxydatif au niveau du lysat érythrocytaire sont donnés dans le Tableau A2 (en annexe) et les Figures 13 et 14. Les résultats montrent que les taux en MDA érythrocytaires sont significativement augmentés chez les patients obèses comparés aux témoins, qu'ils soient consommateurs ou non consommateurs de polyphénols (OCP versus TCP ou ONCP versus TNCP). Aussi, les taux érythrocytaires en GSH et l'activité SOD sont significativement réduits chez les obèses comparés aux témoins, qu'ils soient consommateurs ou non consommateurs de polyphénols (OCP versus TCP ou ONCP versus TNCP).

La consommation de polyphénols induit une réduction des taux érythrocytaires en MDA, et aussi une augmentation significative des taux érythrocytaires en GSH et de la SOD, aussi bien chez les témoins que chez les obèses. Ces variations sont plus prononcées chez les patients obèses.

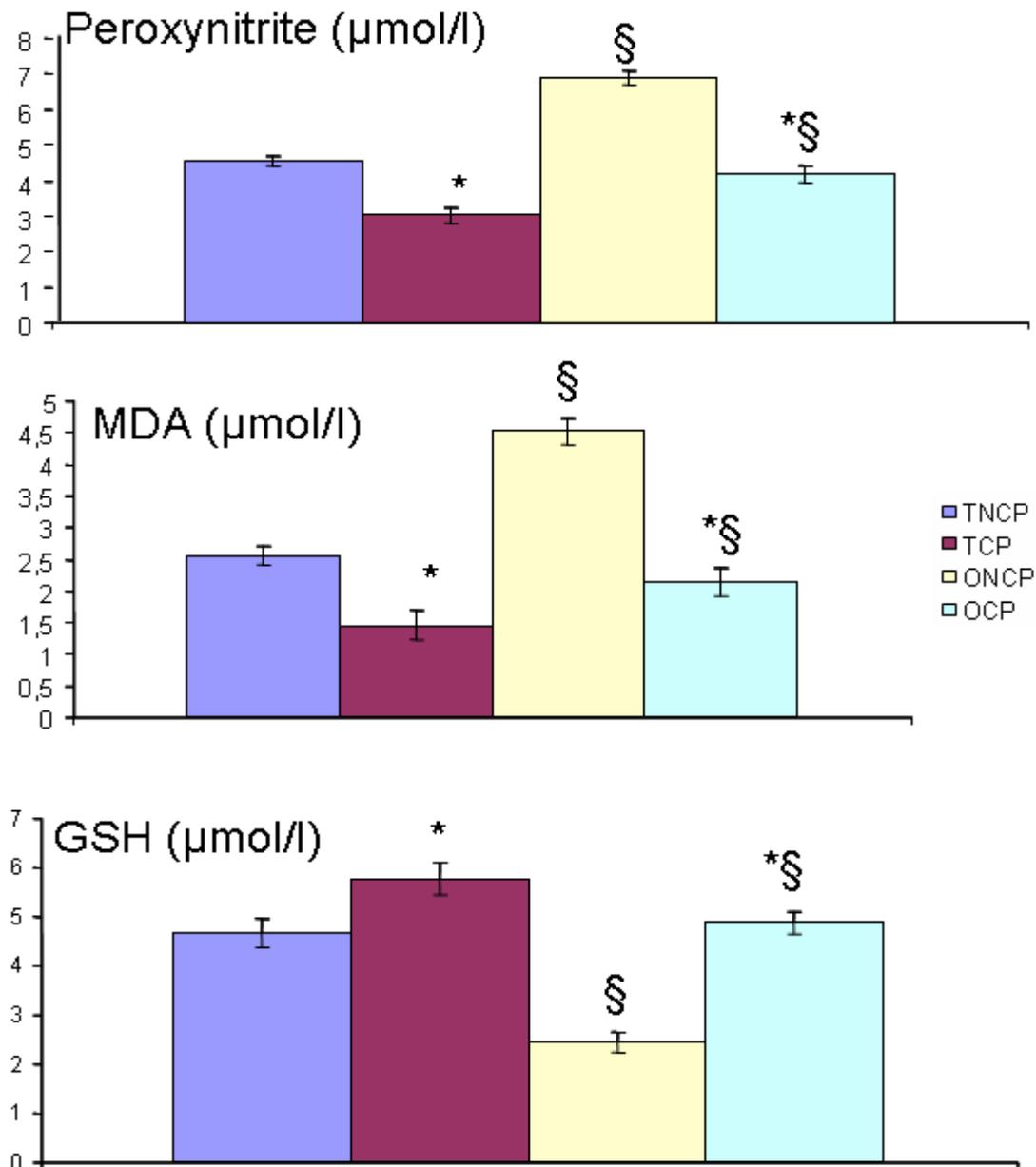


Figure 12 . Marqueurs plasmatiques du statut oxydant/antioxydant (peroxynitrite, MDA, GSH).

Chaque valeur représente la moyenne \pm écart type. TNCP: Témoins non consommateurs de polyphénols; TCP: Témoins consommateurs de polyphénols; ONCP: Obèses non consommateurs de polyphénols; OCP: Obèses consommateurs de polyphénols; MDA: Malondialdéhyde; GSH: Glutathion réduit. La comparaison des moyennes entre les témoins et les obèses, consommateurs ou non de polyphénols, est réalisée deux à deux par le test t de student. Obèses versus Témoins: § $P < 0,05$; Consommateurs versus non consommateurs: * $P < 0,05$.

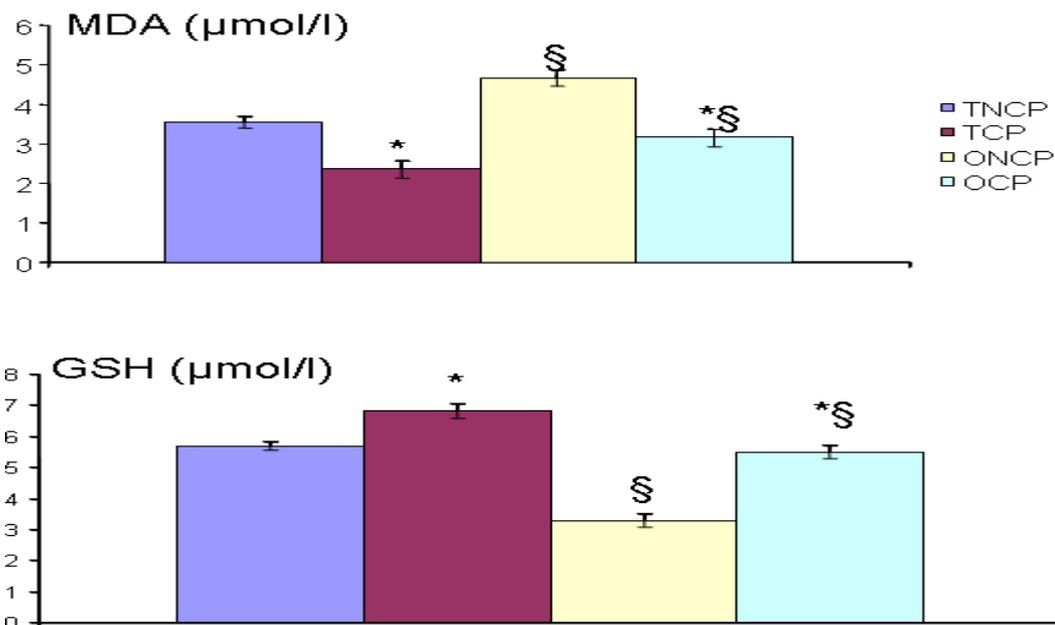


Figure 13 Marqueurs érythrocytaires du statut oxydant/antioxydant (MDA, GSH).

Chaque valeur représente la moyenne \pm écart type. TNCP: Témoins non consommateurs de polyphénols; TCP: Témoins consommateurs de polyphénols; ONCP: Obèses non consommateurs de polyphénols; OCP: Obèses consommateurs de polyphénols; MDA: Malondialdéhyde; GSH: Glutathion réduit. La comparaison des moyennes entre les témoins et les obèses, consommateurs ou non de polyphénols, est réalisée deux à deux par le test t de student. Obèses versus Témoins: § $P < 0,05$; Consommateurs versus non consommateurs: * $P < 0,05$.

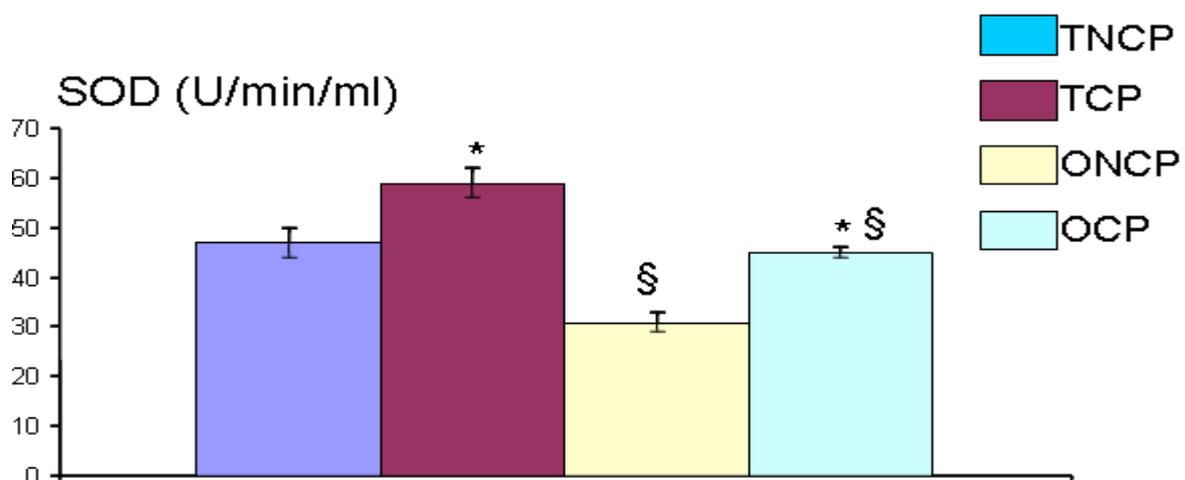


Figure 14 Activité érythrocytaire de l'enzyme superoxyde dismutase (SOD)

Chaque valeur représente la moyenne \pm écart type. TNCP: Témoins non consommateurs de polyphénols; TCP: Témoins consommateurs de polyphénols; ONCP: Obèses non consommateurs de polyphénols; OCP: Obèses consommateurs de polyphénols. La comparaison des moyennes entre les témoins et les obèses, consommateurs ou non de polyphénols, est réalisée deux à deux par le test t de student. Obèses versus Témoins: § $P < 0,05$; Consommateurs versus non consommateurs: * $P < 0,05$.

Discussion

Dans le cadre du mémoire de notre master, l'étude pratique a été menée sur une population de 16 personnes volontaires répartie en 4 groupes : 4 personnes de sexe masculin comme témoins non consommateurs de polyphénols (TNCP) et 4 hommes aussi comme témoins mais consommateurs de polyphénols (TCP); 4 personnes de sexe masculin obèses et non consommateurs de polyphénols (ONCP) et les dernières 4 personnes de sexe masculin obèses et consommateurs de polyphénols (OCP). Le but de cette partie pratique est de visualiser les effets des polyphénols sur quelques marqueurs du stress oxydatif et de voir si ils sont bénéfiques chez les hommes obèses.

Les propriétés antioxydantes des polyphénols corroborent l'hypothèse d'un rôle positif dans la nutrition humaine et la prévention des maladies. Cependant, certains auteurs invoquent l'activité prooxydante de ces composés *in vitro*, mais à des concentrations élevées.

Plusieurs études ont montré l'efficacité des polyphénols dans la réduction des complications associées à de nombreuses pathologies comme l'obésité. Il a rapporté que les polyphénols alimentaires possèdent une puissante activité antioxydante, représentée par leur capacité à chélater les métaux ioniques impliqués dans la production des ERO (**Huang et al., 2004**). Les polyphénols peuvent également contribuer par leur pouvoir antioxydant à l'inhibition des enzymes productrices des espèces réactives de l'oxygène (telles que la xanthine oxydase et le NADPH oxydase), ainsi que l'induction des enzymes antioxydants qui éliminent ces espèces réactives (telles que la superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase) (**Sandoval-Acuna et al., 2014**).

Nos résultats montrent une augmentation de taux de MDA et du peroxyde d'azote chez les obèses non consommateurs de polyphénols comparés aux témoins consommateurs ou non de polyphénols. De plus, une diminution de taux de GSH plasmatique et érythrocytaire est notée chez ces hommes obèses non consommateurs de polyphénols. Le MDA plasmatique ou érythrocytaire est considéré comme un marqueur de l'oxydation des lipides. Il représente un des produits terminaux de l'oxydation des acides gras polyinsaturés. Les taux élevés de MDA signalent un stress oxydatif, portant notamment sur l'oxydation des lipides. De plus, la peroxydation lipidique est une conséquence du stress oxydant et aussi un relais pour sa propagation, d'où le danger de sa présence dans l'organisme (**Guichardant et al., 2006**). Il a été démontré que l'hyperglycémie est associée à une augmentation de la peroxydation lipidique qui serait exacerbée par l'accumulation de graisse caractérisant l'état d'obésité. Cette situation contribuerait, à long terme, à l'installation des différents dommages tissulaires inhérents à l'obésité. L'augmentation du MDA plasmatique ou érythrocytaire témoigne d'une peroxydation lipidique plus prononcée chez les obèses. Cette

dernière contribuerait à l'exacerbation du stress oxydant, important mécanisme pathogénique des complications de l'obésité (**Hamma et al., 2014**).

Le peroxy-nitrite est une molécule à fort pouvoir oxydant, issu de la réaction spontanée entre le radical superoxyde et le monoxyde d'azote. Sa réactivité chimique peut causer des dommages oxydatifs multiples, pouvant entraîner la mort cellulaire (**Liaudet, 2017**). Les principales sources du radical superoxyde sont la chaîne respiratoire mitochondriale, la nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) oxydase et la xanthine oxydo-réductase. Dans la mitochondrie, une fuite naturelle de petites quantités d'électrons de la chaîne des cytochromes vers la matrice mitochondriale entraîne la réduction partielle de l'oxygène en anion superoxyde. Quant au monoxyde d'azote (NO), il est produit à partir de l'arginine et d'oxygène par l'enzyme NO synthase (NOS), existant sous plusieurs isoformes (endothéliale, neuronale, inductible et mitochondriale). Les deux radicaux O_2^- et NO sont modérément toxiques individuellement, mais lorsqu'ils sont produits à proximité l'un de l'autre, ils se combinent immédiatement pour former un oxydant puissant, non radicalaire, le peroxy-nitrite ou ONOO- (**Liaudet, 2017**). Des teneurs élevées en peroxy-nitrite ont été retrouvées chez les obèses avec insulino-résistance (**Shinozaki et al., 2003**).

Les niveaux du glutathion réduit (GSH) plasmatique et érythrocytaire, l'un des mécanismes cellulaires les plus importants de défense anti-oxydante, sont également réduits chez les hommes obèses. Le glutathion est un tripeptide dont la concentration intracellulaire est importante. La fonction thiol confère au glutathion un rôle d'antioxydant, c'est-à-dire de réducteur (donneur d'électron ou d'atome H), qu'il exerce vis-à-vis de nombreuses espèces oxydées. Le rôle protecteur de GSH semble provenir de sa capacité à réagir avec les radicaux libres et induire un phénomène de «réparation» après oxydation sous forme de G-S-S-G. La régénération du GSH semble se faire à l'aide d'autres réducteurs. Une chute dans le contenu de GSH a été préalablement établie au cours de l'obésité (**Karaouzene et al., 2011**). La réduction des antioxydants peut s'expliquer par le fait qu'ils sont engagés dans les mécanismes de lutte contre le stress oxydatif important au cours de l'obésité.

De plus, nos résultats montrent une réduction de l'activité érythrocytaire de l'enzyme antioxydante SOD chez les patients obèses. La SOD est un puissant antioxydant capable de piéger les radicaux libres produits par le métabolisme. La SOD catalyse la dismutation des anions superoxyde $O_2^{\bullet-}$ en oxygène O_2 et peroxyde d'hydrogène H_2O_2 . Elle représente une défense antioxydante majeure de l'organisme. Sa réduction implique une diminution de la défense et un stress oxydatif. La SOD est faible chez les personnes obèses (**Karaouzene et al., 2011**).

L'obésité est associée à un état de stress oxydant, défini par un excès d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) par rapport aux systèmes de défense anti-oxydantes. Ces ERO peuvent provenir de la chaîne respiratoire mitochondriale et de la NADPH oxydase, mais l'obésité elle-même peut induire un stress oxydant. Ces conditions sont favorables au développement d'une insulino-résistance et d'un syndrome métabolique, notamment via la dérégulation des adipokines et des cytokines pro-inflammatoires, ouvrant ainsi la voie à l'exploration de stratégies thérapeutiques antioxydantes (**Bonnefont-Rousselot, 2014**).

Dans notre travail, la consommation des polyphénols entraîne des changements bénéfiques aussi bien chez les témoins que chez les obèses. Ceci se traduit par une augmentation du taux GSH et de l'activité SOD et une diminution des taux MDA et de peroxy-nitrite. Ces variations sont très importantes chez les hommes obèses consommateurs de polyphénols. Ainsi, les polyphénols atténuent le stress oxydatif chez les obèses, en réduisant les marqueurs de l'oxydation des macromolécules et l'augmentation des défenses antioxydantes. Cette élévation en antioxydants peut être due à une neutralisation des ROS par les polyphénols qui a été démontrée comme piègeur des anions superoxydes et d'autres radicaux libres *in vitro* (**Satyendra et al., 2012**).

Les effets antioxydants des polyphénols ont été bien identifiés *in vivo* et *in vitro* par plusieurs études précédentes (**Daverey et Agrawal, 2016 ; Del Rio et al., 2013**). Ces études démontrent l'activité antioxydante des polyphénols, soit en captant les radicaux libres, soit en augmentant la défense antioxydante cellulaire en interférant avec différentes voies de signalisation redox et de survie cellulaire. Il a été démontré que les polyphénols stimulent la synthèse du glutathion (**Del Rio et al., 2013**), lui conférant ainsi son pouvoir antioxydant. Les polyphénols peuvent inhiber significativement la génération des espèces réactives de l'oxygène, comme les anions superoxydes, le peroxyde d'hydrogène H₂O₂, ainsi que la génération de radicaux nitrite et peuvent aussi diminuer la production de peroxy-nitrite (**Cao et al., 2017**).

Les polyphénols peuvent dans ce cas constituer une stratégie de lutte contre l'obésité et ses complications.

Conclusion

Les polyphénols sont des micro-constituants de l'alimentation, contenus dans les végétaux et une consommation riche en fruits et légumes en apporte des quantités importantes et suffisantes. Ces molécules se caractérisent par des groupements phénoliques qui peuvent capter des électrons tout en restant stables, ce qui leur confère des propriétés antioxydantes très intéressantes. C'est à ces propriétés que l'on a attribué les effets santé des polyphénols.

Dans notre partie pratique, nous avons démontré que la consommation des polyphénols induit une réduction du stress oxydatif chez les personnes obèses, marquée par une diminution des pro-oxydants comme le MDA et le peroxy-nitrite, et une augmentation de la défense antioxydante comme le GSH et l'activité SOD. Dans l'état actuel des connaissances, nous pouvons dire avec certitude que le stress oxydatif est à l'origine de nombreuses pathologies, notamment l'obésité et ses complications. Des stratégies préventives ou thérapeutiques basées sur l'utilisation des polyphénols peuvent être proposées dans le but de réduire le stress oxydatif.

Ce travail ouvre donc un large champ d'investigation et appuie l'intérêt de l'utilisation des polyphénols pour améliorer l'état redox au cours de l'obésité. Considérant les effets favorables observés, et le faible coût de ces micronutriments, une alimentation riche en fruits et en légumes ou une administration de suppléments en polyphénols à des doses physiologiques, paraît bénéfique aux personnes obèses.

**REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

Références bibliographiques dans les A

A

- **Adriouch S, Kesse-Guyot E, Feuillet T, Touvier M, Olie V, Andreeva V** (2017). Total and specific dietary polyphenol intakes and 6-year anthropometric changes in a middle-aged general population cohort. *Int J Obes* .42(3):310 -317. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.227>
- **Aggarwal B B, Shishodia S** (2006). Molecular Targets of Dietary Agents for Prevention and Therapy of Cancer. *Biochemical Pharmacology* .71: 1397-1421.
- **Aires V, Labbe J, Deckert V, Barros JPP, Boidot R, Haumont M** (2019). Healthy adiposity and extended lifespan in obese mice fed a diet supplemented with a polyphenol-rich plant extract. *SciRep* .9(1):9134. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45600-6>
- **Ajiboye T O, Aliyu M, Isiaka I, Haliru F, Ibitoye O, Uwazie J, Muritala H, Bello S, Yusuf I, Mohammed A** (2016). Contribution of reactive oxygen species to (+)-catechin-mediated bacterial lethality. *Chem Interactions*.258: 276-287.
- **Alcalde-Eon C, García-Estévez I, Ferreras-Charro R, Rivas-Gonzalo J C, Ferrer-Gallego R, Escribano-Bailón M T**(2014). Adding oenological tannin vs. overripe grapes: Effect on the phenolic composition of red wines. *J Food Compos Anal*. 34: 99-113.
- **Appeldoorn MM, Venema DP, Peters THF, Koenen ME, Arts ICW, Vincken JP, Gruppen H, Keijer J, Hollman PCH** (2009). Some Phenolic Compounds Increase the Nitric Oxide Level in Endothelial Cells in Vitro. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* .57: 7693-7699.
- **Araújo JR, Gonçalves P, Martel F** (2011). Chemopreventive effect of dietary polyphenols in colorectal cancer cell lines. *Nutr Res*. 31: 77-87.
- **Archivio D, Filesi M, Di Benedetto C, Gargiulo R, Giovannini R, Masella CR** (2007). Polyphenols dietary sources and bioavailability : *Annali-IstitutoSuperiore di Sanita*. 43: 348.
- **Aurousseau B** (2002). Les radicaux libres dans l'organisme des animaux d'élevage : conséquences sur la reproduction, la physiologie et la qualité de leurs produits, INRA, Unité de recherches sur les Herbivores, Theix. *St Genès Champanelle*0 15: 63-122.
- **Avery SV** (2001). Metal toxicity in yeasts and the role of oxidative stress. *AdvApplMicrobiol*. 49: 111-142.
- **Axelson M, Stovall J, Gustafson BE, Setchell KDR** (1982). *Nature* 298: 659-660. Doi: 10.1038/298659a0.

B

- **Beckman JS, Ischiropoulos H, Zhu L, van der Woerd M, Smith C, Chen J, Harrison J, Martin JC, Tsai M** (1992). Kinetics of superoxide dismutase and iron –catalyzed nitration of phenolics by peroxynitrite. *Arch BiochemBiophy.* 298:438-445.
 - **Berthoud HR** (2012).The neurobiology of food intake in an obesogenic environment.Effects of chewing on appetite, food intake and gut hormones: A systematic review and meta-analysis .478-487
 - **Berthoud HR, Munzberg H, Richards BK, MorrisonCD**(2012). Neural and metabolic regulation of macronutrient intake and selection*Proc. Nutr. Soc.*71 : 390-400.
 - **Bhamre S , Sahoo D , Tibshirani R , Dill D L , Brooks J D**(2010). Gene Expression Changes Induced by Genistein in the Prostate Cancer Cell Line LNCaP. *The Open Prostate Cancer Journal* .3: 86-98.
 - **Bhat NR, Feinstein DL, Shen Q, Bhat AN** (2002). p38MAPKmediated transcriptional activation of inducible nitric-oxide synthase in glial cells: roles of nuclear factors, nuclear factor B, cAMP response element-binding protein, CCAAT/enhancer binding protein and activating transcription factor-2. *The Journal of Biological Chemistry.* 277: 29584-29592.
 - **Biasutto L, Mattarei A, Zoratti M** (2012). Resveratrol and Health: The Starting Point. *Chem Bio Chem* 13: 1256-1259.
 - **Blüher M** (2019). Obesity: Global epidemiology and pathogenesis. *Nat. RevEndocrinol.* 15: 288-298.
 - **Bonnefont-Rousselot D** (2014). Obésitéet stress oxydatif. *Journal Obésité.* 9: 208-226.
 - **Bou R, Codony R, Tres A, Decker EA, Guardiola F** (2009). Dietary strategies to improve nutritional value, oxidative stability, and sensory properties of poultry products. *Crit Rev Food SciNutr.* 49: 800-822.
 - **Bouchard C** (2010). Defining the genetic architecture of the predisposition to obesity: a challenging but not insurmountable task. *The American journal of clinical nutrition.* 91:5-6.
 - **Brillas E, Sirés I, Oturan M A** (2009). Electro-Fenton Process and Related Electrochemical Technologies Based on Fenton’s Reaction Chemistry. *Chem Rev.* 109: 6570-6631.
- C**
- **Calderon Montaña J M, Burgos Moron E, Perez Guerrero C, Lopez Lazaro M** (2011). A review on the dietary flavonoid kaempferol. *Mini Rev. Med Chem.* 11: 298:344.
 - **Cao H, Wang Y, Xiao J** (2017). Dietary polyphenols and type 2 diabetes: human study and clinical trial. *Free Radical Biology and Medicine.* 112: 158-159.

- **Capiralla H , Vingtdeux V , Venkatesh J , Dreses-werringloer U , Zhao H , Davies P, Marambaud P**(2012). Identification of Potent Small? Molecule Inhibitors of STAT3 with Anti? Inflammatory Properties in RAW 264.7 Macrophages. *FEBS J.* 279: 3791-3799.
- **Castañeda-Ovando A, de Lourdes Pacheco-Hernández M, Páez-Hernández ME, Rodríguez JA, Galán-Vidal CA** (2009). Chemical studies of anthocyanins: A review. *Food Chem.* 113: 859-871.
- **Cavalcanti RN, Santos DT, Meireles MAA** (2011). Non-thermal stabilization mechanisms of anthocyanins in model and food systems-an overview. *Food Res Int.* 44: 499-509.
- **Chandrasekara A, Shahidi F** (2010). Content of insoluble bound phenolics in millets and their contribution to antioxidant capacity. *J Agric Food Chem.* 58: 6706-6714.
- **Chang J, Reiner J, Xie J** (2005). Natural Polyphenols: Chemical Classification, Definition of Classes, Subcategories, and Structures. *Chem Rev.* 105: 4581-4609. Doi:10.1021/cr050531b
- **Charles D** (2013). *Antioxidant Properties of Spices, Herbs and Other Sources*; Springer: New York, NY, USA. 65-138.
- **Checkoway H, Powers K, Smith Weller T, Franklin GM, Longstreth JR, Swanson PD** (2002). Disease risks associated with cigarette smoking, alcohol consumption, and caffeine intake. *American Journal of Epidemiology.* 155: 732-738.
- **Chen ZJ, Wu JQ, Ma Y, Wang P, Gu ZX, Yang RQ** (2018). Advances in biosynthesis, regulation and bioactivity of phenolic acids in plant food raw materials. *Food Sci.* 39: 321-328.
- **Chu A** (2014). Antagonism by Bioactive Polyphenols against Inflammation: A Systematic View. *Inflamm. Allergy Drug Targets.* 13: 34-64.
- **Chung K T, Wong T Y, Wei C I, Huang Y W, Lin Y** (1998). Tannins and human health: A review. *Crit. Rev. Food SciNutr.* 38: 421-464.
- **Chung K T; Wei C I; Johnson M G** (1998). Are tannins a double-edged sword in biology and health? *Trends Food Sci. Technol.* 9: 168-175.
- **Colomer R, Sarrats A, Lupu R, Puig T** (2017). Natural Polyphenols and their Synthetic Analogs as Emerging Anticancer Agents. *Curr Drug Targets.* 18: 147-159.
- **Commenges DV, Scotet S, Renaud H , Jacqmin-Gadda P, Barberger-Gateau JF** (2000). Intake of flavonoids and risk of dementia. *European Journal of Epidemiology .*16: 357–363.

D

- **Dai J, Liang K, Zhao S, Jia W, Liu Y, Wu H** (2018). Chemoproteomics reveals baicalin activates hepatic CPT1 to ameliorate diet-induced obesity and hepatic steatosis. *Proc Natl AcadSci U S A* 115(26) : 896 -905. <https://doi.org/10.1073/pnas.1801745115>.
- **Dai Q, Borenstein AR, Wu Y, Jackson JC, Larson EB**(2006). Fruit and vegetable juices and Alzheimer's disease: The Kame Project. *American Journal of Medicine*. 119: 751- 759.
- **Daverey A, Agrawal SK** (2016). Curcumin alleviates oxidative stress and mitochondrial dysfunction in astrocytes. *Neuroscience*. 333: 92-103.
- **Day AJ, Mellon F, Barron D, Sarrazin G, Morgan MR, Williamson G** (2001). Human metabolism of dietary flavonoids: Identification of plasma metabolites of quercetin. *Free Radic Res*. 35: 941-952.
- **Day JE, Kyriazakis I, Rogers PJ** (1998). Food choice and intake: towards a unifying framework of learning and feeding motivation. *Nutr Res Rev*. 11: 25-43.
- **Del Rio D, Rodriguez-Mateos A, Spencer JP, Tognolini M, Borges G, Crozier A** (2013). Dietary (poly) phenolics in human health: Structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxid Redox Signal*. 18: 1818–1892
- **Desch S, Schmidt J, Kobler D, Sonnabend M, Eitel I, Sareban M, Rahimi K, Schuler G, Thiele H** (2010). Effect of Cocoa Products on Blood Pressure: Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Hypertension*. 23: 97-103.
- **Dhillon AS, Hagan S, Rath O, Kolch W** (2007). MAP Kinase Signalling Pathways in Cancer. *Oncogene* .26: 3279-3290.
- **Dinkova-Kostova AT, Talalay P** (2008). Direct and Indirect Antioxidant Properties of Inducers of Cytoprotective Proteins. *Molecular Nutrition & Food Research* .52(1): 128-138.
- **Dobis DR** (2008). Modulation de la prolifération des lymphocytes T spécifiques du beryllium par les antioxydants. *Current Medicinal Chemistry*. 12-10: 1161-1208.
- **Domitrovic R** (2011). The Molecular Basis for the Pharmacological Activity of Anthocyanins. *Curr Med Chem*. 218: 4454-4469.
- **Dong Z, Surh Y J, Packer L, Cadenas E**(2009). *Dietary Modulation of Cell Signaling Pathways*; CRC Press, Taylor & Francis Group: Boca Raton, FL, USA.
- **Draper HH, Hadley M** (1990). Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *MethodsEnzymol*. 186:421-482.
- **Du K, McGill MR, Xie Y, Bajt ML, Jaeschke H** (2015). Resveratrol Prevents Protein Nitration and Release of Endonucleases from Mitochondria During Acetaminophen Hepatotoxicity. *Food and Chemical Toxicology*. 81: 62-70.

- **DudaChodak A, Tarko T, Satora P, Sroka P** (2015). Interaction of Dietary Compounds, Especially Polyphenols, with the Intestinal Microbiota: A Review. *European Journal of Nutrition* .54: 325-341.
- **Duthie GG, Brown KM** (1994). Reducing the risk of cardiovascular disease. In *Functional Foods: Designer Foods, Pharmafoods. Nutraceuticals*; Goldberg, I., Ed.; Chapman & Hall: New York, NY, USA.19-38.
- **Duthie GG, Duthie SJ, Kyle JAM** (2000). Plant polyphenols in cancer and heart disease: Implications as nutritional antioxidants. *Nutr Res Rev.* 13: 79-106.

E

- **El Gharras H** (2009). Polyphenols: Food sources, properties and applications-A review. *Int J Food Sci Technol.* 44: 2512-2518.
- **Ellis L Z , Liu W, Luo Y, Okamoto, M, Qu D , Dunn J H ,Fujita M** (2011). Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate suppresses melanoma growth by inhibiting inflammasome and IL-1 β secretion. *Biochem. Biophys Res Commun.* 414: 551-556.
- **Ellman GL** (1959). Tissue sulphhydryl groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 82:70 –77.
- **Erlund I, Koli R, Alfthan G, Marniemi J, Puukka P, Mustonen P, Mattila P, Jula A** (2008). Favorable Effects of Berry Consumption on Platelet Function, Blood Pressure, and HDL Cholesterol. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 87: 323-331.
- **Esfahani A, Wong JM, Truan J, Villa CR, Mirrahimi A, Srichaikul K** (2011). Health effects of mixed fruit and vegetable concentrates: a systematic review of the clinical interventions. *Journal of the American College of Nutrition.* 30:285-294.

F

- **Fang Y, Liang F, Liu K, Qaiser S, Pan S, Xu X** (2017). Structure characteristics for intestinal uptake of flavonoids in Caco-2 cells. *Food Res Int.* 105: 353-360.
- **Farhadi F, Khameneh B, Iranshahi M, Iranshahy M** (2018). Antibacterial activity of flavonoids and their structure-activity relationship: An update review. *Phytother Res.* 33: 13-40.
- **Fitzpatrick D F, Hirschfield S L , Ricci T , Jantzen P, Coffey R G** (1995). Endothelium-Dependent Vasorelaxation Caused by Various Plant Extracts. *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* 26: 90-95.
- **Fraga CG, Galleano M, Verstraeten SV, Oteiza P I** (2010). Basic biochemical mechanisms behind the health benefits of polyphenols. *Mol Asp Med.* 31: 435-445.

- **Franceschi S, Parpinel M, Vecchia CL, Favero A, Talamini R, Negri E** (1998). Role of Different Types of Vegetables and Fruit in the Prevention of Cancer of the Colon, Rectum, and Breast. *Epidemiology*. 9: 338-341.
- **Freedman JE, Parker C, Li L, Perlman JA, Frei B, Ivanov V, Deak LR, Iafrati MD, Folsom JD** (2001). Select Flavonoids and Whole Juice From Purple Grapes Inhibit Platelet Function and Enhance Nitric Oxide Release. *Circulation*. 103: 2792-2798.
- **Fresco P, Borges F, Marques M P M, Diniz C** (2010). The Anticancer Properties of Dietary Polyphenols and its Relation with Apoptosis *Curr Pharm. Des.* 16: 114-134.
- **Fryer LG, Hajdуч E, Rencurel F, Salt I P, Hundal H S, Hardie D G, Carling D** (2000). Stimulation of Nitric Oxide Synthase. *Diabetes* .49: 1978-1985.
- **Fuhr U, Kummert A L** (1995). The fate of naringin in humans: a key to grapefruit juice-drug interactions? *Clin PharmacolTher.* 58: 365-373.

G

- **Gessner D K, Ringseis R, Eder K** (2016). Potential of plant polyphenols to combat oxidative stress and inflammatory processes in farm animals. *J AnimPhysiolNutr.* 101: 605-628.
- **González-Vallinas M, González-Castejón M, Rodríguez-Casado A, Ramírez de Molina A** (2013). Dietary phytochemicals in cancer prevention and therapy; a complementary approach with promising perspectives. *Nutr Rev.* 71: 585-599.
- **Grassi D, Mulder T P J, Draijer R, Desideri G, Molhuizen HOF, Ferri C** (2009). Black Tea Consumption Dose-Dependently Improves Flow-Mediated Dilation in Healthy Males. *Journal of Hypertension.* 27: 774-781.
- **Grassia M, Salvatori G, Roberti M, Planeta D, Cinquanta L** (2019). Polyphenols, methylxanthines, fatty acids and minerals in cocoa beans and cocoa products. *Food Meas.* 13: 1721-1728.
- **Graves DB** (2012). The emerging rôle of reactive oxygen and nitrogen species in redox biology and some implications for plasma applications to medicine and biology. *Journal of Physics D : AppliedPhysics.* 45 : 1–42.
- **Guichardant M, Bacot S, Molière P, Lagarde M** (2006). Les biomarqueurs de la peroxydationlipidique. *Journal OCL.* 13 : 31-34.
- **Guo X, Tresserra-Rimbau A, Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Medina-Remon A, Fito M** (2017). Polyphenol levels are inversely correlated with body weight andobesity in an elderly population after 5 Years of follow up (the randomised PREDIMED study). *Nutrients.* 9(5):452. <https://doi.org/10.3390/nu9050452>.

- **Guo W, Kong E, Meydani M** (2009). Dietary Polyphenols, inflammation and cancer. *Nutrition and Cancer* .61: 807-810.

H

- **Hamma SA, Nouri N, Fergani I, Lakehal A** (2014). Évaluation de la peroxydationlipidique chez les obèses. *AnnalesEndocrinologie*. 75 : 311-324.
- **Han X, Shen T, Lou H** (2007). Dietary polyphenols and their biological significance. *Int J Mol Sci*. 8: 950-988.
- **Hanahan D, Weinberg RA** (2000). The Hallmarks of Cancer. *Cell* .100: 57-70.
- **Harborne J E** (1994) . *The Flavonoids: Advances in Research since 1986*. Chapman & Hall, London. U.K
- **Harman D** (1993). Free radical involvement in aging. *Pathophysiology and therapeutic implications*. *Drugs Aging*. 3: 60-80
- **Heber D** (2010). An integrative view of obesity. *The American journal of clinical nutrition*. 91:280-3.
- **Heiss C, Finis D, Kleinbongard P, Hoffmann A, Rassaf T, Kelm M, Sies H**(2007). Sustained Increase in Flow-Mediated Dilation after Daily Intake of High-Flavanol Cocoa Drink Over 1 Week. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 49: 74-80.
- **Hodgson J M, Burke V, Puddey I B** (2005). Acute Effects of Tea on Fasting and Postprandial Vascular Function and Blood Pressure in Humans. *Journal of Hypertension* .23: 47-54.
- **Hollman P C H, de Vries J H M, van Leeuwen S D, Mengelers M J B, Katan M B** (1995) Absorption of dietary quercetin glycosides and quercetin in healthy ileostomy volunteers. *Am J Clin Nutr*. 62: 1276-1282
- **Hollman P C H, van Trijp J M P, Buysman M N C P, van der Gaag M S, Mengelers M J B, de Vries J H M, Katan M B** (1997) Relative bioavailability of the antioxidant flavonoid quercetin from various foods in man. *FEBS Lett*. 418: 152-156
- **Hooper L , Kroon P A , Rimm E B , Cohn J S , Harvey I , Le Cornu K A , Ryder JJ, Hall W L, Cassidy A** (2008). Flavonoids, Flavonoid-Rich Foods, and Cardiovascular Risk: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 88: 38-50.
- **Hopfner M** (2008). Growth Factor Receptors and Related Signalling Pathways as Targets for Novel Treatment Strategies of Hepatocellular Cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 14: 1.

- **Huang Q , Sun M , Yuan T , Wang Y , Shi M , Lu S ,Tang B , Pan J , Wang Y , Kai G** (2019). The AP2/ERF transcription factor SmERF1L1 regulates the biosynthesis of tanshinones and phenolic acids in *Salvia miltiorrhiza*. *Food Chem.* 274: 368-375.
- **Huber K, Brigide P, Bretas E B, Canniatti-Brazaca S G** (2016). Phenolic acid, flavonoids and antioxidant activity of common brown beans (*Phaseolus vulgaris* L.) before and after cooking. *J Nutr Food Sci.* 6: 17.

I

- **Inoue M , Tajima K, Mizutani M , Iwata H, Iwase T, Miura S, Hirose K, Hamajima N, Tominaga S** (2001). Regular Consumption of Green Tea and the Risk of Breast Cancer Recurrence: Follow-up Study from the Hospital-Based Epidemiologic Research Program at Aichi Cancer Center (HERPACC), Japan. *Cancer Letters* .167: 175-182.
- **Inoue M, Sato EF, Nishikawaeta M** (2003). Mitochondrial generation of reactive oxygen species and its role in aerobic life. *Current Medicinal Chemistry.*10 : 2495-2505.
- **Ishida N, Iizuka M, Kataoka K, Okazaki M, Shiraishi K, Yagi Y** (2018). Improvement of blood lipid profiles by Goishi tea polyphenols in a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Int J Food Sci Nutr.* 69(5):598 -607. <https://doi.org/10.1080/09637486.2017.1386629>.

J

- **Jiang RW , Lau K M, Hon P M , Mak T, Woo K S, Fung K P** (2005). Chemistry and biological activities of caffeic acid derivatives from *Salvia miltiorrhiza*. *Curr Med Chem.* 12: 237-246.
- **Jiang Y L, Liu Z P** (2011). Natural Products as Anti-Invasive and Anti-Metastatic Agents. *Curr Med Chem.* 18: 808-829.
- **Jiang J, Xiong Y** (2016). Natural antioxidants as food and feed additives to promote health benefits and quality of meat products: A review. *Meat Sci.* 120: 107-117.
- **John C M , Sandrasaigaran P , Tong C K , Adam A , Ramasamy R**(2011). Immunomodulatory Activity of Polyphenols Derived from *Cassia Auriculata* Flowers in Aged Rats. *Cell Immunol.* 271: 474-479.

K

- **Kallscheuer N, Vogt M, Marienhagen J** (2017). A novel synthetic pathway enables microbial production of polyphenols independent from the endogenous aromatic amino acid metabolism. *ACS Synth Biol.* 6: 410-415.

- **Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N, ClaycombeKJ**(2012). Immunity as a link between obesity and insulin resistance. *Molecular aspects of medicine.* 33:26-34.
- **Karaouzene N, Merzouk H, Aribi M, Merzouk SA, Yahiaberrouiguet A, Tessier C, Narce M** (2011). Effects of the association of aging and obesity on lipids, lipoproteins and oxidative stress biomarkers: A comparison of older with young men. *J nutrition metabolism cardiovascular diseases.* 21 : 792-799.
- **Karasawa K, Uzuhashi Y, Hirota M, Otani H** (2011). A Matured Fruit Extract of Date Palm Tree (*Phoenix dactylifera L.*) Stimulates the Cellular Immune System in Mice. *J Agric Food Chem.* 59(20):11287-11293.
- **Karin M, Cao Y, Greten F R, Li Z** (2002). W. NF- κ B in Cancer: From Innocent Bystander to Major Culprit. *Nature Reviews Cancer .2:* 301-310.
- **Karin M, Greten FR** (2005). NF- κ B: Linking Inflammation and Immunity to Cancer Development and Progression. *Nature Reviews Immunology.* 5:749-759.
- **Keevil JG , Osman H , Maalej N , Folts JD** (1998). Grape Juice Inhibits Human Ex Vivo Platelet Aggregation While Orange and Grapefruit Juices Do Not. *Journal of the American College of Cardiology.* 31: 172.
- **Khan M K, Dangles O** (2014). A comprehensive review on flavanones, the major citrus polyphenols. *J Food Compos Anal.* 33: 85–104.
- **Khan N, Mukhtar H** (2018). Tea polyphenols in promotion of human health. *Nutrients.* 11: 39-55.
- **Khan S G, Katiyar S K, Agarwal R, Mukhtar H** (1992). Enhancement of Antioxidant and Phase II Enzymes by Oral Feeding of Green Tea Polyphenols in Drinking Water to SKH-1 Hairless Mice: Possible Role in Cancer Chemoprevention. *Cancer Research .52:* 4050-4052.
- **Kim K H, Tsao R, Yang R, Cui S W** (2006). Phenolic acid profiles and antioxidant activities of wheat bran extracts and the effect of hydrolysis conditions. *Food Chem.* 95:466-473.
- **Kim K, Vance T M, Chun O K** (2016). Greater Flavonoid Intake Is Associated with Improved CVD Risk Factors in US Adults. *British Journal of Nutrition.* 115(8): 1481-1488.
- **Kim JM, Lee EK, Kim D H, Yu BP, Chung HY** (2010). Kaempferol Modulates Pro-Inflammatory NF- κ B Activation by Suppressing Advanced Glycation Endproducts-Induced NADPH Oxidase. *AGE.* 32:197-208.
- **Klinder A , Shen Q , Heppel S , Lovegrove J A, Rowland I, Tuohy K M** (2016). Impact of Increasing Fruit and Vegetables and Flavonoid Intake on the Human Gut Microbiota. *Food and Function.* 7(4): 1788-1796.

- **Kohen R, Nyska A** (2002). Oxidation of biological systems : oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions and methods for their quantification. *Toxicologic Pathology*. 30 : 620-650
 - **Kumar S, Narwal S, Kumar V, Prakash O** (2011). α -Glucosidase Inhibitors from Plants: A Natural Approach to Treat Diabetes. *Pharmacogn. Rev.* 5: 19-29.
- L**
- **LaVecchia C, Chatenoud L, Franceschi S, Soler M, Parazzini F, Negri E** (1999). Vegetables and Fruit and Human Cancer: Update of an Italian Study. *International Journal of Cancer* .82:151-152.
 - **Lecci RM, Logrieco A, Leone A** (2014). Pro-oxidative action of polyphenols as action mechanism for their pro-apoptotic activity. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* 14: 1363-1375.
 - **Lee SJ, Lee KW** (2007). Protective effect of (-)-epigallocatechin gallate against advanced glycation endproducts-induced injury in neuronal cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 30: 1369-1373.
 - **Lee JS, Surh YJ** (2005). Nrf2 as a Novel Molecular Target for Chemoprevention. *Cancer Letters* .224: 171-184.
 - **Leiherer A, Mündlein A, Drexel H** (2013). Phytochemicals and Their Impact on Adipose Tissue Inflammation and Diabetes. *VascPharmacol.* 58 : 3-20.
 - **Leopoldini M, Nino R, Toscano M** (2011). The molecular basis of working mechanism of natural polyphenolic antioxidants. *Food Chem.* 125: 288-306.
 - **Li A N , Li S , Zhang Y J , Xu X R, Chen Y M , Li H B** (2014). Resources and Biological Activities of Natural Polyphenols. *Nutrients*. 6: 6020-6047.
 - **Li Q , Zhao H F , Zhang Z F , Liu Z G , Pei X R , Wang J B , Cai M Y, Li Y** (2009). Long-Term Administration of Green Tea Catechins Prevents Age-Related Spatial Learning and Memory Decline in C57BL/6 J Mice by Regulating Hippocampal Cyclic Amp-Response Element Binding Protein Signaling Cascade. *Neuroscience* .159: 1208-1215.
 - **Liang NN, Zhu BQ, Han S, Wang J H, Pan Q H, Reeves MJ, Duan CQ, He F** (2014). Regional characteristics of anthocyanin and flavonol compounds from grapes of four *Vitisvinifera* varieties in five wine regions of China. *Food Res Int.* 64:264-274.
 - **Liaudet L** (2017). Biologie oxidative et implications cliniques du peroxy-nitrite. *Rev Med Suisse*. 3: 2840-2843.

- **Lindsay DJ, Laurin R, Verreault A** (2002). Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *American Journal of Epidemiology*. 156: 445-453.
- **Lipinski K, Mazur M, Antoszkiewicz Z, Purwin C** (2017). Polyphenols in monogastric nutrition-A review. *Ann AnimSci*. 17: 41-58.
- **Liu F** (2011). Effect of PAP2 transcription factor on synthesis of salvianolic acids. Master's Thesis, Shaanxi Normal University, Xi'an, China. 84p.

M

- **Ma P, Liu J, Zhang C, Liang Z** (2015). Regulation of Water-Soluble Phenolic Acid Biosynthesis in *Salvia miltiorrhiza* Bunge. *ApplBiochemBiotechnol*. 170: 1253-1262.
- **Ma XH, Ma Y, Tang JF, He YL, Liu YC, Ma XJ, Shen Y, Cui GH, Lin HX, Rong QX** (2015). The Biosynthetic Pathways of Tanshinones and Phenolic Acids in *Salvia miltiorrhiza*. *Molecules*. 20: 16235-16254.
- **MacRae WD, Towers GHN** (1984). Natural Polyphenols: Chemical Classification, Definition of Classes, Subcategories, and Structures. *Phytochemistry*. 23:1207-1220. Doi:10.1016/S0031-9422(00)80428-8.
- **Macready AL, George TW, Chong MF, Alimbetov DS, Yannan J, Alberto V** (2014). Flavonoid-rich fruit and vegetables improve microvascular reactivity and inflammatory status in men at risk of cardiovascular disease-FLAVURS: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 99(3):479-489.
- **Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L** (2004). Polyphenols: Food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr*. 79: 727-747.
- **Manach C, Scalbert A, Rémésy C, Morand C** (2006). Consommation et disponibilité des Polyphenols. In: *Les Polyphenols en agroalimentaire*. P. Sarni-Machado and V.Cheynier (Ed). Paris, Lavoisier. 361-380.
- **Martin JP, Dailey JM, Sungarman E** (1987). Negative and positive assays of superoxide dismutase based on hematoxilin autoxidation. *Arch. Biochem. Biophys*. 255: 329-336.
- **Martínez ME** (2005). Primary Prevention of Colorectal Cancer: Lifestyle, Nutrition, Exercise. In *Tumor Prevention and Genetics III*; Springer Science/Business Media, Springer-Verlag: New York, USA.177-211.
- **Mathur S, Devaraj S, Grundy S M, Jialal I** (2002). Cocoa Products Decrease Low Density Lipoprotein Oxidative Susceptibility But Do Not Affect Biomarkers of Inflammation in Humans. *The Journal of Nutrition*. 132: 3663-3667.

- **Mazur WM, Duke JA, Wahala K , Rasku S , Adlercreutz H** (1998). Isoflavonoids and lignans in legumes: Nutritional and health aspects in Humans. *J NutrBiochem.* 9: 193-200.
- **Miller NJ, Ruiz-Larrea MB** (2002). Flavonoids and Other Plant Phenols in the Diet: Their Significance as Antioxidants. *Journal of Nutritional and Environmental Medicine* .12: 39-51.
- **Milner JA** (1994). Reducing the risk of cancer. In *Functional Foods: Designer Foods, Pharmafoods, Nutraceuticals*, Goldberg I Ed. Chapman & Hall: New York, NY, USA. 39-70.
- **Mink PJ, Scrafford CG, BarraJLM, Harnack L, Hong CP, Nettleton JA, Jacobs DR** (2007). Flavonoid Intake and Cardiovascular Disease Mortality: A Prospective Study in Postmenopausal Women. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 85: 895-909.
- **Mocanu MM, Nagy P, Szöllösi J** (2015). Chemoprevention of breast cancer by dietary polyphenols. *Molecules.* 20: 22578-22620.
- **Mohar D, Malik S** (2012). The Sirtuin System: The Holy Grail of Resveratrol? *J ClinExpCardiol.* 3: 216.
- **Morris MC, Evans DA , Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS** (2006). Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. *Neurology.* 67: 1370- 1376.
- **Motohashi H, Yamamoto M** (2004). Nrf2–Keap1 Defines a Physiologically Important Stress Response Mechanism. *Trends in Molecular Medicine* .10: 549-557.
- **Murota K, Nakamura Y, Uehara M** (2018). Flavonoid metabolism: The interaction of metabolites and gut microbiota. *BiosciBiotechnolBiochem.* 82: 600-610.

N

- **Neta M ,Moran O, Rinat O, Noga S P , Biruk A, Aaron F ,Gad G, AvichaiP,David W , Michal O S**(2015). Phenylalanine and tyrosine levels are rate-limiting factors in production of health promoting metabolites in *Vitisvinifera* cv. Gamay Red cell suspension. *Front. Plant Sci.* 6-538.

O

- **Oroian M, Escriche I** (2015). Antioxidants: Characterization, natural sources, extraction and analysis. *Food Res Int.* 74: 10-36.
- **Osorio C, Hurtado N , Dawid C, Hofmann T, Heredia-Mira F J, Morales AL** (2012). Chemical characterisation of anthocyanins in tamarillo (*Solanum betaceum* Cav.) and Andes berry (*Rubusglaucus*Benth.) fruits. *Food Chem.* 132: 1915-1921.
- **Oteiza PI, Fraga C, Mills DA, Taft D** (2018). Flavonoids and the gastrointestinal tract: Local and systemic effects. *Mol Asp Med.* 61: 41-49.

P

- **Pandey R P, Parajuli P, Koffas MAG Sohng JK** (2016). Microbial production of natural and non-natural flavonoids: Pathway engineering, directed evolution and systems/synthetic biology. *Biotechnol Adv.* 34: 634-662.
- **Park S , Ahmad F , Philip A , Baar K , William T , Luo H , Ke H , Rehmann H , Taussing R , Brown A** (2012). Resveratrol Ameliorates Aging-Related Metabolic Phenotypes by Inhibiting CAMP Phosphodiesterases. *Cell.*148: 421-433.
- **Parks DA, Granger DN** (1986). Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. *American Journal of Physiology.* 12: 1161-1208.
- **Pérez Jiménez J, Neveu V, Vos F, Scalbert A** (2010). Identification of the 100 richest dietary sources of polyphenols: An application of the Phenol-Explorer database. *Eur J Clin Nutr.* 64: 112-120.
- **Prior RL, Lazarus SA, Cao G, Muccitelli H, Hammerstone J F** (2001). Identification of procyanidins and anthocyanins in blueberries and cranberries (*Vaccinium* spp.) using high-performance liquid chromatography/mass spectrometry. *J Agric Food Chem.* 49: 1270-1278.

R

- **Rahal A, KumarA, Singh V** (2014). Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants : the interplay. *BioMedResearch International.*19.
- **Razzaghi-Asl N , Garrido J , Khazraei H, Borges F, Firuzi O** (2013). Antioxidant properties of hydroxycinnamic acids: A review of structure- activity relationships. *Curr Med Chem.* 20: 4436-4450.
- **Reis-Giada ML** (2014). Oxidative Stress and Chronic Degenerative Diseases: A Role for Antioxidants. In J.A. Morales Gonzalez (Ed.). Intech Open Ltd, London, United Kingdom. 87-112. Doi.10:5772-51687.
- **RequePM , Steffens R S, Jablonski A , Flôres SH, Rios ADO, De Jong EV** (2014). Cold storage of blueberry (*Vaccinium* spp.) fruits and juice: Anthocyanin stability and antioxidant activity. *J. Food Compos Anal.* 33: 111-116.
- **Ricci S, PintoF, Auletta A, Giordano A, Giovane A, Settembre G, Boccellino M, Boso S, DiCarlo A** (2019). The enigmatic role of matrix metalloproteinases in epithelial-to-mesenchymal transition of oral squamous cell carcinoma: Implications and nutraceutical aspects. *J CellBiochem.* 3: 6813-6819.
- **Rice-Evans C** (2001). Flavonoid antioxidants. *Curr Med Chem.* 8: 797-807.

- **Rieger Christ KM, Hanley R , Lodowsky C, Bernier T , Vemulapalli P, Roth M, Kim J, Yee AS, Le SM, Marie PJ, Libertino JA, Summerhayes IC** (2007). The Green Tea Compound, (-)-Epigallocatechin-3-Gallate Down regulates n-Cadherin and Suppresses Migration of Bladder Carcinoma Cells. *Journal of Cellular Biochemistry*. 102: 377-388.
 - **Roberts CK, Barnard RJ, Scheck SH, Balon TW** (1997). Exercise-Stimulated Glucose Transport in Skeletal Muscle Is Nitric Oxide Dependent. *Am J Physiol*. 273: 220-225.
 - **Roberts RA, Laskin DL, Smith CV** (2009). Nitrate and oxidative stress in toxicology and disease. *ToxicolSci*. 112: 4-16.
 - **Rock E** (2006). Quality and Safety of Fruits and Vegetables. *Unité Maladies Métaboliques et Micronutriments. Centre de Recherche en Nutrition Humaine d’Auvergne. Rapport Séminaire; France: 42p.*
 - **Rothwell JA, Knaze V, Zamora Ros R** (2017). Polyphenols: Dietary assessment and role in the prevention of cancers. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* .20: 512-521.
 - **Rowland I, Gibson G, Heinken A , Scott K, Swann J , Thiele I, Tuohy K** (2018). Gut microbiota functions: Metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr*. 57: 1-24.
 - **Roy D, Perreault M, Marette A** (1998). Insulin Stimulation of Glucose Uptake in Skeletal Muscles and Adipose Tissues in Vivo Is NO Dependent. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 274: E692-E699.
 - **Ruhul Amin ARM, Kucuk O, Khuri FR, Shin DM** (2009). Perspectives for Cancer Prevention with Natural Compounds. *J Clin Oncol*. 27: 2712-2725.
- S**
- **Satyendra SB, Nikhil S, Rajendra SB, Preeti A, Sarlesh R** (2012). A review of quercetin: antioxidant and anticancer properties. *World J Pharm Pharm Sci*. 1: 146–60.
 - **Schenck CA, Maeda HA** (2018). Tyrosine biosynthesis, metabolism, and catabolism in plants. *Phytochemistry*. 149: 82-102.
 - **Schlienger JL, Luca F** (2007). Médecine des maladies Métaboliques. *Service de médecine interne et nutrition, Hôpital de Haute pierre, Strasbourg*.3: 33-36.
 - **Schmitt CA, Dirsch VM** (2009). Modulation of Endothelial Nitric Oxide by Plant-Derived Products. *Nitric Oxide* .21: 77-91.
 - **Schramm DD, Karim M, Schrader HR, Holt RR, Kirkpatrick NJ, Polagruto JA, Ennsa JL, Schmitz HH, Keen CL** (2003). Food Effects on the Absorption and Pharmacokinetics of Cocoa Flavanols. *Life Sciences*. 73: 857-869.

- **Serra V, Salvatori G** (2021). Dietary polyphenol supplementation in food producing animals: Effects on the quality of derived products. *Nutrients*. 11: 401-445.
- **Seyed MA, Jantan I, Bukhari SNA, Vijayaraghavan K** (2016). A Comprehensive Review on the Chemotherapeutic Potential of Piceatannol for Cancer Treatment, with Mechanistic Insights. *J. Agric Food Chem*. 64: 725-737.
- **Shahzya SH, Lauren EB, Naveed S** (2010). Obesity in pregnancy: prevalence and metabolic consequences. *Seminars in Fetal&Neonatal Medicine*.15 : 70-76.
- **Shinozaki K, Kashiwagi A, Masada M, Okamura T** (2003). Stress and vascular responses: oxidative stress and endothelial dysfunction in the insulin-resistant state. *J Pharmacol Sci*. 91:187-191.
- **Si W, Gong J , Tsao R, Kalab M, Yang R, Yin Y**(2006). Bioassay-guided purification and identification of antimicrobial components in Chinese green tea extract. *J Chromatogr*. 1125: 204-210.
- **Siddiqui IA, Sanna V, Ahmad N, Sechi M, Mukhtar H** (2015). Resveratrol nanoformulation for cancer prevention and therapy. *Ann NY Acad. Sci*. 1348: 20-31.
- **Sies H** (1991). Oxidative stress : from basic research to clinical application. *Am J Med*. 91 : 31-38
- **Singh M, Kaur M, Silakari O** (2014). Flavones: An important scaffold for medicinal chemistry. *Eur J. Med Chem*. 84: 206-239.
- **Singla RK, Dubey AK, Garg A, Sharma RK, Fiorino M, Ammen SM, Haddad MA, Al-HiaryM** (2019). Natural polyphenols: Chemical classification, definition of classes, subcategories, and structures. *Journal of AOAC International*. 102: 1397-1400.
- **Siriwardhana N, Kalupahana NS, Cekanova M, Lemieux M, Greer B, Moustaid-Moussa N** (2013). Modulation of adipose tissue inflammation by bioactive food compound. *The Journal of nutritional biochemistry*. 24:613-623.
- **Spencer JPE, Abd El Mohsen MM, Rice-Evans C** (2004). Cellular uptake and metabolism of flavonoids and their metabolites : implications for their bioactivity. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 423 :148-161.
- **Sundaram S, Tripathi A, Gupta DK** (2010). Metabolic modeling of Rosmarinic acid biosynthetic pathway. *Bioinformation* .5: 168-172.
- **Surh YJ, Na HK** (2007). NF- κ B and Nrf2 as Prime Molecular Targets for Chemoprevention and Cytoprotection with Anti-Inflammatory and Antioxidant Phytochemicals. *Genes & Nutrition*. 2: 313-317.

- **Suzuki S, Umezawa T** (2007). Natural Polyphenols: Chemical Classification, Definition of Classes, Subcategories, and Structures. *J Wood Sci.*53: 273-284. Doi: 10.1007/s10086-007-0892x
- T**
- **Tangney CC, Rasmussen HE** (2013). Polyphenols, inflammation, and cardiovascular disease. *CurrAtheroscler Rep.* 15:324.
- **TapieroH, Nguyen BGT**(2002). Estrogens and Environmental Estrogens. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 56: 36-44.
- **Taubert D, Roesen R, Lehmann C, Jung N, Schömig E** (2007). Effects of Low Habitual Cocoa Intake on Blood Pressure and Bioactive Nitric Oxide. *JAMA.* 298- 49
- **Thomas CE, Kalyanaraman B** (1997). Oxygen radicals and the disease process. Amsterdam : HarwoodAcademicPublishers. 237-277.
- **Tohma H, Köksal E, Kılıç Ö, Alan Y, Yılmaz M A, Gülçin İ, Bursal E, Alwaseel SH** (2016). RP-HPLC/MS/MS Analysis of the Phenolic Compounds, Antioxidant and Antimicrobial Activities of *Salvia L.* Species. *Antioxidants.* 5: 38.
- **Tomás-Barberán FA, Selma MV, Espín JC** (2016). Interactions of gut microbiota with dietary polyphenols and consequences to human health. *CurrOpinClinNutrMetab Care.* 19: 471-476.
- **Truelsen D T, Thudium, Grønbæk M** (2002). Amount and type of alcohol and risk of dementia: the Copenhagen City Heart Study. *Neurology.* 59: 9. 1313-1319.
- **Trujillo D, Font, X, Sanchez A** (2006). Use of Fenton reaction for the treatment of leachate from composting of different wastes. *J Hazard Mater.* 138: 201-204.
- **Tsai AG, Williamson DF, Glick HA** (2011). Direct medical cost of overweight and obesity in the USA: a quantitative systematic review. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity.* 12:50-61.
- **Tsao R** (2010). *Nutrients.* 2: 1231-1246. Doi:10.3390/ nu2121231.Natural Polyphenols: Chemical Classification, Definition of Classes, Subcategories, and Structures.
- **Tusi SK, Ansari N, Amini M, Amirabad AD, Shafiee A, Khodaghali F** (2010). Attenuation of NF-κB and Activation of Nrf2 Signaling by 1, 2, 4-Triazine Derivatives, Protects Neuron-Like PC12 Cells Against Apoptosis. *Apoptosis.* 15: 738-751.
- V**
- **Vafeiadou KD, Vauzour HY, Lee A** (2009). The citrus flavanone naringenin inhibits inflammatory signalling in glial cells and protects against neuroinflammatory injury. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 484: 100-109.

- **Valdés L , Cuervo A , Salazar N , RuasMadiedo P , Gueimonde M , González S** (2015). The Relationship Between Phenolic Compounds from Diet and Microbiota: Impact on Human Health. *Food & Function*. 6: 2424-2439.
- **Valen G** (2004). Signal Transduction through Nuclear Factor Kappa B in Ischemia-Reperfusion and Heart Failure. *Basic Research in Cardiology* .99: 1-7.
- **Van het Hof K, DeBoer HSM, Wiseman SA, Lien N, Weststrate JA, Tijburg LBM** (1997). Consumption of green or black tea does not increase resistance of low-density lipoprotein to oxidation in humans. *Am J Clin Nutr*. 66: 1125-1132.
- **VanUffelen BE, Van der Zee J, deKoster BM, VanStereninck J, Elferink JG** (1998). Intracellular but not extracellular conversion of nitroxyl anion into nitric oxide leads to stimulation of human neutrophil migration. *Biochem J*. 330 :719-722.
- **Vauzour D, Vafeiadou K, Rice-Evans C, Williams RJ, Spencer JPE** (2007). Activation of pro-survival Akt and ERK1/2 signalling pathways underlie the anti-apoptotic effects of flavanones in cortical neurons. *Journal of Neurochemistry*. 103: 4. 1355-1367.

W

- **Wallerath T, Deckert G, Ternes T, Anderson H, Li H , Witte K, Forstermann U**(2002). Resveratrol, a Polyphenolic Phytoalexin Present in Red Wine, Enhances Expression and Activity of Endothelial Nitric Oxide Synthase. *Circulation*. 106: 1652-1658.
- **Wang TY, Li Q, Bi K** (2018). Bioactive flavonoids in medicinal plants: Structure, activity and biological fate. *Asian J Pharm Sci*. 13: 12-23.
- **Wang H, Murphy PA** (1994). Isoflavone content in commercial soybean foods. *J. Agric Food Chem*. 42: 1666-1673.
- **Wang J, Xu J , Gong X, Yang M, Zhang C, & Li M.** (2019). Biosynthesis, chemistry, and pharmacology of polyphenols from Chinese *Salvia* species: A review. *Molecules*, 24(1) : 155.
- **Wang S, Chen G, Ma M, Ye G** (2005). Genistein protects dopaminergic neurons by inhibiting microglial activation. *NeuroReport* . 16:3.267-270.
- **Wang T, Jonsdottir R, Olafsdottir G** (2009). Total phenolic compounds, radical scavenging and metal chelation of extracts from Icelandic seaweeds. *Food Chem*. 116: 240-248.
- **Weichselbaum E, Buttriss JL** (2010). Polyphenols in the diet. *Nutr Bull*. 35:157-164.
- **Whelan AP, Sutherland WHF, McCormick M, Yeoman DJ, De Jong SA, Williams MJA** (2004). Effects of White and Red Wine on Endothelial Function in Subjects with Coronary Artery Disease. *Internal Medicine Journal* .34: 224-228.

- **WHO** (2000). World Health Organization. Obesity, Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation; Geneva, Switzerland WHO Technical Report Series. 894.
 - **WHO** (2009). Global Health Risks: Mortality and Burden of Disease Attributable to Selected Major Risks; World Health Organization, WHO Press: Geneva, Switzerland.
 - **WHO** (2016). Consideration of the Evidence on Childhood Obesity for the Commission on Ending Childhood Obesity: Report of the Ad Hoc Working Group on Science and Evidence for Ending Childhood Obesity; World Health Organization. Geneva, Switzerland.
 - **Willför SM, Smeds AI, Holmbom BR** (2006). Natural Polyphenols: Chemical Classification, Definition of Classes, Subcategories, and Structures .J Chromatogr. A 1012: 64-77. Doi: 10.1016/j. chroma.11.054.
 - **Williams RJ, Spencer JP, Rice Evans C** (2004). Flavonoids: Antioxidants or signaling molecules? Free Radic Biol Med. 36: 838-849.
 - **Woodman OL, Chan ECH** (2004). Vascular and Anti-Oxidant Actions of Flavonols and Flavones. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 31: 786-790.
 - **Wu JC, Lai CS, Lee PS, Ho CT, Liou WS, Wang YJ, Pan MH** (2016). Anti-cancer efficacy of dietary polyphenols is mediated through epigenetic modifications. Curr Opin Food Sci. 8: 1-7.
 - **Wu JH, Wu ZH, Pei JG, Liu J, Sun YZ, Wu GF, Peng SM, Fu XM** (2015). Research progress of polyphenols. Mod Chin Med. 17: 630-636.
- X**
- **Xiao J, Cao H, Wang Y, Zhao J, Wei X** (2009). Glycosylation of dietary flavonoids decreases the affinities for plasma protein. J Agric Food Chem. 57: 6642-6648.
 - **Xiao JB, Muzashvili TS, Georgiev MI** (2014). Advance on biotechnology for glycosylation of high-value flavonoids. Biotechnol Adv. 32: 1145-1156.
 - **Xing BC** (2015). Regulation of phenolic acids and tanshinones biosynthesis by bHLH and WD40 transcription factors in Salvia miltiorrhiza Hairy roots. Master's Thesis, Zhejiang Sci.-Tech. University, Hangzhou, China.
 - **Xu Z, Luo H, Ji A, Zhang X, Song J, Chen S** (2016). Global Identification of the Full-Length Transcripts and Alternative Splicing Related to Phenolic Acid Biosynthetic Genes in Salvia miltiorrhiza. Front Plant Sci. 7: 100.

Y

- **Yadav VR, Prasad S, Sung B, Aggarwal BB** (2011). The role of chalcones in suppression of NF- κ B-mediated inflammation and cancer. *IntImmunopharmacol.* 11:295-309.
- **Yang RC, Chen HW, Lu TS, Hsu C** (2000). Potential Protective Effect of NF- κ B Activity on the Polymicrobial Sepsis of Rats Preconditioning Heat Shock Treatment. *ClinicaChimicaActa* .302: 11-22.
- **Yang YC, Lu FH, Wu JS, Wu C H, Chang CJ** (2004). The Protective Effect of Habitual Tea Consumption on Hypertension. *Archives of Internal Medicine.* 164: 1534.
- **Young J, Nielsen F, Haraldsdottir SE, Daneshvar J, Lauridsen B, Knuthsen ST, Crozier PA, Sandstrom B, Dragsted LO** (1999). Effect of fruit juice intake on urinary quercetin excretion and biomarkers of antioxidative status. *Am J Clin Nutr.* 69: 87-94.

Z

- **Zecca L, Youdim MB, Riederer P, Connor JR, Crichton RR** (2004). Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders. *Nat RevNeurosci.* 5:863-873.
- **Zeng HT, Xu SL, Zhu Y, Gu W, Qian DW, Duan JA** (2016). Research progress on biosynthesis pathway and regulation mechanism of salvianolic acids. *Chin Tradit Drug.* 47: 3324-3331.
- **Zeng F, Chen YB, Xia CN, Zhong GX** (2012). Advances in the synthesis and bioactivity of caffeic acid derivatives. *Zhejiang Chem Ind.* 43: 24 -28.
- **Zhang C, Fu J, Wang Y, Gao S, Du D, Wu F, Guo J, Dong L** (2015). Glucose supply improves petal coloration and anthocyanin biosynthesis in *Paeoniasuffruticosa* ‘Luoyang Hong’ cut flowers. *Postharvest Biol Technol.* 101: 73-81.
- **Zhang H, Tsao R** (2016). Dietary polyphenols, oxidative stress and antioxidant and anti-inflammatory effects. *CurrOpin Food Sci.* 8: 33-42.
- **Zhao SJ, Zhang GY, Liu D, Hu ZB** (2004). Advances in pharmacology and biosynthesis of water-soluble phenolic acids from *Salvia miltiorrhiza*. *Chin Tradit Drug.* 3: 107-110.
- **Zhou W, Huang Q, Wu X, Zhou Z, Ding M, Shi M, Huang F, Li S, Wang Y, Kai G** (2017). Comprehensive transcriptome profiling of *Salvia miltiorrhiza* for discovery of genes associated with the biosynthesis of tanshinones and phenolic acids. *Sci Rep.* 7: 10554.
- **Zhou Y, Zheng J, Li Y, Xu NP, Li S, Chen YM, Li HB** (2016). Natural Polyphenols for Prevention and Treatment of Cancer. *Nutrients.* 8: 515.

Annexes

Tableau A1. Marqueurs plasmatiques du stress oxydatif.

	TNCP	TCP	ONCP	OCP
Peroxytrite ($\mu\text{mol/l}$)	4,56 \pm 0,25	3,02 \pm 0,21 *	6,89 \pm 0,33 §	4,18 \pm 0,29 *§
MDA ($\mu\text{mol/l}$)	2,56 \pm 0,11	1,46 \pm 0,15 *	4,53 \pm 0,27 §	2,15 \pm 0,25 *§
GSH ($\mu\text{mol/l}$)	4,68 \pm 0,28	5,77 \pm 0,34 *	2,47 \pm 0,35 §	4,88 \pm 0,22 *§

Chaque valeur représente la moyenne \pm écart type. TNCP: Témoins non consommateurs de polyphénols; TCP: Témoins consommateurs de polyphénols; ONCP: Obèses non consommateurs de polyphénols; OCP: Obèses consommateurs de polyphénols; MDA: Malondialdéhyde; GSH: Glutathion réduit. La comparaison des moyennes entre les témoins et les obèses, consommateurs ou non de polyphénols, est réalisée deux à deux par le test t de student. Obèses versus Témoins: § P < 0,05; Consommateurs versus non consommateurs: * P < 0,05.

Tableau A2. Marqueurs érythrocytaires du stress oxydatif.

	TNCP	TCP	ONCP	OCP
MDA ($\mu\text{mol/l}$)	3,55 \pm 0,14	2,35 \pm 0,23 *	4,66 \pm 0,21§	3,15 \pm 0,22 *§
GSH ($\mu\text{mol/l}$)	5,68 \pm 0,27	6,83 \pm 0,28 *	3,28 \pm 0,31 §	5,49 \pm 0,27 *§
SOD (U/min/ml)	47,26 \pm 3,11	58,65 \pm 2,63 *	31,47 \pm 2,24 §	45,47 \pm 1,33 *§

Chaque valeur représente la moyenne \pm écart type. TNCP: Témoins non consommateurs de polyphénols; TCP: Témoins consommateurs de polyphénols; ONCP: Obèses non consommateurs de polyphénols; OCP: Obèses consommateurs de polyphénols; MDA: Malondialdéhyde; GSH: Glutathion réduit. La comparaison des moyennes entre les témoins et les obèses, consommateurs ou non de polyphénols, est réalisée deux à deux par le test t de student. Obèses versus Témoins: § P < 0,05; Consommateurs versus non consommateurs: * P < 0,05.

تأثيرات البوليفينول على السمنة

التلخيص

السمنة مشكلة يتزايد انتشارها بشكل مثير للقلق. هذا الوزن الزائد هو سبب العديد من الاضطرابات الأيضية بما في ذلك مرض السكري من النوع 2 ، واضطرابات الكبد ، وخلل شحميات الدم و dysbiosis المعوي. من المعروف أن اتباع نظام غذائي صحي يحسن الحالة الصحية للأشخاص الذين يعانون من السمنة. تحتوي بعض الأطعمة المحددة للغاية على خصائص مفيدة بشكل خاص تحد من الانعكاسات السلبية للسمنة على عملية التمثيل الغذائي. مادة البوليفينول الموجودة في الفواكه والخضروات هي مركبات تثير اهتمامًا كبيرًا. في الواقع ، ارتبط العديد من هذه المركبات العضوية بتحسين جودة صورة الجراثيم المعوية ، مما يساهم في صحة المضيف. الفصل الأول مخصص للتذكيرات البيولوجرافية المتعلقة بمضادات الأكسدة والبوليفينول على وجه الخصوص ، ثم الفصل الثاني نحن مهتمون بالتأثيرات الصحية للبوليفينول ، والهدف منه هو توضيح الصلة الحالية بين التأثيرات الصحية للبوليفينول على تنظيم حالة الأكسدة والاختزال لدى الأشخاص الذين يعانون من السمنة المفرطة. من خلال العمل العملي في مختبر PPABIONUT التابع لجامعة تلمسان. تظهر نتائجنا أن البوليفينول يقلل من الإجهاد التأكسدي لدى مرضى السمنة. **الكلمات المفتاحية:** البوليفينول، حالة الأكسدة والاختزال، الإجهاد التأكسدي، عسر شحميات الدم، مضادات الأكسدة.

Effets des polyphénols sur l'obésité

Résumé

L'obésité est une maladie dont la prévalence s'accroît de façon alarmante. Cet excès de poids est à l'origine de nombreux désordres métaboliques dont le diabète de type 2, les désordres hépatiques, la dyslipidémie et la dysbiose intestinale. Il est reconnu qu'une alimentation saine améliore l'état de santé des personnes souffrant d'obésité. Certains aliments bien spécifiques possèderaient des propriétés particulièrement bénéfiques limitant les répercussions négatives de l'obésité sur le métabolisme. Les polyphénols contenus dans les fruits et les légumes sont des composés qui suscitent un grand intérêt. En effet, plusieurs de ces composés organiques ont été associés à l'amélioration de la qualité du profil du microbiote intestinal, contribuant à la santé de l'hôte. Le premier chapitre est consacré aux rappels bibliographiques concernant les antioxydants et les polyphénols en particuliers, puis le deuxième chapitre nous sommes intéressés aux effets santé des polyphénols, dont l'objectif est de démontrer le lien existant entre les effets des polyphénols et la régulation du statut redox chez les obèses par un travail pratique au laboratoire PPABIONUT de l'université de Tlemcen. Nos résultats permettent de noter que les polyphénols réduisent le stress oxydatif chez les patients obèses.

Mots clés ; polyphénols, statut redox, stress oxydatif, dyslipidémie, antioxydants, Obésité.

Polyphenols effects on obesity

Abstract

Obesity is a disease that prevalence is increasing alarmingly. This excess weight is the cause of many metabolic disorders including type 2 diabetes, liver disorders, dyslipidemia and intestinal dysbiosis. It is recognized that a healthy diet improves the state of health of people suffering from obesity. Some specific foods have particularly beneficial properties that limit the negative repercussions of obesity on the metabolism. The polyphenols contained in fruits and vegetables are compounds with great interest. Indeed, several of these organic compounds have been associated with improving the quality of the intestinal microbiota, contributing to the health of the host. The first chapter is devoted to bibliographical reminders concerning antioxidants and polyphenols in particular, and in the second chapter we are interested in the health effects of polyphenols, in the aim to demonstrate the existing link between polyphenol effects on the regulation of the redox status in obese people by analyzing some biomarkers in PPABIONUT laboratory of the University of Tlemcen. Our results show that polyphenols reduce oxidative stress in obese patients.

Keywords: polyphenols, redox status, oxidative stress, dyslipidemia, antioxidants, obesity.