



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي



MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Frères Mentouri Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1
كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الخلوية والجزيئية

Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

Intitulé :

Potentiel thérapeutique des polyphénols sur le syndrome métabolique

Présenté et soutenu :

Le : 14 /07/2021

Par :

MAKHLOUFI Fella Chahrazed

&

MELLOUL Zineb

Jury :

DR.DEMMAK Rym

MCB. USBC Constantine 3

Président

DR.MOSBAH Asma

MCA. UMC Constantine 1

Rapporteur

DR.GUENDOUZE Assia

MCB. UMC Constantine 1

Examineur

Année universitaire :
2020 – 2021

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



REMERCIEMENT

*Avant tout, nos remerciements infinis sont adressés au
« Dieu le Tout Puissant » de nous avoir donné le courage et la santé pour
achever ce travail.*

*Nous remercions tout d'abord nos familles pour leurs encouragements et leurs
sacrifices envers notre formation et même notre éducation.*

*Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements à tous nos professeurs qui ont
contribués à notre formation tout le long de notre cursus universitaire.*

*Nous tenons à remercier notre promotrice **Dr MOSBAH** pour nous avoir suivis,
pour son savoir et l'aide qu'elle nous a fourni au cours de ce travail, ainsi que pour
ses conseils. Merci infiniment !*

*Nous remercions aussi aux membres de jury **Dr DEMMAK** d'avoir
accepté de présider le jury de notre mémoire, et **Dr GUENDOUZ** de nous avoir
fait l'honneur d'accepter d'évaluer ce travail.*

*Le profond remerciement également tous ceux qui ont contribué de près ou de loin
à la réalisation de ce mémoire.*

Zineb & Chahra



DÉDICACE

Je dédie ce travail :

*A mon chère père **Abbes**, ma source de courage et de motivation, que Dieu le garde dans son vaste paradis ;*

*A ma mère **Ilhem** mon soutien moral, ma source d'espoir et de bonheur ;*

*A mes chères sœurs **Rym** et **Chourouk** qui m'ont toujours soutenu et encouragé ;*

*Toute ma reconnaissance envers mon oncle **Maamoune** ;*

A mes tantes maternelle et paternelle, que Dieu les garde pour moi ;

A ma grand-mère qui a toujours prié pour ma réussite ;

*Sincère et profonde gratitude à mon binôme **Zineb** ;*

*A mes chères amies **Aya** et **Rayene** pour leur aide et leur accompagnement ;*

A toute ma famille.

Chahra



DÉDICACE

Je dédie ce mémoire tous d'abord à mes parents :

Qui ont été la source de ma force et d'encouragement depuis mon enfance ;

Avec leurs prières et leur confiance que je suis ici ce jour-là ;

Que dieu vous protège et vous garde pour moi.

Ainsi je dédie ce travail :

*À mon cher frère **Abdellah** et ma très chère sœur **Khadidja** ;*

*A ma binôme et chère amie **Chahra** qui a été mon bras droit le long de la
préparation de ce mémoire et j'ai partagé avec elle tous les hauts et les bas.*

*Je ne peux pas oublier de remercier chaleureusement mon âme sœur **Azizi***

***Nadir** pour sa présence dans ma vie.*

Zineb

Le présent travail scientifique vise, à travers des recherches bibliographiques approfondies, d'éclaircir le potentiel thérapeutique des polyphénols sur notre organisme afin de prévenir les maladies du syndrome métabolique (SM).

Les résultats des travaux de recherches ont montré que plusieurs aliments ont manifesté un effet bénéfique sur le SM tel que les fraises, feuilles de mûriers, le chocolat et aussi quelques épices comme la cannelle, gingembre et le curcuma qui abaisse le diabète de type 2, sans oublier l'importance des fruits et légumes tels que la pomme de terre, écorces d'agrumes qui réduisent les mauvais cholestérols.

Les propriétés thérapeutiques de ces aliments sont liées à leurs richesses en polyphénols, et à leur potentiel antioxydant important. De plus, la biodisponibilité des polyphénols est différente d'un aliment à l'autre. Il est important aussi de mentionner que les recherches continuent pour améliorer les suppléments riches aux divers polyphénols pour soigner cette épidémie mondiale sans avoir des effets secondaires.

Mots clés : polyphénols, syndrome métabolique, diabète de type 2, antioxydant, biodisponibilité.

This scientific work aims, through in-depth bibliographic research, to shed light on the therapeutic potential of polyphenols on our body in order to prevent metabolic syndrome (MS) diseases.

The results of research have shown that several foods have a beneficial effect on MS such as strawberries, mulberry leaves, chocolate and also some spices for example cinnamon, ginger and turmeric which lowers diabetes type 2, without forgetting the importance of fruits and vegetables like potatoes, citrus peels which reduce bad cholesterol.

The therapeutic properties of these foods are linked to their richness in polyphenols and their significant antioxidant potential. In addition, the bioavailability of polyphenols is different from food to food. It is also important to mention that research continues to improve supplements rich in various polyphenols to cure this global epidemic without having negative effects.

Keywords: polyphenols, metabolic syndrome, type 2 diabetes, antioxidant, bioavailability.

تهدف هذه المذكرة العلمية، من خلال البحث الببليوغرافي المتعمق، إلى إلقاء الضوء على الإمكانيات العلاجية للبوليفينول على أجسامنا من أجل الوقاية من أمراض متلازمة الأيض.

أظهرت نتائج العمل البحثي أن العديد من الأطعمة تملك تأثيرًا مفيدًا على أمراض متلازمة الأيض مثل الفراولة وأوراق التوت والشوكولاتة وأيضًا بعض التوابل مثل القرفة والزنجبيل والكرم التي تقلل من مرض السكري من النوع الثاني، دون إغفال أهمية الفواكه والخضروات مثل البطاطس وقشور الحمضيات التي تقلل الكوليسترول الضار.

ترتبط الخصائص العلاجية لهذه الأطعمة بغناها بالبوليفينول ، وهذه الجزيئات لها إمكانيات كبيرة كمضاد للأكسدة. بالإضافة إلى ذلك، يختلف التوافر البيولوجي للبوليفينول من طعام إلى آخر. من المهم أيضًا الإشارة إلى أن الأبحاث مستمرة في تحسين المكملات الغذائية الغنية بمختلف البوليفينول لعلاج هذا الوباء العالمي دون أن يكون له آثار جانبية.

الكلمات المفتاحية: البوليفينول، متلازمة الأيض، مرض السكري من النوع الثاني، مضاد الأكسدة، التوافر البيولوجي.

Sommaire

Introduction.....	0
Chapitre I : Syndrome pathologique métabolique.....	2
1. Historique	3
2. Définition.....	4
2.1. Définition originale de Reaven 1988	4
2.2. Définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS 1998-1999).....	4
2.3. Définition du National Cholesterol Education Program Adult Traitment Panel III (NCEP-ATP III :2001)	5
2.4. Définition du groupe Européen de l'étude de l'insulinorésistance (EGIR :2002).....	5
2.5.....	6
2.6. Définition de l'international Diabète Federation (IDF :2005).....	6
3. Causes de SM.....	6
3.1. Facteurs génétiques	6
3.2. Facteur environnement.....	6
3.3. Facteurs comportementaux	7
4. Physiopathologie de SM	7
4.1. Obésité	7
4.2 Diabète de type II	12
4.3. Hypertension artérielle	14
4.4. Maladies cardiovasculaires.....	17
5. Diagnostique du SM	22
6. Traitement du SM.....	23
6.1. Régime alimentaire	23
6.2. Activité physique	23
6.3. Traitement médicale	24
6.4. Traitement naturelle	24
Chapitre II : Polyphénols	24
1. Définition.....	25
2. Classes des polyphénols	25
2.1. Acide phénolique.....	26
2.2. Flavonoïdes.....	28
2.3. Tanins	29
2.4. Lignines.....	31
2.5. Saponines ou herbe à savon.....	32
2.6. Phytostérols.....	33

3. Métabolisme des polyphénols	34
3.1. Voie du shikimate	34
3.2. Voie acétate-malonate	35
4. Toxicité des polyphénols	36
5. Aliments riches en polyphénols	37
6. Bienfaits des polyphénols.....	38
6.1. Comme antioxydant	38
6.2. Comme antibactérien	39
6.3. Comme antiallergique	39
6.4. Comme anti-insomnie	39
6.5. Comme anti-inflammatoire	40
6.6. Comme anti-ulcère	40
6.7. Comme anticancer.....	40
6.8. Comme antiviellissement	41
7. Effets indésirables des polyphénols	41
Chapitre III : Métabolisme et biodisponibilité des polyphénols dans le Syndrome Métabolique ...	41
1. Biodisponibilité des polyphénols.....	42
1.1. Première barrière : « l'effet écosystème ».....	42
1.2. Deuxième barrière : transformation industrielle et naturelle	43
1.3. Troisième barrière : absorption des polyphénols	43
1.4. Quatrième barrière : stabilité des polyphénols	44
1.5. Cinquième barrière : temps de rétention des polyphénols	44
1.6. Sixième barrière : répartition tissulaire des polyphénols	44
2. Métabolisme des polyphénols	45
2.1. Absorption intestinale	46
2.2. Absorption par le côlon	48
2.3. Rôle de la microflore intestinale	50
2.4. Élimination des polyphénols	51
3. Polyphénols et le syndrome métabolique.....	52
3.1. Obésité	52
3.2. Diabète type II	54
3.3. Maladies cardiovasculaires.....	57
3.4. Hypertension artérielle	59
Conclusion	61
Références bibliographiques.....	62

Figure 1 :Stockage des graisses	8
Figure 2 : Diabète de type 2	12
Figure 3 : Dépistage et diagnostic de l'hypertension artérielle	16
Figure 4 : Prise en charge médicamenteuse de l'hypertension	17
Figure 5 : Différentes maladies cardiovasculaires selon leur localisation	18
Figure 6.A : Structure des polyphénols	25
Figure 6.B : Structure du noyau phénol	25
Figure 7 : Principaux polyphénols et de leurs structures chimiques	26
Figure 8 : Structure de flavonoïde	28
Figure 9 : Structure des tanins	29
Figure 10 : Classification des tanins	30
Figure 11 : Structure de lignine	31
Figure 12 : Structure de saponine	32
Figure 13 : Structure de phytostérol	33
Figure 14 : Classification des phytostérols.....	34
Figure 15 : Biosynthèse des polyphénols par la voie de shikimate	35
Figure 16 : Biosynthèse des polyphénols par la voie acétate-malonate	36
Figure 17 : Métabolisme des polyphénols	46
Figure 18 : Résumé des mécanismes du métabolisme et de l'absorption des polyphénols alimentaire	48
Figure 19 : Élimination des polyphénols	51

Tableau 1: Diagnostique du diabète de type 2	13
Tableau 2: Différentes classifications du syndrome métabolique	23
Tableau 3 : Médicaments utiles dans le syndrome métabolique	24
Tableau 4 : Quelques aliments riches en polyphénols.	38

- A1C** : Hémoglobine glyquée
- AC** : Anticorps
- ACC** : Acetyl coA carboxylase
- ADN** : Acide désoxyriboNucléique
- AGPI** : Acide gras poly-insaturé
- AHA/NHLBI**: American Heart Association Heart, Lung and Blood Institute
- AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- AMP** : Adénosine monophosphate
- AMPK**: 5'-AMP-activated protein kinase
- AT II**: AngiotensineII
- ATP**: AdénosineTriphosphate
- AVC**: AccèdentVasculaireCérébrale
- BMI**: Body Mass Index
- CAD**: Cinnamyl alcooldeshydrogénase
- CBG**: Cortisol Binding Globulin
- CCoAOMT**: Cafféoyl-CoA o-méthyltransférase
- C3H** : P-coumarate 3-hydroxylase
- C4H** : Cinnamate 4-hydroxylase
- COMT** : Catéchol-Ométhyltransférases
- CPT-1** : Carnitine palmitoyltransferase-1
- CCR** : Cinnamoyl-CoA réductase
- DAHP** : 2-céto-3-désoxy-D-arabino-heptulosonate-7-phosphate
- DMAPP** : Méthyl-D-érythritol 4-phosphate
- DMT** : Dose Maximale Tolérée
- DT2** : Diabète de type 2
- EBCT** : Tomodensitométrie d'Électron-Faisceau
- EC** : Commission européenne
- EGIR** : Groupe Européen de l'étude de l'insulinorésistance
- EKG/ECG** : Électrocardiogramme
- FDR** : Facteur de risque

Fe : Fer

FPP : Pyrophosphate de farnésyle

F5H : Ferrulate 5-hydroxylase

GLUT : Glucose Transporter

GPP : Pyrophosphate de géranyle

HCT: Hydroxycinnamoyl transférase

HDL: High Density Lipoprotein

HGPO: Hyperglycémie provoquée voie oral

HMG: Hydroxy-méthyl-glutaryl-CoA réductase

HPLC: High Performance Liquid Chromatography

HSL: Hue Saturation Lightness

HTA : Hypertension artérielle

IDF : International Diabète Federation

IMC : Indice de Masse Corporelle

IOTF : International ObesityTask Force

IPP : Diphosphate d'isopentényle

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LDL : Low Density Lipoprotein

LPH : Lipotropin Hormone

LPL : Lipoprotéine lipase

MCT: Monocarboxylatetransporters

MRP : Multidrugresistanceproteins

MVA : Mévalonate

MEP : Méthyl-D-érythritol 4-phosphate

NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate Oxydé

NCEP-ATP III: National Cholestérol Education Program Adult TraitmentPanelIII

NO : Monoxyde d'azote

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORAC : Oxygen Radical Absorbance

PA : Pression Artérielle

- PAF:** Platelet Activating Factor
- PEP:** Phosphoénolpyruvate
- PPAR γ :** Peroxisome proliferator-activated receptor
- PAI-1:** Plasminogen activator inhibitor-1
- PCR :** Protéine C réactive
- PKA :** Protéine kinase AMP cyclique dépendante
- PNB :** Peptide natriurétique
- ROS :** ReactiveOxygenSpecies
- SGLT :** Sodium/glucose cotransporteur
- SM :** Syndrome Métabolique
- SMT1:** Sterol methyltransferase1
- SMT2:** Sterol methyltransferase2
- SMT-24 :** Sterol methyltransferase24
- SULT :** Sulfotransférase
- TA :** Tension Artérielle
- TC :** Taux du cholestérol total
- TG :**Triglycérides
- TEAC :** La capacité antioxydante en équivalent Trolox
- UCP :** Protéines découplantes/uncouplingprotein
- UGT :** Uridine-5'- diphosphate glucuronosyltransférases
- VLDL :** Very Low Density Lipoprotein
- VO₂peak :** Pointe de consommation d'oxygène

Introduction

Le mystérieux corps humain nous cache des secrets qui peuvent être la cause de nos décès. Pour cela il faut voyager dans notre corps pour découvrir comment fonctionne l'organisme humain et comment une anomalie est la cause d'une maladie. On prend comme exemple les maladies chroniques qui sont aujourd'hui largement répandues dans notre société et en constante progression.

Une tendance à la combinaison chez un même individu de plusieurs anomalies métaboliques a été observée, donnant naissance au concept du syndrome métabolique. Selon certaines études, ce syndrome métabolique serait associé à un risque cinq fois plus élevé de diabète de type 2 et deux à trois fois plus élevé des troubles cardiovasculaires et expose à un nombre important d'autres complications [1]. Il est donc considéré comme un problème de santé publique majeur. En effet, les décès prématurés résultant de ce syndrome impactent fortement les budgets de santé des nombreux pays développés et en développement [1].

La prévention semble être une mesure indispensable afin de réduire l'incidence de ces maladies et de diminuer les dépenses de soins de santé. Pour se faire, les pathologies concernées doivent être suffisamment bien caractérisées. Il n'existe actuellement aucun traitement spécifique du syndrome métabolique ; seul un traitement global, approfondi et soigneusement défini permettra de faire face aux différents composants du syndrome. En premier lieu, la prise en charge repose sur une modification des habitudes de vie incluant un régime alimentaire équilibré (faible teneur en acides gras saturés, sucres simples et en sodium), la pratique régulière d'une activité physique, une perte pondérale ainsi qu'un sevrage tabagique si celui-ci s'impose [1].

Ces stratégies sont parfois insuffisantes et une intervention pharmacologique s'avère alors indispensable. En parallèle, de nombreuses études suggèrent que certains régimes alimentaires (type méditerranéen) ainsi que la prise de compléments alimentaires associant des vitamines et oligoéléments pourraient prévenir le risque cardiovasculaire associé au syndrome métabolique. L'influence positive de l'oméga 3 sur différents marqueurs du syndrome métabolique est également de mieux en mieux documentée [1].

Grâce à la science on peut limiter plusieurs pathologies en utilisant des médicaments mais ces derniers ont plusieurs effets secondaires sur notre organisme pour cela il faut trouver d'autres solutions afin de réduire les effets néfastes de ces derniers. D'après plusieurs études menées *in vitro* et *in vivo*, les chercheurs ont identifié des molécules capables de diminuer les risques de ces pathologies sans avoir des effets secondaires, ils ont révélé que

les polyphénols semblent être parmi les meilleures molécules bioactives pour la lutte contre ce syndrome métabolique.

Les polyphénols sont apportés par une alimentation d'origine végétale et présentent une grande diversité structurale. L'effet protecteur des polyphénols a été attribué à leurs propriétés antioxydantes, susceptibles de prévenir des dommages oxydatifs moléculaires et cellulaires induisant diverses pathologies (cancers, diabète de type II, maladies cardiovasculaires et neurodégénératives) [2].

Si leur pouvoir antioxydant peut s'exercer au niveau du tube digestif, où ils sont largement majoritaires lors de la digestion, leurs effets antioxydants directs au niveau plasmatique sont peu probables *in vivo* en raison de leur faible absorption intestinale et de leur métabolisation intense par l'organisme conduisant à leur élimination plus facile [2].

En revanche, des nombreux travaux suggèrent que les polyphénols ont la capacité de réguler une diversité des processus cellulaires et moléculaires par interaction avec des cibles protéiques, leur conférant des propriétés anti-athérogéniques, anti-inflammatoires, antithrombotiques, anti-carcinogéniques et neuroprotectrices [2]. Les polyphénols sont aussi capables de diminuer d'autres facteurs de risque des maladies cardiovasculaires impliqués dans le syndrome métabolique (hyperglycémie, taux de lipides élevé, insulino-résistance, obésité abdominale et hypertension artérielle) [2]. Malgré tous ces effets potentiellement bénéfiques, il est impossible de conclure sur des recommandations de consommation en polyphénols. Si une consommation d'aliments de diverses origines végétales ne peut être qu'encouragée, il est déconseillé de prendre des suppléments nutritionnels riches en polyphénols pour leurs possibles effets délétères à haute dose [2].

À travers ce document scientifique, on a essayé de réaliser une recherche bibliographique approfondie dont l'objectif est d'éclaircir l'effet des polyphénols sur le syndrome métabolique et ainsi de mettre le point sur le métabolisme et la biodisponibilité des molécules qui appartiennent à cette famille pour être capable de préciser les conditions nécessaires pour leur prise en charge.

Chapitre I : Syndrome
pathologique métabolique

1. Historique

Les premières références au syndrome métabolique remontent au XVIII^e siècle, et sont rapportées par le médecin et anatomiste italien Morgagni. Celui-ci constatait chez ses patients l'association des plusieurs anomalies métaboliques telles que l'obésité viscérale, l'hypertension artérielle, l'athérosclérose, les taux élevés d'acide urique dans le sang et les troubles respiratoires pendant le sommeil [3].

Plus récemment, en 1923, Eskil Kylin un médecin suédois met en évidence que l'hyperglycémie s'accompagne fréquemment d'une hypertension artérielle et d'une hausse de l'uricémie et appelle ce phénomène le « syndrome hypertension-hyperglycémie-hyperuricémie » [4].

En 1927, Gregorio Marañón le fondateur de l'endocrinologie moderne en Espagne, définit l'hypertension artérielle et l'obésité comme un état de prédiabète et émet l'hypothèse d'une prédisposition constitutionnelle à l'origine de l'association entre diabète, hypertension artérielle, et obésité. Il souligne également le rôle essentiel de l'alimentation pour prévenir et traiter ces altérations [5].

Le médecin Français Jean Vague redécouvre l'importance de l'obésité qu'il qualifie d' « androïde » et la décline comme la condition la plus communément associée au diabète et aux maladies cardiovasculaires [6]. Depuis lors, d'innombrables études épidémiologiques et physiologiques ont documenté l'importance de l'obésité abdominale comme facteur déterminant de résistance à l'insuline, diabète de type 2, hypertension, dyslipidémie et morbidité cardiovasculaire. Ensemble, ces études ont abouti à la notion actuelle du « tour de taille », critère sélectif du syndrome métabolique.

La première description du trisyndrome métabolique fait en 1966 associait la présence d'une hypertension artérielle, d'un diabète et d'une anomalie de l'homéostasie du cholestérol.

Le terme syndrome métabolique fut reconnu en 1981 par Hanefeld et Leonhardt et c'est Gerald Reaven en 1988 qui introduit la notion de syndrome X. Gerald Reaven incrimine alors la résistance à l'insuline comme facteur étiologique commun des troubles du métabolisme. En plus de l'hypertension, la définition du syndrome X de Reaven inclue l'altération de la tolérance au glucose, l'hyperinsulinémie, des niveaux élevés de triglycérides et de lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et des faibles taux de lipoprotéines de haute densité (HDL).

Cependant le syndrome X ne retenait pas l'obésité abdominale comme critère de définition et l'excès d'adiposité centrale a été ajouté par la suite comme une caractéristique clinique du syndrome métabolique par Norman Kaplan [7].

Au début des années 90, Bjorntrop, Kissebah et Krakover mettaient le rôle-clé joué par l'obésité abdominale dans le développement de ce SM (syndrome métabolique).

2. Définition

Le syndrome métabolique (SM) est un ensemble de dérèglements métaboliques associés à des désordres primaires du tissu adipeux. Une inactivité physique combinée à un régime hypercalorique et une susceptibilité génétique entraînent une accumulation anormale de gras viscéral. Cette augmentation de la masse adipocytaire viscérale agit comme un organe en soi et communique avec les autres systèmes *via* une augmentation de l'activité des cytokines inflammatoires. Il en résulte une augmentation du tour de taille, une diminution des HDL sériques, une augmentation des triglycérides, une hypertension artérielle ainsi qu'une résistance à l'insuline. Et pour cela différents organismes ont proposé plusieurs définitions :

2.1. Définition originale de Reaven 1988

La description originale de Reaven en 1988 comprenait une constellation d'anomalies liées à l'insulinorésistance et à l'hyperinsulinisme qui en résulte en tant que mécanisme de compensation face à la résistance cellulaire *vis-à-vis* de l'action de l'insuline [8] :

- Un excès pondéral (Reaven n'a pas insisté sur le caractère androïde ou tronculaire).
- La tolérance au glucose par une hyperglycémie provoquée oral (HGPO).
- Une hypertriglycémie.
- Un abaissement du taux de cholestérol HDL.
- Une hypertension artérielle.

2.2. Définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS 1998-1999)

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1998 qui avait mandaté un groupe d'experts pour réviser le diagnostic et la classification des diabètes. Le rapport définissait le syndrome métabolique et reconnaissait son rôle dans le développement du diabète et des maladies cardio-vasculaires.

Dans la définition actuellement (1999) retenue par L'Organisation Mondiale de la Santé, un sujet est porteur d'un SM lorsqu'il présente une diminution de tolérance au glucose ou hyperinsulinisme et au moins 2 des anomalies suivantes [9] :

- Une obésité centrale : définie par l'indice de masse corporelle augmentée ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ou un rapport tour de taille sur tour des hanches élevé ($>0,90$ chez l'homme, $>0,85$ chez la femme).
- Une hypertension artérielle : définie par l'existence d'un traitement anti-hypertenseur et/ou d'une pression artérielle élevée $>160 \text{ mmHg}$ dans la version officielle, ou $>90 \text{ mmHg}$ pour la pression diastolique).

2.3. Définition du National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III :2001)

Le Panel d'experts du NCEP-ATP III a reconnu le SM comme facteur de risque cardiovasculaire à part entière. Selon la définition retenue par ce comité d'expert, un individu est porteur de ce syndrome lorsqu'il présente au moins 3 des 5 facteurs de risque suivants [9] :

- Une obésité abdominale estimée par circonférence de la taille $> 102 \text{ cm}$ chez l'homme et $> 88 \text{ cm}$ chez la femme.
- Une élévation des triglycérides à jeûn $\geq 150 \text{ mg/dl}$ ou $1,68 \text{ mmol/l}$.
- Une diminution du cholestérol HDL $< 40 \text{ mg/dl}$ ou $1,04 \text{ mmol/l}$ chez l'homme et $< 50 \text{ mg/dl}$ ou $1,29 \text{ mmol/l}$ chez la femme.
- Une augmentation de la pression artérielle $\geq 130 \geq 85 \text{ mmHg/unité de mesure}$.
- Une élévation de la glycémie à jeûn $\geq 110 \text{ mg/dl}$ ou $6,11 \text{ mmol/l}$.

2.4. Définition du groupe Européen de l'étude de l'insulinorésistance (EGIR :2002)

Le groupe EGIR a publié récemment (2002) une nouvelle proposition de définition du SM, qui se distingue des 2 définitions de l'OMS et NCEP-ATP III, par l'exclusion des sujets diabétiques. Le groupe EGIR propose de considérer qu'un individu est porteur du SM lorsqu'il présente un hyperinsulinisme à jeûn.

Cette définition européenne ne considère pas l'IMC comme un marqueur en soi, contrairement à la proposition de l'OMS. Elle ne retient non plus le rapport tour de taille sur tour de hanches, mais simplement le tour de taille, tout en adoptant des critères pour ce paramètre plus sévères que ceux retenus par les experts américains du NCEP-ATP III. Par ailleurs, elle retient des valeurs différentes pour la pression artérielle, le taux de triglycérides et le niveau de cholestérol [9-10].

2.5. Définition de National Heart, Lung, and Blood Institute [9]

Selon cette définition un sujet est porteur du syndrome métabolique s'il présente au moins 3 des critères suivants :

- Tour de taille ≥ 102 /88 cm (Homme/Femme).
- Triglycérides $\geq 1,50$ g/l (1,7 mmol/l) ou le sujet est sous traitement.
- HDL-cholestérol $< 0,40/0,50$ g/l (1,03/1,30 mmol/l) ou sous traitement.
- TA ≥ 130 ou ≥ 85 mm Hg ou sous traitement antihypertenseur.
- Glycémie $\geq 1,00$ g/l (5,6 mmol/l) ou sous traitement antidiabétique.

2.6. Définition de l'international Diabètes Federation (IDF :2005) [9]

Le diagnostic selon l'IDF requiert comme critère obligatoire l'obésité viscérale (tour de taille ≥ 94 cm pour l'homme et ≥ 80 cm pour la femme), plus au moins 2 autres critères parmi les suivants :

- Hypertriglycémie : triglycéride $\geq 1,5$ g/l (1,7 mmol/l).
- HDL cholestérol bas : homme $\leq 0,4$ g/l (1,03 mmol/l), femme $\leq 0,5$ g/l (1,3mmol/l)
- Élévation de la pression artérielle : systolique ≥ 130 mmHg ou diastolique ≥ 85 mmHg ou HTA traité.
- Glycémie à jeûn ≥ 1 g/l (5,6 mmol/l) ou diabète de type II reconnu.

3. Causes de SM

Les causes du syndrome métabolique sont complexes et mettent en jeu divers facteurs génétiques, comportementaux, métaboliques et hormonaux :

3.1. Facteurs génétiques

La contribution génétique peut varier avec l'âge ou le sexe mais il existe bel et bien une héritabilité modérée à importante aussi bien pour le syndrome métabolique lui-même que pour les différents composants du syndrome. Le cholestérol HDL affiche l'héritabilité la plus élevée (50% à 60%), tandis que la pression artérielle systolique affiche le résultat le plus faible (6% à 18%) [11].

3.2. Facteur environnement

L'environnement pré et post-natal semble jouer un rôle important dans la prédisposition à l'obésité. Des facteurs de stress subis par le fœtus (sous-nutrition, hypoxie, exposition au tabac mais aussi obésité maternelle) peuvent conduire à un faible poids de l'enfant à la naissance. Or, il existe une relation positive entre le faible poids à la naissance et le risque de développer une obésité abdominale à l'âge adulte [12].

3.3. Facteurs comportementaux

Contrairement aux facteurs génétiques qui prédisposent les sujets à développer un syndrome métabolique, les facteurs comportementaux (donc liés au style de vie), déterminent l'apparition effective ou non de ce syndrome et surtout à quel moment de la vie. Les principaux facteurs comportementaux favorisant l'apparition d'un syndrome métabolique sont :

- Une alimentation déséquilibrée (riche en acides gras saturés, sucres simples, sodium et pauvre en fibres).
- Une consommation excessive d'alcool.
- Un manque d'activité physique et le tabagisme.
- Un déséquilibre de la balance énergétique entre les apports et les dépenses énergétiques entraîne une augmentation de la masse de tissu adipeux viscéral et par la suite une diminution de sensibilité à l'insuline, principal mécanisme à l'origine du syndrome métabolique.

En effet dans des situations pathologiques comme l'obésité, le tissu adipeux recrute des monocytes qui se transforment en macrophages et sécrètent un ensemble de cytokines inflammatoires créant un état inflammatoire chronique qui participe à la résistance à l'insuline [13].

4. Physiopathologie de SM

La physiopathologie de la SM n'est pas claire et il n'existe aucune conclusion définitive pour soutenir une cause unique [14]. Les principaux facteurs prédisposant à l'apparition de la SM sont l'obésité et la résistance à l'insuline [15], mais il existe également des pressions psychologiques, une suralimentation et d'autres effets qui ne devraient ignorer. Fait partie intégrante de la pathogenèse de la SM [14].

4.1. Obésité

4.1.1. Définition

L'obésité se définit comme une « augmentation excessive de la masse grasse de l'organisme dans une proportion telle qu'elle peut avoir une influence sur l'état de santé » (figure 1) [16].

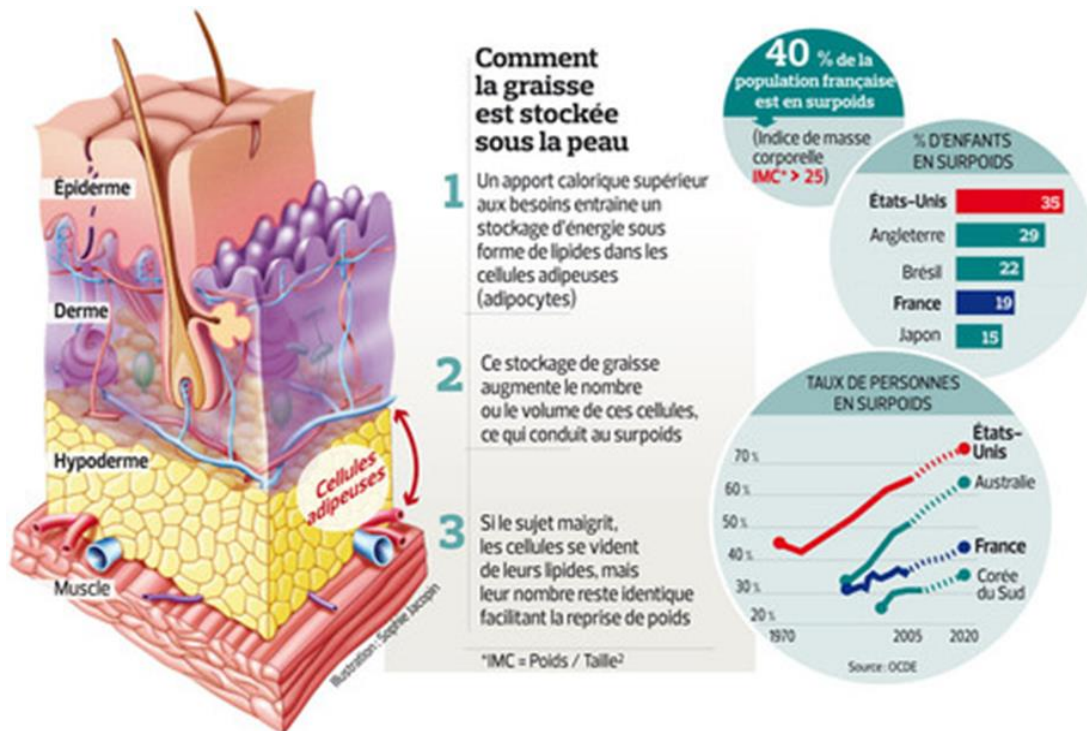


Figure 1 : Stockage des graisses [17].

Reconnue par l'OMS comme une maladie « chronique » grave à l'origine de complications sévères parfois mortelles, l'obésité est un enjeu majeur de santé publique à l'échelon mondial. Elle est définie par une adiposité accrue mais s'accompagne d'un syndrome d'insulinorésistance ou syndrome métabolique. *En outre*, plus la quantité de graisses dans le corps est importante, plus l'organisme devient résistant à l'effet de l'insuline. Lorsque la production d'insuline ne suffit plus à compenser la résistance périphérique à l'insuline, *notamment* au niveau du muscle, c'est le diabète :

- Une personne obèse a trois fois plus de risque d'être diabétique qu'une personne non obèse ;
- Plus de 80 % des diabètes de type 2 peuvent être attribués à l'obésité d'autres pathologies sont associées au développement de l'obésité et de l'insulinorésistance : l'hypertension artérielle (HTA), l'infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les artériopathies diffuses et autres complications propres à ces états pathologiques [16].

4.1.2. Indice de IMC

La mesure de référence internationale actuelle est l'indice de masse corporelle (IMC) [ou indice de Quételet ou Body Mass Index (BMI)], égal au rapport du poids (en kg) sur le carré de la taille (en mètres) ($IMC = P/T^2$ en kg/m^2).

Ce choix repose principalement sur les associations qui existent entre, d'une part l'IMC et le pourcentage de graisse corporelle, et d'autre part l'IMC et le taux de mortalité.

Ainsi, la définition de l'obésité repose avant tout sur le risque morbide et non sur la quantité absolue de masse grasse. Chez l'adulte, on considère actuellement que :

- L'intervalle de l'IMC associé au moindre risque pour la santé est situé entre 18,5 et 24,9 kg/m².
- Le « surpoids » correspond un IMC compris entre 25 et 29,9 kg/m².
- « L'obésité » est définie par un IMC ≥ 30 kg/m².
- « L'obésité sévère » par un IMC > 35 kg/m² et < 40 kg/m² et « l'obésité massive » par un IMC > 40 kg/m² [16].

L'IMC, qui est une mesure de corpulence, ne renseigne qu'imparfaitement sur la composition corporelle (masse grasse, masse maigre). Ainsi, il existe certaines limitations de l'utilisation de l'IMC, notamment lorsqu'il s'agit de comparer des populations très différentes [16].

La définition de l'obésité par l'IMC ne tient pas compte de la répartition du tissu adipeux dont dépend, en partie, le risque de complications associées à l'obésité. C'est le cas de l'adiposité abdominale, mesurée par le tour de taille ou par le rapport tour de taille/tour de hanches qui est associée à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire et la prévalence du type 2 [16].

4.1.3. Problèmes sanitaires associés à l'obésité

Les dyslipidémies, associées au syndrome métabolique en lien avec un dysfonctionnement hépatique, renforcent le risque vasculaire. Les problèmes respiratoires liés à l'obésité sont avant tout les problèmes d'hypoventilation alvéolaire et les apnées du sommeil (l'apnée est définie par une interruption du débit aérien de plus de 10 secondes et l'apnée du sommeil. Ces apnées du sommeil affectent 20 à 30 % des sujets obèses [16].

Les problèmes rhumatologiques sont aussi fréquents, responsables d'arthralgies invalidantes provoquées par des lésions d'arthrose des hanches, genoux et vertèbres, induisant une consommation importante d'antalgiques voire d'antidépresseurs. Au niveau des membres inférieurs, l'obésité est aussi l'origine de jambes lourdes, de varices et de phlébites limitant la qualité de vie [16].

Il existe également une relation entre excès de poids et certains cancers. Ainsi, chez l'homme, les incidences des cancers gastriques, prostatiques et rénaux sont majorées chez

l'obèse tandis que chez la femme le même phénomène est observé pour les cancers mammaires et utérins [16].

La physiopathologie de l'obésité relève des causes multifactorielles dont les mécanismes soulignent l'importance cruciale du contrôle pondéral pour le maintien de la santé.

4.1.4. Causes de l'obésité

L'obésité résulte naturellement d'un déséquilibre de la balance énergétique entre les apports et les dépenses énergétiques. Les forces de cet équilibre agissant par la voie du contrôle de la prise alimentaire ou sur l'activité physique spontanée sont aussi régies par le système nerveux qui est à même à tout moment de moduler cette balance en jouant sur le contrôle de la prise alimentaire ou sur les dépenses énergétiques. Même si le terrain génétique est susceptible de favoriser le développement de l'obésité (en intervenant sur les systèmes de contrôle de la balance énergétique), il est clairement démontré que les modifications rapides des habitudes alimentaires et la promotion des activités sédentaires au siècle dernier ont toutes deux contribué largement à cet accroissement de prévalence [16].

L'apport alimentaire est modifié dans son rythme et dans son contenu (plus des glucides simples et de lipides saturés, moins de fibres). Globalement, on distingue l'étape constitutive de l'obésité où peu de complications sont observées et « l'obésité maladie » qui s'accompagne des complications multiples [16].

Sur le plan métabolique, l'obésité est le plus souvent associée à l'insulinorésistance, étape qui précède l'apparition du diabète de type 2. Cette insulinorésistance est liée à l'infiltration des tissus, *notamment* musculaires, par les lipides en raison d'un flux permanent et accru d'acides gras libres plasmatiques dans ces tissus. Ces perturbations métaboliques s'accompagnent généralement d'un dysfonctionnement mitochondrial du muscle squelettique, dysfonctionnement qui a été récemment proposé comme le principal facteur causal responsable des pathologies métaboliques à l'obésité. *En outre*, le tissu adipeux possède aussi des caractéristiques métaboliques uniques lui conférant un véritable statut de glande endocrine [16].

4.1.5. Physiopathologie de l'obésité

Le tissu adipeux est capable de sécréter des substances médiatrices de l'inflammation, de l'athérosclérose, de l'hypertension et bien d'autres potentiellement impliquées dans le développement du syndrome métabolique et des complications associées au développement du tissu adipeux. Parmi ces « hormones » adipeuses, encore appelées «

adipokines », on trouve l'adiponectine dont le rôle est de stimuler l'oxydation des acides gras dans le muscle squelettique, pouvant donc contrecarrer la diminution des capacités du muscle à oxyder les lipides. La leptine, également sécrétée par le tissu adipeux, et dont le rôle est de signaler au système nerveux central l'état des réserves adipeuses corporelles [16].

La qualité du dialogue entre le tissu adipeux et le muscle peut donc participer à l'induction ou à la correction du dysfonctionnement mitochondrial et contribuer au déséquilibre métabolique.

4.1.6. Traitement de l'obésité

Les traitements actuels ne se focalisent plus sur la seule perte de poids mais sur une approche thérapeutique multidisciplinaire intégrant médecins nutritionnistes, psychiatres, endocrinologues, gastro-entérologues et chirurgiens afin d'établir des stratégies thérapeutiques adaptées à chaque patient [16].

Dans tous les cas, le médecin nutritionniste coordonne les différents aspects et les modalités de suivi de cette prise en charge. Il ne faut jamais perdre de vue qu'une perte de poids même modeste entraîne de toute façon des bénéfices pour la santé. Dans certains cas, même éviter l'aggravation de l'obésité est déjà un objectif raisonnable dans cette maladie qui a une tendance spontanée à l'aggravation [16].

La prise en charge médicale globale, les conseils concernant l'alimentation et l'activité physique sont des prescriptions qui nécessitent une surveillance et un soutien au long cours. Ce suivi doit être individualisé. Des nombreuses études montrent qu'un suivi régulier (environ toutes les 4 à 6 semaines) de façon prolongée contribue à la prévention des rechutes [16].

En cas d'obésité évolutive malgré les conseils ou de complications associées, et parallèlement à d'autres mesures de prise en charge, le médecin peut prescrire un médicament favorisant la réduction pondérale. Cependant, en aucun cas le traitement de première intention de l'obésité ne se limitera à la prescription des seuls médicaments [16].

Certains médicaments ont été largement prescrits dans l'obésité mais se sont avérés inefficaces voire dangereux et sont actuellement interdits ou fortement déconseillés pour cette seule indication. Il s'agit des diurétiques, des laxatifs et des hormones thyroïdiennes. En cas d'obésité sévère, consécutivement à l'échec des multiples tentatives d'amaigrissement avec les méthodes traditionnelles, une option chirurgicale peut être envisagée [16].

4.2 Diabète de type II

4.2.1. Définition

A l'état normale, les glucides proviennent des aliments sont digérés et se trouve dans la circulation du sang sous forme de sucre appelle glucose lorsqu'il est présent dans la circulation sanguine stimule la sécrétion de l'insuline au niveau du pancréas ce dernier permet la pénétration du glucose dans les différentes cellules de l'organisme et même le stocké dans le foie sous forme de glycogène pour l'utiliser lorsqu'il est besoin. On a 2 types de diabète 1 et 2 les plus fréquents [18].

Le diabète de type 2 ou diabète mure est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique dont les éléments physiopathologiques comprennent une résistance accrue des tissus périphériques (foie, muscles, tissu adipeux, cerveau) à l'action de l'insuline, une insuffisance de sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas, une sécrétion de glucagon inappropriée, ainsi qu'une diminution de l'effet des incrétines, hormones intestinales stimulant la sécrétion post-prandiale de l'insuline mais elle peut être insuffisante pour abaissé la glycémie on parle de l'insulinopénie relative à la fin de pancréas n'arrive plus à secrété l'insuline c'est ce que appelle l'insulino-réquirence donc à ce stade le passion faudra administré de l'insuline (figure 2) [18].

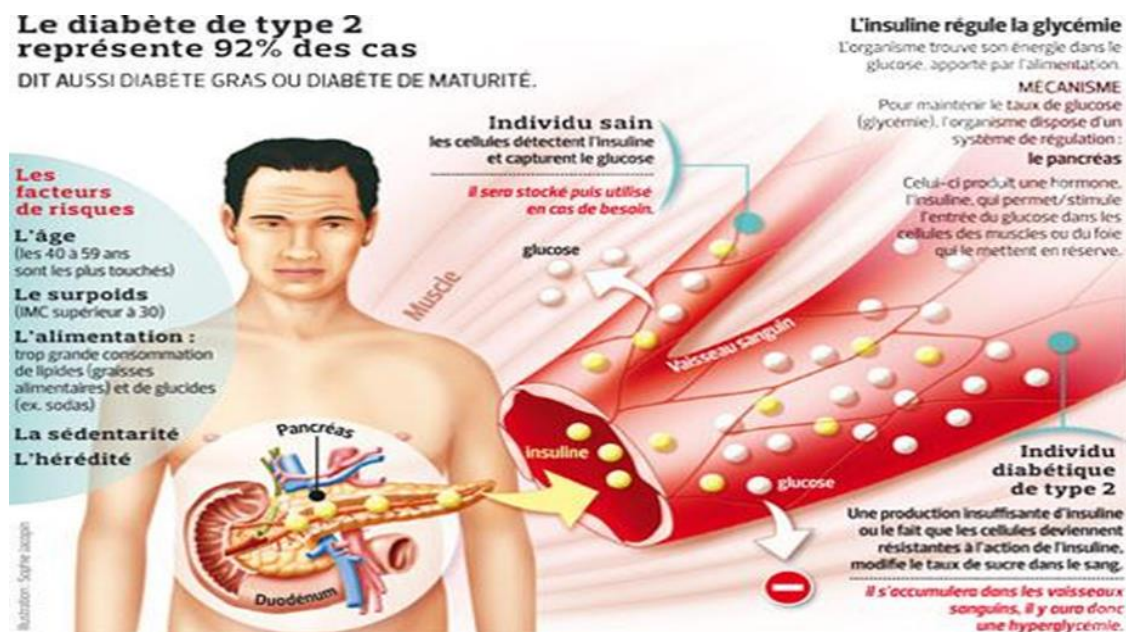


Figure 2 : Diabète de type 2 [19].

4.2.2. Causes

La plupart de ces patients sont obèses, et l'obésité en soi cause un certain degré d'insulino-résistance qui se définit comme étant le male fonctionnement de l'hormone hypoglycémiant

on a aussi d'autre cause qui l'insulinopénie. L'acido-cétose est rare, en l'absence d'une cause supplémentaire, comme une infection, mais l'obésité ne cause pas cette pathologie on a aussi la génétique et les facteurs environnementales [18].

4.2.3. Symptômes

La plupart des malades qui souffrent de cette anomalie muette et ne sont pas au courant, car les symptômes comme la fatigue, urines en excès, soif et peau sèche ... n'apparaissent pas toujours alors cette atteinte peut durer longtemps (jusqu'à dix ans) et il peut provoquer plusieurs difficultés dégénératives comme l'insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, vaisseaux, nerfs, troubles sexuelles et même la cécité parmi les troubles métaboliques : l'hypoglycémie chronique et médicamenteuse [18].

4.2.4. Diagnostic

(Le tableau 1) ci-dessus représente le diagnostic du pré diabète lignes directrices de pratique clinique 2018 [20].

Tableau 1: Diagnostic du diabète de type 2 [20].

Paramètre	Prédiabète	Diabète de type II
Glycémie à jeun (glycémie AC).	Entre 6,1 et 6,9 mmol/L (anomalie de la glycémie à jeun).	7,0 mmol/L ou plus.
Hémoglobine glyquée (HbA1c ou A1c).	Entre 6,0 et 6,4 %.	6,5 % et plus.
Glycémie 2 heures après avoir bu un liquide contenant 75g de glucose (hyperglycémie provoquée par voie orale ou HGPO).	Entre 7,8 et 11,0 mmol/L (intolérance au glucose).	11,1 mmol/L ou plus.
Glycémie mesurée à tout moment de la journée.	-	11,1 mmol/L ou plus, avec les symptômes classiques.

4.2.5. Traitement

On peut réduire cette maladie par un régime alimentaire équilibré de plus il faut faire du sport régulièrement et dénièrent il est nécessaire de prendre d'antidiabétique haro prescrite par un médecin spécialiste [18].

4.3. Hypertension artérielle

4.3.1. Définition

La pression artérielle (PA) est un facteur de risque cardiovasculaire donc il y a une relation positive et continue entre le niveau habituel de la PA et le risque ultérieur d'accident vasculaire cérébral d'insuffisance cardiaque et d'infarctus du myocarde [21].

L'hypertension artérielle est la situation où la PA est habituellement élevée. Le risque de complication cardiovasculaire est d'autant plus élevé que la PA est plus haute et d'autant plus réduit qu'elle est plus basse [21].

Selon les termes de la recommandation de la Haute Autorité de Santé, « l'HTA est définie de façon consensuelle par une PA systolique ≥ 140 mm Hg et/ou une PA diastolique ≥ 90 mm Hg, mesurées au cabinet médical et confirmées au minimum par 2 mesures par consultation, au cours de 3 consultations successives, sur une période de 3 à 6 mois. En cas de PA $\geq 180/110$ mm Hg, il est recommandé de confirmer l'HTA par 2 mesures par consultation, au cours de 2 consultations rapprochées » [21].

L'hypertension artérielle est une pathologie individuelle et une condition de comorbidité du syndrome métabolique, puisqu'elle est le plus fréquemment associée au diabète de type 2 ou à l'obésité, et réciproquement [22].

4.3.2. Causes

L'hypertension primaire (ou « essentielle ») représente environ 90 % des cas. Elle est causée par une multitude de facteurs dont les effets s'accumulent avec les années. Les principaux sont liés à l'âge, à l'hérédité (surtout pour les hommes) et aux habitudes de vie. Ainsi, l'obésité, la sédentarité, le tabagisme, l'abus d'alcool et le stress contribuent à l'hypertension artérielle. Ce type d'hypertension apparaît le plus souvent graduellement à partir de 50 ans, mais peut aussi survenir avant cet âge [23]. Une forte consommation de sel est également associée à une élévation de la pression artérielle. Or, selon une enquête menée par Statistique Canada, plus de 85 % des hommes et 60 % des femmes ont un apport en sel ou sodium qui dépasse la limite supérieure recommandée de 2 300 mg par jour [24].

L'hypertension secondaire peut résulter d'un autre problème de santé, comme un problème rénal ou endocrinien ou une anomalie congénitale de l'aorte. Elle peut aussi provenir de l'usage fréquent de certains médicaments, par exemple les anti-inflammatoires, qui créent une rétention d'eau et de sel, les bronchodilatateurs, qui ont un effet stimulant sur le cœur

et les décongestionnants nasaux, en raison de l'éphédrine qu'ils contiennent (une substance dont l'effet ressemble à celui de l'adrénaline sécrétée en situation de stress) [25].

Elle peut aussi provenir de la consommation des drogues illégales, telles la cocaïne et les amphétamines. L'hypertension secondaire apparaît plus soudainement et la tension artérielle est souvent plus élevée [26].

4.3.4. Symptômes

L'hypertension artérielle est généralement asymptomatique, *c'est-à-dire* qu'elle n'entraîne aucun symptôme. Toutefois, une pression sanguine très haute (stade modéré ou avancé) et soutenue peut occasionner les symptômes suivants [27] :

- Des maux de tête accompagnés de fatigue (ces maux de tête sont souvent localisés à la nuque et se manifestent très tôt le matin).
- Des vertiges ou des bourdonnements d'oreilles.
- Des palpitations.
- Des saignements de nez.
- De la confusion ou de la somnolence.
- Des engourdissements ou des fourmillements dans les pieds et les mains.

4.3.4. Diagnostic

Dans le domaine du diagnostic et de l'évaluation des atteintes d'organes, il n'y a pas beaucoup de nouveautés. Pour l'évaluation des atteintes d'organes cibles, les dosages de la créatinine, de l'albumine urinaire (rapport albumine/créatinine urinaire), l'ECG et l'échocardiographie constituent toujours la base des investigations [28].

L'ultrason rénal avec doppler des artères rénales a été nouvellement introduit dans la liste des examens utiles qui devraient être effectués au début du bilan d'un hypertendu. En effet, cet examen permet non seulement de détecter une cause rénale ou rénovasculaire de l'hypertension, mais encore d'évaluer l'état de l'aorte abdominale et de mesurer l'index des résistances rénales qui constitue un facteur de risque indépendant pour le développement de complications liées à l'hypertension, non seulement rénales mais aussi cardiovasculaires [29] (figure 3).

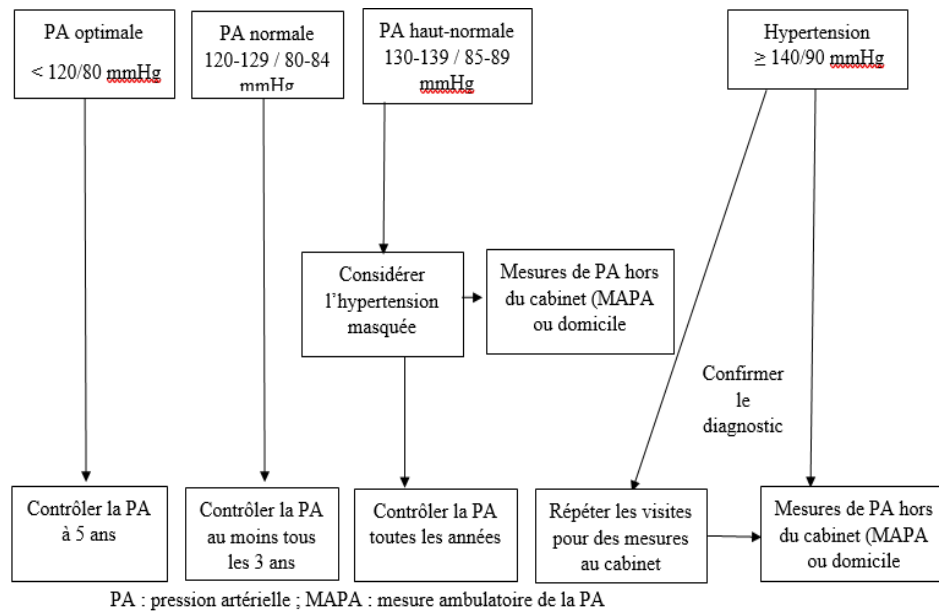


Figure 3 : Dépistage et diagnostic de l'hypertension artérielle [30].

4.3.5. Traitements

Pour ce qui concerne le traitement médicamenteux, l'algorithme se fonde toujours sur les quatre classes habituelles, à savoir les bloqueurs du système rénine-angiotensine (inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine), les antagonistes du calcium, les diurétiques et les bêtabloquants [28].

L'algorithme de base, qui peut s'appliquer à la majorité des patients hypertendus, est indiqué dans la (figure 4). Le schéma thérapeutique présente deux nouveautés : la première est la recommandation de débiter immédiatement avec une combinaison de deux médicaments pour augmenter les chances d'atteindre les valeurs cibles dans les trois mois [28].

Les seules exceptions sont : les patients très âgés (> 80 ans) ou très fragiles et ceux présentant une hypertension de grade 1 avec un faible risque cardiovasculaire. Chez ces patients, une monothérapie initiale doit être considérée [28].

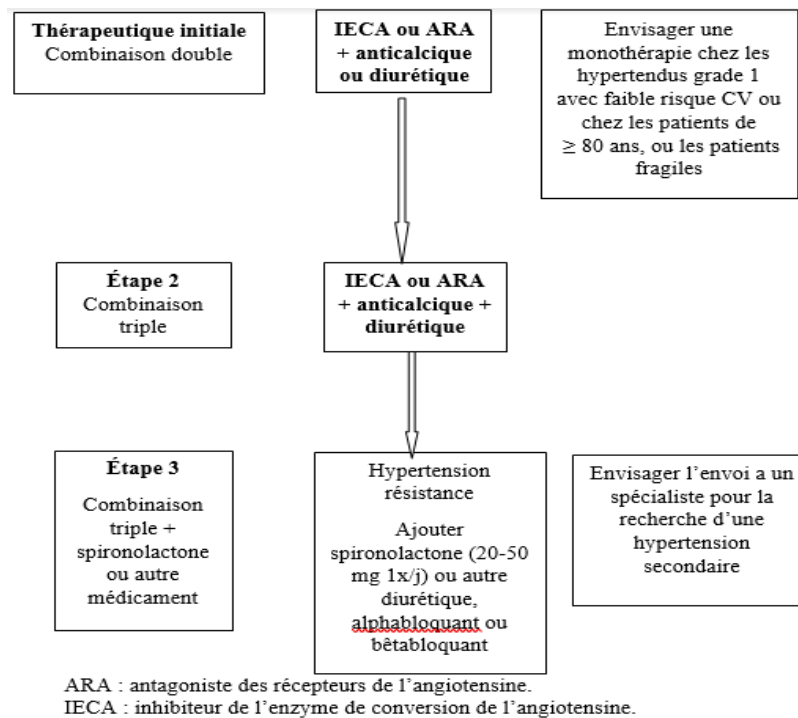


Figure 4: Prise en charge médicamenteuse de l'hypertension [30].

Il faut remarquer que les bêtabloquants sont indiqués en première intention surtout chez les patients hypertendus présentant une affection cardiaque (maladie coronarienne, post-infarctus, insuffisance cardiaque et fibrillation auriculaire) et chez les jeunes femmes avec un désir de grossesse [28].

La deuxième nouveauté est l'utilisation prépondérante des combinaisons thérapeutiques en un seul comprimé (*single pill combination*) de manière à simplifier la prise médicamenteuse et améliorer l'adhérence thérapeutique à long terme. Cette approche permet de garder un seul comprimé par jour jusqu'à ce que l'on ait besoin d'une quadrithérapie [28].

4.4. Maladies cardiovasculaires

4.4.1. Définition

Les maladies cardiovasculaires désignent l'ensemble des maladies du cœur et des artères. Elles sont causées par des dépôts de cholestérol sur les parois des artères. Ces dépôts finissent par gêner et empêcher la circulation du sang vers le cœur, le cerveau ou les jambes [31] (figure 5).

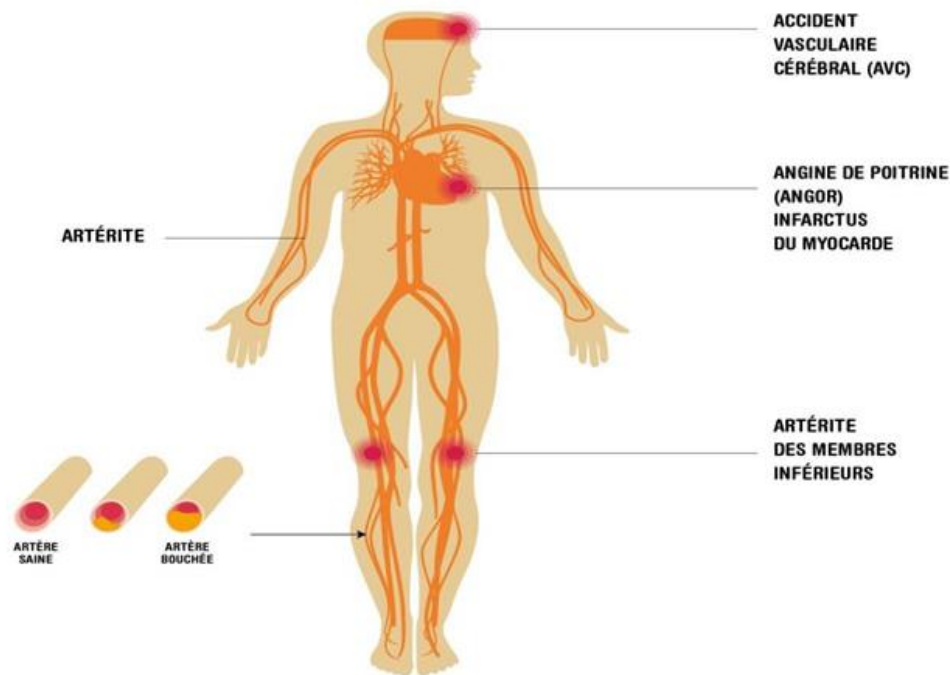


Figure 5: Différentes maladies cardiovasculaires selon leur localisation [31].

4.4.2. Symptômes

Il est fréquent qu'une maladie cardiovasculaire touchant les vaisseaux sanguins ne donne aucun symptôme. Un infarctus ou un AVC sont parfois le premier signe de la maladie sous-jacente [32].

Un infarctus peut provoquer *notamment* les symptômes suivants :

- Douleur ou gêne dans la partie centrale de la poitrine ;
- Douleur ou gêne au niveau des bras, de l'épaule gauche, des coudes, de la mâchoire ou du dos [32].

En outre, la personne peut ressentir des difficultés à respirer ou un essoufflement, éprouver un malaise ou vomir, avoir des sensations vertigineuses ou s'évanouir, être prise de sueurs froides ou pâlir. La probabilité de ressentir des difficultés respiratoires ou des nausées, de vomir ou encore d'éprouver une douleur à la mâchoire ou au dos, est plus forte pour les femmes [32].

Le symptôme le plus courant d'un AVC est une sensation de faiblesse soudaine au niveau de la face, du bras ou de la jambe, le plus souvent sur un seul côté du corps. Un AVC peut aussi provoquer l'apparition brutale des symptômes suivants [32] :

- Engourdissement de la face, du bras ou des jambes, en particulier d'un seul côté du corps ;
- Confusion, difficultés à parler ou à comprendre un discours ;

- Difficultés visuelles touchant un œil ou les deux ;
- Difficultés à marcher, étourdissement, perte d'équilibre ou de coordination ;
- Céphalées sévères sans cause connue et syncope ou perte de conscience.

Les personnes présentant ces symptômes doivent consulter immédiatement.

4.4.3. Causes

Les maladies cardiovasculaires sont favorisées par [33] :

- Le tabagisme ;
- L'obésité ;
- Une mauvaise alimentation ;
- L'excès d'alcool ;
- Le manque d'activité physique ;
- L'hypertension artérielle et le diabète sont aussi des facteurs de risque.

4.4.4. Diagnostic

Certains des tests courants employés pour diagnostiquer des maladies cardio-vasculaires comprennent [34] :

4.4.4.1. Prises de sang

Des essais en laboratoire sont employés pour trouver les facteurs de risque pour des cardiopathies. Ceux-ci comprennent le dépistage des composants des graisses, de cholestérol et lipidiques du sang comprenant LDL, lipoprotéine lourde, triglycérides [34].

Du sucre et l'hémoglobine glycosylée de sang est mesuré le dépistage du diabète. La protéine C réactive (CRP) et d'autres bornes de protéine comme l'apolipoprotéine A1 et B sont employées pour trouver l'inflammation qui peut mener aux cardiopathies [34].

Pendant une crise cardiaque, les cellules myocardiques meurent et déchargent des protéines dans la circulation sanguine. Les prises de sang peuvent mesurer la quantité de ces protéines dans la circulation sanguine. Les hauts niveaux de ces protéines sont un signe d'une crise cardiaque récente [34].

Une des bornes de la crise cardiaque est la Troponine-T cardiaque. D'autres biomarqueurs comprennent le fibrinogène et l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1), les hauts niveaux de l'homocystéine, le diméthylarginine asymétrique élevé et le peptide natriurétique (PNB) élevé de cerveau [34].

4.4.4.2. EKG/ECG (électrocardiogramme)

C'est un test simple et indolore qui enregistre l'activité électrique du cœur. Le patient est attaché à l'instrument avec plusieurs corrections ou fils mis au-dessus de sa poitrine, poignets et chevilles. Une petite machine portable enregistre les activités du cœur sur un filet de papier de graphique [34].

Un EKG/ECG peut aider à trouver une crise cardiaque, des crises de l'angine, des arythmies etc.

4.4.4.3. Contrôle de tension

Pour ce test, le patient est fait fonctionner dur par exemple fait fonctionner sur un tapis roulant ou un exercice tandis que les fils d'EKG/ECG sont mis au-dessus de leur fuselage. Telles qui ne peuvent pas s'exercer sont les pilules données pour soulever leur fréquence cardiaque. Le test trouve les effets de l'exercice sur le cœur [34].

4.4.4.4. Échocardiographie

C'est également un test indolore où une sonde est roulée au-dessus de la poitrine et la machine produit l'image du cœur sur le moniteur. Ceci fournit des informations sur la forme, la taille, les fonctionnements, les soupapes et les cavités du cœur [34].

L'échocardiographie peut également être combinée avec Doppler pour montrer les endroits de l'approvisionnement en sang faible au cœur. Elle montre les endroits du muscle cardiaque qui ne se contractent pas normalement, et des blessures précédentes au muscle cardiaque [34].

4.4.4.5. Coronarographie et cathétérisme cardiaque

Ce test est un test invasif. Une teinture est injectée dans les veines pour atteindre les artères coronaires. Ceci est fait par l'intermédiaire du cathétérisme coronarien. Des photos ensuite détaillées des vaisseaux sanguins du cœur sont prises suivre des techniques d'imagerie spéciales. C'est coronarographie appelée [34].

4.4.4.6. Rayon de la poitrine X

C'est un test qui montre la taille et forme des poumons de cœur et des vaisseaux sanguins principaux. C'est un test rarement utilisé dans le diagnostic des cardiopathies car il ne fournit pas a ajouté l'information au-dessus de l'échocardiographie et d'autres études de représentation [34].

4.4.4.7. Tomodensitométrie d'Électron-Faisceau ou EBCT

Aides d'EBCT pour trouver les gisements ou les calcifications de calcium dans les parois des artères coronaires. Ce sont les bornes tôt de l'athérosclérose et de la maladie coronarienne. Ce n'est pas un essai individuel de série dans la maladie coronarienne [34].

4.4.4.8. IRM cardiaque

IRM cardiaque (imagerie par résonance magnétique) ce utilise les ondes radio, les aimants, et un ordinateur pour produire des illustrations du cœur. Ceci donne une image 3D des illustrations mobiles ainsi qu'immobiles du cœur [34].

4.4.5. Traitement

Des nombreuses maladies cardiovasculaires peuvent être traitées par des médicaments :

4.4.5.1. Antiarythmiques

Les médicaments antiarythmiques sont utilisés pour prévenir et traiter les troubles du rythme cardiaque, *c'est-à-dire* lorsque le cœur bat trop vite (tachycardie) ou de façon non régulière (arythmie) ou les deux (tachyarythmie) [35].

4.4.5.2. Anticoagulants et antiagrégants plaquettaires

Les anticoagulants sont des médicaments qui fluidifient le sang et le rendent moins coagulable. Ce sont plutôt des médicaments de la maladie veineuse (phlébite, embolie pulmonaire) et de la fibrillation auriculaire (un type d'arythmie) ou la turbulence du cœur peut entraîner la formation des caillots avec le risque d'une embolie cérébrale : AVC (Accident Vasculaire Cérébral) ischémique [35].

Les anticoagulants sont également indiqués chez les personnes ayant une valve cardiaque artificielle mécanique.

Quand on a une maladie athéromateuse, infarctus de la myocarde, artérite, il faut s'orienter vers les antiagrégants plaquettaires (le plus connu est l'Aspirine) : ces médicaments empêchent les plaquettes de s'agglutiner [35].

Ces médicaments anticoagulants et antiagrégants sont destinés à empêcher la formation de thrombus (caillot sanguin). Ce sont donc des traitements potentiellement dangereux en cas de surdosage, avec un risque d'hémorragie. Pour cette raison, ces traitements doivent faire l'objet d'une surveillance médicale attentive [35].

4.4.5.3. Bêtabloquants

De leur véritable nom « bloqueur des récepteurs bêta-adrénergiques », les bêtabloquants permettent de réduire la fréquence cardiaque et la pression artérielle ce qui participe à réduire la charge de travail du cœur. Ils sont utilisés dans le traitement des nombreuses pathologies cardiovasculaires : infarctus du myocarde, angine de poitrine, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque et arythmie [35].

4.4.5.4. Nitroglycérine

La nitroglycérine est un médicament de la classe des nitrates utilisé pour le traitement de l'angine de poitrine. Elle agit en dilatant les vaisseaux sanguins (vasodilatateur), principalement les artères coronaires (qui alimentent le muscle cardiaque). Ils ne sont utilisés que pour calmer une crise angineuse [35].

5. Diagnostique du SM

En raison des conséquences provoqués par le syndrome métabolique un diagnostic est nécessaire afin d'éviter toute complications provoquées par ce syndrome.

Pour diagnostiquer ce dernier tout d'abord le médecin doit faire un examen clinique basé sur la mesureuse de la tension artérielle, la glycémie et la taille, ensuite un bilan sanguin [36].

Trios critères indique que le patient souffre du syndrome X (tableau 2) :

- Quiritaires morphologique comme les graisses abdominales plus 94 cm chez les hommes et 80 cm chez les femmes.
- Taux élevé de glycémie supérieur de 1g/l.
- Taux élevé de HDL [36].

Le syndrome métabolique se caractérise par une constellation d'anomalies physiologiques et biochimiques, asymptomatiques, qui peuvent coexister avec des facteurs génétiques et acquis. La résistance à l'insuline, longtemps considérée comme le dénominateur commun, laisse progressivement l'obésité viscérale ou centrale occuper une place prépondérante.

Parmi les nombreuses définitions proposées, deux, très différentes, font référence : celle de l'Organisation mondiale de la Santé et l'autre du National Cholestérol Education Program Adult Treatment Panel III.

L'absence de consensus dans la définition du syndrome métabolique est un handicap pour le dépistage ; la définition de l'ATP III permet un diagnostic plus pratique, mais moins

précis, que celle de l’OMS, tandis que la prévalence du syndrome métabolique semble moins importante selon les critères de l’OMS.

Une nouvelle définition a récemment été proposée par l’IDF (International Diabetes Federation), correspondant à une adaptation de l’ATP III : focalisée sur l’obésité centrale, elle inclut des points de coupure spécifiques de l’ethnie pour certains facteurs de risque.

Le dépistage du syndrome métabolique est crucial, ce dernier prédisposant au diabète de type 2 et aux pathologies cardiovasculaires. Une analyse post hoc de WOSCOPS souligne d’ailleurs que le risque global lié au syndrome métabolique est dépendant du nombre d’éléments servant à définir ce syndrome [37].

Tableau 2: Différentes classifications du syndrome métabolique [40].

	OMS	ATP III	IDF
Obésité abdominale H F	a/h > 0,90 > 0,85	> 102 cm > 88 cm	> 94 cm > 80 cm
TA (mm Hg)	>140/90	> 130/85	> 130/85
Glucose	> 7 mmol/l. IGT. IFG	> 5,6 mmol/l	> 5,6 mmol/l
Triglycérides	>1,7 mmol/l	> 1,7 mmol/l	>1,7 mmol/l
HDL-cholestérol H F	< 0,9 mmol/l < 1 mmol/l	< 1,03 mmol/l < 1,29 mmol/l	< 1,03 mmol/l < 1,29 mmol/l
Microalbuminurie	> 20 pg/ml	-	-

cf. : circonférence ; IGT : intolérance au glucose ; IFG : anomalie de la glycémie à jeun.

ATP: Adult treatment panel; IDF : International diabetes federation ; a/h = cf abdomen/cfhanches

6. Traitement du SM

Il n’y a pas un traitement spécifique pour le syndrome X mais y on a quelques actus pour réduire sa gravité (tableau 3) :

6.1. Régime alimentaire

Il doit être riche en fibres (les légumes et les fruits) et pauvre de lipides et glucides élevés et de boire une quantité suffisant d’eau [39].

6.2. Activité physique

-La pratique du sport a un effet efficace et merveilleux pour la perte du poids surtout pour la graisse qui entoure l’abdomen.

-Evité de fumer et de prendre les boissons l’alcoolique [39].

Tableau 3 : Médicaments utiles dans le syndrome métabolique [40].

	Poids kg	R insul	Adipo	HTA	HDL c	CRP	NASH	↓HbA/c (diabèt.)	*CV
Régime	↓ 4-7	↓	+	↓		↓	↓	↓	↓
Sport	↓	↓			+	↓		↓	↓
Rimonabant	↓ 4-6	↓	+	(↓)	+	↓		0,7%	?
Metformine	↓ 0-2,5	↓	0	(↓)	0	0	↓	1-1,5%	↓
Xénical	↓ 3-4	↓					↓	0,5%	?
GPL-1 ag.	↓ 2	↓		(↓)				0,6%	?
Glitazone	+ 2	↓	+	(↓)	(+)	↓	↓	1%	+ ?
Fénofibrate	0	0	0	0	+	↓		0%	?
Telmisartan	0	(↓)	0	↓↓	0+	0	(↓)	0%	↓
Testostérone	(+)	±	↓	0	↓	0	?	0%	?

R insul : résistance à l'insuline ; Adipo : adiponectine ; HTA : hypertension artérielle ; HDLc : HDL-cholestérol ; CRP : protéine C réactive ; NASH : stéato-hépatique non alcoolique ; HbA/c : Hémoglobine/Acglycosilée ; *CV : maladie cardiovasculaire ; GLP-1 : agoniste : Glucagon like peptide-1 ; + et ++ effet favorable selon intensité, ↓ : diminue ; 0 : neutre ; les parenthèses : effet partiel.

6.3. Traitement médicale

On a aussi les traitements médicamenteux comme antidiabétiques pour le diabète de type 2 pour abaisser la glycémie il y a aussi d'autre médicament de l'obésité et de la baisse d'hypertension artérielle et les maladies cardiovasculaires [39].

6.4. Traitement naturelle

Il y a aussi un traitement naturel utilisé comme un remède :

-Le chrome qui est un oligo-élément son rôle est l'augmentation de la sensibilité des tissus à l'insuline donc il d'immune la demande de ce dernier sur tout chez les diabétiques il abaisse le cholestérol LDL et brule les graisses.

-Le chrome se trouve dans la vitamine A, K, l'arsenic, silicone et nickel...

-La vitamine B6 régule la libération du glycogène participe aussi à la production d'insuline.

-La vitamine B12, diminue le risque de maladies cardiovasculaires.

-L'ognon après plusieurs recherches effectuée sur l'ognon il a été démontré qu'il a des propriétés hypoglycémiantes il protège l'insuline de la dégradation et ainsi stimule sa production car il contient des composés amino-sulfoxydés [39].

Chapitre II : Polyphénols

1. Définition

Les polyphénols, ou les composés phénoliques sont des molécules spécifiques du règne végétal et qui appartiennent à leur métabolisme secondaire [41-43], Ces composés sont synthétisés par les plantes aussi bien au cours du développement normale que dans les conditions de stress [44]. Chez la plante ils contribuent dans le développement, la reproduction, la croissance cellulaire, la différenciation, l'organogenèse, la floraison et la lignification [44]. Leurs fonctions ne sont pas strictement indispensables à la vie du végétal, cependant ces substances jouent un rôle majeur dans les interactions de la plante avec son environnement [45], contribuant ainsi à la survie de l'organisme dans son écosystème.

Les polyphénols possèdent un ou plusieurs cycles benzéniques portant un ou plusieurs fonctions hydroxyles (figure 6 A). Le « phénol » est l'élément structural fondamental qui se caractérise par la présence d'au moins un noyau phénolique à 6 carbones, auquel est directement lié au moins un groupe hydroxyle (OH) libre ou engagé dans une autre fonction : éther, ester ou hétéroside [46-47] (figure 6 B).

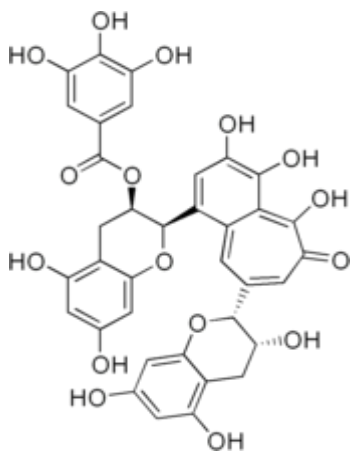


Figure 6.A : Structure des polyphénols [48].

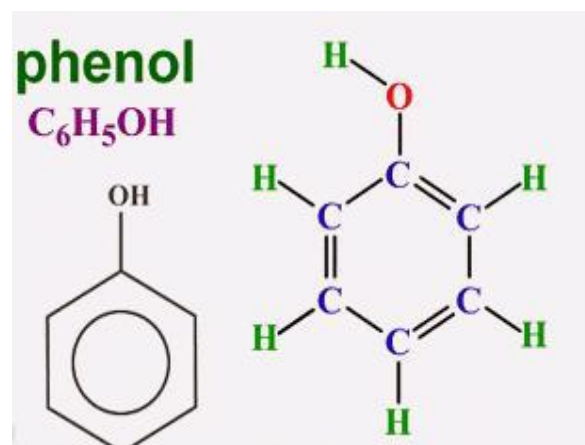


Figure 6.B: Structure du noyau phénol [48].

2. Classes des polyphénols

Selon la diversité structurale, les composés phénoliques sont regroupés en des nombreuses classes différentes par la complexité du squelette de base (un simple composé en C6 à des formes hautement polymérisés), ensuite par les degrés d'hydroxylation et oxydation, enfin par les liaisons de ces molécules de bases avec d'autres molécules (glucides, lipides ou protéines) [49].

Les formes les plus simples présentant des structures chimiques talque l'acide phénolique en C6-C1 ou C6-C3, flavonoïdes en C15 et les molécules condensées comme les tannins

en (C15) n. Ce sont les trois grandes classes distinguées et suscitent un intérêt particulier grâce à leurs propriétés fort intéressantes dans les domaines agroalimentaire, cosmétiques et pharmaceutiques [44] (figure 7).

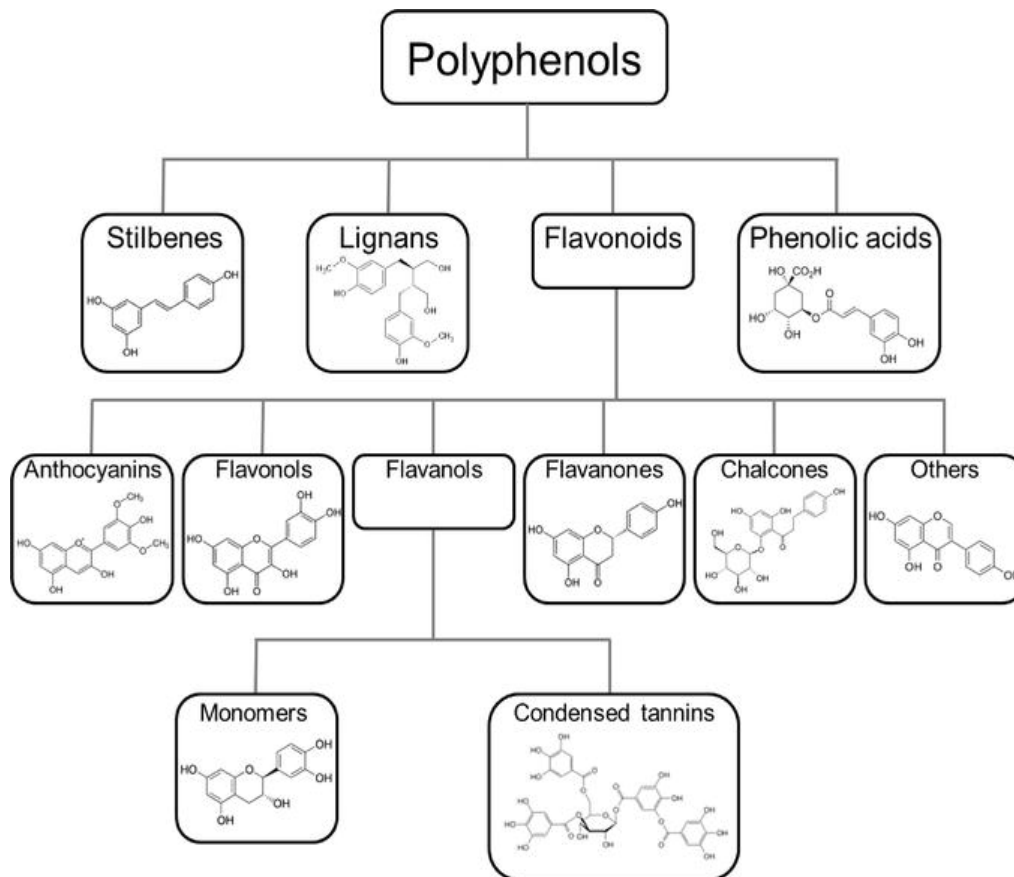


Figure 7 : Principaux polyphénols et de leurs structures chimiques [50].

2.1. Acide phénolique

2.1.1. Définition

Les acides phénoliques constituent la classe majeure des composés phénoliques ils se trouvent surtout dans les aliments d'origine végétale. Ce sont des composés non-flavonoïdes (ne possèdent pas de squelette flavone) et ils ont une origine commune qui est l'acide aminé aromatique "phénylalanine". Cet acide aminé est produit à partir du produit final de la voie des shikimates : le chorismate [44].

2.1.2. Classification d'acide phénolique

Deux sous-groupes peuvent être distingués :

- Les acides hydroxybenzoïques, dont les plus répandus sont l'acide salicylique et l'acide gallique.

- Les acides hydroxycinnamiques, dont les plus abondants sont l'acide caféique et l'acide férulique.

2.1.2.1. Dérivés de l'acide hydroxybenzoïque (C6-C1) :

Ces acides sont très communs aussi bien sous forme libre que sous forme combinée à l'état d'esters ou hétérosides [51-52]. Citons : P-hydroxybenzoïque acide ou P-hydroxy-acide benzoïque, l'acide protocatéchique, l'acide vanillique, l'acide gallique, l'acide sirengique. Cette catégorie est abondante dans les végétaux et les aliments, *notamment* les épices, les fraises, certains fruits rouges et l'oignon dans lesquels les concentrations peuvent atteindre plusieurs dizaines de milligrammes par kilogramme de fruits frais [53].

2.1.2.2. Dérivés de l'acide hydroxycinnamique (C6-C3) :

Ces composés ont une distribution très large. Rarement libres, ils sont souvent estérifiés [54] et peuvent également être amidifiés ou combinés avec des sucres ou des polyols tels que l'acide quinique [55].

Les acides hydroxycinnamiques les plus fréquents dans les plantes sont l'acide p-coumarique, l'acide caféique, l'acide férulique et l'acide sinapique.

L'acide caféique est le principal représentant de cette catégorie. Il est présent dans de nombreux végétaux (graine de café, tomate, olive, pomme), en particulier dans les fruits. Il représente 75 à 100% de la teneur totale en acides hydroxycinnamiques de la majorité des fruits, principalement sous forme d'ester de l'acide quinique (acide chlorogénique) [53].

L'acide chlorogénique est présent en très forte concentration dans la pomme (430 mg/kg) [56] et dans le café, une seule tasse peut en contenir de 70 à 350 mg [53]. Cependant l'acide caféique se retrouve également sous forme d'acide caféoyltartrique (acide caftarique) dans le raisin, d'acide caféoylshikimique dans la datte, d'acide caféoylmalique dans le radis, de caféoylglucose, de caféoylputrescine [57].

2.1.3. Intérêt thérapeutique d'acide phénolique

- Antiseptique inhibe la croissance ou tue les micro-organismes et /ou inactive les virus au niveau des tissus vivants [58].
- Anti-inflammatoire capable de moduler le fonctionnement du système immunitaire [58].
- Antiallergique inhibe le développement de la sensibilisation par voie orale [58].
- Employer sous forme poudre, extraits, teinture [58].

2.2. Flavonoïdes

2.2.1. Définition

Le terme « flavonoïde » est dû à leur couleur jaune (= flavus en latin) qu'ils engendrent. D'ailleurs, leurs fonctions principales chez les végétaux semblent être attribuées à leur coloration ; au-delà de la chlorophylle, des caroténoïdes et des bétalaïnes [59].

Les flavonoïdes sont présents dans différentes parties des végétaux supérieurs selon le type de l'espèce : racines, tiges, feuilles, fleurs, pollen, fruits, graines, bois...etc. Aussi, ils varient quantitativement et qualitativement selon le stade de développement du végétal [59].

Les flavonoïdes possèdent tous un même squelette de base à quinze atomes de carbones, constitué de deux unités aromatiques ; deux cycles en C6, reliés par un hétérocycle en C3 [59] (figure 8).

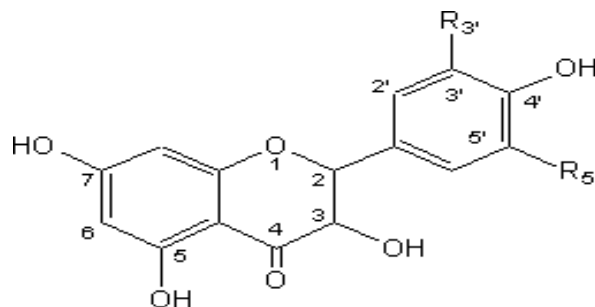


Figure 8 : Structure de flavonoïde [60].

2.2.2. Classification des flavonoïdes

Structuralement, les flavonoïdes se répartissent en plusieurs classes des molécules selon le degré d'oxydation et la nature des substituants portés sur le cycle C [59], 14 groups différents ont été identifiés dont six groupes sont particulièrement les plus répandus et les mieux caractérisés : flavones, isoflavones, flavanones, flavanols, flavonols, anthocyanidines [59].

2.2.3. Intérêt thérapeutique des flavonoïdes

Des expériences menées sur des souris ont montré que la quercétine avait une activité antidiarrhéique très importante [61].

Aussi d'autres flavonoïdes, comme l'apigénine, ont été décrits comme des composés bactéricides et bactériostatiques très efficaces [62]. De même les flavonoïdes ont déjà été utilisés pour le traitement des cataractes d'origine diabétique [63].

D'autres propriétés thérapeutiques sont attribuées aux flavonoïdes *notamment* l'activité antioxydante. En effet, les flavonoïdes sont des piègeurs efficaces des radicaux libres les plus prooxydants, particulièrement impliqués dans la peroxydation lipidique [64].

De plus, ils ont une activité chélatrice des métaux tels que le cuivre et le fer qui, à l'état libre, peuvent être à l'origine de la production de radicaux libres par les réactions de Fenton et d'Haber-Weiss [65]. Ils sont aussi de puissants inhibiteurs de l'oxydation des LDL.

2.3. Tanins

2.3.1. Définition

Les tanins représentent une classe très importante des polyphénols localisés dans les vacuoles [66]. Historiquement, le terme « tanin » regroupe des composés polyphénoliques caractérisés par leurs propriétés de combinaison aux protéines [67], d'où leur capacité à tanner le cuir (figure 9).

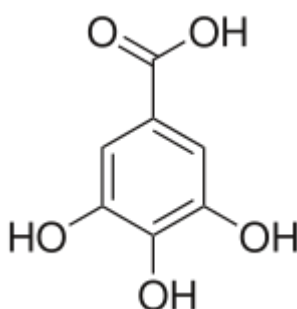


Figure 9 : Structure des tanins [68].

2.3.2. Classification des tanins

On distingue deux groupes des tannins différents par leur structure et par leur origine biogénétique (figure 10) :

2.3.2.1. *Tanins hydrolysables*

Ils sont divisés en deux sous-classes : les gallotannins et les ellagitannins). Leurs noms proviennent du fait que leur hydrolyse à haute température ou en présence de tannase produit respectivement de l'acide gallique et de l'acide ellagique. Les tannins hydrolysables possèdent un noyau polyol (dans la plupart des cas le D-glucopyranose mais le D-hamamelose, l'acide shikimique ou l'acide quinique existent également) dont les fonctions hydroxyles sont estérifiées par des unités d'acide gallique (galloyles) [69].

2.3.2.2. Tanins condensés ou tannins catéchiques ou proanthocyanidols

Les tanins condensés, appelés proanthocyanidines ou procyanidines, sont des polyphénols de masse molaire moléculaire élevée. Ils résultent de la polymérisation auto oxydative ou enzymatique des unités de flavan-3-ol et/ou de flavan-3,4- diol liées majoritairement par les liaisons C4-C8 (parfois C4-C6) des unités adjacentes, et se *nomment* ainsi proanthocyanidines de type B [70].

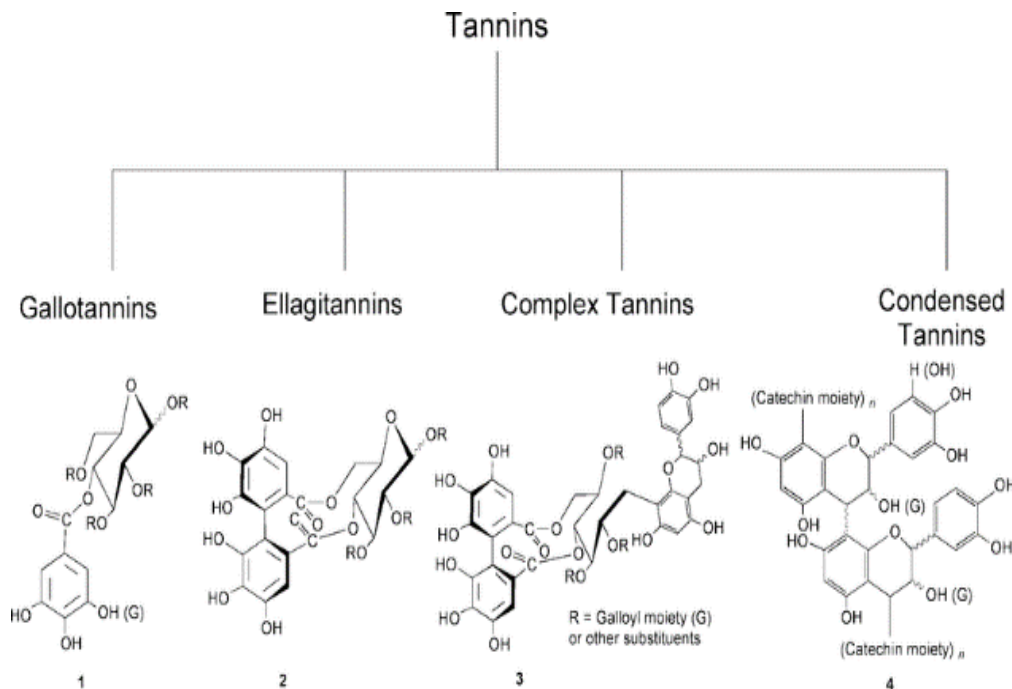


Figure 10 : Classification des tanins [71].

2.3.3. Intérêt thérapeutique des tanins

- Action antioxydantes inhibe la peroxydation des lipides, en agissant comme donneurs des protons et accepteurs des radicaux libres [58].
- Action antiparasitaire influence le parasitisme intestinal, tel le grenadier [72].
- Action antiseptique, antimicrobien des tanins sur différents bactéries, virus et champignons (protecteurs des membranes cellulaires *vis-à-vis* de la fixation des virus et inhibiteurs de leur réplication) [73].
- Les tanins condensés ont la propriété de coaguler les protéines du derme, d'où leur utilisation dans le tannage des peaux. Ils peuvent se fixer sur les protéines des membranes biologiques (formation de complexes macromoléculaires, à l'origine du tannage des peaux, destiné à les rendre imputrescibles), précipitent les alcaloïdes et certains polysaccharides. Ce sont des protecteurs et asséchants cutanés, grâce à leur pouvoir astringent cicatrisant [74].

- Le pouvoir de complexation des protéines par les tanins est à l'origine de leur astringence et de leurs principales propriétés pharmacologiques (antidiarrhéique, vasoconstrictrice : le traitement des varices) ainsi que de leur action inhibitrice des multiples systèmes enzymatiques [58].
- Ce sont des inhibiteurs de la mutagénicité des carcinogènes et de la promotion tumorale, Immunostimulants vraisemblables [75].
- Action anti-inflammatoire [58].

2.4. Lignines

2.4.1. Définition

Les lignines sont des molécules polymères poly phénoliques naturelle, possèdent une structure complexe responsable de la rigidité de la paroi cellulaire et croissance en largeur de la plante et la protection contre les microbes végétaux (figure 11) [76].

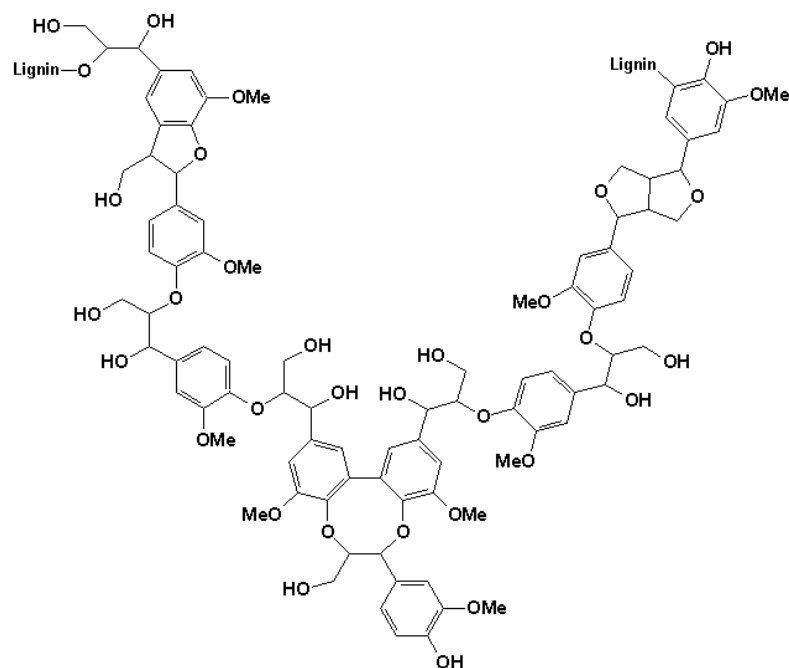


Figure11 : Structure de lignine [77].

2.4.2. Classification de lignine

Les lignines sont des polymères de monolignols. Il existe au moins trois types de monomères différents.

- L'alcool coumarylique, appelé unité H (hydroxyphényle), sans groupe méthoxy ;
- L'alcool coniférylique, appelé unité G (guaïacyle), à un groupe méthoxy ;

- L'alcool sinapylique, appelé unité S (syringyle), à deux groupes méthoxy[76].

2.4.3. Intérêt thérapeutique de lignine

- Les lignines sont des anticancéreux très utilisés en chimiothérapie, aussi entre dans les principaux composants du bois avec la cellulose et l'hémicellulose présents dans les plantes vasculaires qui sont pourvues de viennes, donc elle assure la sève et même dans certaines algues.
- Les lignines sont largement utilisées par les industries pour la fabrication du bois et du papier sous des conditions précises et des traitements spécifiques [78].

2.5. Saponines ou herbe à savon

2.5.1. Définition

Les saponines sont des groupes hétérogènes des glycosides moussants ont les mêmes effets que le savon, aussi utilisés comme un shampooing [79]. Cette propriété issue de leur composition qui est constituée d'une part capable de se lier avec le sucre appelé aglycone non polaire ce qui rend ce type de polyphénol moussant, d'autre part il est en contact avec l'eau (figure 12) [80].

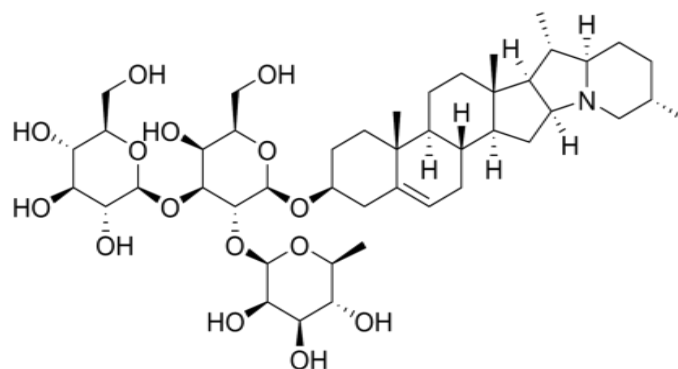


Figure 12 : Structure de saponine [81].

2.5.2. Classification des saponines

On a 3 types différents de saponines :

- Saponine stéroïde
- Saponine alcaloïde stéroïde
- Saponine triterpène [82].

2.5.3. Intérêt thérapeutique des saponines

- La saponine possède une activité radioactive *c'est-à-dire* c'est une molécule amphiphorique, a la capacité de modifier la tension entre deux espèces différentes, donc il est capable de dissoudre les graisses [80].
- Ces extraites des plantes médicinales on les retrouve sur tout dans le milieu méditerranéen appartient à la famille des caryophyllacées.
- Elles sont utilisées comme un traitement des voies respiratoire et contre l'allergie comme le psoriasis, l'eczéma et contre l'acné, en effet se sont des antibactérien puissant et ont une activité diurétique [82].

2.6. Phytostérols

2.6.1. Définition

Les phytostérols sont des stérols végétaux constitue des membranes, leur composition est très proche du cholestérol animal mais n'ont pas des effets néfastes comme ce dernier. Sont présent dans les huiles végétales (l'huile de soja ...) (figure 13) [83].

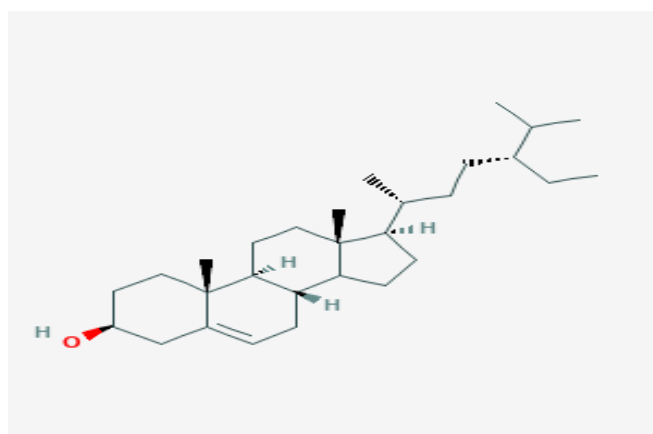


Figure 13 : Structure de phytostérol [84].

2.6.2. Classification des phytostérols

On peut trouver plusieurs types de phytostérols telle que sitostérol le type le plus abondant, campestérol, sitostérol (figure 14) [85].

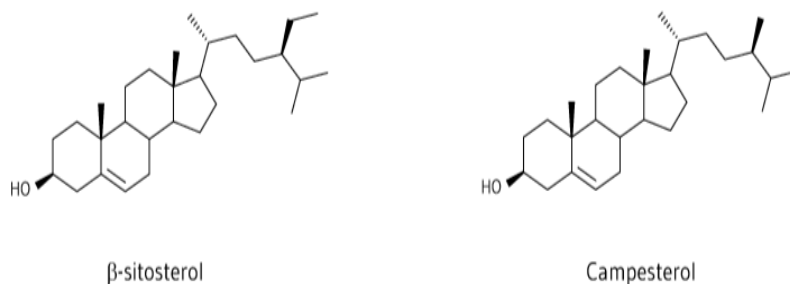


Figure 14 : Classification des phytostérols [86].

2.6.3 Intérêt thérapeutique des phytostérols

- Nombreuses études ont décentré les rôles des phytostérols sur la baisse du taux des lipides dans le sang et compris le cholestérol. Elles entrent en compétition avec le cholestérol en se fixant sur les micelles qui jouent un rôle important dans le transport du cholestérol ce qui conduit à la baisse du mauvais cholestérol LDL par la diminution de son absorption dans l'intestin et par le blocage de l'estérification de l'Acétyl-CoA transférase, donc les phytostérols sont dits hypocholestérolémiantes.
- Phytostérol assure l'amélioration de l'état des artères en réduisant le développement des maladies coronaires aigues grâce aux propriétés bénéfiques sur la santé elles sont très utilisées en médecine et en pharmacie comme complément alimentaire cosmétique, donc une consommation journalière de 1,5 jusqu'à 2,4 est bénéfique pour notre santé [87].

3. Métabolisme des polyphénols

La biosynthèse des composés phénoliques se déroule par différentes étapes, ont apporté la première confirmation de la possibilité de formation du noyau aromatique à partir d'unités acétates [88], après deux ans a démontré la formation des composés aromatiques à partir des glucides par l'intermédiaire de l'acide shikimique [89].

Des années plus tard ont décrit la biosynthèse des phénols naturels des plantes par deux voies majeures : la voie shikimate et la voie acétate ou leur combinaison [90].

3.1. Voie du shikimate

Dans cette voie, l'érythrose 4-phosphate et le phosphoénolpyruvate sont produits par les hydrates de carbones lors de leur dégradation par la voie des pentoses phosphate et la glycolyse, respectivement. Ces derniers sont à l'origine des composés phénoliques C6-C1

formant les tannins hydrolysables et de la chalcone qui est la molécule de base de tous les flavonoïdes et tannins condensés [91].

Aussi, il est intéressant de préciser que la tyrosine et la phénylalanine dérivent de cette voie métabolique. En effet, ces deux acides aminés sont des intermédiaires métaboliques entre l'acide shikimique et l'acide cinnamique [91] (figure 15).

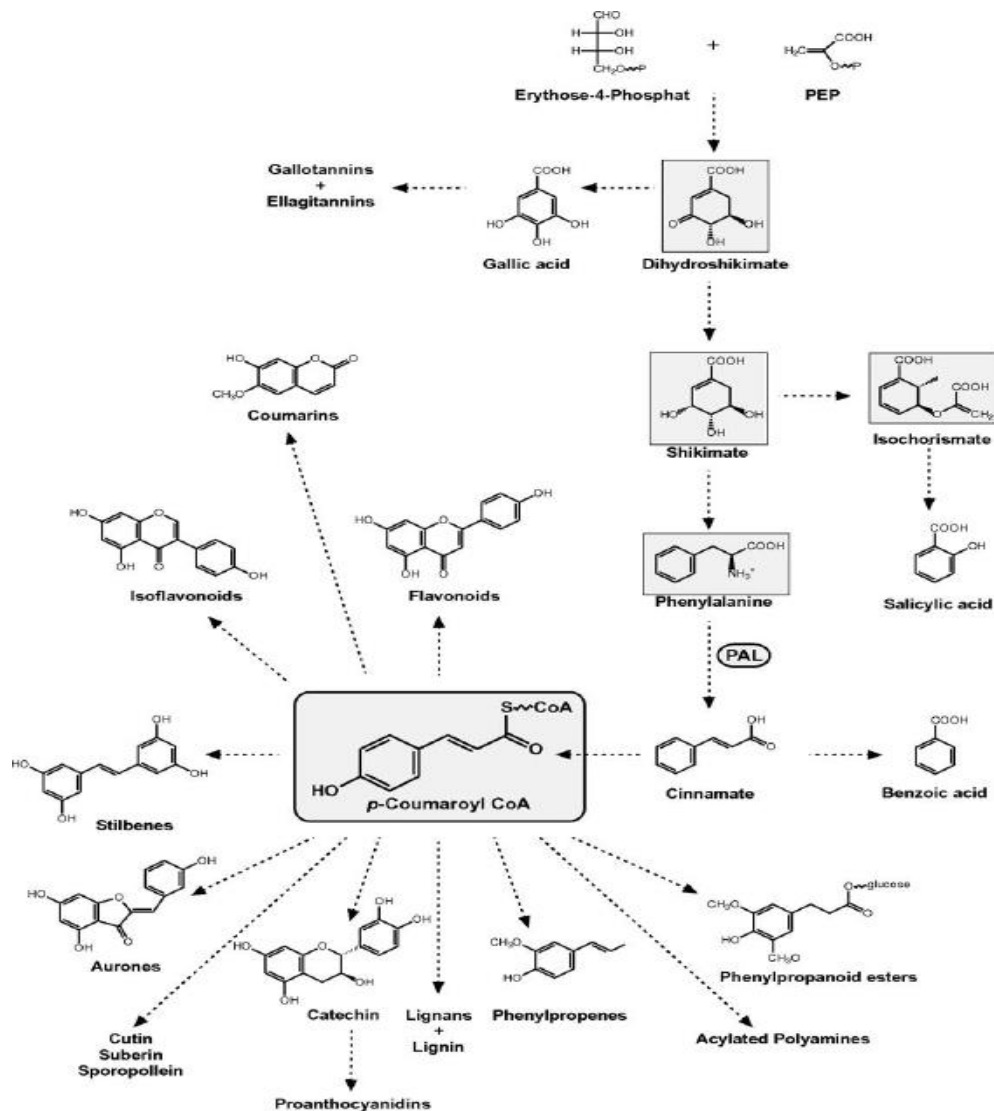


Figure 15 : Biosynthèse des polyphénols par la voie de shikimate [92].

3.2 Voie acétate-malonate

La glycolyse et la β -oxydation aboutissent à la formation de l'acétyl CoA donnant le malonate. C'est à travers cette voie que s'effectue la cyclisation des chaînes polycétoniques, obtenues par condensation répétée d'unités « Acétate » qui se fait par carboxylation de l'acétyl-CoA. Cette réaction est catalysée par l'enzyme acétyl-CoA carboxylase [93] (figure 16).

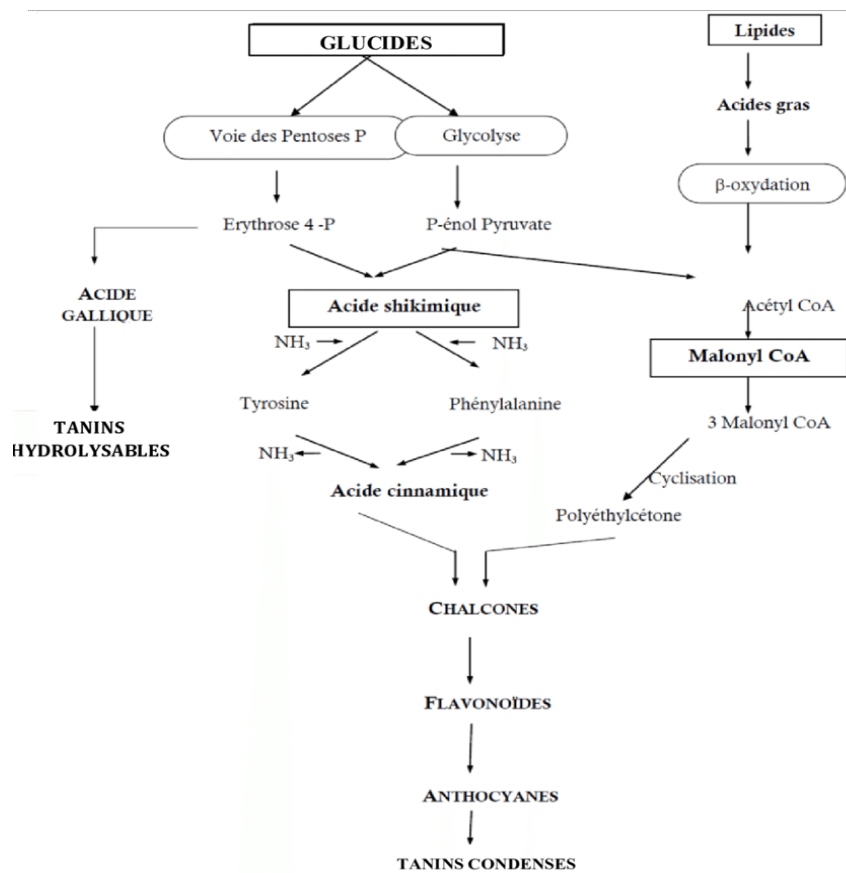


Figure 16 : Biosynthèse des polyphénols par la voie acétate-malonate [94].

4. Toxicité des polyphénols

La plupart des études sur les polyphénols visaient à déterminer les effets protecteurs des polyphénols contre les maladies ou les médicaments toxiques, relativement, peu de chercheurs ont examiné leur toxicité possible.

Aucune toxicité aiguë n'a été observée après administration orale d'un extrait de proanthocyanidine de pépins de raisin à une dose de 0,5 ou 2 g/kg de poids corporel à des rats ou des souris [95] ou après administration de punicalagine (un ellagitanin présent dans le jus de grenade) à une dose de 60 g/kg de régime pour les rats [96]. Cependant, une néphropathie chronique a été observée chez les rats lorsque de fortes doses de quercétine (2 % ou 4 %) étaient ajoutées à leur alimentation [97]. Aucun effet sur la survie n'a été observé dans cette étude, alors que l'ajout de quercétine (0,1 %) au régime alimentaire des souris réduisait significativement leur espérance de vie [98].

Certains polyphénols peuvent avoir des effets cancérigènes ou génotoxiques à fortes doses ou concentrations [99-101]. L'acide caféique, par exemple, lorsqu'il est présent à un niveau

de 2 % dans l'alimentation, a provoqué des tumeurs du préestomac et des reins chez les rats et les souris.

L'extrapolation linéaire de ces données indique un risque appréciable à des niveaux alimentaires [102] normaux. En outre, les catéchoestrogènes sont postulés pour médier l'induction de tumeurs rénales par l'œstradiol. La quercétine inhibe la O-méthylation des catéchoestrogènes et augmente les concentrations rénales de 2- et 4-hydroxyestrodol de 60 à 80 %. Cela peut entraîner une amélioration du cycle redox des catéchoestrogènes et de la tumorigenèse induite par l'œstradiol [103,104].

Il est possible que les effets génotoxiques observés *in vitro* soient attribuables aux concentrations élevées utilisées, auxquelles les polyphénols peuvent devenir des prooxydants [105]. La formation d'adduits glutathionyl quercétine a été démontrée dans des cellules de mélanome B16F-10 riches en tyrosinase et dans la lignée cellulaire humaine HL-60 riche en myéloperoxydase, ce qui fournit des preuves importantes du métabolisme prooxydant de la quercétine dans des modèles cellulaires *in vitro* (H van der Woude, communication personnelle à la 1ère Conférence internationale sur les polyphénols et la santé, 2003) [106]. Cela suggère également que les tissus riches en enzymes oxydantes peuvent être particulièrement vulnérables à la toxicité prooxydante de la quercétine. Enfin, les catéchines du thé vert (1 % ou 0,1 % de l'alimentation) se sont avérées favoriser le développement de tumeurs dans le côlon des rats mâles F344 et, bien que la quercétine puisse diminuer la prolifération des cellules cancéreuses à fortes doses, elle s'est avérée stimuler la prolifération cellulaire à faibles doses (1 à 5 $\mu\text{mol/L}$) [107,108].

Des tests toxicologiques peuvent être nécessaires pour garantir des niveaux d'ingestion sécuritaires. A cet égard, un rapport récent sur l'évaluation de la sécurité des plantes et des préparations botaniques destinées à être utilisées dans les aliments et les compléments alimentaires pourrait très bien s'appliquer au domaine des polyphénols [109]. Le type d'évaluation de l'innocuité dépendrait de la nature du produit contenant des polyphénols (un aliment, un extrait alimentaire ou un composé pur) et de l'utilisation proposée pouvant conduire à une augmentation significative de l'exposition.

5. Aliments riches en polyphénols

Le régime sain et bio est toujours le meilleur pour assurer une vie dépourvue des maladies et ceci grâce à des petite molécules dits composés photochimiques qui donne la couleur à nos alimentations et qui sont présent surtout dans les fruits, les légumes et céréales, le tableau suivant indique quelque exemple des aliments riche en polyphénols (tableau 4).

Tableau 4: Quelques aliments riches en polyphénols.

Aliments	Type de polyphénol	Référence
L'ail	Quercétine	[110]
Menthe	Acide caféique	[111]
Anis	Acide phénolique	[112]
Cacao	Flavanol	[113]
Origan mexicain	Acide phénolique et flavonoïde	[114]
Chocolat noir	Flavanol	[115]
Grain de lin	Lignine	[116]
Curcuma	Curcuminoïde	[117]
Thym	Flavone	[118]
Noisettes	Acide phénolique et flavonoïde	[114]
Gingembre	Curcuminoïde	[119]
Câpres	Quercétine	[120]
Fraise	Lignine	[121]
Pomme	Flavanol	[118]
Thé vert	Flavanol	[113]
Café	Acide phénolique	[119]
Litchi	Quercitane	[122]
Artichaut	Acide phénolique	[119]
Papaye	Lignine	[119]
Soja	Catéchine	[113]
Grain de blé	Acide phénolique	[119]

6. Bienfaits des polyphénols

6.1. Comme antioxydant

Les polyphénols jouent un rôle d'antioxydant, car ils sont capables d'éliminer les radicaux libres qui attaquent les membranes et l'ADN cellulaire. Cette propriété permet de prévenir des maladies graves telles que le cancer limiter les processus neurodégénératifs en stoppant le cycle cellulaire ou d'éclanche la mort des cellules cancéreuse par le phénomène de l'apoptose qui facilite la voie de signalisation de la mort cellulaire ce rôle est assuré principales de resvératrol [122].

On prend comme exemple : l'acide phénolique

Des réactions biochimiques et chimiques impliquent les polyphénols au cours du stockage et dans la transformation des aliments. Le processus biochimique le plus important est l'oxydation enzymatique, qui commence dès que l'intégrité de la cellule est brisée, mais d'autres types d'enzymes, telles que les estérases, les glycosidases, et décarboxylases, peuvent aussi servir de catalyseurs des transformations et des dégradations des composés polyphénoliques [123].

Les réactions chimiques, ont lieu progressivement, sont répandues quand les activités enzymatiques diminuent.

En plus les polyphénols sont des chélateurs de métaux c'est à dire elle empêche les effets nocifs des métaux telle que le plomb mercure... [123].

6.2. Comme antibactérien

Les végétaux subissent plusieurs attaques des micro-organismes pour cela ils doivent synthétiser des composés afin de les y protéger contre ces dangers. Les composés phénoliques assure se rôle dans les plantes et même dans notre organisme par inhibition de l'inflammation chronique. Exemple la quercitrine [124].

6.3. Comme antiallergique

Cet effet est attribué à l'influence des flavonoïdes sur la production de l'histamine. En effet, les flavonoïdes inhibent les enzymes, telles que l'AMP cyclique phosphodiésterases ATPase Ca^{2+} -dépendante, responsables de la libération de l'histamine à partir des mastocytes et des basophiles. Par exemple, l'ATPase Ca^{2+} -dépendante dégrade l'ATP produisant ainsi de l'énergie afin de faciliter l'absorption du calcium par les membranes cellulaires, ce qui favorise la libération de l'histamine stockée dans les vésicules. En inactivant cette enzyme, la quercétine a montré un potentiel d'action supérieur à celui du cromoglycate de sodium utilisé comme médicament en empêchant la libération de l'histamine. Et d'autres substances endogènes qui causent l'asthme [125].

6.4. Comme anti-insomnie

Les polyphénols du pépin ont un effet fantastique sur les troubles de sommeil il est utilisé avec d'autres molécules comme le magnésium et la mélisse qui possèdent aussi un rôle important dans le sommeil car possède une bonne concentration en acide rosmarinique [126], elle utilisé comme une tisane [127].

6.5. Comme anti-inflammatoire

Sous l'action de la cycloxygénase et la lipoxygénase, l'acide arachidonique est métabolisé respectivement en prostaglandines et leucotriènes induisant ainsi des phénomènes inflammatoires. Une étude de Landolfi et son groupe a montré que certains polyphénols sont capables de modifier le métabolisme de l'acide arachidonique dans les plaquettes [128].

Les effets de la quercétine et de la myricétine sont dose-dépendants. A de fortes concentrations, ils inhibent la cycloxygénase et la lipoxygénase. Cependant, à de faibles concentrations, seule la lipoxygénase est affectée. En revanche, d'autres flavonoïdes tels que l'apigénine et lachrysine agissent principalement sur l'activité de la cycloxygénase [129].

La phagocytose qui accompagne une infection virale ou bactérienne est suivie d'une production d'espèces oxygénées réactives par les neutrophiles, ce qui va promouvoir l'inflammation [129].

D'une manière générale, les espèces radicalaires, quelles que soient leurs origines, peuvent induire des dommages tissulaires, favoriser le processus de vieillissement, voire être à l'origine de certaines pathologies telles que le cancer et l'athérosclérose. Il est intéressant de noter que de nombreux flavonoïdes sont capables de contrer cette production d'espèces oxygénées par les neutrophiles [130].

6.6. Comme anti-ulcère

Dans des expériences réalisées sur des rats, il a été démontré que la quercétine et la naringénine jouent un rôle important dans la réduction de l'ulcère et la protection des cellules gastriques. Il a été suggéré que la quercétine exerce son activité *via* un mécanisme complexe impliquant la production du mucus, le piégeage des radicaux libres et également l'inhibition de la production de l'acide gastrique [125].

D'autres études ont permis d'établir une relation étroite entre les propriétés anti-ulcère de la quercétine, la naringénine, la rutine et le kaempférol, et la production de PAF (*Platelet Activating Factor*) qui est un agent ulcérogène potentiel [131]. En effet, les flavonoïdes inhibent le PAF.

6.7. Comme anticancer

Présente dans tous les types de thé et en particulier dans le thé vert, la catéchine a montré une activité anti-tumorale [132]. Une telle activité est attribuée à la capacité de ce

flavonoïde à inactiver l'action de la P-glycoprotéine qui est impliquée dans la résistance phénotypique des cellules cancéreuses [133].

La croissance cellulaire peut être inhibée également par d'autres mécanismes, à savoir : la stabilisation du collagène, l'altération de l'expression des gènes et la réduction des radicaux libres [128]. En effet, la catéchine augmente la résistance du collagène [134] et inhibe l'activité de la collagénase [135]. Les flavonoïdes ont montré des effets protecteurs contre les cancers de la prostate, du côlon et du poumon [136].

6.8. Comme anti-âge

Les radicaux libres sont favorisés par des facteurs externes tels que la pollution et même une exposition excessive aux rayons ultraviolets au quotidien. Cette exposition augmente les signes visibles du vieillissement cutané. En dispersant les radicaux libres, les polyphénols aident à combattre les effets nocifs des rayons UV. En réduisant fortement la dégradation du collagène et de l'élastine par les radicaux libres, les polyphénols permettent également de limiter l'apparition des rides. Les laboratoires cosmétiques ont également développé un vif intérêt pour ces composés moléculaires, en les intégrant dans les crèmes spéciales « anti-âge » [137].

7. Effets indésirables des polyphénols

Les polyphénols sont considérés comme des composés thérapeutiques en raison de leurs bienfaits sur l'organisme humain, mais une grande quantité de ces derniers peut provoquer des problèmes tels que l'insomnie car ils contiennent des excitants, une hypersusceptibilité en devient timides par exemples, du stress et aussi des palpitations cardiaque, ils sont déconseillé pour les femmes enceintes ou qui allaitent ainsi que souffre d'anémie car certains polyphénols assimilent le fer, ces composés ont la capacité d'éliminer les graisses donc les gens qui sont maigre ne doivent pas en abuser.

Une prise excessive des certains polyphénols augmente l'assimilation des bêta carotène et la vitamine E qui induit l'apparition des maladies cardiovasculaires en plus ils peuvent même provoquer des diarrhées, des gaz, et des troubles digestives, donc ce n'est pas qu'il faut de ces composés qui va nous assurer une bonne santé [138].

Il existe aussi des autres inconvénients comme l'interaction avec des médicaments, ces substances capables d'inhiber les cytochromes P 450 enzyme hépatique qui métabolise les médicaments. On prend comme un exemple le jus de pamplemousse qui provoque une modification d'un ou plusieurs paramètres pharmacocinétiques [139].

Chapitre III : Métabolisme et
biodisponibilité des
polyphénols dans le
Syndrome Métabolique

1. Biodisponibilité des polyphénols

La biodisponibilité est définie comme le devenir d'un médicament, d'un complément alimentaire ou même un polyphénol issu de l'alimentation dans l'organisme humain. Ou d'autre façon c'est le chemin de ces derniers dans le tube digestif jusqu'à leur élimination par différentes voies [140].

La biodisponibilité des polyphénols est assez complexe et faible donc ils sont diffusables n'empêche que ces molécules possèdent des effets puissants. Le facteur qui influence la biodisponibilité des polyphénols est la structure chimique complexe, car il est souvent lié au sucre (glycosylé) ou même sous forme de polymère [141].

Plusieurs facteurs agissent sur la biodisponibilité des polyphénols d'origine nutritionnelle [142-143]. Chronologiquement la première barrière est la variabilité de synthèse des polyphénols dans une espèce végétale donnée, par exemple en fonction de l'ensoleillement, ou des propriétés nutritionnelles de l'environnement. La seconde barrière concerne les processus de transformation de la matière première (processus industriel ou naturel). La troisième barrière est constituée par les processus complexes d'absorption des polyphénols lors de la digestion [144].

Ce stade est critique car chaque polyphénol est plus ou moins absorbé, et cette absorption est aussi influencée par la matrice du bol alimentaire qui les contient. La quatrième barrière est représentée par la stabilité des polyphénols. Certains polyphénols sont métabolisés durant leur trajet de l'intestin vers la circulation, il convient alors de savoir si les métabolites restent actifs et si cela ne modifie pas leur profil d'élimination rénale. La cinquième barrière est leur temps de rétention dans la circulation active. Enfin la sixième et dernière barrière est la capacité des polyphénols à atteindre la cellule cible [144].

1.1. Première barrière : « l'effet écosystème »

Les polyphénols représentent une classification très large, incluant des nombreux métabolites secondaires des plantes. Les plantes ont développé des capacités d'adaptation importantes pour se protéger des changements environnementaux. Cette adaptation est spécifique et dépend de la synthèse des polyphénols. Comme les polyphénols remplissent des fonctions très variées, seuls certains voient leur synthèse augmenter en réponse à un stress donné [145]. L'environnement peut provoquer des variations des productions importantes ou faibles [146], en fonction du polyphénol. Le sol, les techniques de culture, les conditions météorologiques, les variations inter-espèces et l'écosystème parasitaire sont autant de facteurs capables de moduler les taux de polyphénol [146].

Si on imagine le futur des polyphénols médicinaux, cet effet terroir représente une vraie barrière pour la qualité des aliments/ produits médicinaux.

1.2. Deuxième barrière : transformation industrielle et naturelle

La transformation de la matière première, de la récolte à la consommation, peut être naturelle (phénomène d'oxydation causant le brunissement des fruits par exemple) ou due au processus industriel (séchage, broyage, chauffage etc.). De manière générale, tout ce qui permet de libérer les polyphénols de leur compartiment cellulaire favorise leur absorption, mais cela entraîne dans le même temps la libération des enzymes capables de les oxyder, A noter que les polyphénols sont inégaux quant à leur sensibilité aux différents processus de transformation [144].

1.3. Troisième barrière : absorption des polyphénols

Le premier facteur influençant l'absorption est la taille des particules alimentaires. Le gros de la libération des polyphénols se passe généralement dans l'estomac grâce aux enzymes et au pH assez bas qui permet de libérer les polyphénols sous forme non-conjuguée, ce qui favorise leur libération de la matrice et augmente leur absorption. Dans l'intestin, l'augmentation du pH permet l'activation des enzymes du pancréas qui vont achever le processus de digestion enzymatique. Les sels biliaires et la lipase vont permettre la formation de micelles qui vont pouvoir intégrer les polyphénols polaires comme apolaires [144].

Concernant les mécanismes d'absorption, il y a une hétérogénéité parmi les polyphénols, certains sont absorbés au niveau de l'intestin [147] (ex : quercétine, aglycone, acide caféique, acide chlorogénique etc...) et d'autres ont besoin d'être déconjugué par les enzymes bactériennes au niveau de l'intestin (quercétine glycoside et de manière générale la plupart des polyphénols) [148].

Les mécanismes exacts de captation des polyphénols par les entérocytes ne sont pas connus. Les études sur la lignée caco [149] semblent indiquer que les polyphénols de faible poids moléculaire comme les acides phénoliques, les épicatechines et les catéchines peuvent diffuser passivement à travers la membrane. Des études controversées semblent indiquer que les polyphénols glycosylés peuvent être absorbés par le transporteur SGLT [150].

Après l'absorption par les entérocytes, les polyphénols sont en grande partie reconjugués (subissent des modifications de leurs par glucuronidation, sulfatation ou méthylation) avant d'être excrétés dans la circulation par les transporteurs : ATP-binding cassette, MCT1/4/5 et

MRP1/3/5 et 6 [142]. Une seconde phase de reconjugaison peut ensuite avoir lieu dans le foie.

Enfin, la matrice du bolus contenant les polyphénols peut aussi jouer sur leur absorption et *vice-versa* (notamment la présence des lipides qui semble augmenter l'absorption [151-152] et l'impact des fibres végétales qui ralentissent l'absorption des polyphénols) [153].

1.4. Quatrième barrière : stabilité des polyphénols

Lors de leur passage dans le tractus digestif, certains polyphénols sont absorbés directement, d'autres ont besoin d'être déconjugés et enfin certains doivent être métabolisés par la flore intestinale avant que leurs produits de dégradation ne puissent pénétrer la barrière intestinale [144].

C'est le cas, *par exemple*, de la curcumine métabolisée en plusieurs produits moléculaires comme la dihydrocurcumine qui conserve une partie seulement de ses des activités. Tous les produits de dégradation des polyphénols ne sont pas connus à l'heure actuelle et ils sont rarement étudiés dans les études de biodisponibilité, à cause du manque global de standard pour les techniques de dosage classiquement utilisée (HPLC, spectrométrie de masse). Globalement, peu de choses sont connues sur les métabolites des polyphénols si ce n'est qu'ils sont très importants car, pour certains polyphénols, ce sont eux qui passent la barrière et qu'ils conservent certaines fonctions du polyphénol d'origine [144].

1.5. Cinquième barrière : temps de rétention des polyphénols

Le taux de rétention des polyphénols dans la circulation sanguine varie beaucoup d'un polyphénol à l'autre. Les polyphénols peuvent être transportés dans le sang sous forme libre ou associés à des protéines [154] ou des lipoprotéines [155]. Il n'y a pas encore d'étude portant sur l'impact de ces associations sur la demi-vie plasmatique des polyphénols qui peut varier de 2h (anthocyanines) à 8h (isoflavones) par suite de quoi ils peuvent être éliminés soit par voie urinaire (pour les polyphénols polaire) soit par voie biliaire (pour les apolaires). Cette demi-vie plasmatique peut aussi être influencée par d'autres facteurs comme l'âge ou l'obésité [156].

1.6. Sixième barrière : répartition tissulaire des polyphénols

Relativement peu d'études ont observé la distribution tissulaire des polyphénols à l'heure actuelle. Les quelques études publiées (par broyage des tissus suivi d'une analyse HPLC) semblent indiquer que certains polyphénols ont une répartition tissulaire non homogène

[157], mais tant que les métabolites secondaires de chaque polyphénol ne seront pas bien caractérisés il sera compliqué de déterminer leur biodistribution [144].

Tous ces processus montrent la complexité de l'utilisation des polyphénols *in vivo*, et comme des nombreuses zones d'ombre mécanistiques persistent encore, il est difficile d'espérer qu'un effet observé *in vitro* soit retrouvé *in vivo*. Pour pallier tous les problèmes liés à l'absorption, des nouvelles techniques d'encapsulation permettent d'augmenter nettement les taux plasmatiques de certains polyphénols faiblement absorbés. Mais on sort alors du champ de « l'alimentation thérapeutique » et on rentre plutôt dans le champ du médicament [144].

Les stratégies de recherche actuelles se concentrent plutôt sur la technique « essayer et voir » qui consiste à administrer des extraits riches en polyphénols et à observer des changements au niveau des biomarqueurs pertinents pour une pathologie donnée. Les technologies d'encapsulation sont en plein développement depuis quelques années et ne manqueront pas de potentialiser les polyphénols repérés dans les études observationnelles [144].

2. Métabolisme des polyphénols

À la suite de l'ingestion d'aliments contenant des polyphénols, ces derniers empruntent différentes voies au niveau de l'intestin. C'est d'ailleurs la structure chimique des composés phénoliques qui déterminera la voie métabolique qu'ils emprunteront. Entre 5 et 10% des polyphénols sont absorbés au niveau de l'intestin. Le reste atteint la partie distale de l'intestin où ils sont hydrolysés par les bactéries intestinales. Le degré de complexité de la structure chimique des polyphénols influencera toutefois leur niveau d'absorption [158]. Les polyphénols de faible poids moléculaire tels que les structures monomériques et dimériques seront facilement absorbés au niveau du petit intestin tandis que les structures oligomériques et polymériques y seront faiblement absorbés et atteindront ainsi le côlon de façon intacte [158].

Les polyphénols absorbés au niveau du petit intestin seront dirigés *vers* le foie par la circulation portale ou *vers* les entérocytes où une seconde série de transformations enzymatiques s'effectuent [158].

Les métabolites hydrosolubles qui en sont dérivés atteindront la circulation sanguine et seront ensuite livrés aux divers organes [158]. Les composés qui ne sont pas absorbés au niveau du petit intestin (oligomères, polymères) atteindront le côlon et subiront une série de transformations enzymatiques par les bactéries intestinales permettant la libération des

aglycones [158], *c'est-à-dire* des composés phénoliques dépourvus de leur sucre [159]. Ces derniers seront ensuite métabolisés en différents acides aromatiques afin de faciliter leur absorption par les côlonocytes ou leur transport au foie par la circulation portale [159].

Les bactéries intestinales possèdent plusieurs enzymes (par ex : α -rhamnosidase, b-glucuronidase, sulfates etc.) qui leur sont propres et qui leur permettent d'hydrolyser les liaisons glycosidiques des polyphénols. Elles utilisent principalement ces substrats afin d'en extraire l'énergie et les nutriments nécessaires à leur survie [160]. Finalement, trois différentes voies régissent l'excrétion des polyphénols.

Ces derniers sont excrétés dans l'urine, dans la matière fécale ou *via* l'excrétion d'acides biliaires [158] (Figure 17). Les composés excrétés dans les acides biliaires peuvent à nouveau être hydrolysés par les bactéries intestinales et réabsorbés grâce au recyclage entéro-hépatique [158].

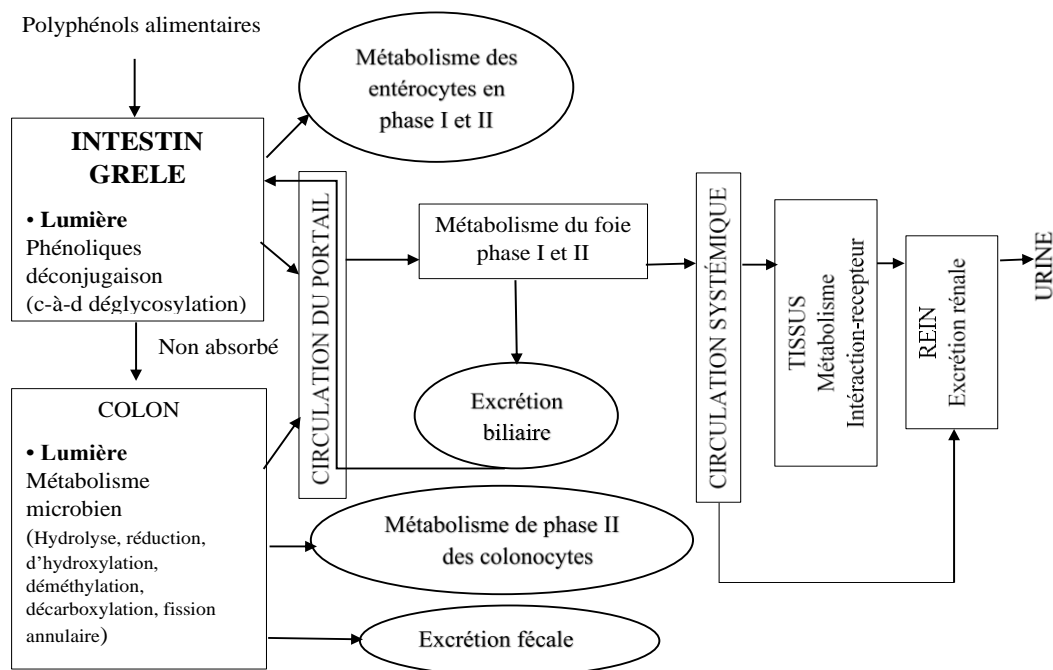


Figure 17 : Métabolisme des polyphénols [161].

2.1. Absorption intestinale

La plupart des polyphénols présents dans les végétaux sont liés à des groupements chimiques, en majorité à des groupements glycosidiques, les rendant ainsi difficilement absorbables. Ainsi, pour être absorbés, la grande majorité des polyphénols vont subir une hydrolyse (formation de l'aglycone) par les enzymes intestinales ou être métabolisés par la microflore intestinale [162].

C'est dans la cavité buccale que la première étape du métabolisme des polyphénols a été décrite. En effet, après ingestion, les polyphénols peuvent y être partiellement modifiés par la salive et la microflore de la cavité buccale [163]. Cependant, cette étape est mineure dans le processus de métabolisation des polyphénols.

L'intestin grêle est majoritairement impliqué dans le métabolisme des polyphénols. A ce niveau, les polyphénols et en particulier les flavonoïdes encore conjugués, peuvent subir une hydrolyse par l'action de la lactase phlorizine hydrolase (LPH), une enzyme exprimée dans la bordure en brosse des cellules épithéliales de l'intestin grêle [164]. La LPH, qui présente une large spécificité de substrat pour les flavonoïdes-O- β -D-glucosides, permet la libération de la forme aglycone par le clivage du groupement glycosidique. Ceci induit une augmentation de sa lipophilicité et favorise ainsi son passage par diffusion dans l'entérocyte [165].

Il existe également une voie alternative conduisant à l'hydrolyse des groupements glycosidiques. Celle-ci implique la β -glucosidase cytosolique (CBG), exprimée à l'intérieur des entérocytes. Ainsi, pour que l'hydrolyse par la CBG se produise, les polyphénols glycosylés sont transportés à l'intérieur de l'entérocyte, notamment grâce au transporteur de glucose dépendant du sodium (SGLT-1). Une fois dans la cellule, l'action de la CBG permettra de générer l'aglycone [164].

Il existe donc deux voies susceptibles de conduire à l'augmentation d'aglycones au sein de l'entérocyte :

La voie de la LPH et la voie impliquant la SGLT-1 et la CBG. Avant d'entrer dans la circulation générale, les aglycones présents dans les entérocytes subissent un métabolisme de phase II par réaction de glucuronidation, sulfatation et méthylation. Ces réactions sont respectivement effectuées par les enzymes uridine-5'-diphosphate glucuronosyltransférases (UGT), sulfotransférases (SULT) et catéchol-Ométhyltransférases (COMT) [162].

Ce métabolisme de phase II, qui correspond à un procédé de détoxification commun aux xénobiotiques, favorise leur élimination urinaire et biliaire en augmentant leur hydrophilicité [162].

Les métabolites ainsi formés dans les entérocytes peuvent soit retourner dans la lumière intestinale *via* les transporteurs MRP1 et MRP2 (Multidrug Resistance Protein 1 et 2), soit passer dans la circulation sanguine par la veine porte *via* les transporteurs MRP3 (Multidrug Resistance Protein 3) et GLUT-2 [164].

Les métabolites des polyphénols atteignent ensuite le foie où ils pourront subir à nouveau un métabolisme de phase II, avant de passer dans la circulation systémique et atteindre leurs tissus cibles. Ils peuvent également retourner dans la lumière intestinale *via* le canal cholédoque (circulation entéro-hépatique). Seuls 5 à 10 % des polyphénols consommés sont absorbés au niveau de l'intestin grêle. Par conséquent, 90 à 95 % des polyphénols sous forme native ou conjuguée s'accumulent au niveau du côlon, à des concentrations pouvant atteindre des valeurs de l'ordre du millimolaire [162].

Ces polyphénols peuvent alors y subir l'action de la microflore intestinale, responsable du clivage des formes conjuguées et entraînant la formation des aglycones. Ces aglycones sont ensuite catabolisés par ouverture d'un ou plusieurs hétérocycles. Des étapes ultérieures d'hydrolyse de groupements chimiques conduiront à des catabolites des faibles poids moléculaires plus facilement absorbables [162].

Il est intéressant de remarquer qu'il existe une interaction réciproque entre le microbiote intestinal et les polyphénols. En effet, les polyphénols eux-mêmes peuvent également moduler la population bactérienne du microbiote [166] (figure 18).

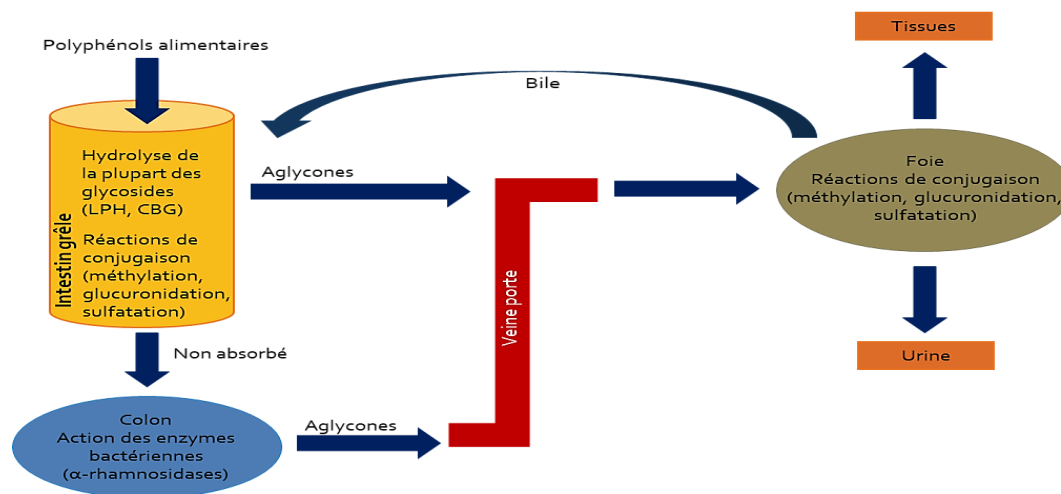


Figure 18 : Résumé des mécanismes du métabolisme et de l'absorption des polyphénols alimentaire [167].

2.2. Absorption par le côlon

Les polyphénols non absorbés par l'estomac et l'intestin grêle arrivent au côlon où ils sont catabolisés par le microbiote colique et possèdent diverses activités enzymatiques [168].

Avant d'être absorbés, un flavonol alimentaire commun (quercétine (3-O-β-D- (L-rhamnose-1,6-D-glucoside))) doit être hydrolysé par des enzymes bactériennes dans le côlon, puis il pénètre dans le sang (ex. conjugué quercétine) mais avec un retard significatif

par rapport au cas des glycosides de quercétine (riche en oignons) qui est absorbé par l'intestin grêle [168].

De manière générale, le catabolisme de flore colique peut produire des métabolites biodisponibles à une concentration environ 1mM, comme l'acide benzoïque, l'acide phénylacétique et l'acide phénylpropionique [168].

Les proanthocyanidines en particulier ne peuvent pas être biodisponibles sous leur forme naturelle. L'absorption est limitée quand les catabolites microbiens libérés par des oligomères les plus puissants court [169-170].

La protéine produite par la microflore colique, dont les métabolites du cyanure 3-O-β-D-glucoside (le principal anthocyane du jus d'orange sanguine) représentent plus de 70% de la concentration circulante. Le maximum est de 500 nM, alors que la forme originale n'est que de 2 nM [171].

Une partie des polyphénols absorbés est combinée dans les cellules épithéliales intestinales et les cellules intestinales. Par conséquent, la forme cyclique est généralement l'acide glucuronique, le sulfate et acide sulfoglucuronique. De plus, le groupe catéchol qui est important pour l'activité antioxydante partiellement méthylé par le catéchol-O-méthyltransférase dans le foie. En raison de l'absorption intestinale limitée et de l'importance du catabolisme, concentration plasmatique maximale des polyphénols et des leurs formes combinées [171].

La consommation moyenne de 50 mg (équivalent aglycone) dépasse rarement 1 μM et peut être inférieur (anthocyanes <50 nM). Ces concentrations les plus grandes que les antioxydants hydrophiles du plasma (acide L-ascorbique, urate, glutathion et albumine sérique) qui sont faible biodisponibilité des polyphénols cibles [171].

Une faible excrétion urinaire devrait également mettre l'accent sur la nourriture, généralement inférieure à 10%, à l'exception des isoflavones, de l'acide hydroxycinnamique et des flavanols [171].

Globalement, compte tenu de la faible concentration circulante des polyphénols, la faible activité antioxydante inhérente aux aliments et à leurs métabolites (due à modification chimique des groupes phénol par conjugaison voire désoxygénation grâce aux enzymes microbiennes), nous pouvons conclure que les effets sur la santé sont attribuables à proprement parler, ce qui est absorbé par le tube digestif n'est pas une activité antioxydante [171].

C'est-à-dire réduire directement les ROS (impliqués dans le stress oxydatif). Cette conclusion est évidemment en contradiction avec l'augmentation significative de la

capacité antioxydante plasma (basé sur un protocole expérimental qui réduit Fe III en Fe II), généralement observé après avoir mangé des aliments riches en polyphénols [171].

La production de l'urate à partir du métabolisme des divers produits végétaux (si sucre, saccharose), sorbitol, acide lactique et caféine [171].

Compte tenu de la biodisponibilité et du métabolisme limité des polyphénols dans l'organisme humains, la capacité des polyphénols ne peut pas établir de connexion systématique (composé pur ou extrait) fait un don d'électronique (généralement évalué dans un test) ORAC (capacité d'absorption des radicaux oxygène) et TEAC (équivalent à Trolox) populaires activité antioxydante dans le corps après ingestion) et son éventuelle activité antioxydante [172]

La possibilité que les polyphénols fonctionnent vraiment dans le corps, comme antioxydant. Les effets antioxydants de ces composés peuvent être :

Le tractus gastro-intestinal où les polyphénols naturels peuvent s'accumuler la concentration élevée et protection des acides gras poly-insaturés (AGPI) alimentaires contre l'auto-oxydation causée par les substances suivantes espèces pro-oxydantes alimentaires, telles que le fer hémique; certaines parties liées à l'inflammation (cellules endothéliales, macrophages), le développement de l'athérosclérose est relativement un métabolite important des polyphénols avec une capacité de donneur résiduelle élevée des électrons peuvent s'accumuler à ces endroits [173].

2.3. Rôle de la microflore intestinale

Certains flavonoïdes et leurs métabolites ne sont pas absorbés dans l'intestin grêle, mais peuvent être métabolisés par la microflore dans le gros intestin. Le gros intestin est le site principal d'absorption des polyphénols. Les métabolites microbiens résultant sont les plus abondants dans le plasma et l'urine, bien que les acides phénoliques libres et conjugués sous forme de glucuronide, sulfate ou sulfoglucuronide se trouvent également [174].

Certains aglycones libérés qui n'ont pas été absorbés dans le duodénum, sont métabolisés dans le gros intestin en autre métabolites (tel que l'équol) par la microflore intestinale [175]. Les lignanes sont notamment métabolisés en entérodiol et entérolactone. Il existe sans doute d'autres lignanes d'origine végétale précurseurs de l'entérodiol et l'entérolactone qui n'ont pas encore été identifiées [176-177].

Les molécules ainsi métabolisées pourront soit rejoindre la circulation sanguine par la veine porte vers le foie où elles seront conjuguées soit être éliminer dans les urines et les fèces [178].

2.4. Élimination des polyphénols

Les polyphénols sont principalement excrétés par les voies biliaire et urinaire.

L'implication de chacune de ces voies dépend principalement de la structure des molécules. Ainsi, les métabolites hautement conjugués seront principalement éliminés dans la bile tandis que les petits conjugués comme les monosulfates seront préférentiellement éliminés par voie urinaire [179].

Les métabolites sont déversés *via* la bile dans le duodénum et peuvent ensuite être hydrolysés par les β -glucuronidases de la flore colique libérant ainsi les formes aglycones qui peuvent être réabsorbées au niveau de la muqueuse colique établissant ainsi un cycle entéro-hépatique [180]. La quantité de métabolites excrétés dans les urines est corrélée à la concentration plasmatique maximale des polyphénols.

L'excrétion urinaire varie d'une molécule à l'autre et peut aller de 0,3 à 43 % de la dose ingérée (pour 50 mg d'aglycone). Cette excrétion est faible pour les anthocyanes, les flavanols et les flavonols et particulièrement élevée pour les acides phénoliques et les isoflavones [181-182] (figure 19).

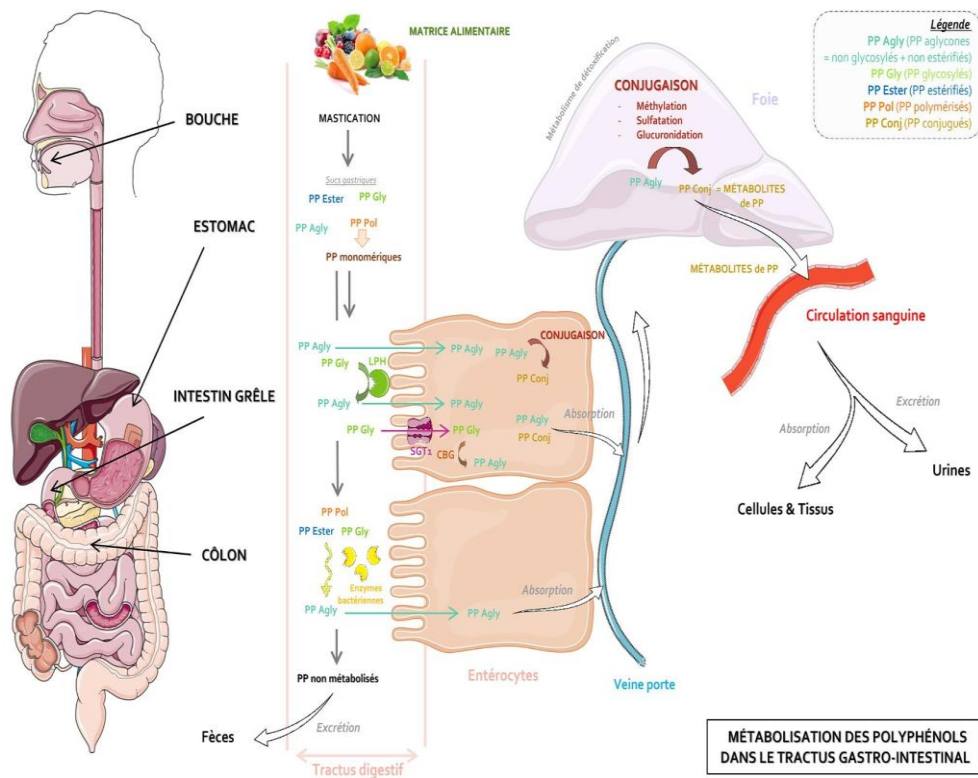


Figure 19 : Élimination des polyphénols [183].

3. Polyphénols et le syndrome métabolique

Le régime équilibré avec une alimentation riche en polyphénols permet de réduire les maladies du syndrome métabolique assurent une bonne amélioration des différents métabolismes glucidique, lipidique et même sensibilité à l'insuline. Grâce au pouvoir antioxydant ces molécules en peuvent limiter le taux de ces maladies.

3.1. Obésité

3.1.1. Extrait de pomme de terre pour contrôler l'obésité

Une étude a été publiée en 2014 sur l'extrait de la pomme de terre irlandaise pour réduire de façon surprenante la prise de poids.

Cette étude a été réalisée par des chercheurs de l'Université McGill, qui ont donné à des souris un régime très riche, qui rend obèse, pendant 10 semaines. Sur la balance, les souris qui pesaient 25 grammes en moyenne, ont pris environ 16 grammes de plus. Mais si les souris consommaient en plus du régime un extrait de pommes de terre, elles grossissaient beaucoup moins, ne prenant que 7 grammes [184].

Les bienfaits de l'extrait viennent de sa concentration en polyphénols.

3.1.2. Fruits riches en polyphénols

Selon les résultats de l'équipe de recherche de RASTMANESH (2011) [185], l'apport quotidien pendant 10 ou 12 semaines de certains fruits (riche en polyphénols) tels que trois pommes ou trois poires, ou de pamplemousse (comme le pamplemousse frais ou de jus de pamplemousse ou de pamplemousse en capsule), peut réduire de manière significative le poids corporel chez les personnes en surpoids et obèses indépendamment de la quantité de fibres du fruit [185].

L'administration à long terme (12 semaines) de catéchines de thé dans une dose de 400-700 mg / jour 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 [185].

Certaines études cliniques se sont également intéressées sur le potentiel des polyphénols de fraises et de canneberges pour améliorer le profil lipidique. C'est le cas de l'étude de BASU et al, (2009) [186] dans laquelle 16 femmes atteintes du syndrome métabolique devaient consommer chaque jour pour une durée de 4 semaines un breuvage contenant 25g

de fraises en poudre. Comparativement aux valeurs de départ, les concentrations plasmatiques de cholestérol total et de cholestérol-LDL en fin d'étude étaient réduites d'en moyenne de 5% et de 6% respectivement [186].

3.1.3. Écorces d'agrumes

Les études sur un modèle animale rapportées par RUPASINGHE et al, (2016) [187], montrent que la supplémentation de naringine (3%) et de nobiletin (0,3%) avec un régime alimentaire riche en matières grasses induit l'augmentation de la β -oxydation des acides gras par une régulation positive de la production de CPT-1 α (carnitine palmitoyltransferase-1 α).

Dans les adipocytes matures 3T3-L1, les extraits flavonoïdiques des écorces d'agrumes (riche en nobiletin, tangéretine, rutine et hespéridine) augmentent la phosphorylation de l'AMPK (AMP-activatedprotein kinase) et de l'ACC (Acetyl coA carboxylase), la lipolyse est également améliorée par la phosphorylation de la protéine kinase AMPc dépendante (PKA) et la lipase hormono-sensible (HSL) [187].

Les données d'une étude similaire ont montré que l'administration de la naringénine (un flavonoïde de pamplemousse), chez le rat, conduit à une régulation différentielle des niveaux d'expression de PPAR α (PeroxisomeProliferatorActivatedReceptor), CPT1(Carnitine PalmitoylTransferase 1) et UCP2 (UnCouplingProtein 2) [187].

La régulation positive de PPAR entraînant par conséquent l'augmentation des niveaux de CPT1 et d'expression d'UCP2. En outre, une autre étude a également démontré que la naringénine (1% du régime) augmente l'oxydation des acides gras hépatiques grâce à une régulation positive de l'expression des gènes des enzymes impliquées dans la β -oxydation chez la souris dans les peroxysomes [187].

3.1.4. Curcumine

Une étude a été établie avec l'équipe de recherche de HOMOURGER (2010) sur dix volontaires, 500 mg de curcumine a été administré pendant sept jours, ayant pour conséquence la baisse de la peroxydation lipidique avec un taux 33%, l'augmentation du cholestérol-HDL avec 29%, et la baisse du cholestérol total avec un taux de 12%. Une autre étude a confirmé ces résultats : 10 mg de curcumine administré deux fois par jour pendant vingt-huit jours ont diminué le cholestérol-LDL et a augmenté le cholestérol-HDL [188].

3.1.5. Feuilles de mûrier

Des travaux de recherche ont indiqué que les polyphénols des feuilles de mûrier réduisent le taux de cholestérol. En effet, dans une étude clinique en Thaïlande, environ 20 participants dyslipidémiques ont reçu trois comprimés de 280 mg de poudre des feuilles de mûrier trois fois par jour avant les repas pendant 12 semaines. Il a été conclu que la poudre des feuilles de mûrier pourrait réduire les taux du cholestérol total (TC) sérique, des triglycéride (TG), et les niveaux de LDL chez les patients présentant une dyslipidémie légère sans provoquer de réactions indésirables graves et les effets secondaires mineurs [189].

3.1.6. Soja

Le soja aussi a montré des vertus contre l'excès de cholestérol. L'effet est lié aux protéines végétales contenues dans cet aliment. Certes, il faut en avaler beaucoup : 18 à 25 g minimums par jour pour bénéficier de l'effet selon les études.

L'Agence Française de Sécurité des Aliments reconnaît un effet uniquement à partir de 30 g par jour. Il semble que les moments de la prise soient importants. Inutile de boire un grand verre de boisson au soja le matin, il serait plus intéressant pour votre taux de cholestérol de répartir les prises dans la journée. Et il faut privilégier les aliments qui contiennent du soja complet [190].

3.2. Diabète type II

3.2.1. Cannelle

3.2.1.1. *Pouvoir antioxydant de la cannelle*

Comme tous les polyphénols, la cannelle a une capacité antioxydante et peut protéger différentes cellules du corps contre les dommages causés par les radicaux libres, qui sont impliqués dans plusieurs pathologies tel que le cancer et d'autres maladies liées au vieillissement. Des revues approfondies de la littérature scientifique classent la cannelle en poudre comme le quatrième des 50 types de cannelle. L'aliment avec la plus haute teneur en antioxydants pour 100 grammes [191].

Une autre étude a montré que l'activité antioxydante de la cannelle peut augmenter après chauffage. Mais rappelez-vous qu'une portion de cannelle est généralement beaucoup plus petite que 100 grammes : *par exemple*, une cuillère à café équivalent à 2 grammes [191].

Cependant, la cannelle a une teneur élevée en antioxydants et même une petite quantité de consommation peut apporter une contribution significative à l'apport quotidien total. De plus selon une vaste banque des données américaine, la cannelle est l'aliment qui contient

le plus de proanthocyanidines par 100 g, après la fève de cacao. En effet, la cannelle en contient plus de 8 100 mg, soit presque 20 fois plus que 100 g de canneberges, et presque 25 fois plus que 100 g de bleuets sauvages. Les proanthocyanidines ont démontré certaines propriétés antioxydantes chez l'homme, en protégeant par exemple les globules et les lipides sanguins contre le stress oxydatif. D'autres études doivent toutefois être menées pour mieux comprendre comment l'organisme humain absorbe et utilise les proanthocyanidines de la cannelle [191].

Plusieurs études *in vitro* et chez l'animale indiquent que ce composé magique a la capacité de lutter contre le diabète type 2 [191].

Chez les diabétiques type 2, une consommation journalière de 1 à 6 g de cannelle moulue pendant 40 jours ou d'environ 300 mg d'un extrait de cannelle (correspondant à environ 3 g de cannelle en poudre par jour) pendant quatre mois a entraîné une diminution significative du glucose sanguin [191].

3.2.2. Curcuma

3.2.2.1. Effet sur le diabète de type II

Le curcuma peut stimuler la sécrétion de l'insuline par le pancréas. Il est considéré comme un épice très utilisé dans la cuisine indienne depuis des années dans le but de lutter contre le diabète de type 2 et même pour le diabète de type 1. Des essais cliniques sont faits sur la curcumine afin de démontrer son efficacité sur cette maladie [192].

3.2.2.1.1 Étude 1

Chuengsamam a mené une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo (procédé thérapeutique) sur 240 patients prédiabétiques. La dose active est de 250 mg de curcumine ou de placebo par jour pendant 9 mois. Après cela, 16,4% des patients du groupe placebo ont reçu de diagnostic de diabète. Cela reflète le rôle préventif potentiel du curcuma dans le développement du DT2 [192].

3.2.2.1.1.1 Résultat

De plus, les patients traités avec du curcuma ont montré des niveaux plus élevés d'adiponectine et une résistance à l'insuline plus faible [192].

3.2.2.1.2 Étude 2

Pahani et ses collègues ont mené un essai de trois mois sur des patients DMT2, en utilisant 500 mg de curcuma par +5 mg de pipérine par jour (le poivre noir peut augmenter l'absorption intestinale et la biodisponibilité du curcuma) [192].

3.2.2.1.2.1 Résultat

Les résultats ont montré que les niveaux de peptide C (un marqueur de l'insulinémie), d'hémoglobine glyquée (A1C) et de glucose dans le groupe de traitement actif étaient inférieurs [192].

3.2.3. Gingembre

3.2.3.1. Comme antioxydant

Les antioxydants sont des composés qui protègent les cellules du corps des dommages causés par les radicaux libres. Certains d'entre eux seraient résistants à la chaleur et pourraient même être libérés durant la cuisson, ce qui pourrait expliquer l'augmentation de l'activité antioxydant du gingembre cuit.

Le gingembre frais possède aussi une forte activité antioxydant comparativement à d'autres légumes et épices consommés en Asie [193].

3.2.3.2. Effet sur le diabète de type II

Des études scientifiques ont démontré l'efficacité de gingembre sur la résistance à l'insuline et la diminution du taux du glucose sanguin une consommation de 3 g de poudre de rhizome pendant 8 semaines chez les diabétiques de type 2 peut être efficace à réduire cette pathologie [194].

3.2.4. Ginseng

3.2.4.1. Effet sur le diabète de type II

Bien que plusieurs études aient montré que chaque type de ginseng peut aider à contrôler la glycémie, sachant que la posologie et le type de préparations varient trop pour établir le plan et la durée de différents traitements. Selon la Commission européenne (EC), le traitement dure généralement 3 mois. D'autre part, selon la tradition russe, il est recommandé de prendre du ginseng pendant 10 à 15 jours, puis de se reposer pendant 2 semaines, puis de reprendre le traitement au besoin. En médecine chinoise, il n'y a pas de limite de temps pour le traitement, en particulier pour ceux qui sont faibles, une utilisation à long terme est recommandée [195].

De plus, en raison de son effet stimulant, l'Organisation mondiale de la santé recommande de prendre du ginseng le matin [195].

3.3. Maladies cardiovasculaires

3.3.1. Chocolat noir

C'est la première fois que le bénéfice apporté par la consommation de chocolat est démontré dans une étude impliquant un grand nombre des sujets. Elle a été réalisée par les laboratoires de recherche de l'Université catholique de Campobasso, en Italie, en collaboration avec l'Institut national du cancer de Milan. Les chercheurs ont en particulier mesuré l'effet du cacao sur les états inflammatoires chroniques qui constituent un facteur de risque important dans le développement des pathologies cardiovasculaires. Ils se sont servis pour cela d'un marqueur, la protéine C réactive (PCR), dont le niveau sanguin signe l'inflammation[196].

L'équipe italienne a identifié au total 4849 sujets en bonne santé et sans facteurs de risque (taux de cholestérol et pression artérielle dans les normes) sur les 20 000 volontaires participants à l'étude. Parmi eux, 1317 n'étaient pas des mangeurs de chocolat tandis que 824 grignotaient régulièrement du chocolat noir. Les résultats publiés dans le *Journal of nutrition* montrent une diminution de l'ordre de 17% du niveau de PCR chez les amateurs de douceurs. Un chiffre modéré mais qui correspond, selon les auteurs, à une réduction du risque des maladies cardiovasculaires d'un tiers chez les femmes et d'un quart chez les hommes[196].

Le meilleur effet est obtenu par la consommation moyenne de 6.7 grammes de chocolat par jour soit environ une demi-tablette par semaine. *Au-delà* de cette quantité, la protection tend à disparaître. Le bénéfice apporté par le chocolat serait dû à la quantité importante d'antioxydants contenus dans les graines de cacao, en particulier des flavonoïdes ainsi que d'autres types de polyphénols. Des substances qui se marient mal avec le lait qui en diminue l'absorption, c'est pourquoi le chocolat au lait ne peut se prévaloir des mêmes qualités [196].

Une autre méta-analyse de Cochrane a analysé 35 essais cliniques randomisés impliquant 1804 participants sains. Ces sujets recevaient soit 1,4 à 105g de cacao contenant 30 à 1218 mg de flavanols (670mg en moyenne) par jour, soit des produits sans flavanol ou avec peu de flavanols (6,4 à 88 mg de flavanol) dans le groupe contrôle. Cette revue fournit des preuves de qualité modérée que le chocolat et les produits à base de cacao riches en flavanols entraînent un léger effet hypotenseur (2 mmHg) chez les adultes principalement en bonne santé à court terme. Ces résultats sont limités par l'hétérogénéité entre les essais, ce qui ne pourrait pas être expliqué par des analyses de sous-groupes prédéfinies, y compris des essais en double aveugle. Par ailleurs, la pression artérielle de base peut jouer

un rôle dans l'effet du cacao sur la pression artérielle. Une analyse en sous-groupes d'essais portant sur des participants avec de l'hypertension a révélé un effet plus important du cacao sur la réduction de la tension artérielle par rapport aux participants avec une pression artérielle normale. Des essais à long terme sur l'effet du cacao sur les résultats cliniques sont également nécessaires pour déterminer si le cacao a un effet sur les événements cardiovasculaires et pour évaluer les effets indésirables potentiels associés à l'ingestion chronique de produits à base de cacao [197].

3.3.2. Jus de betterave

La betterave est une source des polyphénols parmi lesquels l'acide gallique, un acide hydroxycinnamique habituellement présent dans les fruits tropicaux, et la quercétine, appartenant à la famille des flavonols [198]. La betterave renferme une quantité importante de nitrate, un composé ayant des effets bénéfiques sur la santé cardiovasculaire [199]. En effet, le nitrate augmente la production d'acide nitrique (NO) ce qui permettrait de prévenir certaines pathologies telles que l'hypertension, mais également de stimuler la dégradation de certains parasites et de cellules tumorales [199-200].

Une étude récente indique que la supplémentation en nitrates de provenance alimentaire (jus de betterave) augmente la performance durant l'exercice chez des personnes atteintes d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. Voici un résumé de l'étude et de ces principaux résultats. Après l'ingestion de 140 ml d'un jus concentré de betterave, la concentration plasmatique en nitrate et nitrite des sujets a augmenté en moyenne de 15 fois (1469 %) et 2 fois (105 %), respectivement, et la concentration de l'oxyde nitrique (un gaz) dans l'haleine de 60 %. Cet effet n'a pas été observé avec le placebo, un jus de betterave dont on avait préalablement enlevé les nitrates et qui ne pouvait être distingué du jus de betterave original (emballage, couleur, texture, goût et odeur) par les sujets de l'étude. Deux heures après avoir ingéré le jus de betterave, les sujets ont fait des exercices sur un vélo fixe ergométrique en position semi-allongée, à différentes intensités durant quelques minutes [201].

Les échanges gazeux respiratoires ont été mesurés en continu, et le rythme cardiaque, la pression artérielle et la fatigue perçue ont été évalués durant les 30 dernières secondes de chaque étape. L'ingestion de nitrates n'a pas eu d'effet sur la réponse ventilatoire, non plus que sur l'efficacité à faire l'exercice, le rythme cardiaque et la pression artérielle. Cependant, comparés au groupe placebo, les sujets qui avaient ingéré le jus de betterave ont été capables d'atteindre une pointe de consommation d'oxygène (VO_2 peak) plus élevée

de 8 % et ils ont augmenté leur temps d'effort jusqu'à épuisement de 7 % en moyenne [201].

Ces données suggèrent que l'apport en nitrates dans le régime alimentaire pourrait être un complément valable pour le traitement de l'intolérance à l'exercice parmi les patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite [201].

3.3.3. Jus de grenade

Le jus de grenade possède des fortes capacités antioxydantes et anti-inflammatoires liées à la présence d'anthocyanes, de tanins ellagiques et de tanins hydrolysables [202]. D'après l'étude spectrophotométrique du jus de grenade, du vin rouge, du jus de myrtille, du jus de cranberry, du jus d'orange et du thé vert, on constate que le jus de grenade possède la plus forte capacité de destruction des radicaux libres [203].

Plus que l'activité protectrice des polyphénols apportés par l'alimentation suppose contre les maladies cardio-vasculaires inhibe l'oxydation des LDL et forme les macrophages et l'athérosclérose [204].

Les scientifiques ont reconstitué les conditions physiologiques de l'estomac et de l'intestin grêle in vitro pour étudier les conditions de libération des anthocyanes, de la vitamine C et des phénols totaux dans le jus de grenade et les changements qui se produisent pendant la digestion. Selon cette étude de Perez-Vicente et al [205].

Les composés phénoliques de la grenade semblent avoir une biodisponibilité assez élevée (29%). Cependant, en raison du pH, la plupart des anthocyanes seront convertis et/ou dégradés (97%) tout comme la vitamine C (> 95%) [206].

Des analyses sanguines ont été réalisées sur des sujets ayant bu 180 ml de jus de grenade, qui contenait 25 mg d'acide ellagique et 318 mg d'ellagitanins hydrolysables (principalement de la punicarine). La concentration plasmatique maximale d'acide ellagique était de 31,9 ng/mL après ingestion du jus 1 heure, et il n'y avait aucune trace après 4 heures [206].

3.4. Hypertension artérielle

3.4.1 Quercétine

Une étude a été publiée en 2020 par les chercheurs de la Southern Medical University (Guangdon, Chine) ont mené une revue de la littérature sur le sujet et ont sélectionné 17 études portant sur un totale de 886 participants qui évaluaient l'impact de la quercétine sur la PA et les niveaux de glucose.

L'objectif de cette revue systématique était de parvenir à une synthèse des preuves des effets de la supplémentation en quercétine sur le profil lipidique plasmatique, la pression artérielle (PA) et les niveaux de glucose chez l'homme. L'analyse combinée des données montre que :

- La quercétine abaisse significativement la pression artérielle systolique et, en moyenne, de $-3,09$ mmHg ;
- La quercétine abaisse significativement la pression artérielle diastolique et, en moyenne, de $-2,86$ mmHg ;
- *En revanche*, la quercétine ne semble pas impacter ni les profils lipidiques ni les concentrations de glucose ;
- Des analyses de sous-groupes, menées sur des participants ayant consommé de la quercétine pendant 8 semaines ou plus, révèlent bien, *en revanche* des changements significatifs des taux de cholestérol, suggérant bien cet effet hypolipémiant mais sur le long terme.
- Au « global », l'équipe conclut à une réduction moyenne de plus de 10 mmHg de la pression artérielle avec des apports réguliers en quercétine, en moyenne de 500 mg/jour. Or une telle réduction de la pression est associée à :
 - Une réduction de 50% du risque d'insuffisance cardiaque,
 - De 35% à 40% du risque d'AVC,

Et de 20 à 25% du risque d'infarctus [207].

Des nombreux travaux ont été menés pour évaluer les bénéfices des médicaments importants de quercétrine sur la pression artérielle chez l'homme en compléments alimentaires *c'est-à-dire* les quantités apportées par l'alimentation. Ils permettent de mieux comprendre les situations où la quercitrine peut être utile, il faut respect les posologies et la durée de traitement idéale [208].

La quercétrine abaisse la pression artérielle, uniquement chez les personnes hypertendues car elles les varient en fonction de son niveau de départ, selon qu'elle soit dans la norme ou trop élevée.

L'équipe du Professeur Edwards, spécialisée en nutrition à l'université de l'Utah de Salt Lake City a testé l'influence d'un traitement à base quercétrine chez 19 personnes souffrant de pré-hypertension et 22 personnes souffrant d'hypertension de stade 1 [208].

Chaque personne a reçu 730 mg de quercitrine ou un placebo pendant 28 jours. Le traitement a permis d'abaisser la pression artérielle, mais seulement chez les patients

hypertendus. La pression systolique a diminué de 7 mm Hg, la pression diastolique de 5 mm Hg [208].

Cet effet spécifique de la quercétrine chez les personnes hypertendues a été retrouvé dans une autre étude, basée sur l'administration de 162 mg de quercétrine issue d'un extrait d'oignon. Chez les personnes souffrant de pré-hypertension, l'administration de quercétrine n'abaisse donc la pression sanguine. Il en va de même chez les personnes présentant une pression artérielle normale. Une étude a montré que l'administration pendant 28 jours de 1000 mg de quercétrine et de 200 mg de rutine ne provoque pas le changement de la pression sanguine [208].

Une autre étude menée au sein de l'université des connaissances médicales d'Isfahan en Iran, par l'équipe de Professeur Maryam Zahedi. Le travail a ciblé les effets de l'administration de 500 mg par jour pendant 10 semaines de quercétrine chez 62 femmes de 35 à 55 ans souffrant de diabète depuis au moins 3 ans. Le traitement a conduit à un décremént conséquent de la pression artérielle systolique de mm Hg contre mm Hg dans le groupe placebo. Cet effet plus marqué chez les personnes diabétiques pourrait être lié à l'action favorable de la quercétrine sur le taux de sucre sanguin, qu'elle abaisse, et sa capacité à améliorer la sensibilité à l'insuline [208].

Conclusion

Le syndrome métabolique est parmi les pathologies les plus répandues, il est caractérisé par la présence des plusieurs troubles physiopathologiques tel que l'hypertension artérielle, l'obésité, un diabète de type 2 et une augmentation du mauvais cholestérol LDL ce qui contribue aux maladies cardiovasculaires.

Il existe un traitement médical pour prévenir les maladies du syndrome métabolique mais il n'est pas efficace à 100% car chaque médicament a des effets secondaires néfastes sur notre santé. On traitera spécifiquement le diabète avec des antidiabétiques oraux, l'hypertension artérielle avec des inhibiteurs du système rénine-angiotensine et les médicaments ciblant l'obésité peuvent également constituer une alternative.

Pour prévenir ces pathologies, plusieurs travaux de recherche ont été s'orientés vers la recherche des nouveaux composés d'origine naturelle qui ne manifestent pas des effets secondaires, parmi ces molécules on trouve les polyphénols.

L'objectif de notre étude théorique est de cerner la biodisponibilité et les effets miracles des polyphénols sur le syndrome métabolique dont on a contribué à une meilleure compréhension des facteurs nutritionnels dans le traitement du syndrome métabolique sachant qu'il n'existe actuellement aucun traitement médical unique pour la prise en charge du syndrome métabolique.

Une nouvelle approche thérapeutique est développée depuis quelques années ; les personnes présentant un syndrome métabolique sont carencées en micronutriments du fait d'apports alimentaires inadaptés, cette carence aggrave les anomalies glucidiques et lipidiques, donc la supplémentation avec des compléments alimentaires ciblés permettrait de lutter contre le syndrome métabolique.

Les polyphénols se sont montrés d'une grande efficacité pour prévenir et traiter le syndrome métabolique. En aucun cas ces compléments alimentaires ne doivent se substituer à une alimentation équilibrée mais lorsque pour diverses raisons, des modifications alimentaires durables sont impossibles, la supplémentation permet de pallier les carences et de prévenir l'apparition des complications. Malgré les bienfaits des polyphénols pour le traitement du syndrome métabolique, la consommation de ces derniers doit être sous un conseil d'un médecin.

Références bibliographiques

- [1] Liévin. S. Syndrome métabolique et compléments alimentaires. Thèse de doctorat Université de Rouen_UFR de médecine et de pharmacie. France. Page : 17. 2015.
- [2] Amiot. M-J, Riollet. C, Landrier. J-F. Polyphénols et syndrome métabolique. Université Aix-Marseille I & II, Nutriments lipidiques et prévention des maladies Métaboliques, Marseille. France. 2009.
- [3] Inelmen EM, Sergi G, Coin A, Miotto F, Peruzza S, Enzi G. Can obesity be a risk factor in elderly people?. 4(3): 147-155. 2003.
- [4] Kylin E. Studie ueber das Hypertonie-Hyperglykämie- Hyperurikämiesyndrom. Zentral blatt fuer Innere Medizin 1923 ; 44 : 105-127.
- [5] Maggi S, Noal M, Gallina P, Bianchi D, Chiara Marzari, Limonagi F, Crepaldi G. Metabolic syndrome, diabetes and cardiovascular disease in an elderly Caucasian cohort : the Italian Longitudinal Study on Aging ». ILISA Working Group ; 61(5). Page : 505-510. 2006.
- [6] Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities. A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease . The American Journal of Clinical Nutrition ; 4. Page : 20-28. 1956.
- [7] Kaplan NM. « The deadly quartet : upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension ». Archives of internal medicine ; 149. Page : 1514-1520. 1989.
- [8] Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. The American Diabetes Association ; 37(12). Page : 1595-1607 .1988.
- [9] Luyckx F H et Scheen A J. Le syndrome métabolique : comparaison des paramètres biologiques dans différentes définitions. Immuno-analyse & biologie spécialisée. 19. Page : 188-194. 2004.
- [10] Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. EndocrPract, 9. Page : 237-252. 2003.
- [11] Ford E.S. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome : A summary of the evidence ». Diabetes Care, 28. Page : 1769-1778. 2005.
- [12] Kuh, D., R. Hardy. Birth weight, childhood growth and abdominal obesity in adult life. International journal Obesity and Related Metabolism Disorders. 26. Page : 40-47. 2002.
- [13] Weisberg S.P. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. Journal of Clinical Investigation. 112. Page : 1796-1808. 2003.
- [14] Boursier V. « Le syndrome métabolique ». Journal des Maladies Vasculaires (Paris) ; 31(4). Page : 190-201. 2006.
- [15] Delarue J, Allain G, Guillermin S. Le syndrome métabolique, VI Symposium nutrition « Intervention nutritionnelle : de la prévention à la thérapeutique ». Nutrition clinique et métabolisme ; 20. Page : 114-117. 2006.

- [16] Lazzer S, Boirie Y, Brandolini M, Itier A, Meyer M, Vermorel M. Évaluation des apports alimentaires d'adolescents obèses et post-obèses : comparaison de la méthode iconographique SU.VI.MAX à la méthode de pesée des aliments. *Cahier de Nutrition et de Diabétique*. Volume 40, Issue 1. Page : 45-51. 2005.
- [17] Hélène Galé. Centre Minceur Anti-âge. helene-gale.com/media/mOx4DIKOxvIudUWX5OIMJDI72eJkfbmt.jpg. [Consulté le 09/07/2021].
- [18] Meillet L, Combes J, Penformis A. Prise en charge du diabète de type 2 : L'éducation thérapeutique. *Presse Medicale*. Volume 42. Issue : 5. Page : 880-885. 2013.
- [19] Le Figaro infographie. i.flg/media/ext/680x/sante.lefigaro.fr/sites/default/files/img/2017/2017/04/04/diabete_type2.jpg. [Consulté le 02/07/2021].
- [20] EKOé J, Goldenberg R et KLatzP. Diabetes Canada 2018 ClinicalP'ractice Guidelines For the Prevention and Management of Diabetes in Canada :Screeningb for Diabetes in Adults. *Canadian Journal of Diabete*; 42 (1). Page :516-519. 2018.
- [21] Collège des Enseignants de Médecine vasculaire et de Chirurgie vasculaire ; « Hypertension artérielle de l'adulte » ; volume 29 ; 2012.
- [22] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. « The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure ». *The Joint National Committee.*; 289 : 2560-2572.2003.
- [23] Société canadienne d'hypertension artérielle – Hypertension Canada. hypertension.ca [Consulté le 28 juin 2021].
- [24] Statistique Canada. « Consommation de sodium à tous les âges, par Didier Garriguet, Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes » –Nutrition, 2004. www.statcan.ca. [Consulté le 28 juin 2021].
- [25] *Journal of Clinical Hypertension*. The Natural Treatment of Hypertension. Volume 6. 2004.
- [26] Khosh F, Khosh M. Natural approach to hypertension. *Alternative Medicine Review*. Volume 6. Page : 590-560. 2001.
- [27] Mayo Foundation for Medical Education and Research. Edition. *Diseases& Conditions – High blood pressure*, MayoClinic.com. [Consulté le 28 juin 2021].
- [28] Burnier, Pr Michel, Wuerzner, Goire ; *Hypertension artérielle*. Page : 57-61. 2019.
- [29] Tsioufis C, Andrikou I, Pruijm M, et al. Should renalcolor Doppler ultrasonography be a routine test in newly diagnosed hypertensive patient ? *J Hypertens*. 36. Page : 16- 22. 2018.
- [30] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* ; 39. Page : 3021-3104. 2018.
- [31] *Monde, Chiffres ; Sem.Hop.Paris* ; volume 53 ; issue 11-12. Page : 2-10.1977.
- [32] Organisation mondiale de la Santé. *Maladies cardiovasculaires* [who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). [Consulté le 28 juin 2021].

- [33] Ray M-C ; Maladie cardiovasculaires ; FUTIRA SANTÉ ; futura-sciences.com/sante/definitions/coeur-maladie-cardiovasculaire-15398/. [Consulté le 28 juin 2021].
- [34] Mandal A. Diagnostic de maladie cardio-vasculaire. news-medical.net/health/Cardiovascular-Disease-Diagnosis-(French).aspx. [Consulté le 28 juin 2021].
- [35] Bernardon F ; Maladies cardiovasculaires : les 7 médicaments les plus utilisés. Deuxiemeavis.fr/blog/article/388-maladies-cardiovasculaires-les-7-medicaments-les-Plus-utilises. [Consulté le 18 juin 2021].
- [36] Zimmet P, Alberti G, Shaw J. Nouvelle définition globale du syndrome métabolique : raisonnement et résultats. Diabetes Voice. Fédération Internationale du Diabète (FID) . 2005.
- [37] Khémis J. Le syndrome métabolique fréquemment associée à l'obésité.dr-jean-khemis.fr/newpage3. [Consulté le 02 juillet 2021].
- [38] Pan M-D, Rémy C. Ruiz J. Syndrome métabolique : Syndrome fourre-tout des patients obèses ou entité spécifique? Quel traitement : Hygiène de vie ou polypill ? Revue Medicale Suisse. Volume 4. Issue : 143. Pages : 366-373. 2008.
- [39] Burgos J. Traitement naturel pour Syndrome métabolique dit de la bedaine. votresanteaunaturel.info/traitementsnaturels/syndrome_metabolique.category.php. [Consulté le 02 juin 2021]. 2021.
- [40] Padwal R-S, Majumdar S-R. Drug treatment for obesity : Orlistat, sibutramine and rimonabant. Lancet ; 369. Page : 71-77. 2007.
- [41] Mompon B, Lemaire B, Mengal P et Surbel D. Extraction des polyphénols : du laboratoire à la production industrielle. IN « Polyphénols 96 ». Edition : INRA. Page : 31-35. 1996.
- [42] Bianco A., Chiacchio M-A., Grassi G, Iannazzo D, Piperno A et Romeo R. Phenolics compounds of Olea europaea: Isolation of new tyrosol and hydroxytyrosol derivatives. Food Chemistry. 95. Page : 562-565. 2006.
- [43] He Z., Xia W. et Chen J. Isolation and structure elucidation of phenolics compounds in Chinese olive (Cnarium album L.) fruit. European Food Research and Technology. 226. Page : 1191-1196. 2008.
- [44] Rejeb I, Etude de l'effet de F irradiation sur les polyphénols du curcumin. Diplôme D'ingénieur. Université du 7 novembre à Carthage. Tunisie. Page : 3. 2008.
- [45] Richter G. Composés phénoliques in Métabolisme des végétaux : physiologie et biochimie. Edition : Presse polytechnique et universitaire romande. Page : 317-339. 1993.
- [46] Bruneton J. Phytochimie. Plantes medicinales. Pharmacognosie. 3eme édition, Paris, France. Page : 125165. 1999.
- [47] Balasundram N., Sundram K. et Samman S. Phenolic compounds in plants and agriindustrial by-products : Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. Food Chemistry. 99: 191–203. 2006.

- [48] A :Quideau A, Deffieux S-P, Douat-Casassus D, Pouységu C-L. Plant Polyphenols: Chemical Properties, Biological Activities, and Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*. 50 (3). Page: 586. 621. 2011.
- [48] B: Ruarri J; pl.ruarrioseph.com/images/obrazovanie/kachestvennie-reakcii-na-fenol-poluchenie-fenolov-reakcii_2.jpg [Consulté le 18/04/2021].
- [49] Macheix et al. Les composés phénoliques des végétaux_ un exemple de métabolites secondaires d'importance économique. *Collection biologique. Presses polytechniques et universitaires romandes* : Page 77. 2005.
- [50] Polverino de Laureto P, Palazzi L et Acquasaliente L ; Polyphenols as Potential Therapeutic Drugs in Neurodegeneration ;Progetti di Ateneo-University of Padova. MIUR-PNRA (Programma Nazionale Ricerche in Antartide). 2017.
- [51] Bruneton J. Acides phénols. In : *Pharmacognosie, phytochimie et plantes médicinales*. Edition : Tec & Doc. Lavoisier, Paris. Page : 198-260. 2008.
- [52] Skerget M., Kotnik P., Hadolin B., Hras A.-R., Simoncic M. et Knez Z. Phenols, proanthocyanidines, flavones and flavonols in some plant materials and their antioxidant activities. *Food Chemistry*. 89. Page: 191-198. 2005.
- [53] Manach C., Scalbert A., Morand C., Remesy C., Jimenez L. Polyphenols:food sources and bioavailability. *American Journal of Clinical Nutrition*. 79. Page : 727-747. 2004.
- [54] Han X.H., Hong S.S., Hwang J.S., Lee M.K., Hwang B.Y., Ro J.S. Monoamine Oxidase inhibitory components from *Cayratia japonica*. *Archives Pharmacal Research*. 30. Page :07-13. 2007.
- [55] Bruneton J. Acides phénols. In : *Pharmacognosie, phytochimie et plantes médicinales*. Edition : Tec & Doc. Lavoisier, Paris. Page : 198-260. 2008.
- [56] Podsedek A., Wilska-Jeszka J., Anders B., Markowski J. Compositional characterisation of some apple varieties. *European Food Research and Technology*. 210. Page : 268-272. 2000.
- [57] Hassain A. Biomoléculaire d'intérêt pharmaceutique et cosmétique ; *Biologie végétale et environnement*. Université Badji mokhtar ; Annaba. Page : 1-20. 2020.
- [58] Collin S ; Crouzet J ; Laille J ; Cissé M et al. Polyphénols et procédés. In : *Transformation des polyphénols au travers des procédés appliqué à l'agro-alimentaire*. Edition : Tec & Doc. Lavoisier, Paris. Page : 46-55. 2011.
- [59] Mellouk K. « Étude des activités antioxydante et antimicrobienne des flavonoïdes et des fractions flavoniques de la partie aérienne de *Pituranthoschloranthus*(Guezzeh) de la région de Biskra ». Master académique. Université Abou BekrBelkaid-Tlemcen. Page : 8,11. 2013.
- [60] Damián-Reyna A-A, González-Hernández J-C, Chávez-Parga C. Current procedures for extraction and purification of citrus flavonoids »; *Revista Colombiana de Biotecnología*. Volume : 18. Numéro : 1. Page :135-147. 2016.

- [61] Galvez J, Zarzuelo A, Crespo M-E, Lorente M-D, Ocete M-A, Jiménez J. Antidiarrhoeic Activity of Euphorbiahirta Extract and Isolation of an Active Flavonoid Constituent » ; Departamento de Farmacologia, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada. Spain ; 59(4). Page : 333-336. 1993.
- [62] Veldhuis, Linda J. Isolation and characterization of Apigenin-7- β -Glucuronide from snapdragon (*AntirrhinumMajus* L.) ». Issue : August. 2008.
- [63] Morgan B. Potentiel Antidiabétique de Métabolites de Polyphénols : les Urolithines. Thèse de doctorat Université de Montpellier. France. Page : 78. 2017.
- [64] Silvina B et Frei L-B. Consumption of flavonoid-richfoods and increased plasma Antioxidant capacity in humans: Cause, consequence, or epiphenomenon?. *Free Radical Biology and Medicine* ;Volume 41, Issue 12. Pages : 1727-1746. 2006.
- [65] Puppo A. Effect of flavonoids on hydroxyl radical formation by fenton-type Reactions : influence of the ironchelator. *Phytochzmistry*. Volume 31. Issue 1. Page : 85-88.1992.
- [66] Aguilera-Carbo A, Augur C, Prado-Barragan L. A, Favela-Torres E, Aguilar C N. Microbial production of ellagicacid and biodégradation of ellagitannins. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 78. Page :189-199. 2008.
- [67] Paris M., Hurabeillen M. Abrégé de Matière médicale, pharmacognosie. Edition Masson. Page : 210-215. 1981.
- [68] Harbin ; « 2D structure of gallicacid » ; Ownwork. 2008.
- [69] MALIK. G. Vers la Synthèse Totale d'Ellagitannins C-arylglucosidiques : Une Approche Biomimétique Visant la Vescaline. Thèse de Doctorat. Université Bordeaux 1. France. 2009.
- [70] KONE. D. « Enquête ethnobotanique de six plantes médicinales maliennes – extraction, identification d'alcaloïdes -caractérisation, quantification de polyphénols : étude de leur activité antioxydant ». Thèse de Doctorat. Université de Bamako.Mali. 2009.
- [71] Tannins : Classification and Definition - Scientific Figure on ResearchGate. Available from:[researchgate.net/figure/Classification-of-the-tannins_fig1_11538892](https://www.researchgate.net/figure/Classification-of-the-tannins_fig1_11538892). [Consulté le 03 juin 2021].
- [72] Brunet. S. Analyse des mécanismes d'action antiparasitaire de plantes riches en substances polyphénoliques sur les nématodes du tube digestifs des ruminants. Thèse de doctorat de l'université de Toulouse. France. 2008.
- [73] HARRAR. A. Activités antioxydant et antimicrobienne d'extraits de *Rhamnus alaternus*L. Mémoire de magister. Université de Ferhat Abbas de Sétif. 2012.
- [74] Putra RS, Ayu M, Amri RY. Performance Comparison between Biocoagulant Based on Protein and Tannin Compared with Chemical Coagulant ». Edition : Dr. Tutik Dwi Wahyuningsih, Roto Roto, Rohana Adnan, Laurent Commeiras, Kuwat Triyana, Indriana Kartini, Dr. Julius Motuzas and Dwi Siswanta ; Volume : 840 ; Page : 29-34. Avril 2020.

- [75] Touriño S et al. Highly Galloylated Tannin Fractions from Witch Hazel (Hamamelis virginiana) Bark : Electron Transfer Capacity, In Vitro Antioxidant Activity, and Effects on Skin-Related Cells » ; Chemical Reviews. Toxicol. Page : 696–704. 2008.
- [76] Gil J-M. jean-marc-gil-toutsurlabotanique.com/page/introduction-a-la-botanique/glossaire-botanique/glossaire/lignine.html [Consulté le 3 juillet 2021].
- [77] Imprimerie. Lignine. plume-et-papier.com/illustrations/220px-structure_de_la_lignine.jpg. [Consulté le 10/07/2021].
- [78] Deluzarche C. Lignine. futura-sciences.com/planete/definitions/botanique-lignine-4161/ [Consulté le 3 juillet 2021].
- [79] Hamon M. Détection de saponines dans des extraits protéiques végétaux. Mémoire de licence. Université de Rennes 1. France. 2019.
- [80] Barnes L. Principles and practice of phytotherapy. Journal of the Australian Traditional-Medicine Society. Volume 19. Issue : 3. Page : 1056. 2013.
- [81] Novichkov M. Saponines – quel est-il? Caractéristiques, description. fr.nextews.com/954a1681/. [Consulté 3 juillet 2021].
- [82] Padioleau A. Phytothérapie : la saponaire, super-calmant. topsante.com/medecines-douces/phytotherapie/phytotherapie-la-saponaire-super-calmant-252646. [Consulté le juillet 2021].
- [83] Zubiria L. Les phytostérols : des lipides aux nombreux bienfaits. passeportsant.net/fr/Nutrition/PalmarsNutriments/Fiche.aspx?doc=phytosterols_nu. [Consulté le 3 juillet 2021].
- [84] Laboratory Chemical Safety Summary (LCSS) Datasheet. Phytosterols. Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Phytosterols. [Consulté le 3 juillet 2021].
- [85] Camus G. Action des phytostérols sur le taux de cholestérol et les maladies Cardiovasculaires. planet-vie.ens.fr/thematiques/sante/action-des-phytosterols-sur-le-taux-de-cholesterol-et-les-maladies. [Consulté le 18 avril 2021].
- [86] Higdon J. Phytosterols. lpi.oregonstate.edu/sites/lpi.oregonstate.edu/files/phytosterols-figure-2-1200px.png. [Consulté le 10 juillet 2021].
- [87] Serfaty-Lacrosnière C, Nigon F, Chauvois D, Neveu C, Chapman J, Bruckert, E. Les phytostérols: Une nouvelle approche dans la prise en charge diététique de l'hypercholestérolémie. Cahiers de Nutrition et de Dietetique. Volume 36. Issue : 5. Pages : 341-347. 2001.
- [88] Birch AJ et Donovan FW. Studies in relation to Biosynthesis. I. Some possible routes to derivatives of Orcinol and Phloroglucinol . Australian Journal of Chemistry 6(4). Page : 360 – 368. 1953.
- [89] Guignard J.L. Les composés aromatiques. In : Biochimie végétal. Edition : Dunod, Paris. Page : 161-217. 2000.
- [90] Bruneton J. Acides phénols. In: Pharmacognosie, phytochimie et plantes médicinales. Edition : Tec & Doc. Lavoisier, Paris. Page : 198-260. 2008.

- [91] Dewik P.M. « The biosynthesis of shikimate metabolites ». *Natural Product Reports*, 12. Page : 101-133. 1995.
- [92] Biochimej.biochimej.univangers.fr/Page2/COURS/Zsuite/6BiochMetabSUITE/2MetabolismeSecondaire/3Figures/7FigureSUITE/1ComposePhenolic.png. [Consulté le 02 juin 2021].
- [93] Khenafou. Kh. « Contribution à l'étude phytochimique de quelques métabolites secondaires (tanins, flavonoïdes et alcaloïdes) de la racine de *Carlinaacaulis* L. de la région de Tlemcen ». Mémoire de Master. Université Aboubekr_Belkaid de Tlemcen. Page : 9. 2017.
- [94] ResaerchGate. researchgate.net/profile/Tarik-Med-Chaouche/publication/308792968/figure/fig5/AS:413060947824644@1475492812996/Representation-des-voies-de-biosynthese-des-polyphenols.png. [Consulté le 02 juin 2021].
- [95] Ray S, Bagchi D, Lim PM, et al. Acute and long-term safety evaluation of a novel IH636 grape seed proanthocyanidin extract. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 2001 ;109 : 165 – 197.
- [96] Cerda B, Ceron JJ, Tomas-Barberan FA, EspinJC. Repeated oral administration of high doses of the pomegranate ellagitannin punicalagin to rats for 37 days is not toxic. *J Agric Food Chem* 2003; 51: 3493–3501.
- [97] Dunnick JK, Hailey JR. Toxicity and carcinogenicity studies of quercetin, a natural component of foods. *Fundam Appl Toxicol* 1992;19:423–431.
- [98] Jones E, Hughes RE. Quercetin, flavonoids and the life-span of mice. *Exp Gerontol* 1982;17:213–207.
- [99] Hirose M, Takesada Y, Tanaka H, Tamano S, Kato T, Shirai T. Carcinogenicity of antioxidants BHA, caffeic acid, sesamol, 4-methoxyphenol and catechol at low doses, either alone or in combination, and modulation of their effects in a rat medium-term multi-organ carcinogenesis model. *Carcinogenesis* 1998;19:207–212.
- [100] Snyder RD, Gillies PJ. Evaluation of the clastogenic, DNA intercalative, and topoisomerase II-interactive properties of bioflavonoids in Chinese hamster V79 cells. *Environ Mol Mutagen* 2002;40:266–276.
- [101] Catterall F, Souquet JM, Cheynier V, et al. Differential modulation of the genotoxicity of food carcinogens by naturally occurring monomeric and dimeric polyphenolics. *Environ Mol Mutagen* 2000;35:86–98.
- [102] Hagiwara A, Hirose M, Takahashi S, Ogawa K, Shirai T, Ito N. Forestomach and kidney carcinogenicity of caffeic acid in F344 rats and C57BL/6N × C3H/HeN F1 mice. *Cancer Res* 1991;51:5655–5660.

- [103] Zhu BT, Liehr JG. Inhibition of catechol O-methyltransferase-catalyzed O-methylation of 2- and 4-hydroxyestradiol by quercetin: possible role in estradiol-induced tumorigenesis. *J Biol Chem* 1996;271:1357–1363.
- [104] Zhu BT, Liehr JG. Quercetin increases the severity of estradiol-induced tumorigenesis in hamster kidney. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994;125:149–158.
- [105] Sakihama Y, Cohen MF, Grace SC, Yamasaki H. Plant phenolic antioxidant and prooxidant activities: phenolics-induced oxidative damage mediated by metals in plants. *Toxicology* 2002;177:67–80.
- [106] Awad HM, Boersma MG, Boeren S, et al. Identification of O-quinone/quinone methide metabolites of quercetin in a cellular in vitro system. *FEBS Lett* 2002;520:30–34.
- [107] Hirose M, Hoshiya T, Mizoguchi Y, Nakamura A, Akagi K, Shirai T. Green tea catechins enhance tumor development in the colon without effects in the lung or thyroid after pretreatment with 1,2-dimethylhydrazine or 2,2-dihydroxy-di-n-propylnitrosamine in male F344 rats. *Cancer Lett* 2001;168:23–29.
- [108] van der Woude H, Gliszczynska-Swiglo A, Struijs K, Smeets A, Alink GM, Rietjens IM. Biphasic modulation of cell proliferation by quercetin at concentrations physiologically relevant in humans. *Cancer Lett* 2003;200:41–7.
- [109] Schilter B, Andersson C, Anton R, et al. Guidance for the safety assessment of botanicals and botanical preparations for use in food and food supplements. *Food Chem Toxicol* 2003;41:1625–49.
- [110] L'équipe Passeport Santé : passeportsante.net/fr/Solution/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=quercetine_ps. [Consulté le 05 juin 2021].
- [111] Mpofo, A., Sapirstein, H. D., & Beta, T. Genotype and environmental variation in phenolic content, phenolic acid composition, and antioxidant activity of hard spring wheat. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(4). Pages : 1265-1270. 2006.
- [112] Bekara A . Ait Hamadouche N . KahloulaKh . Sadi N . Aoues A . Etude phytochimique et activité antioxydante de l'extrait aqueux de Pimpinella anisum L. *Algerian Journal of Natural Products*, 4(2). Page : 299-307. 2016.
- [113] Hooper L, Kroon P-A, Rimm E-B, Cohn J-S, Harvey I, Le Cornu, K. A., ... & Cassidy, A. Flavonoids, flavonoid-rich foods, and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of clinical nutrition*, 88(1). Page : 38-50. 2008.
- [114] Lotito S-B et Frei B. Consumption of flavonoid-rich foods and increased plasma antioxidant capacity in humans: cause, consequence, or epiphenomenon?. *Free Radical Biology and Medicine*, 41(12). Page : 1727-1746. 2006.

- [115] Andres-Lacueva C, Monagas M, Khan N, Izquierdo-Pulido M, Urpi-Sarda M, Permanyer J et Lamuela-Raventós R-M. Flavanol and Flavonol Contents of Cocoa Powder Products: Influence of the Manufacturing Process. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 56(9). Page : 3111–3117. 2008.
- [116] Lamblin F, Hano C, Fliniaux O, Mesnard F, Fliniaux M-A et Lainé É. Intérêt des lignanes dans la prévention et le traitement de cancers. *Médecine/sciences*, 24 (5). Page : 511-520. 2008.
- [117] Kowluru R-A et Kanwar M. Effects of curcumin on retinaloxidative stress and inflammation in diabetes. *Nutrition &metabolism*, 4(1). Page :1-8. 2007.
- [118] Cushnie T-T et Lamb A-J. Antimicrobial activity of flavonoids. *Internayional journal of antimicrobial agents*, 26(5). Page : 343-356. 2005.
- [119] Sillaro E. Les 10 aliments les plus riches en antioxydants. bioalaune.com/fr/actualite-bio/34404/10-aliments-plus-riches-en-antioxydants [Consulté le 09 juillet 2021].
- [120] Apyforme. Où Trouver De La Quercétine, Ce Flavonoïde Aux Multiples Bienfaits. apyforme.com/fr/blog/la-quercetine/ou-trouver-de-la-quercetine-ce-flavonoide-aux-multiples-bienfaits. [Consulté le 05 juin 2021].
- [121] Collectif La Nutrition. La fraise en pratique. lanutrition.fr/bien-dans-son-assiette/aliments/fruits/fraises/le-fraise-en-pratique. [Consulté le 05 juin 2021].
- [122] Jiangrong L et Yueming J. Litchi Flavonoids: Isolation, Identification and Biological Activity. *Molecules*. 12(4). Page : 745-758. 2007.
- [123] Vensson J. Les bienfaits du resvératrol seraient beaucoup plus faibles qu'espérés. julienvensson.fr/resveratrol-tromperie-sur-la-marchandise. [Consulté le 5 juillet 2021].
- [124] ACHAT S. Polyphénols de l'alimentation : extraction, pouvoir antioxydant et interactions avec des ions métalliques. Thèse de doctorat. Université A. Mira. Béjaia. Page : 17,25. 2013.
- [125] Kabouss A, Charrouf Z, Oumzil H. Faid M, Lamnaouer, D, Miyata Y et Miyahara K. Caractérisation des flavonoïdes des feuilles d'Arganier (*Argania spinosa* (L.) Skeels, Sapotaceae) et étude de leur activité antimicrobienne. *Revue Marocaine des Sciences Agronomiques et Vétérinaires*, 21(3). Page : 157-162. 2001.
- [126] Di Carlo G. Effet antiallergique. *International journal of reviews in life sciences*,6. Page :337-353. 1999.
- [127] Cases J, et al. Pilot trial of melissa of ficinalilea fextract in treatment of volunteers Suffering frommild-to-mode rateanxiety disorders and sleepdistur-bances. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism*. Volume 4. Numéro 3. Page : 211-218, 2011.
- [128] Dressing H, Riemann D, et al. Insomnia: Are valerian/balm combinations of equal value to benzodiazepine ? (translatedfrom German) *Therapiewoche*. Edition : Foods, Herbs&Supplements - Lemon Balm (*Melissa officinalis* L.), *Nature Medicine Quality Standard* ; 42. Page : 726-736. 1992.

- [129] Landolfi R, Mower, R-L et Steiner M. Modification of platelet function and arachidonic acid metabolism by bioflavonoids: structure-activity relations. *Biochemical pharmacology*, 33(9). Page :1525-1530. 1984.
- [130] Ward J. Effet anti-inflammatoire. *Australian journal of physics*, 23. Page : 1297-301. 1994.
- [131] Limasset B, Le Doucen C, Dore J-C, Ojasoo, T, Damon M et De Paulet A-C. Effects of flavonoids on the release of reactive oxygen species by stimulated human neutrophils: Multivariate analysis of structure-activity relationships (SAR). *Biochemical pharmacology*, 46(7). Page : 1257-1271. 1993.
- [132] Izzo A-A. PAF and the digestive tract. A review. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 48(11). Page : 1103-1111. 1996.
- [133] Bracke M, Vyncke B, Opdenakker G, Foidart J-M, De Pestel G et Mareel M. Effect of catechins and citrus flavonoids on invasion in vitro. *Clinical & experimental metastasis*, 9(1). Page : 13-25. 1991.
- [134] Jodoin J, Demeule M et Béliveau R. Inhibition of the multidrug resistance P-glycoprotein activity by green tea polyphenols. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1542(1-3). Page : 149-159. 2002.
- [135] Scutt A, Meghji S, Canniff J-P et Harvey W. Stabilisation of collagen by betelnut polyphenols as a mechanism in oral submucous fibrosis. *Experientia*, 43(4). Page :391-393. 1987.
- [136] Makimura M, Hirasawa M, Kobayashi K, Indo J, Sakanaka S, Taguchi T, Otake S. Inhibitory Effect of Tea Catechins on Collagenase Activity. *Journal of Periodontology*. Volume 64. Issue 7. Page : 630-636. 1993.
- [137] Duthie G-G, Duthie S-J et Kyle J-A. Plant polyphenols in cancer and heart disease : implications as nutritional antioxidants. *Nutrition research reviews*, 13(1). Page : 79-106. 2000.
- [138] Chaudier A. Polyphénols : les bienfaits et vertus de ces composés : passeportsante.net/fr/Nutrition/PalmaresNutriments/Fiche.aspx?doc=polyphenols-bienfaits-vertus-composes [Consulté le 5 juillet 2021].
- [139] Poiret D et Webbia SPRL. Polyphénols. mr-plantes.com/2010/11/polyphenol/. [Consulté le 04 juillet 2021].
- [140] Bailey D. Pamplémousse et médicaments. *Pharmacovigilance*. Volume 11. Numéro 1. Page : 51-52. 2014.
- [141] Shanmukhan N-K, Radhakrishnan A, Maniarasan V, Kuppusamy G et Gideon S. Bioformulative concepts on intracellular organ specific bioavailability. *Therapeutic Delivery*. Volume 9, Numéro 10. 2018.
- [142] Marynka et al. Nutrimetabolomics: An Integrative Action for Metabolomic Analyses in Human Nutritional Studies. *Molecular Nutrition & Food Research*. Volume 63. Issue 1. 2019.

- [143] Bohn, T. Dietary factor affecting polyphenol bioavailability. *Nutrition Reviews*, Volume 72, Issue 7. Page : 429-452. 2014.
- [144] D'Archivio M, Filesi C, Vari, R, Scazzocchio, B et Masella, R. Bioavailability of the polyphenols: Status and controversies. *International Journal of Molecular Sciences*.11. Page : 1321–1342. 2010.
- [145] Bonneville J. « Effets athéroprotecteurs de la curcumine et d'extraits riches en polyphénols d'*Antirrhoea barbata* et de *Doratoxylon apetalum*. ». Université de la Réunion. Thèse de doctorat. France. Page 58-59. 2018.
- [146] Ncube B, Finnie J-F et Van Staden J. Quality from the field: The impact of environmental factors as quality determinants in medicinal plants. *South African Journal of Botany* 82. Page : 11–20. 2012.
- [147] Bavaresco L, Lucini L, Busconi M, Flamini R et de Rosso M. Wineresveratrol : From the ground up. *Nutrients* 8. 2016.
- [148] Crespy V. et al. Quercetin, but not its glycosides, is absorbed from the rat stomach. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 50. Page :618–621. 2002.
- [149] Hollman, P-CH., De Vries JH-M, Van Leeuwen S-D, Mengelers M J-B et Katan M-B. Absorption of dietary quercetin glycosides and quercetin in healthy ileostomy volunteers. *The American Journal of Clinical Nutrition* ;62. Page : 1276–1282. 1995.
- [150] Bravo, L. Polyphenols: Chemistry, Dietary Sources, Metabolism, and Nutritional Significance. *Nutrition Reviews* ;56. Page :317–333. 2009.
- [151] Wolfram S, Blöck, M. et Ader, P. Quercetin-3-glucoside is transported by the glucose carrier SGLT1 across the brush border membrane of rat small intestine. *Journal of Nutrition* ; 132. Page : 630–635. 2002.
- [152] Lesser S, Cermak R. et Wolfram S. Bioavailability of quercetin in pigs influenced by the dietary fat content. *Journal of Nutrition* ; 134. Page : 1508–11. 2004.
- [153] Tuck K-L, Freeman M-P, Hayball, P-J, Stretch G-L et Stupans I. The in vivo fate of hydroxy tyrosol and tyrosol, antioxidant phenolic constituents of olive oil, after intravenous and oral dosing of labeled compounds to rats. *Journal of Nutrition* ; 131. Page :1993–1996. 2001.
- [154] Pérez-Jiménez J et al. Bioavailability of phenolic antioxidant associated with dietary fiber: Plasma antioxidant capacity after acute and long-term intake in humans. *Plant Foods Journal of Human Nutrition* ;64. Page : 102–107. 2009.
- [155] Manach, C et al. Quercetin metabolites in plasma of rats fed diets containing rutin or Quercetin. *Journal of Nutrition* ; 125. Page :1911–1922. 1995.
- [156] González-Santiago M, Fonollá J et Lopez-Huertas, E. Human absorption of a Supplement containing purified hydroxy tyrosol, a natural antioxidant from olive oil, and evidence for its transient association with low-density lipoproteins. *Pharmacological Research* ; 61. Page :364–370. 2010.

- [157] Klotz, U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metabolism Reviews*. Page : 67–76. 2009.
- [158] Maubach, J. et al. Quantitation of soy-derived phytoestrogens in human breast tissue and biological fluids by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Science* ;784. Page :137–144. 2003.
- [159] Cardona F, Andres-Lacueva C, Tulipani S, Tinahones FJ, Queipo-Ortuno MI. Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health. *The Journal of nutritional biochemistry* ; 24(8). Page : 1415-1422. 2013.
- [160] Ly C, Yockell-Lelievre J, Ferraro ZM, Arnason JT, Ferrier J, Gruslin A. The effects of dietary polyphenols on reproductive health and early development. *Human reproduction update* ; 21(2). Page : 228-248. 2015.
- [161] Duda-Chodak A, Tarko T, Satora P, Sroka P. Interaction of dietary compounds, Especially polyphenols, with the intestinal microbiota: a review. *European journal of nutrition* ; 54(3). Page : 325-341. 2015.
- [162] Cardona F, Andres-Lacueva C, Tulipani S, Tinahones FJ, Queipo-Ortuno MI. Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health. *The Journal of nutritional biochemistry* ; 24(8). Page : 1415-1422. 2013
- [163] Morgane B. « Potentiel Antidiabétique de Métabolites de Polyphénols : les Urolithines ». Thèse de doctorat. Université de Montpellier. France. Page : 73-74. 2017.
- [164] Walle T, Browning A-M, Steed L, Reed S-G, Kristin W-U. « Flavonoid Glucosides Are Hydrolyzed and Thus Activated in the Oral Cavity in Humans ». *The Journal of Nutrition*, Volume 135, Issue 1. Pages 48–52. 2005.
- [165] Del Rio D, Rodriguez-Mateos A, Spencer J.P-E, Tognolini M , Borges G et Crozier A. « Dietary (Poly)phenolics in Human Health: Structures, Bioavailability, and Evidence of Protective Effects Against Chronic Diseases ». *Antioxidants & Redox Signaling*. Page : 1818-1892. 2013.
- [166] Scalbert A et Williamson G. « Dietary Intake and Bioavailability of Polyphenols ». *The Journal of Nutrition*, Volume 130, Issue 8. Pages 2073S–2085S. 2000.
- [167] Ozdal T, Sela D-A, Xiao J, Boyacioglu D, Chen F et Capanoglu E. « The Reciprocal Interactions between Polyphenols and Gut Microbiota and Effects on Bioaccessibility ». *Nutrients* ; 8(2). Page : 78. 2016.
- [168] Marin ; Miguélez ; Villar et Lombo. Résumé des mécanismes du métabolisme et de l'absorption des polyphénols alimentaires. 2015.
- [169] Roche M., Rondeau P, Singh N-R., Tarnus E, Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. *Febs Letters*. 582(13). Page : 1783-1787. 2008.
- [170] Ghuman J, Zunsain P-A., Petitpas I, Bhattacharya A-A., Otagiri M., Curry S. Structural basis of the drug binding specificity of human serum albumin. *Journal of Molecular Biology*. 353. Page : 38–52. 2005.

- [171] Christensen, B.T. Physical fractionation of soil and organic matter in primary particle size and density separates. In *Advances in soil science* Springer New York. Page : 1-90. 1992.
- [172] Stengel P., Gelin S. Sol : interface fragile. INRA. Edition Quae. Page : 222. 1998
- [173] Guzun-Cojocaru T, Cayot P, Loupiac C, Cases E. Ironchelates and oil-water inter facialstabilized by milkproteins: role of phosphate groups and pH. Prediction of iron transfer romaqueous phase toward fat globule surface by changes of inter facialproperties. *Food Hydrocolloids*. 24. Page : 364-373. 2010.
- [174] Dangles O. Les polyphénols en agroalimentaire. Edition : Tec et Doc Lavoisier. Page : 29- 50. 2006.
- [175] Lotito S-B., Frei B. Consumption of flavonoid-richfoods and increased plasma Antioxidant capacity in humans: cause, consequence, or epiphenomenon? *Free Radical Biology and Medicine*. 41. Page : 1727–1746. 2006.
- [176] LafayS et Gil-Izquierdo A. Bioavailability of phenolicacids. *Phytochemistry Reviews*, 7(2). Page : 301-311. 2008.
- [177] Murota K, Shimizu S, Miyamoto S, Izumi T, Obata A, Kikuchi M etTerao, J. Unique uptake and transport of isoflavone aglycones by human intestinal caco-2 cells:comparison of isoflavonoids and flavonoids. *The Journal of nutrition*, 132(7). Page : 1956-1961. 2002.
- [178] Heinonen, S, Nurmi T, Liukkonen K, Poutanen K, Wähälä K, Deyama, T et Adlercreutz H. In vitro metabolism of plant lignans: new precursors of mammalian lignansenterolactone and enterodiol. *Journal of agricultural and food chemistry* ; 49(7). Page : 3178-3186. 2001.
- [179] Bouhali, M., Bouguerne, S., Boumaiza, A.et Boutennoun, H. E. Activité antioxydante des polyphénols du fruit de Phoenix dactylifera L. Université de jijel. Thèse de doctorat. 2020.
- [180] Lewandowska U, Szewczyk K, Hrabec E, Janecka A Górlach, S. Overview of metabolism and bioavailability enhancement of polyphenols. *Journal of agricultural and food chemistry*, 61(50). Page : 12183-12199. 2013.
- [181] Crespy V, Morand C, Besson C, Cotelle N, VézinH, DemignéCet Rémésy C. « The Splanchnic metabolism of flavonoid shightly differed according to the nature of the compound ». *Americain Journal Physiol Gastrointest Liver Physiol* 284. Page : 980–988. 2003.
- [182] Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. « Polyphenols:food sources and bioavailability ». *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 79, Issue 5. Pages 727–747. 2004.
- [183] Manach C, Williamson G, Morand C, Scalbert A, Rémésy C. « Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Reviewof 97bioavailabilitystudies ». *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 81, Issue 1. Pages : 230S–242S. 2005.

- [184] Vitaglione P, Donnarumma G, Napolitano A, Gavano F, Gallo G-A, Scalfi L, Vincenzo F. Protocatechuic Acid Is the Major Human Metabolite of Cyanidin-Glucoside. *The Journal of Nutrition*, Volume 137, Issue 9. Pages : 2043–2048. 2007.
- [185] Nutrixeal info. Polyphénols et santé : des supers pouvoirs dans notre assiette. nutrixeal-info.fr/polyphenols-et-sante-des-super-pouvoirs-dans-notre-assiette/. [Consulté le 03 juin 2021].
- [186] Kubow S, Hobson L, Iskandar M, Sabally K, Donnelly D-J and Luis B. Agellon. Extract of Irish potatoes (*Solanum tuberosum* L.) decreases body weight gain and adiposity and improves glucose control in the mouse model of diet-induced obesity. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2014.
- [187] Rastmanesh F, Moore, F, Kopaei M-K, Keshavarzi, B. et Behrouz, M. Heavy metal enrichment of soil in Sarcheshmehcopper complex, Kerman. Iran. *Environmental Earth Sciences*, 62(2). Page : 329-336. 2011.
- [188] Huang E-S, Basu, A, O'grady M et Capretta J-C. Projecting the future diabetes population size and related costs for the US. *Diabetes care*, 32(12), 2225-2229. 2009.
- [189] Rupasinghe H-B, Loodu S, Mantso T, Mihalis I. Panayiotidis. « Phytochemicals in regulation fatty acid β -oxidation: Potential underlying mechanisms and their involvement in obesity and weight loss ». *Pharmacology & Therapeutics*. Volume 165 Pages 153-163. 2016.
- [190] Lattab M, Guirous F et Hadjeras, D. Synthèse des données bibliographiques se rapportant au sujet suivant : effets des polyphénols sur l'obésité. Thèse de doctorat. Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou. Page : .2016.
- [191] Sousa A : Soja : les vertus cachées. Doctissimo.fr/html/nutrition/aliments/articles/9765-soja-vertus.htm. [Consulté le 5 juillet 2021].
- [192] Zubiria L. Cannelle. Passeportsante.net/fr/Nutrition/EncyclopedieAliments/Fiche.aspx?doc=cannelle_nu. [Consulté le 05 juillet 2021].
- [193] Bandera B. Turmeric and Diabetes – Natural Remedy. hsnstore.eu/blog/nutrition/plants/turmeric/diabetes/. [Consulté le 5 juillet 2021].
- [194] Zubiria L. Gingembre. Passeportsante.net/fr/Nutrition/EncyclopedieAliments/Fiche.aspx?doc=gingembre_nu. [Consulté le 5 juillet 2021].
- [195] L'équipe Passeport Santé. Ginseng. Passeportsante.net/fr/Solution/Plantes-Supplements/Fiche.aspx?doc=ginseng_ps [Consulté le 5 juillet 2021].
- [196] J.I. « Du chocolat... avec modération ». Sciences et Avenir.com/sciencessetavenir.fr/sante/du-chocolat-avec-moderation_23806. [Consulté le 06/07/2021].
- [197] Karin R, Fakler P, Stocks N-P. « Effect of cocoa on blood pressure. *Cochrane Database of Systematic Reviews Review – Intervention*. 2017.
- [198] Singh J-P, Kaur A, Shevkani K et Narpinder Singh. Composition, bioactive compounds and antioxidant activity of common Indian fruits and vegetables ». *Journal of Food Science and Technology* volume 53. Page : 4056–4066. 2016.

- [199] Teixeira da Silva D et al. Betanin, a Natural Food Additive : Stability, Bioavailabilité Antioxydant and Preservative Ability Assessments ». Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Av. Athos da Silveira Ramos 149, 21941-909 Rio de Janeiro, Brazil. Academic Editors : Lillian Barros and Isabel C.F.R. Ferreira *Molecules* ; 24(3). Page : 458. 2019.
- [200] Baiao D et al. Nutritional, Bioactive and Physicochemical Characteristics of Different Beetroot Formulation. *Food Additives*. Edited by Dsiree Nedra Karunaratne and Greethi Pamunuwa. Page 21-37. 2017.
- [201] Juneau M. Les effets des nitrates et nitrites sur le système cardiovasculaire. l'Université de Montréal. Observatoireprevention.org/2018/03/15/les-effets-des-nitrates-et-nitrites-sur-le-systeme-cardiovasculaire/. [Consulté le 30/05/2021].
- [202] Afaq F. et al., Anthocyanin- and hydrolysable tannin-rich pomegranate fruit extract modulates MAPK and NF-kappa B pathways and inhibits skin tumorigenesis in CD-1 mice. *International Journal of Cancer* ; 113(3). Page : 423-33. 2005.
- [203] Azadzi KM et al., Oxidative stress in arterio genicerectile dysfunction: prophylactic role of antioxidants. *Journal of Urology* ; 174(1). Page : 386-393. 2005.
- [204] Aviram M. et al., Pomegranate juice flavonoids inhibit low-density lipoprotein oxidation and cardiovascular diseases : studies in atherosclerotic mice and in humans. *Drugs Experimental Clinical Research*. 28(2-3). Page : 49-62. 2002.
- [205] Melgarejo-Sánchez P, Melgarejo Juan P, Sánchez M-A, Valory L, Ignatieva G., Saura D, Valero M, Martí N. Évolution Et Stabilité D'Un Jus Fonctionnel À Base De Grenade Et De Kaki. *Options Méditerranéennes. Séries A: Mediterranean Seminars*. Volume 103. Page : 283-286. 2012.
- [206] Edeas, M. Polyphénols et jus de grenade. *Phytothérapie*, 8(1). Page : 16-20.
- [207] Santé log : HYPERTENSION : Le pigment végétal qui réduit la pression. santelog.com/actualites/hypertension-le-pigment-vegetal-qui-reduit-la-pression. [Consulté le 5 juillet 2021].
- [208] Vidal : les compléments alimentaires contre les maladies cardiovasculaires : [Vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/hypertension-arterielle/complements-alimentaires.html](http:// Vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/hypertension-arterielle/complements-alimentaires.html). [Consulté le 05 juillet 2021].

Année universitaire : 2020/2021

présenté par : MELLOUL Zineb
MAKHOULFI Fella Chahrazed

Potentiel thérapeutique des polyphénols sur le syndrome métabolique

Mémoire fin de cycle pour l'obtention du Diplôme de Master en biochimie appliqué

Résumé :

Le présent travail scientifique vise, à travers des recherches bibliographiques approfondies, d'éclaircir le potentiel thérapeutique des polyphénols sur notre organisme afin de prévenir les maladies du syndrome métabolique (SM).

Les résultats des travaux de recherches ont montré que plusieurs aliments ont manifesté un effet bénéfique sur le SM tel que les fraises, feuilles de mûriers, le chocolat et aussi quelques épices comme la cannelle, gingembre et le curcuma qui abaisse le diabète de type 2, sans oublier l'importance des fruits et légumes tels que la pomme de terre, écorces d'agrumes qui réduisent les mauvais cholestérols.

Les propriétés thérapeutiques de ces aliments sont liées à leurs richesses en polyphénols, et à leur potentiel antioxydant important. De plus, la biodisponibilité des polyphénols est différente d'un aliment à l'autre. Il est important aussi de mentionner que les recherches continuent pour améliorer les suppléments riches aux divers polyphénols pour soigner cette épidémie mondiale sans avoir des effets secondaires.

Mot clés : polyphénols, syndrome métabolique, diabète de type 2, antioxydant, biodisponibilité.

Jury d'évaluation :

DR.DEMMAK Rym	MCB. USBC Constantine 3	Président
DR.MOSBAH Asma	MCA. UMC Constantine 1	Rapporteur
DR.GUENDOUZE Assia	MCB. UMC Constantine 1	Examineur

Date de soutenance : 14/07 /2021