

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministre de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche scientifique



Université de Mouloud MAMMERRI de Tizi-Ouzou

(UMMTO)



**Faculté des sciences biologiques et des sciences
Agronomique**

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

En Science Biologique

Spécialité : Biologie des Populations et des Organismes

THÈME

**Étude bibliographique sur l'activité des flavonoïdes sur
l'organisme humain**

Réalisé par :

Mr. BOUHADJER RABAH

M^{lle}. ZABAR LAMIA

Membre de jury

Présidente : M^{me} TALEB TOUDERT R. MCA UMMTO

Promotrice : M^{me} BOUGUENOUN I. MCB UMMTO

Examinatrice : M^{me} BOURNINE HARCHAOUI C. MCB UMMTO

Année universitaire : 2022-2023

Remerciement

Au terme de ce travail, il nous est agréable d'adresser nos remerciements :

En premier lieu, à notre promotrice Mme BOUGUENOUN I.
Pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils.

Nos remerciements s'adressent également à Mme TALEB TOUDERT K.
D'avoir porté l'intérêt à notre travail et de nous avoir accordé l'immense
honneur de présider ce jury.

On remercie Mme BOURNINE HARCHAOUI C.
D'avoir accepté de siéger dans ce jury et pour examiner notre travail.

Nos vifs remerciements vont spécialement à notre responsable de spécialité
Mme BRAHMI K.
D'avoir toujours été là pour nous tout au long de cette formation.

Nous souhaitons remercier tous nos enseignants de la faculté des Sciences
Biologiques et des Science Agronomique qui nous ont formé depuis la première
année.

Dédicaces

Avant tout je remercie le bon dieu qui ma donné la volonté de continuer mes études de
faire ce modeste travail

Je dédie ce travail

À ma chère maman qui m'a encouragé, et qui m'a entouré d'amour que dieu
l'accueille dans son vaste paradis,

À mon cher père qui grâce à lui j'ai trouvé mon chemin,

À mes chères sœurs : NAIMA , NADIA et ZAKIA,

À mon cher frère YACINE,

À mon beau frère SOFIANE,

À ma nièce Léa,

À ma binôme LAMIA,

À tous mes ami(e)s surtout MUSTAPHA, AISSA, YAZID, ABDENNOUR, YANIS,
CHABANE.

À toute la promotion de biologie des populations et des organismes 2022/2023.

RABAH

Je dédie ce travail :

À ma mère EL-kaissa et mon père Arezki

À mes frères Ali et Aziz

À ma sœur Louiza

Qui ont été toujours à mes côtés et m'ont toujours soutenu tout au long de ces longues années d'études. En signe de reconnaissance, qu'ils trouvent ici, l'expression de ma profonde gratitude pour tout ce qu'ils ont consenti d'efforts et de moyens pour me voir réussir dans mes études.

À la mémoire de mon oncle Saïd et mes grands parents

Que dieu vous accorde sa miséricorde

Lamia

- **Cytotoxicité** : est la propriété d'un agent chimique ou biologique à être toxique pour les cellules, éventuellement jusqu'à les détruire (**Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine**).
- **Oxydation** : est une réaction chimique dans laquelle intervient une molécule d'oxygène. Dans ce processus oxydatif, un élément chimique, le réducteur, cède des électrons à un atome d'oxygène, qui est l'oxydant de la réaction chimique (**Dictionnaire médicale**).
- **Apoptose** : est un mécanisme physiologique de mort cellulaire programmée. Elle s'oppose à la lyse cellulaire, processus pathologique (**Dictionnaire médicale**).
- **Astringence** : sensation de sécheresse, de rugosité et de constriction au niveau des tissus buccaux, provoquée par les tanins (**l'Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement**) **INRAE**.
- **Phytoestrogènes** : composés non stéroïdiens présents dans plusieurs végétaux et partageant des structures similaires avec les oestrogènes (**Journal médecine science**).
- **Entérocytes** : Cellule la plus répandue de la muqueuse de l'intestin grêle est caractérisé par un renouvellement cellulaire rapide (durée de vie de 3 à 4 jours) et par son importante fonction d'absorption : de nombreux nutriments (eau, électrolytes, glucides, lipides, protéines et vitamines liposolubles) sont absorbés par son intermédiaire (**Larousse médical**).
- **cytochrome P4500** : Ils sont principalement exprimés dans le foie. permettent la détoxification et l'élimination des xénobiotiques, évitant l'accumulation dans l'organisme de substances potentiellement toxiques (**Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine**).
- **L'athérosclérose** : Maladie se présentant, selon la définition de l'OMS en 1958, comme « une association variable de remaniements de l'intima des grosses et moyennes artères, consistant en une accumulation segmentaire de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires, le tout accompagné de modifications de la média » (**Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine**).
- **maladie neurodégénérative** : maladies chroniques progressives qui touchent le système nerveux central (**santé publique France**).

- **L'ostéoporose** : maladie diffuse du squelette caractérisée par une diminution de la densité osseuse et des altérations de la micro-architecture des os (**Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine**).
- **topoisomérases** : enzyme nucléaire ubiquitaire dont la fonction principale est d'assurer le bon déroulement de la condensation et de la décondensation des chromosomes au cours de la division cellulaire (**Journal médecine science**).
- **cardiotoxicité** : « cardiotoxicité », ou toxicité cardiaque, est un terme utilisé pour définir les substances chimiques qui sont toxiques pour le cœur, provoquant des altérations musculaires ou un dysfonctionnement de l'électrophysiologie cardiaque (**Molecular devices**).
- **adipocytes** : sont des cellules animales présentes dans les tissus adipeux, et spécialisées dans le stockage des lipides (matière grasse). (Medical Subject Headings)
- **mastocytes** : des cellules immunitaires qui ont principalement été étudiées pour leur implication dans les réactions allergiques (**journal médecine science**).
- **astragaline** : est un composé organique de la famille des flavonols, un sous-groupe de flavonoïdes. (**National institutes of health**).
- **glioblastome** : Tumeur gliale hautement maligne, dont la fréquence est de 15 à 20% de toutes les tumeurs intracrâniennes, avec un pic entre 45 et 55 ans. Macroscopiquement, elle est volumineuse, hémorragique, nécrotique, souvent hémisphérique, frontale ou en aile de papillon dans le corps calleux (**Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine**).
- **pharmacie galénique** : du nom du célèbre médecin grec, Galien, est la science et l'art de préparer un principe actif pour le rendre administrable au patient sous une forme qualifiée de galénique. Comprimé, pilule, sachet, solution injectable (**European Directory for Quality of Medicine**)
- **Métabolisme hépatique phase I: phase de détoxification par la sulfoxylation et la désulfuration**
- **métabolisme hépatique II : assure la conjugaison des molécules, l'augmentation de leur polarité facilitant leur élimination (thèse de doctorat)**

AA : Acide arachidonique

ABC: ATP-Binding-cassette

ABTS : Acide 2,2'-azino-bis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique)

ADN : L'acide désoxyribonucléique

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BA : Baicaline

Bad: protéines pro-apoptotiques

Bcl-2 : B- cell lymphoma 2

CE50 : Concentration Efficace Médiane

COX : Cyclo-oxygénase

DMO : Densité Minérale Osseuse

DPPH : 2,2-diphenyl-1-picryl-hydrazyle

EGCG : Epigallocatechingallate

EPF : Phyto-oestrogènes dérivés de l'Epimedium brevicornum maxim

ERO : Espèce Réactive de l'Oxygène

IL : interleukine

LDL : Low Density Lipoprotein (en français : Lipoprotéine de basse densité)

LPH : lactase phlorizine hydrolase

MA: maladie d'alzheimer

MAE: Microwave Assisted Extraction

MAPK: mitogen activated protein kinase

MRP2: multidrug resistance-associated protein 2

NF- κ B: nuclear factor-kappa B

p-Akt :phosphorylated-protein kinase B

pH : potentiel hydrogène

PNN : polynucléaires neutrophiles

PPAR γ peroxisome proliferator-activated receptor gamma

RLO : Radicaux Libres dérivés de l'Oxygène

TNF- α : tumor necrosis factor alpha

UV : ultraviolet

UVB : ultraviolet B radiation

XO : Xanthine Oxydase

N° de la figure et tableau	Titre	Page
1	Structure de base des flavonoïdes	03
2	Structure chimique de l'apigénine	04
3	structure chimique de la lutéoline	04
4	Chemical structures of kaempferol, myricetin and quercetin	05
5	Structure chimique des différents anthocyanidines	06
6	Structure chimique des catéchine	07
7	Structure chimique des proanthocyanidine type A et type B	07
8	Structure chimiques des isoflavones(daidzéine,génistéine,glycitiene	08
9	Structure chimique de la naringénine	08
10	structure chimique de l'ériodictyol	08
11	Schéma biosynthétique simplifié des flavonoïdes	09
12	représentation graphique de la solubilité de la fraction molaire (x_s) de la naringinine en fonction du pourcentage massique dans des solvants mixtes eau/DMSO et à plusieurs températures sous une pression atmosphérique locale de 0,1 MPa	10
13	Schéma représentant le domaine d'absorption des flavonoïdes dans le domaine UV –visible	12
14	Représentation schématique du devenir métabolique des polyphénols alimentaires (flavonoïdes) dans le superorganisme humain-microbien	19
15	Schéma représentatif de l'absorption des flavonoïdes et du métabolisme post-absorptif	20
16	La balance radicaux libre/ antioxydants	25
17	Schéma représentant les éléments structuraux des flavonoïdes essentiels à leur capacité de piégeage des radicaux libres	26
18	Mécanisme d'action suggéré des flavonoïdes sur le cycle de l'inflammation	35

01	Tableau des sources alimentaires de flavonoïdes	13
----	---	----

Remerciements

Glossaire

Abréviations

Liste des figures et tableaux

Introduction 1

Chapitre I : Généralités sur les flavonoïdes

1. Définition générale	3
2. Structure des flavonoïdes	3
2.1. Les flavones	4
2.2. Les flavonols	4
2.3. Les anthocyanidines	5
2.4. Les flavanols	6
2.5. Les isoflavones.....	7
2.6. Les flavonones	8
3. Biosynthèse des flavonoïdes	9
4. Propriétés physico-chimique et biologique	10
4.1. solubilité des flavonoïdes.....	10
4.2. Stabilité	11
4.3. Absorption dans l’ultraviolet et le visible	11
4.4. Inhibition d’enzyme	12
4.5. chélation d’ions métallique	12
5. source alimentaire	12
6. Les facteurs influençant la teneur en flavonoïdes des aliments	13
7. Extraction	14
7.1.Méthodes d’extraction conventionnelles	
7.1.1. La macération	15
7.1.2. La décoction	15
7.1.3. L’extraction par l’appareil de soxhlet.....	15
7.2.Méthode d’extraction non conventionnelle	
7.2.1. L’extraction par micro-ondes	16
8. Biodisponibilité des flavonoïde.....	16
8.1. L’absorption	17
8.2. Le rôle de la flore microbienne	18

8.3. La métabolisation dans le cycle entéro-hépatique	18
8.4. Transport plasmatique	19
8.5. La distribution tissulaire.....	20
8.6. L'excrétion	20
8.7. Méthodes d'étude de la biodisponibilité	20
9. L'influence de la matrice alimentaire sur la biodisponibilité des flavonoïdes	
9.1. Interaction flavonoïdes-protéines	21
9.2. Interaction flavonoïdes-lipide	22
9.3. Méthodes d'amélioration de la biodisponibilité	22
10. Activités biologiques	22

Chapitre II : Activités des flavonoïdes sur l'organisme humain

1. Lutte contre le stress oxydant.....	24
1.1. Radicaux libres	24
1.2. Le stress oxydant	25
2. Les propriétés antibactériennes et antivirales.....	26
3. Effet des flavonoïdes sur la mémoire et la cognition	28
4. Les flavonoïdes dans la prévention de l'ostéoporose chez la femme ménopausée.....	28
5. Intérêt des flavonoïdes dans la goutte chronique	29
6. Activité des flavonoïdes contre les tumeurs.....	30
7. Activité des flavonoïdes contre la cardiotoxicité, la peroxydation lipidique et l'atteinte hématologique	31
8. Activité cardioprotectrice des flavonoïdes	31
9. Intérêt des flavonoïdes contre l'obésité.....	31
10. Rôle des flavonoïdes dans la protection des neurones	32
11. Rôle des flavonoïdes dans la protection oculaire	33
12. Intérêt des flavonoïdes contre les inflammations	34
13. Effet protecteur vasculaire	35
14. Flavonoïdes comme remède.....	36
Conclusion	37

Références bibliographiques

Résumé

Introduction

Depuis toujours les plantes médicinales ont été utilisées pour soigner différentes maladies. D'après l'OMS (organisation mondiale de la santé), 80% de la population mondiale a recours à la plantes pour se soigner, ceci sous plusieurs formes. Dans les pays en voie de développement la phytothérapie traditionnelle est l'unique moyen de se soigner. Par contre dans les pays développés les phytomédicaments sont produits à partir des plantes médicinales. La nature, avec ces 250000 à 500000 espèces de plantes, est considérée comme la source d'une formidable diversité de molécules, possédant parfois des propriétés thérapeutiques, mais servant aussi de modèles à l'imagination des chimistes, pour créer des molécules plus actives. Cependant Seule une poignée de ces richesses a été exploitée (**Krief, 2003**).

Depuis toujours en Chine, la *Scutellaria baicalensis*, contenant de la baicaleine, la flavone responsable de son activité antimicrobienne, a longtemps été appliquée sur les plaies buccales infectées et les maladies parodontales. Les Européens utilisaient des plantes comme remèdes folkloriques traditionnels qui contiendraient des flavonoïdes ayant une activité thérapeutique. (**Elkali et al., 2020**).

Parmi les composés qui ont fait l'objet de plusieurs recherches « Les flavonoïdes ». Ce sont des métabolites secondaires des plantes est appartient à la grande famille des polyphénols. Le terme métabolite secondaire est utilisé pour décrire une large gamme de composés chimiques dans les plantes qui ne sont pas impliqués dans les processus biochimique de la croissance et de la reproduction des plantes. D'après les chercheurs, il en existe plus de 9 000 molécules de flavonoïdes, sans compter celles qui n'ont pas encore été identifiées. Elles sont présentes dans les fruits, les légumes consommés quotidiennement par l'être humain. En plus de leur rôle protecteurs contre les agents pathogènes chez le végétal ces composés présentent également plusieurs propriétés biologiques très intéressantes telles que les propriétés antioxydantes antibactériennes et anti-inflammatoires ce qui fait qu'ils rentrent dans la composition de divers remèdes à base des plantes (**Elkali et al., 2020**).

Néanmoins, leur manque de solubilité et leur instabilité rend difficile leur utilisation. Depuis la pharmacie galénique moderne a développée des systèmes d'administration susceptibles de promouvoir le passage transmembranaire et /ou intracellulaire vers la cible souhaitée, tout en protégeant le principe actif dans une matière inactive à fin d'améliorer les propriétés de conservation, de présentation et de biodisponibilité (**Elkali et al., 2020**).

Grâce à leurs nombreuse propriétés, les flavonoïdes sont utilisés dans de

nombreux domaines tels que l'agroalimentaire (colorant alimentaire), la cosmétologie (protection de vieillissement de la peau) et dans l'industrie pharmaceutique (anti-inflammatoire, veinotonique) (**Dupas, 2005**).

Notre présent travail vise à mettre en avant les avantages de ces composés. Et l'importance d'un régime alimentaire enrichi en flavonoïdes.

Ce document est divisé en deux chapitres, la première sera consacré à une synthèse bibliographique sur les connaissances actuelles sur les flavonoïdes, suivi d'un second chapitre qui présentera les activités des flavonoïdes sur l'organisme humains. Enfin, nous terminerons par une conclusion.

Chapitre I

Généralités sur les flavonoïdes

1. Définition générale

Les flavonoïdes sont un groupe de polyphénols naturels présents dans les légumes, les fruits, les céréales et les thés. Leur structure moléculaire est similaire à celle de la flavone (du latin flavus ; jaune) d'où l'appellation "flavonoïdes". Ils ont été découverts réellement en 1936 par Albert Szent-Györgyi qui isolait du citron une substance qui avait le pouvoir de soigner les maladies dues à la fragilité des vaisseaux sanguins capillaires nommée « vitamine P ». Cette désignation a été rapidement remplacée par « flavonoïdes » car ils ne sont pas indispensables à la vie (Heut., 1962).

En tant que métabolites secondaires des plantes, ils jouent un rôle important dans de nombreux processus biologiques et dans les réponses des plantes aux facteurs environnementaux. Les flavonoïdes, qui sont courants dans l'alimentation humaine, ont des effets antioxydants ainsi que d'autres activités biologiques dont l'effet antibactérien et anti-inflammatoire qui peuvent réduire le risque de maladie.

Les fonctions biologiques des flavonoïdes sont liées à leur cytotoxicité potentielle et à leur capacité à interagir avec les enzymes. Cette capacité dépend des modèles de substitution structurelle dans leurs anneaux C6-C3-C6 (Shen *et al.*, 2022).

2. Structure des flavonoïdes

A l'état naturel les flavonoïdes peuvent se présenter sous forme d'aglycones de glycosides et de dérivés méthylés. Tous les flavonoïdes ont une même structure constituée de deux cycles aromatiques C6 (A, B) liés entre eux par une chaîne à trois carbones qui forme généralement un troisième cycle pyrone (figure 1). Cependant, les flavonoïdes sont divisés en six groupes principaux selon le degré de saturation de la structure de base, sa conformation spatiale et son oxydation (Raj *et al.*, 2001).

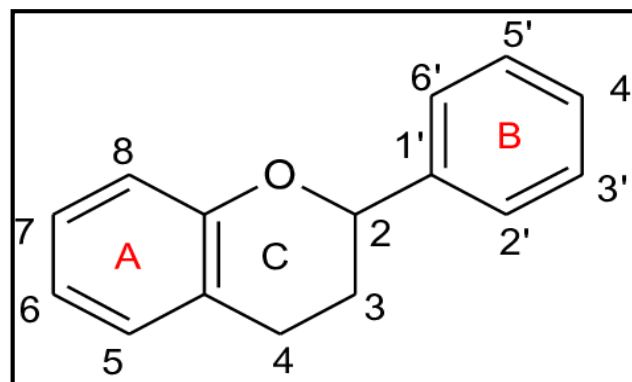


Figure 1 : Structure de base des flavonoïdes (Abedini.,2013).

2.1. Les flavones

Les flavones sont des composés jaunes ou incolores prédominants au niveau de légumes à feuilles et herbes. La plupart d'entre eux possèdent un groupe hydroxyle en position 5 de cycle A (**Panche *et al.*,2016**). Typiquement, l'apigénine et la lutéoline sont des flavones communes qui ont toutes une hydroxylation en C5 et C7 mais différentes les unes des autres par la substitution de groupes -OH sur leurs anneaux B, entre autres, l'apigénine (4'-OH) (**figure2**) et la lutéoline (3',4'-OH) (**figure3**). Quant à la chrysine elle ne porte aucun groupement hydroxyle sur le cycle B. Cependant aucun flavone n'a le groupe hydroxyle en C3 de cycle C, Leurs pouvoirs induisant l'apoptose dans les cellules tumorales, les activités inhibitrices du protéasome, les effets d'inhibition de la métalloprotéinase matricielle (MMP) et les capacités de piégeage de l'oxygène réactif sont de l'ordre de lutéoline > apigénine > chrysine. De plus, par rapport à la chrysine, l'apigénine a montré une plus grande capacité à inhiber la production de cytokines pro-inflammatoires stimulées par le lipopolysaccharide dans les cellules mononucléaires du sang périphérique humain (**Liu *et al.*,2022**).

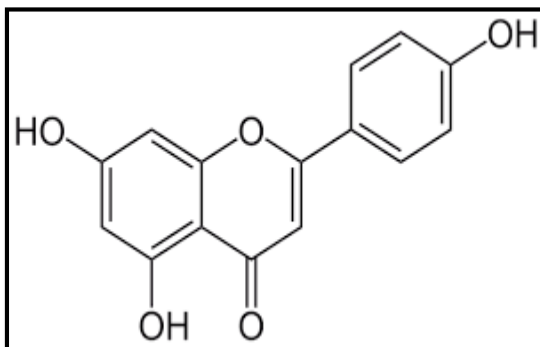


Figure2 : Structure chimique de l'apigénine
(Liu *et al.*,2019).

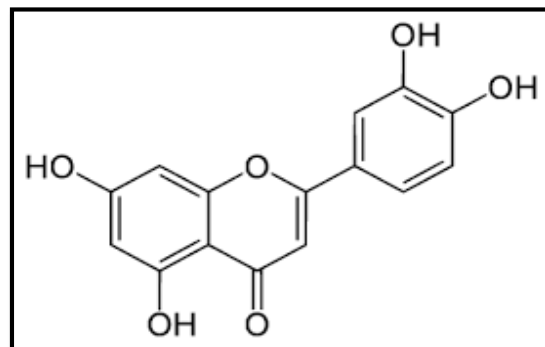


Figure3 : structure chimique de la lutéoline
(Liu *et al.*, 2019).

2.2 Les flavonols

Contrairement aux flavone, les flavonols possèdent un groupe hydroxyle en position C3 du cycle C. De plus, ils ont une large gamme de modèles d'hydroxylation et de méthylation. Les flavonols kaempférol (4'-OH), la quercétine (3',4'-OH) et la myricétine (3',4',5'-OH) sont un groupe typique de flavonoïdes avec les mêmes structures pour les anneaux A et C mais ont des modes d'hydroxylation différents sur le cycle B (**figure 4**). Les résultats ont montré que la quercétine a des propriétés de piégeage des OH plus fortes que le kaempférol, et la myricétine est le plus puissant piègeur de radicaux hydroxyle, ce qui indique que l'activité de

piégeage des radicaux augmente avec le nombre croissant, de groupes -OH sur le cycle B aromatique. De plus, leur efficacité de piégeage de l'acroléine utilisé dans la fabrication d'herbicides et autres, diminue dans l'ordre myricétine > quercétine > kaempférol . Ces flavonols peuvent également être mélangés individuellement avec une matrice à base de chitosan pour développer des films d'emballage actifs, dont la myricétine a montré les interactions intermoléculaires les plus fortes avec la matrice du film, en raison du plus grand nombre de groupes hydroxyle sur le cycle B. Par conséquent, les films contenant de la myricétine ont les propriétés mécaniques les plus satisfaisantes et la plus grande capacité à fournir une barrière à la vapeur d'eau et à l'oxygène. De plus, des études ont rapporté que la myricétine est plus efficace que la quercétine dans l'inhibition de l'induction de l'apoptose dans la lignée cellulaire du cancer de la prostate PC-3. De son côté, la quercétine a un effet inhibiteur de la tyrosinase plus fort que le kaempférol (**Liu Y et al.,2022**).

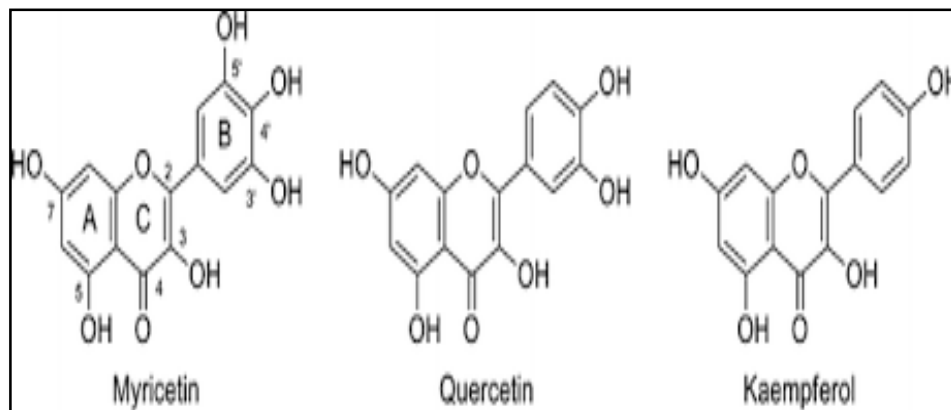


Figure 4: Chemical structures of kaempferol, myricetin and quercetin
(**Vusi Pakade et al.,2013**).

2.3 Les anthocyanidines

Les anthocyanes sont les glycosides conjugués des anthocyanidines et constituent un groupe de pigments naturels qui confèrent un large spectre de couleurs, allant de l'orange, du rose saumon, du rouge, du magenta et du violet au bleu foncé dans de nombreux fruits, légumes à feuilles colorés et tubercules. La majorité des anthocyanines signalées sont basées sur trois anthocyanidines courantes, à savoir la pélagonidine, la cyanidine et la delphinidine . Ces trois composés partagent les mêmes structures chimiques au niveau des anneaux A et C avec un cation flavylum caractéristique et trois groupes -OH attachés en C5, C7 et C3. Ils ont différents degrés d'hydroxylation sur le cycle B (**figure5**). Leurs couleurs semblent s'approfondir progressivement avec l'augmentation des hydroxylations, par exemple elle

peuvent aller du l'orange vers le rouge pour les pélagonidine, du rouge vers le magenta pour la cyanidine et du violet vers le bleu pour la (delphinidine) (Zhang et al.,2014).

Par ailleurs, le nombre croissant de groupes -OH présents sur le cycle B renforce les activités antioxydantes des anthocyanidines , par conséquent, les fruits et légumes de couleur foncée peuvent présenter de plus grands avantages pour la santé. De même, par rapport à la cyanidine 3- O -glucoside, la delphinidine 3- O –glucoside a montré une capacité accrue à stimuler la sécrétion d'insuline et une plus grande capacité à inhiber la viabilité des cellules cancéreuses telles que les cellules HCT 116 (Liu Y et al.,2022).

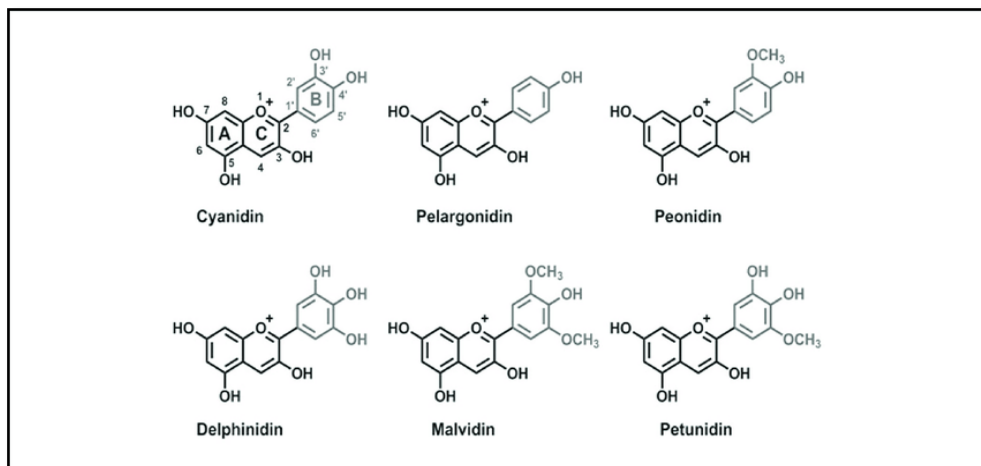


Figure 5 : Structure chimique des différents anthocyanidines (Salehi et al., 2019).

2.4 Les flavanols

Comparant aux autres groupes de flavonoïdes, les flavanols sont caractérisés par l'absence de la double liaison entre C2 et C3 et de carbonyle C4 dans le cycle C ce qui veut dire deux carbone chiraux (asymétrique). La catéchine est le flavanol monomère exemplaire qui existe sous quatre formes (figure6) :(-)-catéchine (2S , 3R) , (+)-catéchine(2R , 3S) ;(-)-épicatéchine (2S, 3S), (+)- épicatéchine(2R ,3R) ;La galloactéchine avec une autre substitution –OH en C5 de la catéchine. Par ailleurs l'estérification du 3-OH du cycle C avec un acide gallique forme « les catéchines gallées » (Yilong liu et al., 2022) .Les flavanols existe également sous forme polymérique (proanthocyanidines) appelées tanins condensés (figure7) ce sont des dimères, trimères ,oligomères et des polymères d'unités de flavanols liés par des liaisons C-C soit en 4-6 soit en 4-8 (proanthocyanidines types B). Elles sont classées en procyanidines (dérivées de la catéchine,de l'épicatéchine et de leurs esters galiques) et prodélphinidine

(dérivées de gallocatéchine, de l'épigallocatéchine et de leurs dérivés galloylés). Les proanthocyanidines de types A sont formées avec une deuxième liaison interflavonoïdes par couplage oxydatif C-O. Les tanins condensés sont responsables de l'astringence des fruits et des boissons (herrero et al., 2012).

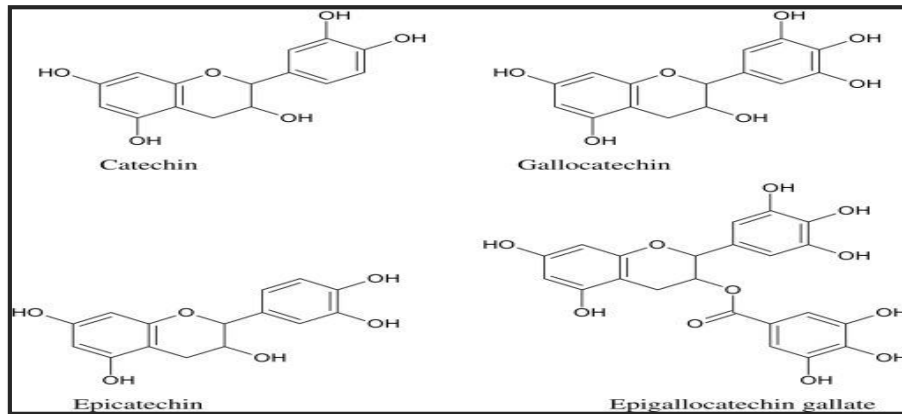


Figure6 : Structure chimique des catéchine (Das et al., 2019) .

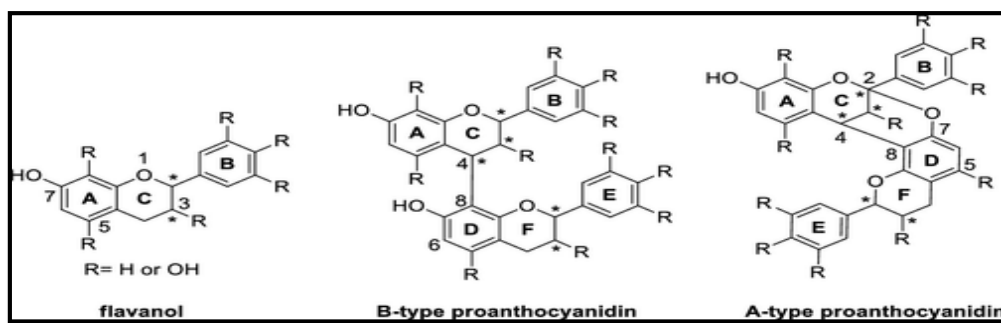


Figure7 : Structure chimique des proanthocyanidine type A et type B (Alejo-Armijo et al., 2020).

2.5 Les isoflavones

Les isoflavones sont une sous-classe de flavonoïdes décrits comme des phytoestrogènes, car ils présentent la capacité de se lier aux récepteurs des œstrogènes. Les isoflavones diffèrent des autres flavonoïdes par la position du cycle benzénique B qui est lié en C3 plutôt qu'en C2. Des milliers d'isoflavonoïdes ont été identifiés, dont les trois principales molécules sont : la génistéine, la daïdzéine et la glycitéine (figure 8) qui se présentent sous forme d'acétyl ou de malonyl glycosides (Herrero et al., 2012).

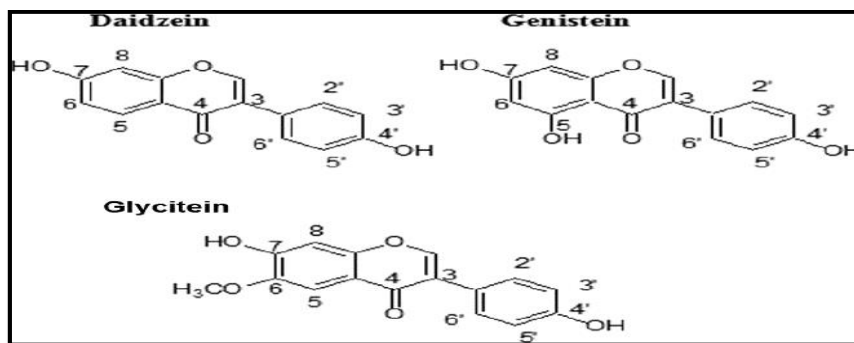


Figure 8: Structure chimiques des isoflavones(daidzéine,génistéine,glycitiene) (Kalaiselvan et al., 2010).

2.6 Les flavanones

Les flavanones sont généralement glycosylées par un disaccharide en position 7 (soit une néohespéridose ,qui donne un gout amer ou une rutinose ,qui est sans saveur) (Herrero et al., 2012). Les flavanones qui ont un carbone chiral en C2 sont les dérivés hydrogénés des flavones comme la naringénine . Il existe trois types de flavanones partageant des structures chimiques similaires qui ne diffèrent que par le nombre de groupes hydroxyle sur leur cycle B, à savoir la pinocembrine (sans hydroxyle), la naringénine (4'-OH) (figure 9) et l'ériodictyol (3',4'-OH) (figure 10). L'analyse d'amarrage a montré que l'ériodictyol à la liaison la plus favorable avec le site de liaison de l'ester de phorbol de PKC δ , ce qui peut être dû à son plus grand nombre de groupes hydroxyle sur le cycle B conférant la capacité de former des liaisons hydrogène avec la kinase, et ainsi renforcer l'interaction. De plus, l'ériodictyol à montré des effets inhibiteurs plus forts sur la formation de produits terminaux de glycation avancée que la naringénine, ce qui peut être dû en partie à son -OH supplémentaire en position 3 'du cycle B (Liu Yet al., 2022).

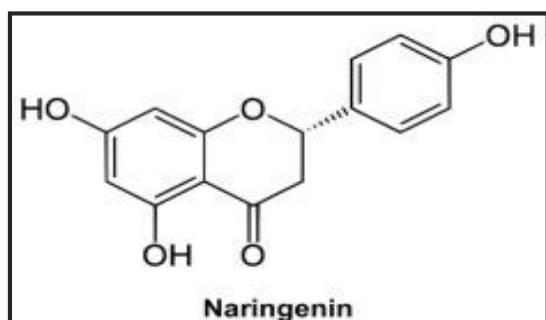


Figure 9: Structure chimique de la naringénine (Ajdžanović et al., 2015).

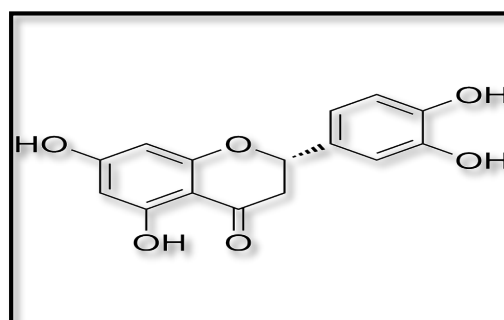


Figure10 : Structure chimique de l'ériodictyol (herrero et al., 2012).

3. Biosynthèse des flavonoïdes

Plusieurs études scientifiques ont été menées afin d'élucider les voies de biosynthèse des flavonoïdes d'un point de vue génétique. Les scientifiques ont choisis de travailler sur différentes plantes comme : le maïs (*Zea mays*), le muflier (*Antirrhinum majus*), le pétunia (*Petunia hybrida*) et l'Arabidopsis (*Arabidopsis thaliana*), en s'intéressant à l'isolement des gènes impliqués dans la biosynthèse des flavonoïdes. Ces derniers sont synthétisés par la voie des phénylpropanoïdes, transformant la phénylalanine en 4-coumaroyl-CoA, qui, dans la voie de biosynthèse des flavonoïdes va réagir avec 3-Malonyl-CoA en présence d'une enzymes spécifique, la chalcone synthase (CHS). Cette enzyme déclenche une réaction enzymatique en chaîne produisant ainsi plusieurs chalcones dont dérivent tous les flavonoïdes (**figure11**) (Falcone Ferreyra et al., 2012).

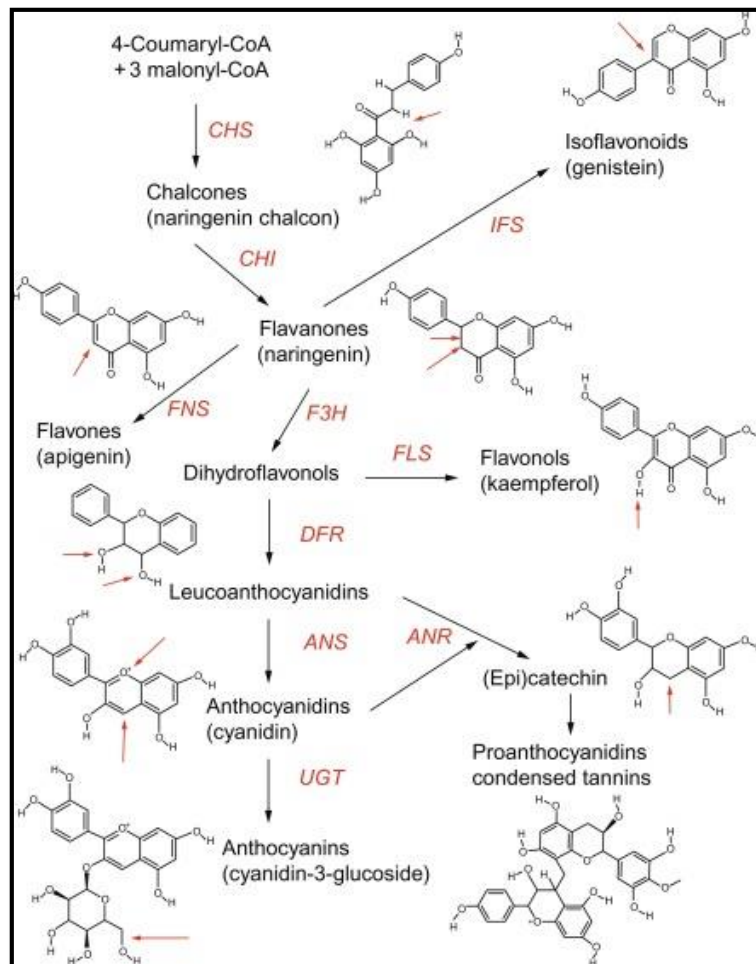


Figure11 : Schéma biosynthétique simplifié des flavonoïdes (Jan et abbas., (2018)).
CHS, chalcone synthase ; **CHI**, chalcone isomérase; **IFS**, isoflavonoïde synthase ;**FNS**, flavone synthase; **F3H**, flavanone-3-hydroxylase; **FLS**, flavonol synthase; **DFR**, dihydroflavonol réductase; **ANS**, anthocyanidine synthase; **UGT**, glycosyltransférase; et **ANR**, anthocyanidine réductase.

4. Propriétés physico-chimique et biologique

4.1. Solubilité des flavonoïdes

La faible utilisation des flavonoïdes dans le domaine pharmaceutique est due à leur manque de solubilité en solution aqueuse (Gonçalves *et al.*, 2020). Certains auteurs indiquent que la solubilité est influencée par les substituants adhérents aux structures de base. Le nombre de groupes hydroxyle et de fragments de sucre augmente la solubilité dans l'eau, tandis que la méthylation des groupes hydroxyle diminue cette solubilité (Halbwirth, 2010).

D'autres auteurs ont montré que la solubilité dépend aussi de la composition du solvant et de la température (Morteza *et al.*, 2017). Le comportement de la solubilité de la naringinine dans des mélanges eau/DMSO (diméthylsulfoxyde) (0-100 %) à différentes températures a été étudié, cela a montré que la solubilité de la naringinine augmente avec l'augmentation de la température et de la fraction massique de DMSO dans les mélanges, de sorte que la solubilité maximale de la naringinine est observée dans le DMSO pur et la température la plus élevée (figure 12) (Jabbari, 2017). Cependant, le pH influence également la solubilité des flavonoïdes. Par exemple, l'héspertine et la naringinine montrent une plus grande solubilité à pH 8 ce qui a permis de conclure que les flavonoïdes purs sont plus solubles en milieu basique qu'en milieu acide (Tommasini *et al.*, 2004).

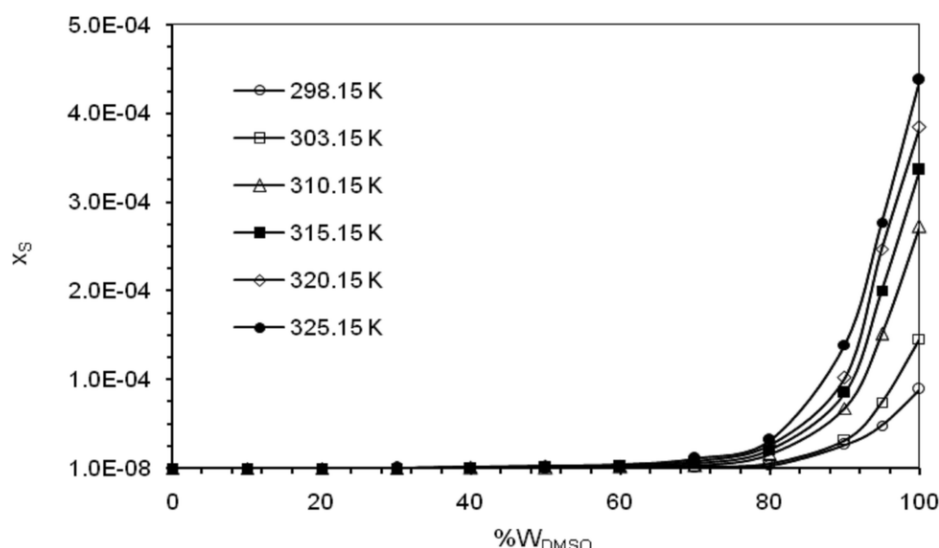


Figure 12 : représentation graphique de la solubilité de la fraction molaire (x_s) de la naringinine en fonction du pourcentage massique dans des solvants mixtes eau/DMSO et à plusieurs températures sous une pression atmosphérique locale de 0,1 MPa (Jabbari *et al* 2017).

4.2 Stabilité

Les flavonoïdes sont des molécules très réactives durant leur extraction ou leur purification, ils sont sensibles à de nombreux facteurs environnants tels la lumière. Les flavone présentent une plus grande photostabilité comparant au flavonols cela reviens au fait qu'ils possèdent un groupe hydroxyle libre (-OH) en position 3. L'absence de ce dernier chez les flavones leur confère une plus grande stabilité en présence de lumière. La stabilité des flavonoïdes peut être également influencé par l'oxygène, le pH, la nature de solvant, la température, la présence d'ion métallique. Ces facteurs peuvent affecter fortement l'autoxydation des flavonoïdes (**smith et al .,2000**). Selon Biesaga (2011), la structure chimique joue un rôle très important dans la stabilité et l'instabilité des flavonoïdes. En effet un grand nombre de groupements hydroxyles favorise la dégradation oxydative tandis que la partie osidique et les groupements alkyles protègent contre cette dégradation.

4.3 Absorption dans l'ultraviolet et le Visible

Selon Halbwirth (2010), le nombre et le type de substituant attaché à la structure de base semble avoir un impacte sur l'absorption des ultraviolets. Le spectre UV-Visible des flavonoïdes présente deux bondes d'absorption :(bande I) entre 210 et 290 nm qui représente l'absorption du cycle A et (bande II) entre 300 et 400 nm qui représente l'absorption du cycle (B et C) (figure 13). Les flavonoïdes avec un groupe hydroxyle en position 3 du cycle C présentent le maximum d'absorption de la (bande II) que ceux avec les groupes hydroxyle dans le cycle B et A . Les méthylations et les glycosylations provoquent un déplacement hypsochrome des bandes d'absorptions allant vers les plus petites valeurs (**Enaud, 2004**).

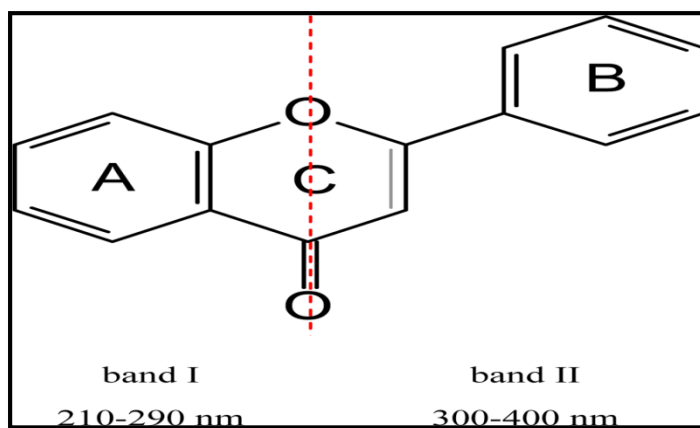


Figure 13 : Schéma représentant le domaine d'absorption des flavonoides dans le domaine UV –visible (**Halbwirth., 2010**).

4.4. Inhibition d'enzymes

Les flavonoïdes sont des inhibiteurs de la Xantine oxydase (Van Hoorn *et al.*, 2002) et la protéine kinase (Delbosc *et al.*, 2001) qui sont responsables de la production d'anion superoxyde. Il a été également démontré que les flavonoïdes dont la quercétine et la myricétine, sont capables de modifier le métabolisme de l'acide arachidonique plaquettaire empêchant l'action des cyclo-oxygénase ou prostaglandine synthase et lipoxygénase. Les flavonoïdes permettent, non seulement, de réguler la production des radicaux libres mais aussi présentent une activité anti inflammatoire (Ghedira *et al.*, 2005).

4.5. Chélation d'ion métallique

Le fer et le cuivre sont des oligo-éléments indispensables à la vie. À l'état libre (Fe^{2+} et Cu^{+}) ils sont capables de produire des radicaux hydroxyles très réactifs à partir de l'espèce moins réactive H_2O_2 via la réaction de Fenton. Ces réactifs endommagent les cellules en oxydant les lipides, les protéines et les sucres ainsi que l'ADN (Symonowicz *et Kolanek*, 2012).

Les flavonoïdes piègent les métaux grâce aux doublets non-liants de leurs atomes d'oxygène, précisément au niveau des trois sites de chélation entre le groupe 5-hydroxy et le groupe 4-carbonyle, entre le groupe 3-hydroxy et le groupe 4-carbonyle, entre le groupe 3'-4'-hydroxy du cycle B (groupe catéchol). Les ions métalliques sont alors inactivés et incapables de réagir avec l'eau oxygénée (Symonowicz *et Kolanek*, 2012).

5. Source alimentaire

Il existe plus de 9000 molécules de flavonoïdes regroupées dans différents sous groupes. (Majee *et al.*, 2023) Les six groupes cités précédemment sont les plus répandus au sein de notre alimentation. Le **tableau1** représente quelques sources alimentaires pour chacun de ces groupes

Tableau1 : sources alimentaires de flavonoïdes (Corcoran *et al.*, 2012 ; Yilong *et al.*, 2022).

Sous- groupes	Flavonoïdes	Source alimentaire
Flavones	-Apigénine -Lutéoline	-Persil, l'olive, la cerise, le céleri. -Piment oiseau, carotte, poivron
Flavonols	Quercétine / kaempférol	Le thé, oignons, navets, poireaux

Anthocyanes	-Pélagonidine -Cyanidine	-Fraise, radis rouge, la banane. -La cerise, la mûre, l'ognion rouge.
Flavanols	Epicatéchine , Catéchine Gallate d'épigallocatechine.	Le thé.
Isoflavones	Daidzéine /génistéine	La légumineuse et le soja.
Flavanones	Naringine / taxifoline	Les agrumes, la tomate, la menthe

Merken et Beecher (2000) ont effectué une étude sur la quantité de flavonoïdes présente dans divers aliments à l'aide d'une technique de séparation analytique, la chromatographie liquide à haute performance. Les résultats ont révélé que les six composés appartenant aux anthocyanes se retrouvent principalement dans les fruits rouges, les baies et le raisin. La catéchine, appartenant au sous-groupe des flavanols, est surtout retrouvée au niveau du thé. Les concentrations de catéchine sont plus élevées dans le thé vert que dans le thé noir. Au niveau des herbes aromatiques, on retrouve des composés appartenant aux flavones comme l'apigénine et la lutéoline dans le thym. Concernant les flavanones on les retrouve généralement dans les agrumes. Enfin Les flavonoïdes de bas poids moléculaire sont responsables de l'amertume et de l'acidité des fruits. Par contre les flavonoïdes de haut poids moléculaire sont responsables de l'astringence.

6. Facteurs influençant la teneur en flavonoïdes dans les aliments

Bien qu'il soit bien connu que les fruits, les légumes les jus et le thé sont la principale source de flavonoïdes, il existe de nombreux facteurs qui affectent leur finale contenu et par conséquent, leur bioactivité finale et/ou leurs éventuels effets bénéfiques sur la santé (**Herrero et al., 2012**).

Les facteurs environnementaux influencent sans aucun doute la teneur en flavonoïdes. Des facteurs tels que le type de sol, le rayonnement UV, les précipitations, l'infection par des pathogènes et des parasites, la pollution de l'air, l'exposition à des températures extrêmes et d'autres facteurs plus liés à l'agronomie (techniques de culture, conditions de croissance telles que la culture en serre ou en plein champ, etc (**Herrero et al., 2012**).

En général, l'exposition à la lumière a une influence considérable sur la teneur en flavonoïdes. Le degré de maturité affecte à la fois la concentration et la teneur relative des différents phénols (flavonoïdes), Cependant les aliments transformés ont une teneur en composés

flavonique très différente de celle des produits frais d'origine. L'augmentation des dommages oxydatifs et de l'action enzymatique peuvent contribuer également à une diminution de composés flavonique ainsi que les processus tels que la congélation, la mise en conserve, le chauffage, l'irradiation, la pasteurisation ont été signalés comme affectant, la teneur en composés phénoliques des jus de fruits, des raisins, des tomates, du thé, etc. (**Herrero et al., 2012**).

La préparation culinaire a également un effet marqué sur la teneur finale en composés phénolique des aliments ; Les processus tels que le hachage, le déchiquetage, l'épluchage et la cuisson peuvent faire perdre une quantité importante de composés phénolique dont les flavonoïdes. Les couche externes des fruits et légumes contiennent une plus grande quantité de composés phénolique que les parties internes. l'épluchage peut éliminer une quantité importante de ces composés, la cuisson à également un effet majeur (**Herrero et al., 2012**).

7. Extraction des flavonoïdes

Pour obtenir des composés phénoliques dont les flavonoïdes à partir d'une matrice, un traitement préalable de l'échantillon peut être nécessaire. La préparation de l'échantillon pour l'extraction des composés phénoliques des aliments peut varier. Certaines boissons sont analysées directement, en filtrant simplement l'échantillon. Cependant, d'autres échantillons plus complexes peuvent nécessiter un traitement avant l'extraction. En raison de la grande complexité et de la variabilité des composés phénoliques en termes de polarité, de structure chimique, de quantités relatives dans l'échantillon et de la complexité de la matrice d'origine, il n'existe pas de procédure standardisée pour le traitement de l'échantillon avant l'extraction, chaque échantillon doit être examiné séparément, en sélectionnant les procédures les plus appropriées. Par exemple, les échantillons solides doivent généralement être broyés, moulus et/ou homogénéisés avant d'être soumis à l'extraction. L'utilisation des échantillons secs est recommandé pour éviter leurs dégradation par l'action d'enzymes (**Herrero et al., 2012**).

L'objectif principal de ces étapes est de réduire la taille des particules de l'échantillon afin d'obtenir un échantillon représentatif ce qui conduira, dans la plupart des cas, à une extraction plus rapide. Un autre paramètre important à prendre en compte est l'objectif final de la détermination chimique ; si l'analyse alimentaire est axée sur les composés phénoliques totaux sous forme d'aglycones ou si, au contraire, l'objectif est de déterminer les composés phénoliques dans leurs formes natives. Dans le premier cas, une étape d'hydrolyse ou de

digestion peut être nécessaire pour libérer tous les composés conjugués sous leur forme aglycone. En général, le HCl est utilisé pour effectuer l'hydrolyse acide des flavonoïdes. Un traitement avec du HCl 2 N pendant 1 h devrait être suffisamment puissant pour libérer tous les composés phénoliques à leurs formes non conjuguées (**Herrero et al., 2012**).

Une fois ces étapes sont effectuées, l'échantillon est prêt à subir l'extraction. L'objectif de cette dernière étant de libérer les flavonoïdes des vacuoles où ils se trouvent que ce soit par rupture des tissus de plantes ou par diffusion. La plupart des laboratoires optent pour les méthodes d'extraction dite conventionnelles en raison de leur faible coût et de leur facilité d'utilisation (**Marston et Hostettmann, 2006**).

7.1. Méthodes d'extraction conventionnelles

7.1.1. Macération

C'est une extraction (solid-liquide) simple qui consiste à tremper l'échantillon pulvérisé dans le solvant approprié dans un système fermé, suivie d'une agitation constante à température ambiante. Après l'extraction, un processus de séparation est appliqué pour séparer la partie solide du solvant généralement réalisé par filtration, décantation ou clarification (**Alara et al., 2021**).

7.1.2. La décoction

Elle consiste à faire bouillir les échantillons de plantes pendant une période plus courte ou à verser de l'eau bouillie sur les échantillons de plantes et laisser reposer le mélange pendant une certaine durée (**Alara et al., 2021**).

7.1.3. Extraction par l'appareil de Soxhlet

Les échantillons pulvérisés sont placés dans des timbles en cellulose et positionnés dans la chambre d'extraction un peu plus du ballon collecteur sous un condenseur à reflux. Ensuite le solvant déjà ajouté à la bouteille chauffante est chauffé pour produire de la vapeur qui se condense sous l'eau courante froide et retombe dans les timbles qui contiennent l'échantillon. Enfin l'extrait aqueux est récupéré du ballon chauffant. L'extraction Soxhlet est avantageuse car elle nécessite moins de temps et moins de solvant par rapport à la méthode de macération (**Alara et al., 2021**).

7.2. Méthode d'extraction non conventionnelle

7.2.1. Extraction par micro-ondes

L'extraction assistée par micro-ondes implique l'utilisation de l'énergie du rayonnement micro-ondes pour chauffer le mélange soluté-solvant. La chaleur générée facilite la diffusivité des solvants dans l'échantillon. Ainsi la diffusion du solvant à travers l'échantillon augmente la rupture des liaisons hydrogène retenant l'échantillon, permettant ainsi aux composés cibles de se dissoudre dans le fluide d'extraction. Il a été rapporté que l'extraction par micro-ondes (MAE) permet une réduction significative des temps d'extraction d'une grande variété de composés, réduit également les volumes de solvants utilisés (**Chávez-González et al., 2020**).

De plus, il a été démontré que les rendements d'extraction des composés bioactifs sont supérieurs aux méthodes conventionnelles telles que la macération et soxhlet. Les solvants les plus utilisés pour la MAE sont l'éthanol et le méthanol, qui ont tous deux montré les meilleurs rendements d'extraction. Quant aux solvants apolaires tels que le dichlorométhane, l'acétate d'éthyle, l'éther sont couramment utilisés pour l'extraction des isoflavones, des flavones et des flavones méthylées en raison de leur nature apolaire. En revanche, le méthanol et l'éthanol sont utilisés pour extraire les flavonoïdes polaire tels que les glycosides de flavonoïdes et les aglycones (**Chávez-González et al., 2020**).

8. Biodisponibilité des flavonoïdes

La biodisponibilité d'un composé actif fait référence à la quantité de ce composé qui est disponible pour exercer une action bénéfique pour l'organisme. Le corps humain ne synthétise pas de flavonoïdes, mais en général leurs effets sur la santé dépendent principalement de leur biodisponibilité. Elle dépend de leur structure, de degré de leur glycosylation et d'acylation, de leur taille moléculaire et de leur solubilité. Les interactions avec les protéines diminuent généralement la biodisponibilité contrairement aux lipides qui semblent l'améliorer (**Balasundram et al., 2006**). Ces paramètres différents d'un flavonoïde à un autre, les plus abondants dans notre alimentation ne sont pas nécessairement ceux conduisant aux concentrations les plus élevées de métabolite actif dans l'organisme (**Han et al., 2007**).

Les isoflavones sont les mieux absorbés suivis des catéchines, des flavanones et des glycosides de quercétine mais avec des cinétique différente tandis que les moins absorbées sont les catéchines du thé galloylées et les anthocyanes. La biodisponibilité englobe donc les

étapes d'absorption, du métabolisme, du stockage et d'excrétion dans le but de déterminer la quantité finale active présente dans l'organisme (**Han et al., 2007**).

8.1. L'absorption

Les flavonoïdes se retrouvent dans notre alimentation sous différentes formes. Cette spécificité leur conférerait des métabolismes différents. Il est bien connu que les aglycones sont facilement absorbés en raison de leur hydrophobie relativement plus élevée par rapport à leur homologue glycosides et par conséquent les aglycones sont directement absorbés par les entérocytes grâce au transport par voie passive (**Cassidy et Minihane., 2016**).

Dans la lumière de l'intestin grêle, la lactase phlorizine hydrolase (LPH, lactase) hydrolyse les flavonoïdes glycosides en leurs aglycones respectifs. La LPH est une protéine transmembranaire avec une large spécificité de substrat pour une gamme de flavonoïdes- O - β -D-glucosides. Les glycosides peuvent être directement transportés dans l'épithélium (entérocyte) via des transporteurs épithéliaux tels que le transporteur de glucose dépendant du sodium, les glycosides étant ensuite hydrolysés par des β -glucosidases intracellulaires dont les β -glucosidases cytosoliques (**Cassidy et Minihane., 2016**).

Par conséquent, les glycosides flavonoïdes sont clivés soit dans la lumière intestinale soit dans l'épithélium avant l'absorption.

Cependant, les anthocyanes sont une exception et sont présentes dans le plasma et l'urine sous forme de glycosides.

La multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) fait partie de la seconde catégorie de transporteurs présents sur la membrane apicale des entérocytes et permet le passage des polyphénols glucuroconjugués ou sulfuconjugués de la lumière intestinale vers les entérocytes. Les protéines de transport de la cassette de liaison à l'ATP ABC (ATP-Binding-cassette) liées à la membrane sont impliquées dans le passage transcellulaire épithélial de nombreux composés, y compris les flavonoïdes alimentaires. Ce groupe de protéines est impliqué dans l'efflux de composés bioactifs soit à travers la membrane basolatérale dans la circulation sanguine porte, ce qui facilite l'absorption, soit transporté dans la lumière intestinale, réduisant ainsi la biodisponibilité. Les principaux membres du groupe ABC comprennent la glycoprotéine P, les protéines multirésistantes aux médicaments et la protéine de résistance au cancer du sein (**Cassidy et Minihane., 2016**).

8.2. Rôle de la flore microbienne

Les flavonoïdes non absorbés dans l'intestin grêle atteignent le colon où le microbiote les convertit en métabolite primaire. Les flavonoïdes peuvent ainsi rejoindre la circulation systémique et subir un métabolisme secondaire (Van Duynhoven *et al.*, 2011).

Dans le colon on retrouve non seulement des flavonoïdes issues de l'alimentation mais également des métabolites primaires et secondaires excrétés dans le tractus digestif via le cycle entéro-hépatique. Un nombre relativement faible de métabolites se forme dans le colon à partir des différents flavonoïdes présents grâce à trois types de métabolisation : la déglycosylation effectuée par les enzymes bactériennes et la déshydroxylation et la déméthylation effectuées par le microbiote. Ce dernier est aussi capable de libérer des composés aromatiques simples par la dégradation des aglycones comme l'acide hydroxyphénylacétique pour les flavonols et l'acide hydroxyphényl propionique pour les flavanols. Les flavonoïdes et leurs produits de bioconversions microbiennes subissent successivement un métabolisme hépatique de phase I et II, une absorption dans la circulation systémique, une interaction avec les organes et enfin une excrétion dans les urines (figure 14) (Van Duynhoven *et al.*, 2011).

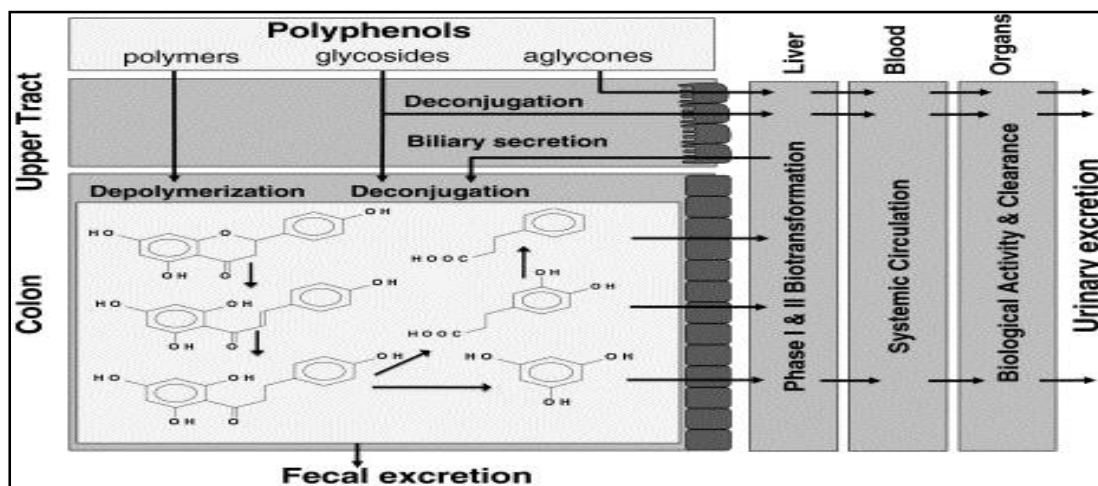


Figure 14: Représentation schématique du devenir métabolique des polyphénols alimentaires (flavonoïdes) dans le superorganisme humain-microbien (Van Duynhoven *et al.*, 2011).

8.3. Métabolisation dans le cycle entéro-hépatique

Après leur absorption, les flavonoïdes peuvent subir un métabolisme de phase I dans le foie (oxydation ou O-déméthylation) par le cytochrome P450. Cette réaction transforme le cycle

B en un groupement catéchol. Au sein de la circulation entéro-hépatique, les aglycones sont conjugués par des réactions de glucuroconjugaison, de méthylation et de sulfatation (phase II) afin de limiter leurs effets toxiques potentiels et de faciliter leur excrétion biliaire et urinaire.

Les trois principales conjugaisons sont :

- La catéchol-o-méthyltransférase (COMT), qui catalyse le transfert d'un groupement méthyle depuis l'adénosyl-méthionine vers les polyphénols contenant un groupement diphénolique comme la quercétine (dans le foie et les reins).
- Les sulfotransférases (SULT), qui catalysent le transfert d'un sulfate depuis la phosphoadénosine-phosphosulfate vers un groupement hydroxyle de certains polyphénols (dans le foie).
- Les uridine-5'-diphosphate glucuronosyltransférase (UGTs) (enzymes membranaires situées dans le réticulum endoplasmique de nombreux tissus adipeux (intestin grêle), qui catalysent les transferts d'un acide glucuronique vers les polyphénols (**figure 15**) (Cassidy et Minihane., 2016).

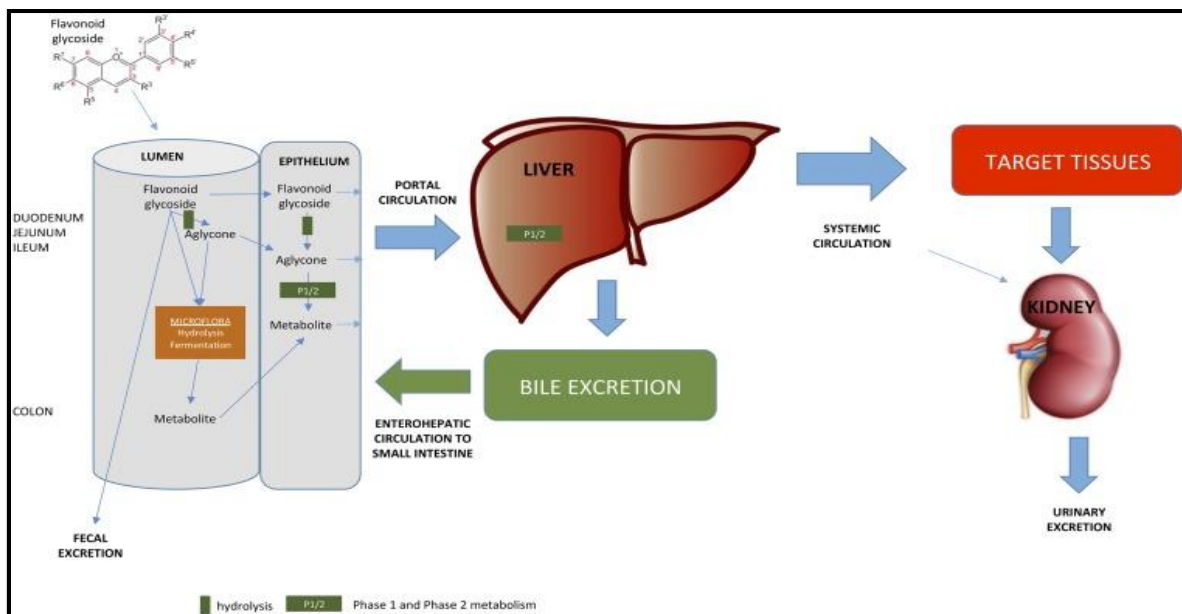


Figure 15: Schéma représentatif de l'absorption des flavonoïdes et du métabolisme post-absorptif.

(Cassidy et Minihane., 2016).

8.4. Transport plasmatique

Généralement, les flavonoïdes apparaissent sous formes d'aglycone ou de conjugués dans le plasma à de faible concentration quelques heures après l'ingestion. L'implication du

microbiotes dans la bioconversion des flavonoïdes se traduit généralement par l'apparition retardée des métabolites dans la circulation systémique (Simons *et al.*, 2005). Les flavonoïdes circulant sont des conjugués lié à l'albumine (Manach *et al.*,2004).

8.5. La distribution tissulaire

Plusieurs études *in vivo* réalisées sur la souris et le rat en utilisant un marquage radioactif ont montré que les flavonoïdes sont retrouvés non seulement dans les organes où ils sont métabolisés mais également dans d'autres tissus tels que le cerveau, les cellules endothéliales, le cœur, les reins, la vessie, les testicules, les ovaires, la prostate, le pancréas l'os et la peau. Les concentrations semblent être variable d'un tissu à un autre environs 30 à 3000 ng aglycone /g de tissu (Manach *et al.*,2004).

8.6. L'excrétion

Les flavonoïdes sont principalement éliminés par voie biliaire et urinaire. L'implication de chacune de ses voies dépend de la structure moléculaire du composé : les métabolites fortement conjugués sont excrétés via la bile dans le duodénum où ils sont soumis à l'action des enzymes bactériennes en particulier la beta-glucuronidase dans les segments distaux de l'intestin, ensuite ils peuvent être à nouveau réabsorbés (recyclage entéro-hépatique) ce qui provoque un effet rebond au niveau des concentrations plasmatiques. Tandis que les moins conjugués, comme les monosulfates ils seront éliminés par voie urinaire. L'élimination urinaire varie d'une molécule à une autre de 0,3 à 43% de la dose ingérée. Cette excrétion est faible pour les anthocyanes, les flavanols et les flavonols et élevée pour les isoflavones (Manach *et al.*, 2004).

Les demi-vies des flavonoïdes varie et peut aller de 2h jusqu'à 28h. L'élimination lente de certains flavonoïdes peut être expliquée par une excrétion biliaire ou une plus grande complexation avec les protéines plasmatiques (Manach *et al.*, 2004).

8.7. Méthodes d'étude de la biodisponibilité

Différentes méthodes ont été utilisées pour évaluer la biodisponibilité d'un composé. La première consiste à réaliser un marquage radioactive des molécules ensuite suivre leur devenir dans l'organisme en mesurant la radioactivité au niveau des organes. Cependant cette méthode nécessite des équipements lourds (Dupas, 2005).

La deuxième méthode consiste à récupérer les urines du sujet pendant 24h, puis à doser les composés phénoliques présents. Le résultat obtenu est assez fiable mais ne permet pas de connaître la cinétique d'absorption dans l'organisme (**Dupas, 2005**).

La troisième méthode est la plus utilisée, elle repose sur la détection électrochimique et la spectrométrie de masse qui permettent de doser les composés présents dans le plasma à des doses de l'ordre du micromolaire il est ainsi possible de connaître à la fois les cinétiques d'absorption et les quantités de flavonoïdes distribuées aux tissus. Par contre l'utilisation des enzymes qui effectuent une hydrolyse des formes conjuguées circulantes est indispensable à fin de déterminer la concentration totale puisque les formes conjuguées ne sont pas détectées telles quelles par les méthodes d'analyse, sauf s'il s'agissait des analyses faites par CLHP (chromatographie en phase liquide à haute performance) couplée à une détection en spectrométrie de masse (**Dupas, 2005**).

9. Influence de la matrice alimentaire sur la biodisponibilité des flavonoïdes

9.1. Interaction Flavonoïdes-protéines

Plusieurs équipes ont étudiés l'effet de la liaison des flavan-3-ols-protéines du lait sur la biodisponibilité des flavan-3-ols à partir d'aliments tels que le thé et d'autres aliments astringents. **Egert et al. (2013)** ont rapportés que la co-ingestion de thé avec des protéines (lait, soja ou caséinate) réduisait considérablement la biodisponibilité des catéchines galloyées du thé. L'étude de l'impact des protéines du lait sur la biodisponibilité des flavan-3-ol du cacao et du thé (**Mullen et al., 2009**) a montré des résultats contradictoires .

Cependant, la vasodilatation médiée par le flavan-3-ol était altérée dans les boissons au thé au lait par rapport au thé seul, ce qui suggère que les interactions avec les protéines du lait peuvent servir à limiter les avantages cardioprotecteurs (**Lorenz et al., 2007**) . Une autre étude a démontré que le piégeage de l'EGCG dans les nanoparticules de β -lactoglobuline permettait à la fois la suppression de l'amertume et de l'astringence de l'EGCG (épigallocatechines gallate) et la libération limitée de l'EGCG dans des conditions de digestion gastrique. Les interactions flavonoïdes-protéines jouent non seulement un rôle essentiel dans la qualité des aliments et des boissons, mais que leurs effets s'étendent au-delà de la matrice alimentaire jusqu'à la bouche et le tractus gastro-intestinal, affectant la digestion et la disponibilité des flavonoïdes pour l'absorption (**Bordenave et al., 2013**).

9.2. Interaction flavonoïdes-lipides

Azma *et al.* (2002) ont observé que la co-ingestion de lipide (huile de soja) ou d'émulsifiants comme le taurocholate ou la lécithine, font augmenter et accélérer l'absorption intestinale de la quercétine aglycone chez le rat. Ainsi la présence de la matière grasse faciliterait l'incorporation dans les micelles de sels biliaires dans le duodénum ce qui lui faciliterait son passage à travers la couche aqueuse non agitée et donc de rejoindre la bordure en brosse où elle serait absorbée par diffusion passive (Azuma *et al.*, 2002). Il semble que consommer de manière chronique des oignons avec environ 4.6% de matière grasse que ce soit l'huile de soja, de poisson ou de graisse de bœuf induise une amélioration de la biodisponibilité de la quercétine au fil du temps (Azuma *et al.*, 2003).

10. Méthodes d'amélioration de la biodisponibilité

Les flavonoïdes ce sont des substances sensibles aux différents facteurs environnementaux, contenant des principes actifs facilement oxydables, insoluble dans l'eau, c'est-à-dire présentent une faible biodisponibilité insuffisante pour obtenir l'effet thérapeutique recherché. Pour augmenter l'absorption et la biodisponibilité de ses substances plusieurs méthodes ont été proposées telle l'association avec des lipides et les tensioactifs (Azuma *et al.*, 2002), Borghetti, (2009) explique également que les complexes de quercétine-cyclodextrine (l'encapsulation) améliore la solubilité aqueuse de la quercétine. Cette dernière regroupe plusieurs technologies permettant la préparation de microparticules individualisées d'une taille comprise entre 1µm-1mm et contiennent environ 5 à 90 de principe actif enrobé par des matériaux tels les polymères biodégradable (Richar *et Benoit*, 2013).

11. Activités biologiques

De nombreuses études épidémiologiques ont établi un lien entre l'incidence de maladies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires et le cancer avec un certains types d'alimentation. Ces études s'accordent largement sur le fait qu'une alimentation riche en fruits et légumes joue un rôle positif dans la prévention des maladies cardiaques, les accidents vasculaires cérébraux et le Cancer (Verlangieri *et al.*, 1985).

Les effets bénéfiques des fruits et légumes sur le corps humain sont attribués d'abord aux vitamines A, C et E qu'ils contiennent puis aux flavonoïdes et à leurs puissantes propriétés antioxydantes. L'importance des flavonoïdes pour la santé a été discutée pour la première fois par Rusznyak et Szent-Gyorgyi en 1936, où ils ont souligné la capacité des flavonoïdes à

réduire la perméabilité des vaisseaux sanguins, ayant pour effet un renforcement de l'élasticité et l'étanchéité des vaisseaux sanguins assurant leur résistance; ainsi que leur action synergique avec la vitamine C dans le traitement du Scorbut (**Dragsted et al., 1993**).

Chapitre II

Activités des flavonoïdes sur l'organisme humain

1. Lutte contre le stress oxydant

1.1 Radicaux libres

Les radicaux libres sont des espèces chimiques (atomes, ions ou molécules) qui possèdent un ou plusieurs électrons célibataires (électron non apparié) sur leur couche externe et capables d'existence indépendante (Mac, 2007). Ils peuvent être dérivés de l'oxygène (espèces réactives de l'oxygène, ERO) ou d'autres atomes comme l'azote (espèces réactives d'azote, ERA). La présence d'un électron célibataire confère aux radicaux libres une grande réactivité (demi-vie courte) et ils peuvent être aussi bien des espèces oxydantes que réductrices. De part leur structures particulières, il sont tendance à attirer les électrons d'autres atomes et molécules pour gagner en stabilité (Delattre et al., 2005).

Les organismes aérobies utilisent l'oxygène pour oxyder les substrats riches en carbone et en hydrogène. Cependant, quand on oxyde les molécules avec l'oxygène, ce dernier est réduit et forme des intermédiaires radicalaires, très réactifs connus sous le nom espèces réactives de l'oxygène (ERO). Ces dernières sont des molécules contenant de l'oxygène mais dont la réactivité est bien supérieure à celle de la molécule d'O₂. Ces ERO comprennent des radicaux tels l'anion superoxyde (O₂^{° -}) ou le radical hydroxyle (HO[°]); et les espèces non radicalaires telles le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), l'oxygène singulet (1O₂) (Garrel et al., 2007).

Les ERO ne possèdent pas toutes le même degré de réactivité : par exemple, le radical hydroxyle OH[·] est l'espèce la plus réactive alors que l'espèce H₂O₂ l'est très peu.

Ils sont produits dans de nombreux phénomènes physiologiques dont le mécanisme de l'inflammation. Lors de ce processus, l'organisme va produire différentes cellules intervenant dans la réaction inflammatoire : les macrophages, les polynucléaires neutrophiles (PNN). Ces cellules vont libérer des ERO contre les agents infectieux, permettant ainsi de les éliminer (Pasquier C, 1995). A l'inverse, en concentration anormalement élevée, les ERO sont néfastes car elles provoquent des dommages cellulaires en oxydant les lipides, les protéines, les sucres et l'ADN. Dans ce cas, elles provoquent un vieillissement cellulaire accéléré et peut être à l'origine de nombreuses maladies telle que l'athérosclérose, cancer, maladies cardiaques et neurodégénératives etc (Pasquier C, 1995).

1.2. Le stress oxydant

Lorsque l'un des systèmes de protection de l'organisme contre la toxicité des radicaux libres (RL) échoue, l'action des radicaux libres devient incontrôlée, entraînant des dommages au niveau moléculaire, cellulaire, organique et éventuellement la mort de l'organisme (**Durackova et al., 2008**). La conséquence des effets délétères du RL et des métabolites réactifs est appelée « stress oxydatif ». Le terme a été initialement défini comme un déséquilibre sévère dans l'équilibre entre la balance entre les prooxydants et les antioxydants en faveur des premiers (**Barouki, 2006 ; Jenkins et al., 2007**). Cette définition ne suggère aucun effet néfaste de ce changement sur la fonction tissulaire, ni n'indique l'origine de ce déséquilibre, qu'il soit dû à une production accrue d'oxydants ou à une diminution de la capacité de réduction des tissus (**figure16**) (**Barouki, 2006**).

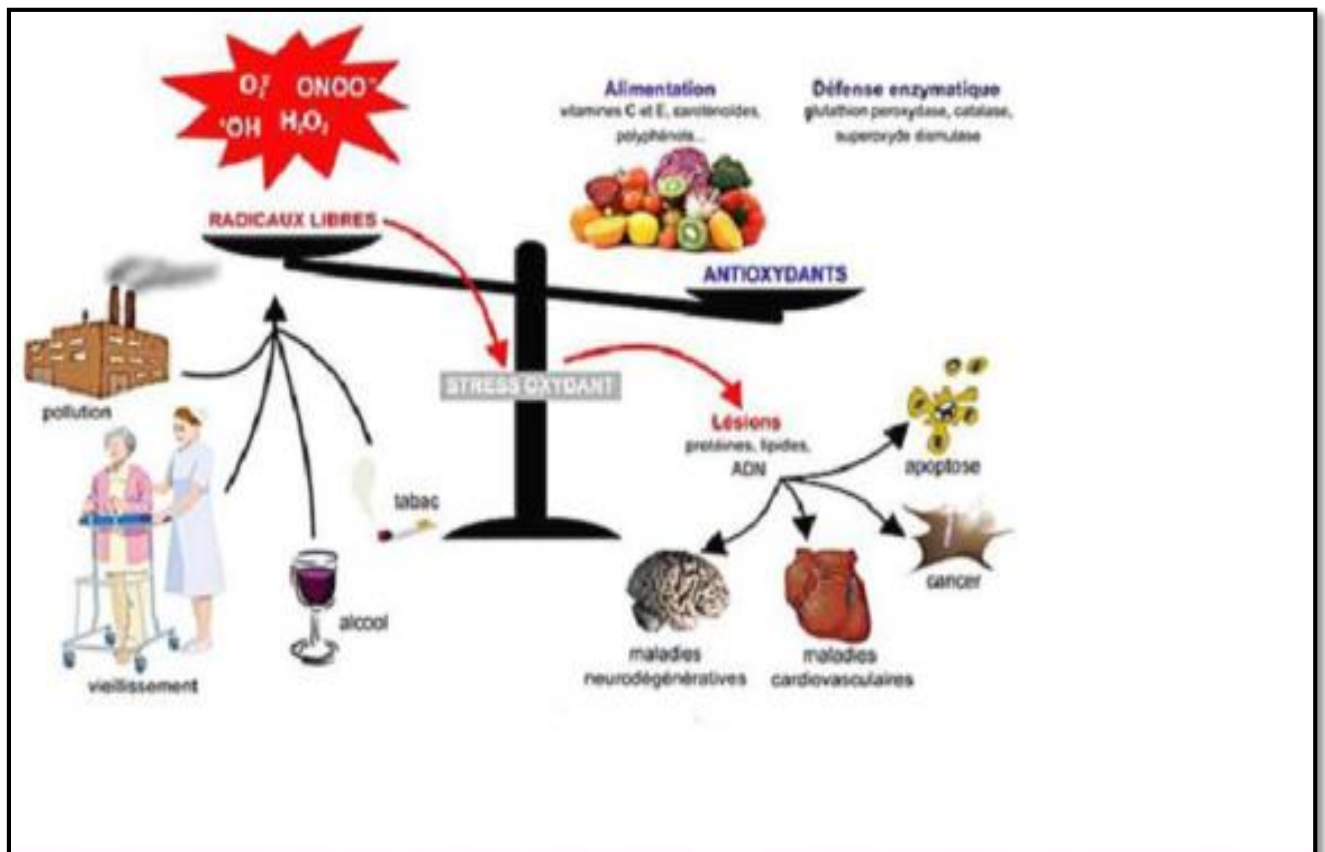


Figure 16: La balance radicaux libre/ antioxydants (**Durackova, 2008**) .

Par ailleurs, une alimentation riche en fruits et en légumes nous apporte des antioxydants exogènes tels que : la vitamine C, la vitamine E, les caroténoïdes et les flavonoïdes (**Pessel , 2013**). Les fruits et légumes n'apportent pas tous la même quantité de flavonoïdes, il en est de même pour la consommation de thé ou de café. Grâce à leur pouvoir réducteur, les

flavonoïdes sont capables de piéger les radicaux libres (**figure17**) (Pessel , 2013)et (Amic et al., 2007) .

L'efficacité de ce piégeage revient d'une part à la présence de la fonction catéchol sur le cycle B qui est la meilleure donneuse d'hydrogène. La fonction catéchol permet la délocalisation des électrons. D'une autre part La double liaison entre C2 et C3 ainsi que la fonction carbonyle à la position 4 confère à la molécule une délocalisation électronique stabilisante. De plus, la présence de groupement hydroxyle en position 3 et 5 assure la capacité de piégeage des radicaux libres. Enlever le 3-OH, le 5-OH ou créer une insaturation sur le cycle C diminue les propriétés anti-oxydantes des flavonoïdes.

Selon Amic et al (2007) en absence de la fonction catéchol sur le cycle B, le groupement hydroxyle 5-OH du cycle A est capable de compenser cette absence et assurer une meilleure activité anti-radicalaire du flavonoïde.

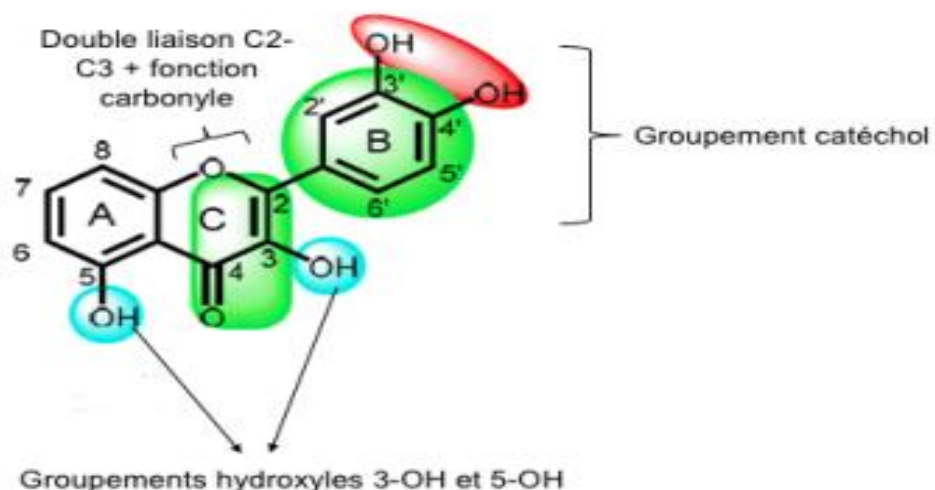


Figure 17 : Schéma représentant les éléments structuraux des flavonoïdes essentiels à leur capacité de piégeage des radicaux libres (Pessel , 2013).

2. Les propriétés antibactériennes et antivirales

Les flavonoïdes sont capables de protéger les plantes des invasions microbiennes. De nombreux chercheurs se sont intéressés à mettre en évidence cette propriété des flavonoïdes chez l'être humain. Les études ont révélé que certains sous-groupes de flavonoïdes ont une activité inhibitrice contre certains types de bactéries ou virus. Par exemple la Baicaline (BA), composé flavonoïque purifié à partir de l'herbe médicinale chinoise Huang-chin (*Scutellaria*

baicalensis) est utilisé pour ses propriétés anti-inflammatoire et anti-allergique permettant de traiter les cas de bronchite, néphrite, hépatite, asthme et dermite atopique. Malgré la preuve de son activité anti-inflammatoire *in vitro* et *in vivo*, le mécanisme d'action de cette molécule reste à déterminer. Les études sur ce flavonoïde ont révélé qu'il est capable de réaliser des complexes avec un certain nombre de chimiokines, interférant ainsi leurs interactions avec les récepteurs CCR5 et CXCR4. Or, le virus VIH-1 utilise ces derniers comme co-récepteurs pour la fusion et l'infection des cellules hôtes. Ce mécanisme permet donc d'inhiber l'infection par le VIH-1 au stade précoce de l'infection (**Li, 2000 ; Li, 1993**).

Il existe d'autres mécanismes antibactériens dont nous pouvons citer :

- Inhibition de la synthèse des acides nucléiques.
- Altération de la fonction de la membrane cytoplasmique
- Inhibition du métabolisme énergétique
- Réduction de l'attachement cellulaire et de la formation de biofilm
- Inhibition de la porine sur la membrane cellulaire
- Modification de la perméabilité membranaire
- Atténuation de la pathogénicité
- des lésions de la membrane cytoplasmique (éventuellement en générant du peroxyde d'hydrogène avec des flavonols (**Cushnie et Lamb, 2005**), flavan - 3 -ol et composés de flavanol.
- Inhibition de synthèse d'acide nucléique (par inhibition de la topoisomérase) et de la dihydrofolate réductase par les flavan-3-ols et les isoflavones. Diminution du métabolisme énergétique avec les classes de flavonols, flavan-3-ols et flavones. Suppression de la synthèse de la paroi cellulaire (causée par l'inhibition de la D-alanine–D-alanine ligase. (**Maresso et Schneewind, 2008**)
- Inhibition d'enzymes telles que la dihydrofolate réductase la listériolysine O (Ruddock et al., 2011 ;(facteurs de virulence du pathogène intracellulaire *L.monocytogenes* et l'uréase (sécrétion de *H. pylori* au faible pH de l'estomac). (**Maresso et Schneewind, 2008**)

-Inhibition de la sortase (les enzymes qui catalysent l'assemblage des protéines de surface chez les bactéries Gram-positives (**Maresso et Schneewind, 2008**).

-Inhibition des récepteurs de signal TraR et RhlR.

Il a été démontré que la combinaison de ceftazidime et d'apigénine présente dans le persil, le plantain, le romarin et le cannabis endommage la membrane cytoplasmique d'*Enterobacter cloacae* résistant à la ceftazidime et provoque une fuite subséquente de composants intracellulaires.

3. Effet des flavonoïdes sur la mémoire et la cognition

L'avancement en âge et le vieillissement sont liés à des modifications cognitives. Certains chercheurs ont voulu démontrer que la consommation de fruits et de légumes, de par les composés polyphénoliques qu'ils contiennent, peut ralentir le vieillissement des communications neuronales et éviter les troubles cognitifs. Les études réalisées sur des rats ont montré que la mémoire et la fonction cognitive se sont améliorées grâce à la supplémentation en vitamine E ou en composés polyphénoliques. Une étude similaire a été réalisée sur de vieux rats, en utilisant des fraises, des myrtilles ou bien des épinards et en l'opposant à un régime alimentaire témoin. L'étude a révélé des résultats similaires, inversant même la tendance des troubles cognitifs, le régime supplémenté en myrtilles étant le plus efficace (**Huntley , 2007 ; Huntley , 2009**).

4. Les flavonoïdes dans la prévention de l'ostéoporose chez la femme ménopausée

Les oestrogènes sont des hormones essentielles au bon fonctionnement de l'organisme. Elles possèdent, entre autres, des propriétés de régulation de la croissance osseuse, régulant la production des ostéoblastes, qui synthétisent de l'os, travaillent donc en synergie avec les ostéoclastes, qui sont capables de résorber l'os.

Pendant et à la post-ménopause, les taux d'oestrogènes sont au plus bas, entraînant ainsi une diminution de la masse osseuse qui fragilise le squelette. S'installe alors l'ostéoporose. Pour prévenir les effets de cette maladie hormono-dépendante, certaines plantes légumineuses sont utilisées et elles sont appelées les phyto-oestrogènes. Cependant d'autres plantes non légumineuses sont riches en phyto-oestrogènes dont exemple de l'Epimède (*Epimedium brevicornum maxim*), une plante médicinale utilisée en médecine chinoise afin de renforcer

les os. Cette plante est composée de 3 phyto-oestrogènes différents ; l'icariine , la génistéine et la daidzéine. L'ensemble formera l'EPF , Le Phyto-oestrogènes dérivés de l'Epimedium brevicornum maxim., Zhang et *al.*,(2007) ont réalisé une étude randomisée en double aveugle sur 100 femmes ménopausées . Les patientes ont reçu tous les jours soit 4 gélules d'EPF (n = 50) soit des gélules placebo (n = 50) dont l'apparence est identique aux gélules d'EPF. Les deux groupes ont également reçu un apport journalier de 300 mg de calcium. Les effets de l'EPF ont été mesurés en évaluant la densité minérale osseuse (DMO) des patientes au mois 0, 12 et 24. Au niveau du col fémoral, les résultats ont montré que la DMO du groupe placebo a diminué de 1,4% entre le mois 0 et le mois 12. En revanche, la DMO a augmenté de 1,1% entre le début de l'étude et le 12ème mois pour le groupe recevant de l'EPF. Ces résultats se sont montrés encore plus significatifs au 24ème mois.

5. Intérêt des flavonoïdes dans la goutte chronique

La goutte est une maladie chronique caractérisée par le dépôt de cristaux d'acide urique au niveau des articulations, plus particulièrement celle du gros orteil. Cette maladie se traduit par de douloureuses crises d'arthrite durant quelques jours puis les symptômes disparaissent pour plusieurs semaines (**Dalbeth , 2016**).

En condition normale, l'acide urique contenue dans l'organisme se dissout dans le sang pour être filtrée par les reins puis éliminée dans les urines. En condition pathologique, c'est-à-dire en présence d'un fort taux d'acide urique, l'organisme n'arrive plus à éliminer cette molécule qui se transforme en cristaux d'acide urique (**Dalbeth , 2016**).

La goutte est la conséquence directe d'une alimentation trop riche en purines (anchois, harengs, cervelle, ris de veau, haricots sec), en bière, café ou boissons sucrées favorisant une augmentation rapide de la concentration d'acide urique dans le sang. Cette maladie peut être due à un traitement médicamenteux à base de diurétiques de l'anse ou de diurétiques thiazidiques dont le mécanisme d'action bloque la réabsorption de sodium et de chlore entraînant une hypernatrurie, une hyperchlorurie et surtout une augmentation de la réabsorption tubulaire d'urates lorsque le traitement est prolongé(**Pacher., 2006**).

La recherche de molécules piégeuses de radicaux libres n'a alors cessé de s'intensifier. Une variété de nouveaux inhibiteurs de XO, extraits de plantes médicinales, de différentes structures et activités, a alors été découverte dont les composés phénoliques, coumarines et plus particulièrement les flavonoïdes.En 1994,Hanasaki et *al.*, se sont penchés sur la capacité

de 15 flavonoïdes à inhiber à la fois la production d'acide urique et celle du radical superoxyde. En 1998, Cos et al ont confirmé les résultats d'Hanasaki et al, en réalisant une étude de relation structure activité en évaluant le pouvoir inhibiteur de plusieurs flavonoïdes.

6. Activité des flavonoïdes contre les tumeurs

Dès les années 1990, les chercheurs se sont intéressés aux propriétés anti-tumorales des flavonoïdes (Wattenberg, 1992). Les études expérimentales (modèles animaux, lignées cellulaires) et épidémiologiques (essais sur les humains) se sont répandues pour pouvoir mettre en évidence leurs pouvoir anti-cancérigène. Selon, l'étude de Conney et al.,(1999) sur l'administration de thé vert/noir chez des souris atteintes de tumeurs a révélé l'activité anti-tumorale des catéchines. En effet les flavonoïdes ont montré leur pouvoir anti-tumoral sur différents types de cancers tels que les médulloblastomes, les cancers colorectaux, le cancer de l'estomac, des poumons et du sein (**Conney et al.,1999**).

Par ailleurs, Lamy et al .,(2007) ont démontré que les anthocyanines sont capables d'inhiber la migration cellulaire du glioblastome, tumeur primitive du cerveau qui est très agressive

Wenzel et al, ont montré que les flavones sont capables d'induire la mort cellulaire, la différenciation et l'inhibition de la croissance des cellules produites dans le cancer du côlon (**Wenzel et al, 2000**).

Parmi les flavonoïdes les plus actifs sur les cellules tumorales, nous citons la quercétine et la catéchine qui sont très abondantes dans les aliments tels que le thé vert, les pommes, le chocolat, les câpres et la livèche (**Tomofuji et al.,2009**). La quercétine prévient la cancérogenèse, surtout le cancer de la peau et du colon. La présence de 20 % de quercétine dans l'alimentation chez les animaux diminue le cancer du colon et y prévient l'apparition des cryptes anormales. Le mécanisme suggéré est que la quercétine joue le rôle d'un antagoniste des topoisomérases I et II produites par les cellules tumorales (**Tomofuji et al., 2009**).

La catéchine, quant à elle, est un inhibiteur de certaines réactions d'oxydation donnant un ADN anormal, elle inhibe surtout la formation du 8-hydroxydesoxyguanosine (8-OHDG), un marqueur des dommages oxydatifs de l'ADN. La catéchine a été démontrée comme étant plus active que la vitamine E sur les radicaux libres. Elle est très abondante dans le thé sous forme d'épigallocatechingallate (EGCG) (**Pietta , 2000**).

7. Activité des flavonoïdes contre la cardiotoxicité, la peroxydation lipidique et l'atteinte hématologique

Les flavonoïdes sont aussi connus pour avoir un rôle préventif contre la cardiotoxicité, l'inhibition de la peroxydation lipidique et leur capacité à prévenir différentes atteintes hématologiques (**Sadzuka et al., 1997**). En effet, les flavonoïdes apportent une protection contre les radicaux libres en empêchant leur liaison avec les lipides membranaires des cellules ; ce qui se traduit par une diminution du malonyl dialdéhyde (peroxyde lipidique) et par la protection de la composition hématologique en permettant une bonne régénération érythrocytaire et une prévention contre la leucopénie et la thrombopénie observées en présence des radicaux libres (**Chaudhuri et al., 2007**). Les flavonoïdes ont une capacité à capturer et désactiver les radicaux libres. Cette activité antiradicalaire nécessite une structure orthodiphénolique du cycle B des flavonoïdes et une double liaison en C2-C3 conjuguée avec la fonction C4-oxo, responsable de la délocalisation d'électrons (**Siess et al., 2000**).

8. Activité cardioprotectrice des flavonoïdes

Les flavonoïdes sont réputés pour leur effet protecteur sur la santé cardiovasculaire en modifiant plusieurs processus pathologiques qui interviennent dans l'apparition des maladies cardiovasculaires. Parmi ces effets nous pouvons citer :

- L'inhibition de l'oxydation du cholestérol LDL par les radicaux libres, étape initiale importante dans la formation de la plaque d'athérome.
- L'abolition de la tendance des cellules sanguines de petite taille ou plaquettes à se regrouper et à former des caillots sanguins. Cet effet est souvent décrit comme « l'effet aspirine ».
- La régulation des réponses inflammatoires et immunitaires au niveau de la paroi des vaisseaux sanguins qui peut être anormale en cas de maladie cardiovasculaire.
- La régulation du tonus vasculaire ou degré de constriction des petits vaisseaux sanguins qui contribue à l'hypertension (**Ariefdjohan et Savaiano, 2005 ; Ding, 2006**).

9. Intérêt des flavonoïdes contre l'obésité

Certains flavonoïdes sont supposés apporter un intérêt dans le métabolisme lipidique en diminuant la lipidémie. L'effet de quelques flavanones (la naringénine, la naringine, l'hespéridine et l'hespéridine) sur la conversion des préadipocytes en adipocytes, sur une

lignée cellulaire AML-I a été étudié (**Morikawa et al. 2008**). Les deux flavonoïdes sous forme aglycone, à savoir la naringénine et l'hespérétine, ont induit un arrêt de la croissance des cellules entraîné par une apoptose. L'impact de la naringénine sur différentes protéines impliquées dans l'apoptose a été déterminé. Le résultat était que dans les cellules traitées avec ce flavonoïde, les taux de protéines antiapoptotiques (p-Akt, NF- κ B, et Bcl-2) étaient diminués, et ceux de Bad (protéines pro-apoptotiques) augmentés. L'exposition des cellules à la naringénine ou à l'hespérétine durant de courtes périodes a augmenté la taille des gouttes lipidiques dans le cytoplasme. De plus, l'expression de la fatty acid synthase (intervenant dans la synthèse des acides gras) et des PPAR- γ a été augmentée dans les cellules traitées à la naringénine. Ces résultats suggèrent que l'apoptose induite par les flavanones n'intervient pas sur la conversion des pre-adipocytes en adipocytes. De ce fait, les adipocytes sembleraient ne pas être une cible directe pour les activités hypolipémiantes des flavanones (**Morikawa et al., 2008**).

10. Rôle des flavonoïdes dans la protection des neurones

Les flavonoïdes sont en effet connus pour être des agents protecteurs contre la dégénérescence des neurones. Ce rôle a principalement été mis en évidence dans le cas de la maladie de Parkinson. De nombreuses études suggèrent que l'inflammation joue un rôle dans l'apparition de cette maladie. Des chercheurs ont évalué l'effet de la lutéoline, un flavonoïde possédant diverses activités et notamment des effets anti-inflammatoires, sur la diminution du captage de la dopamine et la perte de neurones dans les cultures mésencéphaliques gliales. L'évaluation de la diminution du captage de dopamine a été réalisée, dans l'étude considérée grâce à un test de stimulation au LPS et la perte de neurones par la mesure de l'immuno-réactivité de ceux-ci à la tyrosine- hydroxylase. Les résultats ont montré que la lutéoline a inhibé de manière dose-dépendante la diminution du captage de la dopamine par les neurones et la perte de neurones. De plus, la lutéoline a également inhibé significativement l'activation de la microglie induite et la production excessive du TNF- α (cytokine proinflammatoire), du NO et du superoxyde dans les cultures de neurones mésencéphaliques et les cultures enrichies en microglie, démontrant ainsi que la lutéoline était capable de protéger les neurones des dommages ainsi causés (**Chen et al., 2008**).

Les études récentes sur différents métabolites végétaux ont montré que les flavonoïdes peuvent jouer un rôle clé dans les systèmes enzymatiques et récepteurs du cerveau, exerçant des effets significatifs sur le système nerveux central, comme la prévention de la

neurodégénérescence associée à la maladie d'Alzheimer et à la maladie de Parkinson (**Panche et al., 2015**). Les flavonoïdes sont capables d'inhiber les enzymes, car il existe de solides rapports sur les enzymes inhibitrices telles que l'aldose réductase, XO, la phosphodiesterase, la Ca²⁺ ATPase, la lipoxygénase et la COX dans les maladies neurodégénératives préventives.

À la recherche des flavonoïdes appropriés et nouveaux pour une utilisation thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer (MA). Hu et al. ont conçu une nouvelle série de flavonoïdes, les ont évalués et découvert de puissants inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AChE). La plupart d'entre eux ont montré des activités inhibitrices plus puissantes que la rivastigmine, un médicament contre la MA. En outre, il a été mentionné que le squelette des isoflavones serait un modèle structurel prometteur pour le développement de nouveaux inhibiteurs de l'AChE (**Khan MT, 2009**).

Cependant les activités inhibitrices de l'AChE et de la butyrylcholinestérase (BChE) de quatre dérivés flavonoïdes ont été examinées dont la quercétine, la rutine, le kaempférol galactoside et la macluraxanthone. Sur les quatre flavonoïdes, la macluraxanthone a montré une inhibition concentration-dépendante de l'AChE et de la BChE. Un certain nombre de flavonoïdes ont été étudiés également, pour réduire la production d'Aβ d'Alzheimer (**Khan MT, 2009**).

11. Rôle des flavonoïdes dans la protection oculaire

Le stress oxydant induit par les rayons ultraviolets (UV) joue un rôle important dans la progression de la cataracte. Certains flavonoïdes, comme la fisétine, ont été examinés pour leur effet protecteur contre le stress oxydant induit par les UV dans des cellules épithéliales de la lentille (SRA01/04). Les cellules ont été exposées à différentes intensités d'UVB, et ont été cultivées avec des concentrations croissantes de fisétine. La viabilité des cellules ainsi que le stress oxydant (cytométrie de flux) ont été alors mesurés. Aussi, la translocation du NF-kappaB, impliquée dans les mécanismes inflammatoires, a été suivie par immunocytochimie. Enfin, l'expression des protéines NF-kappaB/p65, IkappaB et MAPK (mitogen activated protein kinase) a été également mesurée (**Yao et al., 2008**). La fisétine a inhibé d'une part, l'activation et la translocation des NF-kappaB/p65 induite par les UVB, et ce via l'inhibition de la dégradation et de l'activation du IkappaB. Et d'une autre part la phosphorylation de

plusieurs protéines de la famille des MAPK (P38 et c-Jun N-terminal kinase (JNK)) induite par les UVB (Yao *et al.*, 2008).

Les flavonoïdes, et principalement la fisétine, pourraient donc permettre de limiter le stress oxydant induit par les rayons UV, ainsi que l'activation des NF-kappaB et MAPK dans les cellules épithéliales de la lentille oculaire humaine, suggérant ainsi un potentiel effet protecteur vis-à-vis de l'apparition de la cataracte (Yao *et al.*, 2008).

12. Intérêt des flavonoïdes contre les inflammations

Une inflammation est une défense immunitaire du corps contre une agression (infection, brûlure, allergie) qui se manifeste par un œdème, rougeur, sensation de chaleur et une douleur (Silva *et al.*, 1994).

Les mastocytes sont des cellules qui participent aux réactions allergiques et à l'inflammation en sécrétant des médiateurs inflammatoires comme l'histamine et des cytokines pro-inflammatoires. L'action pharmacologique des flavonoïdes suggère qu'ils pourraient présenter un intérêt dans le traitement des désordres allergiques en sous-régulant ces mastocytes (Park *et al.*, 2008).

En effet, une étude portée sur l'astragaline, la fisétine, le kaempferol, la myricétine, la quercétine et la rutine, sur les réactions inflammatoires allergiques induites par les mastocytes a permis de constater que toutes ces molécules, hormis l'astragaline, inhibaient la sécrétion de l'histamine. Les cinq flavonoïdes actifs ont également inhibé la hausse du taux de calcium intracellulaire.

En effet, la fisétine, la quercétine et la rutine diminuent l'expression et la production du TNF- α , de l'IL-1- β , de l'IL-6 et de l'IL-8. La myricétine, quant à elle, diminue celles du TNF- α et de l'IL-6 seulement (Park *et al.* 2008).

En outre, les flavonoïdes sont capables de moduler l'activité enzymatique de l'acide arachidonique (AA), acide gras produit dans le cadre d'une inflammation. Lorsque les flavonoïdes ont été testés contre le métabolisme de l'AA, nombre d'entre eux se sont révélés efficaces dans l'inhibition des enzymes métabolisantes de l'AA (Kim HP, 2004) (Figure 18) : la phospholipase A2 (PLA2), la cyclo-oxygénase (COX), la lipoxygénase (LOX) ainsi que la prostaglandine endoperoxyde hydrogène synthase (PGHS)

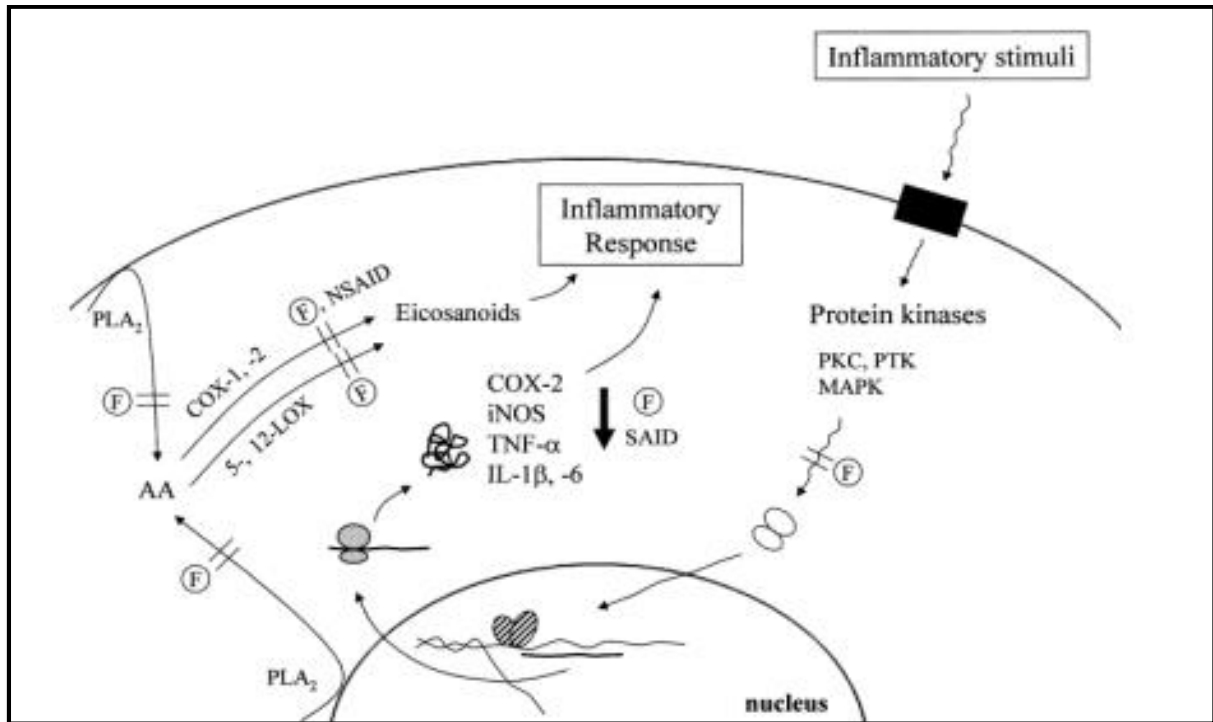


Figure 18 : Mécanisme d'action suggéré des flavonoïdes sur le cycle de l'inflammation
(Kim HP, 2004)

F = flavonoïde, **NSAID** = Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien, **SAID** = Anti-Inflammatoire Stéroïdien, « = » et $\bar{\text{ }}$ signifient respectivement : inhibition de l'enzyme et régulation négative de l'expression de l'enzyme.

13. Effet protecteur vasculaire

Au cours de la dernière décennie, il y a eu une résurgence de l'intérêt porté pour les flavonoïdes en raison des liens possibles avec la prévention des maladies cardiovasculaires. On pense que ces composés naturels peuvent protéger les tissus contre les RLO (Radicaux Libres dérivés de l'Oxygène). Une production accrue de RLO provoque des lésions tissulaires impliquées dans différentes pathologies telles que l'athérosclérose.

L'athérosclérose joue un rôle important dans le développement de maladies coronariennes ainsi que les accidents vasculaires cérébraux (AVC). Cette maladie est caractérisée par l'accumulation de corps gras (essentiellement le mauvais cholestérol lié à la présence de lipoprotéines de basse densité (LDL) au sein d'une artère). Cette accumulation va former une plaque d'athérome qui, à terme, risque de provoquer un rétrécissement, gênant le passage du sang et l'apport en oxygène à l'organe que l'artère irrigue. Une hypothèse majeure suggère que l'apport d'antioxydants alimentaires chez les personnes à risque pourrait retarder voire

éviter l'accumulation de LDL dans les artères du corps humain. Cette hypothèse fournit une stratégie prometteuse dans la prévention de l'athérosclérose et, par conséquent, l'apparition de maladies coronariennes (**Hollman, 1996**).

A l'heure actuelle, plusieurs dizaines de médicaments composés de fraction flavonoïque (à base d'Hespéridine ou de Rutine) sont présents sur le marché pour leur rôle protecteur des capillaires sanguins et la leur stimulation de la circulation sanguine ainsi que la lutte contre l'altération des vaisseaux capillaires.

14. Flavonoïdes comme remède

Les flavonoïdes rentrent dans la composition de divers remèdes citant le « DAFLON 1000 mg », contenant 10 pour cent des flavonoïdes exprimés en hespéridine, utilisé pour le traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire. Ainsi que le « FLAVONOÏDES MYLAN 500mg », dont le principe actif sont les flavonoïdes micronisés, composés de diosmine et de flavonoïdes exprimés en hespéridine, utilisé dans le cas d'insuffisance veineuse des membres inférieurs. Notant aussi la « Crème Anti-âge Aux Flavonoïdes », utilisée pour le soin stimulant pour les peaux matures et le soin du visage et du cou, en améliorant l'élasticité et la réduction des rides et empêche le dessèchement et stimule le renouvellement cellulaire (**Base de Données Publique des Médicaments**).

L'usage des flavonoïdes est à éviter chez les femmes enceintes et celles qui allaitent, les enfants, les personnes qui prennent des médicaments anticoagulants ou qui souffrent d'hypertension (pression artérielle forte) (**Base de Données Publique des Médicaments**).

De plus certaines plantes très riches en flavonoïdes, comme le thé, le café ou le cacao, contiennent de la caféine. Une consommation trop élevée de ces aliments expose aux effets indésirables, comme les palpitations, insomnie ou Nervosité. Enfin, la richesse du vin rouge en flavonoïdes ne doit pas faire oublier la toxicité de l'alcool (**Hodgsonet al., 2014**)

Conclusion

Les flavonoïdes sont largement répartis dans le règne végétal et leur incorporation dans une alimentation équilibrée peut contribuer à la prévention des maladies chroniques

Cependant, il existe plusieurs propriétés non étudiées des flavonoïdes sur l'organisme humain.

L'absence d'études cliniques convaincantes sur l'efficacité de ces derniers, des recherches supplémentaires sont donc indispensables pour connaître leurs propriétés ainsi que leurs efficacités sur la santé humaine

Références bibliographiques

A

- **Abedini A. (2013).** Evaluation biologique et phytochimique de substances naturelles d'*hyptis atrorubens* poit (Lamiaceae).sélectionnée par un criblage d'extraits de 42 plants, [thèse de doctorat].Université Lille 2, France, p:54.
- **Ajdžanović V., Jakovljević V., Milenković D., Konić-Ristić A., Živanović J., Jarić I., et Milošević V. (2015).** Positive effects of naringenin on near-surface membrane fluidity in human erythrocytes. *Acta Physiologica Hungarica*, 102(2) :131–136. doi:10.1556/036.102.2015.2.
- **Alara O. R., Abdurahman N. H., et Ukaegbu C. I. (2021).** Extraction of phenolic compounds: A review. *Current Research in Food Science*, 4 :200–214. doi:10.1016/j.crfs.2021.03.011.
- **Alejo-Armijo A., Salido, S. et Altarejos J. (2020).** Synthesis of A-type Proanthocyanidins and their Analogues. A Comprehensive Review. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 68(31):8104-8118. doi:10.1021/acs.jafc.0c03380.
- **Amic D., Davidovic-Amic D., Beslo D., Rastija V., Lucic B., et Trinajstić N.(2007).** SAR and QSAR of the Antioxidant Activity of Flavonoids. *Current Medicinal Chemistry*, 14(7):827-45.
- **Anthony W. Maresso., Olaf Schneewind.(2008).** La sortase comme cible de la thérapie anti-infectieuse, 60(1):128-41.
- **Ariefdjohan MW., Savaiano DA.(2005).** Chocolate and cardiovascular health: is it too good to be true? *Nutrition. Reviews*, 63 (12-1): 427-30.
- **Azuma K., Ippoushi K., Ito H., Higashio H., et Terao J. (2002).** Combination of Lipids and Emulsifiers Enhances the Absorption of Orally Administered Quercetin in Rats . *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(6) :1706-1712. doi:10.1021/jf0112421
- **Azuma K., Ippoushi K., Ito H., Horie H., et Terao J. (2003).** Enhancing Effect of Lipids and Emulsifiers on the Accumulation of Quercetin Metabolites in Blood Plasma after the Short-term Ingestion of Onion by Rats. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 67(12) :2548–2555. doi:10.1271/bbb.67.2548.

B

- **Balasundram N., Sundram K., Samman S .(2006).** Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products :antioxidant activity, occurrence, and potential uses. *Food chemistry*, 99(1) :191-203.
- **Barouki R.(2006).** Stress oxydant et vieillissement. *Medecine/sciences.*; 22(3): 266-272.
- Base de données publique des médicaments <https://base-donnee-publique.medicaments.gouv.fr> (consulté le 11 juillet 2023)
- **Basile A., Giordano S., Lopez Saez JA., et Cobianchi BC.(1999).** Antibacterial activity of pure flavonoids isolated from mosses. *Phytochemistry*, 2 (8): 1419-82.
- **Biesaga M. (2011).** Influence of extraction methods on stability of flavonoids. *Journal of Chromatography A*, 1218(18) :2505–2512. doi:10.1016/j.chroma.2011.02.059.
- **Bordenave N., Hamaker B. R., et Ferruzzi M. G. (2014).** Nature and consequences of non-covalent interactions between flavonoids and macronutrients in foods. *Food and Function.*, 5(1) :18–34. doi:10.1039/c3fo60263j.
- **Borghetti G.S et al.(2009)** .Quercetin/Beta-cyclodextrine solid complexes prepared in aqueous solution followed by spray-drying or by physical mixture. *AAPS PharmSciTech*, 10(1):235-242.
- **Boumendjel A., Mariette A-M., Bresson-Rival D., et Perrier E.(2003).** Hesperitin Esters: Highly Stable Flavanones with Both Free Radical Scavenging and Anti-Elastase Activities. *Pharmaceutical Biology*, 41(7):546-549.

C

- **Cassidy A., et Minihane A-M.(2016).** The role of metabolism (and the microbiome) in defining the clinical efficacy of dietary flavonoids. *American Journal Clinical Nutrition*, 105(1) :10-22.
- **Chávez-González M. L., Sepúlveda L., Verma D. K., Luna-García H. A., Rodríguez-Durán L. V., Ilinan A., et Aguilar C. N. (2020).** Conventional and Emerging Extraction Processes of Flavonoids. *Processes*, 8(4),434. doi:10.3390/pr8040434.

- **Chen HQ., Jin ZY., Wang XJ., Xu XM., Deng L., et Zhao JW.(2008).** Luteolin protects dopaminergic neurons from inflammation-induced injury through inhibition of microglial activation. *Neuroscience. Letters*, 448 (2): 175-9.
- **Conney AH., Lu Y-P., Lou Y-R., Xie J-G., et Huang M-T.(1999).** Inhibitory Effect of Green and Black Tea on Tumor Growth. *Experimental Biology and Medicine*, 220(4):229-33.
- **Corcoran M. P., McKay D. L., et Blumberg, J. B. (2012).** Flavonoid Basics: Chemistry, Sources, Mechanisms of Action, and Safety. *Journal of Nutrition in Gerontology and Geriatrics*, 31(3) : 176–189. doi:10.1080/21551197.2012.698219 .
- **Cos P., Ying L., Calomme M., Hu JP., Cimanga K., Van Poel B., et al(1998).** Structure–Activity Relationship and Classification of Flavonoids as Inhibitors of Xanthine Oxidase and Superoxide Scavengers. *Journal of Natural Products*, 61(1):71-6.
- **Cushnie T.T., et Lamb, A. J. (2005a).** Antimicrobial activity of flavonoids. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 26(5), 343– 356.

D

- **Dalbeth N., Merriman TR., et Stamp LK.(2016).** Gout. *The Lancet*, 388(10055):2039-52.
- **Das a.b., goud v. v., das c.(2019).** Phénolic compounds as functional ingredients in beverages .Value added ingredients and Enrichements of beverages, (14): 285-323.
- **Delattre J, Théron P, Bonnefont-Rousselot D.(2005b).** Espèces réactives de l’oxygène, antioxydants et vieillissement. In : Delattre J, Beaudoux JL, Bonnefont- Rousselot D. Radicaux libres et stress oxydant : aspects biologiques et pathologiques. Lavoisier édition TEC et DOC éditions médicales internationales, 281-351.
- **Delbosc S., Cristol, J. P., Descomps B., Chénard J., et Sirois, P. (2001).** De l’oxygène à l’anion superoxyde. Peut-on moduler la NADPH oxydase ? *Journal de La Société de Biologie*, 195(4), 401–411. doi:10.1051/jbio/2001195040401.
- **Ding EL., Hutfless SM., Ding X., et Girotra S.(2006).** Chocolate and prevention of cardiovascular disease: A systematic review. *Nutrition and Metabolism*, (3): 2.

- **Dragsted LO., Strube M., et Larsen JC.(1993).** Cancer-Protective Factors in Fruits and Vegetables: Biochemical and Biological Background. *Pharmacology Toxicology*,72(s1):116-35.
- **Dupas C.(2005).**l'influence des proteines laitieres sur le pouvoir antioxydant et la biodisponibilité des polyphénols de café . thèse de doctorat .Ecole nationale superieure des industries agricoles et alimentaires,France, p78.
- **Durackova Z ., Djrolo F., Hougbe H., Avode G., Attoulou V., Addra B., Kodjoh N., et Avimadj M.(2008).** Oxidants, Antioxidants and Oxidative stress. *Mitochondrial medicine*. Gvozdjakova A (ed): 19-43.

E

- **Egert S., Tereszczuk J., Wein S., Müller M. J., Frank J., Rimbach G., et Wolfram S. (2013).** Simultaneous ingestion of dietary proteins reduces the bioavailability of galloylated catechins from green tea in humans. *European Journal of Nutrition*, 52(1) : 281–288. doi:10.1007/s00394-012-0330-8.
- **Elkali M., Benathmane F et Salmani KH.(2020).**Screening phytochimique et biologique,[mémoire de fin d'étude],Université Mouhamed Boudiad-M'sila,Algerie,p :3
- **Enaud ;(2004).**Fonctionnalisation enzymatique de composés phénoliques :synthèse d'esters aromatiques de flavonoïdes glycosylés catalysées par la lipase B de *condida antarctica*, thèse de doctorat.Université de lorraine,France, P 21.

F

- **Falcone Ferreyra M. L., Rius S. P., et Casati, P. (2012).** Flavonoids: biosynthesis, biological functions, and biotechnological applications. *Frontiers in Plant Science*,3. doi:10.3389/fpls.2012.00222;(2012).

G

- **Garrel C., Ceballos-Picot I., Germain G ., et Al-Gubory KH.(2007).** Oxidative stressinducible antioxidant adaptive response during prostaglandin F2alpha-induced luteal cell death in vivo. *Free radical research*, 41: 251-259.
- **Ghedira K.(2005).** Les flavonoides : structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique .phytothérapie ,4 :162-169. doi :10.1007/s10298-005-0096-8.

- **Gonçalves O. H., Mooreira T.F.M., Oliveira D . A., Bracht. L et al .(2020).** Antioxidant Activity of Encapsulated Extracts and Bioactives from Natural Sources,26(31) :3847-3861.

H

- **Halbwirth H.(2010).**The creation and Physiological Relevance of Divergent Hydroxylation Patterns in the Flavonoid Pathway. International Journal of Molecular Science,11(2) : 595-621.
- **Han X., Shen T., Lou H (2007).** Dietary polyphenols and their biological significance. International journal of molecular sciences, 8(9) :950-988.
- **Hanasaki Y., Ogawa S., et Fukui S.(1994).** The correlation between active oxygens scavenging and antioxidative effects of flavonoids. Free Radical Biology and Medicine,16(6):845-50.
- **Herrero M., Plaza M., Cifuentes A., et Ibáñez E. (2012).** Extraction Techniques for the Determination of Phenolic Compounds in Food. Comprehensive Sampling and Sample Preparation, p 159–180. doi:10.1016/b978-0-12-381373-2.00132-0.
- **Heut R. (1962).** Les flavonoides d'agrumes. Revue de la Recherche Agronomique Marocaine, Ministère de l'Agriculture, Royaume du Maroc .Al awamia, 17(3) :251-256.
- **Hodgson J.M., Croft K.D., Woodman R.J.(2014).** Effect of vitamin E, vitamin C and polyphenols on the rate of blood pressur variation: results of two randomized controlled trials. British journal of nutrition,112(9):1551-1561.
- **Hollman., Hertogt., et Katan.(1996).** Role of dietetary flavonoids in protection against cancer and coronary heart disease. Biologically active Components Food.
- **Huntley AL.(2007).** Grape flavonoids and menopausal health. Menopause International,13(4):165-9.
- **Huntley AL.(2009).** The health benefits of berry flavonoids for menopausal women: Cardiovascular disease, cancer and cognition. Maturitas, 63(4):297-301.

J

- **Jabbari M., Khosravi N., Feizabadi M., et Ajloo, D. (2017).** Solubility temperature and solvent dependence and preferential solvation of citrus flavonoid naringin in aqueous DMSO mixtures: an experimental and molecular dynamics simulation study. Royal Society of Chemistry Advances.7(24) :14776–14789. doi:10.1039/c7ra00038c.

- **Jan s., et abbas n. (2018).** Chemistry of himalayan phytochemicals.Himalayan phytochemicals, 121-166. doi:10.1016/b978-0-08- 102227-6.00004-8.

K

- **Kalaiselvan V., Kalaivani M., Vijayakumar A., Sureshkumar K., Venkateskumar K. (2010).**Current knowledge and future direction of research on soy isoflavones as therapeutic agents. *Pharmacognosy Reviews*,4(8):111-117. doi: 10.4103/0973-7847.70900.
- **Keogh J. B., McInerney J., et Clifton P. M. (2007).** The Effect of Milk Protein on the Bioavailability of Cocoa Polyphenols. *Journal of Food Science*, 72(3) :230–233. doi:10.1111/j.1750-3841.2007.00314.x
- **Khan MT., Orhan I., et Enol SS (2009)** Cholinesterase inhibitory activities of some flavonoid derivatives and chosen xanthone and their molecular docking studies. *Chemico- Biological Interactions*, 181, 383–389.
- **Kim HP., Son KH., Chang HW., et Kang SS.(2004).** Anti-inflammatory Plant Flavonoids and Cellular Action Mechanisms. *J Pharmacol Sci*, 96(3):229-45.
- **Krief S. (2003).**Metabolites secondaires des plantes et comportement animals, [thèse de doctorat], Museum National d’histoire naturelle Paris, France .p :8
- **Kuster RM., Arnold N., et Wessjohann L.(2009).** Anti-fungal flavonoids from *Tibouchina grandifolia*. *Biochemical. Systematics and Ecology*, 37 (1): 63-5.

L

- **Lamy S., Lafleur R., Bédard V., Moghrabi A., Barrette S., Gingras D., et al.(2007).** Anthocyanidins inhibit migration of glioblastoma cells: Structure-activity relationship and involvement of the plasminolytic system. *Journal of Cellular Biochemistry*, 100(1):100-11.
- **Li BQ., Fu T., Dongyan Y., Mikovits JA., Ruscetti FW., et Wang JM.(2000).** Flavonoid Baicalin Inhibits HIV-1 Infection at the Level of Viral Entry. *Biochemical and Biophysical Research Communication*, 276(2):534-8.
- **Li BQ., Fu T., Yan YD., Baylor NW., Ruscetti FW., et Kung HF.(1993).** Inhibition of HIV infection by baicalin--a flavonoid compound purified from Chinese herbal medicine. *Cellular and Molecular Biology Research*, 39(2):119-2.

- **Liu W.-N., Shi J., Fu Y., et Zhao X.-H. (2019).** The Stability and Activity Changes of Apigenin and Luteolin in Human Cervical Cancer Hela Cells in Response to Heat Treatment and Fe²⁺/Cu²⁺ Addition. *Foods*, 8(8): 346. doi:10.3390/foods8080346.
- **Liu Y., Qian J., li J., et al. (2022).** .hydroxylation decoration patterns of flavonoids in horticultural crops :chemistry,bioactivity,and biosynthesis . *Horticulture Research* , vol 9 .
- **Lorenz M., Jochmann N., von Krosigk A., Martus P., Baumann G., Stangl K., et Stangl V.(2006).** Addition of milk prevents vascular protective effects of tea. *European Heart Journal*, 28(2) : 219–223. doi:10.1093/eurheartj/ehl442.
- **Lee S. J., Kim J.-C., Kim M. J., Kitaoka M., Park C. S., Lee S. Y., Park, K. H. (1999).** Transglycosylation of Naringin by *Bacillusstearothermophilus*Maltogenic Amylase To Give Glycosylated Naringin. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 47(9), 3669–3674. doi:10.1021/jf990034u.

M

- **Mac Laren D.(2007).** Advances in sports and exercise science series. In: Close GL, Mc Ardle F. (Eds). *Nutrition and Sport. Antioxidants and free radicals.* Chapter 8. Elsevier, 153-75.
- **Majee c., Mazumder R., choudhary N.A.(2023).** An insight into the hepatoprotective Activity and Structure-activity Relationships of flavonoïds.Medicinal chemistry,23(2) : 131-149. doi:10.2174 /1389557522666220602141142.
- **Manach C., Scalbert A., Morand C., Rémésy C., et Jiménez L. (2004).** Polyphenols: food sources and bioavailability. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79(5), 727–747. doi:10.1093/ajcn/79.5.727.
- **Marston A., et Hostettmann k. (2006).** separation and quantification of flavonoids. in flavonoids: chemistry, biochemistry, and applications. crc press, boca raton, fl, usa.
- **Morikawa K., Nonaka M., Mochizuki H., Handa K., Hanada H., et Hirota K.(2008).** Naringenin and hesperetin induce growth arrest, apoptosis, and cytoplasmic fat deposit in human preadipocytes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56 (22): 11030-11037.
- **Mullen W., Borges G., Donovan J. L., Edwards C. A., Serafini M., Lean M. E., et Crozier A. (2009).** Milk decreases urinary excretion but not plasma pharmacokinetics of cocoa flavan-3-ol metabolites in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 89(6) : 1784–1791. doi:10.3945/ajcn.2008.27339.

O

- **Ortuno A., Baidez A., Gomez P., Arcas MC., Porrás I., Garcia-Lidon A., et Del Rio JA.(2006).** Citrus paradisi and Citrus sinensis flavonoids: Their influence in the defence mechanism against *Penicillium digitatum*. Food Chemistry, 98 (2): 351-8.

P

- **Pacher P.(2006).** Therapeutic Effects of Xanthine Oxidase Inhibitors: Renaissance Half a Century after the Discovery of Allopurinol. Pharmacological Reviews, 58(1):87-114.
- **Pakade V., Cukrowska E., et Chimuka L. (2013).** Metal and flavonol contents of Moringa oleifera grown in South Africa. South African Journal of Science, 109(3/4):1–7. doi:10.1590/sajs.2013/835.
- **Panche A., Chandra S., Diwan A., et al.(2015).** Alzheimer's and current therapeutics: a review. Asian Journal of Pharmacology and Clinical Research, (8): 14–19.
- **Panche N., Diwan A.D., et Chandra S.R. (2016).** Flavonoids. Journal of Nutritional Science, 5, e47 : p 2.
- **Park HH., Lee S., Son HY., Park SB., Kim MS., Choi EJ., Singh TS., Ha JH., Lee MG., Kim JE., Hyun MC., Kwon TK., Kim YH., et Kim SH.(2008).** Flavonoids inhibit histamine release and expression of proinflammatory cytokines in mast cells. Archive of Pharmacal Research, 31(10): 1303-1311.
- **Pasquier C.(1995).** Stress oxydatif et inflammation. Review Francophone des Laboratoires, (276):87-92.
- **Pietta PG.(2000).** Flavonoids as antioxidants. Journal of Natural Products, 63 (7), 1035-1042

R

- **Raj N., Sripal R., Chaluvadi M., and Sripal R., Krishna D.(2001).** Bioflavonoids classification, pharmacological, biochemical effects and therapeutic potential. *Indian Journal of Pharmacology*.33:2-16.
- **Richard J., Benoit J.P.(2000).** Microencapsulation. <http://www.Techniques-ingenieur.fr> (consulté le 3Juin 2023).
- **Rusznayák S., et Szent-Györgyi A.(1936).** Vitamin P: Flavonols as Vitamins. *Nature*, 138(3479):27.

S

- **Sadzuka Y., Sugiyama T., Shimoi K., Kinae N., et Hirota S.(1997).** Protective effect of flavonoids on doxorubicin induced radiotoxicity. *Toxicology Letters*, 92(1): 1-7.
- **Salehi B., Sharifi-Rad J., Cappellini F., et al .(2020).** The Therapeutic Potential of Anthocyanins: Current Approaches Based on Their Molecular Mechanism of Action. *frontiers in pharmacology*. *Frontiers in Pharmacology*, 11: 1300.
- **Shen N., Wang T., Gan Q., Liu S., et Wang L., Jin B. (2022) .** Plant flavonoids :distribution , biosynthesis, and antioxidant activity , *Food Chemistry*, 30 ;383 :132531.
- **Simons A. L., Renouf M., Hendrich S., et Murphy P. A. (2005).** Human Gut Microbial Degradation of Flavonoids: Structure–Function Relationships. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(10), 4258–4263. doi:10.1021/jf0500177.
- **Smith G. J., Thomsen S. J., Markham K. R., Andary C., et Cardon D. (2000).** The photostabilities of naturally occurring 5-hydroxyflavones, flavonols, their glycosides and their aluminium complexes. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 136(1-2) : 87–91. doi:10.1016/s1010-6030(00)00320-8.
- **Symonowicz M., et Kolanek M.(2012).** Flavonoids and their properties to form chelate complexes. *Biotechnology and Food Sciences*, 76 (1) :35-41.

T

- **Tommasini S., Raneri D., Ficarra R., Calabrò M. L., Stancanelli R., et Ficarra P. (2004).** Improvement in solubility and dissolution rate of flavonoids by complexation with 6- cyclodextrin. *journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 35(2), 379-387. doi:10.1016/S0731- 7085(03)00647-2.

V

- **Van Duynhoven, J., Vaughan, E. E., Jacobs, D. M., A. Kemperman, R., van Velzen, E. J. J., Gross, G., ... Van de Wiele, T. (2010).** Metabolic fate of polyphenols in the human superorganism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108:4531–4538. doi:10.1073/pnas.1000098107.
- **Van Hoorn D.E., Nijveldt R.J., Van Leeuwen P.A.M., Hofman Z., M'Rabet L., De Bont D.B.A., et Van Norren K.(2002).** Accurate prediction of xanthine oxidase inhibition based on the structure of flavonoids.*Eur Journal of Pharmacology*, 451(2):111-118. doi: 10.1016/s0014-2999(02)02192-1.
- **Verlangieri AJ., Kapeghian JC., el-Dean S., et Bush M.(1985).** Fruit and vegetable consumption and cardiovascular mortality. *Medical Hypotheses*, 16(1):7-15.

W

- **Wattenberg LW.(1992).** Inhibition of Carcinogenesis by Minor Dietary Constituents. *Cancer Research*, 52 :2085-2091.
- **Wenzel U., Kuntz S., Brendel MD., et Daniel H.(2000).** Dietary Flavone Is a Potent Apoptosis Inducer in Human Colon Carcinoma Cells. *Cancer Resea*, 60(14):3823-3831.

Y

- **Yao K., Zhang L., Zhang Y., Ye P., et Zhu N.(2008).** The flavonoid, fisetin, inhibits UV radiationinduced oxidative stress and the activation of NF-kappaB and MAPK signaling in human lens epithelial cells. *Molecular. Vision*, 14: 1865-71.

Z

- **Zhang Y., Butelli E., et Martin C. (2014).** Engineering anthocyanin biosynthesis in plants. *Current Opinion in Plant Biology*, 19:81–90. doi:10.1016/j.pbi.2014.05.011.

- **Zhang G., Qin L., et Shi Y.(2007).** Epimedium-Derived Phytoestrogen Flavonoids Exert Beneficial Effect on Preventing Bone Loss in Late Postmenopausal Women: A 24-Month Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Trial. *Journal Bone and Mineral Research*, 22(7):1072-1079.
- Base de données publique des médicaments <https://base-donnee-publique.medicaments.gouv.fr> (consulté le 11 juillet 2023)

Résumé

Les flavonoïdes constituent une classe de composés bioactifs présents dans de nombreux aliments d'origine végétale tels que les fruits, les légumes, les herbes et le thé, leur consommation régulière a été associée à de nombreux bienfaits pour la santé. Ce mémoire se propose d'examiner les effets des flavonoïdes sur l'organisme humain. Cette étude nous a permis de mettre l'accent sur leurs propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, anticancéreuse et cardio-protectrice. Une attention particulière est accordée aux différents groupes de flavonoïdes, ainsi qu'aux étapes d'absorption, de métabolisme, de stockage et d'excrétion, afin de mieux comprendre leur biodisponibilité dans l'organisme. Les flavonoïdes offrent un potentiel prometteur pour la santé humaine, et leur incorporation dans une alimentation équilibrée peut contribuer à la prévention des maladies chroniques. Cependant, il est important de noter que les résultats des études peuvent varier en fonction des types de flavonoïdes étudiés, des doses utilisées et des interactions avec d'autres composés. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes d'action, la sécurité et l'efficacité des flavonoïdes dans différentes conditions de santé.

Mots clés : Flavonoïdes, composés bioactifs, antioxydants, anti inflammatoires, anticancéreux, cardio-protecteurs, alimentation

Abstract

Flavonoids are a class of bioactive compounds found in many plant-based foods such as fruits, vegetables, herbs, and tea, and their regular consumption has been associated with numerous health benefits. This thesis aims to examine the effects of flavonoids on the human body. This study has allowed us to focus on their antioxidant, anti-inflammatory, anticancer, and cardio-protective properties. Special attention is given to different groups of flavonoids, as well as the stages of absorption, metabolism, storage, and excretion, in order to better understand their bioavailability in the body. Flavonoids offer promising potential for human health, and their incorporation into a balanced diet can contribute to the prevention of chronic diseases. However, it is important to note that study results can vary depending on the types of flavonoids examined, the doses used, and interactions with other compounds. Further research is needed to better understand the mechanisms of action, safety, and effectiveness of flavonoids in different health conditions.

Keywords: Flavonoids, bioactive compounds, antioxidants, anti-inflammatory, anticancer, cardio-protective, diet.