

## Article original

### Pharmacologie

# Polyphénols végétaux, sources, utilisations et potentiel dans la lutte contre le stress oxydatif

T. Hennebelle, S. Sahpaz, F. Bailleul

Laboratoire de Pharmacognosie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, BP 83, 59006 Lille Cedex, France  
e-mail : fbailleu@phare.univ-lille2.fr

**Résumé :** Les polyphénols, groupe de molécules de structures variées, trouvent d'ores et déjà une large utilisation en phytothérapie. Pour autant, leur connaissance est encore imparfaite. Ils suscitent actuellement beaucoup d'intérêt en raison du bénéfice qu'ils pourraient apporter en termes de prévention des maladies liées au vieillissement : infarctus du myocarde, cancers, maladies neurodégénératives. Mais on continue de s'interroger sur le réel impact de leur action anti-oxydante sur la santé humaine, et leur biodisponibilité elle-même est encore mal élucidée. C'est pourquoi des études, tant pharmacologiques que cliniques, sont encore nécessaires.

**Mots-clés :** Polyphénols, phytothérapie, peroxydation lipidique, espèces réactives de l'oxygène, antioxydants, alimentation.

**Abstract:** Polyphenols, a group of structurally heterogeneous compounds, have been widely used in phytotherapy for a long time. Nevertheless their knowledge is not yet satisfying. A lot of attention has recently been drawn by their possibly beneficial use in the prevention of age-associated morbidity: myocardial infarction, cancer, neurodegenerative disease. But questions about the real interest of their antioxidant action for human health still remain, and their bioavailability has not been well established. Therefore, pharmacological experiments and clinical trials must be carried on.

**Keywords:** Polyphenols, phytotherapy, lipid peroxydation, oxygen reactive species, antioxidants, food intake.

### « Polyphénols » : une seule dénomination pour une multitude de structures

L'appellation « polyphénols » ou « composés phénoliques » regroupe un vaste ensemble de plus de 8 000 molécules,

divisées en une dizaine de classes chimiques, qui présentent toutes un point commun : la présence dans leur structure d'au moins un cycle aromatique à 6 carbones, lui-même porteur d'un nombre variable de fonctions hydroxyles (OH). Les représentants les plus nombreux (plus de 5 000 molécules isolées) et les plus connus en sont les « flavonoïdes ». Sous cette qualification un peu abusive se cachent en fait trois familles de molécules de structures voisines : les flavonoïdes *stricto sensu*, pigments végétaux jaune-orangé (leur nom venant du mot latin *flavus* : jaune), les anthocyanes, composés de couleur rouge à violet et un groupe de tanins, les proanthocyanidines, molécules incolores et très hydrosolubles [7]. Néanmoins, de nombreuses autres structures existent, tels que les acides phénols (dérivés de l'acide cinnamique, par exemple), tanins hydrolysables, coumarines, lignanes, quinones et autres phloroglucinols. Il est à noter que certains composés appartenant à ces groupes chimiques ne comportent en fait aucun hydroxyle libre, de même qu'on peut signaler la présence de fonctions phénoliques chez des composés naturels appartenant à d'autres groupes phytochimiques (terpènes, alcaloïdes...) [14]. Cette grande variété structurale annonce une certaine difficulté à connaître l'intérêt des polyphénols en tant que tels : quelles propriétés viennent de la nature polyphénolique d'une molécule et que doit-on aux particularités structurales de chaque molécule ?

### Principales sources et utilisations actuelles des polyphénols

Les éventuels bénéfices que pourraient apporter à la santé humaine les polyphénols intéressent particulièrement deux domaines : la phytothérapie – puisque l'explication de l'efficacité supposée de nombreuses plantes médicinales repose en tout ou partie sur la présence de composés phénoliques dans ces plantes – et l'hygiène alimentaire, de plus en plus d'études indiquant que les polyphénols pourraient diminuer le risque de survenue d'un certain nombre de pathologies,

en particulier celles liées au vieillissement et aux lésions oxydatives (cancers, maladies cardiovasculaires ou neurodégénératives) [10]. En phytothérapie, même si certaines indications sont communes à plusieurs classes (les propriétés vasculoprotectrices, sont par exemple aussi bien attribuées aux flavonoïdes qu'aux anthocyanes, tanins et autres coumarines), chaque classe chimique semble être utilisée pour des bénéfices spécifiques [2, 17]. Ainsi les **flavonoïdes** les plus utilisés sont, d'une part ceux provenant du ginkgo (*Ginkgo biloba* L.), qui participent à la lutte contre la sénescence cérébrale et ses conséquences (altération de la mémoire, confusion...) et, d'autre part, les citroflavonoïdes (flavonoïdes provenant de divers *Citrus*) et le rutoside (extrait de *Sophora japonica* L.), qui sont utilisés dans le traitement des troubles liés à la fragilité capillaire (insuffisance veino-lymphatique, crise hémorroïdaire). Mais on attribue également aux flavonoïdes des propriétés neurosédatives (passiflore, *Passiflora incarnata* L.), antispasmodiques (thym, *Thymus vulgaris* L., *Thymus zygis* L.), anti-inflammatoires (camomille romaine, *Chamaemelum nobile* (L.) All. ; achillée millefeuille, *Achillea millefolium* L.) et diurétiques (bouleau, *Betula* spp. ; genêt à balai, *Cytisus scoparius* (L.) Link.). Les **anthocyanes** sont également utilisés dans les troubles de la fragilité capillaire (vigne rouge, *Vitis vinifera* L.), mais aussi comme diurétiques (sureau, *Sambucus nigra* L.), voire même antiseptiques urinaires (canneberge à gros fruits, *Vaccinium macrocarpon* Aiton.). Leur plus grande spécificité reste cependant leur propriété d'améliorer la vision nocturne en facilitant la régénération du pourpre rétinien (myrtille, *Vaccinium myrtillus* L. ; cassis, *Ribes nigrum* L.). Les **tanins** (proanthocyanidines et tanins hydrolysables) sont dotés d'un certain pouvoir astringent, par lequel on explique leurs propriétés vasculoprotectrices (ratanhia du Pérou, *Krameria lappacea* (Dombey) Burdet & Simpson), cicatrisantes (hamamélis, *Hamamelis virginiana* L.) et antidiarrhéiques (chêne, *Quercus* spp.). Les proanthocyanidines dimères de l'aubépine (*Crataegus* spp.) seraient de bons sédatifs cardiaques. Les **acides-phénols** sont considérés comme responsables de l'activité cholérétique de l'artichaut, *Cynara scolymus* L. On connaît bien sûr les propriétés antipyrétiques et anti-inflammatoires des dérivés salicylés (spirée ulmaire, *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. ; saule, *Salix* spp.). Les **coumarines** sont utilisées pour leurs propriétés vasculoprotectrices (mélilot, *Melilotus officinalis* (L.) Pallas ; marronnier d'Inde, *Aesculus hippocastanum* L.), neurosédatives (aspérule odorante, *Galium odoratum* (L.) Scop.), diurétiques (piloselle, *Hieracium pilosella* L.), stomachiques et carminatives (angélique, *Angelica archangelica* L.). Certaines **quinones**, dérivant de l'antraquinone, sont des laxatifs stimulants. Elles sont rencontrées dans la bourdaine (*Rhamnus frangula* L.), le cascara (*Rhamnus purshianus* DC.), les sénés (*Cassia* spp.), les aloès (*Aloe* spp.), la rhubarbe de Chine (*Rheum* spp.). Ces dérivés seraient irritants et leur utilisation prolongée pourrait être dangereuse à long terme. Les propriétés antispasmodiques des **phloroglucinols** sont très largement exploitées, notam-

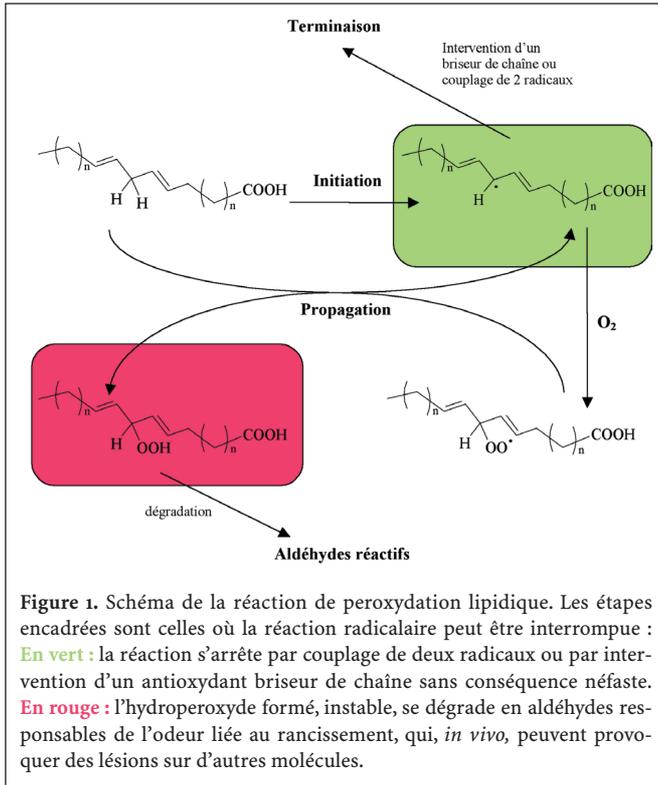
ment par le biais d'une spécialité bien connue en France. Et si l'action antidépressive du millepertuis (*Hypericum perforatum* L.) a longtemps été attribuée à une quinone, l'hypericine, il semble de plus en plus clairement que ce soit un dérivé prénylé de phloroglucinol, l'hyperforine, qui en soit le principal responsable. Si certains des effets qu'on prête aux dérivés phénoliques semblent indiscutables, il n'en convient pas moins de rester prudent : les polyphénols étant présents de façon ubiquitaire dans le règne végétal, leur responsabilité dans une action donnée semble souvent avoir été établie sur le fait qu'aucune autre molécule susceptible de justifier l'activité n'était présente dans telle ou telle plante réputée efficace ou par simple référence à un résultat obtenu *in vitro*, sans confirmation sur un modèle biologique pertinent. Et si des études pharmacologiques ont parfois permis d'apporter une réelle justification à leur utilisation ou une élucidation partielle de leur mécanisme d'action, il convient bien de reconnaître que les preuves cliniques de leur supériorité vis-à-vis d'un placebo font souvent défaut [1]. L'étude des polyphénols présents dans l'alimentation vise, quant à elle, plutôt à déterminer l'intérêt d'une alimentation plus riche en végétaux, qu'il s'agisse des « fruits et légumes » en général ou de certaines plantes en particulier. Le type d'avantage attendu est la prévention de pathologies inhérentes au mode de vie sédentaire favorisé par nos sociétés : lutte contre le cholestérol (isoflavones du soja) [1] et la morbidité cardiovasculaire (vin rouge) [12], le stress et la dépression (cacao, chocolat) [20] et les cancers (thés vert et noir, café) [9]. D'une manière générale, on peut dire qu'on cherche, à travers une alimentation plus saine, à vivre plus vieux et en meilleure santé [18]. De fait, des questions se posent : les polyphénols étant présents dans tous les végétaux, certains sont-ils plus intéressants que d'autres ? Quelle importance faudra-t-il accorder aux polyphénols dans l'effet positif que peut avoir une alimentation végétarienne ? De plus, les personnes soucieuses de leur hygiène de vie et de son impact sur leur santé, n'ont-elles pas tendance à cumuler tous les facteurs favorables à une plus longue espérance de vie, tels qu'une consommation importante de fruits et de légumes, la pratique d'un exercice physique régulier ou l'absence de comportements à risque (tabagisme, alcoolisme) ? Autant de problèmes qui complexifient énormément l'analyse des résultats des études cliniques entreprises. C'est pourquoi il convient de continuer à réfléchir sur les mécanismes d'actions potentiels de ces composés.

---

### Un nouvel objectif : la lutte contre l'oxydation

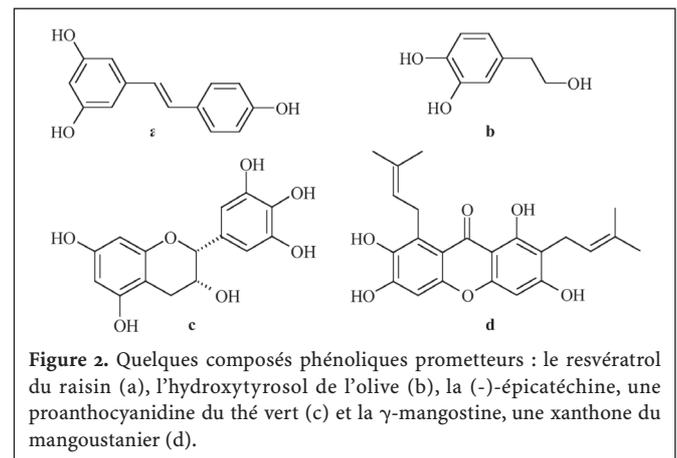
En particulier, l'attention des chercheurs a été attirée par le fait que, par leur nature même, les composés à fonction phénolique présentent une activité antioxydante. L'intérêt pour des substances présentant ce type de propriétés est loin d'être récent, puisqu'elles sont depuis longtemps exploitées dans l'industrie agroalimentaire en tant que conservateurs pour empêcher notamment le rancissement des matières grasses. On sait en effet depuis longtemps que les acides gras, surtout

lorsqu'ils sont polyinsaturés, ont beaucoup à craindre de l'oxygène, en présence duquel ils se dégradent et prennent une odeur très désagréable. Ce fait simple que tout un chacun a pu vérifier est expliqué par un mécanisme aujourd'hui par-

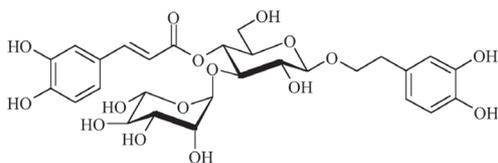


faitement élucidé : celui de la réaction de peroxydation (ou autoxydation) lipidique (Fig. 1). Cette réaction radicalaire se déroule en trois phases que nous rappelons ici : **Pinitiation**, qui consiste en la rupture homolytique, occasionnée par un initiateur radicalaire, d'une liaison C-H de la chaîne d'un acide gras, ce qui en fait un composé radicalaire très réactif vis-à-vis de l'oxygène et qui va donc se transformer en radical peroxyde ; **la propagation**, au cours de laquelle le radical peroxyde va arracher un hydrogène à un autre acide gras, créant un nouveau radical et entretenant ainsi une réaction en chaîne, pour se transformer en hydroperoxyde. Ce dernier finira par se dégrader en aldéhydes volatiles expliquant l'odeur nauséabonde ; **la terminaison**, entraînée par la réaction de deux radicaux pour donner une espèce moléculaire ou par intervention d'un composé anti-oxydant, dit « briseur de chaîne ». Cette réaction suscite encore aujourd'hui un grand intérêt de la part des chercheurs, car elle a lieu *in vivo* et qu'elle constitue un modèle simple d'étude et d'évaluation des substances antioxydantes. Dans notre organisme, des lésions d'origine radicalaire sont en effet susceptibles de modifier la structure des lipides, sucres, protéines et même acides nucléiques. Ces lésions trouvent leur origine dans la peroxydation lipidique, qui va se propager à d'autres types moléculaires et produire des aldéhydes génotoxiques. Et les fameux « initiateurs radicalaires » ne manquent pas : radiations ionisantes ou ultraviolettes, agents chimiques, métaux

de transition (le fer et le cuivre étant par ailleurs indispensables à la vie), mais aussi radicaux dérivés de l'oxygène (superoxyde, hydroxyle, oxyde nitrique) ou autres espèces réactives susceptibles de se transformer en eux (peroxyde d'hydrogène). Par ailleurs, d'autres espèces non radicalaires peuvent entraîner des lésions oxydatives : oxygène singulet, hypochlorite, peroxyde nitrite. Toutes ces espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont produites physiologiquement, certaines contribuant d'ailleurs à la régulation de fonctions biologiques (oxyde nitrique), et participent à la réponse au stress, notamment d'origine infectieuse (hypochlorite, superoxyde, peroxyde), mais leur production excessive (c'est-à-dire dépassant les mécanismes physiologiques de leur inactivation) entraîne des lésions qui s'accumulent au cours de la vie et contribuent au vieillissement [3]. Les stratégies de lutte contre l'oxydation se développent donc autour de points clés de la réaction de peroxydation lipidique chez l'homme : renforcement des systèmes enzymatiques détoxifiants (superoxyde dismutase, glutathion, sélénium), supplémentation en vitamines antioxydantes (vitamines C et E), destruction des ERO, inhibition de la phase de propagation par donation d'hydrogène ou transfert électronique. De nombreuses molécules possédant des propriétés anti-oxydantes ont été isolées du monde végétal, toutes de nature plus ou moins phénolique. Leurs représentants les plus défendus sont le resvératrol (un stilbénolide rencontré dans la peau de raisin) [8], les polyphénols du ginkgo [4], du thé vert [9], du vin rouge [12] et de l'huile d'olive [16], les diterpènes et l'acide rosmarinique du romarin (d'ores et déjà utilisés comme conservateurs alimentaires) [5], la  $\gamma$ -mangostine (xanthone issue de *Garcinia mangostana* L., de la famille des Guttifères) [19], l'isotachryson (acétonaphtone isolée de *Rhamnus nakaharai* (Hayata) Hayata, qui appartient à la famille des Rhamnacees [6])



(Fig. 2). Au laboratoire de pharmacognosie de la Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille, nous nous sommes intéressés au bénéfice que pourraient présenter certains antioxydants d'origine végétale dans le domaine cardiovasculaire. Nous avons particulièrement étudié les dérivés cinnamiques : les esters hétérosidiques phénylpropanoïques (EHP) de deux genres appartenant à la famille des Lamiacées



**Figure 3.** L'actéoside, un EHP antioxydant rencontré dans les genres *Ballota* et *Marrubium* (Lamiacées).

(*Ballota* et *Marrubium*) (Fig. 3), dont nous avons montré qu'ils captent les radicaux libres (notamment les ERO), réduisent significativement l'oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL) et inhibent la libération d'endothéline, peptide vasoconstricteur, ce qui pourrait en faire une chimioprophylaxie intéressante de l'infarctus du myocarde [13], et certains composés nouveaux issus de plantes africaines, dont l'activité antioxydante importante pourrait expliquer l'utilisation traditionnelle dans les troubles de la fonction érectile [21].

### Des inconnues demeurent

Si l'étude des propriétés antioxydantes d'une molécule est assez aisément réalisable en laboratoire, que l'on ait recours à des tests chimiques ou biologiques, il semble en revanche que la détermination d'un réel intérêt clinique (ou de l'absence de celui-ci) soit nettement plus ardue. De nombreuses réponses restent à apporter sur le mécanisme d'action exact de beaucoup de ces produits polyphénoliques, leur intervention se faisant souvent à plusieurs niveaux : activité de capteur de radicaux libres, chélation de métaux pro-oxydants par les groupements hydroxyles, régénération des formes réduites des vitamines E et C (les flavonoïdes furent d'ailleurs par le passé considérés comme une seule et même vitamine, cofacteur de la vitamine C, qui était appelée vitamine P ou C<sub>2</sub>). De plus, même si la recherche progresse, beaucoup d'incertitudes subsistent quant à la biodisponibilité de nombreux dérivés phénoliques à cause de leur masse moléculaire importante (cas des EHP et, plus encore, des tanins), par exemple [11, 15]. Autre question, elle aussi d'importance : peut-on envisager d'utiliser des composés phénoliques purs pour leurs propriétés antioxydantes en santé humaine ? La solubilité de composés tels que les flavonoïdes (qui ont tendance à cristalliser quand ils sont isolés et deviennent très difficiles à resolubiliser) représente un sérieux obstacle et une synergie semble souvent nécessaire à l'activité [4]. On peut également s'interroger sur la nécessité de privilégier certains composés plus actifs que d'autres. N'est-il pas plus judicieux de bénéficier d'une « gamme » de molécules de propriétés et de distribution dans l'organisme variées ? Enfin, peut-on espérer trouver des produits suffisamment puissants pour empêcher, par exemple, une récurrence d'infarctus du myocarde ou la survenue d'une maladie neurodégénérative chez un sujet à risque n'ayant pas, jusqu'alors, surveillé son alimentation ? Autant d'interrogations qui rendent l'étude des polyphénols complexe mais passionnante. Et le jeu semble en valoir la chandelle.

### Bibliographie

1. Bruneton J (2002) Phytothérapie, les données de l'évaluation. Tec & Doc
2. Bruneton J (1999) Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. Tec & Doc
3. Cohen M (2002) Stress oxydant, glycation protéique, vieillissement et maladies liées à l'âge. La Phytothérapie Européenne 6: 18-26
4. DeFeudis FV, Papadopoulos V, Drieu K (2003) *Ginkgo biloba* extracts and cancer: a research area in its infancy. Fundam. Clin. Pharmacol. 17: 405-17
5. Del Bano MJ, Lorente J, Castillo J, et al. (2003) Phenolic diterpenes, flavones and rosmarinic acid distribution during the development of leaves, flowers, stems and roots of *Rosmarinus officinalis*. Antioxidant activity. J Agric Food Chem 51: 4247-53
6. Hsiao G, Ko FN, Lin CHN, Teng CM (1996) Antioxidant activity of isochlorogenic acid isolated from *Rhamnus nakaharai*. Biochim. Biophys. Acta 1298: 119-30
7. Kris-Etherton PM, Hecker KD, Bonamone A, et al. (2002) Bioactive compounds in foods: their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. Am J Med 113: 71S-88S
8. Jang M, Ling C, Udeani G, et al. (1997) Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derivative from grape. Science 275: 218-20
9. Lambert JD, Yang CS (2003) Cancer chemoprevention activity and bioavailability of tea and tea polyphenols. Mutation Research 523-524: 201-8
10. Leong LP, Shui G (2002) An investigation of antioxidant capacity of fruits in Singapore markets. Food Chemistry 76: 69-75
11. Lipinski C, Lombardo F, Dominy B, Feeney P (1997) Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Adv. Drug. Deliv. Rev. 23: 3-25
12. Lopez-Velez M, Martinez-Martinez F, Del Valle-Ribes C (2003) The study of phenolic compounds as natural antioxidants in wine. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 43: 233-44
13. Martin-Nizard F, Sahpaz S, et al. (2003) Natural phenylpropanoids protect endothelial cells against oxidized LDL-induced cytotoxicity. Planta Med 69: 207-11
14. Ribéreau-Gayon P (1968) Les composés phénoliques des végétaux. Dunod, Paris
15. Scalbert A, Morand C, Manach C, Rémésy C (2002) Absorption and metabolism of polyphenols in the gut and impact on health. Biomed. Pharmacother 56: 276-82
16. Tuck KL, Hayball PJ (2002) Major phenolic compounds in olive oil: metabolism and health effects. J Nutr Biochem 13: 636-44
17. Wichtl M, Anton R (1999) Plantes thérapeutiques. Tec & Doc
18. Weisburger JH (2000) Eat to live, not live to eat. Nutrition 16: 767-73
19. Williams P, Ongsakul M, Proudfoot J, et al. (1995) Mangostin inhibits the oxidative modification of human low density lipoproteins. Free Radic Res 23: 175-84
20. Wollgast J, Anklam E (2000) Polyphenols in chocolate: is there a contribution to human health ? Food Research International 33: 449-59
21. Zamlé A, Sahpaz S, Brunet C, Bailleul F (2003) Hydroxycinnamic acid spermidines from *Microdesmis keayana*, an african plant used in erectile dysfunction treatment. Communication par affiche : International Conference on Polyphenols and Health, Vichy, 18-21 novembre