

Le stress oxydant

Le stress oxydant est défini comme un déséquilibre entre la production d'espèces réactives oxygénées/azotées (ERO/ERN) et les mécanismes de défense/détoxification (Pincemail et *al.*, 1999). Une rupture d'équilibre de la balance antioxydants/pro-oxydants peut avoir plusieurs origines comme une production beaucoup trop forte de radicaux libres pour être maîtrisée, intoxications aux métaux lourds, irradiation. Elle peut provenir également d'une défaillance nutritionnelle ou d'une carence en un ou plusieurs antioxydants apportés par la nutrition comme les vitamines ou les oligo-éléments présents en quantité limitée. En fin la mauvaise adaptation peut résulter d'anomalies génétiques responsables d'un mauvais codage d'une protéine soit enzymatiquement antioxydant, soit synthétisant un antioxydant (comme la gamma glutamyl synthétase produisant le glutathion). Les problèmes de santé chroniques sont principalement dus aux radicaux libres nocifs tels que l'anion superoxide ($O_2 \bullet^-$), radical d'hydroxyle ($OH\bullet$) et radical peroxy ($ROO\bullet$) (Favier, 2003).

Origine du stress oxydant

Cette rupture d'équilibre, lourde de conséquence, peut avoir de multiples origines. L'organisme peut avoir à faire face à une production beaucoup trop forte pour être maîtrisée, qui sera observée dans les intoxications aux métaux lourds, les ischémies/reperfusions suivant des thromboses (Favier, 2003), le dysfonctionnement de la chaîne mitochondriale, l'activation de systèmes enzymatiques, la libération de fer libre à partir des protéines chélatrices ou d'une oxydation de certaines molécules (Pincemail et *al.*, 2002). Les radicaux libres sont produits pendant l'irradiation, par la lumière UV, par les rayons X et par les rayons γ , sont des produits des réactions métal-catalysées ; sont présent comme des polluants dans l'atmosphère ; sont produits par des neutrophiles et des macrophages pendant l'inflammation ; sont des sousproduits des réactions mitochondrie-catalysées de transport d'électron et d'autres mécanismes (Valko et *al.*, 2006). L'ingestion d'alcool, des antibiotiques et des anticancéreux est suivie par la formation de radicaux libres.

L'infection au VIH a pour effet d'accroître la production de radicaux libres dans l'organisme (Kashou et Agarwal, 2011). Enfin, une mauvaise alimentation pauvre en antioxydants contribuera également à l'apparition d'un stress oxydant (Pincemail et *al.*, 2002).

Généralement, le stress oxydant sera la résultante de plusieurs de ces facteurs et se produira dans un tissu et un type cellulaire bien précis, objet de la défaillance et non pas dans tout l'organisme (Favier, 2003).

Les conséquences du stress oxydant

L'attaque des radicaux libres au sein des doubles liaisons lipidiques membranaires induit des processus de peroxydations en cascade aboutissant à la désorganisation complète de la membrane, altérant de ce fait ses fonctions d'échange, de barrière et d'information (Koechlin-Ramonatxo, 2006). La toxicité des ERO s'exerce également sur les protéines. Les ERO sont en effet capables de réagir avec différents acides aminés des chaînes des protéines, altérant également leurs fonctions. Les plus sensibles à leurs actions sont le tryptophane, la tyrosine, l'histidine, la cystéine et la méthionine. Les ERO sont aussi capables de couper des liaisons peptidiques et de former ainsi des fragments protéiques. L'ADN, qu'il soit nucléaire ou mitochondrial, est également une cible majeure des ERO. Ceux-ci peuvent en effet interagir avec les désoxyriboses de l'ADN, mais aussi avec ses bases puriques et pyrimidiques. Ces altérations structurales lorsqu'elles ne sont pas « réparées » entraînent à long terme des altérations géniques (Koechlin-Ramonatxo, 2006). Les conséquences biologiques du stress oxydant seront extrêmement variables selon la dose et le type cellulaire.

De légers stress augmenteront la prolifération cellulaire et l'expression des protéines d'adhésion, des stress moyens faciliteront l'apoptose, alors que de forts stress provoqueront une nécrose et des stress violents désorganiseront la membrane cellulaire, entraînant des lyses immédiates. De nombreuses autres anomalies biologiques sont induites par le stress oxydant : mutation, carcinogenèse, malformation des fœtus, dépôt de protéines anormales, fibrose, formation d'auto-anticorps, dépôt de lipides oxydés, immunosuppression (Favier, 2003).

Les pathologies liées au stress oxydant

La plupart des maladies induites par le stress oxydant apparaissent avec l'âge, car le vieillissement diminue les défenses antioxydantes et augmente la production mitochondriale des radicaux. En faisant apparaître des molécules biologiques anormales et en sur-exprimant certains gènes, le stress oxydant sera la principale cause initiale de plusieurs maladies : cancer, cataracte, sclérose latérale amyotrophique, syndrome de détresse respiratoire aigu, oedème pulmonaire, vieillissement accéléré. Le stress oxydant est aussi un des facteurs potentialisant l'apparition des maladies plurifactorielles comme le diabète, la maladie d'Alzheimer, les rhumatismes et les maladies cardiovasculaires (Favier, 2003).

L'inflammation

L'inflammation est l'ensemble des modifications tissulaires, vasculaires et humorales consécutives à des lésions cellulaires causées par les différents agents: physiques, chimiques ou microbiens. Elle présente des mécanismes communs quel que soit son étiologie et a pour but d'inactiver ou de détruire les agents pathogènes, et puis réparer ses effets (Wiseman et

Halliwell, 1996). L'inflammation est la réponse des tissus vivants, vascularisés, à une agression. Ce processus comprend des phénomènes généraux, exprimés par le syndrome inflammatoire et cliniquement de façon variable, le plus souvent par de la fièvre et éventuellement une altération de l'état général et des phénomènes locaux ou l'inflammation se déroule dans le tissu conjonctif vascularisé (Tonnel et *al.*, 1998).

Types d'inflammation

Inflammation aiguë

L'inflammation aiguë représente la réponse immédiate à un agent agresseur, de courte durée (quelques jours ou semaines), d'installation souvent brutale et caractérisée par des phénomènes vasculo-exsudatifs intenses. La guérison peut être spontanée ou avec un traitement et peut laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante (Charles et *al.*, 2010).

Inflammation chronique

L'inflammation chronique correspond à une inflammation n'ayant aucune tendance à la guérison spontanée et qui évolue pendant plusieurs mois ou années. On peut distinguer deux types de circonstances de survenue des inflammations chroniques :

- les inflammations aiguës évoluent en inflammations prolongées subaiguës et chroniques lorsque l'agent pathogène initial persiste dans les tissus, ou lorsqu'une inflammation aiguë récidive de façon répétée dans le même tissu (Rousselet et *al.*, 2005).
- les inflammations peuvent parfois se manifester d'emblée sous une forme chronique. La phase aiguë vasculo-exsudative est passée inaperçue car elle est brève ou asymptomatique, c'est souvent le cas des maladies auto-immunes et d'affections pour lesquelles les mécanismes dysimmunitaires sont prépondérants (hépatite auto-immune) (Rousselet et *al.*, 2005).

Médiateurs de l'inflammation

De multiples médiateurs chimiques, provenant du plasma ou des cellules, déclenchent l'inflammation et interviennent à tous les stades de l'inflammation.

Les médiateurs cellulaires

Ces types de médiateurs sont préformés et séquestrés dans des granules intracellulaires (le stimulus inflammatoire entraîne la dégranulation) ou synthétisés *de novo* en réponse à un stimulus.

□ Les amines vasoactives

La sérotonine, stockée dans les plaquettes sanguines et dans les cellules chromaffines de la muqueuse intestinale libérée, stimule les fibres lisses vasculaires et la disjonction des cellules

endothéliales (Capron, 1998). L'histamine, qui est synthétisée par la décarboxylation de l'histidine est définie comme une molécule biologiquement active sur le système nerveux central et le système vasculaire (Duflos et *al.*, 1999). Cette molécule participe à l'augmentation de la perméabilité vasculaire et au chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles (Janeway et *al.*, 2003).

□ **Les éicosanoïdes**

Ce sont des composés à vingt acides aminés dérivés de l'acide arachidonique. Quelques-uns sont de structure linéaire (les leucotriènes), et les autres de structure cyclique (les prostaglandines, prostacyclines et thromboxanes,...) (Pacheco et *al.*, 1993).

En réponse à une perturbation physique ou chimique, il se produit une activation de la phospholipase A2 qui hydrolyse les liaisons esters des phospholipides membranaires et libère des dérivés de l'acide arachidonique, ce dernier à son tour est métabolisé selon deux voies :

- La voie de la lipooxygénase qui le transforme en leucotriènes ;
- La voie de la cyclooxygénase qui le transforme principalement en prostaglandines.

□ **Les cytokines**

Les monokines et lymphokines forment un groupe de protéines jouant un rôle essentiel dans les communications intercellulaires et notamment entre les médiateurs du processus inflammatoire. Elles sont sécrétées par les lymphocytes, les macrophages, les fibroblastes, les cellules endothéliales, les plaquettes et les cellules épithéliales (Capron, 1998). Les cytokines pro-inflammatoires sont essentiellement l'interleukine (IL-1) qui est produite par les phagocytes mononucléés sous l'influence de divers facteurs inducteurs. Son action majeure est de promouvoir la sécrétion de l'IL-2. L'IL-6 induit la sécrétion d'anticorps par les lymphocytes B, favorisant la synthèse par les hépatocytes des protéines de l'inflammation aiguë alors que l'IL-8 favorise la chimiotaxie des neutrophiles (Jackson et Ever, 2006).

□ **Le PAF acéther**

C'est un phosphoglycéride issu de la dégradation des phospholipides membranaires, C'est un vasodilatateur qui augmente la perméabilité capillaire.

Les médiateurs plasmiques

Ils sont présents dans le plasma sous forme de précurseurs qui doivent être activés (généralement par protéolyse) pour acquérir leurs propriétés.

□ **Les kinines**

Ce sont des polypeptides plasmatiques phlogogènes dont la plus active est la bradykinine qui peut entraîner une activation du phospholipide A2 et une irritation des fibres sensorielles au

niveau lésionnel. La bradykinine favorise en plus une vasoconstriction à la base de la stase intra-capillaire (Steinbuch et Audran, 1971).

□ **Le système du complément**

Il intervient dans le phénomène inflammatoire comme dans l'immunité par l'activation des deux voies (classique et alterne) et entraîne la fixation sur la particule cible de C3 responsable de l'opsonisation ainsi que C5, C6, C7 et C8 responsables de la lyse avec libération de fragments peptidiques (Coutinho et Chapman, 2011).

Les facteurs de coagulation

La fibrine qui sédimente dans le site de l'inflammation à la phase aiguë est le résultat de l'activation de la fibrinogénèse.

Les phases de la réaction inflammatoire

Phase d'initiation (phase vasculaire et activation des cellules résidentes)

L'activation rapide des plaquettes va les conduire, avec l'aide des facteurs pro-coagulants présents dans le plasma, à colmater la brèche et limiter l'accès de pathogènes à l'organisme. Les plaquettes activées libèrent aussi des protéines aux propriétés agrégantes et vasoconstrictrices puissantes. L'activité de vasoconstriction est extrêmement brève et sert à limiter les fuites de sang (Mathieu et Guimezanes, 2012).

Très rapidement, un grand nombre de médiateurs solubles présents dans le sang sont activés (système du complément, système des kinines,...). Leur but est de donner l'alerte rapidement et de recruter les cellules de l'immunité innée sur le lieu de l'inflammation, alors que les cellules résidentes (macrophages et cellules dendritiques) qui seront les premières activées suite à la reconnaissance du microbe vont secréter des messagers solubles (chimiokines, cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α , l'Il-1 et l'Il-6) qui vont avoir plusieurs effets (Mathieu et Guimezanes, 2012).

La migration des cellules s'accompagne d'un transfert de plasma qui crée l'oedème, ce qui explique en partie la constitution de la chaleur et de la rougeur.

Phase d'amplification

A l'arrivée des neutrophiles sur le site lésé, les cellules du système inné sont activées soit par contact direct avec le pathogène, soit par la présence des cytokines secrétées par les cellules résidentes. La reconnaissance des motifs microbiens par les neutrophiles et les macrophages conduit à la phagocytose et à la destruction d'une partie des microbes. Les neutrophiles, après ingestion du microbe, produisent et déversent, au niveau du tissu lésé, des composés hautement réactifs (exemple : radicaux libres) contenus dans leurs granules (Mathieu et Guimezanes, 2012).

Phase de réparation et de régénération tissulaire

Cette dernière phase de réparation dépend du degré de lésion au niveau du tissu et peut prendre 10 à 15 jours. Le retour à l'état normal nécessite une réparation des tissus lésés qui peut se faire par les cellules endothéliales ou par d'autres cellules si la lésion est plus importante, dans ce cas les macrophages vont participer à la réparation des vaisseaux et les fibroblastes vont produire les protéines de matrice extracellulaire pour permettre la reconstitution du tissu (Mathieu et Guimezanes, 2012).

Les anti-inflammatoires

Un anti-inflammatoire est qualifié comme étant tout moyen, substance ou médicament destiné à combattre une inflammation et les maladies qui en résultent de celle-ci (Nardi et *al.*, 2003).

Les anti-inflammatoires se répartissent en deux classes.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, anti-pyrétique et antalgiques. Toutes les molécules de cette classe ont le même mode d'action. Ce sont des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase (COX). Cette dernière est une enzyme qui intervient au sommet d'une cascade de réactions aboutissant à la formation de substances impliquées dans l'inflammation et la fièvre (Turpin et Webber, 2012).

Les anti-inflammatoires stéroïdiens

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) sont des dérivés synthétiques des hormones naturelles, tel que le cortisol et le cortisone, dont ils se distinguent par un pouvoir anti-inflammatoire plus important (Bannwarth et *al.*, 2005). Les AIS traversent la membrane cytoplasmique par diffusion simple et se lient à un récepteur spécifique pour former un complexe, ce dernier va traverser la membrane nucléaire et agir sur l'ADN par modification de la transcription et de l'expression des gènes (Tavolari et *al.*, 2012). Ce processus est appelé transactivation et conditionne la plupart des effets secondaires métaboliques et cardiovasculaires des glucocorticoïdes (Rousselet et *al.*, 2005).

Les antioxydants

Les antioxydants sont des composés chimiques capables de minimiser efficacement les rancissements, retarder la peroxydation lipidique, sans effet sur les propriétés sensorielle et nutritionnelle du produit alimentaire. Ils permettent le maintien de la qualité et d'augmenter la durée de conservation du produit. En outre, l'antioxydant alimentaire idéal, doit être soluble dans les graisses, efficace à faible dose, et non toxique, n'entraîne ni coloration, ni d'odeur, ni

saveur indésirable, résistant aux processus technologiques, et stable dans le produit fin (Djeridane et *al.*, 2006).

Les épices en générale, sont très riches en métabolites antioxydants, une vaste revue scientifique a classé la cannelle moulue au quatrième rang parmi les 50 aliments renfermant le plus d'antioxydants (Halvorsen et *al.*, 2006).

Principaux antioxydants

Les antioxydants endogènes

La production physiologique d'ERO, est régulée par des systèmes de défense composé d'enzymes (SOD, CAT, hème oxygénase, peroxyrédoxine...), de molécules antioxydantes de petite taille (glutathion, acide urique, bilirubine, ubiquinone, ...) et de protéines (transferrine, ferritine, ...). Enfin, un système secondaire de défense composé de phospholipases, d'ADN endonucléases, de ligases et de macroxyprotéinases empêche l'accumulation dans la cellule de lipides, d'ADN et de protéines oxydés et participe à l'élimination de leurs fragments toxiques (Pincemail et *al.*, 2002).

Les antioxydants exogènes

Toutes ces défenses peuvent être renforcées par des apports exogènes en :

- Médicaments

Ils constituent une source importante d'antioxydants. Actuellement, les classes thérapeutiques comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antihyperlipoprotéïnémiques, les bêtabloquants et autres antihypertenseurs ont été évalués pour leurs propriétés antioxydantes.

- Antioxydants naturels

La vitamine C ou acide ascorbique

C'est un puissant réducteur. Il joue un rôle important dans la régénération de la vitamine E.

La vitamine E ou tocophérol

Prévient la peroxydation des lipides membranaires *in vivo* en capturant les radicaux peroxydes.

I. 1.9.1.3. Mécanismes d'actions des antioxydants

Les mécanismes d'action des antioxydants sont divers, incluant le captage de l'oxygène singulier, la désactivation des radicaux par réaction d'addition covalente, la réduction de radicaux ou de peroxydes, la chélation des métaux de transition (Favier, 2006).

D'une manière générale, un antioxydant peut empêcher l'oxydation d'un autre substrat en s'oxydant lui-même plus rapidement que celui-ci. Un tel effet résulte d'une structure de donneurs d'atome d'hydrogène ou d'électrons souvent aromatiques cas de dérivés du phénol.

En plus leurs radicaux intermédiaires sont relativement stables du fait de la délocalisation par résonance et par manque de positions appropriées pour être attaqué par l'oxygène moléculaire. Les antioxydants sont en fait des agents de prévention, ils bloquent l'initiation en complexant les catalyseurs, en réagissant avec l'oxygène, ou des agents de terminaison capables de dévier ou de piéger les radicaux libres, ils agissent en formant des produits finis non radicalaires. D'autres en interrompant la réaction en chaîne de peroxydation, en réagissant rapidement avec un radical d'acide gras avant que celui-ci ne puisse réagir avec un nouvel acide gras. Tandis que d'autres antioxydants absorbent l'énergie excédentaire de l'oxygène singlet pour la transformer en chaleur (Bhattacharjee, 2005). Les mécanismes d'action des antioxydants sont divers, incluant le captage de l'oxygène singlet, la désactivation des radicaux par réaction d'addition covalente, la réduction de radicaux ou de peroxydes, la chélation des métaux de transition (Budhiyanti et *al.*, 2011).

Impact sur l'alimentation et la qualité des aliments

Les composés phénoliques sont étroitement associés à la qualité sensorielle et nutritionnelle des aliments végétaux frais et transformés (Ho, 1992). Pendant la transformation et le stockage des aliments, les composés phénoliques sont convertis en une variété de produits de réaction qui contribuent à la qualité des aliments à base de plantes, ainsi que les composants végétaux authentiques. Par exemple, les anthocyanes et les autres pigments qui en sont dérivés sont responsables de la couleur des jus de fruits rouges et des vins (Berrueta et al., 2020; Liu et al., 2018). De plus, l'oxydation enzymatique des composés phénoliques, catalysée par la polyphénoloxydase, la laccase et la peroxydase, est impliquée dans le brunissement enzymatique observé lorsque les cellules végétales sont perturbées à la suite d'une coupe, d'un pressage ou d'un séchage, et dans le traitement de thé noir (fermentation). Par ailleurs, Les composés phénoliques, y compris les produits formés à partir de ceux-ci lors de la transformation, contribuent également aux propriétés de saveur et de goût (Cheynier, 2012). De plus, les forts potentiel antioxydant et antimicrobien attribués aux polyphénols permettent une meilleure conservation des aliments, c'est pourquoi, ils sont largement exploités en industrie agroalimentaire (Olszewska et al., 2020).

Métabolisme du glucose et régulation de la glycémie

Le diabète

Le diabète est un désordre métabolique chronique à caractère multifactoriel (Sales et al., 2012), caractérisé par une hyperglycémie, qui se déclare lorsqu'il y'a une défaillance dans la sécrétion d'insuline par les cellules bêta pancréatiques ou lorsque l'organisme n'est pas

capable de l'utiliser efficacement (Zimmet et al., 2001). Une personne est dite diabétique quand son taux de glucose sanguin à jeun, est supérieur à 1.26 g/L ou 7 mmol/L. Selon les estimations de l'OMS, 1,5 million de décès ont été directement provoqués par le diabète en 2019. La fédération internationale du diabète (FID) estime qu'en 2021 le nombre de personnes atteintes est de plus de 537 millions dans le monde (soit 1 personne sur 10). Le diabète est classifié en 3 types, les plus connus étant le diabète de type 1 anciennement appelé diabète juvénile ou insulino-dépendant et le diabète de type 2 diabète non insulino-dépendant. Le diabète gestationnel se caractérise par la survenue, au cours de la grossesse, d'une hyperglycémie, c'est-à-dire d'une élévation de la concentration de glucose dans le sang au-dessus des valeurs normales, mais qui restent inférieures à celles conduisant à poser le diagnostic de diabète.

Diabète de type 1

Le diabète du type 1 est dû à une atteinte de nature auto-immune des cellules β des îlots pancréatiques (Spinass & Lehmann, 2001) conduisant de ce fait, à une production insuffisante d'insuline. Cette destruction des cellules β résulte de la production d'auto-anticorps dirigés contre les antigènes des cellules β . Ce type de diabète apparaît généralement chez des sujets génétiquement prédisposés (Grimaldi et al., 2009), il représente environ 10 % des diabètes (OMS).

Diabète de type 2

Le diabète de type 2 représente environ 90 % des diabètes diagnostiqués. Son expression semble être le résultat de facteurs environnementaux, alimentaires et comportementaux (Spinass & Lehmann, 2001). Il se traduit par une hyperglycémie liée, soit à une résistance à l'insuline, soit à une insuffisance de sécrétion d'insuline. L'insulinorésistance découle d'une altération de la signalisation de l'insuline qui toucherait notamment le nombre de récepteurs à l'insuline et/ou leur affinité pour l'hormone et le nombre de transporteurs membranaires dépendants de l'insuline qui permettent l'entrée du glucose dans les cellules. Le deuxième phénomène consiste en une anomalie de l'insulinosécrétion, plus la maladie progresse, plus la sensibilité à l'insuline baisse. Par conséquent, les cellules β deviennent moins sensibles au stimulus du glucose, de plus, leur nombre et leur masse diminuent à cause de la toxicité de ce dernier, conduisant à la diminution de la sécrétion de l'insuline (Stumvoll et al., 2005).

Stress oxydatif et diabète

Le stress oxydatif joue un rôle central dans le développement des complications du diabète, tant microvasculaires que cardiovasculaires. Les anomalies métaboliques du diabète provoquent une surproduction de superoxyde mitochondrial dans les cellules endothéliales

des gros et des petits vaisseaux, ainsi que dans le myocarde. Cette production accrue de superoxyde provoque l'activation de 5 voies majeures impliquées dans la pathogenèse des complications. Grâce à ces voies, une augmentation des espèces réactives de l'oxygène (ERO) intracellulaires provoque une angiogenèse défectueuse en réponse à l'ischémie, ce qui active un certain nombre de voies proinflammatoires et provoque des changements épigénétiques durables qui entraînent une expression persistante des gènes pro-inflammatoires après la normalisation de la glycémie (Giacco et al., 2010). L'athérosclérose et la cardiomyopathie dans le diabète de type 2 sont causées en partie par une résistance à l'insuline sélective, qui augmente la production des ERO mitochondriales à partir d'acides gras libres et par l'inactivation des enzymes antiathéroscléreuses par les ERO. Un taux élevé de glucose active diverses cascades enzymatiques dans les mitochondries, notamment l'activation de la NADPH oxydase, le découplage des NO synthases et la stimulation de la xanthine oxydase. Les protéines glyquées peuvent également être les promoteurs de la formation des ERO, suggérant ainsi que différentes sources peuvent être responsables de la surproduction de ERO et du stress oxydatif dans le diabète (X. Du et al., 1999; X.-L. Du et al., 2000 ; Gupta et al., 2002). La surexpression de la superoxyde dismutase chez les souris diabétiques transgéniques prévient la rétinopathie diabétique, la néphropathie et la cardiomyopathie (Giacco et al., 2010; Pitocco et al., 2013).

➤ **Glucotoxicité**

Ce phénomène est induit par une exposition chronique et à des concentrations élevées de glucose des îlots de Langerhans. La relation entre concentrations élevées en glucose et stress oxydant a pu être mise en évidence sur des cellules en culture. Ainsi, Le traitement au glucose (30 mM) des cellules pancréatiques INS-1 a induit la mort de ces dernières. De plus, l'hyperglycémie induite a conduit à l'augmentation des niveaux d'espèces réactives d'oxygène intracellulaires, de peroxydation lipidique et d'oxyde nitrique (NO) (Choi et al., 2018).

Antioxydants et métabolisme du glucose

Des études réalisées *in vitro* et *in vivo*, montrent qu'un large spectre d'antioxydants alimentaires, pris sous forme d'extraits ou en tant qu'aliment, ont des effets bénéfiques sur le métabolisme du glucose et la prévention du diabète de type 2 :

- Le resvératrol, un composé phénolique de la famille des stilbènes, améliore la balance énergétique et augmente l'activité mitochondriale, tout en protégeant les souris contre l'obésité et l'insulinorésistance induite par l'alimentation (Brasnyó et al., 2011).
- Les effets hypoglycémiantes des polyphénols sont principalement attribués à la réduction de l'absorption intestinale des glucides alimentaires et à la modulation des enzymes impliquées

dans le métabolisme du glucose. En effet, l'acide tannique, l'épi-catéchine et la phloridzine, des polyphénols extraits à partir de la pomme présenteraient un fort potentiel inhibiteur de l'enzyme α -glucosidase qui est une enzyme digestive (Gong et al., 2020).

- L'inhibition par les polyphénols des transporteurs de glucose (GLUT2 et GLUT5) est également un mécanisme potentiel pour abaisser la glycémie (Villa-Rodriguez et al., 2017).

Les maladies neurodégénératives

Étymologiquement, le mot est composé du préfixe « neuro » qui désigne les cellules nerveuses (neurones) et de « dégénérescence » qui désigne dans le cas de tissus ou d'organes, un processus de perte de structure ou de fonction. De ce fait, la neurodégénérescence correspond à tout état pathologique affectant principalement les neurones. En pratique, les maladies neurodégénératives représentent un groupe important de troubles neurologiques caractérisés par des expressions cliniques et pathologiques hétérogènes et affectant des sous-ensembles spécifiques de neurones dans des systèmes anatomiques fonctionnels spécifiques (Przedborski et al., 2003).

Selon la définition de l'OMS, la démence se caractérise par « *une altération progressive de la mémoire et de l'idéation, suffisamment marquée pour handicaper les activités de la vie de tous les jours, qui apparaît depuis au moins 6 mois et qui est associée à un trouble d'au moins une des fonctions suivantes : langage, calcul, jugement, altération de la pensée abstraite, praxie, gnosie ou modification de la personnalité* » (OMS, 1992). Plusieurs pathologies peuvent être citées, notamment :

- La maladie d'Alzheimer qui est une affection neurodégénérative liée à l'âge, décrite pour la première fois par Alois Alzheimer en 1907. Elle est caractérisée par une altération progressive de la mémoire et d'autres fonctions cognitives, une variété de troubles neuropsychiatriques et comportementaux ainsi que des restrictions des activités de la vie quotidienne. La nature neurodégénérative de la maladie d'Alzheimer se traduit par les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires qui sont associées à une perte neuronale avec atrophie corticale (Agostinho et al., 2010).

- La maladie de Huntington (MH) est une autre démence neurodégénérative héréditaire à dominance autosomale. La MH se caractérise par un déclin progressif des capacités motrices, comportementales et cognitives, entraînant la mort 15 à 20 ans après le diagnostic (Dayalu & Albin, 2015).

- La maladie de Parkinson est due à la dégénérescence des cellules de *la pars compacta* de la substance noire (SN), associée à la présence de corps de Lewy, qui caractérise l'apparition des troubles moteurs de la maladie de Parkinson idiopathique (MPI) (Poewe et al., 2017).

I.5.1. Antioxydants et maladies neurodégénératives

Plusieurs études réalisées *in vitro* montrent un potentiel intéressant des molécules antioxydantes d'origine végétale dans le traitement et la prévention des maladies neurodégénératives :

- Les polyphénols sont des molécules à fort potentiel antioxydant. En effet, ils ont la capacité de protéger les constituants des cellules contre l'altération oxydative et limitent ainsi le risque de développer des troubles dégénératifs induits par le stress oxydatif (Basli et al., 2012). C'est le cas par exemple des catéchines du thé vert et des extraits de pépins de raisin qui sont des inhibiteurs de radicaux libres, des capteurs de superoxyde, d'oxygène singulet, d'oxyde nitrique et de peroxyde. Il a également été démontré que les flavonoïdes inhibent l'oxydation des LDL qui induisent une cytotoxicité pour les neurones et un stress oxydant accru (Schroeter et al., 2000).

- Le dysfonctionnement cholinergique dans les maladies neurodégénératives peut être le résultat d'une réduction de la synthèse de l'acétylcholine en raison d'une diminution de l'absorption de la choline acétyltransférase ou de la choline, d'anomalies neuronales et axonales cholinergiques et d'une dégénérescence des neurones cholinergiques (Ebrahimi & Schluesener, 2012). Par conséquent, l'inhibition de l'acétylcholinestérase (AChE), enzyme clé dans la dégradation de l'acétylcholine peut être considérée comme une stratégie prometteuse pour le traitement de troubles neurologiques. Plusieurs polyphénols naturels ont montré un effet inhibiteur de l'acétylcholinestérase, tels que les acides phénoliques, les tannins et les flavonoïdes (Gomathi & Manian, 2015; Zhang et al., 2021).