

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA



FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE & BIOCHIMIE

N°:

DOMAINE : SCINCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

FILIERE : SCIENCE BIOLOGIQUE

OPTION : BIOCHIMIE APPLIQUEE

Mémoire présenté pour l'obtention

Du diplôme de Master Académique

Par : MOHAMADI DJABER

ZAOUI ZAKARIA

Intitulé

Biodisponibilité des composés phénoliques

Soutenu devant le jury composé de :

Dr. BOUAZIZ SAMIA

Université Mohamed Boudiaf M'sila

Présidente

Dr. KHERBACHE ABDALLAH

Université Mohamed Boudiaf M'sila

Rapporteur

Dr. FATMI AHLEM

Université Mohamed Boudiaf M'sila

Examinatrice

Année universitaire : 2024 /2025

♥ Remerciement ♥

«Celui qui ne remercie pas les gens ne remercie pas ALLAH.» – Prophète

Mohammed (paix sur lui)

Avant tout, nous remercions ALLAH, Le Tout-Puissant, de nous avoir donné la force, la patience et la santé pour accomplir ce travail.

Nous exprimons notre profonde gratitude à Monsieur Kherbache Abdallah, notre encadrant, pour ses conseils précieux, sa disponibilité et son accompagnement tout au long de la réalisation de ce mémoire. Son soutien a été essentiel pour nous guider dans cette recherche.

Nous exprimons toute nos gratitude à Mme .BOUAZIZ Samia Présidente du jury, pour l'honneur qu'elle nous fait de présider le jury de notre soutenance de mémoire.

Nous adressons nos sincères remerciements à Mme. FATMI AHLEM, d'avoir acceptée d'examiner ce mémoire. Qu'elle soit assurée de notre respectueuse et très sincère gratitude.

Nous remercions également l'ensemble de nos professeurs, ainsi que nos camarades, pour leur aide et leurs encouragements durant notre parcours universitaire.

Enfin, un grand merci à nos familles et à nos proches pour leur soutien moral et leur présence à nos côtés.

♥ Dédicace ♥

À nos chers parents, qui nous ont offert bien plus que des mots d'encouragement. Leur amour, leur patience et leur confiance en nous nous ont donné la force de relever les défis et de poursuivre nos rêves.

À nos frères et sœurs, qui sont notre foyer et notre refuge, et qui sont restés nos plus fidèles alliés dans la réussite comme dans les moments difficiles.

À nos amis, compagnons de route et de souvenirs, qui ont illuminé nos journées et transformé notre parcours universitaire en une aventure inoubliable, remplie de moments précieux.

À la mémoire de nos chers amis Yasser et Youssef, qu'ALLAH les accueille dans Son vaste paradis, et à tous nos défunts et à tous ceux que nous aimons et qui nous ont quittés trop tôt. Votre départ a laissé un vide immense dans nos cœurs, mais vos souvenirs restent à jamais vivants. Vos âmes sont présentes dans nos prières et dans chaque instant que nous vivons. Vous vivez à travers chaque sourire, chaque rire et chaque souvenir que vous nous avez laissés.

Nous vous dédions ce travail avec tout notre amour, notre gratitude et notre profond respect, en hommage à tout ce que vous nous avez donné, hier comme aujourd'hui, et à l'empreinte indélébile que vous avez laissée dans nos vies.



Sommaire

Liste des abréviations	i
Liste des figures	ii
Liste des tableaux	iii
Introduction	1
I. Chapitre I. généralités sur les Composés Phénoliques	2
I.1. Définition et structure	2
I.2. Classification des composés phénoliques	2
I.2.1. Polyphénols simples	3
I.2.2. Polyphénols complexes (polymères)	10
I.3. Propriétés biochimiques des composés phénoliques	12
I.3.1. Chez l'humain	12
I.3.2. Chez les végétaux	14
II. Chapitre II : Biodisponibilité des composés phénoliques	15
II.1. Définition.....	15
II.2. Etapes de la biodisponibilité des composés phénoliques	15
II.2.1. Libération	16
II.2.2. Absorption	17
II.2.3. Métabolisme	20
II.2.4. Distributions	21
II.2.1. Excrétion	22
II.3. Facteurs influencent la biodisponibilité des composés phénoliques	22
II.3.1. Nature du composé	22
II.3.2. Forme chimique	24
II.3.3. Matrice alimentaire	25
II.3.4. Activité enzymatique et microbienne	25

II.4.	Méthodes d'étude de la biodisponibilité	27
II.4.1.	Méthodes d'étude <i>in vivo</i>	27
II.4.2.	Méthodes d'étude <i>in vitro</i>	27
III.	Chapitre III : Problèmes et Solutions liée à la biodisponibilité	29
III.1.	Problèmes liés à la biodisponibilité limitée des composés phénoliques	29
III.1.1.	Faible absorption intestinale des composés phénoliques	29
III.1.2.	Métabolisme présystémique rapide	29
III.1.3.	Dégradation digestive	30
III.1.4.	Instabilité chimique	31
III.1.5.	Variabilité individuelle	31
III.2.	Solution de la biodisponibilité limitée des composés phénoliques :.....	32
III.2.1.	Nanoencapsulation.....	32
III.2.2.	Modification chimique	35
III.2.3.	Formulation à libération contrôlée	36
III.2.4.	Matrice alimentaire adapté:	37
	Conclusion.....	40
	Références bibliographiques	40

ملخص :

تُعد المركّبات الفينولية من المركّبات الطبيعية الغنية في الأغذية النباتية مثل الفواكه والخضروات والشاي، ولها دور كبير بفضل خصائصها المضادة للأكسدة وقدرتها على الوقاية من الأمراض المزمنة. يبرز في هذا الموضوع أهمية التوافر البيولوجي لهذه المركّبات، أي مدى قدرتها على التحرّر من الطعام أثناء الهضم، ثم امتصاصها في الأمعاء، وتوزيعها في الدم، إضافة إلى التغيرات الأيضية التي تخضع لها قبل إخراجها. يتأثر هذا التوافر بعوامل متعددة مثل طبيعة المركّب، شكله الكيميائي، طريقة تحضيره الغذائي، ودور النشاط الميكروبي. ومن بين التحديات التي تعرقل هذه العملية ضعف الامتصاص، التدهور أثناء الهضم، سرعة الأيض، وعدم الاستقرار الكيميائي. وللتغلب على هذه العراقيل، يمكن اعتماد تقنيات حديثة مثل النانو، التعديلات الكيميائية، وتحضير صيغ غذائية مناسبة، مما يعزز من فعالية هذه المركّبات وفوائدها الصحية.

الكلمات المفتاحية : المركّبات الفينولية، مضادات الأكسدة، التوافر البيولوجي، ضعف الامتصاص، سرعة الأيض، تقنيات النانو.

Résumé :

Les composés phénoliques sont des composés naturels présents en grande quantité dans les aliments végétaux tels que les fruits, les légumes et le thé. Ils jouent un rôle important grâce à leurs propriétés antioxydantes et leur capacité à prévenir les maladies chroniques. Dans ce contexte, il convient de souligner l'importance de la biodisponibilité de ces composés, c'est-à-dire leur capacité à être libérés des aliments pendant la digestion, puis absorbés dans l'intestin et distribués dans le sang, en plus des changements métaboliques auxquels ils sont soumis avant d'être éliminés. Cette biodisponibilité est influencée par de multiples facteurs tels que la nature du composé, sa forme chimique, son mode de préparation alimentaire et le rôle de l'activité microbienne. Parmi les défis qui entravent ce processus, on peut citer la faible absorption, la dégradation pendant la digestion, la rapidité du métabolisme et l'instabilité chimique. Pour surmonter ces obstacles, il est possible de recourir à des techniques modernes telles que les nanotechnologies, les modifications chimiques et la préparation de formules alimentaires appropriées, ce qui renforce l'efficacité de ces composés et leurs bienfaits pour la santé.

Mots clés : Composés phénoliques, antioxydantes, biodisponibilité, faible absorption, rapidité du métabolisme , nanotechnologies.

Abstract :

Phenolic compounds are natural compounds found in large quantities in plant-based foods such as fruits, vegetables, and tea. They are important because of their antioxidant properties and their effectiveness in preventing chronic diseases. In this context, it is important to emphasize the importance of the bioavailability of these compounds, i.e., their ability to be released from food during digestion, then absorbed in the intestine and distributed in the blood, in addition to the metabolic changes they undergo before being eliminated. This bioavailability is influenced by multiple factors such as the nature of the compound, its chemical form, its method of food preparation, and the role of microbial activity. Among the challenges that hinder this process are poor absorption, degradation during digestion, rapid metabolism, and chemical instability. To overcome these obstacles, modern techniques such as nanotechnology, chemical modifications, and the preparation of appropriate food formulas can be used, thereby enhancing the effectiveness of these compounds and their health benefits.

Key words : Phenolic compounds , antioxidants, bioavailability, poor absorption , rapid metabolism , nanotechnology.

Liste des abréviations :

BBB : Barrière Hémato-encéphalique

Bioenhancers : Substances qui augmentent la biodisponibilité sans activité pharmacologique propre.

COMT : Catéchol-O-méthyltransférase

CPs : Composés Phénoliques

CYP3A4 : Cytochrome P450 3A4

Caco-2 : Ligne cellulaire intestinale humaine utilisée *in vitro*

EGCG : Épigallocatechine gallate

Flav-3-ols : Flavan-3-ols (catéchines, proanthocyanidines)

GI : Gastro-intestinal

TS : Tanins condensés

HT : Tanins Hydrolysables

INFOGEST : Modèle de digestion simulée *in vitro*

Iso : Isoflavones

MCT : Monocarboxylate Transporter

NLCs : Nanostructured Lipid Carriers

P-gp : P-glycoprotéine

PLGA : Poly(D,L-lactide-co-glycolide)

ROS : Espèces Réactives de l'Oxygène

SGLT1 : Sodium-dependent Glucose Transporter 1

SLN : Solid Lipid Nanoparticle

SLNs : Solid Lipid Nanoparticles

SULT : Sulfotransférase

UGT : UDP-glucuronosyltransférase

in silico : Simulation informatique

in vitro : Expérience réalisée hors de l'organisme

in vivo : Expérience réalisée dans un organisme vivant

Liste des figures :

Figure 1: structure de base des phenols.....	2
Figure 2: structure de base des flavonoïdes.....	5
Figure 3: structures chimiques des flavones.....	6
Figure 4: structure chimique de flavonols	6
Figure 5: structures chimiques des isoflavones	7
Figure 6: structure chimique des anthocyanes	8
Figure 7: structures chimiques des flavanones.....	8
Figure 8: structures chimiques du flavan-3-ols	9
Figure 9: structure et classes des stilbenes	10
Figure 10 : structure des tanins hydrolysables (a) et condensés (b)	12
Figure 11 : structure et types des lignines	13
Figure 12: schéma général de la biodisponibilité des polyphénols	16
Figure 13 : schéma de la voie digestive des composés phénoliques	19
Figure 14: schéma de la métabolisme des composés phénoliques	21
Figure 15: effet de la matrice alimentaire sur la bioaccessibilité relative des polyphénols totaux, de l'hydroxytyrosol et du tyrosol à partir d'un extrait de grignon d'olive.....	26
Figure 16 : amélioration de la biodisponibilité des polyphénols par la nanotechnologie : tendances actuelles et défis	33

Liste des tableaux :

Tableau 1 : structure et classes des acides hydroxybenzoïques	4
Tableau 2 : principaux acides hydroxycinnamiques et leurs structures.....	4
Tableau 3 : structure et classes des coumarines	9
Tableau 4 : tableau comparatif de liberation des composes phenoliques	17
Tableau 5 : distribution des composes phenoliques dans l'organisme humain	23

Introduction

Introduction :

Les composés phénoliques sont des molécules naturelles que l'on retrouve principalement dans les végétaux. Ils sont très présents dans notre alimentation quotidienne, notamment dans les fruits, les légumes, les légumineuses, le thé ou encore l'huile d'olive. Au-delà de leur rôle protecteur dans la plante, ces composés attirent de plus en plus l'attention en raison de leurs effets bénéfiques potentiels sur la santé humaine (**Martín-Peláez *et al*, 2020**).

Selon plusieurs études, les polyphénols peuvent contribuer à la prévention de diverses maladies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires, certains types de cancers, le diabète ou encore les troubles neurodégénératifs. Cela s'explique par leurs propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et leur capacité à protéger les cellules contre différents types de stress physiologique (**Vauzour *et al*, 2010**).

Cependant, malgré leur potentiel thérapeutique, ces composés sont souvent mal absorbés par l'organisme. Leur efficacité dépend fortement de leur biodisponibilité, c'est-à-dire de la quantité réellement absorbée et utilisée par le corps. Or, cette biodisponibilité reste généralement faible en raison de problèmes liés à leur solubilité, leur stabilité, ou leur métabolisme rapide. Cela représente un véritable obstacle à leur usage optimal (**Pei *et al*, 2023**).

Malgré leur abondance dans le régime alimentaire et leur potentiel thérapeutique reconnu, les composés phénoliques souffrent généralement d'une faible biodisponibilité, ce qui limite leur efficacité réelle. D'où l'intérêt de comprendre les obstacles qui freinent leur assimilation et d'explorer les solutions permettant d'améliorer leur présence active dans l'organisme.

Ce mémoire a pour but de :

- Présenter une vue d'ensemble des composés phénoliques, en explorant leurs sources naturelles ainsi que leurs principales activités biologiques.
- Identifier les facteurs limitant leur biodisponibilité, qu'ils soient chimiques, physiologiques ou métaboliques.
- Mettre en lumière les approches technologiques et nutritionnelles récentes permettant de surmonter ces limitations et d'améliorer leur efficacité biologique.

Chapitre I : Généralités sur les composés phénoliques

I. Chapitre I. Généralités sur les composés phénoliques

I.1. Définition et structure:

Les composés phénoliques sont une vaste famille de métabolites secondaires produits par les plantes, caractérisés par la présence d'au moins un noyau aromatique, souvent un cycle benzénique, auquel est relié un ou plusieurs groupes hydroxyles ($-OH$). Ces groupes hydroxyles peuvent être soit libres, soit substitués par d'autres fonctions chimiques telles que des groupes méthyle, éther, ester ou sucre (Dai *et Mumper*, 2010).

En termes de structure, les composés phénoliques présentent une grande diversité, allant des structures simples comme les acides phénoliques à des structures plus complexes comme les flavonoïdes, tanins et stilbènes (Manach *et al*, 2004). Ils peuvent se présenter sous forme libre, glycosylée, estérifiée ou même polymérisée, ce qui a une incidence directe sur leur biodisponibilité, leur solubilité et leur activité biologique (Pérez-Jiménez *et al*, 2010).

Les polyphénols sont issus de la condensation de molécules d'acétyl-coenzyme A et de phénylalanine. Cette biosynthèse a engendré une vaste variété de molécules propres à une espèce végétale, un organe ou un tissu particulier (nkhili, 2009).

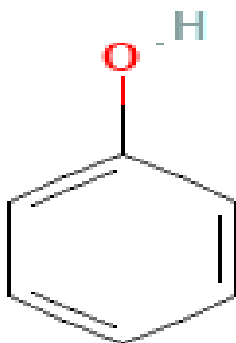


Figure 1: Structure de base des phénols (hähnke *et al*, 2018).

I.2. Classification des composés phénoliques :

Les polyphénols naturels varient de molécules simples telles que les acides phénoliques à des composés fortement polymérisés comme les tanins. On distingue plusieurs catégories de

polyphénols, y compris : les acides phénoliques, les flavonoïdes, les tanins, les stilbènes, les lignanes, les saponines et éventuellement les phytostérols ou phytostanols, et on peut différencier les diverses catégories de polyphénols en se fondant à la fois sur le nombre d'atomes qui les composent et sur la structure de leur squelette de base (**macheix et al, 2006**).

I.2.1. Polyphénols simples :

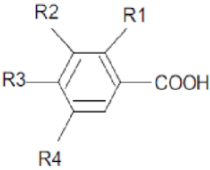
I.2.1.1. Acides phénoliques :

Les composés bioactifs appelés acides phénoliques font partie de la vaste famille des polyphénols. Ils se caractérisent par la présence d'un noyau aromatique portant un ou plusieurs groupes hydroxyles (-OH), ainsi qu'une fonction carboxylique (-COOH). On les retrouve en abondance dans le règne végétal, où ils jouent un rôle essentiel dans la protection contre les stress abiotiques et biotiques. Chez l'être humain, leur consommation est associée à des effets antioxydants, anti-inflammatoires, et protecteurs contre diverses maladies chroniques (**Zhou et al, 2024**). Leur présence a été largement observée dans les fruits et légumes, avec des concentrations variables selon l'espèce végétale, le stade de maturité et les conditions environnementales (**Lafay, 2008**).

a) Acides hydroxybenzoïques (dérivés de l'acide benzoïque) :

Les acides hydroxybenzoïques forment une sous-classe essentielle des acides phénoliques, dont la structure de base est dérivée de l'acide benzoïque, comportant un noyau aromatique (C6) substitué par un ou plusieurs groupes hydroxyles ainsi qu'une fonction carboxylique. Cette configuration leur confère des propriétés antioxydantes marquées. Parmi les composés les plus représentatifs, on retrouve notamment l'acide gallique, l'acide protocatéchique, l'acide vanillique et l'acide syringique. Ces composés sont largement présents dans divers aliments d'origine végétale tels que les fruits rouges, les noix, les céréales complètes ainsi que dans certains thés et épices. Au sein des plantes, ils participent activement à la défense contre les stress environnementaux. Chez l'être humain, ils suscitent un intérêt croissant en raison de leurs effets bénéfiques sur la santé, notamment leur rôle dans la réduction du stress oxydatif, de l'inflammation, et leur potentiel préventif contre les maladies cardiovasculaires et certains cancers (**Rodríguez-Werner et al, 2021**).

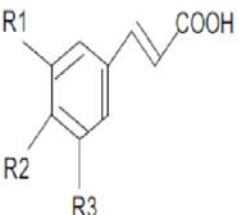
Tableau 1: Structure et classes des acides hydroxybenzoïques (sarnimanchado *et* cheynier, 2006)

Structure	R1	R2	R3	R4	Acides phénoliques
	H	H	H	H	Acide benzoïque
	H	H	OH	H	Acide p hydroxy benzoïque
	H	OH	OH	H	Acide protocatechique
	H	OCH3	OH	H	Acide vanillique
	H	OH	OH	OH	Acide gallique
	H	OCH3	OH	OCH3	Acide syringique
	OH	H	H	H	Acide salicylique
	OH	H	H	OH	Acide gentisique

b) Acides Hydroxycinnamiques (dérivés de l'acide cinnamique)

Les acides hydroxycinnamiques constituent une sous-catégorie significative des acides phénoliques, dont la structure fondamentale est dérivée de l'acide cinnamique (C6-C3). Ils ont un noyau aromatique qui est substitué par un groupe hydroxyle et une chaîne latérale contenant trois atomes de carbone. Ces substances se retrouvent en abondance dans les végétaux, où elles participent à la protection contre les stress environnementaux (shahidi *et* ambigaipalan., 2015).

Tableau 2 : Principaux acides hydroxycinnamiques et leurs structures

Structure	R1	R2	R3	Acides phénoliques
	H	H	H	Acide cinnamique
	H	OH	H	Acide p coumarique
	OH	OH	H	Acide caféique
	OCH3	OH	H	Acide férulique
	OCH3	OH	OCH3	Acide sinapique

I.2.1.2. Les flavonoïdes :

Les flavonoïdes représentent une classe majeure de composés polyphénoliques d'origine végétale. Ils se caractérisent par une structure chimique commune constituée de deux noyaux aromatiques (A et B) reliés par un hétérocycle oxygéné (noyau C), formant une configuration de type C6-C3-C6. On les retrouve abondamment dans une grande variété d'aliments d'origine végétale tels que les fruits, les légumes, le thé, le vin et certaines légumineuses. Ils sont largement reconnus pour leurs propriétés antioxydantes puissantes, ainsi que pour leurs activités anti-inflammatoires, antimicrobiennes et leur capacité à contribuer à la prévention de diverses pathologies chroniques (maladies cardiovasculaires, neurodégénératives, cancers, etc.). Les flavonoïdes peuvent se présenter sous forme d'aglycones (génines libres) ou sous forme glycosylée, ce qui influence leur solubilité, absorption et biodisponibilité. À ce jour, plus de 4000 structures érentes ont été identifiées (Gee *et Johnson*, 2001).

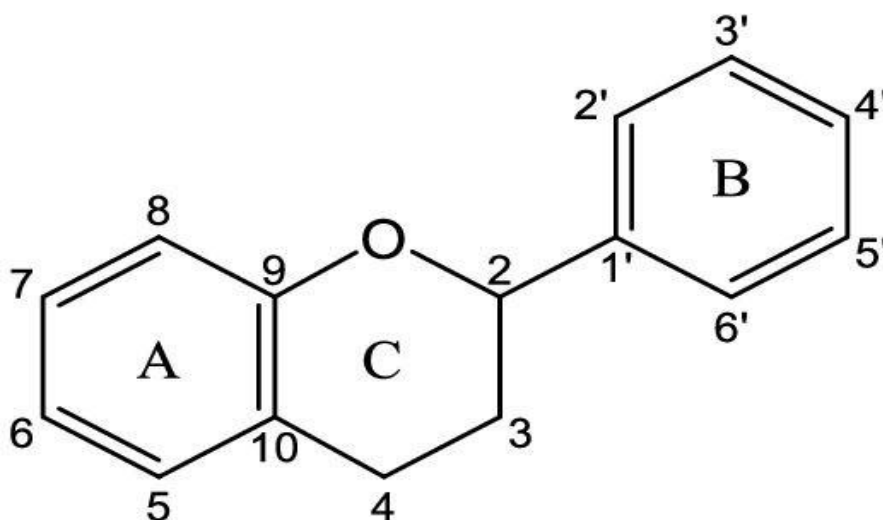


Figure 2: Structure de base des flavonoïdes (Miramont, 2021).

a) Flavones :

Les flavones représentent une sous-classe importante des flavonoïdes, reconnaissables par une structure de type 2-phényl-1,4-benzopyrone, caractérisée par une double liaison entre les carbones 2 et 3 du cycle central (C) et une fonction cétone en position 4. Elles sont largement présentes dans les plantes aromatiques telles que le persil, le céleri, la menthe, ainsi que dans certains fruits, légumes et infusions comme la camomille (Panche *et al*, 2016). Les flavones possèdent une structure très comparable à celle des flavonols, illustrés dans l'alimentation par l'apigénine et la lutéoline et tricine (Fraga, 2009).

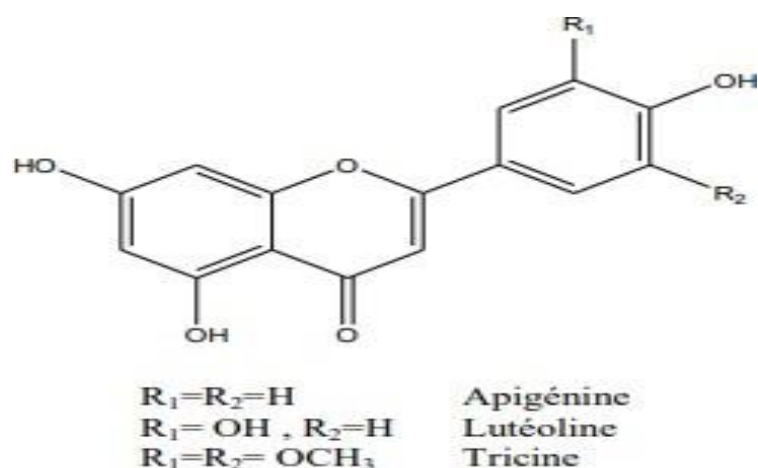


Figure 3: Structures chimiques des flavones (Fraga,2009).

b) Flavonols :

Les flavonols sont des flavonoïdes dont la structure chimique comprend un cycle benzénique (C6), une chaîne latérale de trois atomes de carbone (C3) et un autre cycle benzénique (C6). Ce groupe se trouve principalement sous forme de glycoside, mais peut également se trouver sous forme d'aglycone. On les trouve principalement dans divers aliments végétaux, tels que les oignons (particulièrement riches en quercétine), les pommes et les raisins, ainsi que les légumes à feuilles vertes tels que le chou frisé, les épinards et le thé vert (Bors *et* Michel, 2001).

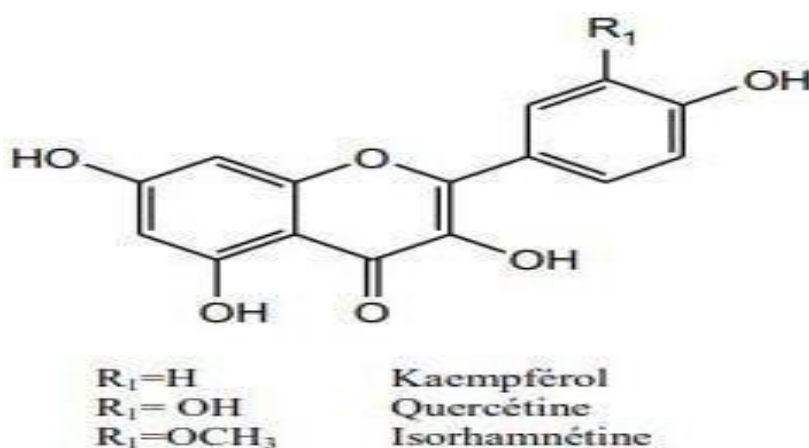


Figure 4: Structure chimique de flavonols (Fraga, 2009).

c) Isoflavones :

Les isoflavones constituent une sous-classe spécifique des flavonoïdes, caractérisée par la présence du groupe phényle en position 3 du cycle central, contrairement à la majorité des autres flavonoïdes où ce groupe est en position 2. Cette particularité structurale confère aux isoflavones

une activité œstrogénique notable, ce qui leur vaut d'être classées parmi les phytoestrogènes. Ces composés sont principalement retrouvés dans les légumineuses, en particulier le soja et ses produits dérivés (tofu, lait de soja, tempeh). Sur le plan biologique, les isoflavones sont reconnues pour leur capacité à soulager les symptômes liés à la ménopause, à prévenir la déminéralisation osseuse, ainsi qu'à réduire le risque de certaines pathologies hormonodépendantes, telles que les cancers du sein et de la prostate. Les molécules les plus représentatives de cette classe sont la génistéine, la daidzéine et la glycitéine (Messina, 2014).

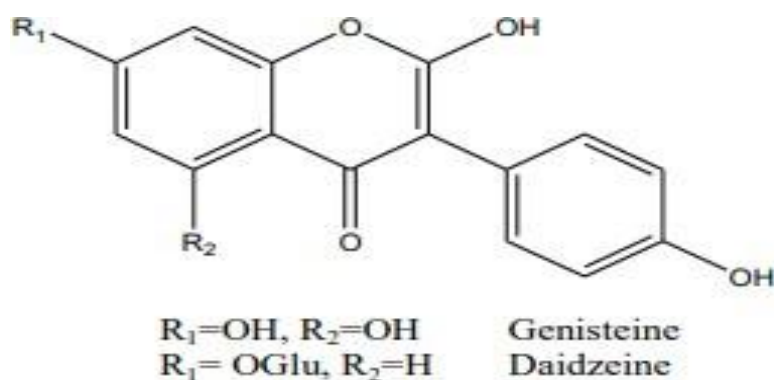


Figure 5: Structures chimiques des isoflavones (fraga, 2009)

d) Anthocyane :

Les anthocyanes sont des pigments naturels hydrosolubles appartenant à la grande famille des flavonoïdes. Elles sont responsables des teintes rouges, violettes et bleues observées dans de nombreux fruits, légumes et fleurs. Chimiquement, elles dérivent des anthocyanidines glycosylées, et leur structure repose sur un squelette de flavylum (C6-C3-C6). Elles sont particulièrement sensibles aux conditions environnementales telles que le pH, la température et la lumière (Khoo *et al*, 2017). On les retrouve en abondance dans les baies, les raisins noirs, les cerises, les aubergines, ou encore les choux rouges. Elles sont principalement localisées dans les cellules des couches superficielles des organes végétaux, notamment l'épiderme (Sava *et al*, 2006).

e) Flavanones :

Les flavanones représentent une sous-classe structurale des flavonoïdes, différenciée par la présence d'un cycle central saturé entre les carbones 2 et 3. Cette particularité leur confère une structure de type 2,3-dihydroflavone, qui est chimiquement plus stable que celle des flavones. Grâce à cette stabilité, les flavanones présentent une biodisponibilité relativement élevée, ce qui

augmente leur intérêt en nutrition et en pharmacologie. Elles sont abondamment présentes dans les agrumes tels que l'orange, le citron, le pamplemousse et la mandarine, principalement sous forme glycosylée. Parmi les flavanones les plus étudiées figurent la naringénine, l'héspérétine et l'ériodictyol (Zou *et al*, 2021). Elles se présentent soit en version libre, soit en version glycosylée. (Portet, 2007) .

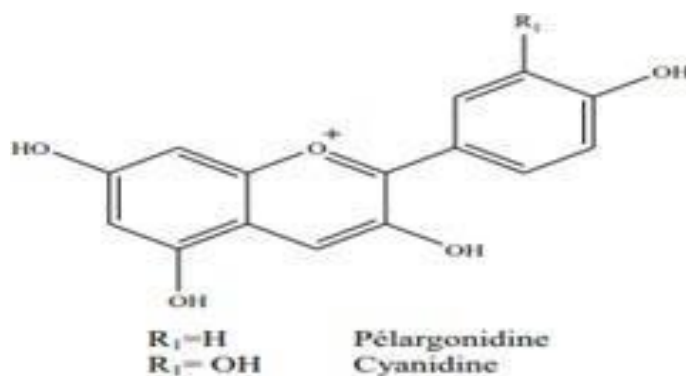


Figure 6: structure chimique des anthocyanes (shipp *et al*, 2010).

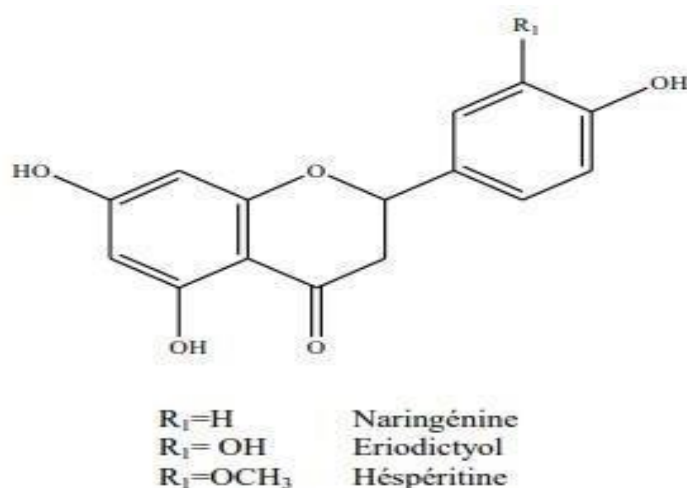


Figure 7: structures chimiques des flavanones (portet, 2007)

f) Les flavan-3ols:

Un type de substance polyphénolique, sont présents dans un certain nombre d'aliments végétaux. Parmi ces aliments, le chocolat est très riche en flavan-3ols sous forme de monomères de flavan-3ol, la (+)-catéchine et la (-)-épicatéchine, et d'oligomères sous forme de procyanidines

I.2.1.4. Stilbènes :

Les stilbènes représentent une sous-classe restreinte de composés phénoliques, dotés d'une structure C6–C2–C6, constituée de deux noyaux aromatiques liés par un enchaînement éthylénique (liaison carbone-carbone double). Le resvératrol, qui est le stilbène le plus célèbre, a fait l'objet de nombreuses études en raison de ses bienfaits pour la santé (Baur et Sinclair, 2006). On les trouve principalement dans certaines plantes en réponse à un stress ou à une infection. Par exemple, le resvératrol est produit par la vigne (*Vitis vinifera*) et se trouve dans le vin rouge, le raisin, les arachides et certaines baies (Flamini et al, 2013). Les stilbènes ont été largement étudiés en tant qu'agents cardioprotecteurs, antioxydants puissants, anti-inflammatoires et anticancéreux. En commençant par leur puissante activité chimiothérapeutique contre une grande variété de cancers (de filippiet al ,2017).

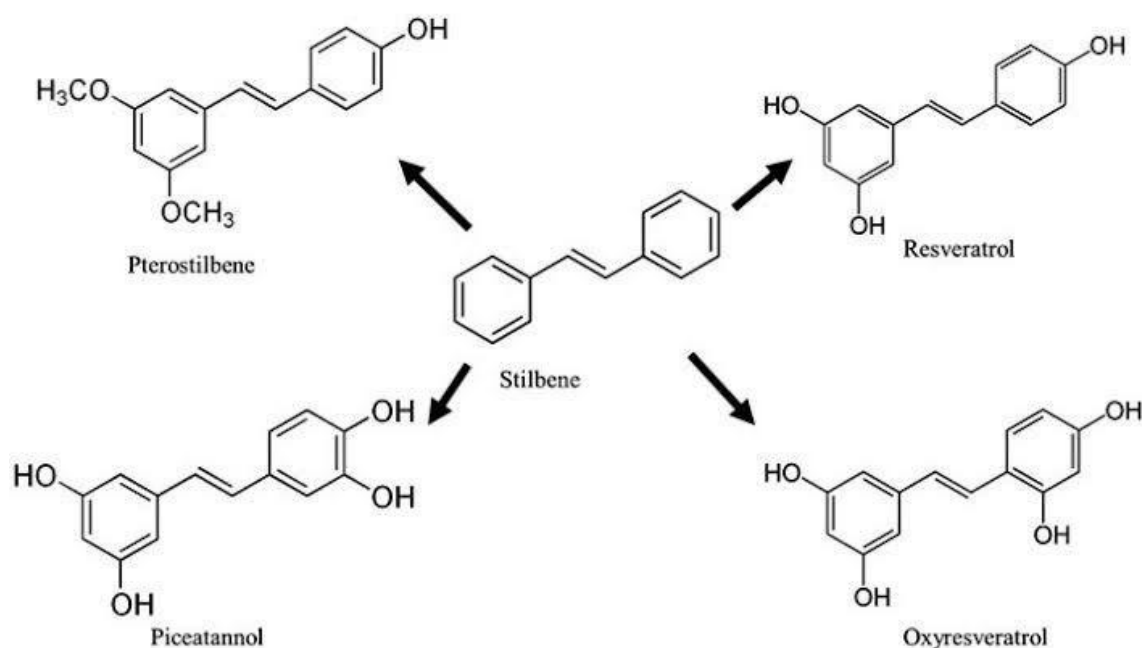


Figure 9: structure et classes des stilbènes (nagapan, 2018)

I.2.2. Polyphénols complexes (polymères) :

I.2.2.1. Tannins :

Les tanins polymères, également appelés proanthocyanidines, sont des composés polyphénoliques faisant partie des tanins condensés. Ils résultent de la polymérisation d'unités de flavan-3-ols, notamment la catéchine et l'épicatéchine, unies par des liaisons carbone-carbone. Leur structure est variable selon le degré de polymérisation, ce qui influence leurs propriétés

physico-chimiques telles que la solubilité, la réactivité et la biodisponibilité (**Manach et al, 2004**). Ces composés sont largement présents dans divers aliments d'origine végétale, notamment le raisin, les canneberges, les myrtilles, le cacao, le thé ainsi que les pépins de raisin (**González et al, 2015**). Sur le plan biologique, les proanthocyanidines se distinguent par leur puissante activité antioxydante, leur permettant de neutraliser les espèces réactives de l'oxygène et de protéger les cellules contre les dommages oxydatifs (**Kelm et al, 2006**).

Ils sont classés en deux grandes catégories principales selon leur structure chimique :

a) **Tannins hydrolysables :**

Les tanins hydrolysables (HT) sont des polyphénols caractérisés par la présence de liaisons ester facilement hydrolysables entre des unités d'acide gallique et un squelette glucidique, généralement le glucose (**Bedran-Russo et al, 2014**). Ils sont largement répandus dans le règne végétal et se distinguent par la présence de multiples esters d'acide gallique liés au glucose. À ce jour, plus de 500 dérivés glucogalloylés ont été identifiés (**Blenn et al, 2011**). Parmi les HT, les plus simples sont les gallotannins, composés d'esters polygalloyl de glucose, qu'on retrouve couramment dans des espèces telles que le chêne rouge, le sumac vinaigrier, ou encore le chêne pédonculé. En parallèle, les ellagitannins résultent de couplages intramoléculeux (liaisons C–C et C–O–C) entre des résidus galloyl présents dans les glucogalloyls, leur conférant une structure plus complexe. Ces composés présentent une bioactivité marquée, notamment en tant qu'antioxydants (**Cai et al, 2017**).

b) **Tanins condensés :**

Les tanins condensés (TC), également appelés proanthocyanidines (PA), sont des polyphénols largement présents dans l'alimentation humaine. On les retrouve notamment dans les pépins de raisin, les pommes, les baies, le vin rouge, le chocolat et le cacao. Ces composés sont plus abondants dans le règne végétal que les tanins hydrolysables (HT) et présentent une structure chimique plus complexe (**Cai et al, 2017**). Les proanthocyanidines sont constituées de polymères d'unités flavan-3-ols, telles que la catéchine et l'épicatéchine, reliées principalement par des liaisons carbone-carbone entre le carbone 4 d'un monomère et le carbone 8 (C4–C8) ou, plus rarement, le carbone 6 (C4–C6) d'un autre monomère (**Smeriglio et al, 2017**). Cette diversité structurale influence fortement leurs propriétés biologiques, notamment leur activité antioxydante et leur interaction avec les protéines (**Smeriglio et al, 2017**).

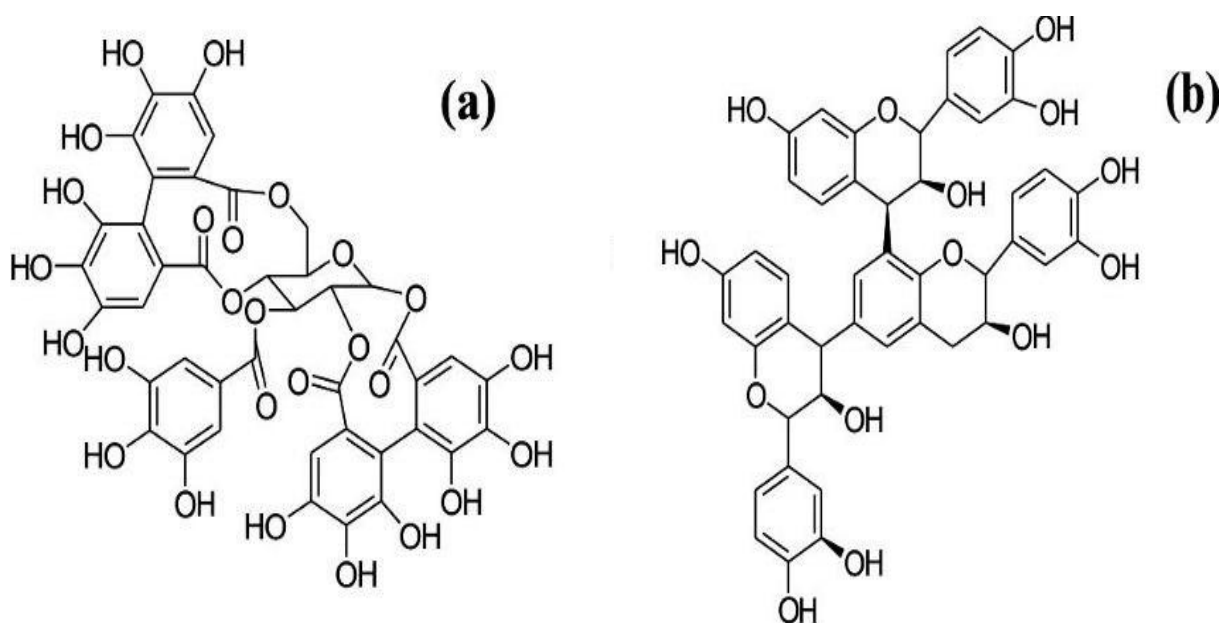


Figure 10 : structure des tanins hydrolysables (a) et condensés (b) (bayart, 2019).

I.2.2.2. Lignines :

Les lignines sont des polymères phénoliques complexes abondamment présents dans les parois cellulaires des plantes vasculaires, où elles assurent une fonction essentielle de soutien mécanique et d'imperméabilisation (Boerjan *et al*, 2003). Sur le plan structural, elles sont formées par la polymérisation de trois principaux monolignols : le p-coumaryl alcool, le coniféryl alcool et le sinapyl alcool. Ces unités sont assemblées de manière aléatoire par des liaisons éther et carbone-carbone, formant une structure tridimensionnelle hétérogène et très stable. Cette complexité rend les lignines particulièrement résistantes à la dégradation chimique et enzymatique (Ralph *et al*, 2004).

I.3. Propriétés biochimiques des composés phénoliques :

I.3.1. Chez l'humain :

Plusieurs études suggèrent que les composés phénoliques peuvent contribuer à réduire le risque de maladies chroniques, notamment les cancers et les maladies cardiovasculaires (Ojeil *et al*, 2010). Grâce à la mobilité de l'hydrogène phénolique, ces composés sont capables de neutraliser divers radicaux libres, notamment les radicaux peroxydes (ROO^\cdot), les alkoxydes (RO^\cdot), les superoxydes (O_2^\cdot) et les hydroxyles (OH^\cdot) (Min *et Ebeler*, 2008).

Leur activité antioxydante leur confère également un potentiel thérapeutique dans la prévention et le traitement de plusieurs affections, telles que les ulcères gastriques ou duodénaux, les troubles hépatiques, les pathologies cardiovasculaires et certains types de cancer. Par ailleurs,

ils manifestent des activités antivirales, anti-allergiques, anti-thrombotiques et anti-inflammatoires notables. Ces effets sont liés à l'inhibition de la biosynthèse des médiateurs inflammatoires tels que les prostaglandines et le monoxyde d'azote, via la modulation des enzymes COX-2 et iNOS (González-Gallego *et al*, 2007).

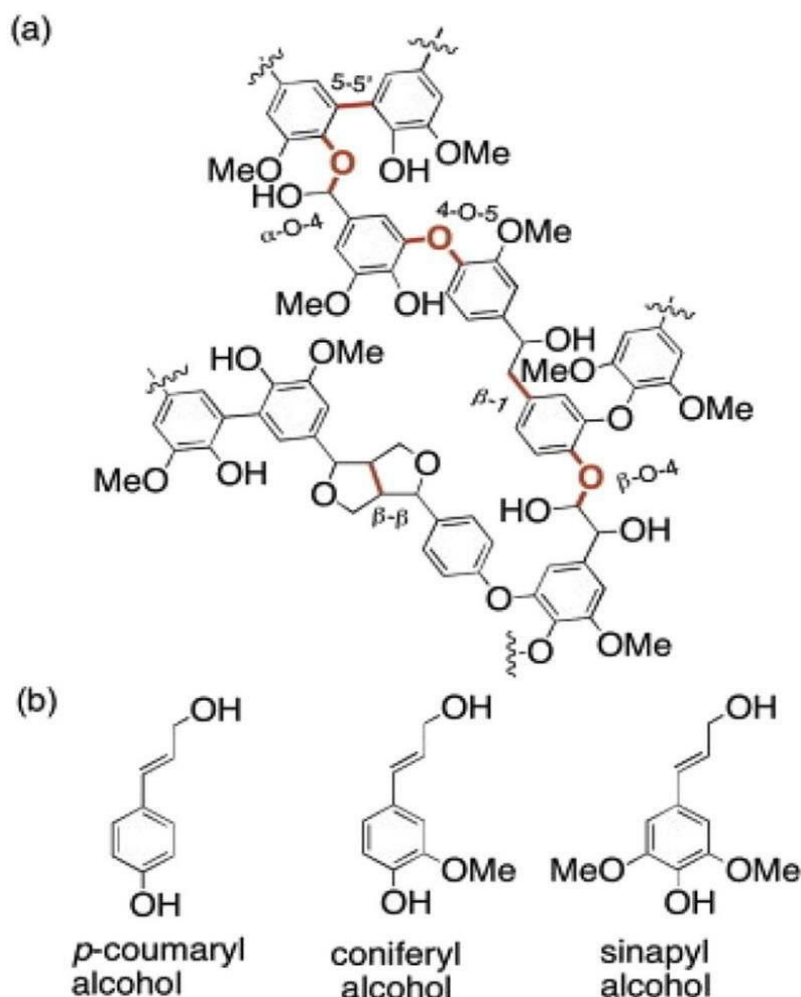


Figure 11 : Structure et types des lignines (bayart, 2019).

Les polyphénols, notamment les flavonoïdes et les tanins, présentent également une activité antimicrobienne, pouvant résulter de la suppression d'enzymes hydrolytiques (telles que les protéases et carbohydrases) ou de l'interférence avec les protéines de transport, les adhésines microbiennes et les membranes cellulaires (Cowan, 1999).

Par ailleurs, ces composés sont largement exploités dans les domaines agroalimentaire, pharmaceutique et cosmétique, où ils sont utilisés comme agents colorants, antioxydants ou pour leurs propriétés fonctionnelles. La biotransformation enzymatique permet la génération de

nouvelles structures moléculaires, augmentant leur valeur fonctionnelle et leur applicabilité industrielle (Aljawish, 2013).

Enfin, plusieurs composés phénoliques ont démontré un potentiel antidiabétique, en inhibant les enzymes α -amylase et α -glucosidase, responsables de l'hydrolyse de l'amidon. Cette inhibition, observée notamment dans certaines variétés de framboises, pourrait être renforcée par l'association avec des inhibiteurs synthétiques, contribuant ainsi à une meilleure gestion de l'hyperglycémie et du stress oxydatif cellulaire (Ali Asgar, 2013).

1.3.2. Chez les végétaux :

Les composés phénoliques sont produits par les plantes principalement pour leur croissance, leur développement et leur protection. Ces composés aromatiques à noyau benzénique sont essentiels lors des interactions des plantes avec les stress biotiques et abiotiques. Ces divers composés phénoliques végétaux agissent à la fois comme des attractifs et des répulsifs pour les différents organismes présents dans l'environnement. Ils peuvent agir en tant qu'attractifs pour les organismes bénéfiques et en tant que toxiques pour les ravageurs et les pathogènes envahissants. Ces composés métaboliques sont souvent renforcés dans une multitude de conditions de stress et agissent comme première ligne de défense pour assurer la résistance des plantes aux maladies (pratyusha, 2022).

Selon Macheix *et al* (2005) On reconnaît désormais l'importance des composés phénoliques dans divers aspects de la vie végétale et dans leur usage par l'homme. Il est en effet possible qu'ils interviennent :

- Dans certains éléments de la physiologie végétale (comme la lignification, le contrôle de la croissance, les interactions moléculaires avec divers microorganismes symbiotiques ou parasites...).
- Cela concerne les interactions des plantes avec leur environnement biologique et physique (relations avec les bactéries, les champignons, les insectes, résistance aux UV), que ce soit directement dans la nature ou lors de la conservation de certaines espèces végétales après récolte.
- Les normes de qualité (comme la couleur, l'astringence, l'amertume, les valeurs nutritives...) influencent les décisions humaines concernant la consommation de végétaux (fruits, légumes, tubercules...) et des produits dérivés par transformation.
- Des modifications de certaines propriétés des plantes lors de processus technologiques (comme la préparation de jus de fruits ou de boissons fermentées) entraînent souvent l'apparition d'un brunissement enzymatique, ce qui altère la qualité du produit final.

Chapitre II :
Biodisponibilité des composés
phénoliques

II. Chapitre II : Biodisponibilité des composés phénoliques

II.1. Définition

Le terme de biodisponibilité a fait l'objet de nombreuses débats, en particulier en ce qui concerne les micronutriments. Les premières définitions se sont concentrées sur l'absorption à partir de l'intestin, en particulier sur l'étendue (complétude) et le taux d'absorption. Par la suite, l'importance des processus post-absorption a été reconnue, à savoir la distribution, le métabolisme et l'excrétion (**Rowland et al, 2003**). On définit aussi la biodisponibilité des composés phénoliques comme la fraction d'un composé absorbé qui parvient à la circulation systémique et peut être accessible pour une activité biologique possible (**Manach et al, 2005**). Cela repose sur une succession de phases physiologiques, débutant par la libération de composés issus de la matrice alimentaire lors de la digestion (**Tagliazucchi et al, 2010**), puis leur absorption par l'intestin, leur transformation au niveau du foie et finalement leur répartition dans le corps (**Scalbert et Williamson, 2000**).

La biodisponibilité des polyphénols est fortement influencée par leur structure chimique. Par exemple, les composés sous forme aglycone sont généralement mieux assimilés que leurs équivalents glycosylés, qui exigent une hydrolyse préliminaire par des enzymes intestinales ou le microbiote (**Selma et al, 2009**). De plus, pour de nombreux polyphénols alimentaires, la biodisponibilité peut être faible, avec parfois moins de 10 % de la quantité consommée qui parvient à la circulation sanguine sous sa forme active (**Manach et al, 2004**). Le microbiote intestinal joue aussi un rôle déterminant dans la conversion de certains polyphénols en métabolites bioactifs plus aisément assimilables (**Del Rio et al, 2013**).

II.2. Étapes de la biodisponibilité des composés phénoliques

L'assimilation des composés phénoliques ne se cantonne pas à leur ingestion seule. Elle nécessite un enchaînement de processus physiologiques sophistiqués, qui déterminent leur aptitude à parvenir aux tissus ciblés et à produire leurs impacts biologiques. Ces phases incluent la libération depuis la matrice nutritionnelle, l'absorption au niveau de l'intestin, le métabolisme (principalement au niveau du foie), la dissémination systémique, et pour finir, l'élimination. Chaque phase représente un obstacle possible qui peut réduire la quantité de composés bioactifs effectivement accessibles dans le corps (**Manach et al, 2005 ; Del Rio et al, 2013**).

II.2.1. Libération :

La libération constitue la première phase essentielle dans la biodisponibilité des composés phénoliques. L'émission des composés phénoliques constitue un moment crucial de leur biodisponibilité, car elle détermine leur disponibilité potentielle pour l'absorption au niveau de l'intestin. Ces substances, présentes de façon naturelle dans les aliments soit sous forme libre, soit attachées à des macromolécules (fibres, protéines, sucres), doivent être séparées de la matrice alimentaire lors du processus digestif. Plusieurs éléments, comme la composition physicochimique de l'aliment, le type d'interactions entre les composés phénoliques et les ingrédients de la matrice, ainsi que les conditions au niveau du système gastro-intestinal (pH, sécrétions enzymatiques, agitation mécanique), influencent cette libération. Des méthodes comme la cuisson, la fermentation ou le broyage peuvent également faciliter cette libération en rendant les structures alimentaires plus vulnérables. Cependant, une grande partie des composés est encore emprisonnée et n'est libérée qu'ultérieurement dans le côlon par l'action enzymatique du microbiote intestinal. Ceci prolonge et altère leur profil de biodisponibilité (Parada *et* Aguilera, 2007 ; Tagliazucchi *et al*, 2010). Par conséquent, sans une libération adéquate, les composés phénoliques ne peuvent pas passer aux étapes suivantes de l'absorption, ce qui rend cette phase essentielle pour évaluer leur valeur nutritive (Pérez-Jiménez *et* Saura-Calixto, 2006).

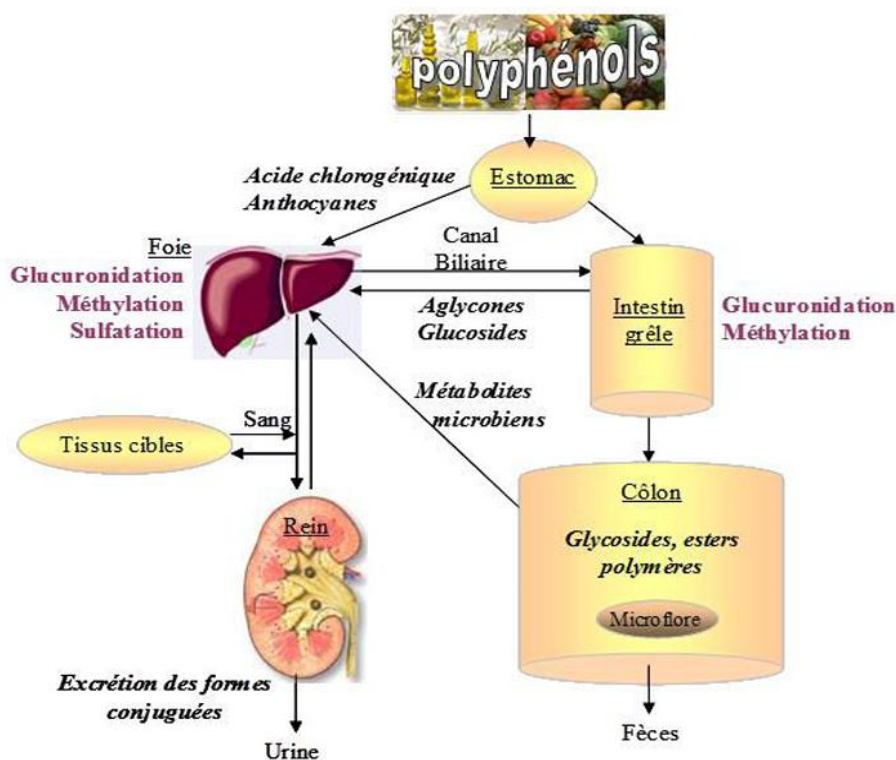


Figure 12: Schéma général de la biodisponibilité des polyphénol (Dai *et* Mumper).

Tableau 4 : Tableau comparatif de libération des composés phénoliques (**Parada et Aguilera, 2007 ; Tagliazucchi et al. 2010**)

Phase digestive	Conditions physiologiques	Mécanismes de libération	Facteurs influents
Bouche (orale)	pH neutre, enzymes salivaires (amylase)	Début de désintégration mécanique des aliments	Mastication, structure de la matrice alimentaire
Estomac (gastrique)	pH acide (~1.5 à 3), pepsine	Solubilisation partielle des composés phénoliques	Acidité, durée de digestion, interactions avec protéines
Intestin grêle	pH neutre à légèrement basique, enzymes pancréatiques, bile	Libération enzymatique et solubilisation accrue	Activité enzymatique, présence de lipides, sels biliaires
Côlon (fermentation)	Activité microbienne intense	Libération des composés liés aux fibres via fermentation	Microbiote intestinal, type de fibres, temps de transit

II.2.2. Absorption :

L'absorption des composés phénoliques se fait majoritairement dans l'intestin grêle, suite à une hydrolyse enzymatique. Toutefois, leur absorption est fortement liée à leur structure chimique, notamment à leur poids moléculaire, au nombre de groupes hydroxyles et à leur forme libre ou conjuguée (glycosides, esters, etc.). Les formes conjuguées doivent être décomposées par des enzymes intestinales (telles que les glycosidases) ou par la flore bactérienne du côlon avant d'être assimilées. Une portion significative des composés phénoliques parvient au côlon, où leur métabolisation par le microbiote génère des métabolites bioactifs susceptibles d'être absorbés et de produire des effets systémiques (**Manach et al, 2004**).

II.2.2.1. Absorption au sein de l'estomac

Seuls les anthocyanes et quelques acides hydroxycinnamiques sous forme liée tels que l'acide chlorogénique peuvent être absorbés directement à partir de l'estomac (**manach et al, 2005**). Dans l'estomac, l'absorption se réalise principalement par diffusion passive à travers l'épithélium gastrique. Un contact prolongé avec la muqueuse (surtout si la vidange de l'estomac est lente) peut faciliter le transfert de petites molécules (**cerda et al, 2004**).

II.2.2.2. Absorption à partir de l'intestin grêle :

La structure chimique, le niveau de polymérisation et la forme des composés phénoliques dans les aliments ont une influence sur leur absorption au niveau de l'intestin grêle. La plupart des polyphénols existent sous forme glycosylée ou associée à d'autres éléments nutritifs, ce qui requiert une hydrolyse enzymatique préalable. Les aglycones sont libérés par les enzymes intestinales, telles que la lactase-phloridzine hydrolase, ainsi que par les enzymes bactériennes présentes dans le microbiote. Une fois libérée, l'absorption peut se produire par deux mécanismes majeurs :

1. Le transport passif s'effectue par la diffusion simple des petites molécules lipophiles à travers la membrane des entérocytes, en suivant un gradient de concentration. Il se concentre essentiellement sur les composés phénoliques de faible masse moléculaire.

2. Le transport actif, qui nécessite des transporteurs spécifiques situés sur la membrane des cellules intestinales, comme le SGLT1 (transporteur de glucose dépendant du sodium) ou le MCT (transporteurs de monocarboxylate). Ce processus est crucial pour l'absorption de certains flavonoïdes et acides phénoliques solubles dans l'eau. Une fois entrés dans les entérocytes, une métabolisation précoce de phase II peut se produire, faisant intervenir des réactions de glucuronidation, sulfatation ou méthylation, dans le but d'accroître leur solubilité dans l'eau. Ces formes conjuguées sont ensuite acheminées au foie par la veine porte, où un métabolisme supplémentaire a lieu avant leur distribution ou élimination (**Del Rio *et al*, 2013**).

II.2.2.3. Absorption à partir du colon :

Les polyphénols non absorbés au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle atteignent le côlon, puis sont catabolisés par la microflore colique, ayant des activités enzymatiques diverses, avant d'être absorbés. En particulier, la rutine, un flavonol commun de l'alimentation (quercétine (3-O- β -D-(L-rhamnosyl- α -1,6-D-glucoside))), doit être hydrolysée par les enzymes bactériennes avant d'être absorbée au niveau du côlon et atteint la circulation sanguine (sous forme de conjugués de quercétine) avec un retard notable par rapport aux cas des glucosides de quercétine (abondants dans l'oignon), absorbés dès le petit intestin. D'une manière générale, le catabolisme de la microflore colique peut produire des métabolites biodisponibles, en concentration de l'ordre de 1 mM, comme l'acide benzoïque, l'acide phénylacétique et l'acide phénylpropionique (**Roche *et al*, 2008**).

En particulier, les proanthocyanidines ne sont pas biodisponibles sous leurs formes natives et l'absorption est limitée aux catabolites microbiens libérés à partir des oligomères les plus courts. De même, chez les humains, il a été montré que l'acide 3,4-dihydroxybenzoïque, produit par la

microflore colique, représente plus de 70% des métabolites de la cyanidine 3-O- β D-glucoside (principale anthocyane du jus d'orange sanguine) avec une concentration circulante maximale de 500 nM contre seulement 2 nM pour la forme native (Ghuman *et al*, 2005).

La fraction de polyphénols absorbés subit une conjugaison dans les entérocytes et dans les hépatocytes. Ainsi les formes circulantes sont typiquement les glucuronides, sulfates et sulfoglucuronides. De plus, les groupements catéchol, important pour l'activité antioxydante, sont partiellement méthylés par la catéchol O-méthyltransférase dans le foie. En conséquence de l'absorption intestinale limitée et de l'importance du catabolisme, la concentration plasmatique maximale de polyphénols et de leurs formes conjuguées (après une consommation moyenne de 50 mg en équivalent d'aglycone) dépasse rarement 1 μ M et peut être beaucoup plus faible (< 50 nM pour les anthocyanes). Ces concentrations sont de plusieurs ordres de grandeur plus faibles que celles des antioxydants hydrophiles du plasma (L-ascorbate, urate, glutathion et sérum albumine). La faible biodisponibilité des polyphénols d'intérêt alimentaire est également soulignée dans l'excrétion urinaire faible, typiquement inférieure à 10%, à l'exception des isoflavones, de certains acides hydroxycinnamiques et des flavanols (Guzun *et al*, 2005).

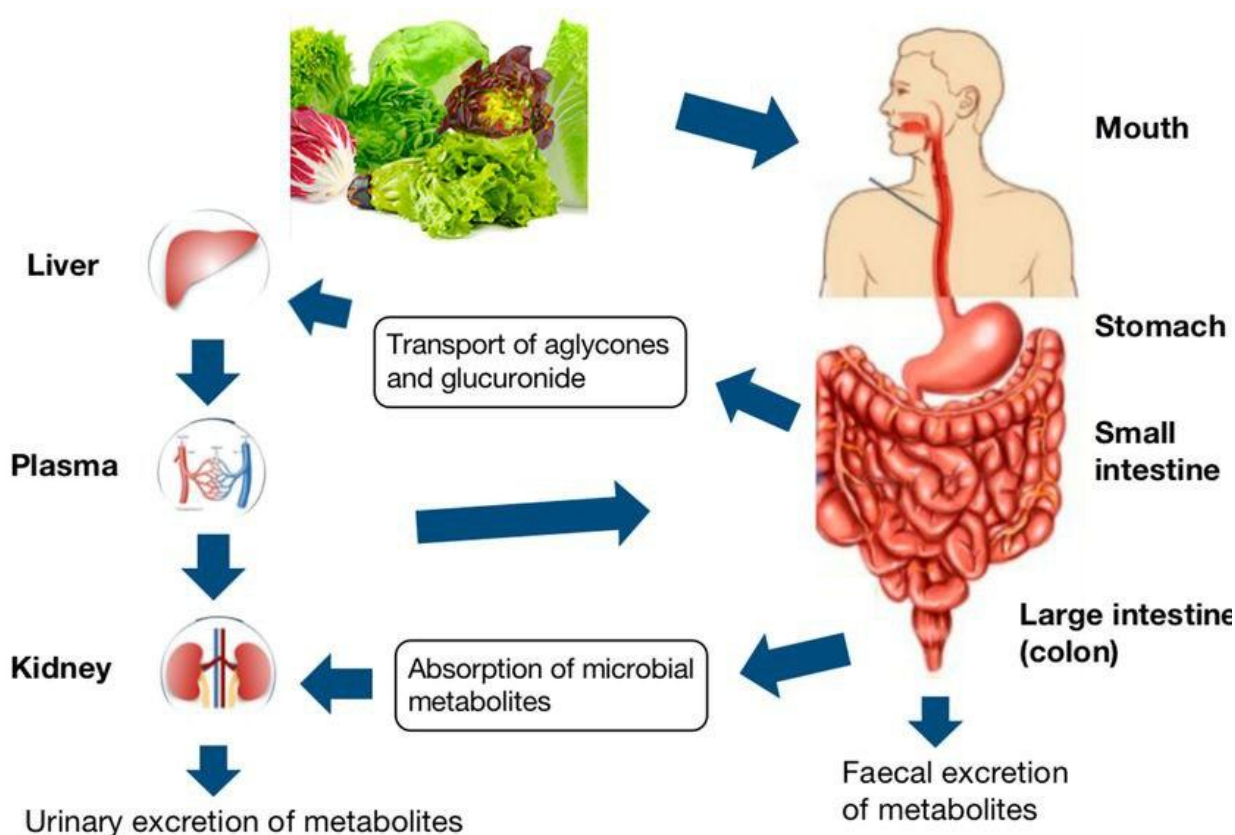


Figure 13 : Schéma de la voie digestive des composés phénoliques (Shi *et al*, 2022).

II.2.3. Métabolisme :

Les composés phénoliques, que l'on retrouve dans une variété d'aliments végétaux, sont couramment ingérés pour leurs possibles bienfaits sur la santé, incluant leurs capacités à combattre l'oxydation et l'inflammation. Après ingestion, ces substances sont assimilées par l'intestin grêle et acheminées vers le foie. Là, un processus métabolique sophistiqué les rend plus hydrosolubles afin d'en faciliter l'élimination de l'organisme. Ce processus métabolique se répartit en deux étapes cruciales : la phase I et la phase II, qui sont déterminantes pour leur conversion et leur expulsion.

Phase I : Réactions d'oxydation, réduction et hydrolyse.

La phase I représente l'initiale du processus de métabolisme des composés phénoliques, et elle a pour objectif principal d'intégrer des groupes fonctionnels à la molécule d'origine. Ces réactions sont principalement facilitées par les enzymes du cytochrome P450, qui sont chargées des réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse. Par exemple, les composés phénoliques peuvent être hydroxylés, désalkylés ou réduits pour acquérir de nouveaux groupes fonctionnels tels que les groupes hydroxyles (-OH), amines (-NH₂) ou carboxyles. (-COOH). Ces ajustements rendent les composés plus réactifs et plus facilement disponibles pour la conjugaison lors de l'étape suivante. Toutefois, dans certaines situations, ces réactions peuvent aussi déclencher la toxicité des composés, ce qui peut conduire à des effets indésirables.

Phase II : Conjugaison

La phase II comprend des réactions de conjugaison, au cours desquelles les métabolites créés lors de la phase I se lient à des molécules hydrophiles telles que l'acide glucuronique, le sulfate ou le méthyle. Ces conjugaisons améliorent significativement la solubilité dans l'eau, ce qui favorise l'élimination de ces composés par les reins ou la bile. Les réactions de glucuronidation, catalysées par des glucuronyltransférases (UGT), sont parmi les plus fréquemment rencontrées. Elles facilitent l'incorporation d'un groupe glucuronide à la structure du composé phénolique, rendant de ce fait le métabolite plus aisément éliminable. De même, la sulfatation, catalysée par des sulfotransférases (SULT), et la méthylation, catalysée par des méthyltransférases, ajoutent respectivement des groupes sulfate et méthyle, augmentant également la solubilité et facilitant l'élimination des métabolites. Ces deux étapes visent principalement à augmenter l'hydrosolubilité des composés phénoliques, facilitant ainsi leur excrétion rapide et efficace. Ce procédé contribue à diminuer la toxicité possible des composés et à restreindre leur accumulation dans le corp **(D'Archivio et al, 2010).**

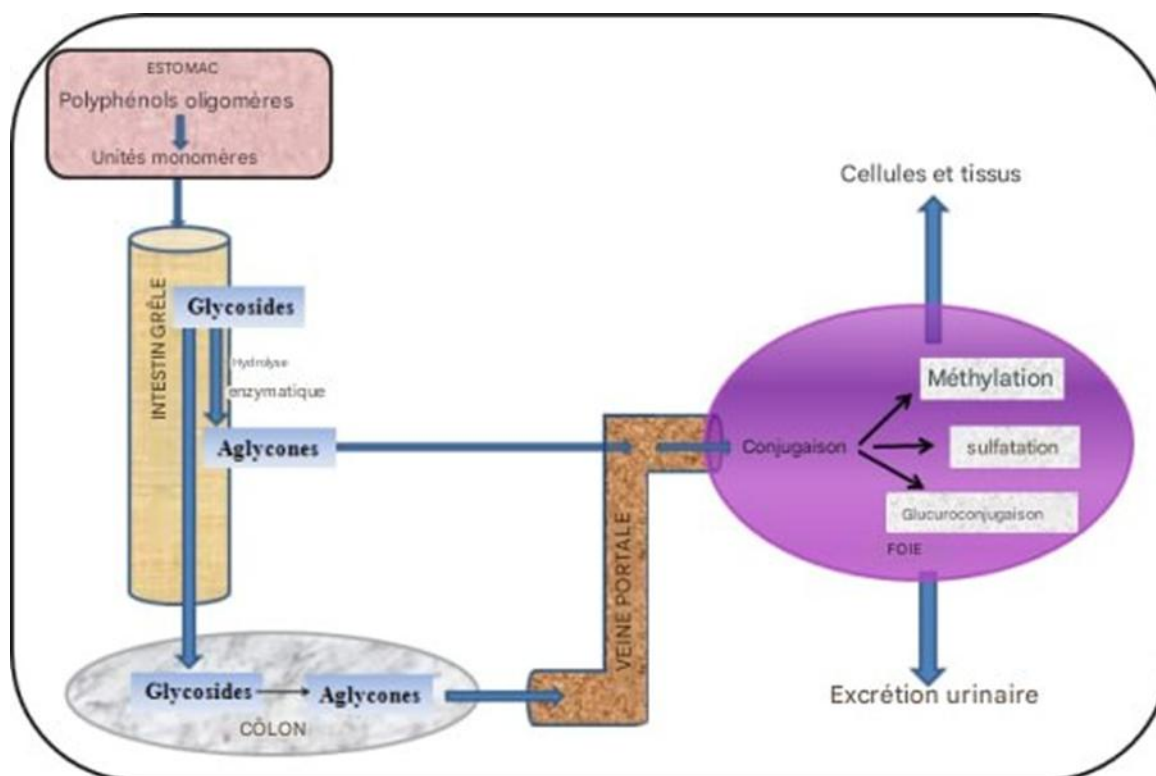


Figure 14 : schéma de la métabolisme des composés phénoliques (d'archivio *et al*, 2010).

II.2.4. Distributions :

Après avoir été assimilés et métabolisés dans l'intestin et le foie, les composés phénoliques ou leurs produits de transformation circulent dans le système sanguin, principalement sous une forme conjuguée (glucuronides, sulfates ou méthylés). Cette circulation systémique leur donne la capacité d'atteindre divers organes cibles, sur lesquels ils sont en mesure de produire leurs effets biologiques (Manach *et al*, 2005). Dans le plasma, les composés phénoliques sont rarement présents sous leur forme libre. Ils existent principalement sous une forme conjuguée, associée à des protéines plasmatiques comme l'albumine. Cette liaison a un impact sur leur demi-vie, leur répartition biodisponible et leur accessibilité pour les tissus (Scalbert *et Williamson*, 2000). La répartition des composés phénoliques dans les tissus n'est pas uniforme. Des recherches *in vivo* ont démontré une préférence de l'accumulation dans le foie, les reins, les poumons, le cœur, et à un degré moindre, dans le cerveau. Plusieurs éléments conditionnent cette distribution : la nature chimique du composé, son affinité pour des transporteurs spécifiques et la perméabilité des membranes cellulaires (Del Rio *et al*, 2013). Il est possible que certains composés phénoliques ou leurs métabolites franchissent des barrières physiologiques complexes, telles que la barrière hémato-encéphalique. Cela leur donne la capacité d'atteindre le tissu cérébral, bien que cette

traversée soit restreinte et fortement dépendante de leur lipophilicité et de leur masse moléculaire (Youdim *et al.* 2004). Certains métabolites peuvent être sécrétés dans la bile, puis réabsorbés dans l'intestin grêle via le cycle entérohépatique. Ce processus prolonge leur présence dans l'organisme et influence leur distribution secondaire (D'Archivio *et al.*, 2010).

II.2.1. Excrétion :

Après leur métabolisation principalement au niveau du foie, les composés phénoliques sont majoritairement éliminés par l'urine. Selon (Scalbert *et Williamson*, 2000), l'élimination des métabolites conjugués, tels que les glucuronides et les sulfates, se fait principalement par le biais de la voie urinaire. Une petite part de ces substances peut aussi être éliminée par la bile, où elles peuvent parfois être soumises à une recirculation entérohépatique. Cette réintroduction peut prolonger leur présence dans le corps avant leur élimination finale (Manach *et al.*, 2005). La vitesse d'élimination diffère en fonction de la structure chimique du composé phénolique et de sa capacité à être conjugué par les enzymes de phase II. Par exemple, les aglycones flavonoïdes sont généralement métabolisés et excrétés plus rapidement que leurs variantes glycosylées (Williamson *et Clifford*, 2010). Des recherches menées sur l'homme indiquent que la plupart des phénols consommés par le biais de l'alimentation sont détectables dans les urines entre 24 et 48 heures après leur ingestion. Cela indique une élimination assez rapide pour la majorité des composés phénoliques hydrosolubles (Déprez *et al.*, 2001). Cependant, une variabilité interindividuelle dans l'excrétion est présente, influencée par des facteurs tels que la flore intestinale, la santé du foie et des reins, ainsi que les divergences génétiques en matière d'activité enzymatique. Par exemple, la β -glucuronidase de l'intestin est essentielle pour la transformation des conjugués en formes actives ou pouvant être réabsorbées (Aura *et al.*, 2002). Il est possible que certains composés phénoliques soient également éliminés par la sueur ou le lait maternel, même si ces routes sont perçues comme secondaires. Ces constatations ont été consignées dans des recherches concernant l'exposition aux polyphénols par le biais de l'environnement ou de l'alimentation (Del Rio *et al.*, 2013).

II.3. Facteurs influencent la biodisponibilité des composés phénoliques :

II.3.1. Nature du composé :

La structure chimique des composés phénoliques influence grandement leur biodisponibilité, en particulier le degré de polymérisation, l'existence de groupes hydroxyles et le type de liaisons glycosidiques. Par exemple, les polyphénols de poids moléculaire élevé tels que les tanins condensés sont à peine absorbés par l'intestin grêle et parviennent au côlon quasiment intacts

(**Manach et al, 2004**). Avant leur absorption, les flavonoïdes sous forme glycosylée, tels que la quercétine-3-glucoside, doivent d'abord être hydrolysés par les enzymes de l'intestin ou la flore bactérienne. Cela retarde et réduit leur biodisponibilité comparativement aux formes aglycones qui sont directement assimilables (**Hollman et al, 1999**). De plus, la capacité à se dissoudre dans l'eau ou dans les lipides est essentielle. Les composés phénoliques hautement hydrophiles ont généralement une perméabilité membranaire réduite, alors que ceux présentant un certain degré de lipophilie pénètrent plus aisément les membranes intestinales, facilitant ainsi leur absorption (**D'Archivio et al, 2007**). Par ailleurs, certaines structures sont plus facilement identifiées par des transporteurs spécifiques dans l'intestin, ce qui facilite leur intégration dans le système circulatoire. Par exemple, il a été démontré que les catéchines du thé vert sont partiellement assimilées par des transporteurs actifs, ce qui a un impact sur leur efficacité systémique (**Del Rio et al, 2010**). La stabilité des composés phénoliques dans le tractus digestif influence aussi leur biodisponibilité. Certains polyphénols sont sensibles aux pH acides ou aux enzymes digestives, ce qui peut altérer leur structure avant même qu'ils soient absorbés (**Scalbert et Williamson, 2000**).

Tableau 5 : Distribution des composés phénoliques dans l'organisme humain

Organe / Tissu	Types de composés phénoliques détectés	Remarques	Références
Plasma sanguin	Acides phénoliques, flavonoïdes conjugués	Présents majoritairement sous forme glucuronidée, sulfatée ou méthylée	Manach et al, 2005; Scalbert et al, 2002
Foie	Métabolites de flavonoïdes, lignanes	Principal site de biotransformation (phase I et II)	Manach et al, 2004
Rein	Métabolites hydrosolubles	Organe principal d'excrétion via l'urine	Rechner et Crozier, 2004
Cerveau	Très faibles quantités (flavan-3-ols)	Passage limité à travers la barrière hémato-encéphalique	Youdim et al, 2003
Tissu adipeux	Faibles concentrations, accumulation possible	Peu de données disponibles	Del Rio et al, 2013
Intestin (muqueuse)	Composés non absorbés + métabolites microbiens	Transformation importante par le microbiote intestinal	Aura, 2008 ; Selma et al, 2009
Urine	Métabolites conjugués (glucuronides, sulfates, aglycones)	Bon indicateur de biodisponibilité et d'élimination	Manach et al, 2005 ; Del Rio et al, 2010

II.3.2. **Forme chimique :**

La structure chimique des composés phénoliques joue un rôle très important dans leur biodisponibilité. Par exemple, le nombre d'unités qui les composent (le degré de polymérisation), la présence de groupes hydroxyles, et le type de liaisons glycosidiques influencent fortement leur absorption. Les polyphénols lourds, comme les tanins condensés, sont très peu absorbés dans l'intestin grêle et arrivent presque intacts dans le côlon (**Manach et al, 2004**). Pour être absorbés, certains flavonoïdes sous forme liée à un sucre, comme la quercétine-3-glucoside, doivent d'abord être décomposés par les enzymes intestinales ou par les bactéries du microbiote. Cela ralentit et diminue leur absorption par rapport aux formes libres (aglycones) qui sont directement assimilables (**Hollman et al, 1999**). La capacité des composés à se dissoudre dans l'eau ou les lipides est aussi essentielle. Les composés très hydrophiles ont plus de mal à traverser les membranes, alors que ceux qui sont un peu lipophiles passent plus facilement, ce qui facilite leur absorption (**D'Archivio et al, 2007**). En plus, certaines structures peuvent être reconnues par des transporteurs spécifiques dans l'intestin, ce qui aide leur passage dans le sang. Par exemple, les catéchines du thé vert sont partiellement absorbées grâce à ces transporteurs actifs, ce qui influence leur efficacité dans le corps (**Del Rio et al, 2010**).

II.3.2.1. **Influence de la glycosylation :**

Les composés phénoliques glycosylés, fréquemment présents dans les plantes, ont une hydrophilie prononcée qui entrave leur absorption directe au niveau de l'intestin. Il est nécessaire de procéder d'abord à une hydrolyse enzymatique sur ces composés pour libérer leur forme aglycone, qui est plus aisément absorbable. Cela retarde leur assimilation et réduit leur biodisponibilité (**Vitaglione et al, 2007**).

II.3.2.2. **Rôles des groupes fonctionnels :**

L'existence de groupes fonctionnels tels que les hydroxyles ($-OH$) ou les méthoxyyles ($-OCH_3$) a un impact sur la polarité, la capacité de dissolution et le métabolisme des composés phénoliques. Par exemple, un surplus de groupes hydroxyle peut faciliter la dissolution aqueuse tout en entravant la traversée des membranes lipidiques, ce qui diminue la biodisponibilité. Ces groupes participent aussi activement aux réactions de conjugaison pendant le métabolisme hépatique (**Garrido et al, 2012**).

II.3.3. Matrice alimentaire :

La matrice alimentaire a un impact central sur la biodisponibilité des composés phénoliques, qui est affectée par de nombreux autres facteurs. Effectivement, la matrice peut influencer de façon significative la libération, la solubilisation, la transformation métabolique et l'absorption intestinale des polyphénols grâce à sa structure physique et sa composition chimique. Par exemple, il a été prouvé que les fibres alimentaires, en particulier les fibres insolubles que l'on trouve dans les fruits, légumes et céréales complètes, ont la capacité de capturer les composés phénoliques au sein des parois cellulaires végétales, diminuant de ce fait leur digestibilité (**Jakobek, 2015**). Par ailleurs, la présence de protéines peut provoquer la création de complexes polyphénol-protéine à travers des liaisons par hydrogène et des interactions hydrophobes, ce qui influence la solubilité et par conséquent l'absorption des polyphénols (**Ozidal et al, 2013**). Par contre, les lipides peuvent avoir un effet facilitateur, particulièrement pour les polyphénols lipophiles, en aidant à leur intégration dans les micelles mixtes et leur acheminement à travers les membranes intestinales (**Dangles, 2012**). La matrice alimentaire peut être modifiée par la transformation technologique des aliments, comme la cuisson, le broyage ou la fermentation, ce qui pourrait influencer la biodisponibilité des polyphénols. Par exemple, la fermentation peut libérer des composés phénoliques associés en décomposant les parois cellulaires des plantes, ce qui augmente leur disponibilité (**Hur et al, 2014**). Cependant, il est possible que certains traitements thermiques provoquent la décomposition ou la polymérisation des polyphénols, ce qui diminue leur activité biologique (**D'Archivio et al, 2010**). La digestion gastro-intestinale, qui englobe l'activité enzymatique et les variations de pH, transforme également les polyphénols, ce qui modifie leur structure et influence leur potentiel de passage à travers la barrière intestinale (**Manach et al, 2005**). De plus, la flore colique est essentielle dans la biotransformation des polyphénols non assimilés, produisant des métabolites bioactifs qui peuvent présenter une biodisponibilité variable mais toujours notable (**Cardona et al, 2013**).

II.3.4. Activité enzymatique et microbienne :

II.3.4.1. Activité enzymatique :

L'activité des enzymes digestives est très importante pour libérer et transformer les composés phénoliques issus des aliments végétaux. Par exemple, les glycosidases de l'intestin, comme les β -glucosidases, coupent les liens entre les sucres et les parties actives des polyphénols, ce qui facilite leur absorption (**Manach et al, 2005**). De plus, les estérases et les enzymes présentes dans le foie, notamment celles des phases I et II, participent aussi à la transformation des polyphénols

en métabolites actifs (Scalbert et Williamson, 2000). Ces transformations enzymatiques ont un rôle direct sur la biodisponibilité, la distribution dans le corps et l'effet final des composés phénoliques. L'efficacité de ces enzymes dépend de plusieurs facteurs comme le pH, la présence d'inhibiteurs, ainsi que la structure chimique des polyphénols (Del Rio et al, 2013).

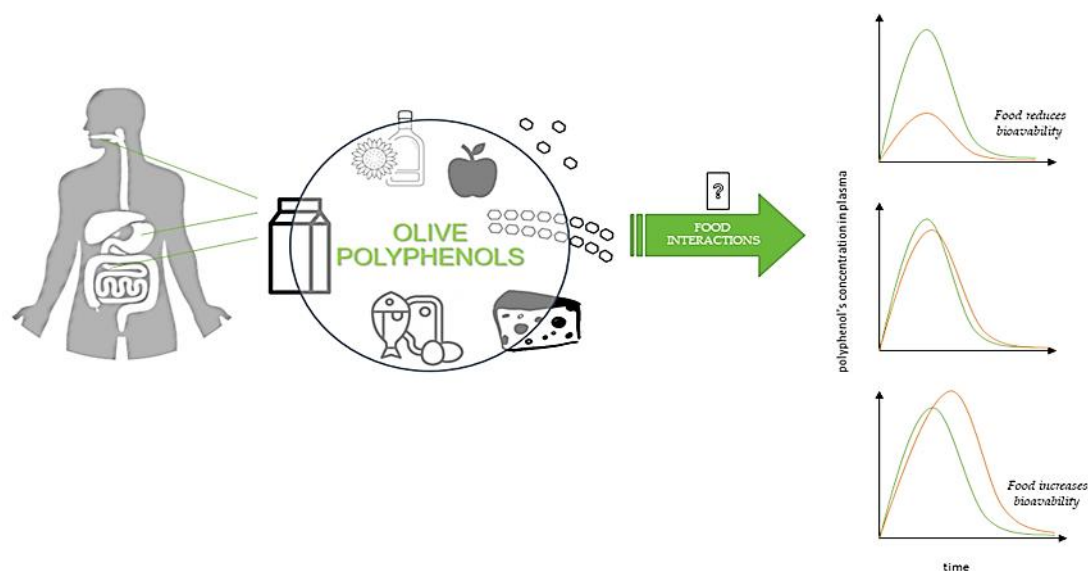


Figure 15: Effet de la matrice alimentaire sur la bioaccessibilité relative des polyphénols totaux, de l'hydroxytyrosol et du tyrosol à partir d'un extrait de grignon d'olive (scott et al, 2022)

II.3.4.2. Activité microbienne :

La flore intestinale a un rôle vital dans la conversion des composés phénoliques non assimilés dans l'intestin grêle. Ces bactéries transforment les polyphénols complexes en métabolites de taille moléculaire inférieure, tels que les acides phénylpropioniques, acides hydroxybenzoïques et valérolactones, qui sont généralement plus faciles à absorber et parfois plus bioactifs que les composés d'origine (Selma et al, 2009). Ainsi, la fermentation colique joue un rôle dans la biodisponibilité et la bioactivité systémique de ces composés (Cardona et al, 2013). Des souches probiotiques spécifiques, comme le *Lactobacillus plantarum* et le *Bifidobacterium longum*, ont démontré leur aptitude à métaboliser efficacement divers polyphénols en composés bioactifs (Etxeberria et al, 2013). Ces relations entre les polyphénols et le microbiote intestinal présentent des opportunités encourageantes pour l'alimentation sur mesure et l'ajustement de la santé intestinale .

II.4. Méthodes d'étude de la biodisponibilité :

II.4.1. Méthodes d'étude *in vivo* :

L'évaluation de l'efficacité d'un principe actif, qu'il s'agisse d'un médicament ou d'un composé bioactif naturel comme un polyphénol, passe par une analyse de la biodisponibilité *in vivo* qui est essentielle. Elle a pour but de définir la proportion et la vitesse auxquelles un composé administré parvient à la circulation systémique. Habituellement effectuée sur des animaux (rats, porcs, chiens) ou sur l'homme, cette procédure consiste à administrer le composé par voie orale ou intraveineuse, puis à effectuer des prélèvements de sang à des intervalles réguliers et analyser les concentrations plasmatiques en utilisant des méthodes sensibles telles que la HPLC ou la LC-MS/MS (Shah *et al.*, 1992). Les paramètres pharmacocinétiques cruciaux peuvent être dérivés des données collectées : C_{max} (concentration maximale), T_{max} (temps nécessaire pour y parvenir), AUC (aire sous la courbe) et t_{1/2} (demi-vie d'élimination). Ces paramètres sont indispensables pour établir une comparaison de la biodisponibilité relative entre différentes formulations ou pour déterminer la biodisponibilité absolue (Dressman *et Reppas*, 2000). Un grand nombre de composés phénoliques ont une biodisponibilité orale limitée, due à leur faible solubilité, au métabolisme intestinal ou hépatique, et à leur dégradation enzymatique. Cela explique l'adoption de stratégies d'amélioration telles que la nanoencapsulation, la complexation aux cyclodextrines ou l'utilisation d'inhibiteurs enzymatiques (Manach *et al*, 2005 ; D'Archivio *et al*, 2007). Les recherches *in vivo*, malgré leur valeur informative, présentent des contraintes relatives à l'éthique, aux dépenses et à la possibilité de transférer les résultats. C'est pourquoi l'intérêt pour les méthodes intégrées qui allient modèles *in vitro*, simulations *in silico* et validations *in vivo* est en augmentation (Tiwari *et al*, 2012).

II.4.2. Méthodes d'étude *in vitro* :

Avant de faire des tests sur des humains ou des animaux, on commence par étudier la biodisponibilité d'une substance en laboratoire. Pour ça, on utilise des modèles avec des cellules ou des membranes qui reproduisent ce qui se passe dans notre intestin et notre corps. Un test très courant est le modèle Caco-2, qui utilise une couche de cellules humaines pour voir si la substance peut passer la barrière intestinale. Ça permet aussi de comprendre comment elle interagit avec les enzymes et les transporteurs dans l'intestin (Artursson *et al*, 2001). On fait aussi des tests pour vérifier si la substance se dissout bien dans les liquides du corps, car c'est important pour qu'elle puisse circuler dans le sang (Mohan *et al*, 2008). En plus, on utilise parfois des microsomes du foie pour simuler le métabolisme, surtout l'oxydation, qui peut changer la façon dont la substance

est absorbée. On s'intéresse donc à la vitesse à laquelle la substance se dissout, à sa capacité à passer dans le sang, et à son métabolisme. Ces méthodes donnent une bonne idée de comment la substance va être absorbée et utilisée, mais elles ne montrent pas toute la complexité du corps humain. C'est pour ça qu'on doit aussi faire des tests sur des organismes vivants pour confirmer les résultats (Ghaffari *et al*, 2011).

Tableau 6 : Tableau comparatif des méthodes *in vitro* et *in vivo* pour l'étude de la biodisponibilité des composés phénoliques

Critère	Méthodes <i>in vitro</i>	Méthodes <i>in vivo</i>
Objectif principal	Simuler la digestion, l'absorption intestinale et le métabolisme microbien pour prédire la biodisponibilité.	Évaluer la biodisponibilité réelle dans un organisme vivant, en tenant compte des processus physiologiques complexes.
Modèles utilisés	<ul style="list-style-type: none"> - Digestion simulée (ex. : INFOGEST) - Cultures cellulaires (Caco-2) - Fermentation colique simulée 	<ul style="list-style-type: none"> - Études animales (rats, souris, porcs) - Études cliniques humaines contrôlées
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> - Contrôle précis des conditions expérimentales - Moins coûteux et plus rapide - Pas de contraintes éthiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Intègre la complexité des processus physiologiques - Résultats directement applicables à l'organisme vivant
Limites	<ul style="list-style-type: none"> - Ne reproduit pas la complexité de l'organisme vivant - Ne prend pas en compte le métabolisme hépatique ni le microbiote intestinal 	<ul style="list-style-type: none"> - Coûteux et long - Contraintes éthiques - Variabilité interindividuelle
Applications typiques	<ul style="list-style-type: none"> - Criblage préliminaire - Étude des mécanismes d'absorption et de transport - Évaluation de la stabilité digestive 	<ul style="list-style-type: none"> - Confirmation des résultats <i>in vitro</i> - Évaluation de la biodisponibilité réelle - Étude des effets physiologiques et cliniques

**Chapitre III : Problèmes et
Solutions liée à la
biodisponibilité limitée des
composes phénoliques**

III. Chapitre III : Problèmes et Solutions liée à la biodisponibilité:

III.1. Problèmes liés à la biodisponibilité limitée des composés phénoliques :

III.1.1. Faible absorption intestinale des composés phénoliques :

La faible absorption intestinale constitue l'un des obstacles majeurs à la biodisponibilité des composés phénoliques. Ces molécules, bien que largement présentes dans l'alimentation, sont souvent peu absorbées au niveau de l'intestin grêle, en raison de leur structure chimique complexe. En effet, la majorité des composés phénoliques existent sous forme glycosylée ou polymérique, ce qui entrave leur diffusion passive à travers les cellules épithéliales intestinales. Leur poids moléculaire élevé et leur hydrophilie limitent leur passage transcellulaire (Wen *et al*, 2021). De plus, la présence de transporteurs d'efflux, tels que la P-glycoprotéine (P-gp), peut réduire davantage leur absorption en les reconduisant vers la lumière intestinale après leur entrée dans les entérocytes. Ces mécanismes de protection cellulaire, bien qu'utiles contre les xénobiotiques, limitent la disponibilité systémique de nombreux polyphénols (Del Rio *et al*, 2022). Un autre facteur déterminant est la microbiote intestinale, qui peut métaboliser les polyphénols non absorbés en métabolites plus simples, parfois bioactifs, mais cette étape dépend fortement de la composition individuelle du microbiote, ce qui engendre une variabilité interindividuelle significative (Riva *et al*, 2023).

III.1.2. Métabolisme présystémique rapide :

Le métabolisme présystémique rapide des composés phénoliques représente un frein majeur à leur efficacité biologique lorsqu'ils sont administrés par voie orale. Après leur ingestion, ces molécules sont partiellement absorbées au niveau de l'intestin grêle, mais subissent immédiatement une biotransformation enzymatique dans les cellules de l'épithélium intestinal, puis dans les hépatocytes du foie, avant d'atteindre la circulation systémique. Ce processus, connu sous le nom d'effet de premier passage, implique des enzymes de phase II telles que les UDP-glucuronosyltransférases (UGT1A1, UGT1A9), les sulfotransférases (SULT1A1, SULT1E1), et les catéchol-O-méthyltransférases (COMT), qui conjuguent les composés phénoliques avec des groupes hydrophiles (glucuronide, sulfate, méthyle), les rendant plus solubles et facilement excrétés via l'urine ou la bile (Zhou *et al*, 2022). Cette conjugaison réduit significativement la concentration plasmatique des formes libres biologiquement actives, compromettant ainsi leur potentiel antioxydant, anti-inflammatoire ou cardioprotecteur. De plus, certains métabolites

produits peuvent avoir une activité réduite ou différente, et leur rôle physiologique reste parfois mal compris (Tagliacruzchi *et al*, 2021). Ce phénomène est exacerbé par la variabilité interindividuelle liée à la génétique, au sexe, à l'alimentation, à l'âge, ainsi qu'à la composition du microbiote intestinal, qui peut métaboliser les polyphénols en dérivés secondaires modifiant encore davantage leur profil d'absorption (Bustin *et al*, 2023).

III.1.3. Dégradation digestive

Les composés phénoliques sont des métabolites secondaires largement présents dans l'alimentation humaine, notamment dans les fruits, les légumes, le thé, le vin et les céréales complètes. Bien que leurs effets bénéfiques soient démontrés dans plusieurs études *in vitro* — en particulier leurs propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et cardioprotectrices — leur efficacité réelle *in vivo* reste compromise par leur faible biodisponibilité, principalement en raison de leur dégradation au cours de la digestion (Del Rio *et al*, 2013).

III.1.3.1. Dégradation dans le tractus gastro-intestinal :

Dès leur ingestion, les composés phénoliques sont exposés à un environnement complexe et agressif : pH variable, enzymes digestives, sels biliaires, et activité microbienne. Dans l'estomac, le pH acide provoque la déstabilisation de certaines familles de polyphénols, notamment les anthocyanes, qui perdent rapidement leur structure active (Czank *et al*, 2013). Cette instabilité réduit fortement la quantité de molécule intacte pouvant atteindre l'intestin grêle. Dans l'intestin, les enzymes pancréatiques et les glycosidases intestinales dégradent davantage les polyphénols complexes, les transformant en aglycones ou en métabolites simples, souvent moins actifs. Ce processus, bien que nécessaire à l'absorption, entraîne une perte significative d'activité biologique (Cardona *et al*, 2013).

III.1.3.2. Rôle du microbiote intestinal :

Le microbiote colique joue un rôle clé dans la dégradation secondaire des polyphénols non absorbés. Ces composés sont métabolisés par la flore bactérienne en petites molécules comme les phénylpropioniques ou les acides phénylacétiques (Selma *et al*, 2009). Bien que certains métabolites microbiens puissent être bioactifs, ils sont souvent moins puissants que les composés parentaux, et leur production varie fortement selon le profil microbien individuel, ce qui rend l'effet bénéfique très hétérogène entre les individus (Cardona *et al*, 2013).

III.1.3.3. Conséquence directe sur la biodisponibilité :

Ces dégradations successives, enzymatiques et microbiennes, réduisent drastiquement la quantité de composés phénoliques disponibles pour l'absorption systémique. moins de 5 à 10 % des polyphénols alimentaires atteignent la circulation sanguine sous une forme bioactive. Cette faible biodisponibilité est un obstacle majeur à l'utilisation thérapeutique des polyphénols via l'alimentation seule (Scalbert *et al.* 2002).

III.1.4. Instabilité chimique

La biodisponibilité réduite des composés phénoliques, malgré leur abondance dans les aliments d'origine végétale, est en grande partie due à leur instabilité chimique intrinsèque. En effet, ces molécules, telles que la quercétine, les catéchines ou les anthocyanes, possèdent des structures hautement réactives qui les rendent sensibles à plusieurs facteurs environnementaux comme le pH, la température, la lumière, et l'oxygène. Durant la digestion, ces conditions varient fortement, exposant les composés à des milieux acides puis basiques, ce qui favorise leur dégradation chimique, notamment par oxydation ou hydrolyse (Crozier *et al.*, 2009). Par exemple, la quercétine est instable à pH alcalin et s'oxyde rapidement, formant des produits inactifs avant même d'être absorbée (Yao *et al.*, 2018). De plus, la présence de métaux de transition comme Fe²⁺ ou Cu²⁺ peut catalyser des réactions de type Fenton, générant des radicaux libres qui accélèrent la dégradation des polyphénols (Bohn *et al.*, 2014). Cette instabilité est aussi aggravée par des phénomènes de complexation avec les protéines alimentaires ou les ions métalliques, ainsi que par des réactions de polymérisation spontanée, rendant les composés moins solubles et donc moins absorbables (Neveu *et al.*, 2010). Ainsi, bien que les composés phénoliques présentent un potentiel thérapeutique élevé *in vitro*, leur faible stabilité chimique dans le tractus gastro-intestinal réduit considérablement leur biodisponibilité systémique, limitant leur efficacité réelle chez l'homme (Dabeek *et Marra*, 2019).

III.1.5. Variabilité individuelle

III.1.5.1. Facteurs génétiques et polymorphismes

Des études récentes ont démontré que des variations génétiques, notamment des polymorphismes mononucléotidiques (SNPs), peuvent influencer significativement la biodisponibilité des composés phénoliques. Par exemple, une combinaison de SNPs a été associée à une variabilité importante dans la biodisponibilité du phytofluène (Courraud *et al.*, 2022).

III.1.5.2. Rôle du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal joue un rôle crucial dans la biotransformation des polyphénols. Sa composition varie fortement d'un individu à l'autre, influençant la production de métabolites actifs à partir des composés phénoliques ingérés (**Rossi *et al*, 2023**).

III.1.5.3. Influence de l'âge, du sexe et de l'état de santé

Des facteurs physiologiques comme l'âge avancé ou certaines pathologies gastro-intestinales peuvent affecter la fonction digestive et, par conséquent, l'absorption des polyphénols, ce qui accentue la variabilité interindividuelle (**Lee *et al*, 2022**).

III.1.5.4. Variabilité comportementale et nutritionnelle

Les différences dans le mode de vie, le régime alimentaire ou les interactions médicamenteuses peuvent aussi expliquer la variabilité de la biodisponibilité. Par exemple, la présence de graisses augmente l'absorption de certains flavonoïdes, tandis que les fibres peuvent la réduire (**Yang *et al*, 2023**).

III.1.5.5. Conséquences cliniques et perspectives

Cette variabilité rend difficile la généralisation des effets bénéfiques des polyphénols. Une approche de nutrition personnalisée devient donc essentielle pour adapter les recommandations selon le profil métabolique de chaque individu (**Zhang *et al*, 2024**).

III.2. Solution de la biodisponibilité limitée des composés phénoliques :

III.2.1. Nanoencapsulation :

Est une technologie de formulation avancée qui consiste à enfermer des substances actives dans des structures de taille nanométrique (1 à 1000 nm). Cette technique permet de protéger les composés phénoliques (CPs) contre les conditions environnementales défavorables (lumière, pH, enzymes digestives), d'améliorer leur solubilité, de prolonger leur libération et d'augmenter leur absorption intestinale (**McClements, 2018**).

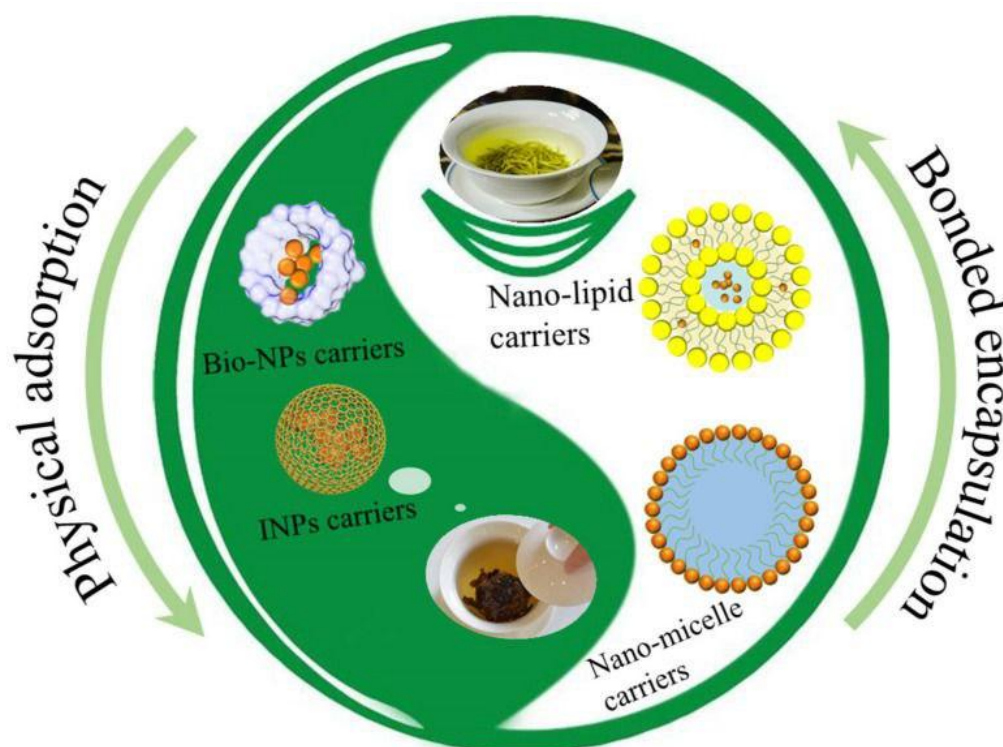


Figure 16 : Amélioration de la biodisponibilité des polyphénols par la nanotechnologie : tendances actuelles et défis (Zhai Y et Zhai G, 2018).

III.2.1.1. Mécanismes d'action de la nanoencapsulation :

Les systèmes nanométriques facilitent le passage des CPs à travers les membranes biologiques et les protègent de la dégradation prématurée. Grâce à leur surface spécifique élevée et à leur taille réduite, ils favorisent une meilleure interaction avec les cellules intestinales et un meilleur transport vers la circulation systémique (Müller *et al*, 2011).

III.2.1.2. Types de nanovecteurs utilisés :

a) Nanoliposomes :

Composés de bicouches phospholipidiques, ils sont capables d'encapsuler à la fois des composés hydrosolubles et liposolubles. Ils ont démontré une bonne efficacité pour la quercétine, le resvératrol, et l'EGCG (Épigallocatechine gallate) (Mozafari *et al*, 2008).

b) **Nanoparticules polymériques :**

Utilisant des polymères comme le chitosane, l'alginate ou le PLGA (Poly(D,L-lactide-co-glycolide)), elles assurent une protection gastro-intestinale et permettent une libération contrôlée et ciblée (**Fang et Bhandari, 2010**).

c) **Nanoémulsions :**

Formées par dispersion d'huile dans l'eau (ou l'inverse), elles augmentent la solubilité des polyphénols hydrophobes comme la curcumine, et améliorent leur stabilité (**McClements et Rao, 2011**).

d) **Nanoparticules lipidiques solides (SLNs) et nanostructured lipid carriers (NLCs) :**

Offrent une bonne biocompatibilité, une stabilité accrue et une libération prolongée (**Müller et al, 2011**).

e) **Bioenhancers :**

Les bioenhancers sont des substances qui peuvent améliorer la biodisponibilité de certains composés bioactifs, même s'ils n'ont pas eux-mêmes d'effet pharmacologique direct. Leur rôle devient particulièrement intéressant dans le cas des composés phénoliques, qui sont souvent mal absorbés à cause de leur faible solubilité, de leur dégradation rapide par les enzymes, ou encore à cause du métabolisme de premier passage (**Patil et al, 2020**).

Ces substances agissent selon plusieurs mécanismes. Par exemple, elles peuvent inhiber certaines enzymes métaboliques comme les cytochromes P450, modifier la perméabilité intestinale, ou encore réduire l'action de transporteurs d'efflux tels que la P-glycoprotéine, qui a tendance à rejeter certains composés avant qu'ils ne soient absorbés correctement (**Yadav et al, 2019**).

III.2.1.3. **Exemples de bioenhancers couramment étudiés :**

- **Pipérine:** extraite du poivre noir, la pipérine inhibe la CYP3A4 et la P-glycoprotéine, augmentant ainsi la biodisponibilité des polyphénols comme la curcumine ou le resvératrol (**Srinivasan, 2007**).

- **Quercétine:** un flavonoïde qui inhibe les enzymes métaboliques et améliore l'absorption des composés phénoliques (**D'Andrea, 2015**).

- **Curcumine:** elle agit aussi comme bioenhancer, augmentant la stabilité et l'absorption des polyphénols (**Anand et al, 2007**).

III.2.2. **Modification chimique:**

La modification chimique constitue une stratégie clé et en plein essor pour améliorer les propriétés pharmacocinétiques des composés phénoliques, notamment leur biodisponibilité. En effet, de nombreux composés phénoliques naturels souffrent d'une faible solubilité dans l'eau, d'une instabilité digestive et d'une absorption intestinale limitée, ce qui restreint fortement leur efficacité thérapeutique et nutritionnelle. La modification structurale ciblée de ces molécules—par glycosylation, estérification, méthylation ou acylation—vise à surmonter ces limitations sans altérer leur activité biologique. Cette approche permet d'optimiser la stabilité, la perméabilité et parfois même l'affinité pour certains transporteurs biologiques, ouvrant ainsi la voie à des formulations plus efficaces pour les applications cliniques ou nutraceutiques (**Chen et al, 2021**).

III.2.2.1. **Glycosylation :**

La glycosylation consiste à fixer une ou plusieurs unités glucidiques sur les groupes hydroxyles des composés phénoliques. Cela permet d'augmenter leur hydrophilicité, d'améliorer leur solubilité dans les milieux aqueux, et de protéger les composés contre la dégradation enzymatique. Par exemple, la quercétine-3-glucoside est mieux absorbée que la quercétine aglycone grâce à sa meilleure solubilité intestinale (**Zhao et al, 2020**).

III.2.2.2. **Estérification :**

L'estérification est utilisée pour modifier la lipophilicité des molécules, facilitant ainsi leur diffusion passive à travers les membranes cellulaires. Les esters d'acides gras de flavonoïdes comme l'acide férulique ou les catéchines démontrent une meilleure perméabilité intestinale et une plus grande résistance au métabolisme de premier passage (**Wu et al, 2022**).

III.2.2.3. **Méthylation :**

La méthylation réduit la polarité des composés et augmente leur stabilité métabolique. Le remplacement des groupes -OH par des groupes -CH₃ diminue la dégradation enzymatique, tout en conservant, voire en augmentant, certaines activités biologiques. Un bon exemple est le pterostilbène, dérivé méthylé du resvératrol, qui présente une biodisponibilité significativement plus élevée (**Amri et al, 2012**).

III.2.2.4. Acylation :

L'acylation, par l'ajout de chaînes grasses ou de groupes acétyle, peut accroître la stabilité chimique et améliorer l'affinité pour les membranes lipidiques. Les flavonoïdes acylés tels que les dérivés de lutéoline ou de kaempférol montrent une meilleure résistance aux conditions acides gastriques et permettent une libération prolongée dans l'intestin (**Li et al, 2020**).

III.2.3. Formulation à libération contrôlée:

La formulation à libération contrôlée désigne une technologie pharmaceutique visant à maîtriser la vitesse et le lieu de libération d'un principe actif dans l'organisme afin d'améliorer son efficacité thérapeutique et sa biodisponibilité tout en réduisant les effets secondaires (**Yuan et Lin, 2016**). Cette approche permet de prolonger la durée d'action du composé, d'assurer une libération ciblée et de protéger les substances sensibles contre la dégradation prématurée dans le tractus gastro-intestinal (**Manach et al, 2004**).

III.2.3.1. Types de systèmes de libération contrôlée:

- a) **Nanoparticules polymériques**: ce sont des particules de taille nanométrique, généralement fabriquées à partir de polymères biocompatibles (comme le PLGA), qui encapsulent le principe actif et permettent une libération prolongée et protégée (**Sanna et al, 2015**).
- b) **Liposomes**: des vésicules sphériques composées de bicouches phospholipidiques capables d'encapsuler des composés hydrophiles ou lipophiles, améliorant leur stabilité et leur absorption (**Caddeo et al, 2019**).
- c) **Hydrogels sensibles au pH**: polymères hydrophiles qui gonflent ou se contractent en fonction du pH environnant, permettant une libération ciblée dans certaines parties du tube digestif (**Liu et al, 2018**).
- d) **Microsphères biodégradables**: particules de taille micrométrique fabriquées à partir de polymères naturels ou synthétiques qui assurent une libération contrôlée par dégradation progressive du matériau (**Gulati et al, 2018**).

Ces systèmes représentent des solutions prometteuses pour optimiser la délivrance des composés bioactifs tels que les polyphénols, en contournant les limites classiques liées à leur faible biodisponibilité (**Bhatt et Gairola, 2020**).

III.2.4. Matrice alimentaire adaptée:

Une des solutions proposées pour améliorer ça, c'est d'utiliser une matrice alimentaire adaptée. Cette matrice peut aider à mieux protéger ces composés, les libérer de façon plus efficace, et faciliter leur absorption (**Perez-Jimenez et al, 2010**).

Quand on parle de matrice alimentaire, on parle des éléments comme les lipides, protéines, glucides et fibres qui entourent le composé actif. Ces composants peuvent changer la façon dont les polyphénols se comportent pendant la digestion, et influencer s'ils vont être bien absorbés ou pas (**Del Rio et al, 2013**). Par exemple, les lipides peuvent améliorer la solubilité des polyphénols qui sont lipophiles, ce qui les aide à entrer dans les micelles pendant la digestion, et donc à traverser plus facilement la paroi intestinale (**Williamson, 2017**). Une étude de de **Freitas et al, (2019)** a montré que quand on ajoute de l'huile végétale dans une préparation contenant des flavonoïdes, leur biodisponibilité augmente chez l'animal. Les protéines, elles aussi, peuvent interagir avec les composés phénoliques. Ces interactions (comme les liaisons hydrogène ou hydrophobes) peuvent influencer leur stabilité et la manière dont ils sont libérés dans l'intestin (**Serrelli et Deiana, 2018**). Par exemple, les tanins peuvent se lier aux protéines et ralentir la dégradation des polyphénols (**Aherne et O'Brien, 2002**). Quant aux fibres alimentaires, leur effet est double : certaines fibres solubles peuvent aider à libérer les polyphénols petit à petit, alors que d'autres, comme les fibres insolubles, peuvent bloquer leur diffusion et donc réduire leur absorption (**Saura-Calixto, 2012**). C'est pour ça qu'il est important de bien penser la formulation des aliments. En plus, il existe aujourd'hui des matrices alimentaires plus modernes, comme les émulsions ou les gels, qui offrent des résultats prometteurs. Par exemple, les émulsions huile-dans-eau enrichies en polyphénols permettent une meilleure stabilité et une libération contrôlée, ce qui améliore leur absorption (**McClements, 2018**).

Conclusion

Conclusion :

Les composés phénoliques représentent une classe de métabolites secondaires largement répandus dans le règne végétal, reconnus pour leurs effets bénéfiques sur la santé humaine. Grâce à leurs propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et antimicrobiennes, ils suscitent un intérêt croissant dans les domaines de la nutrition, de la prévention des maladies chroniques et du développement de produits fonctionnels (**Williamson, 2025**).

Cependant, leur faible biodisponibilité demeure une contrainte majeure qui limite leur efficacité réelle *in vivo*. En effet, ces composés subissent une dégradation enzymatique rapide dans le tube digestif, une faible absorption au niveau intestinal, et un métabolisme pré-systémique intense au niveau hépatique. De plus, leur faible solubilité dans l'eau et leur instabilité dans les conditions gastro-intestinales réduisent encore davantage leur disponibilité systémique (**Aatif, 2023**).

Pour pallier ces limitations, diverses stratégies ont été développées, notamment la nanoencapsulation, qui permet d'améliorer la protection, la solubilité et l'absorption des composés phénoliques. Des systèmes tels que les nanoparticules polymériques, les liposomes, ou encore les micelles ont montré leur efficacité dans l'optimisation du transport et de la libération ciblée de ces composés au sein du tractus digestif (**De Angelis et al., 2022**).

Par ailleurs, l'utilisation de matrices alimentaires naturelles comme les protéines ou les polysaccharides constitue une alternative prometteuse, notamment dans le domaine des aliments fonctionnels. Ces supports permettent non seulement de stabiliser les composés phénoliques, mais aussi de favoriser leur libération progressive dans l'intestin (**Martins et al., 2023**).

Enfin, un axe de recherche très prometteur repose sur l'interaction entre les composés phénoliques et le microbiote intestinal. Une partie importante de ces composés atteint le côlon sans être absorbée, où elle est transformée par les enzymes bactériennes en métabolites plus simples, parfois plus bioactifs. Cette synergie ouvre la voie à des approches nutritionnelles personnalisées, fondées sur le profil du microbiote de chaque individu, et visant à maximiser les bénéfices santé des polyphénols (**Wang et al., 2024**).

En somme, la valorisation des composés phénoliques passe nécessairement par une meilleure compréhension et maîtrise de leur biodisponibilité. L'intégration des nanotechnologies, des biopolymères alimentaires et de la modulation du microbiote intestinal constitue une voie d'avenir pour améliorer leur impact biologique et thérapeutique.

Références
Bibliographiques

Références bibliographiques :

- **Aatif, M. (2023).** Current Understanding of Polyphenols to Enhance Bioavailability for Better Therapies. *Biomedicines*, 11(7), 2078.
- **Agulló, L., Aguado, I., Muriel, J., Margarit, C., Gómez, A., Escorial, M., ... & Peiró, A. M. (2023).** Pharmacogenetic guided opioid therapy improves chronic pain outcomes and comorbid mental health: a randomized, double-blind, controlled study. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(13), 10754.
- **Aherne, S. A., & O'Brien, N. M. (2002).** Dietary flavonoids: interactions with iron. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 957(1), 188-198.
- **Aherne, S. A., & O'Brien, N. M. (2002).** Dietary flavonols: chemistry, food content, and metabolism. *Nutrition*, 18(1), 75-81.
- **akowauh g.a ., zhari. i ., norgyati. i ., sadikun.a et khamsah s.m (2004).** The effects of different extraction solvents of varying polarities on polyphenols of *Orthosiphon stamineus* and evaluation of the free radical-scavenging activity. *Food chemistry* , 559-566
- **Aljawish, A. (2013).** Fonctionnalisation enzymatique de chitosane par des composés phénoliques: évaluation des propriétés biologiques et physico-chimiques de ces nouveaux biopolymères. Thèse, Université De Lorraine, 31, 35
- **A mri, A., Chaumeil, J. C., Sfar, S., & Charrueau, C. (2012).** Administration of resveratrol: What formulation solutions to bioavailability limitations? *Nutrition and Cancer*, 64(7), 867–873
- **Anand, P., Kunnumakkara, A. B., Newman, R. A., & Aggarwal, B. B. (2007).** Bioavailability of curcumin: Problems and promises. *Molecular Pharmaceutics*, 4(6), 807–818
- **Artursson & Karlsson (2001)** Correlation between oral drug absorption and in vitro properties of drugs. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46(1-3), 107-127.
- **Aura, A. M., O'Leary, K. A., Williamson, G., Ojala, M., Bailey, M., Puupponen-Pimiä, R., ... & Poutanen, K. (2002).** Quercetin derivatives are deconjugated and converted to hydroxyphenylacetic acids but not methylated by human fecal flora in vitro. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(6), 1725-1730
- **Avdeef (2003).** Physicochemical profiling (solubility, permeability, and lipophilicity).
- **Baur, J. A., & Sinclair, D. A. (2006).** Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nature Reviews Drug Discovery*, 5(6), 493–506.

- **Bayart, M. (2019).** Élaboration et caractérisation de biocomposites à base d'acide polylactique et de fibres de lin: compatibilisation interfaciale par dépôt de revêtements à base d'époxy, de dioxyde de titane, de lignine ou de tanin (Doctoral dissertation, Université de Sherbrooke). 315-347.
- **B edran-Russo, A. K., Pauli, G. F., Chen, S. N., McAlpine, J., Castellan, C. S., & Phansalkar, R. S. (2014).** Dentin biomodification: strategies, renewable resources, and clinical applications. *Dental Materials*, 30(1), 62–76
- **Bhatt, P., & Gairola, S. (2020).** Curcumin-loaded nanocarriers for efficient delivery: current trends and future perspectives. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 59, 101905.
- **Blenn, C., Wyrsh, P., Althaus, F.R., (2011).** The ups and downs of tannins as inhibitors of poly(ADP-ribose) glycohydrolase. *Molecules (Basel, Switzerland)* 16 (2), 1854–1877.
- **Boerjan, W., Ralph, J., & Baucher, M. (2003).** Lignin biosynthesis. *Annual Review of Plant Biology*, 54, 519–546.
- **Bohn, T., McDougall, G. J., Alegría, A., Alminger, M., Arrigoni, E., Aura, A. M., ... & Piskula, M. K. (2014).** Mind the gap – Deficits in our knowledge of aspects impacting the bioavailability of phytochemicals and their metabolites – A position paper focusing on carotenoids and polyphenols. *Molecular Nutrition & Food*
- **Borges, F., Roleira, F., Milhazes, N., Santana, L., & Uriarte, E. (2005).** Simple coumarins and analogues in medicinal chemistry: Occurrence, synthesis and biological activity. *Current Medicinal Chemistry*, 12(8), 887–916.
- **Bors, W., & Michel, C. (2001).** Flavonols and their antioxidant properties. *Food Chemistry*, 72(4), 277-283.
- **Bösch, J. Green Signals. (2016)** Assessing Price Dynamics in the European Renewable Energy Certificate Market. *Assessing Price Dynamics in the European Renewable Energy Certificate Market*.
- **Braicu, C., Pilecki, V., Balacescu, O., Irimie, A., & Neagoe, I. B. (2011).** The relationships between biological activities and structure of flavan-3-ols. *International journal of molecular sciences*, 12(12), 9342-9353.
- **Bustin, S. A., Nolan, T., & García-García, A. (2023).** "Role of gut microbiota in polyphenol metabolism and human health." *Molecular Nutrition & Food Research*, 67(3), 2200775.
- **C. (2003).** Interaction of flavonoids with the blood–brain barrier. *NeuroReport*, 14(12), 1603–1607

- **Caddeo, C., Manca, M. L., Peris, J. E., Usach, I., Diez-Sales, O., & Manconi, M. (2019).** Liposomes loaded with quercetin and resveratrol: Delivery and anticancer activity. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 179, 68–75.
- **Cai, Y., Zhang, J., Chen, N. G., Shi, Z., & Liu, W. (2017).** Recent advances in anticancer activities and drug delivery systems of tannins. *Medicinal Research Reviews*, 37(4), 665–701
- **Cardona, F., Andrés-Lacueva, C., Tulipani, S., Tinahones, F. J., & Queipo-Ortuño, M. I. (2013).** Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 24(8), 1415–1422.
- **Casley-Smith, J. R., & Casley-Smith, J. R. (1986).** High-protein oedemas and the benzo-pyrones: The causes, effects, incidence and treatment of high-protein oedemas, including lymphoedema, and how these are improved by the benzo-pyrones, including the coumarins and the flavonoids. J.P. Lippincott.
- **Cerdá, B., Espín, J. C., Parra, S., Martínez, P., & Tomás-Barberán, F. A. (2004).** The potent in vitro antioxidant ellagitannins from pomegranate juice are metabolised into bioavailable but poor antioxidant hydroxy-6H-dibenzopyran-6-one derivatives by the colonic microflora of healthy humans. *European Journal of Nutrition*, 43, 205–220.
- **Chanet, A., Milenkovic, D., Manach, C., Mazur, A., & Morand, C. (2012).** Citrus flavanones: What is their role in cardiovascular protection? *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(36), 8809–8822.
- **Chen, J., Chen, Y., Zheng, Y., Zhao, J., Yu, H., Zhu, J., & Li, D. (2021).** Protective effects and mechanisms of procyanidins on Parkinson's disease in vivo and in vitro. *Molecules*, 26(18), 5558.
- **Cheyrier, V. (2012).** Phenolic compounds: From plants to foods. *Phytochemistry Reviews*, 11(2), 153–177.
- **Courraud, J., Berger, J., Tourniaire, F., & Borel, P. (2022).** Genetic variability and carotenoid bioavailability. *Nutrients*, 14(11), 2156.
- **Crozier, A., Jaganath, I. B., & Clifford, M. N. (2009).** Dietary phenolics: Chemistry, bioavailability and effects on health. *Natural Product Reports*, 26(8), 1001–1043.
- **Czank, C., Cassidy, A., Zhang, Q., Morrison, D. J., Preston, T., Kroon, P. A., & Kay, C. D. (2013).** Human metabolism and elimination of the anthocyanin, cyanidin-3-glucoside. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 97(5), 995–1003.
- **D'Andrea, G. (2015).** "Quercetin: A flavonol with multifaceted therapeutic applications?" *Fitoterapia*, 106, 256-271.

- **D'Archivio, M., Filesi, C., Di Benedetto, R., Gargiulo, R., Giovannini, C., & Masella, R. (2007).** Polyphenols, dietary sources and bioavailability. *Annali-Istituto Superiore di Sanità*, 43(4), 348.
- **Dabeek, W. M., & Marra, M. V. (2019).** Dietary Polyphenols: Bioavailability and Cardiometabolic Benefits. *Nutrients*, 11(5), 1055.
- **Dabeek, W. M., & Marra, M. V. (2019).** Dietary quercetin and kaempferol: Bioavailability and potential cardiovascular-related bioactivity in humans. *Nutrients*, 11(10), 2288
- **Dai, J., & Mumper, R. J. (2010).** Plant phenolics: Extraction, analysis and their antioxidant and anticancer properties. *Molecules*, 15(10), 7313–7352.
- **Dangles O. (2012).** Antioxidant activity of plant phenols: chemical mechanisms and biological significance. *Current Organic Chemistry*, 16(6), 692–714.
- **De Angelis, M., Ammendolia, M. G., De Marco, A., Russo, R., De Filippis, A., & Conte, C. (2022).** Nanoencapsulation of polyphenols as drugs and supplements for enhancing therapeutic profile – A review. *Pharmaceuticals*, 15(9), 1061..
- **De Filippis, B., Ammazalorso, A., Fantacuzzi, M., Giampietro, L., Maccallini, C., & Amoroso, R. (2017).** Anticancer activity of stilbene-based derivatives. *ChemMedChem*, 12(8), 558-570.
- **de Freitas, V. A., Rinaldi, G., & Mazzocchi, A. (2019).** Influence of dietary lipids on the bioavailability of flavonoids: An in vivo study. *Food Research International*, 123, 456-462.
- **Del Rio, D., Costa, L. G., Lean, M. E. J., & Crozier, A. (2010).** Polyphenols and health: what compounds are involved?. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 20(1), 1-6
- **Del Rio, D., Rodriguez-Mateos, A., Spencer, J.P.E., Tognolini, M., Borges, G., & Crozier, A. (2013).** Dietary (poly)phenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxid Redox Signal*, 18(14), 1818–1892.
- **Déprez, S., Mila, I., Huneau, J. F., Tome, D., & Scalbert, A. (2001).** Transport of proanthocyanidin dimer, trimer, and polymer across monolayers of human intestinal epithelial Caco-2 cells. *Antioxidants & Redox Signaling*, 3(6), 957-967
- **Derbel S., Ghedira K. (2005).** Les phytonutriments et leurs impacts sur la santé. Tunisie. *Phytothérapie*. Numéro. (1) :28-34.

- **Dima, C., Assadpour, E., Dima, S., & Jafari, S. M. (2020).** Bioavailability and bioaccessibility of food bioactive compounds; overview and assessment by in vitro methods. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 19(6), 2862–2884.
- **Dressman & Reppas (2000)** In vitro–in vivo correlations for lipophilic, poorly water-soluble drugs. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 11, S73–S80.
- **Drug Design and Development**, 1(2), 1-16.
- **Egan, D., O'kenedy, R., Moran, E., Cox, D., Prosser, E., & Thornes, R. D. (1990).** The pharmacology, metabolism, analysis, and applications of coumarin and coumarin-related compounds. *Drug metabolism reviews*, 22(5), 503-529.
- **Etxeberria, U., Arias, N., Boqué, N., Macarulla, M. T., Portillo, M. P., Martínez, J. A., & Milagro, F. I. (2013).** Reshaping faecal gut microbiota composition by the intake of trans-resveratrol and quercetin in high-fat sucrose diet-fed rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 24(6), 1152–1158.
- **European Medicines Agency (EMA). (2010).** Guideline on the Investigation of Bioequivalence. EMA/CHMP/EWP/1401/98 Rev. 1.
- **Fang, Y., Hu, J., Zheng, W., Li, X., Zhang, L., & Chen, H. (2024).** Nanocarrier systems for enhancing oral delivery of phenolic compounds: Recent progress and challenges. *Journal of Functional Foods*, 110, 105572.
- **Fang, Z., & Bhandari, B. (2010).** Encapsulation of polyphenols – a review. *Trends Food Sci Technol*, 21(10), 510–523.
- **Figueiredo-González, M., Martínez-Carballo, E., Cancho-Grande, B., & Simal-Gándara, J. (2020).** Food (Matrix) Effects on Bioaccessibility and Intestinal Permeability of Major Olive Antioxidants. *Foods*, 9(12), 1831
- **Flamini, R., Mattivi, F., Rosso, M. D., Arapitsas, P., & Bavaresco, L. (2013).** Advanced knowledge of three important classes of grape phenolics: anthocyanins, stilbenes and flavonols. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(10), 19651–19669.
- **Fraga CG. (2009).** Plant phenolics and human health : Biochemistry, Nutrition, and Pharmacology. John Wiley & Sons Edition, pp 5-13.
- **Garrido, J., Borges, F., & Fernandes, E. (2012).** Metabolism of polyphenols: Influence of chemical structure on bioavailability. In *Polyphenols in Human Health and Disease* (Vol. 1, pp. 13–28). Elsevier.
- **Ghaffari, S. H., & Amini, M. (2011).** In vitro and in vivo evaluation of drug absorption and metabolism. *International Journal of Pharmaceutics*, 404(1-2), 11-25.

- **Ghuman, J., Zunszain, P. A., Petitpas, I., Bhattacharya, A. A., Otagiri, M., & Curry, S. (2005).** Structural basis of the drug-binding specificity of human serum albumin. *Journal of Molecular Biology*, 353(1), 38–52
- **González-Gallego J., Sánchez-Campos S. et Tuñón M.J., 2007-** Anti-inflammatory properties of dietary flavonoids. *Nutrición hospitalaria*, Vol. 22 (3) : 287-293.
- **Gulati, N., Tiwari, S., & Saluja, V. (2018).** Microspheres: A Novel Drug Delivery System. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 9(9), 3716-3728.
- **Guzun, M., Johnson, J. A., & Scalbert, A. (2005).** Bioavailability and metabolism of polyphenols. In F. A. Tomás-Barberán & C. Andres-Lacueva (Eds.), *Polyphenols: Chemistry, dietary sources and health benefits* (pp. 98–115). New York: Nova Science Publishers.
- **Hähnke, V. D., Kim, S., & Bolton, E. E. (2018).** PubChem chemical structure standardization. *Journal of cheminformatics*, 10, 1-40.
- **Harborne, A. J. (1998).** *Phytochemical methods a guide to modern techniques of plant analysis.* springer science & business media.
- **Hidalgo, I. J., Amidon, G. L., & Davis, S. S. (1999).** The Caco-2 cell culture model: An in vitro model for the study of drug absorption. *Pharmaceutical Research*, 16(7), 995-1003.
- **Hirasa, K., & Takemasa, M. (1998).** *Spice science and technology.* CRC Press.
- **Hollman, P. C., Bijlsman, M. N., van Gameren, Y., Cnossen, E. P., de Vries, J. H., & Katan, M. B. (1999).** The sugar moiety is a major determinant of the absorption of dietary flavonoid glycosides in man. *Free radical research*, 31(6), 569–573.
- **J. H. M., & Katan, M. B. (1999).** The sugar moiety is a major determinant of the absorption of dietary flavonoid glycosides in man. *Free Radical Research*, 31(6), 569–573.
- **Hopkins HG. (2003).** *Physiologie végétale.* De Boeck Supérieur, p 280.
- **Hsu, Y. T., et al. (2003).** P-glycoprotein-mediated transport of drugs: A review of mechanisms and clinical relevance. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 18(5), 169–182.
- **Hur, S. J., Lee, S. Y., Kim, Y. C., Choi, I., & Kim, G. B. (2014).** Effect of fermentation on the antioxidant activity in plant-based foods. *Food Chemistry*, 160, 346–356
- **Jakobek, L. (2015).** Interactions of polyphenols with carbohydrates, lipids and proteins. *Food Chemistry*, 175, 556–567.
- **Jean Blain, C. (1998).** Aspects nutritionnels et toxicologiques des tanins. *Revue de Médecine Vétérinaire (France)*, 149(10).

- **, I. M., Muzzio, M., Walzem, R. L., & Thompson, T. (2011).** Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 68(3), 593-601.
- **Kelm, M. A., Nair, M. G., Strasburg, G. M., & DeWitt, D. L. (2006).** Antioxidant and cyclooxygenase inhibitory phenolic compounds from *Ocimum sanctum* Linn. Phytomedicine, 7(1), 7–13.
- **Khoo, H. E., Azlan, A., Tang, S. T., & Lim, S. M. (2017).** Anthocyanidins and anthocyanins: Colored pigments as food, pharmaceutical ingredients, and the potential health benefits. Food & Nutrition Research, 61(1), 1361779.
- **Kurek-Górecka, A., Rzepecka-Stojko, A., Górecki, M., Stojko, J., & Sosada, M. (2021).** Bee pollen: Current status and therapeutic potential. *Nutrients*, 13(1), 1876.
- **Lafay, S., & Gil-Izquierdo, A. (2008).** Bioavailability of phenolic acids. Phytochemistry Reviews, 7(2), 301–311.
- **Lattanzio, V. (2013).** Phenolic compounds: introduction. Natural Product Reports, 1543-1580.
- **Lee, M. J., Lee, H. J., Lee, Y. S., Kim, H. J., Lee, S. H., & Lee, S. H. (2022).** Age-related changes in gut barrier and polyphenol absorption. The Journals of Gerontology: Series A, Biological Sciences and Medical Sciences, 77(3), 527–534.
- **Li, J., Zhang, H., Wang, Y., & Zhang, L. (2020).** A review on the phytochemistry, ethnobotanical uses, and pharmacological properties of *Borago* species. Phytochemistry Reviews, 19, 1393–1411.
- **Liu, Y., Wang, W., Yang, J., Zhou, C., & Zhou, W. (2018).** Encapsulation of gallic acid by chitosan–caseinophosphopeptides nanocomplexes improves its stability and controlled release. Food Hydrocolloids, 84, 414–423.
- **Macheix, J.-J., Fleuriet, A., & Sarni-Manchado, P. (2006).** Les polyphénols en agroalimentaire (223 p.). Paris, France: Tec & Doc.
- **Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L. (2005).** Polyphenols: food sources and bioavailability. The American Journal of Clinical Nutrition, 81(1 Suppl), 230S–242S.
- **Manach, C., Williamson, G., Morand, C., Scalbert, A., & Rémésy, C. (2004).** Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. The American Journal of Clinical Nutrition, 81(1 Suppl), 230S–242S.
- **Martín-Peláez, S., Mosele, J. I., & Cifuentes, I. (2020).** Health effects of polyphenols from olives. Current Pharmaceutical Design, 26(32), 3894–3902.

- **Martins, V. F. R., Oliveira, A. C., Pereira, R. N., Silva, R., & Silva, C. M. (2023).** Valorisation of micro/nanoencapsulated bioactive compounds from plant sources for food applications towards sustainability. *Foods*, 12(1), 32.
- **McClements, D. J. (2018).** Food emulsions: principles, practices, and techniques. CRC Press.
- **McClements, D. J. (2018).** Food nanotechnology: principles and applications. Springer.
- **McClements, D. J., & Rao, J. (2011).** Food-grade nanoemulsions: fabrication, properties and performance. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 51(4), 285–330.
- **Messina, M. (2014).** Soy foods, isoflavones, and the health of postmenopausal women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 100(Suppl_1), 423S–430S.
- **Min, K., & Ebeler, S. E. (2008).** Flavonoid effects on DNA oxidation at low concentrations relevant to physiological levels. *Food and Chemical Toxicology*, 46, 96–101.
- **Miramont, C. (2021).** Appréciation des tanins, de la couleur et de l'astringence des raisins, moûts et vins par technologies analytiques IRTF et UV-visible couplées à l'analyse de régression multivariée (Doctoral dissertation, Université de Bordeaux).
- **Mohan, P., Chakrabarti, S., & Sivarama, S. V. (2008).** In vitro dissolution and bioavailability of poorly soluble compounds. *Pharmaceutical Research*, 25(5), 1061-1070.
- **Murota, K., & Terao, J. (2003).** Antioxidative flavonoid quercetin: Implication of its intestinal absorption and metabolism. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 417(1), 12–17.
- **Mozafari, M. R., Johnson, C., Hatziantoniou, S., & Demetzos, C. (2008).** Liposomes: An overview of manufacturing techniques. *Cellular and Molecular Biology Letters*, 13(3), 469–475.
- **Müller, R. H., Radtke, M., & Wissing, S. A. (2011).** Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers in cosmetic and dermatological preparations. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(6), 427–438.
- **Murry, R. D. H., Mendez, J., & Brown, S. A. (1982).** The natural coumarins: Occurrence, chemistry and biochemistry (702 p.). Chichester, UK: John Wiley and Sons.
- **Neves, A. R., Lucio, M., Lima, J. L. F. C., & Reis, S. (2016).** Nanoencapsulation for oral administration of therapeutics: challenges and opportunities. *Pharmaceutics*, 8(2), 25.
- **Neveu, V., Perez-Jiménez, J., Vos, F., Crespy, V., du Chaffaut, L., Mennen, L., ... &**

- **Scalbert, A. (2010).** Phenol-Explorer: An online comprehensive database on polyphenol contents in foods. Database, 2010, bap024.
- **Nkhili, E. Z. (2009, January).** Polyphénols de l'alimentation: extraction, interactions avec les ions du fer et du cuivre, oxydation et pouvoir antioxydant. Avignon.
- **Ojeil, A., El Darra, N., El Hajj, Y., Mouncef, P. B., Rizk, T. J., & Maroun, R. G. (2010).** Identification et caractérisation de composés phénoliques extraits du raisin château KSARA. Lebanese Science Journal, 11(2), 117-131.
- **Osakabe, N. (2013).** Flavan 3-ols improve metabolic syndrome risk factors: evidence and mechanisms. Journal of clinical biochemistry and nutrition, 52(3), 186-192.
- **Ozdam, T., Capanoglu, E., & Altay, F. (2013).** A review on protein–phenolic interactions and associated changes. Food Research International, 51(2), 954–970.
- **Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016).** Flavonoids: An overview. Journal of Nutritional Science, 5, e47
- **Parada, J., & Aguilera, J. M. (2007).** Food microstructure affects the bioavailability of several nutrients. Journal of Food Science, 72(2), R21–R32.
- **Patil, R., Patil, S., & Patil, P. (2020).** Role of bioenhancers in enhancing the bioavailability of phytochemicals. Phytotherapy Research, 34(7), 1582–1593.
- **Pei, R., Liu, X., & Bolling, B. W. (2023).** Modulating bioavailability of polyphenols for human health. Annual Review of Food Science and Technology, 14, 105–130.
- **Pérez-Jiménez, J., & Saura-Calixto, F. (2006).** Literature data may underestimate the actual antioxidant capacity of cereals. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 54(14), 5259–5263.
- **Pérez-Jiménez, J., Neveu, V., Vos, F., & Scalbert, A. (2010).** Identification of the 100 richest dietary sources of polyphenols: An application of the Phenol-Explorer database. European Journal of Clinical Nutrition, 64(S3), S112–S12
- **Pharmacognosie, B. J., & Phytochimie, P. M. (1993).** Technique et Documentation-Lavoisier.
- **Portet B. (2007).** Recherche bioguidée de molécules antipaludiques d'une plante guyanaise. Piper hostmannianum var. berbicense. Thèse de Doctorat : Université de TOULOUSE.
- **Pratyusha, S. (2022).** Phenolic Compounds in the Plant Development and Defense. Plant Stress Physiology: Perspectives in Agriculture, 125.

- **Ralph, J., Lundquist, K., Brunow, G., Lu, F., Kim, H., Schatz, P. F., ... & Boerjan, W. (2004).** Lignins: natural polymers from oxidative coupling of 4-hydroxyphenylpropanoids. *Phytochemistry Reviews*, 3(1-2), 29–60.
- **Riva, A., Ronchi, M., Petrangolini, G., Bosisio, S., & Allegrini, P. (2023).** Intestinal absorption and metabolism of polyphenols: New perspectives on individual variability. *Frontiers in Nutrition*, 10,
- **Rodríguez-Werner, M., Periche, A., Castelló, M. L., & Escriche, I. (2021).** Hydroxybenzoic acids in food: Occurrence, properties and health effects. *Trends in Food Science & Technology*, 111, 139–15
- **Rossi, M., Sorrenti, V., & Nuzzo, D. (2023).** Gut microbiota and polyphenol interactions: An update. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 26(1), 12–18.
- **Rowland, I., Faughnan, M., Hoey, L., Wähälä, K., Williamson, G., & Cassidy, A. (2003).** Bioavailability of phyto-oestrogens. *British Journal of Nutrition*, 89(S1), S45-S58.
- **Sanna, V., Gavini, E., & Cossu, M. (2015).** Polymeric nanoparticles encapsulating quercetin enhance the antioxidant activity and bioavailability of the flavonoid. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 29, 190–200.
- **saraf s., ashawat s. m. and saraf s. 2007.** Flavonoids: A nutritional protection against oxidative and UV induced cellular damages. *Pharmacognosy reviews*, 1, 1,30-40.
- **Sarni-Manchado, P., & Cheynier, V. (Eds.). (2006).** Les polyphénols en agroalimentaire. *Techniques & documentation*.
- **Saura-Calixto, F. (2012).** Dietary fiber as a carrier of dietary antioxidants: an essential physiological function. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(40), 8776-8781.
- **Scalbert, A., & Williamson, G. (2000).** Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J Nutr*, 130(8S Suppl), 2073S–2085S.
- **Scott, M. B., Styring, A. K., & McCullagh, J. S. O. (2022).** Polyphenols: Bioavailability, microbiome interactions and cellular effects on health in humans and animals. *Pathogens*, 11(7), 770.
- **Selma, M.V., Espín, J.C., & Tomás-Barberán, F.A. (2009).** Interaction between phenolics and gut microbiota: role in human health. *J Agric Food Chem*, 57(15), 6485–6501
- **Shah, V. P., Midha, K. K., Dighe, S. et al. (1992).** Analytical methods validation: Bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 81(3), 309–312

- **Shahidi, F., & Ambigaipalan, P. (2015).** Phenolics and polyphenolics in foods, beverages and spices: Antioxidant activity and health effects – A review. *Journal of Functional Foods*, 18, 820–897.
- **Shi, M., Gu, J., Wu, H., Zhuang, W., & Tian, J. (2022).** Phytochemicals, nutrition, metabolism, bioavailability, and health benefits in lettuce—A comprehensive review. *Antioxidants*, 11(6), 1154.
- **Shipp J., Abdel-Aal El-S M. (2010).** Food Applications and Physiological Effects of Anthocyanins as Functional Food Ingredients. *The Open Food Science Journal*. (4): 7-22.
- **Smeriglio, A., Barreca, D., Bellocco, E., Trombetta, D.(2017).** Proanthocyanidins and hydrolysable tannins: occurrence, dietary intake and pharmacological effects. *Br. J. Pharmacol.* 174 (11), 1244–1262.
- **Srinivasan, K. (2007).** "Black pepper and its pungent principle-piperine: A review of diverse physiological effects." *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 47(8), 735-748.
- **Tagliazucchi, D., Verzelloni, E., Bertolini, D., & Conte, A. (2010).** In vitro bio-accessibility and antioxidant activity of grape polyphenols. *Food Chemistry*, 120(2), 599–606 .
- **Tagliazucchi, D., Verzelloni, E., Bertolini, D., & Conte, A. (2010).** In vitro bio-accessibility and antioxidant activity of grape polyphenols. *Food Chem*, 120(2), 599–606
- **Tagliazucchi, D., Verzelloni, E., Bertolini, D., & Conte, A. (2010).** In vitro bio-accessibility and antioxidant activity of grape polyphenols. *Food Chemistry*, 120(2), 599–606.
- **Tiwari, G., Tiwari, R., Sriwastawa, B., Bhati, L., Pandey, S., Pandey, P., & Bannerjee, S. K. (2012).** Drug delivery systems: An updated review. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 2(1), 2–11.
- **Tsai, Y., Huang, Y., & Tsai, T. (2011).** Curcumin and its nano-formulation: kinetics of tissue distribution and blood–brain barrier penetration. *International Journal of Pharmaceutics*, 416(1), 331–338.
- **U.S. Food and Drug Administration (FDA). (2003).** Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products — General Considerations.
- **Unno, T., Yoshida, D., & Nakamura, Y. (2009).** Absorption and metabolism of green tea catechins in humans.

- **Valletta, A., Iozia, L. M., & Leonelli, F. (2021).** Impact of environmental factors on stilbene biosynthesis. *Plants*, 10(1), 90.
- **Vauzour, D., Rodriguez-Mateos, A., Corona, G., Oruna-Concha, M. J., & Spencer, J. P. (2010).** Polyphenols and human health: Prevention of disease and mechanisms of action. *Nutrients*, 2(11), 1106–1131.
- **Venugopala, K. N., Rashmi, V., & Odhav, B. (2013).** Review on natural coumarin lead compounds for their pharmacological activity. *BioMed Research International*, 2013, 96324
- **vermerris , w, nicholson , r ,2006-Phenolic Compound Biochemistry.**USA: Springer , Gainesville FL 32610-3610
- **Vitaglione, P., Napolitano, A., & Fogliano, V. (2007).** Caffeic acid derivatives from coffee brew are absorbed in humans. *The Journal of Nutrition*, 137(9), 2043-2048.
- **Wang, Y., Li, X., Zhang, H., & Chen, J. (2024).** Polyphenols and intestinal microorganisms: A review of their interactions and effects on human health. *Food Bioscience*, 62, 105220.
- **Williamson, G. (2025).** Bioavailability of food polyphenols: Current state of knowledge. *Annual Review of Food Science and Technology*, 16.
- **Williamson, G., & Clifford, M. N. (2010).** Colonic metabolites of berry polyphenols: The missing link to biological activity? *British Journal of Nutrition*, 104(S3), S48–S66.
- **Wu, W., Zhang, L., & Liu, Y. (2022).** [Title missing]. *Journal of Functional Foods*, 93, 105077.
- **Yadav, R., Singh, M., & Sharma, P. (2019).** Mechanisms of bioenhancement: Role of natural compounds. *Journal of Pharmacology*, 78(3), 201–215.
- **Yang, C., Zhao, Z., & Li, J. (2023).** Impact of dietary fat and fiber on flavonoid absorption. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 63(10), 1485–149
- **Yao, L. H., Jiang, Y. M., Shi, J., Tomás-Barberán, F. A., Datta, N., Singanusong, R., & Chen, S. S. (2018).** Flavonoids in food and their health benefits. *Plant Foods for Human Nutrition*, 59(3), 113–122.
- **Yuan, Y., Li, S., & McClements, D. J. (2009).** Zein-based microcapsules for sustained release of vitamin D3. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(21), 10114–10120.
- **Zhang, Q., Wang, L., & Chen, Y. (2024).** Towards personalized nutrition based on polyphenol metabolism. *Trends in Food Science & Technology*, 124, 12–22.

- **Zhao, C. N., Meng, X., Li, Y., Li, S., Liu, Q., & Li, H. B. (2019).** Dietary polyphenols and chronic diseases: A review of recent research. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(13), 2072–2090
- **Zhou, Y., Fang, Y., Sun, Y., & Wang, J. (2016).** Nanoencapsulation enhances epigallocatechin-3-gallate stability and bioavailability. *Food Research International*, 89, 595–602.
- **Zhou, Y., Zheng, J., Li, Y., Xu, D.-P., Li, S., Chen, Y.-M., & Li, H.-B. (2024).** Phenolic acids and human health: Recent advances in bioavailability, metabolism, and therapeutic effects. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 64(2), 215–233
- **Zimmer, N., & Cordesse, R. (1996).** Influence des tanins sur la valeur nutritive des aliments des ruminants. *INRAE Productions Animales*, 9(3), 167-179.

ملخص

تُعد المركبات الفينولية من المركبات الطبيعية الغنية في الأغذية النباتية مثل الفواكه والخضروات والشاي، ولها دور كبير بفضل خصائصها المضادة للأكسدة وقدرتها على الوقاية من الأمراض المزمنة. يبرز في هذا الموضوع أهمية التوافر البيولوجي لهذه المركبات، أي مدى قدرتها على التحرر من الطعام أثناء الهضم، ثم امتصاصها في الأمعاء، وتوزيعها في الدم، إضافة إلى التغيرات الأيضية التي تخضع لها قبل إخراجها. يتأثر هذا التوافر بعوامل متعددة مثل طبيعة المركب، شكله الكيميائي، طريقة تحضيره الغذائي، ودور النشاط الميكروبي. ومن بين التحديات التي تعرقل هذه العملية ضعف الامتصاص، التدهور أثناء الهضم، سرعة الأيض، وعدم الاستقرار الكيميائي. وللتغلب على هذه العراقيل، يمكن اعتماد تقنيات حديثة مثل النانو، التعديلات الكيميائية، وتحضير صيغ غذائية مناسبة، مما يعزز من فعالية هذه المركبات وفوائدها الصحية.

الكلمات المفتاحية: المركبات الفينولية، المضادة للأكسدة، التوافر البيولوجي، لهضم امتصاصها في الأمعاء، وتوزيعها في الدم، ضعف الامتصاص، تقنيات حديثة مثل النانو، سرعة الأيض

Abstract

Phenolic compounds are natural compounds found in large quantities in plant-based foods such as fruits, vegetables, and tea. They are important because of their antioxidant properties and their effectiveness in preventing chronic diseases. In this context, it is important to emphasize the importance of the bioavailability of these compounds, i.e., their ability to be released from food during digestion, then absorbed in the intestine and distributed in the blood, in addition to the metabolic changes they undergo before being eliminated. This bioavailability is influenced by multiple factors such as the nature of the compound, its chemical form, its method of food preparation, and the role of microbial activity. Among the challenges that hinder this process are poor absorption, degradation during digestion, rapid metabolism, and chemical instability. To overcome these obstacles, modern techniques such as nanotechnology, chemical modifications, and the preparation of appropriate food formulas can be used, thereby enhancing the effectiveness of these compounds and their health benefits.

Key words : Phenolic compounds , antioxidant, bioavailability , digestion, absorbed in the intestine , distributed in the blood , nanotechnology , poor absorption , rapid metabolism

Résumé

Les composés phénoliques sont des composés naturels présents en grande quantité dans les aliments végétaux tels que les fruits, les légumes et le thé. Ils jouent un rôle important grâce à leurs propriétés antioxydantes et leur capacité à prévenir les maladies chroniques. Dans ce contexte, il convient de souligner l'importance de la biodisponibilité de ces composés, c'est-à-dire leur capacité à être libérés des aliments pendant la digestion, puis absorbés dans l'intestin et distribués dans le sang, en plus des changements métaboliques auxquels ils sont soumis avant d'être éliminés. Cette biodisponibilité est influencée par de multiples facteurs tels que la nature du composé, sa forme chimique, son mode de préparation alimentaire et le rôle de l'activité microbienne. Parmi les défis qui entravent ce processus, on peut citer la faible absorption, la dégradation pendant la digestion, la rapidité du métabolisme et l'instabilité chimique. Pour surmonter ces obstacles, il est possible de recourir à des techniques modernes telles que les nanotechnologies, les modifications chimiques et la préparation de formules alimentaires appropriées, ce qui renforce l'efficacité de ces composés et leurs bienfaits pour la santé.

Mots clés : Les composés phénoliques , antioxydantes , biodisponibilité, la digestion , puis absorbés dans l'intestin , nanotechnologies , la rapidité du métabolisme , faible absorption .