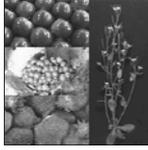


RESSOURCES MÉDICINALES ET ALIMENTAIRES

**RESSOURCES VÉGÉTALES
RICHES EN POLYPHÉNOLS**



Bernard Weniger
Pharmacognosie et Molécules Naturelles Bioactives
UMR 7200, Lab. d'Innovation Thérapeutique
Faculté de Pharmacie - Université de Strasbourg

Master Biologie et Valorisation des Plantes

Parcours Valorisation des Ressources Végétales - Année 2010-2011

PLAN DU COURS

1. Origine biogénétique des polyphénols
2. Drogues à flavonoïdes
3. Drogues à anthocyanes
4. Drogues à tanins
5. Drogues à polyphénols divers : acides-phénols, lignanes, stilbènes, curcuminoïdes
6. Les polyphénols dans la prévention des maladies liées au vieillissement

LES FLAVONOÏDES



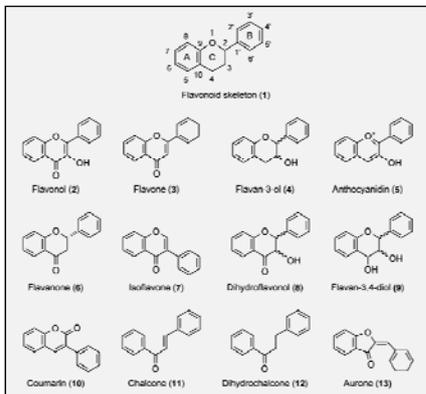
GÉNÉRALITÉS

- ❑ Diversité structurale
 - ✓ Non représentés dans les algues
 - ✓ Gymnospermes : proanthocyanidols, biflavonoïdes
 - ✓ Angiospermes : diversité structurale maximale
- ❑ Localisation
 - ✓ Formes hétérosides : dans les vacuoles (feuille)
 - ✓ Formes libres : dans la cuticule foliaire
 - ✓ Dans les cellules épidermiques (fleurs)
- ❑ Solubilité et extraction
 - ✓ Hétérosides : solubles dans l'eau et les alcools (exceptions : rutoside peu soluble dans l'eau)
 - ✓ Génines : solvants organiques peu polaires

CLASSIFICATION

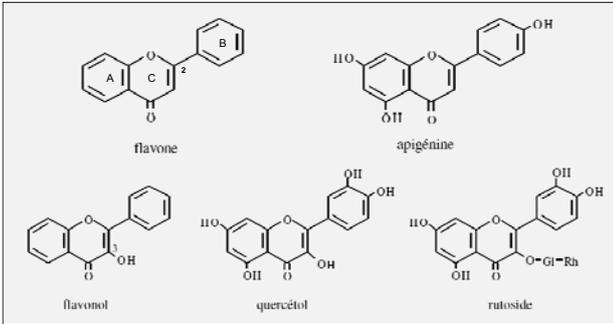
- ❑ Génines (ou aglycones) et dérivés
 - ✓ Flavones proprement dites : apigénine, lutéoline ...
 - ✓ Flavonols (= 3-hydroxyflavones) : kaempférol, quercétol, ...
- ❑ Substances apparentées aux flavonoïdes
 - ✓ Flavanones : hespérotol, liquiritigénine ...
 - ✓ Chalcones (isomères des flavanones) : isoliquiritigénine ...
 - ✓ Isoflavones, aurones, xanthones ..
 - ✓ Biflavonoïdes : ginkgétine ...

STRUCTURES DE BASE DES FLAVONOÏDES ET MOLÉCULES APPARENTÉES

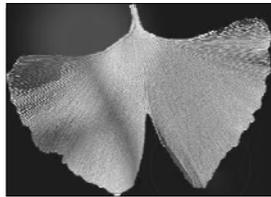
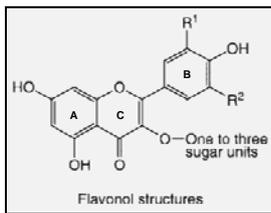


FLAVONES ET FLAVONOLS

Noyau flavone = 2-phényl-chromone ou 2-phényl benzo-gamma-pyrone



UNE PLANTE MÉDICINALE À FLAVONOÏDES LE GINKGO



Ginkgo biloba

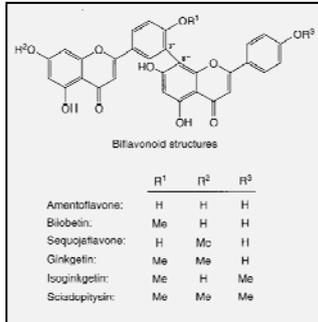
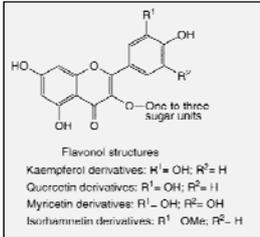
GINKGO BILOBA

- Arbre dioïque originaire de Chine aujourd'hui cultivé (France)
- Espèce « primitive », seule de son groupe (Ginkgophytes) à être parvenue jusqu'à nous
- Feuilles en éventail, échancrées à nervation dichotomique



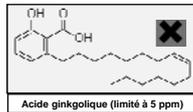
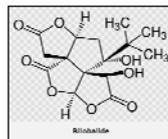
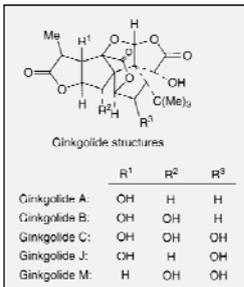
CHIMIE DE GINKGO BILOBA

Flavonoïdes et biflavonoïdes :



CHIMIE DE GINKGO BILOBA

Lactones sesquiterpéniques (bilobalide) et diterpéniques (ginkgolides)



GINKGO BILOBA ET ÉTUDES CLINIQUES

La grande majorité des études portant sur le ginkgo ont été menées en utilisant deux extraits normalisés de feuille (extraction eau-acétone) :

- ✓ EGb 761 (le plus souvent utilisé) : 24 % d'hétérosides flavonoïdiques et 6 % de terpéno-lactones (ginkgolides)
- ✓ Li 1370 : 25 % d'hétérosides flavonoïdiques et 6 % de terpéno-lactones (ginkgolides)

Ginkgo biloba
(Ginkgoaceae)

- Ginkor®
- Tanakan®
- Ginkogink®
- Tramisal®
- Vitalogink®



Ginkgolides

6%

Flavonoïdes

24 %

**GINKGO BILOBA ET
ÉTUDES CLINIQUES**

- ❑ Les domaines de recherche des essais cliniques sur le ginkgo ont porté sur :
 - ✓ claudication intermittente (artérite périphérique)
 - ✓ maladie d'Alzheimer et démences séniles
 - ✓ dégénérescence maculaire liées à l'âge
 - ✓ asthme
 - ✓ mal d'altitude
 - ✓ surdité cochléaire
 - ✓ traitement adjuvant dans le cancer colorectal (phase II)
 - ✓ dysfonctions sexuelles sous antidépresseur

**GINKGO BILOBA ET
ÉTUDES CLINIQUES**

- ❑ Une **cinquantaine d'études** considérées comme **solides** d'un point de vue méthodologique :
 - ✓ études randomisées, en double aveugle et contre placebo
 - ✓ certaines limitées par le nombre de participants (études pilotes)
- ❑ **Deux études seulement** montrent des résultats totalement **négatifs** :
 - ✓ un essai sur des cas de **démences séniles**
 - ✓ une étude sur le traitement des **acouphènes**

GINKGO
INDICATIONS POUR LESQUELLES EXISTENT DE
FORTES EVIDENCES SCIENTIFIQUES

Claudication :

- ✓ Plusieurs études cliniques indiquent que le Ginkgo est efficace dans les claudications intermittentes associées à des douleurs des jambes.
- ✓ Globalement, on note une augmentation du périmètre de marche > 50 % chez la moitié des malades traités contre 20 à 40 % chez les malades suivant uniquement des règles hygiéno-diététiques.
- ✓ Données confirmées dans une méta-analyse qui conclue à la supériorité du ginkgo par rapport au placebo

Pittler MH, Ernst E. *Ginkgo biloba extract for the treatment of intermittent claudication: a meta-analysis of randomized trials.* Am. J. Med. 2000; 108(4):276-281.

GINKGO
INDICATIONS POUR LESQUELLES EXISTENT
QUELQUES EVIDENCES SCIENTIFIQUES

Démences de type Alzheimer

- ✓ Certains essais cliniques montrent que le Ginkgo est aussi efficace que des inhibiteurs de cholinestérase de type donépézil (Aricept®)
- ✓ Mais une méta-analyse récente conclue :

" Ginkgo biloba appears to be safe in use. Many of the early trials used unsatisfactory methods, were small, and bias cannot be excluded. The evidence that Ginkgo biloba has predictable and clinically significant benefit for people with dementia or cognitive impairment is inconsistent and unreliable "

Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia
Birks J, Grimley Evans J.
Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1):CD003120.

GINKGO
INDICATIONS POUR LESQUELLES EXISTENT
QUELQUES EVIDENCES SCIENTIFIQUES

Insuffisance circulatoire cérébrale :

- ✓ Certains essais montrent des résultats positifs dans des symptômes pouvant être associés à une insuffisance circulatoire cérébrale (état de confusion, vertiges, maux de tête, anxiété).
- ✓ Une méta-analyse datant de 1994 confirme ces résultats
Hopfenmüller W. *Evidence for a therapeutic effect of Ginkgo biloba special extract. Meta-analysis of 11 clinical studies in patients with cerebrovascular insufficiency in old age.* Arzneimittelforschung. 1994 Sep;44(9):1005-13.

Pertes de mémoire liées à l'âge

- ✓ Certains essais cliniques montrent une amélioration modérée mais significative dans cette pathologie, même si d'autres essais n'arrivent pas aux mêmes conclusions.

GINKGO
INDICATIONS POUR LESQUELLES EXISTENT
QUELQUES EVIDENCES SCIENTIFIQUES

- Dégénérescence maculaire liées à l'age
 - ✓ Deux études, dont l'une contre placebo, montrent une activité modérée dans cette indication
 - ✓ Une méta-analyse n'apporte pas de conclusion, par manque de possibilité de comparaison (Evans JR. *Ginkgo biloba extract for age-related macular degeneration. Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 3. Art. No.: CD001775)
- Crises hémorroïdaires
 - ✓ Des travaux anciens soutiennent l'efficacité du Ginkgo, mais aucune étude récente ne confirme ces résultats.
- Mal d'altitude
 - ✓ Quelques études cliniques pilotes attestent de l'efficacité des extraits de Ginkgo, mais ces résultats restent à confirmer

GINKGO
INDICATIONS POUR LESQUELLES EXISTENT
QUELQUES EVIDENCES SCIENTIFIQUES

- Réduction des effets de la chimiothérapie
 - ✓ Dans une étude limitée, le Ginkgo montre des effets bénéfiques dans la réduction des effets secondaires liés au traitement de cancers colorectaux par chimiothérapie.
- Surdité cochlaire
 - ✓ Une étude préliminaire montre des résultats positifs. Des études complémentaires sont nécessaires.
- Syndrome de Raynaud
 - ✓ Une étude montre des résultats positifs dans cette affection.
- Rétinopathie (liées au diabète type II)
 - ✓ Des études anciennes montrent des résultats positifs dans cette affection, mais pas de confirmation récente

GINKGO
INDICATIONS POUR LESQUELLES N'EXISTE
AUCUNE ÉVIDENCE SCIENTIFIQUE

- Traitement de la dépendance à la cocaïne → une étude clinique négative en 2003.
- Traitement des lenteurs et pesanteurs post-prandiales (absence d'éléments)
- Pas d'amélioration de l'humeur et des performances cognitives chez la femme m naupos e
- Disfonctions sexuelles sous antidépresseur : pas de résultats probants ( tudes cliniques peu fiables)
- Traitement des acouphènes → une méta-analyse négative (*Ginkgo biloba does not benefit patients with tinnitus: a randomized placebo-controlled double-blind trial and meta-analysis of randomized trials.* Rejali et al., *Clin. Otolaryngol.* 2004 Jun; 29(3): 226-31)

**FLAVONOÏDES COMMERCIAUX ET
RESSOURCES EN DÉRIVÉS APPARENTÉS**

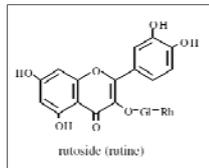
- Rutoside (rutine)
- Citroflavonoïdes
(flavonoïdes des fruits de divers *Citrus*)
- Houblon
(flavonoïdes, mais aussi terpènes, sucres...)
- Ginkgo biloba*
(flavonoïdes et biflavonoïdes, mais aussi diterpènes)

SOURCES DE RUTOSIDE

Rutoside :

3-O-rutinosylquercétol ou 3-O-rhamnoglucoside de quercétol

- ✓ Poudre jaune, insoluble dans l'éthanol, légèrement soluble dans l'eau
- ✓ Identification :
 - spectre UV (λ_{max} 258 + 362 nm)
 - \downarrow acétate de plomb
 - réaction à la cyanidine (Zn + HCl)



SOURCES DE RUTOSIDE

Relativement fréquent dans la nature, mais le plus souvent en quantités insuffisantes pour envisager une extraction industrielle

Principales matières premières :

Sophora japonica L. (Fabaceae) :

- ✓ Arbre originaire de Chine et cultivé en Europe (également ornemental)
- ✓ Extraction du bouton floral avant épanouissement (15 \rightarrow 20 % rutoside)
- ✓ Eau bouillante, cristallisation après refroidissement, recristallisation dans l'éthanol



SOURCES DE RUTOSIDE

- ❑ *Fagopyrum esculentum*
(Polygonaceae) : sarrasin
 - ✓ cultivé pour ses graines
 - ➔ usage alimentaire
 - ✓ rutoside dans les feuilles
(8 % variétés améliorées)
 - ✓ extraction complexe : fagopyrines photosensibilisantes
- ❑ *Eucalyptus macrorrhyncha*
(Myrtaceae) : feuilles (10 - 15 %)
- ❑ Fèves de *Dimorphandra*
sp. (Caesalpinaceae) du Brésil

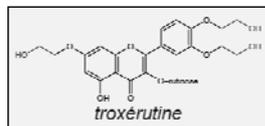


EMPLOIS DU RUTOSIDE

Seul ou associé (esculoside, citroflavonoïdes, acide ascorbique), utilisé ou proposé dans :

- ✓ insuffisance veinolymphatique
- ✓ troubles fonctionnels de la fragilité capillaire
- ✓ crise hémorroïdaire
- ✓ troubles visuels d'origine vasculaire

Faible solubilité ➔
dérivés hémi-synthétiques
plus solubles
(emplois identiques)



SPÉCIALITÉS CONTENANT DE LA RUTINE OU DE LA TROXÉRUTINE

*VÉLITEN®

acide ascorbique, alphotocophérol, rutoside

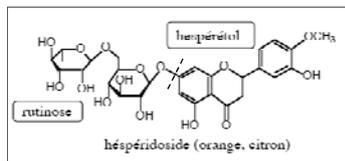
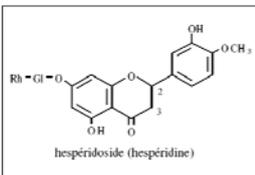
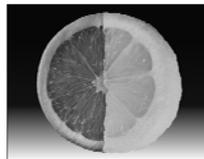
TROXERUTINE A1/TER 3,5g pdre p sol buv
 TROXERUTINE ARROW 3,5 g pdre p sol buv
 TROXERUTINE BIOGARAN 3,5 g pdre p sol buv sachet-dose
 TROXERUTINE FG 3,5 g pdre p sol buv
 TROXERUTINE MAZAL 3 500 mg/7 ml sol buv
 TROXERUTINE MAZAL 3500mg pdre p sol buv
 TROXERUTINE MYLAN 3,5 g pdre p sol buv sachet-dose
 TROXERUTINE SANDOZ 3,5g pdre p sol buv
 TROXERUTINE TEVA CONSHL 3,5 g pdre p sol buv
 VEINAMITOL 3 500 mg pdre p sol buv
 VEINAMITOL 3500 mg sol buv
 VEINAMITOL 3500mg/7ml sol buv à diluer.

SOURCES DE CITROFLAVONOÏDES

- ❑ **Définition** : flavonoïdes des fruits de diverses espèces de *Citrus*
- ❑ **Sources** : arbres et arbustes d'origine orientale
 - ✓ culture de nb espèces, variétés et hybrides → fruits
 - ✓ sources d'huiles essentielles, pectines et flavonoïdes (péricarpe)
 - ✓ extraction des pulpes et péricarpes par l'eau
 - ✓ purification par résines XAD (absorption puis élution)
- ❑ **Structures** : 2 types principaux (≠ selon espèce)
 - ✓ hétérosides de flavanones tri- ou tétrasubstitués
 - ✓ hétérosides de flavones tétrasubstitués (diosmétol)

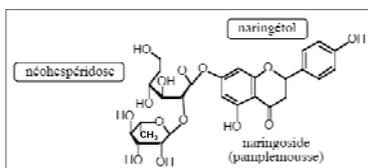
SOURCES DE CITROFLAVONOÏDES

- ❑ Hespéridoside → orange douce et citron (génine : hespérotol)



SOURCES DE CITROFLAVONOÏDES

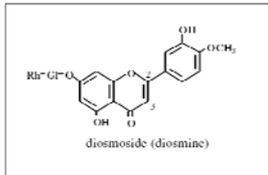
- ❑ Naringoside → pamplemousse (génine : naringétole)



SOURCES DE CITROFLAVONOÏDES

Hétéroside de flavone tétrasubstitué : diosmine
(7-O- rutinosyl diosmétel) :

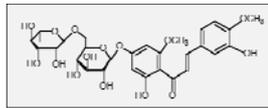
- ✓ obtenu par extraction (pépins pamplemousse) ou par hémisynthèse à partir de l'hespéridine
- ✓ poudre jaune hygroscopique, insoluble dans l'eau et l'alcool
- ✓ identification et dosage : spectre IR et CLHP (monographie à la pharmacopée européenne)



EMPLOIS DES DE CITROFLAVONOÏDES

Utilisés seuls ou en association :

- ✓ Mélange citroflavonoïdes totaux
- ✓ Hétérosides de flavanones :
 - Hespéroside (Daflon[®])
 - Naringoside (Cyclore[®])
- ✓ Dérivés hémisynthétiques plus solubles :
 - hétéroside de flavone : diosmine
 - hespéridoside méthylchalcone : ouverture du cycle C (Cyclo 3[®])



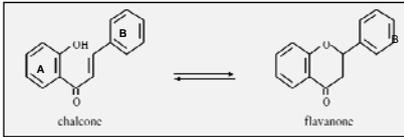
EMPLOIS DES DE CITROFLAVONOÏDES

Emploi :

Efficacité modérée dans :

- ✓ les insuffisances veino-lymphatiques
- ✓ les troubles fonctionnels de la fragilité capillaire
- ✓ la crise hémorroïdaire (➔ 1,8 g/j)

CHALCONES et FLAVANONES

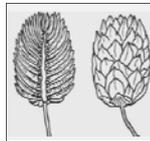


Humulus lupulus

LE HOUBLON : *Humulus lupulus* L.

Aspects généraux

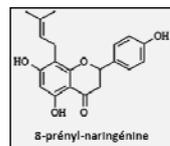
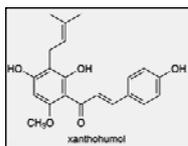
- ✓ Connu depuis l'antiquité comme ingrédient dans la fabrication de boissons (Egypte)
- ✓ Culture implantée en Alsace au XVI^e siècle
- ✓ Plante vivace dioïque
- ✓ Seuls les cônes femelles sont utilisés en médecine et dans l'industrie brassicole
- ✓ Ces cônes produisent de la lupuline : poudre jaune riche en résines et huile essentielle



COMPOSÉS CHIMIQUES DU HOUBLON

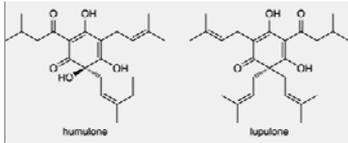
Flavonoïdes et produits apparentés

- ✓ Hétérosides du kaempférol et du quercétol (rutine, quercitroside, astragaloside)
- ✓ Une chalcone : xanthohumol
- ✓ Flavanones : isoxanthohumol, 8-prényl-naringénine



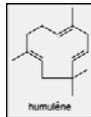
COMPOSÉS CHIMIQUES DU HOUBLON

- Tanins :**
De type oligomère proanthocyanidolique
(2 - 4 % dans les cônes)
- Des terpénoïdes prénylés :**
Présents majoritairement (> 50%) dans
la résine des poils sécréteurs des cônes



COMPOSÉS CHIMIQUES DU HOUBLON

- Huile essentielle (0,3 - 1 % dans les cônes) :**
 - ✓ Composition très variable selon les cultivars
 - ✓ Monoterpènes : limonène, p-cymène, phellandréne, pinène, β-myrcène ..
 - ✓ Sesquiterpènes : α-humulène, le farnésène, le β-caryophyllène, germacrènes B et D, cadinènes...
 - ✓ Existence de cultivars à humulène (40 %), à myrcène (≈ 50 %) ...
- Sucres, acides aminés, esters, alcools, aldéhydes ...**



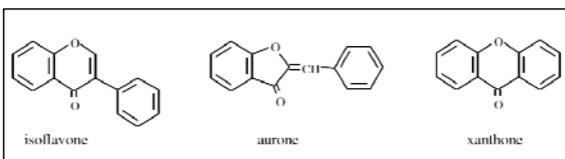
ACTIVITÉS PHARMACOLOGIQUES DU HOUBLON

- Action sédatrice et hypnotique**
 - ✓ Due surtout à l'huile essentielle
- Prop. oestrogéniques et anti-androgéniques**
 - ✓ Due surtout à la 8-prényl-naringénine
- Action bactéricide et fongistatique**
 - ✓ Due surtout à la lupulone et à ses dérivés
- Activité galactogène**

LE HOUBLON DANS LA FABRICATION DE LA BIÈRE

- ☐ Utilisation de différentes catégories de houblon :
 - ✓ Humulone et dérivés (acides α) → amertume et tenue de la mousse
 - ✓ Lupulone et dérivés (acides β) → pouvoir antiseptique
 - ✓ Houblons aromatiques (2 à 5 % d'acides α) et houblons amérisants (6 à 15 % d'acides α)
- ☐ Houblonnage :
 - ✓ Consiste à faire bouillir le houblon dans le moût afin de donner du goût à la bière et favoriser sa conservation
 - ✓ Aujourd'hui on utilise de plus en plus souvent de la poudre de houblon, des extraits, des « pellets », sauf pour les bières traditionnelles ou artisanales

ISOFLAVONES, AURONES ET XANTHONES



Soja (*Glycine max*)



Fleurs de *Cosmos* sp.



Garcinia mangostana

LES ANTHOCYANES

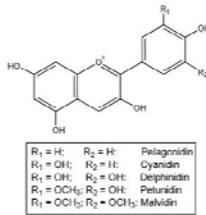


PLAN

1. Introduction
2. Propriétés physico-chimiques
3. Caractérisation et dosage
4. Action pharmacologique et emplois
5. Principales drogues à anthocyanosides

INTRODUCTION

- Composés hydrosolubles, de teinte rouge, violette ou bleue, colorant généralement les fleurs, les fruits et parfois les feuilles
- Présents dans la nature sous forme d'hétérosides appelés anthocyanosides ou anthocyanines
- Structure de base : cation flavylum



PROPRIÉTÉ PHYSICO-CHIMIQUES

- Génines insolubles dans l'eau, solubles dans les solvants organiques (éther, acétate d'éthyle)
- Hétérosides solubles dans l'eau, insolubles dans les solvants organiques apolaires
- Les hétérosides sont :
 - ✓ stables en milieu acide (coloration rouge)
 - ✓ instables en milieu neutre ou alcalin (coloration bleue)
 - ✓ dénaturées à pH très alcalin
 - ✓ susceptibles de se dégrader en présence d'oxygène, de lumière et à température $\gg t^\circ$ ambiante

CARACTÉRISATION ET DOSAGE

- Mise en évidence des anthocyanes possible sur un extrait aqueux ou alcoolique de la drogue en observant les changements de coloration suivant le pH
- Identification par chromatographie sur cellulose ou sur couche mince en utilisant des éluants acides (acétate d'éthyle / ac. acétique / ac. formique / eau, 100:11:11:26), et une détection dans le visible sans traitement chimique
- La spectrophotométrie visible et ultra-violette permet une évaluation quantitative des anthocyanes
- L'estimation quantitative des constituants d'un mélange anthocyanosidique peut également être réalisée directement en CLHP

ACTION PHARMACOLOGIQUE ET EMPLOIS

- Les anthocyanosides diminuent la perméabilité des capillaires et augmentent leur résistance
- Ce sont des composés à propriétés vitaminiques P préconisées dans le traitement de certaines maladies vasculaires telles que fragilité capillaire ou insuffisance veineuse
- Ils sont susceptibles d'augmenter l'acuité visuelle en favorisant la régénération du pourpre rétinien
- Ils sont utilisés en compléments alimentaires pour leurs propriétés anti-oxydantes
- Autres usages : colorant pharmaceutique et alimentaire (E 163)

QUELQUES DROGUES À ANTHOCYANOSIDES

Airelle myrtille, *Vaccinium myrtillus*, Ericacées

- Sous-arbriseau commun des régions montagneuses
- Drogue : fruit (baie) et feuille
- Principal anthocyanoside : myrtilline
- Fruit : action vasoprotectrice, anti-oedémateuse, anti-oxydante, amélioration de la vision nocturne
- Emplois : action veinotrope
Association avec le β -carotène
➔ troubles de la vision crépusculaire



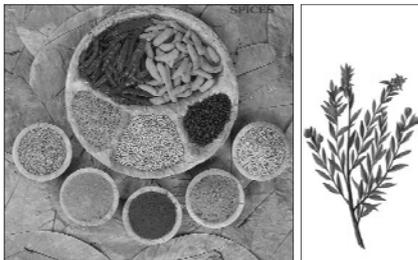
QUELQUES DROGUES À ANTHOCYANOSIDES

Cassis, *Ribes nigrum*, Saxifragacées

- Arbrisseau indigène à baies globuleuses et noires
- Drogue : fruit (baie) et feuille
- Fruit : anthocyanosides (hét. du cyanidol et du delphinidol) acides organiques, sucres, vit. C
- Fruit : action vitaminique P, amélioration de l'acuité visuelle
- Emplois : insuffisance veino-lymphatique, fragilité capillaire cutanée, crise hémorroïdaire



LES TANINS



GÉNÉRALITÉS

- Substances d'origine végétale, de structure polyphénolique et de saveur astringente, ayant la propriété de tanner la peau, c'est-à-dire de la rendre imputrescible en se fixant aux protéines
- Répartition : grande diversité de familles ➔ Polygonaceae, Rosaceae, Légumineuses, Myrtaceae, Rubiaceae ..
- Grande diversité d'organes : racine ou rhizome (Ratanhia), écorce (Chêne), feuilles (Hamamélis), fleurs (Rose rouge), graines (Kola) ..

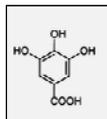
CLASSIFICATION ET STRUCTURE

- ❑ Deux groupes :
 - tanins hydrolysables
 - tanins condensés
- ❑ Se différencient par leur structure et leur origine biogénétique

TANINS HYDROLYSABLES

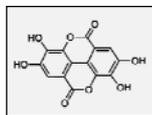
- ❑ Esters d'acides phénols et d'oses (glucose) :

- ✓ acide gallique → tanins galliques



Acide gallique

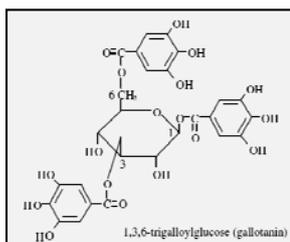
- ✓ acide phénol = acide hexahydroxydiphénique ou dérivés = acide ellagique → tanins ellagiques



Acide ellagique

TANINS HYDROLYSABLES

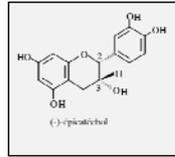
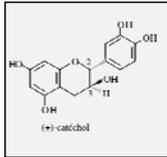
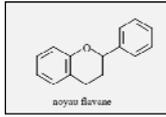
Exemple de tanin gallique :



1,3,6-trigalloylglucose (gallotannin)

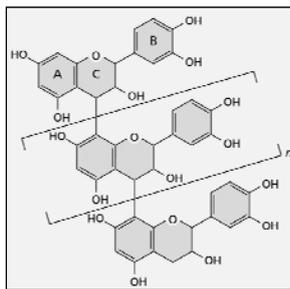
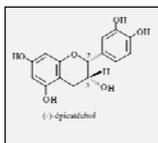
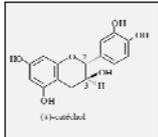
TANINS CONDENSÉS

- ❑ Tanins non hydrolysables, appelés tanins catéchiques
- ❑ Résultent de la condensation de n molécules monomères polyphénoliques à noyau flavane



TANINS CONDENSÉS

Exemple de polymères flavaniques :



PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

- ❑ Solubles dans l'eau (colloïde), dans l'alcool, insolubles dans les solvants organiques apolaires
- ❑ Solubilité → selon le degré de polymérisation
- ❑ Caractérisation :
 - ✓ réaction avec le chlorure ferrique → coloration et précipité bleu-noir (tanins hydrolysables) ou précipité brun-verdâtre (tanins condensés)
 - ✓ Coloration bleu avec l'acide phosphotungstique
 - ✓ Coloration rose avec l'iodate de potassium (tanins galliques)

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

- Découlent de leur affinité pour les protéines
- Effets anti-diarrhéique, vasoconstricteur, cicatrisant, antiseptique (antibactérien et antifongique)
- Effets vasculoprotecteurs (similaires à ceux des flavonoïdes)

PRINCIPALES DROGUES À TANINS

Chêne à galle
Quercus lusitania, Fagaceae

- Noix de galle : masse globuleuse dure, dense, de couleur variable et de saveur astringente
- Excroissance tumorale produite suite à des piqûres principalement par des arthropodes parasites



NOIX DE GALLE : CARACTÉRISTIQUES

- Teneur en tanins galliques : 50 à 70%
- Extraction des tanins par un mélange éther-alcool saturé d'eau
- Utilisation : astringent pour la voie externe (brûlures, dermatoses), hémostatique

HAMAMÉLIS

Hamamelis virginiana
Hamamélidaceae

- Drogue: feuille ou écorce de tige
- Arbuste ou petit arbre d'Amérique du Nord
- Présence de poils tecteurs en étoile



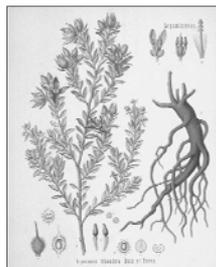
HAMAMÉLIS

- Composition chimique** : tanins (jusqu'à 10%), huile essentielle (0,05%), glucoside de flavonol
- Essai** : CCM (acide gallique et quercétol)
- Emplois** : extrait mou, extrait fluide, teinture
- Propriétés pharmacologiques** :
 - ✓ bactériostatique, vasoconstriction, astringent
 - ✓ vitaminique P : affections veineuses (varices, hémorroïdes, phlébite)
 - ✓ irritation et gêne oculaire, hygiène buccale
 - ✓ en cosmétologie sous forme d'eau distillée (sans tanins)

RATANHIA

Krameria triandra
Krameriaceae

- Drogue : racine
- Arbrisseau à fleurs rouges qui pousse en altitude en Amérique du sud



RATANHIA

- ❑ Teneur : 10 à 15% de tanins condensés
- ❑ Essai : CCM
- ❑ Emplois : extrait sec et teinture
- ❑ Propriétés pharmacologiques :
 - ✓ astringent et anti-diarrhéique
 - ✓ troubles de la fragilité capillaire

ACACIA À CACHOU

Acacia catechu Mimosaceae

- ❑ Drogue : cachou (extrait sec obtenu par décoction puis évaporation du bois)
- ❑ Origine : sud de l'Himalaya
- ❑ Teneur : 20 à 40% de tanins condensés
- ❑ Emplois : extraction des tanins
- ❑ Utilisation : préparation pharmaceutique, confiserie (cachou lajaunie : + réglisse, benjoin ...)



AUTRES ESPÈCES À TANINS

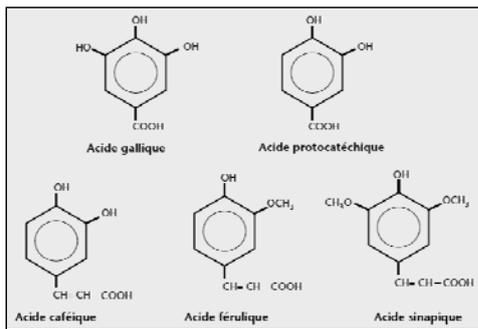
- ❑ Aubépine :
 - ✓ *Crataegus laevigata*, Rosaceae
 - ✓ sommité fleurie
 - ✓ hypotenseur, inotrope positif
- ❑ Salicaire
 - ✓ *Lythrum salicaria*, Lythraceae
 - ✓ sommité fleurie
 - ✓ anti-diarrhéique, insuffisance veineuse, cicatrisant des ulcères
- ❑ Kolatier
 - ✓ *Cola nitida*, Sterculiaceae
 - ✓ Fruit : noix



DROGUES À DÉRIVÉS POLYPHÉNOLIQUES DIVERS

- Acides-phénols
- Lignanes
- Stilbènes
- Curcuminoïdes

ACIDES PHÉNOLIQUES TRÈS COURANTS DANS LES VÉGÉTAUX



LES ACIDES HYDROXYBENZOÏQUES ET HYDROXICINNAMIQUES

	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	
benzoïque	H	H	H	H	cinnamique
salicylique	OII	H	H	H	<i>o</i> -coumarique
<i>p</i> -OII benzoïque	H	H	OII	H	<i>p</i> -coumarique
gentisique	OII	H	H	OII	
protocatéchique	H	OII	OII	H	caféique
vanillique	H	OCH ₃	H	H	férulique
gallique	H	OII	OII	OII	
syringique	H	OCH ₃	OII	OCH ₃	sinapique

EXEMPLES DE PLANTES À ACIDES-PHÉNOLS

La reine des prés (fleur) :

Filipendula ulmaria, Rosacées)

✓ présence d'hétérosides salicylés → salicylate de méthyle

✓ usage comme antalgique et anti-inflammatoire

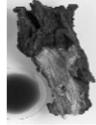


Le saule (écorce)

Salix alba, Salicacées

✓ présence de salicoside → acide salicylique

✓ usage : antalgique, états fébriles

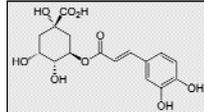


Le romarin

Rosmarinus officinalis, Lamiacées

✓ présence d'ac. rosmarinique (ac. caféylquinique)

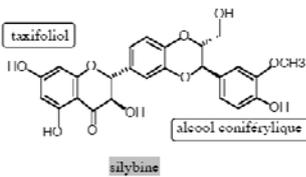
✓ usage comme cholérétique, antioxydant



LIGNANES

Formés par l'union de deux unités phénylpropanes plus ou moins modifiées

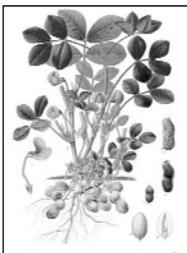
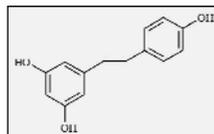
Nombreuses structures et activités décrites : silybine (*S. marianum*), schizandrine (*Schizandra sp.*)..



Chardon Marie
Silybum marianum

LES STILBÈNES

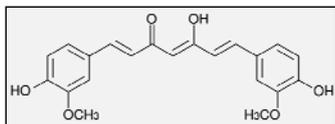
Trans-resvératrol: présent dans les raisins, le vin rouge, les fruits rouges (*Vaccinium sp.*), les arachides ...



LES CURCUMINOÏDES

❑ Curcumine et curcuminoïdes :

Constituent les pigments principaux du curcuma (*Curcuma domestica*)



LES POLYPHÉNOLS VÉGÉTAUX DANS LA PRÉVENTION DES MALADIES LIÉES AU VIEILLISSEMENT

1. Stress oxydatif et vieillissement
2. Rôle des polyphénols dans les pathologies liés au vieillissement

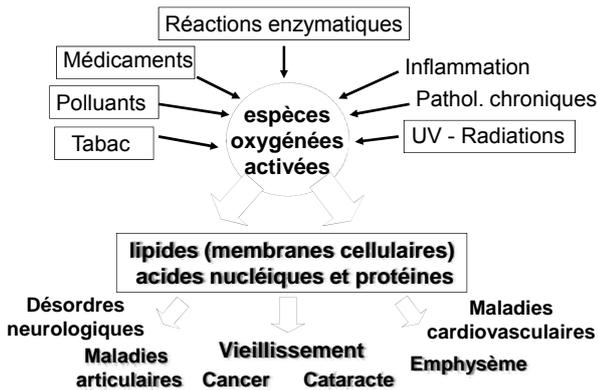
MÉCANISMES BIOLOGIQUES DU VIEILLISSEMENT PHYSIOLOGIQUE

- ❑ Le vieillissement résulte d'une suite de mécanismes biologiques s'accompagnant de modifications physiologiques, anatomiques et psychologiques
- ❑ Certains systèmes de l'organisme présentent des signes particulièrement caractéristiques du vieillissement :
 - ✓ manifestations cérébrales : désordres cognitifs, troubles neuropsychiques
 - ✓ manifestations hormonales : ménopause, andropause
 - ✓ manifestations cutanées
 - ✓ manifestations cardio-vasculaires
 - ✓ troubles de l'appareil locomoteur

VIEILLISSEMENT ET MALADIES DÉGÉNÉRATIVES

- ❑ L'augmentation progressive de la durée de vie entraîne l'émergence de pathologies chroniques :
 - ✓ pathologies articulaires et inflammatoires
 - ✓ problèmes cardiovasculaires
 - ✓ cataracte et dégénérescence maculaire de l'œil
 - ✓ maladies d'Alzheimer, Parkinson, cancers
- ❑ Leur prise en charge est souvent difficile ➔ recherche des mécanismes lésionnels de leur formation en vue de favoriser des stratégies de prévention
- ❑ Le stress oxydatif semble être un des facteurs communs à l'ensemble de ces pathologies du vieillissement
- ❑ D'après de nombreuses études, l'alimentation, par l'apport d'antioxydants, est susceptible d'un effet protecteur

LE MÉCANISME DU STRESS OXYDATIF

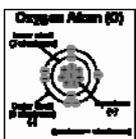


LES ESPÈCES RÉACTIVES DE L'OXYGÈNE DANS L'ORGANISME (ERO)

Deux types d'espèces réactives

1. Radicaux libres :

- ❑ Atomes ou groupements d'atomes dérivés de l'oxygène ou de l'azote porteurs d'un électron non apparié ➔ très réactifs
- ❑ Rôle parfois bénéfique (antimicrobien, second messenger), mais toxicité quand présence en excès



- Anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$)
- Radical hydroxyle (OH^{\cdot})
- Monoxyde d'azote (NO^{\cdot})
- Radical peroxyde (ROO^{\cdot})
- Radical alkoxyde (RO^{\cdot})

**LES ESPÈCES RÉACTIVES DE L'OXYGÈNE
DANS L'ORGANISME (ERO)**

Deux types d'espèces réactives

2. Dérivés oxygénés non radicalaires :

- Atomes ou groupements d'atomes dérivés de O₂ ou N₂
- Ionisés ou non
- Présentent une toxicité importante

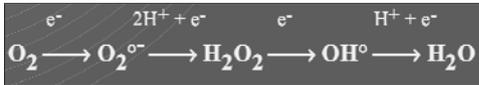
- Oxygène singulet (¹O₂)
- Peroxyde d'hydrogène (H₂O₂)
- Nitroperoxyde (ONOOH)
- Peroxynitrite (ONOO⁻)

**PRINCIPALES SOURCES INTRACELLULAIRES
DES ESPÈCES RÉACTIVES DE L'OXYGÈNE**

- Dans la chaîne respiratoire des mitochondries, l'oxygène est totalement réduit en eau par le transfert de 4 électrons et 4 protons sous l'action de la cytochrome oxydase



- Mais une partie est convertie en espèces réactives de l'oxygène:

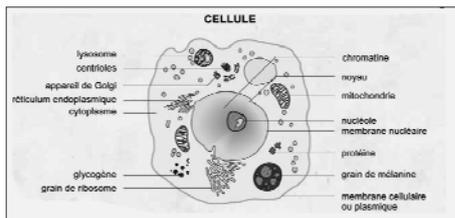


Anion superoxyde peroxyde d'hydrogène radical hydroxyle

**PRINCIPALES SOURCES INTRACELLULAIRES
DES ESPÈCES RÉACTIVES DE L'OXYGÈNE**

D'autres parties de la cellule sont concernées :

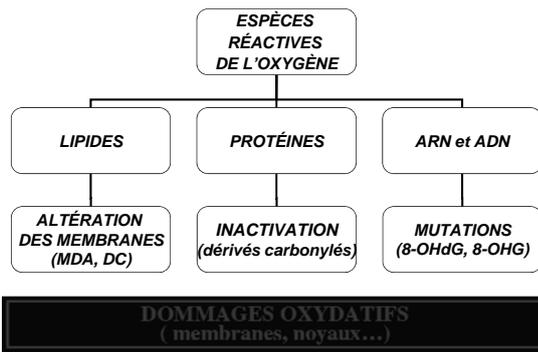
- La membrane des vésicules de phagocytose (oxydases)
- Réticulum endoplasmique (cytochrome P450 réductase)
- Cytoplasme (xanthine oxydase)



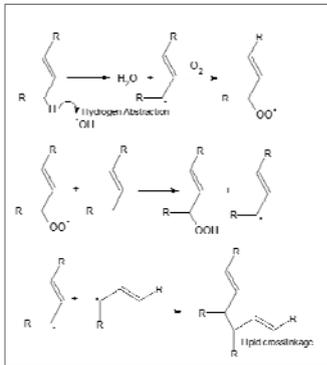
**PRODUCTION ENDOGÈNE NON ENZYMATIQUE
ET SOURCES EXOGÈNES DES ESPÈCES
RÉACTIVES DE L'OXYGÈNE**

- Auto-oxydation endogène de l'hémoglobine des catécholamines, des quinones, des flavines → anions superoxyde
- Facteurs environnementaux :
 - ✓ UV et autres radiations ionisantes
 - ✓ ultra-sons
 - ✓ catalyseurs métalliques
- Alcool, tabac et certains médicaments

L'AGRESSION OXYDANTE

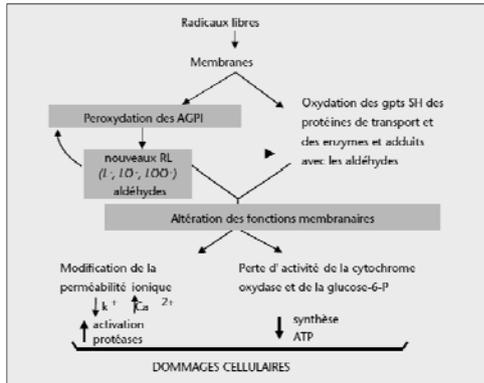


LA PEROXYDATION DES LIPIDES



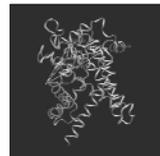
- Initiation de la peroxydation par le radical hydroxyle
- Propagation en chaîne de la réaction
- Terminaison avec formation de produits non radicalaires

LA PEROXYDATION DES LIPIDES

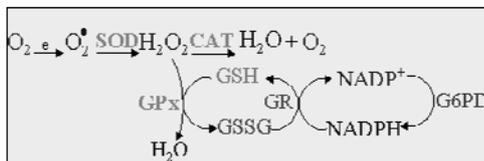


LES SYSTÈMES ENZYMATIQUES DE DÉFENSE CONTRE LES RADICAUX LIBRES

- Superoxyde dismutase
- Catalase
- Cytochrome C Peroxidase
- Glutathion peroxydase
- Glutathion (GSH) : substrat



Structure tripeptidique du GSH

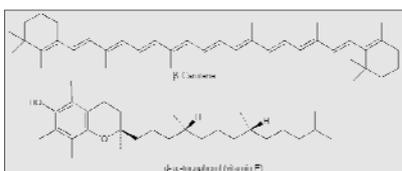


LES SYSTÈMES DE DÉFENSE NON ENZYMATIQUES

Substrats électrophiles provenant de l'alimentation
 ➔ piéger les électrons libres des radicaux :

- Au niveau membranaire :

- ✓ β -carotène
- ✓ vitamine E (α -tocophérol)
- ✓ lycopène
- ✓ flavonoïdes non glycosylés



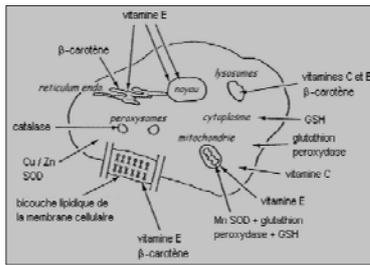
LES SYSTÈMES DE DÉFENSE NON ENZYMATIQUES

Substrats électrophiles provenant de l'alimentation
 ➔ piéger les électrons libres des radicaux :

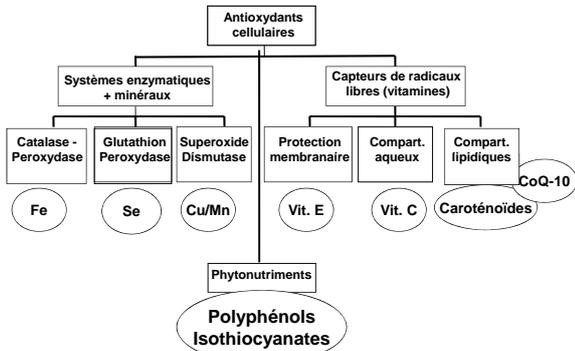
- ☐ Au niveau cytosolique :
 - ✓ vitamine C (acide ascorbique)
 - ✓ dérivés polyphénoliques



LA PROTECTION ANTIOXYDANTE DANS LA CELLULE



LA PROTECTION ANTIOXYDANTE EN RESUMÉ

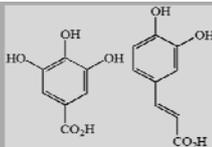


LES POLYPHÉNOLS VÉGÉTAUX

- ❑ Les polyphénols végétaux regroupent un vaste ensemble de plusieurs milliers de molécules pouvant se diviser en une dizaine de classes chimiques
- ❑ Point commun : la présence dans leur structure d'un cycle aromatique à 6 carbones, lui-même porteur d'un nombre variable de fonctions hydroxyles (OH) :
 - ✓ flavones, flavonols, flavanones, chalcones et biflavonoïdes → flavonoïdes
 - ✓ substances apparentées aux flavonoïdes : isoflavones, aurones, xanthones
 - ✓ anthocyanes
 - ✓ acides phénoliques et tanins
 - ✓ composés divers : lignanes, stilbènes, curcuminoïdes

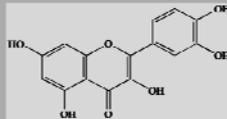
Acides Phénoliques

200 g de *Pommes de Terre* : 28 mg
 200 g de *Pomme* : 11 mg
 100 g de *Laitue* ou 100 g de *Tomate* : 8 mg
 200 ml de *Café* : 150 mg



Flavonols

20 g d'*Oignons* ou 200 g de *Pomme* : 7 mg
 200 ml de *Thé (noir)* : 8 mg

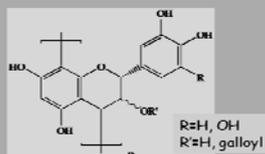


Flavonols

200 g de *Pomme* :
 21 mg de monomères
 200 mg d'oligomères (2-10 unités)

200 ml de *Thé (noir)* :
 130 mg de monomères

125 ml de *Vin Rouge* :
 34 mg de monomères
 45 mg d'oligomères (2-3 unités)



FLAVONES ET FLAVONOLS

- ❑ L'apigénine est présente dans le persil et le céleri
- ❑ Oignon, pomme, thé vert et thé noir, brocoli, agrumes, cerises et vin rouge sont riches en quercétol
- ❑ Le kaempférol, un autre flavonol, est présent significativement dans les noisettes, le brocoli et le pamplemousse



LES POLYPHÉNOLS DANS LA RATION ALIMENTAIRE

Boisson ou aliment consommé	Teneur en phénols [mg]	Composés phénoliques principaux
Jus d'orange (1 verre)	10 à 50	Flavonones
Jus de pomme (1 verre)	20 à 110	Tannins condensés, acide chlorogénique
Jus de tomate (1 verre)	1 à 2	Flavonols
Vin rouge (1 verre)	100 à 600	Tannins condensés, anthocyanes
Vin blanc (1 verre)	25 à 40	Flavonols
Bière (1 verre)	15 à 25	Tannins condensés, flavonols
Thé noir (1 tasse)	150 à 200	Tannins condensés
Café (1 tasse)	100 à 300	Dérivés hydroxycinnamiques
Huile d'olive (1 cuillère)	6	Flavonols, dérivés caféiques
Pomme (1 fruit de 150 g)	3 à 300	Tannins condensés, acide chlorogénique
Pêche (1 fruit de 150 g)	15 à 200	Dérivés hydroxycinnamiques
Son de blé (10 g)	50	Acides phénoliques
Chocolat noir (20 g)	100 à 200	Tannins condensés

LES POLYPHÉNOLS DANS LA RATION ALIMENTAIRE

- Consommation : entre 1 - 1,5 gramme par jour (>> que la vitamine C et que les caroténoïdes)
- Grande variabilité selon les pays et les traditions alimentaires
- Les polyphénols sont très présents dans les fruits (500 mg dans 100 g de fruits comme la pomme, le raisin, les cerises ...)
- Les légumes contiennent habituellement entre 25 à 100 mg de polyphénols / 100 g
- Autres aliments particulièrement riches en dérivés polyphénoliques : chocolat, vin rouge, thé, café ...

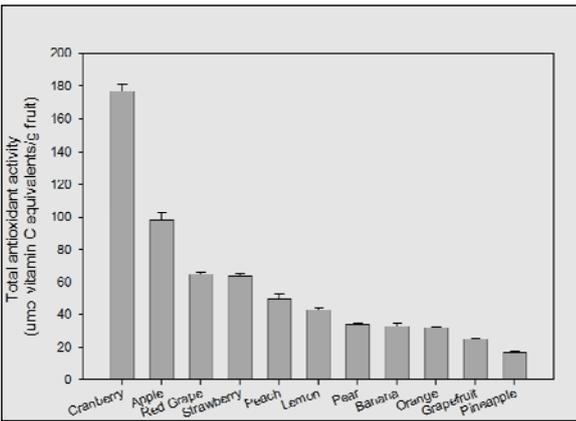
ABSORPTION ET BIODISPONIBILITÉ DES POLYPHÉNOLS

- Même si les quantités ingérées sont importantes, la biodisponibilité de la plupart des polyphénols est relativement faible
- Certains polyphénols sont capables d'emprunter des transporteurs protéiques présents sur les entérocytes, mais d'autres sont excrétés vers la lumière intestinale, conduisant ainsi à une absorption limitée
- Les concentrations plasmatiques sont habituellement inférieures à celles des autres antioxydants (vit. C, vit. E) et souvent transitoires

ACTIVITÉS ANTIOXYDANTES DES POLYPHÉNOLS

- Pourtant, une augmentation de la capacité antioxydante du plasma peut être observée avec certains aliments riches en polyphénols (fruits rouges, vin, thé)*
- Cela montre que certains des métabolites formés conservent une activité antioxydante non négligeable au niveau du sérum
- Les polyphénols pourraient également agir après déconjugaison des métabolites au niveau cellulaire **

* Rein *et al.*, 2000; Serafini *et al.*, 2000
** O'Leary *et al.*, 2001



DES EXEMPLES DE FORTE ACTIVITÉ ANTIOXYDANTE

- Chez l'homme, la consommation de thé augmente la capacité antioxydante du plasma et diminue l'oxydabilité *ex vivo* du LDL cholestérol *
- Une étude publiée dans *Nature* montre que la consommation de chocolat noir produit une augmentation à la fois dans la capacité anti-oxydante totale et dans le contenu en épicatechol du plasma **

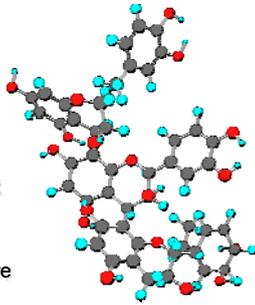


* Wiseman *et al.*, 2001
** Serafini *et al.*, 2003

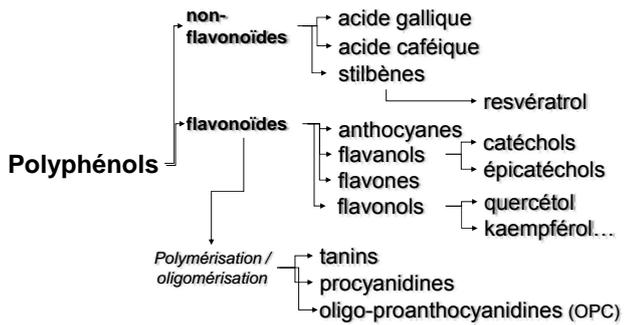
DES EXEMPLES DE MOLÉCULES À FORTE ACTIVITÉ ANTIOXYDANTE

❑ Exemple des proanthocyanidines :

- ✓ activité antioxydante 20 X supérieure à la vit. C et 50 X supérieure à la vit. E
- ✓ susceptibles de se fixer sur les protéines cellulaire en assurant une protection antioxydante pendant 72 heures
- ✓ capables de traverser la barrière hémato-encéphalique



LES POLYPHÉNOLS PRÉSENTS DANS LE RAISIN



L'ACTIVITÉ ANTIOXYDANTE DES FLAVONOÏDES DU RAISIN ET DU VIN ROUGE

- ❑ Le vin rouge est un véritable concentré de polyphénols
- ❑ L'incubation de viande rouge cuite (type « fast-food ») dans du liquide gastrique humain entraîne une augmentation drastique de la production d'hydroperoxyde
- ❑ En présence de polyphénols de vin rouge, la dégradation des hydroperoxydes et des ERO est favorisée et l'oxydation lipidique et la co-oxydation des vitamines réduites



RÔLE PROTECTEUR DES POLYPHÉNOLS ALIMENTAIRES

Évidences épidémiologiques et biologiques :

- ✓ Le cancer
- ✓ Les maladies cardiovasculaires
- ✓ Le vieillissement cérébral et les démences
- ✓ Le vieillissement cutané
- ✓ Ménopause et ostéoporose

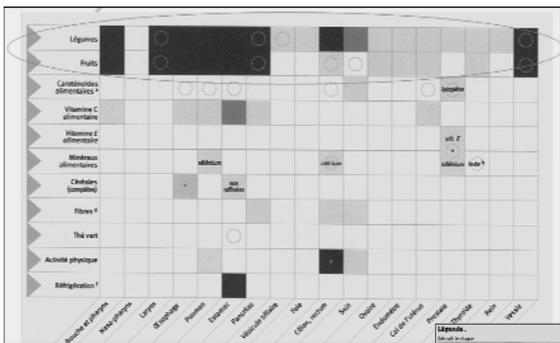


DIMINUTION DU RISQUE DE CANCER

□ Évidences épidémiologiques :

- ✓ 250 études recensées : 80 % retrouvent un effet protecteur d'un ou plusieurs groupes de fruits et légumes
- ✓ Les sujets dont les apports en fruits et légumes sont les plus faibles ont un risque de cancer près de 2 fois plus élevé que les sujets ayant les niveaux d'apports les plus élevés
- ✓ Éléments protecteurs : vitamines antioxydantes, polyphénols, isothiocyanates

DIMINUTION DU RISQUE DE CANCER



ACTION ANTI-CANCÉREUSE PRÉVENTIVE GRÂCE AUX POLYPHÉNOLS

- ❑ Quelques études épidémiologiques très sérieuses montrent une corrélation entre polyphénols et prévention anti-cancéreuse :
 - ✓ Les citroflavonoïdes des **Citrus** protègent du développement des cancers du poumon et de la prostate *
 - ✓ L'ingestion régulière de **thé vert** diminue d'un manière significative le développement du cancer du poumon chez les fumeurs japonais **
 - ✓ Le **resvératrol**, présent dans le raisin et le vin rouge, protège contre le cancer du pancréas ***

* Mantney *et al.*, 2001
 ** Chung *et al.*, 2003
 *** Jang *et al.*, 1997

PRÉVENTION DES RISQUES DE MALADIES CARDIOVASCULAIRES

Présentation synthétique des niveaux de preuves sur les facteurs comportementaux et les risques de développement des maladies cardiovasculaires (WHO/FAO, 2003)

Preuve	Décrire le risque	Sans conséquences	Accroître le risque
Convincant	Activité physique régulière Acide linoléique Poisson et huile de poissons (EPA et DHA) Fruits et légumes (inclure les baies) Potassium Consommation modérée d'alcool (pour les maladies cardiovasculaires)	Complément à base de vitamine E	Acides myristique et palmitique Acide gras trans Apport élevé en sodium Surpoids Consommation élevée d'alcool
Probable	Acide alpha linoléique Acide oléique Polysaccharides sans amidon Céréales complètes Fruits secs (sans sel) Phytostérols et phytostanols Folate	Acide stéarique	Choix alimentaires Café non filtré (café laré, catéchine à piston)

DIMINUTION DU RISQUE DE MALADIES CARDIOVASCULAIRES

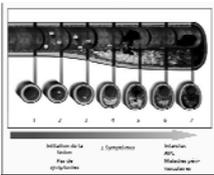
- ❑ Protection due aux fruits et légumes :
 - ✓ Accidents vasculaires cérébraux
 - ✓ Hypertension
- ❑ Eléments protecteurs :
 - ✓ Vitamine C
 - ✓ Caroténoïdes
 - ✓ Potassium
 - ✓ Polyphénols

POLYPHÉNOLS ET PRÉVENTION DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES

- ❑ Au niveau des artères, ils préviennent l'oxydation des lipoprotéines de faible densité (LDL)
- ❑ En inhibant l'oxydation des LDL, ils limitent leur incrustation dans les parois des artères qui contribue à l'épaississement des parois et à réduire le flux de sang qui parvient au niveau des tissus
- ❑ Ils protègent contre les maladies coronariennes en inhibant la synthèse d'un peptide vasoconstricteur endogène (endothéline 1)
- ❑ Enfin, ils inhibent partiellement l'agrégation plaquettaire dans le phénomène de thrombose qui peut conduire à l'occlusion des artères

POLYPHÉNOLS ET PRÉVENTION DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES

- ❑ Deux études cliniques récentes montrent que les polyphénols améliorent le fonctionnement de l'endothélium et réduisent les risques d'athérosclérose*
- ❑ Les polyphénols en prévenant l'athérosclérose et les risques de thrombose limitent les risques d'infarctus du myocarde, ce que tendent à confirmer les quelques études épidémiologiques déjà publiées**



* Vita J.A., Am J Clin Nutr 2005; 81:292S-297S
** Hu et al. Am J Clin Nutr 2000; 72:912-21

POLYPHÉNOLS ET VIEILLISSEMENT CÉRÉBRAL

- ❑ Etude PAQUIT (Sud de la France)
 - ✓ 1367 personnes âgées de plus de 68 ans suivies sur une période de 10 ans (échantillon de population générale)
 - ✓ Estimation de l'incidence de la démence (maladie d'Alzheimer notamment)
 - ✓ Enquête nutritionnelle détaillée des habitudes alimentaires des personnes suivies
 - ✓ Les résultats montrent une corrélation inverse entre l'incidence de la démence et :
 - la quantité de flavonoïdes ingérée dans l'alimentation
 - la prise de vin rouge en quantité modérée (2 à 3 verres/jour)

Commenges et al., 2000. Eur J Epidemiol 16 : 357-63

POLYPHÉNOLS ET VIEILLISSEMENT CUTANÉ

- L'intérêt des polyphénols est multiple :
 - ✓ Propriétés antioxydante
 - ✓ Capacité à chelater les métaux
 - ✓ Pouvoir anti-inflammatoire
 - ✓ Effet antimicrobien
 - ✓ Interaction avec de nombreuses enzymes
 - activité anti-élastase
 - activité anti-collagénase ou stimulation de la synthèse du collagène
- Frein à leur utilisation :
 - ✓ Instabilité dans les formulations cosmétiques

CONCLUSIONS

- La consommation de composés phénoliques d'origine naturelle a un effet global très positif
- Y-a-t-il un intérêt de consommer les polyphénols (et les antioxydants en général) sous forme de compléments ou suppléments alimentaires ?
- Pourquoi pas, mais à condition :
 - ✓ d'éviter les doses massives, non physiologiques
 - ✓ de respecter la diversité des composés impliqués dans la défense antioxydante, pour favoriser un effet de synergie et éviter une éventuelle toxicité (exemples de la vit. E et du β -carotène)
