

SOMMAIRE

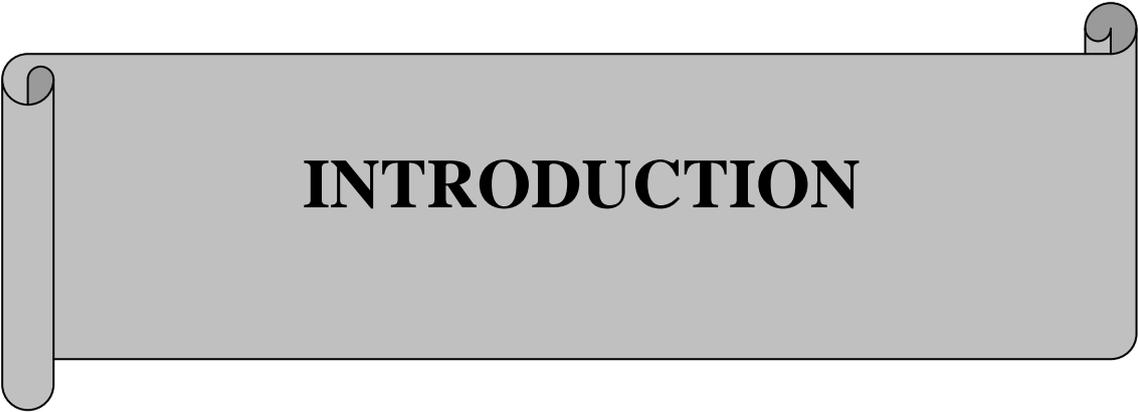
	<u>Pages</u>
INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : GENERATIONS SUR LES FLAVONOIDES.....	3
CHAPITRE I : DEFINITION.....	4
CHAPITRE II: STRUCTURE ET BIOGENESE.....	5
I.STRUCTURE.....	5
1. Génines.....	5
2. Hétérosides.....	8
II. BIOGENESE.....	8
CHAPITRE III: REPARTITION DES FLAVONOIDES DANS LE REGNE VEGETAL.....	11
CHAPITRE IV : PROPRIETES PHYSIQUES ET CHIMIQUES ET EXTRACTION.....	13
I. EXTRACTION.....	13
II. PROPRIETES PHYSIQUES ET CHIMIQUES.....	13
CHAPITRE V : REACTIONS DE CARACTERISATION, IDENTIFICATION, ET DOSAGE.....	16
I. CARACTERISATION.....	16
1. Réaction à la cyanidine.....	16
2. Coloration en milieu alcalin.....	16
3. Coloration par la perchlorure de Fer.....	16
4. Coloration en milieu nitrique HNO ₃	16
II. IDENTIFICATION.....	17
III. DOSAGE DES FLAVONOÏDES.....	19
1. Dosage physico-chimique.....	19

a- La colorimétrie, la spectrophotométrie sur un extrait purifié.....	19
b- La densitométrie.....	19
2. Dosage biologique.....	20
a- Mesure de la résistance capillaire.....	20
b- Mesure de la perméabilité des capillaire.....	20
DEUXIEME PARTIE : ACTIVITES PHARMACOLOGIQUES DES FLAVONOIDES.....	22
CHAPITRE I : ACTIVITES PHARMACOLOGIQUES DES FLAVONOIDES....	23
I. ACTIVITES ANTI-OXYDANTES ET PROTECTRICES.....	23
I.1.Activités Antioxydantes.....	23
<i>I.1.1.Travaux de KESSLER.....</i>	<i>24</i>
<i>I.1.2. Travaux de CASCON et coll.....</i>	<i>25</i>
<i>I.1.3. Travaux de YOKOZAWA etcoll.....</i>	<i>28</i>
<i>I.1.4. Travaux de YAN et coll.....</i>	<i>29</i>
I.2.Activites Protectrices.....	30
<i>I.2.1.Activité protectrice contre les troubles de l'irradiation.....</i>	<i>30</i>
I.2.1.1 Travaux de GRIFFITH et coll.....	30
I.2.1.2.Travaux de CADI et coll.....	31
<i>I.2.2.Travaux de GENDRE : activité protectrice contre les altérations dues au β- Amino-proprionitril.....</i>	<i>31</i>
<i>I.2.3. Travaux de DRUBAIX : action protectrice de subst.....</i>	<i>32</i>
<i>I.2.4. Travaux de LAEMMEL :activité protectrice contre l'augmentation de la perméabilité induite par le stress hyperperméabilisant</i>	<i>32</i>
I.2.5. Activités hépatoprotectrices.....	33
II. ACTIVITES DES FLAVONOIDES SUR LES ENZYMES.....	37
III. ACTIVITES ANTI-IFLAMMATOIRES.....	41
III.1 Travaux de KIMURA, KUBA, VILLAR et coll.....	41

III.2. Travaux de GABOR et BLADZSO.....	42
IV. ACTIVITES ANTI-ALLERGIQUES.....	47
V. ACTIVITES HYPOGLYCEMIAN.....	47
V.1. Travaux de AHMAD et coll.....	47
V.2. Travaux de HNATSZUN.....	48
VI. ACTIVITES SUR LES COMPLICATIONS DIABETIQUES.....	49
VII. ACTIVITES ANTI-HYPERTENSIVES.....	50
VIII. ACTIVITES CARDIO-VASCULAIRE.....	53
VIII.1.Travaux d'AKAMATSU, PARIS et coll.....	53
VIII.2. Travaux de DAVIES.....	53
VIII.3. Travaux de LACOMBE et coll.....	54
VIII.4. Travaux de HUET, de HERTOOG et de VITA.....	55
VIII.5. Travaux de GELEIJNSE et coll.....	56
VIII.6. Travaux de RUF.....	57
VIII.7. Travaux de GUERRER.....	58
IX . ACTIVITES VITAMINIQUES P.....	59
IX.1. Travaux de SZENT-GYORGYI et coll.....	59
IX.2. Travaux de GAZAVE et PARROT.....	59
X . ACTIVITES INHIBITRICES SUR LES PLAQUETTES.....	64
X..1.Effets sur l'adhésion des plaquettes.....	64
X..2. Effets sur l'agrégation des plaquettes.....	64
X..3. Mécanisme d'action des flavonoïdes sur l'agrégation des plaquettes...	65
	66
X..4.Applications.....	
XI. ACTIVITES ANTI-FERTILITES ET PROPRIETES HORMONALES...	68
XII. ACTIVITES ANTI-TUMORA.....	70

XII.1.Travaux de SHI YONG RYU.....	70
XII.2.Travaux de RUF.....	73
XII.3 Travaux de RACKER.....	73
XII.4.Travaux de FITZERALD.....	74
XII.5.Travaux de MANTHEY.....	75
XII.6.Travaux de LACOMBE et coll.....	76
XIII . ACTIVITES DIURETIQUES.....	77
XIV. ACTIVITES ANTIULCEREUSE.....	77
XV. ACTIVITES ANTIBACTERIENNES ET ANTIFONGIQUE.....	81
XV.1. Activité anti bactérienne.....	81
XV.2. Activité anti fongique.....	81
XVI . ACTIVITES ANTIVIRALES.....	84
XVI.1.Travaux de TSUCHIYA et coll.....	84
XVI.2. Travaux de XY HONG-XI et coll.....	85
XVI.3. Travaux de SANCHEZ et coll.....	86
XVI.4.Travaux de EDEAS et LINDENBAU.....	90
CHAPITRE II : METABOLISME ET TOXICITE DES FLAVONOIDE...	94
I. METABOLISME DES FLAVONOID.....	94
II. TOXICITE DES FLAVONOIDES.....	96
II.1.Génotoxicité.....	96
II.2. Carcinogénicité.....	98
CHAPITRE III : QUELQUES PLANTES A FLAVONOIDES UTILISEES	
EN PHYTOTHERAPIE.....	100
I. <i>Combretum micranthum</i>	100
II. <i>Viola tricolor</i>	101
III. <i>Soja hispida</i>	102
IV. <i>Ginkgo biloba</i>	103
V. <i>Ribes nigrum</i>	104

VI. <i>Silybum marianum</i>	105
VII. <i>Crataegus oxycantha</i> L.....	106
VIII. <i>Passiflora incarnata</i>	107
IX. <i>Camelia sinensis</i>	108
X. <i>Glycyrrhiza glabra</i>	108
XI. <i>Sarothamnus scoparius</i> Koch.....	109
XII. <i>Lespedeza capitata</i> Michx.....	110
XIII. <i>Aesculus hippocastanum</i>	110
XIV. <i>Citrus sinensis</i>	111
XV. <i>Sophora japonica</i>	112
CONCLUSION.....	114
BIBLIOGRAPHIE.....	122
ANNEXE.....	133
Liste des figures.....	134
Liste des tableaux.....	135
Liste des abréviations.....	136



INTRODUCTION

Dans une perspective moderne de recherches phytothérapeutiques et chimiothérapeutiques, une large place est laissée aux flavonoïdes du fait de leur caractère pharmacologique et de leur rôle protecteur des plantes.

Les flavonoïdes sont des pigments jaunes à composition chimique. Aussi constituent-ils des composés polyphénoliques.

Très riches et diversifiés, ils sont structurellement répandus dans le règne végétal.

Les flavonoïdes ont fait l'objet de plusieurs travaux.

En outre, les flavonoïdes ont révélé une utilité diverse, continue et considérable.

Précédemment, utilisés comme colorant à cause de leur couleur jaune dans l'industrie alimentaire, ils sont dus être remplacés par les colorants synthétiques.

Ils sont largement étudiés dans le domaine médical.

Ils sont également à la base de beaucoup de médicaments et employés de plus en plus comme prototype pour le développement de thérapies spécifiques.(63)

Ainsi à côté de leurs activités vitaminiques et diurétiques longtemps connues on a découvert d'autres à savoir : anti-virale, anti-tumorale, anti-inflammatoire et cardiotoniques, etc...

C'est grâce à leurs différentes propriétés et à la faiblesse de leur toxicité que l'emploi des flavonoïdes a connu une recrudescence.

Le but de notre travail est de faire d'abord une étude générale des flavonoïdes ensuite d'étudier quelques activités pharmacologiques et emplois des flavonoïdes, enfin de parler de leur toxicité.



PREMIERE PARTIE :
GENERALITES SUR LES
FLAVONOIDES

CHAPITRE I:

DEFINITION (9)(43)(57)

Les flavonoïdes sont des composés phénoliques appartenant à un groupe chimique homogène dont beaucoup sont des pigments responsables de la coloration jaune ou « flavus » de nombreux fleurs et fruits.

Les flavonoïdes, au sens strict, sont des pigments jaunes, généralement polyphénoliques ils sont le plus souvent sous forme d'hétérosides ou flavonosides dont les génines sont des dérivés de la phénylchromone, la chromone étant la benzo- γ -pyrone.

Dans les flavonoïdes au sens large, on inclut tous les composés en $C_6-C_3-C_6$ notamment les dérivés du phénylchromanes ou flavanes. Ce sont :

- Les dérivés de l'hydroxy 3 flavane: catéchols ou catéchines
- Les dérivés du di-hydroxy 3,4 flavane (proanthocianidols)
- Les dérivés du phényl-3 chromane : les isoflavones
- Et les dérivés du flavylum : anthocyanes.

CHAPITRE II :

STRUCTURE ET BIOGENESE

Les flavonoïdes sont constitués d'un squelette de base de 15 atomes de carbones constitués de 2 cycles A et B.

I. STRUCTURE (9)(14)

Nous décrivons dans ce chapitre les génines et les sucres, ainsi que leur mode de liaison.

1) Génines

Ce sont les dérivés polyhydroxylés, parfois méthylés ou méthoxylés. Les génines les plus répandues sont les flavonols.

-Les Flavones

Ce sont les dérivés de la phenyl-2-chromone. Les flavones représentent les formes les plus oxydées.

On les rencontre surtout chez les angiospermes.

Exemple : l'apigénine et la lutéoline (Voir Figure 1)

-Les Flavonols

Ce sont des substances qui ont un groupement OH en position 3. Elles sont plus répandues chez les végétaux

Exemple : le kaempférol et la quercétol (Voir fig 1)

-Les Flavanones

Ils dérivent des flavones par la saturation de la double liaison de l'hétérocycle central.

Très fréquents chez les Rutacées, ils sont souvent méthoxylés.

Exemple : la liquiritigénine et l'hésperétole (Voir fig 1)

Ils possèdent un carbone asymétrique, d'où l'existence de deux isomères optiques pour chaque composé.

-Les Isoflavones

Ce sont des isomères des flavones, le noyau benzénique latéral est fixé en position 3 et non en position 2.

Ce sont donc des dérivés de la phényl-3-chromone.

Exemple : la génistéine et l'orobol (Voir fig 1)

-Les chalcones

Leur cycle pyronique est ouvert, ce sont des isomères des flavanones avec lesquels ils sont en équilibre.

Exemple : l'isoliquiritigénine (Voir fig 1)

-Les aurones

Ce sont des benzalcoumaranones rattachés aux flavonoïdes.

L'exemple le plus connu de ces substances est l'aureusidine.

Exemple : l'aureusidine (Voir fig 1)

-Les anthocyanes

Leur structure de base commune est le cation flavylum ou 2-phényl-benzopyrilium. L'aglycone de l'anthocyane, qui est aussi le chromophore est appelé anthocyanidine.

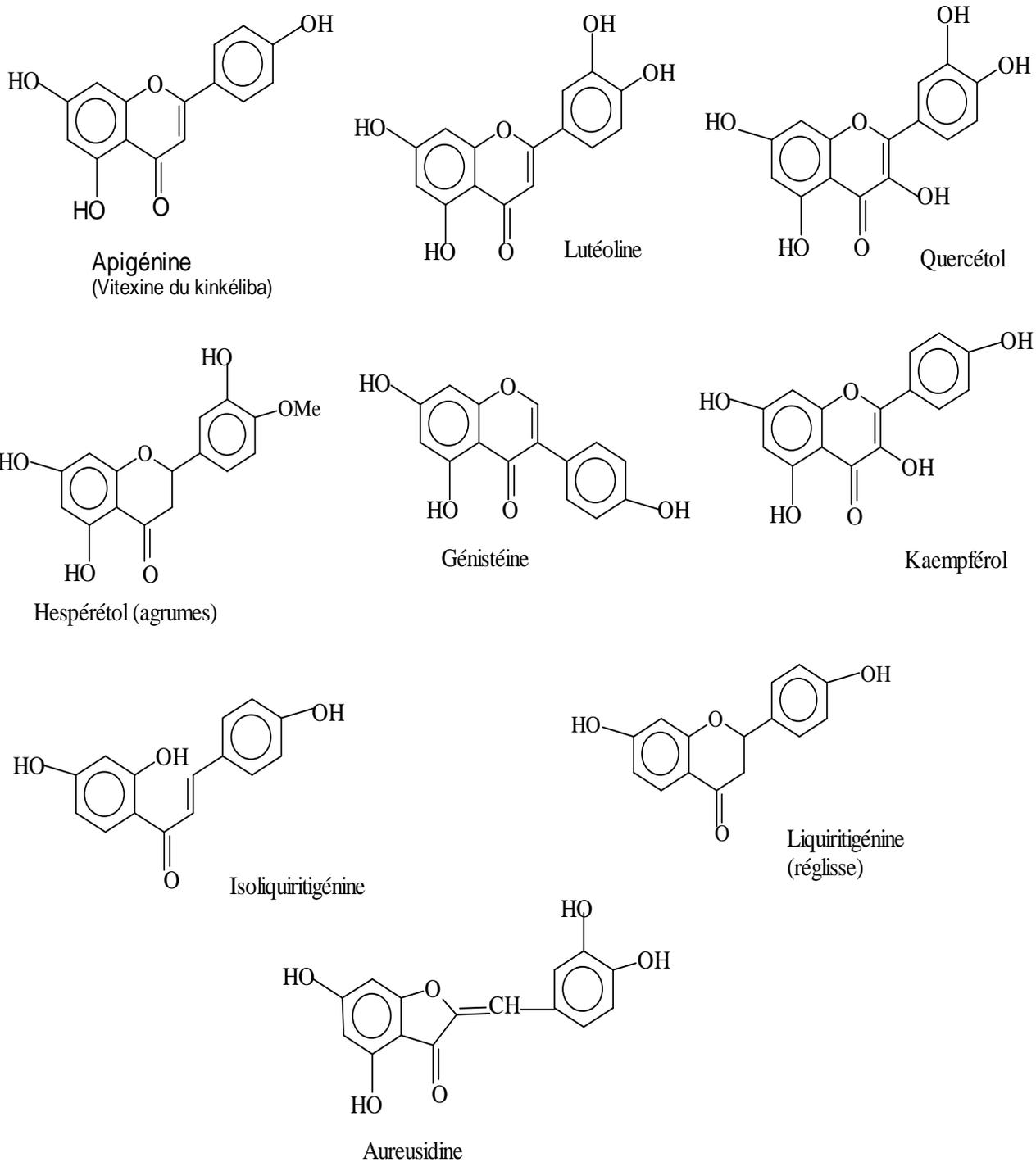


Figure1 : Structures de quelques génines flavonoïdes

2) Hétérosides

La partie osidique peut être simple ou oligosidique.

La chaîne osidique peut être acylée souvent par un acide comme l'acide para coumarique ou l'acide malonique.

On a généralement deux catégories d'hétérosides :

-O hétérosides

Ce sont les plus fréquents. La liaison entre la génine et la partie osidique se fait préférentiellement par l'intermédiaire de l'hydroxyle en 7 chez les flavones et les flavanones et par celui en 3 chez les flavonols.

On note une grande diversité structurale des hétérosides chez les flavonols.

-C hétérosides

La liaison s'établit entre le carbone anomérique de l'ose (le plus souvent c'est le glucose) et le carbone 8 et 6 de la génine, laquelle est le plus souvent une flavone.

On connaît des C-glycosylflavonoïdes ainsi que des O-hétérosides ou des O-acyl C-glycosylflavonoïdes.

II. BIOGENESE (14)(27)(57)

Les flavonoïdes sont biosynthétisés au niveau du chloroplaste.

Les acides dérivés du phényl propane ensemble C₆-C₃ sont à l'origine du noyau B et de l'hétérocycle pyronique. (Voir figure 2)

Le noyau A résulte de la fixation de trois chaînons acétates sur l'acide p-coumarique (ou acide p-hydroxycinnamique) conduisant à deux noyaux benzéniques désignés par A et B, réunis par une chaîne de trois atomes de carbone. Selon le degré d'oxydation de cette chaîne (formant en général, un

hétérocycle, par condensation avec un OH phénolique du noyau A), on distingue un grand nombre de flavonoïdes. Leurs différentes modalités de synthèse à partir des chalcones (hydroxylation des noyaux aromatiques, méthylation, degré d'oxydation de la chaîne médiane) sont encore mal connues.

La formation des isoflavones résultent d'une transposition secondaire du noyau aromatique.

Les premiers composés formés sont constitués par un équilibre chalcone-flavanone, lequel est déplacé en faveur de la flavanone.

Les chalcones se transforment par isomérisation en flavones et en flavonols.

Les isoflavones résultent de la transposition du noyau B des flavones correspondantes.

La chalcone-synthétase occupe une position clé qui fait d'elle le principal enzyme régulateur du mécanisme de cette biosynthèse.

A la fin de la réaction, la chalcone synthétase est inhibée par le CoA-SH et la chalcone (ou la flavanone).

Le deuxième enzyme intervenant, est la chalcone-flavanone-isomérase qui catalyse l'équilibre chimique chalcone-flavanone, équilibre largement déplacé du côté de la flavanone aux valeurs physiologiques du pH.

Les précurseurs de la biosynthèse des anthocyanes sont les flavan-3,4-cis-diol ou leucoanthocyanidines. Cependant les mécanismes et les enzymes impliquées dans cette biosynthèse ne sont pas totalement connus.

Le terme ultime est généralement une glycosylation en position 3 par une enzyme (flavonoïde (anthocyanidine/flavonol)-3-O-glycosyltransférase FGT) permettant une remarquable stabilité de la molécule.

La formation des anthocyanes est favorisée par la lumière et les basses températures et paraît être sous la dépendance du phytochrome.

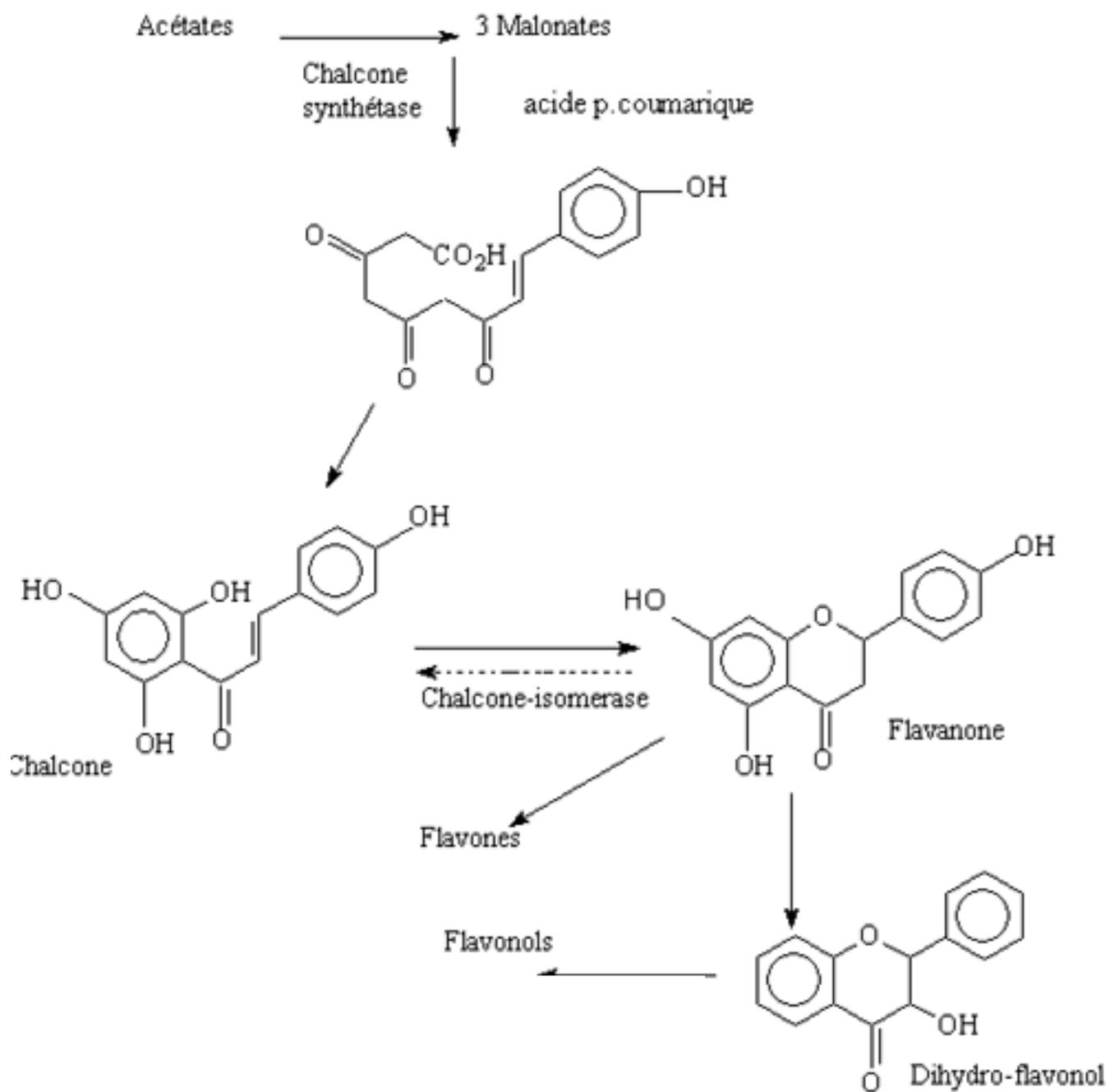


Figure 2 : Biosynthèse des flavonoïdes

CHAPITRE III :

REPARTITION ET ROLE DANS LE REGNE VEGETAL

Les flavonoïdes sont largement distribués dans le règne végétal où ils existent le plus souvent sous la forme soluble d'hétérosides.(9)(14)(57)

Quasiment absents chez les algues, ils apparaissent chez les bryophytes.

Chez les fougères et gymnospermes ils sont présents, mais leur variété structurale est maximale.

Ils sont plus abondants dans certaines familles : polygonacées, rutacées, légumineuses, ombellifères et composées.

Présents dans tous les organes aériens : racines, tiges, bois, feuilles, fleurs et fruits ; ils ont une teneur maximale dans les organes jeunes : feuilles, boutons floraux dans les vacuoles ou comme constituants des plastes particuliers : les chromoplastes.

Cependant, les anthocyanes ont une compartimentation définie : les fleurs.

Ils sont responsables de la coloration des fleurs, des fruits et des feuilles.

Ils jouent un rôle dans le processus de pollinisation et de dispersion et ont une action répulsive et attractive sur les insectes.

Les flavonoïdes jouent un rôle dans le contrôle de la croissance et du développement des plantes en interagissant de manière complexe avec les diverses hormones végétales de croissance.

Chez l'homme, les flavonoïdes naturels tels que la quercétine, la rutine, l'apigénine ...possèdent une certaine toxicité vis à vis de certains virus. En effet leur potentialité antivirale contre la poliomyélite-virus type 1 et les rhino virus humains type 15 a été prouvée.(71)

On a une action antifongique grâce aux groupements phénoliques. Ainsi les flavonoïdes protègent la plante contre les infections.

Il a été montré que les flavonoïdes ont une activité antimicrobienne liée à leur aptitude à pénétrer les membranes biologiques.

Grâce à leur structure polyphénolique, les flavonoïdes pourraient jouer un rôle dans les chaînes d'oxydo-réductions et modifier certaines réactions concernant la croissance, la respiration et la morphogénèse de la plante.

Ils participent probablement à la phase lumineuse de la photosynthèse comme catalyseur du transport d'électrons et comme régulateur de la photophosphorylation ; l'inhibition de la H^+ ATPase et de la $(Na^+, K^+)ATPase$ peut expliquer la participation des flavonoïdes à de pareilles réactions.

CHAPITRE IV :

PROPRIETES PHYSIQUES ET CHIMIQUES ET EXTRACTION

I. EXTRACTION (14)(57)

L'extraction est basée sur leur solubilité dans l'eau ou l'alcool à chaud.

On obtient parfois la cristallisation des hétérosides par simple refroidissement des solutions extractives.

Le plus souvent, l'extraction est effectuée par l'alcool. Les solutions alcooliques obtenues sont évaporées, le résidu est repris par l'eau chaude et épuisé par l'acétate d'éthyle puis le butanol. Si cela est nécessaire on purifie par absorption sur du charbon végétal ou par chromatographie sur colonne.

Les flavonoïdes isolés à l'état pur sont souvent transformés en dérivés plus hydrosolubles pour l'utilisation en thérapeutique.

La chromatographie sur couche mince, la chromatographie sur gel séphadex et la chromatographie liquide-gaz peuvent être utilisées pour leur purification.

II. PROPRIETES PHYSIQUES ET CHIMIQUES(14)

(57)

Les flavonoïdes sont des solides cristallisés dont la teinte varie du blanc ivoire au jaune vif.

Les hétérosides sont solubles dans l'eau (surtout à chaud), l'alcool et les solvants organiques polaires, insolubles dans les solvants organiques apolaires.

Quant aux génines, ils sont caractérisés par leur faible solubilité dans l'eau et une solubilité dans l'éther.

Les flavonoïdes sont solubles dans les solutions alcalines en donnant une coloration jaune qui disparaît par addition d'acide.

On a une oxydation facile du noyau B par l'oxygène atomique ; ce qui conduit à l'ouverture de ce dernier.

Les spectres d'absorption UV des flavonoïdes consistent à identifier deux maxima d'absorption.

L'un apparaissant dans la région 240-289 nm (bande 2) due à l'absorption du noyau benzoyl A et l'autre dans la région 300-400nm (bande 1) due à l'absorption du noyau cinnamoyl.

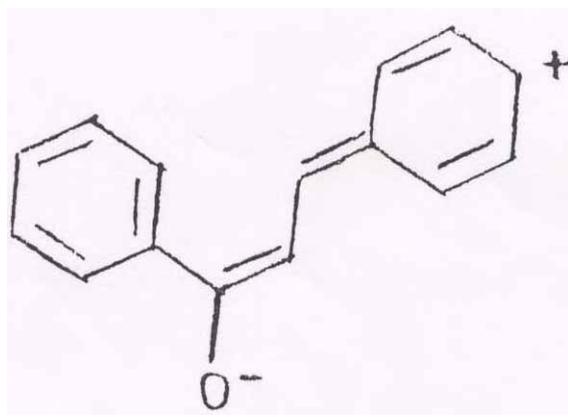
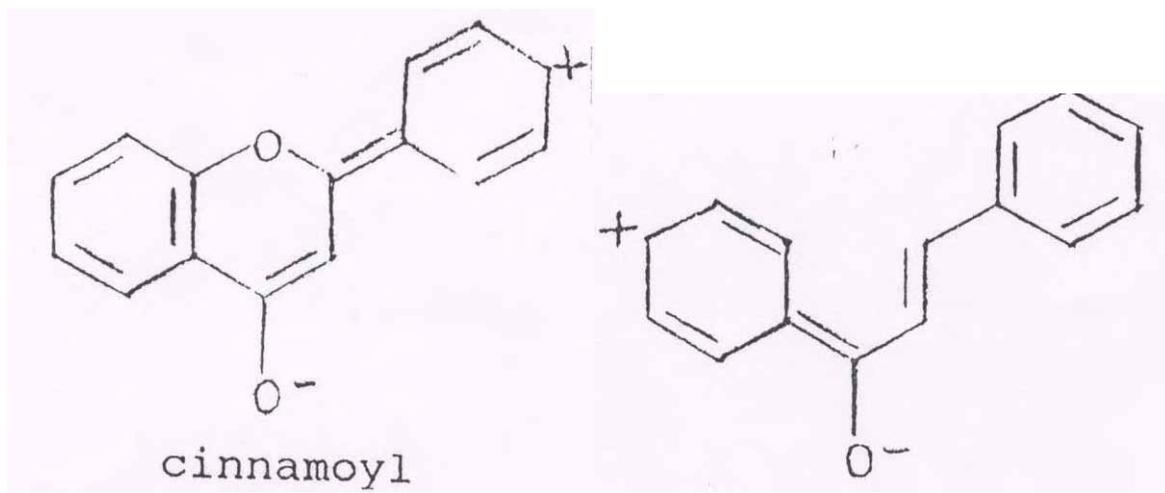
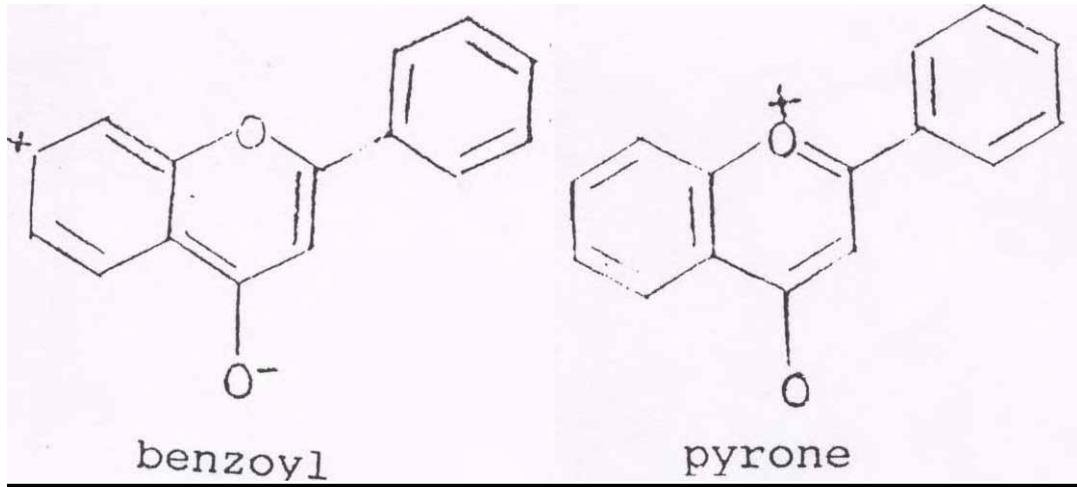
La position et l'intensité des bandes varient avec la nature du squelette de base de la molécule flavonique étudiée et de la position des différents substituants.

Les groupements hydroxyles induisent des déplacements des maxima d'absorption vers les grandes longueurs d' onde : effet bathochrome.

Les groupements alkyles, acétyles, glycosyles entraînent un effet hypsochrome.

L'existence d'une liaison hydrogène favorise l'une et l'autre des formes mésomères et la stabilise et toute substitution la neutralisant induit un effet hypsochrome.

Figure 3 : Formes mésomères des flavonoïdes



CHAPITRE V :

REACTIONS DE CARACTERISATION, IDENTIFICATION ET DOSAGE

I. CARACTERISATION (14)

De nombreuses réactions colorées permettent de caractériser les flavonoïdes.

1) Réaction à la cyanidine

C'est la réaction colorée spécifique.

Les flavonoïdes en solution alcoolique, mis en présence d'hydrogène naissant, donnent des colorations variées selon la structure chimique du flavonoïde mis en jeu : orange (flavone), rouge cerise (flavonols), rouge violacé (flavanones).

Cette réaction est due à une réduction du noyau- γ -pyrone en noyau pyrulium.

2) Coloration en milieu alcalin

En milieu alcalin, les flavonoïdes se dissolvent facilement en donnant des colorations allant du jaune au brun.

3) Coloration par le perchlorure de fer

Les flavonoïdes du fait de la présence des fonctions phénoliques dans leur génine, donnent des colorations variées avec les solutions diluées de perchlorure de fer (FeCl_3 à 2%) .

4) Coloration en milieu nitrique HNO_3

Les flavonoïdes donnent des colorations rouges avec HNO_3 acide nitrique concentré.

II. IDENTIFICATION(14)(55)(69)

L'identification est faite par chromatographie sur papier ou sur couche mince (silice, cellulose, polyamide pratiquée sur un extrait alcoolique par exemple).

On examine les différentes fluorescences en lumière ultra violette directement ou après pulvérisation de chlorure d'aluminium ; d'autres révélateurs peuvent être utilisés : les vapeurs d'ammoniac et la potasse alcoolique donnent une coloration jaune, le chlorure ferrique donnent des colorations variant du vert au brun.

L'identification se fait également par la spectrophotométrie UV. Dans ce cas les spectres d'absorption UV des flavonoïdes sont caractéristiques, avec généralement deux maxima, entre 300-400nm d'une part (bande 1) et d'autre part entre 240-285nm (bande 2) .

La bande 1 correspond à l'absorption du noyau B (système cinnamoyle) ; la bande 2 est due à l'absorption du noyau A (système benzoyle).

Ces deux bandes sont déplacées dans le sens hypsochrome ou bathochrome selon le nombre et la position des groupements hydroxyles ou selon la classe à laquelle appartient la génine (flavone ou flavonol).

Dans le cas des flavanones et des isoflavones, il n'y a plus de conjugaison entre le noyau benzénique latéral B et le groupe carbonyle du noyau pyrone; il en résulte que la bande d'absorption 1, qui est associée à cette conjugaison, ou bien disparaît complètement, ou bien se réduit à un épaulement.

Quant aux chalcones, ils absorbent fortement dans le domaine de la bande1 qui se divise en une bande 1a et une bande 1b secondaire. L'absorption dans la bande 2 est moins importante.

En ce qui concerne les aurones, on sait que ces composés sont des isomères des flavones, cependant leur spectre d'absorption est, par rapport à celui des flavones décalé vers les grandes longueurs d'ondes .

Le spectre d'absorption UV des aurores présentent trois ou quatre maxima dont le principal se trouve entre 380 et 430nm.

Pour tous les flavonoïdes, on observe une modification du spectre d'absorption UV en milieu alcalin ; par exemple le méthylate de sodium (NaOMe) provoque un effet bathochrome selon le nombre et la position des groupements hydroxyles ou selon la classe à laquelle appartient la génine (flavone ou flavonol).

Tableau 1 : Zones d'absorptions des squelettes de flavonoïdes(53)

Catégories	Bande I		Bande II	
	λ_{\max} (nm)	Intensité	λ_{\max} (nm)	Intensité
Flavones	340-350	Intense	240-270	Intense
Flavonols	352-385	Intense	240-270	Intense
Isoflavones	300-340	Inflexion	245-270	Intense
Flavonones	320-330	Inflexion	270-295	Intense
2OHflavones	-	-	270-295	-
Chalcones	340-390	Dominante	320-270	mineure
Aurores	370-430	-	-	-
Anthocyanes	465-510	Intense	270-280	moins intense

III. DOSAGE DES FLAVONOÏDES (14)

Il est soit physico-chimique ou biologique.

1) Dosage physico-chimique

Deux grandes méthodes sont utilisées :

a- La colorimétrie, la spectrophotométrie sur un extrait purifié.

On utilise le plus souvent la formation de chélates fluorescents avec le chlorure d'aluminium.

-La colorimétrie utilise la réaction de la cyanidine.

-La spectrophotométrie est généralement utilisée après formation d'un complexe avec le chlorure d'aluminium (Panarova et coll. 1980) ou l'oxychlorure de zirconium (Paris et Delaven 1977) .(50)

-Avec le chlorure d'aluminium, on peut également effectuer un dosage indirect, du volume de réactif nécessaire pour faire disparaître l'absorption caractéristique du flavonoïde dosé (El-Kammos et coll. 1978) .

-La spectrofluorimétrie nécessite la formation d'un complexe fluorescent avec le perchlorure d'aluminium par exemple.

La stabilité de ces complexes n'est obtenue qu'avec un pH déterminé donc il faut utiliser une solution tampon.

b-La densitométrie

Elle permet le dosage après séparation en chromatographie sur couche mince (Suchoki et coll. 1979) ou électrophorèse (Paris et Faugeras 1960).C'est une méthode très précise et très utilisée en recherche car elle nécessite peu de produit.(50)

On a d'autres méthodes plus sophistiquées qui permettent de faire le dosage des flavonoïdes :

-la chromatographie liquide haute performance

-le dichroïsme circulaire utilisé pour des études de pharmacocinétique sur les β -hydroxy ethyl rutosides par JUNG et coll.

-L'oscillopolarographie appliquée au dosage du rutoside par SAMOSKI et coll.(50)

2) Dosage biologique

Il consiste à la mesure de l'activité vitaminique P.

a-Mesure de la résistance capillaire

On opère sur la peau rasée d'un cobaye carencé en vitamine P en réalisant une dépression localisée par application d'une petite ventouse. On détermine la valeur de la dépression nécessaire pour obtenir la rupture des capillaires et l'apparition de petites taches hémorragiques (pétéchies) pour un temps d'application donné.

Le temps nécessaire à l'apparition de ces pétéchies par application d'une dépression donnée constante ; ce temps est allongé après traitement par les substances « vitaminique P » .

b-Mesure de la perméabilité des capillaires

– Méthode d'Ambrose et de Deeds codifiée par Paris et Moury en 1964

On mesure le temps d'apparition au niveau de la peau épilée de l'abdomen du lapin de la coloration après injection d'un colorant vital (bleu trypan ou bleu evans) dans la veine marginale de l'oreille, puis on détermine l'augmentation du temps d'apparition de cette coloration, sous l'effet du composé étudié.

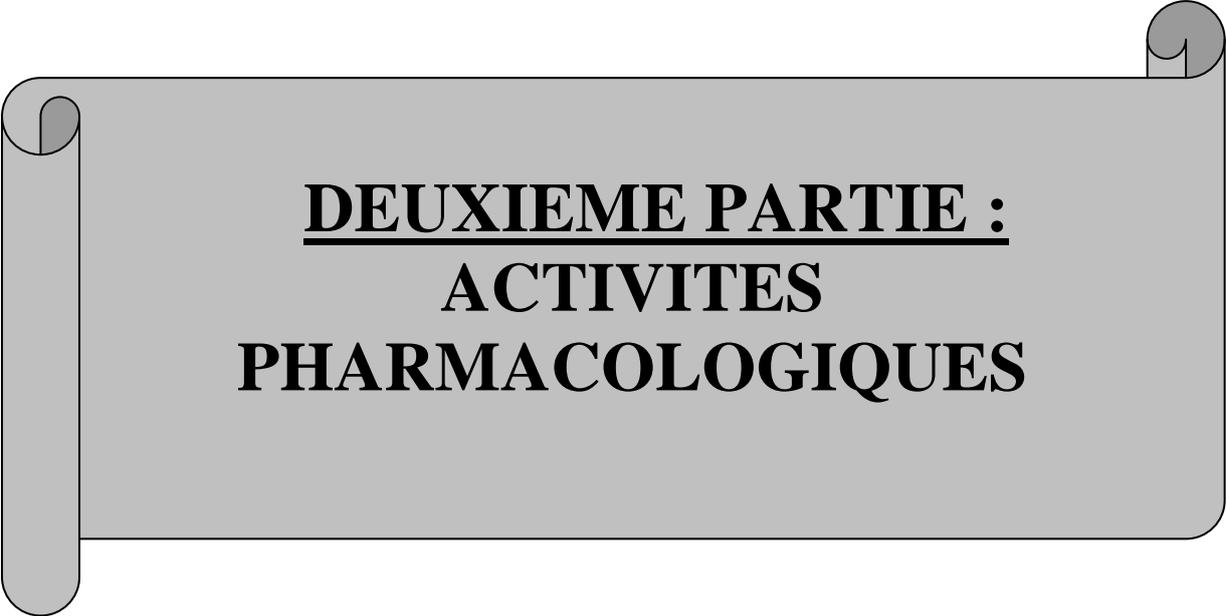
Ce procédé classique a été modifié.

Ces modifications reposent également sur l'utilisation de colorants vitaux.

– Méthode de Beach et Steinetz en 1961

Après avoir injecté le colorant (bleu Evans) et le produit à étudier, on opère régulièrement des prélèvements de sang et on mesure l'absorption du plasma à 620nm. On calcule la décroissance du colorant dans le sang.

On peut procéder de la même manière après extraction du colorant à partir de fragments de peau et de duodénum.



DEUXIEME PARTIE :
ACTIVITES
PHARMACOLOGIQUES

CHAPITRE I :

ACTIVITES PHARMACOLOGIQUES DES FLAVONOÏDES

Longtemps utilisés comme colorants, les flavonoïdes ont fait l'objet de nombreux travaux qui ont permis de découvrir de nombreuses propriétés pharmacologiques.

C'est d'abord leur action sur l'appareil cardiovasculaire et sur la diurèse qui fut mise en évidence aux environs de 1930.

Néanmoins, en 1927, RANDOIN et LECOQ annoncent l'existence dans le jus d'orange, d'un facteur antiscorbutique, différent de l'acide ascorbique, et à fonction diphénol.(35)

Vers 1947, furent mises en évidence leurs propriétés protectrices contre les troubles provoqués par l'irradiation.

Ces dernières années les études faites sur les flavonoïdes ont permis de découvrir de nombreuses activités pharmacologiques.

I. ACTIVITES ANTIOXYDANTES ET PROTECTRICES

I.1. Activités antioxydantes

Au niveau biochimique, la principale propriété des flavonoïdes est leur capacité antioxydante.

Cette faculté leur permet de capter les radicaux libres, notamment l'ion superoxyde c'est ce qui est appelé l' « effet scavanger ».

Ainsi ils acquièrent in vitro la capacité de diminuer l'activité d'enzymes comme la cyclooxygénase, les hydrolases , etc...

Les flavonoïdes possèdent également une grande affinité pour les ions divalents (Cu^{2+} , Zn^{2+}). (30)

La position des substituants hydroxyles et les propriétés électroniques du noyau central font penser que les flavonoïdes pourraient être de bons ligands pour les électrons des éléments de transition de la quatrième période. (14)(29)

Les flavonoïdes captent les radicaux libres engendrés par l'inflammation, l'hypoxie, les irradiations. Ces radicaux, en particulier l'anion radical superoxyde O_2^- et le radical hydroxyle OH^\cdot , sont à l'origine de phénomènes peroxydatifs sur les phospholipides qui entraînent entre autres conséquences une altération des membranes.(9)

1.1.1. Travaux de KESSLER (39)

Le pouvoir capteur des radicaux libres oxygénés de dérivés hémi-synthétiques de la rutine et de la quercétine, a été évalué dans un modèle enzymatique (anions superoxydes) dans un modèle basé sur la réaction de FENTON (radicaux hydroxyles) et dans la peroxydation de microsomes hépatiques de rats (radicaux peroxydes).

Sur la base d'une relation structure-activité, les éléments structuraux essentiels à une bonne capture des radicaux libres ont pu être déterminés et l'existence du caractère pro-oxydant de certains composés a été mise en évidence.

Pour chaque type de radicaux oxygénés la structure des composés les plus intéressants a été proposée.

Dans l'optique d'une utilisation thérapeutique par voie orale, l'étude de l'amélioration de l'absorption intestinale de la rutine et de la quercétine qui est effectuée sur sacs intestinaux de rats a permis de moduler les structures préalablement envisagées afin de tenir compte des paramètres pharmacocinétiques de ces molécules.

Une application immédiate dans le domaine de la dermatologie a été proposée pour le traitement des dommages oxydatifs et dans la prévention du vieillissement cutané.

1.1.2. Travaux de CASCON et coll.(11)

Le foie est particulièrement exposé au stress oxydatif et se trouve être l'organe le plus important dans le métabolisme du cholestérol. Une culture d'hépatocytes est un bon modèle pour étudier le métabolisme de l'oxydation et du cholestérol.

Dans cette étude, c'est une lignée cellulaire d'hépatocytes FAO qui est utilisée pour examiner comment les flavonoïdes peuvent lutter contre le stress oxydatif provoqué par H₂O₂ et modifier la synthèse et la sécrétion lipidiques.

➤ -MATERILES ET METHODES

-Culture cellulaire

Les cellules FAO ont été cultivées dans un milieu F12 de modification de COON, complété par 5 % de sérum de fœtus de bovins, 0,1% de fongizone et 1% de pénicilline/streptomycine. Le milieu de culture est à 37°C dans une atmosphère à 5% de CO₂ humide en plaque de 6 ou 12 puits.

Les solutions de flavonoïdes sont préparées par dissolution dans l'éthanol.

Ces solutions sont ajoutées aux cultures pour obtenir la concentration souhaitée en flavonoïdes.

Deux contrôles sont pratiqués : l'un avec l'ajout d'éthanol, l'autre sans ajout.

➤ -MESURE DU METABOLISME D'OXYDATION

Les cellules FAO sont incubées avec les doses maximales non toxiques de flavonoïdes pendant 21 heures.

Les cellules sont ainsi incubées avec 600µM de H₂O₂ pour provoquer le stress oxydatif et avec soit 150µM d'épicatéchine, soit 150µM de quercétine ou 25µM de procyanidine. La peroxydation lipidique est évaluée dans les cellules et dans le milieu par dosage des substances réactives aux thiobarbituriques (TBARS).

L'intégrité de la membrane plasmique fut mesurée par le pourcentage de lactate déshydrogénase libérée dans le milieu.

Des homogénats cellulaires sont utilisées pour mesurer la teneur en glutathion ainsi que les activités de la catalase, de la peroxydase dismutase, de la réductase glutathion, du glutathion S transférase et du glutathion peroxydase.

La teneur en protéines des homogénats est mesurée en utilisant le test Bradford de fixation de la coloration des protéines.

➤ *-RESULTATS*

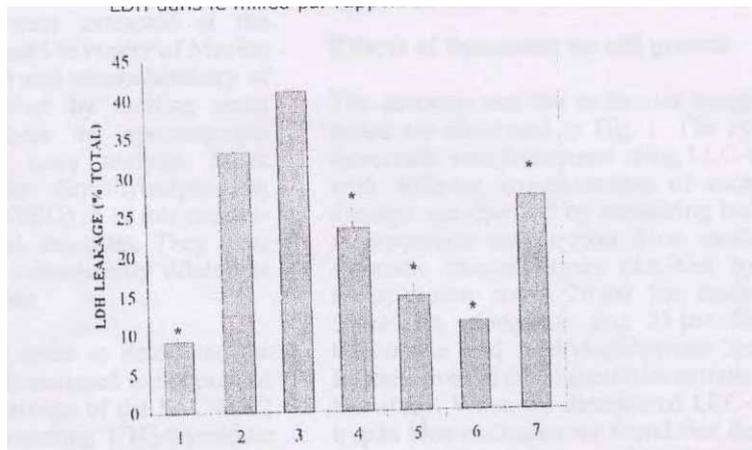
La figure 4 montre que l'ajout de flavonoïdes réduit de manière significative le pourcentage de LDH libéré lorsque les cellules sont soumises à un stress oxydatif.

En raison de leurs structures, les flavonoïdes tendent à s'accumuler aux interfaces eau-lipides, près de la surface de la membrane, de sorte qu'ils peuvent protéger les membranes cellulaires du dommage oxydatif.

Les flavonoïdes étudiés ont un effet antioxydant et ceci pour deux raisons :

Premièrement, ils protègent la membrane plasmique de l'oxydation, deuxièmement leur réponse enzymatique antioxydante améliore le statut redox des cellules FAO traitées avec H₂O₂. Cet effet est spécifique à chaque flavonoïde en raison de leur structure différente.

L'extrait de procyanidine possède l'effet antioxydant le plus important.



1. Contrôle sans H₂O₂
2. Contrôle + H₂O₂
3. Ethanol + H₂O₂
4. Catéchine + H₂O₂

5. Epicatéchine + H₂O₂
6. Quercétine + H₂O₂
7. Extrait de procyanidine + H₂O₂

Figure 4: Effet des flavonoïdes sur l'intégrité de la membrane selon le pourcentage de LDH dans le milieu par rapport au LDH total(11)

1.1.3. Travaux de YOKOZAWA et coll. (79)

Ils ont examiné l'activité antioxydante des flavones et des flavonols in vitro.

Cette détermination utilise la quantification des substances thiobarbituriques TBARS en utilisant une modification légère de la méthode de Buege et Aust..

Il a été prouvé que H_2O_2 induit la production d'oxygène par la voie de métabolisme d'oxygène dans des systèmes vivants ceci en réagissant avec l'élément transitoire de métal résultant de la formation du radical hydroxyle par la réaction de Fenton.

Un nombre important de réactions biochimiques vitales ne peuvent avoir lieu sans la participation de Fe^{2+} , qui joue un rôle important dans la génération de radicaux toxiques particulièrement quand il réagit avec H_2O_2 .

Dans cette étude, 41 flavonoïdes ont été utilisés pour tester leur capacité antioxydante.

La capacité de récupérer l'oxygène des espèces radicaux est due à leur groupement hydroxyl phénolique.

Les auteurs ont montré qu'il y a une relation entre l'intensité de l'activité et la structure du flavonoïde.

Généralement, il est supposé que le radical récupéré et le potentiel antioxydant par l'inhibition de la formation des TBARS causé par les espèces radicales libres provenant de H_2O_2 , Fe^{2+} ou la réaction type Fenton, est due essentiellement par la présence de trois groupes structuraux importants :

- l'O-dihydroxy du noyau B qui est le site évident de radicale cible pour tout flavonoïde comprenant une liaison saturée 2-3 (flavan-3-ols, flavanones).

- la double liaison en 2-3 se conjugue avec la fonction 4 oxo et sont responsables de la délocalisation de l'électron au niveau du noyau B.

-la présence de deux groupements hydroxyls supplémentaires en position 3 et 5 .

La capacité de récupérer l'oxygène des espèces radicales est due à leur groupement hydroxyl phénolique.

Ces composés sont d'une importance capitale pour leurs propriétés antioxydantes.

I.1.4. Travaux de Yan et coll. (78)

Ces auteurs ont extrait les composés phénoliques de *Vaccinium macrocarpon* et ont déterminé leur rôle de protection contre les maladies cardiovasculaires et quelques cancers.

C'est l'extrait du fruit entier qui est utilisé pour étudier l'activité antioxydante qui est de capter les radicaux libres et d'inhiber la croissance tumorale. On a une inhibition sélective de l'extrait méthanolique vis-à-vis de K562 et H29 à des concentrations 16-125 µg /ml.

La captation des radicaux libres est plus importante avec l'extrait composé essentiellement de flavonols glycosides. Sept flavonols glucosides sont isolés et purifiés du fruit entier pour plus d'évaluation, l'anthocyanine cyanide 3-galactoside est aussi purifiée pour une comparaison avec les flavonoïdes.

Trois flavanols monoglycosides sont récemment identifiés par C13 NMR :

Ce sont : myricétine 3- α -arabinofurannoside, quercétine 3-xyloside et 3-méthoxy-quercétine 3- β -galactoside (isorhamnetin) .

Les quatre autres sont : myricétine 3- β -galactoside, quercétine 3- β -galactoside, quercétine 3- α -arabinofuranoside et quercétine 3- α -rhamnopyranoside.

Ces composés sont évalués par le 1,1-diphényl-2-picrylhydrazine qui est utilisé pour évaluer l'activité oxydante et la capacité d'inhiber l'oxydation des low density-lipoprotein (LDL) in vitro.

De nombreux flavonols glucosides ont une activité antioxydante comparable ou supérieure à celle de la vitamine E. Celle de la cyanidine 3 galactoside est supérieure à celle des flavonoïdes et de la vitamine E.

I.2. Activités Protectrices

I.2.1. Activités protectrices contre les troubles de l'irradiation

II.2.1.1- Travaux de GRIFFITH et coll.

Les rayons X provoquent beaucoup de perturbations au niveau de l'épiderme.

De nombreux travaux ont montré que l'exposition de la peau aux rayons UV induit la formation de radicaux libres oxygénés susceptibles de dénaturer les lipides membranaires mais aussi les protéines et les acides nucléiques.

Cette constatation a amené beaucoup d'auteurs à étudier l'action préventive et curative des dérivés flavoniques contre la maladie des rayons.(14)

GRIFFITH et coll. (72) furent les premiers à signaler en 1944, les effets favorables de ces substances lors des radio-lésions. Ils montrèrent que la rutine accélérât chez le rat la restauration des brûlures des extrémités dues aux rayons X .

REKERS et FIELD (72) ont montré que l'action des flavonoïdes est plutôt préventive que curative.

Le mode d'action des dérivés flavoniques sur la protection contre les irradiations est complexe et, il ne s'agit pas uniquement d'effets sur les capillaires et la coagulation (les flavonoïdes diminuent le temps de coagulation sanguine). (13)

I.2.1.2- Travaux de CADI et coll. (10)

Cette étude a montré que l'effet protecteur du flavophérol sur la photocarcinogénèse cutanée induite par les irradiations ultraviolets B (UVB) répétitives chez la souris sans poils albinos. L'irradiation chronique des souris sans poils HRO par les rayons UVB induit le développement de carcinomes spinocellulaires.

Le traitement de ces dernières par le flavophérol protège contre la peroxydation lipidique induite par les UVB et il interfère sur les activités des systèmes enzymatiques antiradicalaires glutathion peroxydase et superoxyde dismutase.

Ces auteurs ont conclu que le flavophérol est un complexe flavonique naturel qui est un puissant agent protecteur.

I.2.2.Travaux de GENDRE : action protectrice contre les altérations dues au β -amino propionitril (β APN)(25)

GENDRE a entrepris l'étude de l'action des substances flavoniques sur le lathyrisme expérimental chez la souris.

Les substances flavoniques testées sont : le leucocyanidole et le flavone AC qui est un complexe flavonique titré en naringine et hespéridine.

Ils ont montré que les flavonoïdes exercent une action positive sur le tissu conjonctif et augmentent la résistance capillaire. Ils ont permis de mettre en évidence l'action favorable des flavones AC et du leucocyanidole sur les altérations obtenues au cours du lathyrisme expérimental par le β -amino propionitril (β -APN) chez la souris au niveau du tissu cutané et au niveau de la paroi vasculaire.

1.2.3.Travaux de DRUBAIX : action protectrice des substrats (15)

C'est l'activité protectrice des substrats des flavonoïdes dans les maladies veineuses qu'il a étudié.

Les altérations majeures de la composition de la paroi veineuse pathologique consistent en une perte considérable de sa teneur en collagène et en une augmentation très importante de la proportion des glycosaminoglycannes et particulièrement de l'hyaluronane.

Les flavonoïdes corrigent partiellement ces altérations en diminuant la dégradation des protéines fibreuses et l'accumulation des protéoglycannes et des glycosaminoglycannes de la paroi variqueuse.

Les flavonoïdes se lient avec les substrats, ce qui entraîne une résistance de ce complexe à la dégradation enzymatique.

Cette interaction dépend de deux facteurs :

- le nombre de site capable de s'associer avec la protéine (Exemple : les groupements O-dihydroxyphénols.

- la conformation spatiale des flavonoïdes.

Ce mécanisme d'action est commun à de nombreux principes actifs mais l'intensité de l'action et l'efficacité de la protection antiprotéasique varient d'un composé à l'autre.

1.2.4.Travaux de LAEMMEL : action protectrice contre l'augmentation de perméabilité induite par le stress hyper-perméabilisant(47)

Le but de leurs études est de mettre au point un modèle animal permettant de reproduire certaines des atteintes microcirculatoires observées lors de l'insuffisance veineuse chronique et d'apprécier les effets de l'association coumarine-rutine.

Les résultats de cette étude ont montré une action protectrice de l'association. En effet, lorsque les animaux sont traités par cette association immédiatement avant la striction, les paramètres hémodynamiques micro-circulatoires mesurés reviennent à des valeurs proches de la normale et que le pourcentage des capillaires à bas niveau de perfusion est réduit à 10% 30mn après la levée de la striction.

Lorsque les animaux reçoivent la rutine seule à 200mg/kg, la protection capillaire est significative, ce qui laisse supposer que ce composé joue un rôle important dans la protection des micro-vaisseaux. La coumarine semble avoir des effets moindres.

Sur le plan micro-circulatoire, les auteurs ont démontré les effets protecteurs de l'association coumarine-rutine sur l'augmentation de perméabilité capillaire induite par un stress hyper-perméabilisant.

1.2.5. Activités hépato-protectrices

En 1995, SANG et coll.(65) ont fait agir le tétrachlorure de carbone CCl₄ sur une culture primaire des hépatocytes de rats.

Ils ont découvert que l'extrait au méthanol de la partie aérienne de *Saururus chinensis* (appartenant à la famille des Saururaceae) qui jadis était employé dans le traitement d'œdèmes de la gonorrhée en Corée, fournit une protection significative contre l'hépatotoxicité induite par tétrachlorure de carbone CCl₄.

En 1997, SANG et coll.(64) ont isolé de l'extrait deux flavonoïdes glycosides : la quercétine 3-O-b-D-glucuronopyranoside et la quercétine ester méthyle-3-O-b-D-glucuronopyranosyl.

Cette activité hépatoprotectrice de ces flavonoïdes a été évaluée par 2 méthodes.

a)-En mesurant les niveaux du alanine amino transférase (ALAT) et du sorbitol déshydrogénase (SDH) libéré après la culture primaire des hépatocytes des rats traités par le tétrachlorure de carbone CCl₄.

b)-Par évaluation des niveaux d'activités d'Alat et du glutathion (GSSG) disulphide réductase et du niveau de glutathion réduit (GSH) à partir de la culture primaire.

L'extrait méthanolique était mis en suspension dans l'eau et traité avec du dichlorométhane (CH₂Cl₂) puis extrait avec n butanol.

L'activité hépatoprotectrice de ces flavonoïdes est évaluée en mesurant les effets protecteurs sur la libération d'ALAT et SDH dans le milieu de culture.

Ces flavonoïdes réduisent substantiellement la libération d'ALAT et SDH dans la culture.

Le glutathion transférase est une enzyme qui joue un rôle capital dans la détoxification et l'excrétion des xénobiotiques.

Ces flavonoïdes à une concentration de 200µM conservent l'activité GSH dans les hépatocytes endommagés.

L'activité hépatoprotectrice est évaluée en mesurant le glutathion réduit (GSH) qui est une substance qui joue un rôle important en détruisant des espèces radicales libres générés par toxicité oxydative, et par la mesure de l'activité de la glutathion dissulphide réductase qui est une enzyme nécessaire pour maintenir l'homéostasie cellulaire du glutathion réduit (GSH) .

Dans cette étude le niveau de GSH est radicalement diminué de même que l'activité de GSSG réductase. Le composé 2 est plus puissant que le composé 1. (voir Figure 5).

Ces composés entraînent une hépatoprotection in vitro chez les animaux exposés intensément à des toxiques hépatiques.

On a aussi des flavano-lignanes qui sont des substances actives contenus dans la *Silybum murianum* appartenant à la famille des Composées qui ont une action hépato-protectrice vis-à-vis des effets nocifs de l'éthanol et du tétrachlorure de carbone. Ils stimulent l'ARN polymérase ADN dépendante et indirectement la synthèse protéique et la régénération du parenchyme hépatique. (9)

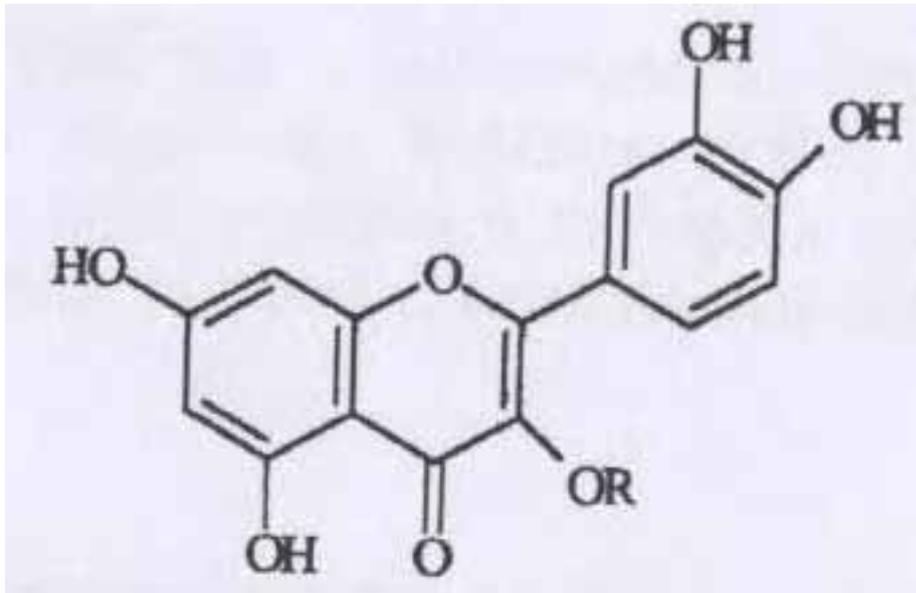
JANBAZ et ses coll.(36) ont étudié l'activité hépatoprotectrice de la rutine chez des rats Swiss et Wistar.

Le paracétamol et le tétrachlorure de carbone CCl_4 administré respectivement à 604mg/kg et à 1,5ml/kg, entraînent des dommages au niveau du foie qui sont évalué par la mesure des enzymes hépatiques cytoplasmiques : les transaminases

La rutine administrée à 20mg/kg entraîne une hépatoprotection.

Le paracétamol est transformé en un intermédiaire toxique réactive qui est le N-acétyl-p-benzoquinone imine par le cytochrome P-450. L'inhibition du cytochrome P-450 par la rutine protège contre l'irritation du foie causée par le paracétamol.

D'après ces auteurs la rutine par son action anti-inflammatoire et son inhibition de la lipoxgénase contribue à la protection contre l'hépatotoxicité induite par le paracétamol et le CCl_4 .



Composé 1 R= β -D-glucuronopyranoside

Composé 2 R= methyl ester β -D-glucuronopyranosyl

Figure 5: Structures chimiques des deux composés flavanols de *Saururus Chinensis*(64)

II. ACTIVITES DES FLAVONOÏDES SUR LES ENZYMES

Les flavonoïdes présentent une activité inhibitrice vis-à-vis des enzymes, qui est probablement due au potentiel électrochimique des flavonoïdes. Nous allons passer en revue quelques enzymes inhibées par les flavonoïdes :

Les hydrolases : H⁺ATPase des membranes lysosomales et granulaires, la Na⁺-K⁺ATPase de la membrane plasmique, l' α glucosidase, la streptococcus mutans destransaccharase, les phosphodiesterases des nucléotides cycliques, la phospholipase A₂, l'arylsulfatase, la hyaluronidase, la phosphatase alcaline...

Les oxydo-réductases : l'aldose réductase, la xanthine oxydase, la cyclooxygénase et la lipogénase, la peroxyoxydase, la ribonucléotide réductase...

Les enzymes protéolytiques : l'élastase, la trypsine, l' α chymotrypsine.

Les kinases : la phosphorylase kinase.

Les lyases : DOPA-décarboxylase, la glyoxalase 1.

Les transférases : la catéchol-O-méthyl transférase. (14)

JONADET et coll.(37) se sont proposé de tester l'activité des flavonoïdes extraits de *Ribes nigrum* L. et de *Alchemilla vulgaris* L. sur trois systèmes enzymatiques protéolytiques : l'élastase, la trypsine, l' α chymotrypsine.

Les extraits de *Ribes nigrum* L renferment : des rutosides, des glucosides du cyanidol et du delphinidol.

Les extraits d'*Alchemilla vulgaris* L. renferment : la fraction A₁ (monosides de flavones), et la fraction A₂ (biosides de flavones). Les deux composés principaux de cet extrait sont des flavonoïdes (monoside et bioside).

L'élastase et la trypsine proviennent du pancréas de porc. L' α chymotrypsine provient du pancréas de bovin.

-Résultats

Pour les trois enzymes on a une importante inhibition en présence d'extraits de *Ribes nigrum* L. et de *Alchemilla vulgaris* L.(sauf pour la fraction A₂).

Les extraits peuvent à des concentrations de *Ribes nigrum* L. et de *Alchemilla vulgaris* L. respectives de 0,56mg /ml et 0,16mg/ml entraîner une inhibition de 50% de l'activité de l'élastase pancréatique du porc. Ce pouvoir est moindre sur la trypsine et l' α chymotrypsine.

Le complexe enzyme-inhibiteur pourrait être formé par des liaisons d'hydrogènes entre les –OH phénoliques et les –NH₂ des protéines.

Il existerait une protection des tissus conjonctifs et élastiques par ces inhibiteurs vis-à-vis de l'agression par les enzymes protéolytiques et leur rôle pharmacologique est d'autant plus appréciable qu'ils sont atoxiques.

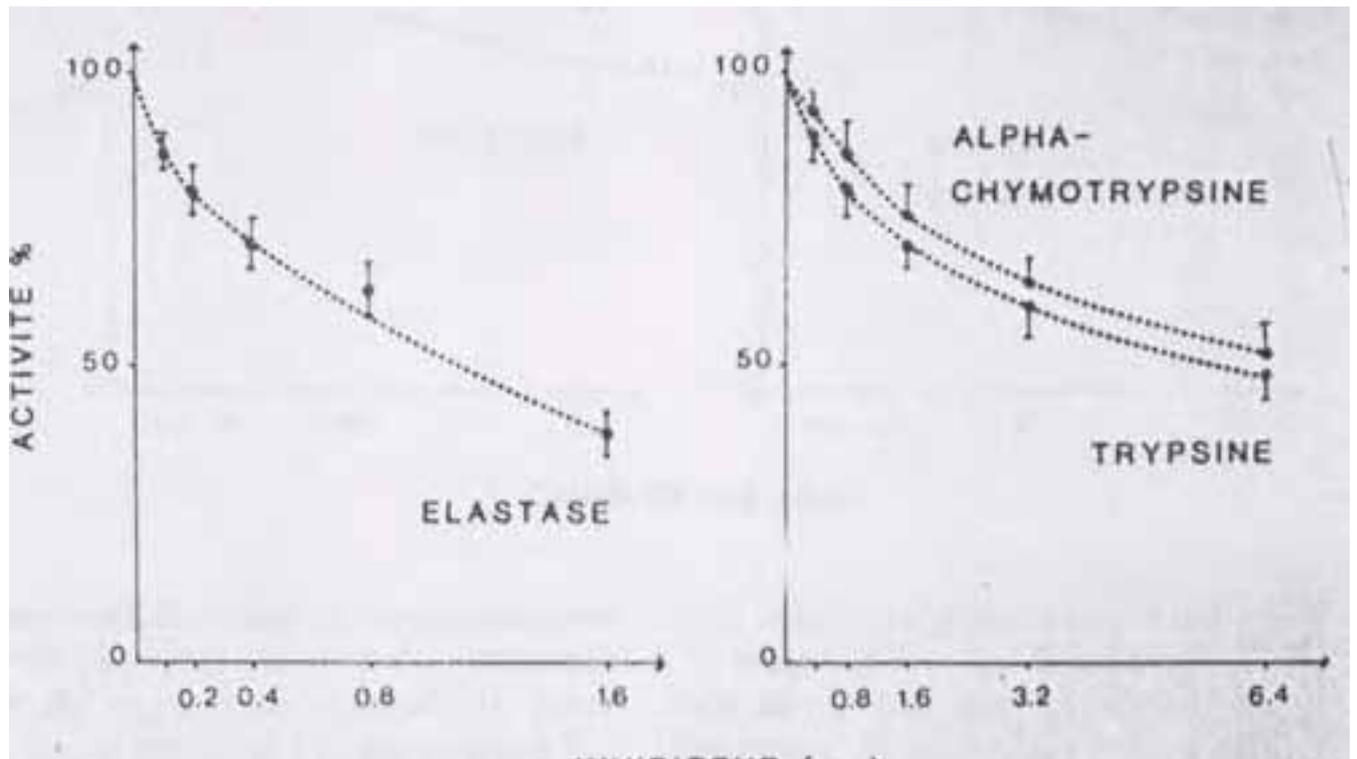


Figure 6 : Inhibition in vitro des activités enzymatiques par un extrait de *Ribes nigrum* L. en mg dans le milieu réactionnel(37)

Légende des figures : abscisse : inhibiteur en (mg) et ordonnée : activité en %

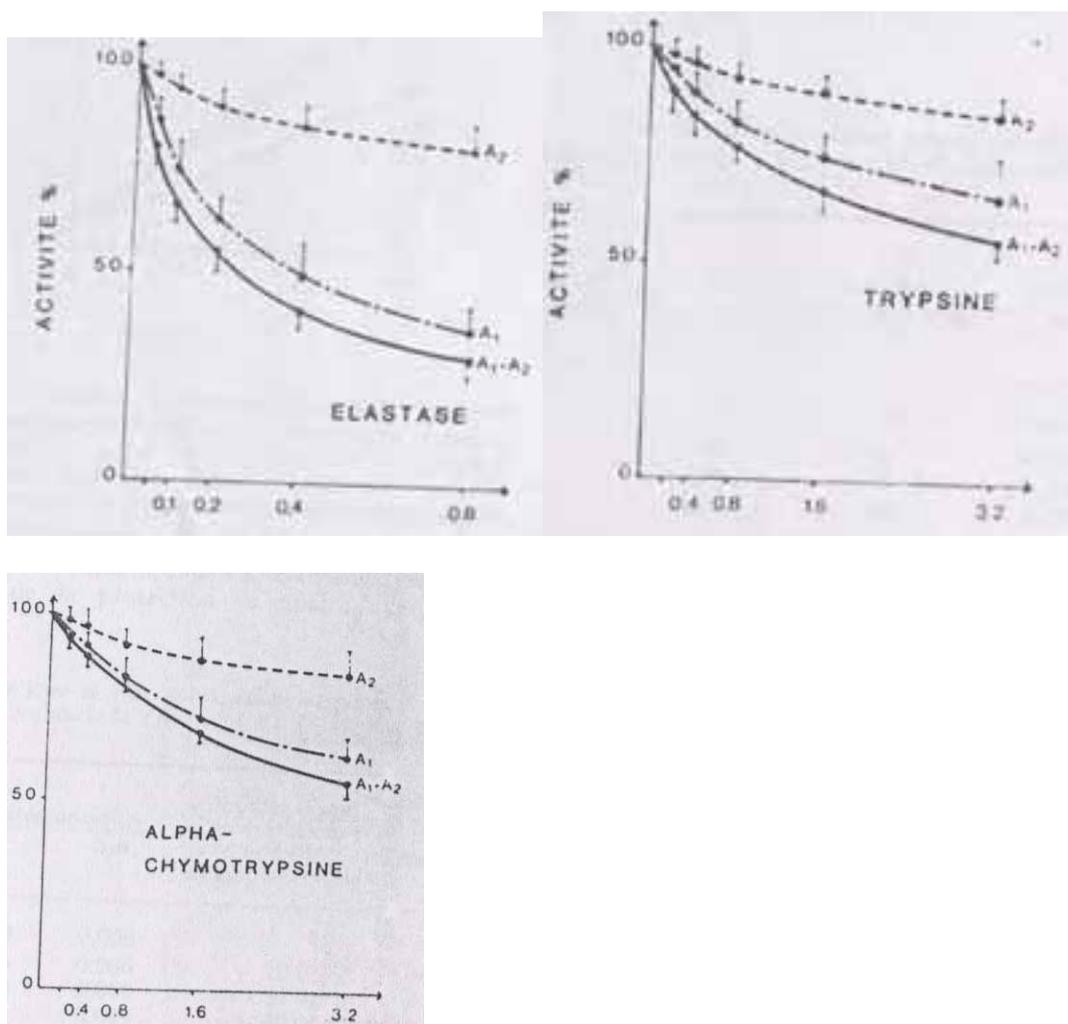


Figure 7: Inhibition in vitro des activités enzymatiques par un extrait d'*Alchemilla vulgaris* L.en mg dans le milieu réactionnel.(37)

III. ACTIVITES ANTI-INFLAMMATOIRES

III.1. Travaux de KIMURA, KUBO, VILLAR

KIMURA et coll.(14) ont montré que les racines de *Scutellaria baicalensis Georgi* qui appartient à la famille des Labiae sont utilisées par les tradithérapeutes chinois pour guérir les inflammations. Elles contiennent en majorité des flavonoïdes : la baïcaleine (5,6,7 trihydroxyflavone), la baïcaline (5,6,7, trihydroxyflavone 7-0-D glucuronide), la wogonine (5,7dihydroxy-8-méthoxyflavone), le skullcapflavone II (2',5 dihydroxy-6,6',7,8 tétraméthoxyflavone).

KUBO et coll.(42) ont testé l'effet d'un extrait méthanolique de cette drogue, puis celui de chaque flavonoïde (baïcaleine, baïcaline, wogonine) et de l'indométacine sur les pattes arrières enflammées des rats.

Les résultats sont consignés dans le tableau 2.

Il convient cependant de noter que l'activité de l'indométacine est supérieure à celle des flavonoïdes.

Comparés entre eux la forme méthoxylée (wogonine) est la plus active de ces flavones.

VILLAR et coll.(73) ont étudié l'action anti-inflammatoire d'un flavonoïde extrait de *Sideritis mugronensis* qui appartient à la famille des Lamiaceae : hypolaetine-8-glucoside qui est utilisé dans la médecine traditionnelle espagnole comme anti-inflammatoire.

Ils ont observé un effet anti-inflammatoire plus élevé que celui de la phénylbutazone à la phase initiale de l'inflammation.

Mais à une phase plus avancée, ce flavonoïde présente une action anti-inflammatoire négligeable par rapport à la phénylbutazone.

Tableau 2: Effets d'un extrait méthanolique des racines de *Scutellaria baicalensis* et de quelques uns de ses principes actifs.(14)

Produits	Dose (mg/Kg)	Voie	Nombre de rats	Pourcentage d'inflammation (%)
Contrôle			7	48±3
Extrait méthanolique	50	p.o.	7	31,6±4
Baïcaleine	50	p.o.	7	41,1±2
Baïcaline	50	p.o.	7	40,6±2
Wogonine	50	p.o.	7	37,2±3
Indométhacine	10	p.o.	7	32±3

III.2. Travaux de GABOR et BLAZSO (21)

Ils montrent que divers dérivés flavoniques et particulièrement un dérivé de la chromane (3,4-trans diméthyl-2,2 phényl-3,p/β -pyrrolidiméthoxy/phényl /-4 méthoxychromane-7), la centchromane, possèdent aussi une activité anti-inflammatoire.

Pour la plupart de leurs recherches, ils ont utilisé les flavonoïdes naturels (rutoside, catéchine, épicatechine,...) et un produit semi-synthétique : 0-(β-hydroxy-éthyl)-rutoside (Venoruton) commercialisé en France sous la dénomination de Relvène. Ce produit paraît actif, en clinique, sur les purpuras vasculaires et semble accroître la résistance capillaro-veineuse notamment chez les patients atteints de troubles phlébitiques, péri-phlébitiques ou variqueux.

➤ Expérimentations

Ce sont des rats albinos mâles Sprague Dawley CFY de poids moyenne 160g qui sont utilisés.

500µg de carragénine sous un volume de 0,1ml sont injectés dans l'aponévrose plantaire d'une patte postérieure, l'importance de l'œdème éventuel devait être appréciée à l'aide d'un pléthysmomètre à mercure.

Pour la vérification de l'action anti-oedémateuse de 0-(β-hydroxy éthyl)-rutoside ce produit est administré pendant 1,2 ou 4 jours à la dose quotidienne de 100mg/kg par voie intrapéritonéale.

➤ RESULTATS 1:

L'intensité de l'œdème est mesurée 6 heures après l'injection de la carragénine.

Quatre jours après traitement de ce dérivé du rutoside la valeur de l'inhibition est déjà significative ce qui atteste l'activité anti-oedémateuse.

Ils ont aussi montré l'influence de ce produit sur l'inflammation induite par la prostaglandine E₁ chez le rat. Un µg de prostaglandine est injecté sous un volume de 0,1ml dans l'aponévrose plantaire d'une patte postérieure.

➤ RESULTATS 2 :

La substance a été administrée pendant 4 jours, à la dose de 50,100,200 mg/kg. Ce sont les doses de 100 et 200 mg /kg qui diminuent l'œdème de manière significative.

En conclusion le 0-(β-hydroxyéthyl)-rutoside exerce un effet inhibiteur sur l'œdème induit par la carragénine et la prostaglandine E₁.

➤ MECANISME D'ACTION

Pour expliquer cette activité anti-inflammatoire des flavonoïdes, HAVSTEEN s'est basée sur l'inhibition de la cyclo-oxygénase et de la peroxydase.(29)

En effet, l'inflammation, processus général de défense de l'organisme contre les agressions de toute origine, est un phénomène qui s'accompagne de la libération des prostaglandines. Ces derniers, par chimiotactisme attirent les leucocytes au point d'invasion ; ceci crée une douleur locale et, après leur transport par le sang au cerveau, élèvent la température du corps en déplaçant l'équilibre du centre de la régulation thermique.

La biosynthèse des prostaglandines se fait à partir de l'acide arachnidonique, libéré lui-même des phospholipides membranaires par la phospholipase A₂, et cette biosynthèse requiert la présence de deux enzymes : la cycloxygénase et la lipoxygénase . (14)

Cette activité serait en relation avec une inhibition de la peroxydation de l'acide arachnidonique. (9)

La quercétine inhibe le métabolisme des écosanoïdes (prostaglandines et leucotriènes) qui sont des composés impliqués dans les réactions inflammatoires. (30)

Il semble que cette activité peut s'expliquer par une inhibition de la formation et de la libération de l'histamine.

Les flavonoïdes inhibent la xanthine oxydase qui est l'enzyme catalyseur du passage de la xanthine à l'acide urique dans le catabolisme des purines.

La myricétine, le kaempférol, le quercétol, la fisétine, la quercétine, la morine inhibent l'activité de la xanthine oxydase. Cette inhibition pourrait entraîner l'utilisation des flavonoïdes dans la prévention de la goutte mais aussi de par son action anti-inflammatoire ils peuvent être utilisés dans son traitement.(14)

IV. ACTIVITES ANTI-ALLERGIQUES

Plusieurs travaux ont été réalisés sur l'activité anti-allergique et anti-asthmatique des flavonoïdes dont ceux de MIDDLETON et ZEWIECKI.(52)

Ces auteurs ont étudié l'activité inhibitrice de onze flavonoïdes sur la libération de l'histamine à partir des basophiles humains, provoquée par des stimuli d'origine immunologique (antigène, anti-IgE) et non immunologique tels que la concavaline A (Con A), la formyl-méthionyl-leucyl-phénylalanine (f-MLP) et la tétradécanoyl phorbol acétate (TPA).

Parmi les flavonoïdes étudiés, les flavonols (quercétol et fisétine) et les flavones (apigénine) semblent être les plus actifs sur tous les stimuli sauf la fisétine qui est relativement inactive sur le f-MLP.

Des flavones (flavone, apigénine, tangérétine), l'apigénine est le seul qui soit relativement actif sur chaque stimulus. La tangérétine exhibant une grande activité sur certains stimuli mais, restant totalement inactifs sur d'autres.

Les flavanones (hespérétol) et les flavanonols (taxifoline ou dihydroquercétol) présentent une très faible activité inhibitrice ou même pas d'activité sur les stimuli utilisés.

Ainsi, l'absence de double liaison en C₂-C₃ est responsable de l'absence d'activité concernant l'inhibition de la sécrétion d'histamine.

Le manque d'activité des glucosides (rutoside, naringoside) est dû probablement à leur inaptitude à traverser la membrane cellulaire pour pénétrer dans le cytoplasme ou au fait que le groupement glucosidique entrave l'activité de la partie de la molécule impliquée dans le mécanisme d'action.

Les dérivés à noyau central ouvert (chalcone et phlorétine) sont en général de bons inhibiteurs à l'exception de la phlorétine qui est inactive sur l'antigène.

Cette activité des flavonoïdes vis-à-vis de la libération d'histamine est quelque peu prévisible.

En effet, l'allergie ou l'hypersensibilité retardée et l'asthme ont pendant longtemps été traités par le chromoglycate dissodique. Ce composé possède comme les flavonoïdes, le noyau benzopyrone.(29)

L'action des flavonoïdes sur la libération d'histamine à partir des basophiles ou des mastocytes est identifiée comme une inhibition de H^+ -ATPase des membranes entourant ces cellules. L'histamine et la sérotonine sont alors bloquées dans leurs granules pour respecter la loi de la conservation de l'électroneutralité qui demande que la sortie des substances chargées positivement soit balancée par une entrée correspondante, dans ce cas de protons.(29)

V. ACTIVITES HYPOGLYCEMIQUES

V.1. Travaux de AHMAD et coll. (1)

Leurs travaux portent sur l'activité antidiabétique du *Cuminum nigrum* Linn appartenant à la famille des Umbellifères.

Il s'agit d'une plante largement employée en Asie du sud dans la médecine traditionnelle. Ces graines sont utilisées comme expectorant, antihelminthique, diurétique, galactagogue, carminative et antidiabétique.

Les extraits aqueux et méthanoliques des graines de la plante ont produit l'effet hypoglycémique chez les lapins.

Dans cette étude, AHMAD et coll. ont identifié le principe actif responsable de cette activité. Ils ont utilisé des extraits flavoniques et des extraits d'alcaloïdes, la glibenclamide, des lapins sains et des lapins diabétiques.

➤ RESULTATS

Chez les lapins normaux

L'administration d'extraits flavoniques entraîne une réduction du glucose du sang à toutes les doses étudiées (0,5-1-1,5g/kg). L'effet hypoglycémique est dose-dépendant et est maximal à 4-8 heures.

Le traitement avec les 5mg/kg de glibenclamide entraîne une diminution des niveaux de glucose de sang atteignant un maximum à 4 heures, l'effet dure au-delà de 24 heures après l'administration de la drogue.

Chez les lapins diabétiques

Le traitement avec les flavonoïdes entraîne une diminution des niveaux de glucose avec toutes les doses. L'effet hypoglycémique est dose-dépendant et atteint un maximum dans 4 heures pour diminuer graduellement et persister au-delà de 24 heures.

Le traitement avec le glibenclamide n'entraîne pas une réduction des niveaux de glucose pendant 24 heures.

➤ *-Conclusion*

Les résultats obtenus montrent que les flavonoïdes de *Cuminum nigrum* ont un effet hypoglycémique chez les lapins normaux et les lapins diabétiques tandis que le glibenclamide produit un effet hypoglycémique seulement chez les lapins normaux. Les flavonoïdes semblent agir comme l'insuline.

Les alcaloïdes isolés des graines de *Cuminum nigrum* ne produisent pas un effet hypoglycémique significatif même avec des doses élevées.

L'étude de la toxicité aiguë n'a révélé aucun signe de toxicité visible des flavonoïdes chez les lapins normaux.

V.2. Travaux de HNATSZUN et coll . (33)

Phullanthus sellowianus Muller est une plante utilisée dans la médecine traditionnelle en Argentine du fait de son action hypoglycémique et diurétique.

Ces auteurs ont étudié l'effet hypoglycémique en utilisant les extraits des écorces de la plante.

Les extraits aqueux appelés A sont divisés en 3 parties : une des parties, est extraite au dichlorométhane (extrait D), l'autre au butanol (extrait B).

Les fractions butanoliques et aqueuses administrées à une dose égale à 200mg/kg à des souris entraînent une réduction significative de la concentration du glucose dans les 6 à 9 heures alors que la fraction dichlorométhane est inefficace.

La réduction du glucose dans le sang obtenue par A et B sont identiques à l'effet hypoglycémique du glibenclamide à 10mg/kg qui est utilisé comme référence pour l'activité hypoglycémique.

L'analyse phytochimique des fractions A et B révèle la présence de composés flavoniques et que la rutine et l'isoquercétine y sont respectivement majoritaires.

VI. ACTIONS SUR LES COMPLICATIONS DIABETIQUES

D'après l'étude faite par M. DAOUDA (14), c'est en 1976 que VARMA et KINOSHIMA ont montré que les flavonoïdes ont une action inhibitrice sur l'aldose réductase. Cette enzyme convertit le D-glucose en sorbitol. Elle est responsable, en partie, de la survenue des complications dégénératives (cataracte, neuropathie périphérique, micro-angiopathies rénales et rétiniennes) chez les diabétiques.

Leurs travaux ont porté sur une quarantaine de flavonoïdes et substances apparentées (flavones, flavanones, flavanols, isoflavones, catéchines...) qui se sont montrés tous inhibiteurs « in-vitro » de l'aldose réductase, à des concentrations variant entre 10^{-4} et 10^{-7} M/l.

C'est en 1986, que TOMAS-BARBERAN et coll.(70) ont étudié l'activité inhibitrice de quinze flavonoïdes provenant de différentes plantes de la famille des Labiatae vis-à-vis de l'aldose réductase de cristallin des rats. A quelques exceptions près, tous ces composés se sont montrés des inhibiteurs plus ou moins puissants de l'aldose réductase.

OKUDA (37), après investigation sur les pigments flavoniques, a découvert que le plus intéressant est l'axillarine ou le 5,7,3',4'-tétrahydroxy-3,6-diméthoxyflavone qui a une activité inhibitrice de 80% vis-à-vis de l'aldose réductase du cristallin du rat et de 37% pour celle du cristallin de bœuf à une concentration de 10^{-7} M/l.

Les flavones sont les meilleurs inhibiteurs de l'aldose réductase de tous les dérivés flavoniques.

Dans ce groupe des flavones, les hétérosides sont plus actifs que les génines correspondantes.

L'introduction d'une unité acétate dans le sucre des hétérosides augmente l'activité inhibitrice de ces dérivés vis-à-vis de l'aldose réductase. Néanmoins le mode d'action de ces dérivés reste encore inconnu. Mais on pense que ce serait dû à leur noyau benzo- γ -pyrone.

VII. ACTIVITES ANTI-HYPERTENSIVES

La diminution de la pression artérielle par les dérivés flavoniques chez le rat et le chien a pu être dégagé par plusieurs auteurs. (14)

D'une part, MASCRE et PARIS (43) ont étudié l'action du rutoside sur la pression artérielle.

Opérant chez le chien, ces auteurs ont noté une action hypotensive durable avec diminution du volume rénal.

L'action hypotensive de ce flavonoïde a été confirmée par des auteurs japonais.

Des études chez le rat prouvent que la catéchine du thé peut empêcher la hausse de la pression sanguine. L'augmentation de la pression artérielle se fait grâce à une enzyme, l'angiotensine 2 qui est un puissant vasoconstricteur.

La catéchine inhibe l'angiotensine convertant enzyme (ACE).

L'absence de production d'angiotensine 2 n'entraîne pas d'augmentation de pression artérielle.

Si on transpose ces résultats obtenus chez le rat à l'homme on a des observations identiques par la consommation quotidienne de 10grammes des tasses de thé vert. (14)

D' autre part, KUMAMOTO et coll.(44), (45) ont examiné l'action hypotensive des flavonoïdes glucosides de deux plantes : *Fortunella japonica* et *Citrus sinensis OSBECK*.

Ils ont découvert huit flavonoïdes glucosides des pulpes de *Fortunelle japonica* mais seuls quatre ont un effet hypotensif chez des rats de variété SHR-SP avec une administration de 0,5mg/100g de poids corporel. Ce sont : le 3,6-di-C-glucosylacacétine, le 2''-O- α -L- rhamnosyl-4'-O-méthyl-vitexine, le 2''-O- α -L-rhamnosylorientine et le 2''-O- α -L-rhamnosyl-4'-O-méthyl orientine. (44)

Ils ont aussi isolé quatre flavonoïdes glycosides des pulpes de *Citrus sinensis* mais seuls deux ont un effet hypotensif sur les rats SHR-SP après 30mn d'administration intraveineuse de 1mg/100g de poids corporel.

Ce sont : le 2''-O- β -xylosylvitexine et le 3hydroxy-,6,7,8,3',4', hexaméthoxyflavone 3- β -D-glucoside. (45)

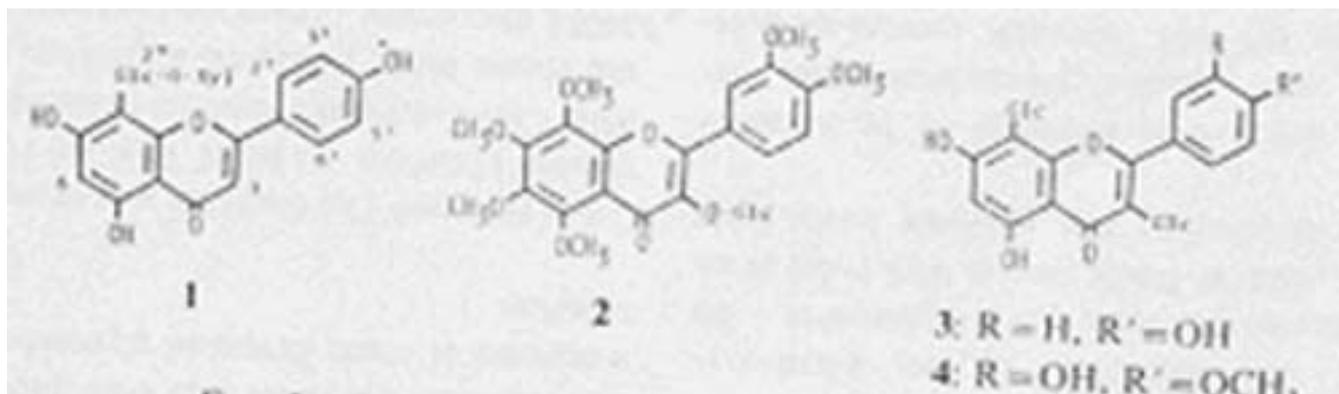


Figure 8 : Structures des flavonoïdes glycosides extraits de *Citrus sinensis* (45)

1= 2''-O-xylosylvitexine

2=3-hydroxy-5,6,7,8,3',4',hexaméthoxyflavone 3-β-D-glucoside

3=3,8-di-C-glucosylapigénine

4=3,8-di-C-glucosyldiosminétine

VIII. ACTIVITES CARDIO -VASCULAIRES

Les flavonoïdes ont une place de choix en prévention cardio-vasculaire.

Diverses expériences ont montré qu'ils sont capables de neutraliser les radicaux libres et d'augmenter la résistance du cholestérol à l'oxydation.

VIII.1. Travaux d'AKAMATSU, PARIS et coll.

Selon M.DAOUA (14), c'est AKAMATSU qui fut le premier en 1931 à étudier l'action des flavones (rutoside) sur le cœur de grenouille.

EUKUDA fit enfin une description détaillée de l'influence du quercitroside sur le cœur, les vaisseaux, la diurèse.

Au niveau du cœur il nota une action tonique avec renforcement des battements.

Même si on arrête les battements du cœur par divers produits (le chloroforme, le chlorhydrate de quinine...), le quercétol et le rutoside sont capables de faire réapparaître les mouvements de cet organe en lui rendant les amplitudes et les rythmes initiaux.

CLERC et PARIS utilisant la technique du cœur suspendu « in-situ », ont constaté que le quercétol possédait chez le chien une légère action inotrope positive qui est beaucoup plus nette si le cœur a été préalablement intoxiqué par le chloroforme.

Ils concluent que les dérivés flavoniques ont donc une action stimulante cardiaque, d'autant plus marquée que le cœur est fatigué.

VIII.2. Travaux de DAVIES (19)

De ses recherches à l'Université de CALIFORNIE, DAVIES a affirmé que les composés phénoliques contenus dans le vin rouge ont un potentiel de protection

antioxydant supérieur à celui de la vitamine E et peuvent efficacement réduire le blocage dû au rétrécissement d'artères, qui a une issue fatale dans un grand nombre de maladies coronariennes.

Les lipoprotéines faibles densités (LDL) ont été associées aux maladies cardiaques, comme résultat de l'oxydation due aux radicaux libres et à la modification de leurs structures. Ils se déposent sous la paroi des cellules des vaisseaux sanguins et provoquent l'accumulation d'autres composants du sang, ce qui produit une restriction au débit sanguin pouvant entraîner une attaque cardiaque.

Les composants antioxydants tels que les flavonoïdes des boissons contribuent à réduire l'oxydation des lipides et peuvent constituer une protection contre les maladies cardiaques.

VIII.3. Travaux de LACOMBE et coll. (46)

Le travail de LACOMBE et coll. révèle que plusieurs composés du soja présentent des propriétés susceptibles de prévenir les maladies cardiovasculaires.

D'après eux, ce sont CAROLL et POTTER qui ont mis en évidence l'activité hypocholestérolémiant des composés phénoliques du soja.

Cette activité a été mise en évidence chez le rat, le hamster et l'homme.

Une forte cholestérolémie et plus particulièrement une forte teneur en LDL (low density lipoproteins) transporteurs du cholestérol sont considérés comme des facteurs aggravant les risques de maladies cardio-vasculaires.

Il paraît que la réduction de la cholestérolémie n'est qu'un des mécanismes de protection potentielle des isoflavones vis-à-vis des problèmes cardio-vasculaires et notamment l'athérosclérose.

L'oxydation des particules LDL est considérée comme une étape préliminaire et indispensable à la formation d'athérome. Les isoflavones pourraient prévenir l'oxydation des particules LDL. La génistéine inhibe la tyrosine kinase intracellulaire. Or la tyrosine kinase est impliquée dans la promotion et la progression de l'athérosclérose via la prolifération des cellules musculaires lisses et le développement des plaquettes. Enfin l'athérosclérose peut être associée à une diminution de la dilatation artérielle impliquée dans l'infarctus du myocarde.

Donc les isoflavones du soja (la daidzéine, la génistéine et leurs métabolites) sont impliquées dans l'évolution des maladies cardio-vasculaires notamment l'athérosclérose en agissant sur le métabolisme des lipoprotéines au niveau de la régulation des récepteurs LDL et le maintien d'une vasomotricité normale de la paroi artérielle (réduction de la prolifération des cellules musculaires lisses par action intracellulaire ou estrogène-like) .

VIII.4. Travaux de HUET, de HERTOOG et de VITA

En 1966, ROBBINS (35) a observé une diminution de l'adhésion intravasculaire des érythrocytes après administration des citroflavonoïdes, la plus grande efficacité étant reconnue aux flavones méthoxylés qui existent à basse concentration dans les citrus et dans les huiles essentielles.

De cette propriété résulte une action sur la viscosité sanguine, mise à profit pour combattre des incidents de circulation sanguine pouvant conduire à une insuffisance coronarienne et à l'infarctus du myocarde..

Une activité cardioprotectrice de la quercétine a été mise en évidence par ces auteurs.

Elle réduit l'activité des plaquettes sanguines ainsi que le risque de thrombose.

Elle a ainsi la propriété de protéger les LDL de l'oxydation et en plus d'être relaxant vis-à-vis des muscles lisses.

Ces auteurs concluent que la mortalité cardio-vasculaire est plus élevée parmi les populations qui consomment de faibles quantités de flavonoïdes.

Les propriétés antioxydantes et notamment, la prévention de l'oxydation des LDL pourrait expliquer l'effet protecteur des flavonoïdes. (30)

VITA (74) révèle que les flavonoïdes du thé possèdent des propriétés variées qui pourraient potentiellement aider à réduire les risques de maladies du cœur qui est la cause de décès la plus fréquente dans les sociétés occidentales.

La théine du thé agirait sur le cœur et le système cardiovasculaire comme un léger stimulant, et contribuerait ainsi à assouplir la paroi des vaisseaux sanguins et à éviter l'athérosclérose.

Des études épidémiologiques ont trouvé que la consommation de thé est liée à une baisse importante et substantielle des maladies du cœur et des incidences d'accidents cérébraux vasculaires.

Les flavonoïdes du thé réduisent le taux de cholestérol chez quelques modèles d'animaux et que l'activité antioxydante du thé inhibe l'oxydation des lipoprotéines à basse densité (LDL) du cholestérol in vitro.

VIII.5. Travaux de GELEIJNSE et coll.(24)

Les auteurs de cette étude néerlandaise ont évalué l'association pouvant exister entre la consommation des flavonoïdes du thé et l'incidence de l'infarctus du myocarde dans la population.

Une enquête alimentaire est réalisée au début de l'étude (1990-1993), puis les sujets ont été suivis jusqu'à fin 1997. Ils ont aussi utilisé les données de l'étude

de ROTTERDAM, concernant 4807 sujets âgés de plus de 55 ans (hommes et femmes) .

Au cours des 5 à 6 ans de suivi, 146 infarctus du myocarde se sont produits, dont 30 avec issue fatale. Le risque relatif d'infarctus était plus bas chez les buveurs de thé (supérieur 375ml par jour) que chez les non-buveurs de thé.

De même, la consommation de flavonoïdes alimentaires (quercétine, kaempférol, myricétine) était inversement corrélée, de façon significative, avec les infarctus du myocarde d'issue fatale.

Les auteurs concluent qu'une consommation accrue de thé et de flavonoïdes peut contribuer à la prévention primaire de la maladie cardiaque ischémique.

VIII.6. Travaux de RUF et coll. (62)

Ils montrent que l'activité des plaquettes sanguines est diminuée après consommation du vin.

Selon ces études la réduction de l'agrégation plaquettaire est due en partie à une diminution de la voie de l'acide arachidonique ainsi que de la formation de thromboxane A₂. Cette réduction semble résulter d'une action au niveau de la phospholipase A₂ qui est une enzyme clé dans la voie de l'acide arachidonique.

Les résultats présentés indiquent que les composés flavoniques du vin rouge améliorent de façon significative la fonction vasculaire. Ils induisent une relaxation des vaisseaux précontractés dépendante de l'endothélium.

Cet effet relaxant est obtenu pour des faibles concentrations inférieures à 10µg/ml.

Cet effet est lié à une action directe des flavonoïdes sur la production de monoxyde d'azote (NO) par les cellules endothéliales de la paroi vasculaire.

L'action d'un inhibiteur de la synthèse du monoxyde d'azote annule cet effet des flavonoïdes.

Des analyses supplémentaires faites montrent que l'effet vasorelaxant des flavonoïdes est lié spécifiquement à une augmentation de la synthèse du monoxyde d'azote plutôt qu'à une diminution de son catabolisme.

De même l'action des flavonoïdes sur le monoxyde synthétase, enzyme responsable de la synthèse du monoxyde d'azote (NO), passe par une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium qui est dépendante de sa concentration extracellulaire. Cependant on note que, parmi les polyphénols, ce sont les anthocyanines et les oligomères des tanins condensés qui sont les composés les plus actifs dans cette activité.

VIII.7. Travaux de GUERRERO et al (26)

Ils ont étudié la propriété vasorelaxante d'un flavonoïde extrait de *Croton schiedeanus Schlecht* (famille des Euphorbiaceae) sur des rats Wistar.

Ils ont aussi étudié la relation structure-activité.

Ils ont comparé cette substance avec la 3, 4', 7-triméthyl éther ayanine un autre flavonoïde isolé de cette plante et la 3, 3',4',7-tétraméthyl éther quercétine un flavonoïde qu'ils ont synthétisé et la quercétine.

Ils examinent l'interaction de 3,7-diméthyl éther quercétine avec l'oxyde nitrique NO/monophosphate cyclique guanosine cGMP.

L'effet relaxant de la 3,7-diméthyl quercétine est significativement diminué par la suppression de l'endothélium aussi bien par le bleu de méthylène un inhibiteur du guanylyl cyclase et par N (G) nitro-L-arginine méthyl ester hydrochloride (L-NAME) un inhibiteur de l'oxyde nitrique synthétase.

Donc la 3,7-diméthyl quercétine lié au NO/cGMP entraîne une augmentation de l'activité vasorelaxante due à une hydroxylation en position 3 et 4 du noyau B.

L'addition de la méthylation aux positions 3 et 4 de la quercétine des noyaux C et A respectivement semble augmenter l'activité vasorelaxante de la 3,7 diméthyl-éther quercétine.

IX. ACTIVITES VITAMINIQUES P

La principale activité attribuée aux flavonoïdes est une propriété « vitaminique P » c'est-à-dire le pouvoir d'augmentation de la résistance capillaire et de diminution de la perméabilité capillaire. Le codex français définit les citroflavonoïdes comme « des composés flavoniques à action vitaminique P, extraits d'écorces de divers citrus ».

IX.1. Travaux de SZENT-GYORGYI et coll. (35)

En 1936, ils isolent de l'écorce du citron un mélange de composés flavoniques qu'ils appellent citrine. La citrine serait le complément indispensable de l'acide ascorbique pour soigner le scorbut.

A cause de son action sur la perméabilité des vaisseaux capillaires, la citrine est aussi dénommée vitamine P.

RANDOIN et LECOQ avaient déjà entrevu les propriétés du jus de citron indépendantes de l'acide ascorbique.

IX.2. Travaux de GAZAVE et PARROT

L'étude des propriétés thérapeutiques des citroflavonoïdes a sans doute souffert de l'hétérogénéité des préparations et du manque de connaissance précise sur leur composition.

En 1975, GAZAVE et PARROT (23) ont rapporté une contribution fondamentale à ces découvertes.

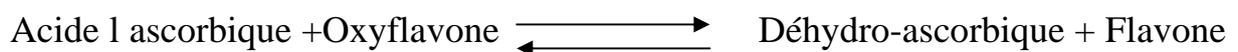
Ils ont séparé l'acide ascorbique et les citroflavonoïdes à partir d'un jus de citron et ils ont montré que pour des rats soumis à un régime carencé, le jus de citron privé d'acide ascorbique, ou bien l'acide ascorbique seul de synthèse sont incapables de prévenir les manifestations du scorbut.

Le facteur vitaminiq ue présent dans le jus de citron privé d'acide ascorbique a été nommé facteur C₂ ou vitamine C₂. La réunion de C₁ et C₂ est nécessaire pour la disparition du scorbut.

GAZAVE a décrit un procédé pour séparer le C₂ qu'il a identifié comme étant le cis-penta-hydroxy 3',4',5',5,7flavanol 3.

C'est au niveau du foie que se formerait le facteur P ou C₂, identifié par GAZAVE, cependant on a montré la fixation des flavonoïdes adsorbés sur des sites qui, d'une façon générale « seraient ceux où la présence d'acide ascorbique est indispensable » : protéines sanguines, parois vasculaires, peau, cartilages, capsules surrénales.

Les flavonoïdes possèdent un couple diphénol, se branchent sur les réactions de déshydrogénations des métabolites.



Le facteur P agit comme un catalyseur d'hydrogénation et il économise la dépense d'acide ascorbique par l'organisme.

Exemple : Il inhibe la déplétion de la surrénale en acide ascorbique, sous l'effet d'un stress.

Cette propriété paraît très importante, car l'administration de facteur P permet d'éviter l'ajout massif de vitamine C qui présente deux inconvénients : paradoxalement une avitaminose antiscorbutique car l'organisme s'habitue à

éliminer des doses importantes d'acide ascorbique et se trouve en manque dès que le patient revient à un régime normal ; par ailleurs la maladie oxalique résultant du catabolisme de la vitamine C. Le facteur C2 comme l'acide ascorbique a une fixation au sein de la paroi des capillaires sanguins où il renforce l'action de l'acide ascorbique, ce dernier potentialise des propriétés vasculaires du facteur P.

GAZAVE a montré que les citroflavonoïdes diminuent la perméabilité des capillaires et donc les échanges liquidiens et la diffusion des protéines.

Par ailleurs, ils ont un effet propre sur les cellules endothéliales en assurant aussi un renforcement de cette structure moléculaire.(23)

Les flavonoïdes sont donc des toniques veineux et des protecteurs capillaires.

Selon ces auteurs, ce mécanisme s'explique par une inhibition de la formation et de la libération de l'histamine.(43)

On pense aussi que l'oxydation de l'adrénaline serait empêchée.

Il existe une synergie importante avec la vitamine C.

➤ *MISE EN EVIDENCE DE L'ACTION AU NIVEAU DES CAPILLAIRES*

La résistance capillaire est mise en évidence par la méthode de ventouse de LAVOLLAY mais elle manque de spécificité d'où l'influence de nombreuses substances sur la résistance. (9)

On peut aussi utiliser l'angiostromètre de PARROT action directe de type adrénaline . (27)

Pour l'appréciation de la perméabilité capillaire, on utilise la diffusion des colorants ou on fait une ponction veineuse et on apprécie la fuite hydrique et protéique.

D'autres méthodes sont utilisées telles que la perméabilité induite par l'histamine et la détermination du temps de saignement...(9)

➤ *MECANISME D'ACTION DES FLAVONOÏDES SUR LES
CAPILLAIRES*

Les flavonoïdes agissent sur la perméabilité :

-directement par fixation sur le collagène de la membrane basale, ils assurent une meilleure stabilité de celle-ci.

Ils stimulent la proline hydroxylase, favorisent l'établissement de pontages entre les fibres collagènes, renforçant ainsi leur solidité, leur stabilité, s'opposant à leur dénaturation.

-Indirectement par la captation des radicaux libres, les flavonoïdes entraînent une diminution du chimiotactisme des leucocytes et une inhibition des élastases ainsi libérées.

Mais aussi une action antihyaluronidase permet de maintenir la substance fondamentale de la gaine périvasculaire dans son état de polymère et donc de diminuer la perméabilité. (9)

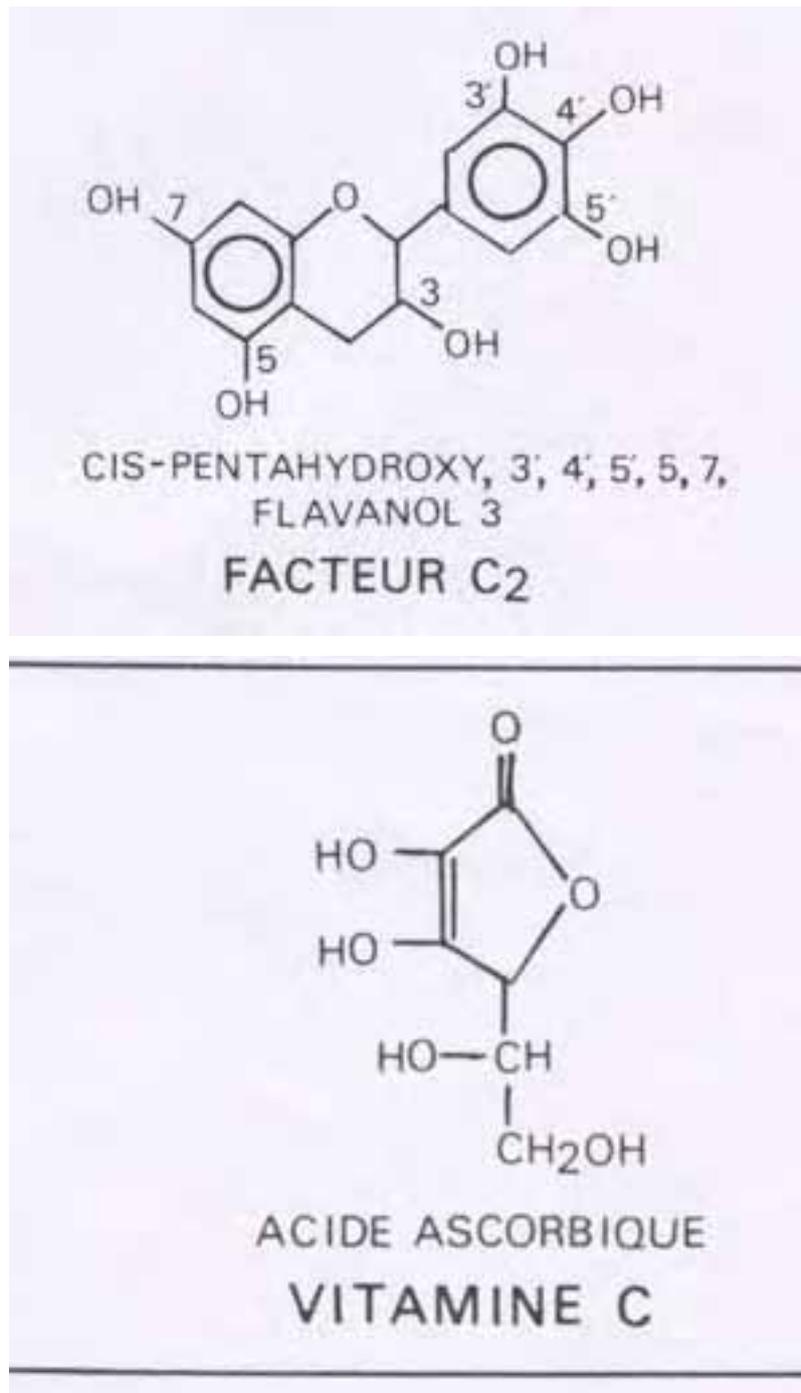


Figure 9 :Structure de la vitamine C et du facteur C₂ (30)

X. ACTIVITES INHIBITRICES DES PLAQUETTES

Les flavonoïdes révèlent une action inhibitrice sur les différentes phases de la fonction plaquettaire.

X.1. EFFETS SUR L'ADHESION DES PLAQUETTES

L'adhésion des plaquettes est la première conséquence de l'interaction des plaquettes sur une surface étrangère tels que le collagène et d'autres macromolécules extra cellulaires, des cellules endothéliales endommagées, des cellules du muscle lisse du média et des surfaces artificielles des biomatériels en contact avec le sang.

Les flavonoïdes diminuent l'adhésion plaquettaire induite par le collagène. Les composés ayant une faible polarité sont les meilleurs inhibiteurs de l'adhésion, d'où l'importance des groupes méthylés, comparés aux molécules très hydroxylés; les flavones sont plus actifs.

La présence d'une double liaison en C₂-C₃ n'a aucune influence sur l'adhésion plaquettaire. Ces exigences structurales sont différentes de celles de l'inhibition de l'agrégation des plaquettes.(3)

X.2. EFFETS SUR L'AGREGATION DES PLAQUETTES

Les flavonoïdes inhibent l'agrégation des plaquettes chez l'homme, le bœuf et le lapin.

Le quercétol et d'autres flavonoïdes inhibent la sécrétion de la sérotonine induite par le collagène ou la thrombine.

Les meilleurs inhibiteurs sont actifs au environ de 10µM.

Ces effets des flavonoïdes ont été étudiés « in vitro » dans le plasma riche en protéine (PRP) ou sur les plaquettes isolées.(4)

Cependant, MOWER et coll.(54) n'ont trouvé aucun effet de la rutine, du naringenine et du quercétol sur l'agrégation des plaquettes dans le PRP humain induit par l'ADP.

KUBO et coll.(42), dans leur étude sur *Scutellariae baicalensis*, ont montré l'effet des différents flavonoïdes et de l'aspirine sur l'agrégation plaquettaire dans le PRP induite par l'ADP.

CAZENAVE (4) a fait une étude sur la structure-activité de l'activité des flavonoïdes sur l'agrégation plaquettaire. Il a montré que :

- les glucosides sont moins actifs que les aglycones correspondants
- la présence d'une double liaison en C₂-C₃ est essentielle
- un grand nombre de OH peut diminuer l'activité du produit.

Cette relation structure-activité est semblable à celle trouvée dans le cas de l'inhibition des phosphodiesterases par les flavonoïdes.

X.3. MECANISME D'ACTION DES FLAVONOÏDES SUR L'AGREGATION DES PLAQUETTES

Les flavonoïdes pourraient inhiber l'agrégation plaquettaire en diminuant la concentration cytoplasmique de Ca²⁺

En effet, une diminution intracellulaire de AMPc due à l'inhibition par les flavonoïdes de l'AMPc phosphodiesterase, s'accompagne de la réduction de la concentration cytoplasmique de Ca²⁺; il en résulte une inhibition de l'agrégation des plaquettes.(4)

Les preuves que l'augmentation d'AMPc joue un rôle dans l'action anti-agrégante plaquettaire des flavonoïdes sont :

Les flavonoïdes inhibent la phosphodiesterase des plaquettes sanguines de l'homme ; le quercétol a une CI_{50} de $46\mu M$, le flavone $60\mu M$ et le flavanone $162\mu M$.(4)

La relation structure-activité inhibitrice de la phosphodiesterase est semblable à celle de l'inhibition de l'agrégation des plaquettes par les flavonoïdes.

Le quercétol et plusieurs autres molécules de flavonoïdes augmentent la quantité d'AMPc dans les plaquettes en présence de PGI_2 et PGE_1 .(5)

On pense aussi que l'effet anti-agrégante des flavonoïdes est dû à l'inhibition de la cyclo-oxygénase. Cette action sur le métabolisme des prostaglandines pourrait aussi être une conséquence de l'augmentation de la quantité d'AMPc par inhibition de la phosphodiesterase.(4)

On peut donc dire que les flavonoïdes possèdent une action anti-agrégante sur les plaquettes liée à l'augmentation de la quantité d'AMPc.

X.4. APPLICATIONS

L'agrégation des plaquettes joue un rôle important dans l'initiation de la thrombose et dans le développement de l'athérosclérose et ses complications thromboemboliques.

En effet, la thrombose et l'athérosclérose sont les résultats d'interactions pathologiques complexes faisant intervenir des plaquettes, des leucocytes, le système de coagulation sanguine, les composants de la paroi vasculaire et les paramètres hémodynamiques.(4)

Les flavonoïdes peuvent être utilisés dans le traitement de ces pathologies non seulement de par leurs effets sur l'agrégation plaquettaire mais aussi parce qu'ils interfèrent avec d'autres étapes du développement des maladies vasculaires.

Ainsi, ils inhibent le métabolisme des prostaglandines et la synthèse des médiateurs de l'inflammation, altèrent la réponse des leucocytes polymorphonucléaires aux stimulations, diminuent la perméabilité vasculaire et modifient les paramètres rhéologiques du sang.(4) (29)

Donc les flavonoïdes peuvent être utilisés dans la prévention et le traitement de la thrombose et de l'athérosclérose et ses complications thrombo-emboliques.

Tableau 3: Effets des flavonoïdes de *Scutellariae baicalensis* et de l'aspirine sur l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP (42)

Produits	Inhibition (%)	
	0,5 (mM)	1,0(mM)
Baïcaleine	10,2±3	18,1±2
Baïcaline		3,2±1
Wogonine		15,2±2
Wogonine-7-O-Dglucuronide		2,8±1
Skullcapflavone		14,3±2
Chrysine		27,3±2
Aspirine	10,8±2	16,7±3

XI. ACTIVITES ANTIFERTILITES et PROPRIETES HORMONALES

Il se dégage des travaux d'HIREMATH et coll. (31), de 1994, que l'extrait éthanolique de *Stryga orobanchioïdes* a une activité anti-fertilité et œstrogéniques.

Après la chromatographie sur colonne, deux composés ont été obtenus :

l'apigénine (5,7,4' trihydroxyflavone) et la lutéoline (5, 7, 3' ,4' tétrahydroxyflavone).

D'après leurs études on a une réponse anti-implantation dose-dépendante provoquée par les deux composés à partir de 10 à 25 mg /Kg de poids corporel.

La perte d'implantation pourrait être due à leur activité anti-implantation, anti-zygotique et blastocytotoxique décrit par HAFEZ en 1970.

L'activité œstrogénique a été obtenue à des doses contraceptives chez des rats femelles immatures.

Partant de ces considérations, l'activité anti-implantation de ces composés serait due à un déséquilibre endogène des niveaux d'œstrogène et de progestérone.

Ces auteurs ont rapporté que plusieurs flavones incluant l'apigénine inhibent l'œstrogène synthétase humain et peuvent concourir avec des stéroïdes dans leur interaction avec certains mono-oxygénases et de ce fait modifier le métabolisme d'hormone stéroïdiennes.

Ils ajoutent aussi que plusieurs flavonoïdes incluant l'apigénine et la lutéoline miment les effets biologiques de la 17 β oestradiol en vertu de leur aptitude à lier et à activer le récepteur nucléaire œstrogénique, agissent comme antagoniste compétitif beaucoup plus puissant que l'éthinyl œstradiol.

Dans cette étude, ces composés avec leur faible activité œstrogénique, agissent comme antagonistes compétitifs beaucoup plus puissante que l'éthinyl œstradiol.

En outre, d'autres isoflavones ont aussi cette activité : la génistéine, la daidzéine, la formonotéine.

L'activité œstrogénique des flavones s'explique et se justifie par une similarité conformationnelle avec le dihydroxystilbène œstrogène (diéthyl stilbestrol et hœxestrol), de même que par une parenté structurale entre les flavones œstrogéniques (la génistéine et la daidzéine) et le principal œstrogène physiologique : la 17 β -œstradiol.

Ces résultats montrent qu'on a une liaison entre l'activité anti-implantation et l'activité œstrogénique.

Néanmoins cette stérilité induite par les flavonoïdes ne conduit pas à une stérilité permanente des rats, on a un retour prompt à la fertilité normale dès l'arrêt du traitement.

Par ailleurs d'autres auteurs ont montré que les principes actifs des plantes ayant des propriétés anti-fertilité sont des flavonoïdes :

BHARGAVA a isolé le 5, 7, 3'trihydroxy 6,8,4 triméthoxy flavone de *Vitex negundo* en 1984 (6) et le butin flavonoïde de *Butea monosperma* en 1986. (7)

HIREMATH et HANUMANTHARAO ont isolé en 1990 l'acacétin et 3',4' diméthoxy lutéoline de *Striga lutea*.(32)

SHUKLA a isolé en 1993 a isolé la puerarine et la daidzéine de *Pueraria tuberosa*.(29)

PATHAK et coll. ont isolé des isoflavones en 1993. (61)

XII. ACTIVITES ANTITUMORALES

Les flavonoïdes agissent dans un sens protecteur en modifiant l'activité de certaines enzymes. Ils perturbent ainsi l'activation des carcinogènes et faciliteraient leur élimination par l'organisme.

Des expériences ont montré qu'ils sont capables d'empêcher la croissance des cellules cancéreuses.

XII.1. Travaux de SHI YONG RYU et al (67)

Leur étude a porté sur l'espèce *Sophora flavescens* qui est une légumineuse cultivée en Asie du nord-est. Ces racines sont utilisées comme antipyrétique, analgésique, antihelminthique et stomachique.

Ces auteurs ont étudié l'activité cytotoxique des flavonoïdes extraits des racines de la plante. Ils ont isolé quinze principes actifs et ont étudié la cytotoxicité de chaque composant contre cinq cellules cultivées de tumeur humaine que sont :

A549 (cellule du poumon), SK-OV-3 (ovaire), SK-MEL-2 (peau), XF 498 (système nerveux central) et HCT-15 (côlon).

Un rapport structure- activité a été observé avec chaque composant actif.

Ainsi il a été observé les flavanones sont plus actifs que les dihydroflavonols. De même que la méthylation du groupe OH du carbone 5 entraîne une légère diminution de l'activité.

La recherche sur le mode d'action de ces flavonoïdes est en cours ce qui serait un regain d'intérêt du point de vue thérapeutique.

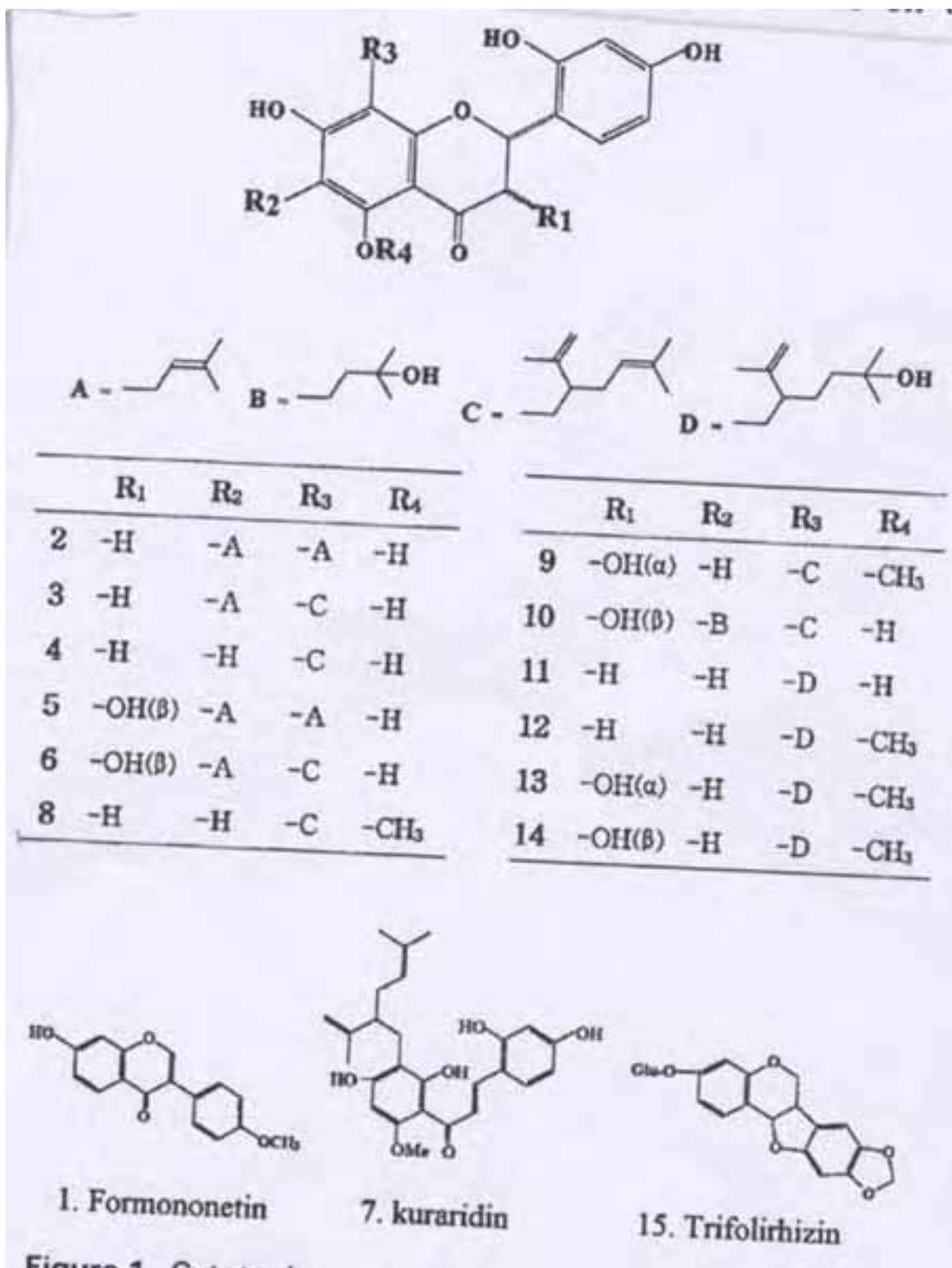


Figure 10 : Composés cytotoxiques extraits de *Sophora flavescens* (67)

Tableau 4: Inhibition de la prolifération des cellules cancéreuses par les flavonoïdes extraits de *Sophora flavescens*(67)

Composés / Cellules	A 549	SK-OV-3	SK-MEL-2	XF 498	HCT 15
Formononetine	>50	>50	>50	>50	>50
Kushenol E	6,4±0,2	6,4±0,3	5,3±0,3	5,0±0,4	4,6±0,3
Kushenol B	3,8±0,1	4,3±0,2	3,4±0,2	2,7±0,3	3,0±0,2
Sophoroflavanone G	6,4±0,3	7,9±0,3	3,9±0,2	5,8±0,3	5,7±0,3
Kushenol L	11,4±0,3	11,0±0,3	12,4±0,4	12,0±0,2	8,4±0,3
Kushenol M	5,5±0,1	5,5±0,2	5,0±0,1	5,7±0,2	5,1±0,3
Kuraridine	7,1±0,2	5,8±0,1	5,4±0,1	5,8±0,1	5,0±0,1
Kurarione	9,0±0,3	9,4±0,2	6,4±0,2	5,9±0,2	8,6±0,3
Kushenol N	13,1±0,4	13,8±0,5	6,7±0,2	9,6±0,1	14,5±0,1
Kosamol A	5,9±0,2	6,8±0,2	7,1±0,2	2,7±0,1	6,5±0,2
Norkurarinol	15,4±0,5	14,8±0,5	12,9±0,6	10,7±0,4	16,5±0,4
Kurarinol	30,3±0,5	25,8±0,6	21,8±0,5	25,9±0,4	28,7±0,4
Kushenol H	>50	>50	>50	>50	>50
Kushenol K	>50	>50	>50	>50	>50
Trifolirhizine	16,3±0,5	24,9±0,7	15,0±0,4	37,8±0,3	21,0±0,4
Cisplatine	1,4±0,1	0,9±0,3	0,8±0,2	0,9±0,3	2,2±0,4

DA₅₀ est exprimé en µg/ml

XII.2. Travaux de RUF et al (62)

Ces auteurs ont montré que la prolifération de lignées cellulaires cancéreuses de foie humain (Hep G2) et de rat (FAO) est inhibée par des concentrations de 1 à 150µM de polyphénols du vin rouge. Les concentrations de 30µM à 50µM semblent plus efficaces.

Du reste, les concentrations supérieures à 50µM deviennent toxiques et modifient la viabilité des cellules

L'analyse du cycle cellulaire suggère que cette inhibition de la prolifération n'est pas due à une inhibition de la synthèse d'ADN mais plutôt à un blocage du cycle cellulaire.

Ces résultats viennent renforcer d'autres sur l'effet anti-prolifératif in vitro des flavonoïdes sur des lignées cellulaires tumorales. Cependant d'autres recherches sont nécessaires afin d'élucider les mécanismes en jeu.

XII.3. Travaux de RACKER

Des cellules cancéreuses induites par le virus Rous sarcoma étaient traitées en culture cellulaire par des flavonoïdes.(14)

RACKER, cité par HAVSTEEN (29) a trouvé que la pompe Na^+/K^+ ATPase des membranes des cellules avaient une très faible efficacité de translocation ionique, environ 10% de la valeur normale avant l'infection.

Il a conclu :

-la pompe défaillante monopolise l'approvisionnement disponible d'ATP, ce qui bloque les fonctions cellulaires et génère de grandes concentrations d'ATP et de phosphate inorganique.

-la pompe défaillante porte un résidu de phosphate sur une chaîne latérale de tyrosine alors que les pompes normales de Na-ATPase sont habituellement phosphorylées sur les chaînes latérales de sérine et de thréonine.

Après incubation de ces cellules avec des flavonoïdes, RACKER a constaté que l'ester phosphate sur la tyrosine a disparu, la pompe a retrouvé son efficacité normale et les cellules assument des propriétés normales.

Les enzymes qui catalysent la phosphorylation des amino acides sont des kinases.

Les flavonoïdes inhibent ces enzymes, ce qui explique leur action sur ce cancer. L'action des flavonoïdes sur les kinases serait due à la ressemblance structurale de l'adénosine et du noyau benzo- γ -pyrone hydroxylé ou glycosylé.

In vitro il a été observé une restauration de la fonction des Na^+/K^+ déficiente des cellules tumorales.(8)

XII.4.Travaux de FITZGERALD (14)

Ces recherches ont montré que les radicaux libres interviennent dans les mutations bactériennes et les modifications des cellules mammaires.

Ils aboutissent à l'idée que les radicaux libres jouent un rôle majeur dans l'initiation au cours de laquelle des agents physiques, chimiques ou biologiques produisent des dégâts irréversibles dans la structure d'ADN.

De leurs études il découle que les radicaux libres jouent un rôle important au cours du stade d'avancement de la genèse cancéreuse en provoquant des dommages irréversibles sur les cellules.

La prévention par les composés phénoliques de la prolifération de cellules a été démontrée dans plusieurs lignées cellules cancéreuses.

La quercétine est susceptible de supprimer la résistance aux médicaments des cellules tumorales.

Les flavonoïdes peuvent être des inducteurs potentiels de rupture de la structure d'ADN et de fragmentation de protéines pouvant être la cause de la mort des cellules tumorales.

Le mécanisme exact de l'effet anti-tumoral des flavonoïdes n'est pas encore parfaitement connu. On pense que les flavonoïdes peuvent inhiber la croissance des cellules malignes en effectuant des cheminements métaboliques divers comme l'activation d'enzymes, la synthèse de protéines, l'induction de protéines par choc thermique, le gel du cycle cellulaire, l'interaction sur des sites fixant les oestrogènes, l'induction d'ADN et de fragmentation de protéines et l'induction de la mort cellulaire.

On pense que les flavonoïdes affectent l'équilibre entre oxydant et antioxydant dans les cellules malignes ce qui éviterait les dégâts irréversibles et la mort de la cellule.

XII.5.Travaux de MANTHEY (49)

L'activité anti-proliférative des flavonoïdes de Citrus contre six cellules tumorales humaines a fait l'objet d'une attention particulière par ces auteurs.

Le fruit du Citrus contient de hautes concentrations de plusieurs classes de phénols qui sont : les hydroxycinnamates, les flavonoïdes glycosides et les flavones polyméthoxylés.

Ce dernier groupe se présente sans liaison glycosidique et peut inhiber la prolifération des tumeurs. C'est l'activité des flavones méthoxylées synthétiques qui est étudiée . Mais leur activité est plus faible que celle des flavones naturels.

Dans plusieurs cas, la IC₅₀ est obtenu en dessous de 10µM.

Les flavones hydroxylés et les flavanones aglycones ont une activité anti-proliférative mais celle des flavones est supérieure.

La glycosylation de ces composés supprime cette activité.

La forte activité anti-proliférative des flavones polyméthoxylés fait qu'on les utilise comme des agents anti-cancéreux humain.

XII.6. Travaux de LACOMBE et Coll. (46)

Ils ont montré que les isoflavones contenues dans le soja présentent des propriétés intéressantes pour la prévention de cancer.

Certains flavonoïdes présentent un effet inhibiteur vis-à-vis d'enzymes impliquées dans la prolifération cellulaire. En effet la génistéine est in vitro un inhibiteur de la tyrosine kinase. Elle semble inhiber aussi une ADN topo-isomérase.

Les tyrosines kinases (action au niveau des facteurs de croissance cellulaire) et les ADN topo-isomérases (action au niveau de la division cellulaire) jouent un rôle important dans la prolifération cellulaire.

L'action de la génistéine sur la limitation de la prolifération cellulaire serait aussi consécutive à d'autres mécanismes, notamment au niveau de la régulation du cycle cellulaire.

Les isoflavones agiraient donc de façon directe par inhibition d'enzyme impliquée dans la division cellulaire, action au niveau de la régulation du cycle cellulaire ou plus indirect (action anti-oxydante) sur la prolifération cellulaire au cours de la cancérogenèse.

Toutefois, pour les femmes ménopausées initialement atteintes d'un cancer du sein, la consommation d'une trop grande quantité d'isoflavones ne paraît pas

indiquée. En effet s'ils agissent de façon estrogen-like, ils peuvent accentuer le développement des cellules cancéreuses.

XIII. ACTIVITE DIURETIQUE (14)

En 1932 FUKA puis en 1936 NAKAMURA ont signalé le pouvoir diurétique de divers flavonoïdes.

PARIS et coll. ont mis en évidence l'action diurétique de la digitoflavone chez le chien.

BALANSARD et coll. ont montré l'injection par voie parentérale d'un décocté de *Combretum micranthum* (Combrétacées) provoque une diurèse qui porte sur l'élimination aqueuse et l'excrétion de l'urée et des chlorures.

Les principes chimiques responsables de cette diurèse sont le nitrate de potassium, les tanins et les flavonoïdes. Ces derniers sont capables de doubler ou de tripler le débit urinaire.

Le mécanisme biochimique de cette action reste à élucider.

XIV. ACTIVITE ANTI ULCEREUSE

L'hypolaetin-8-glucoside extrait de la *Sideritis mugronensis* a été comparé à la cimétidine sur la formation des lésions gastriques chez les rats d'expérience. Les deux substances exercent de fortes actions protectrices sur l'ulcère mais la cimétidine est plus active que les composés flavoniques avec une DA₅₀ (dose active pour 50% des lésions) de 24mg/kg.(73)

Ce sont des médecins hollandais qui sont les premiers à rapporter les effets favorables du suc de réglisse contre les ulcères gastriques.

Ils ont mis en évidence l'action anti-spasmodique du suc de réglisse sur l'intestin isolé de cobaye ou de lapin, son antagonisme vis-à-vis de l'histamine du chlorure de baryum et de l'acétylcholine.(60)

Ils montrèrent aussi son rôle préventif et curatif vis-à-vis de l'ulcère gastrique provoqué chez l'animal.

Ces propriétés furent confirmées en France par : VINCENT (1951-1954) puis PARIS et POINTET GUILLOT (1955-1958), ces derniers ont prouvé que l'activité antispasmodique et l'effet protecteur vis-à-vis de l'ulcère gastrique sont dus surtout aux flavonoïdes. (14)

En 1985, KONTUREX et coll. ont déterminé l'effet de protection gastrique du méciadanol qui est un flavonoïde synthétique inhibiteur de l'histidine décarboxylase.

Ils montrent que le meciadanol peut prévenir les ulcérations dues à l'aspirine mais il faut une administration à long terme du produit. Alors que pour les lésions gastriques dues à l'éthanol, une seule dose (150mg/kg) administrée suffit pour les prévenir après 30mn à une heure.

Le mécanisme de la protection n'est pas bien élucidé mais deux facteurs sont inclus : la sécrétion gastrique d'acide et la formation de prostaglandines.

Le meciadanol diminue la sécrétion gastrique d'acide du pylor mais n'influence pas les effets qu'on l'aspirine ou l'éthanol sur la prostaglandine GI2.

Le méciadanol a une action cytoprotecteur qui est attribué à une inhibition de la formation des prostaglandines. (40)

En 1986, ils ont synthétisé à partir du Sophoradin qui est isolé des racines de *Sophora sub prostata*, le solon [2'-carboxy méthoxy-4,4-bis-(3-méthyl-2-butenyoxo) chalcone]qui est un dérivé synthétique isoprenyl flavonoïde.

Il est administré par voie orale ou par voie intrapéritonéale à des rats. Il entraîne une inhibition dose-dépendante de l'ulcère gastrique produit par l'aspirine

acidifié. Ce flavonoïde est un gastroprotecteur de l'estomac contre la nécrose gastrique induite par l'éthanol administré par voie orale. Cet effet est dose-dépendante.

Cette protection diminue avec le temps et l'effet optimal est obtenu 60 mn à 90 mn après l'administration per os. (41)

Ils ont montré qu'aussi que le solon a un rôle potentiel dans la formation et le métabolisme des prostaglandines dans la muqueuse gastrique.

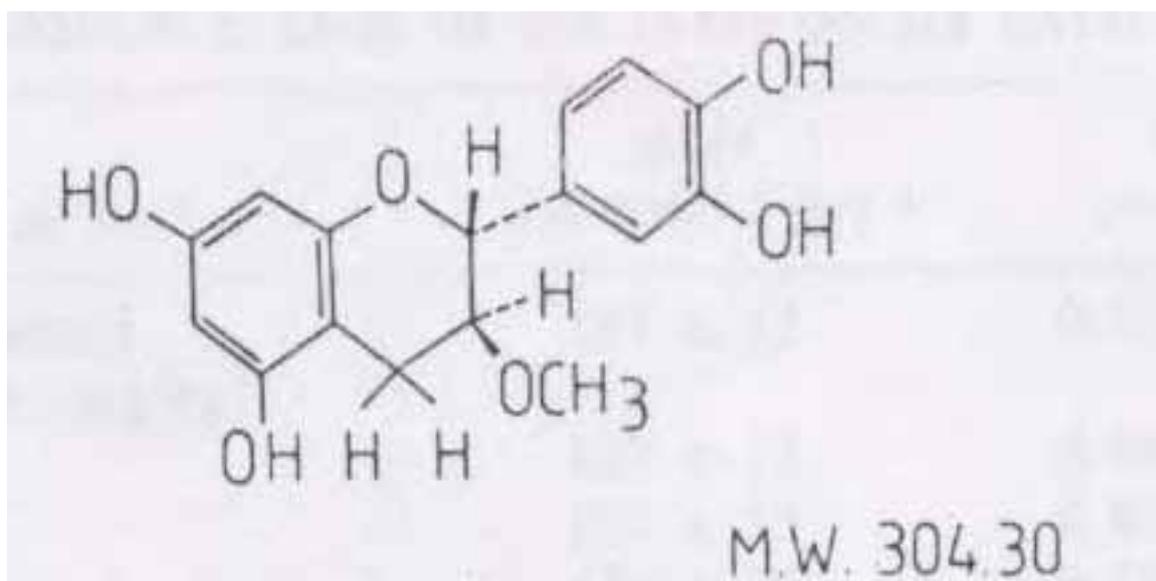


Figure 11 : Structure de la méciadanol(40)

XV. ACTIVITES ANTIBACTERIENNES ET ANTIFONGIQUES

XV.1. Activité antibactérienne

POWERS a étudié en 1964 l'activité antibactérienne de 24 anthocyanines, leucoanthocyanins contre *Salmonella typosa*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella paradysenteriae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus casei*, *Proteus vulgaris*, *Aerobacter aerogene*.(28)

Ils inhibent la reproduction et la respiration de ces bactéries à une concentration de 2 μ Moles en présence du glucose dans le milieu. S'il y a absence de glucose dans le milieu, les flavonoïdes sont métabolisés.(38)

Dans sa thèse, SENE B. a montré que les flavonoïdes de *Combretum micranthum G Don* ont une activité antibactérienne sur les staphylocoques, les streptocoques et sur *Entamoeba coli*.(66)

XV.2. Activité anti-fongique

MIZOBUCHI ET SATO (53) ont étudié l'activité inhibitrice des flavonoïdes contenus dans la résine de *Humulus lupulus L.* sur la croissance de quelques champignons parasites de l'homme.

Ils ont fait la comparaison de l'activité de ces composés avec celle de la griséofulvine.

Le tableau 5 donne les concentrations minimales inhibitrices de chaque substance testée.

L'6-isopentenylnaringénine et le xanthohumol (3' isopentenyl-6-méthoxychalcone) présentent des activités antifongiques supérieures à celles de la griséofulvine sur le genre *Trychophyton*, et des activités non négligeables sur *Mucor rouxianus*.

Cependant, l'isoxanthohumol (flavanone correspondant au xanthohumol) n'a qu'une faible activité sur le genre Trichophyton.

La comparaison des activités du 6-isopentenyl, de l'isoxanthohumol, du Sophora flavanone B (8-isopentenylnaringénine) et du naringénine permet de dire que :

- le groupement isopentenyl dans la molécule de naringénine augmente l'activité antifongique sur les germes Trichophyton et Mucor.

- l'addition du groupement méthoxy en 5 diminue l'activité.

Le 6-isopentenyl naringénine est plus actif que le 8-isopentenyl naringénine sur le genre Trychophyton, alors que le 8-isopentenyl naringénine est plus actif que le 6-isopentenyl naringénine sur les genres Fusarium et Mucor.

Tous les flavonoïdes étudiés présentent une faible activité vis-à-vis de Candida albicans.

Tableau 5 : Activité anti-fongique de quelques flavonoïdes extraits de *Humulus lupulus L.*(53)

Champignons testés	Concentrations Minimales Inhibitrices ou CMI (µg/ml)					
	6-Isopentenyl-naringénine	Xanthohumol	Isoxantho-humol	Sophora - flavanoneB	Naringénine	Griséfulvine
Trichophytonmentagrophytes	3,13	3,13	200	6,25	200	6,25
Trichophyton rubrum	3,13	3,13	>200*	12,5	>200	6,25
Candida albicans	>200	>200	>200	>200	>200	>20
Fusarium oxysporum	>200	>200	>200	>200	>200	>200
Mucor rouxianus	50	50	>200	12,5	100	>200

* > CMI est supérieure à 200µg/ml

XVI. ACTIVITES ANTIVIRALES

Ces dernières années, beaucoup d'auteurs ont effectué des travaux concernant cette activité des flavonoïdes.

XVI.1. Travaux de TSCUCHIYA et coll.(14)(71)

Ces auteurs ont testé une soixantaine de ces substances diversement substituées sur trois espèces de virus.

D'après eux, les flavonoïdes se sont montrés inactifs sur le virus de l'herpès simplex et le virus de l'influenza.

Par contre une dizaine de ces pigments présentent une bonne action antivirale sur le rhinovirus « in-vitro ».

Ces substances et leur dose minimale active sur le rhinovirus sont consignées dans tableau 6.

Une comparaison des activités des flavonoïdes testés indique que les groupements 3-méthoxy et 5-hydroxy dans le squelette flavone sont nécessaires pour l'activité anti-virale sur le rhinovirus.

➤ -Mécanisme

Cette action antivirale des flavonoïdes pourrait s'expliquer par l'action de ces substances sur la H^+ -ATPase et peut être aussi sur la phosphatase A_2 .

En effet, une infection virale reste apparemment anodine jusqu'à ce que la couche de protéine entourant l'acide nucléique du virus soit ôtée par la digestion lysosomale et, cette fusion doit être aidée par une H^+ -ATPase et peut l'être aussi par la phosphatase A_2 .

La première enzyme active probablement la cathepsine en faisant entrer les protons et la deuxième peut affaiblir la membrane lysosomale.

Tous ces deux enzymes sont inhibées par des flavonoïdes et les composés semblables.

L'action des flavonoïdes sur le rhinovirus peut être utilisée avec succès dans le traitement du rhume infectieux.

Tableau 6 : Activités anti rhinovirus de quelques flavonoïdes « in-vitro »(71)

Flavonoïdes	Dose Minimale Active (µg/ml)
Axillarine	0,63
Chrysoplénol B	0,08
Chrysoplénol C	1,25
Chrysoplénol D	0,08
Isoramnétol	2,25
Kaempférol	2,25

Remarque : -Chrysoplénol B = 5,4'-dihydroxy 3,6,7,3' tétraméthoxy-flavone.

-Chrysoplénol C = 5,6,4'-trihydroxy 3,7,3' triméthoxy-flavone.

-Chrysoplénol D = 5,3',4'-trihydroxy 3,6,7 triméthoxy-flavone

XVI.2. Travaux de XY HONG-XI et coll. (76)

Leurs travaux abondent dans le sens de la recherche de l'activité inhibitrice des produits polyphénoliques sur la HIV-1-protéase.

L'essai a été réalisé avec 29 flavonoïdes et 6 tanins hydrosolubles en s'appuyant sur la méthode de fluorescence et la chromatographie liquide haute performance (HPLC) .

Parmi les flavonoïdes on a : les flavones, les flavanones, les flavonols, les catéchols et les chalcones.

Ainsi les flavonols se sont révélés les plus actifs tandis que les flavanones et les catéchols ont présenté une activité plus faible.

La quercétine est apparue comme étant le plus puissant inhibiteur de l'enzyme cible avec un taux d'inhibition IC_{50} de 58,8 μ M. La butéine et la lutéoline suivent avec des activités modérées.

XVI.3. Travaux de SANCHEZ et coll.(63)

Ces études récentes montrent les effets antiviraux des flavonoïdes.

On a l'action antireplicative et d'inactivation directe observée avec la quercétine, la procyanidine et la pélargonidine contre le virus de l'herpès (HSV).

L'action prohibitive d'isoscutellareine (extrait de *Scutellaria baicalensis*).

L'effet virucide de la quercétine contre le HSV₁, para influenza virus type 3 (Pf-3) et Sindbis virus.

Dans ces travaux, les auteurs analysent les effets antiviraux des flavonoïdes extraits des plantes mexicaines que sont *Téphrosia madrensis*, *Téphrosia crassifolia* et *Téphrosia viridiflora*.

Plusieurs études antérieures ont montré que ces espèces ont des propriétés anticancéreuses, insecticides, etc...

Ce genre *Tephrosia* contient des flavonoïdes dioxygénés tels que :le glabranine, le 7-O- méthyl glabranine, l'hildgardtol A et le méthyl hildgardtol A .(Voir fig 12)

Le glabranine et le 7-O-méthyl glabranine sont les premiers isolés.

Dans l'étude ces deux flavonoïdes ont des effets prohibitifs sur la reproduction du virus de la dengue tandis que le méthyl hildgardtol A a un effet bas.

L'hilgardtol A et l'élongatine n'ont aucun effet sur la croissance virale.

Certains de ces flavonoïdes inhibent aussi la prolifération de la cellule hôte.

➤ *-RESULTATS*

-L'effet des flavonoïdes sur la croissance de cellule

La cytotoxicité des cinq flavonoïdes est déterminé sur les LLC-MK2 en utilisant des concentrations différentes.

Les dommages des cellules sont vérifiés en mesurant l'incorporation de la^[3H]-thymidine et l'exclusion du bleu trypan.

La cytotoxicité 50% est obtenue avec les concentrations suivantes: 26µM pour le méthyl hildgartol A, 50µM pour l'élongatine et 21µM pour l'hildgartol A. Le méthyl-glabranine et le glabranine ne sont pas cytotoxiques même à la concentration la plus élevée utilisée dans cette étude: 50µM.

Quand ils déterminent la viabilité par le bleu trypan des cellules LLC-MK2, ils trouvent que les flavonoïdes ne sont pas cytotoxiques.

L'hildgartol A en dessous de 12,5µM n'a aucune inhibition sur la croissance des cellules.

-L'effet des flavonoïdes sur le virus de la dengue.

Seul le glabranine et la 7-O-méthyl glabranine ont une action inhibitrice significative.

La méthyl hildggartol a un effet modéré

L'hildgartol A et l'élongatine n'ont pas d'effets.

➤ *-CONCLUSION*

Le glabranine peut entraîner une diminution de la formation de la plaque en fonction de la concentration.

Les flavonoïdes interviennent sur les procédés biochimiques impliqués dans la reproduction intracellulaire du virus.

La méthyl hildgartol A a un effet inhibiteur bas sur la multiplication du virus de la dengue cependant cette activité antivirale est tempérée par la toxicité du composé.

Les flavonoïdes inhibent la reproduction virale de la DNA synthétase virale, avec SP303, on a une forte activité contre le virus de l'herpès (HSV₁ et HSV₂) .

On a déjà observé une puissante activité anti-HIV des flavonoïdes tels que : la baicaleine, la quercétine, la myricétine. Ces flavonoïdes ont une activité inhibitrice sur la transcriptase reverse et la DNA ou la RNA polymérase.

Ces expériences ont montré que la glabranine et la méthyl glabranine inhibent la reproduction virale du virus de la dengue. Ceci survient après la pénétration dans la cellule, ce qui est conséquent avec le mode d'action des flavonoïdes antivirales étudiées.

Avec l'absence de prophylaxie et de traitement spécifique pour guérir cette maladie, les flavonoïdes qui ont une activité prohibitive sur la reproduction du virus de la dengue, offrent une alternative potentiellement acceptable comme une thérapie pour cette infection.

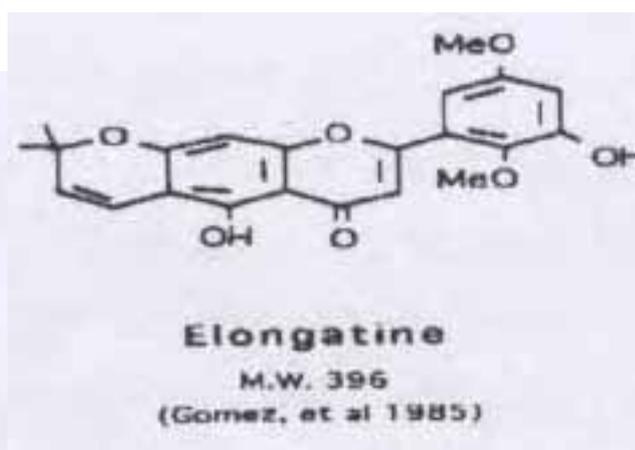
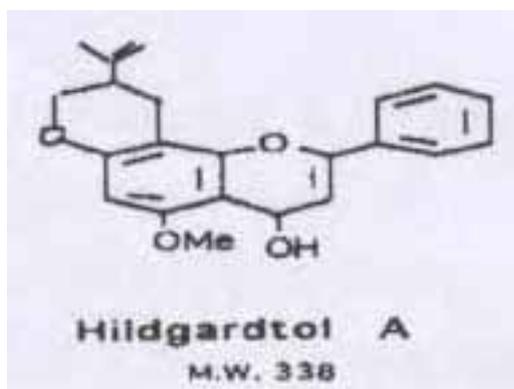
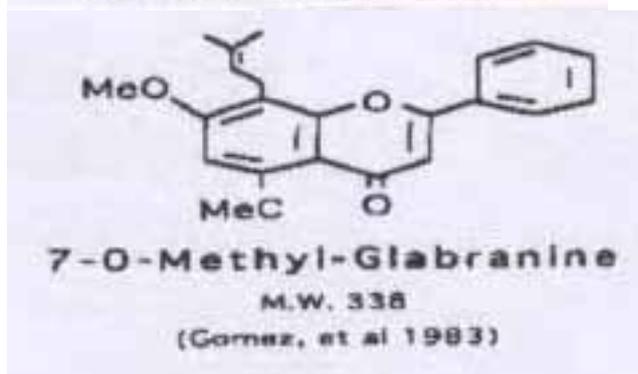
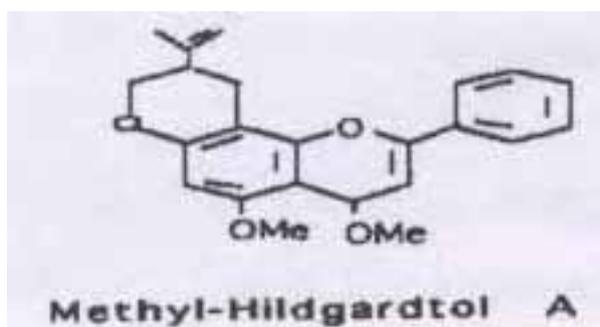
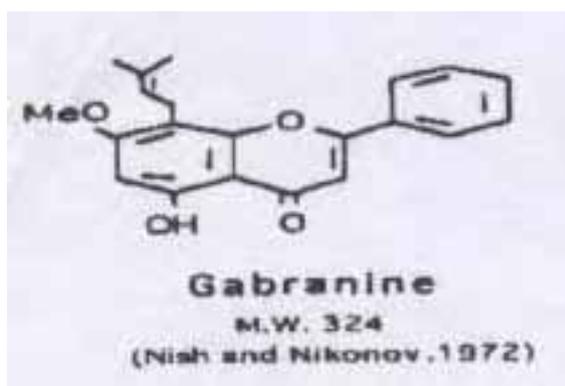


Figure 13: Structure des flavonoïdes isolés du genre *Tephrosia* (63)

XVI.4. Travaux de EDEAS et LINDENBAUM (16)

Beaucoup d'études ont retenu que les espèces d'oxygènes réactives sont fortement impliquées dans la pathogénie de l'HIV.

Au début de la maladie on a de faibles niveaux plasmatiques d'antioxydants qui diminuent au fur et à mesure que la maladie progresse.

On a des niveaux sériques élevés de produits de peroxydation lipidique dans le plasma des patients infectés par l'HIV.

Ces auteurs ont montré que divers antioxydants (dismutase superoxyde, tocophérol) bloquent l'expression du SIDA in vitro et ex vivo et que les flavonoïdes et les composés polyphénoliques empêchent jusqu'à 80 % de la réplique du SIDA, et diminuent la consommation de glutathion cellulaire.

L'étude a porté sur la protéine centrale de l'HIV : l'antigène p24 .

-Ligne cellulaire U1

La ligne cellulaire U1 provient de cellules U937 promonocytes chroniques infectées par HIV-1 et ayant survécu à une infection aiguë. Les cellules sont cultivées dans un environnement de CO₂ avec 5 % d'humidité, à 37°C, dans du RPMI 1640 avec ajout de 10 % sérum fœtal de veau, de L-glutamine et de pénicilline-streptomycine.

Les cellules U1 (3×10^5 U1) sont prétraitées, avec ou sans produit pendant une heure. Ensuite 100U/ml de recombinant TNF alpha sont appliqués à chaque puit. Après une incubation de 24 ou 48 heures, le milieu a été collecté et on y a recherché le niveau d'antigène gap p24. Toutes les expériences ont été réalisées trois fois. La survie des cellules a été déterminée par l'exclusion du bleu trypan.

-Propagation de l'HIV dans les cellules mononucléaires périphériques du sang (PBMCs) activées avec PHA et IL2

Les cellules PBMC obtenues de donneurs séronégatifs à l'HIV sont isolées par la sédimentation de densité Ficoll-Hypaque et incubées à une densité de cellules 2×10^6 dans du RPMI 1640, avec ajout de 10 % de sérum fœtal désactivé de veau, 3mg /ml de PHA et 5% vol /vol d'interleukine 2. Après 48 heures, les cellules ont été lavées et cultivées avec un nombre égal de cellules PBMC obtenues de patients infectés par le HIV-1, selon les mêmes conditions de culture, avec une concentration totale cellulaire de 2×10^5 cellules /ml dans le milieu complet et incubées avec ou sans produits. Les surnageants de co-cultures sont analysés pour y repérer les antigènes gag p24, en comparaison avec des co-cultures non-traitées, après des périodes de cultures variées (5,7,10 et 13 jours) ;

-Infection HIV de macrophages dérivés de monocytes (MDM)

Les monocytes ont été isolés des cellules saines PBMC par une décantation centrifuge à contre-courant. Puis ils ont été cultivés pendant 5 jours dans un milieu 1640 RPMI complet par 10% de sérum fœtal de veau inactivé, du L-glutamine et de la pénicilline-sterptomycine. Cette procédure permet une différenciation des monocytes et produit une sensibilité maximale à l'infection. La présence d'antigène de la membrane CD64, CD4, CD 11B et MAXI a été recherchée par la cytométrie en écoulement. Cinq jours après, 2×10^6 cellules ont été lavées dans sel tamponné au phosphate (PBS) et infectées pendant 3 heures avec des cellules Ba-L HIV-1 (cellules 10 TCID 50 / 10^6). Ensuite, le milieu enlevé et remplacé deux fois par semaine par un milieu complet frais.

A la suite d'une incubation de 7 et de 14 jours, le milieu de culture fut collecté pour y rechercher le niveau d'antigènes gag p24. On a ajouté des polyphénols pendant la période pré-infection (24 heures) et après l'infection.

➤ *-RESULTATS (Voir Tableau 7)*

➤ *CONCLUSION*

-L'inhibition du HIV est plus importante après traitement au férulate d'éthyle qu'après traitement à l'acide férulique.

L'association du férulate d'éthyle et du succinyl-tocophérol (O-tocophérol succinyle O-éthyle férulate) accroît l'inhibition du HIV(jusqu'à 30 %), inhibe la lipopéroxydation cellulaire et prévient la consommation du glutathion cellulaire.

-La lipophilie augmente l'inhibition du HIV. En effet le férulate d'éthyle de est plus lipophile que l'acide férulique, l' O-tocophérol succinyl-O-éthyle férulate est plus lipophile que le succinyl- tocophérole et le férulate d'éthyle.

-La curcumine (deux acides féruliques) inhibent l'expression du HIV mieux que l'acide férulique.

-L'association de flavonoïdes ou d'autres destructeurs de radicaux libres avec des antiviraux pourrait offrir une nouvelle approche thérapeutique.

-Cette polythérapie, si elle débute tôt après l'infection, pourrait prolonger la période de latence et limiter l'émergence de souches virales résistantes aux médicaments.

Tableau 7 : Effets des polyphénols et des flavonoïdes à 10 μ m sur l'expression du HIV-1 (16)

Molécules	Pourcentage d'inhibition (%)		
	Cellules U 1	PBMCs	MDM
Acide férulique	12 \pm 4	45 \pm 4	46 \pm 5
Acide gallique	17 \pm 3	35 \pm 5	30 \pm 6
Acide caféique	48 \pm 10	55 \pm 9	65 \pm 5
curcumine	38 \pm 5	70 \pm 7	80 \pm 5
Ethyle férulique	19 \pm 5	65 \pm 3	70 \pm 9
Ethyle gallique	25 \pm 2	54 \pm 5	35 \pm 3
Vit.E-férulate	65 \pm 8	80 \pm 7	80 \pm 9
SOD phénol	78 \pm 8	88 \pm 9	90 \pm 7

CHAPITRE II :

METABOLISME ET TOXICITE DES FLAVONOIDES

I. METABOLISME DES FLAVONOIDES

La reconnaissance inégale des flavonoïdes sur le plan thérapeutique vient en grande partie du manque d'informations dont on dispose sur leur métabolisme.

Le métabolisme n'est pas totalement connu chez l'homme, la plupart des études publiées sont faites sur des modèles animaux à des doses supra thérapeutiques.

D'après KUHNAU (43), après ingestion orale, les flavonoïdes sont dégradés par la flore intestinale.

-Les flavanones et les flavones en acide phényl propionique puis hydroxylés et méthylés ;

-Les flavonols en acide phényl valérique et en acide benzoïque.

Un faible pourcentage est absorbé intact (pourcentage chiffré à 20% pour les flavonols).

Les flavonoïdes hydroxylés en 5,7,3',4' sont plus facilement dégradés par l'intestin.

Le groupement OH des flavonols induit une plus grande dégradation intestinale. La méthylation des groupes OH, soit naturelle, soit obtenue artificiellement, inhibe la dégradation intestinale.

Concernant la fraction absorbée, elle est excrétée en grande partie inchangée par le rein ; une très faible quantité est métabolisée par le foie avec excrétion biliaire de dérivés glucuro conjugués.

LACOMBE et coll.(46) ont étudié le métabolisme des isoflavones.

D'après eux, après leur ingestion, les isoflavones conjuguées sont hydrolysées par des enzymes de la flore intestinale et sous pH acide dans l'estomac.

Elles sont absorbées au niveau de l'intestin grêle et probablement du côlon sous forme déconjugée (aglucones).

La dégradation des isoflavones par les bactéries intestinales génère différents métabolites.

La génistéine produit le 6'-hydroxy-O-desméthylangolésine, la daidzéine produit soit la O-desméthylangolésine (O-DMA) soit l'équol.

Ces métabolites sont excrétés dans la bile ou l'urine, après une excrétion dans la bile, les isoflavones peuvent être hydrolysées une nouvelle fois au niveau du tractus intestinal, métabolisées et réabsorbées grâce à la circulation entéro-hépatique.

La biodisponibilité de la daidzéine est supérieure à celle de la génistéine.

Les isoflavones conjugués sont moins biodisponibles que leurs aglycones ceci à cause de leur caractère hydrophile plus marqué et de leur poids moléculaire plus important.

D'après DAOUDA M (14), les flavonoïdes après être métabolisés au niveau du foie, leurs métabolites, le 3,5-dihydroxy-phényl-acétate et le 3-hydroxy-phényl-acétate sont retrouvés dans les urines donc aucun résidu de flavonoïdes ne reste dans l'organisme.(4)

II. TOXICITE

Plusieurs essais ont été faits sur la toxicité des flavonoïdes.

Ces essais ont montré que :

-L'administration d'un gramme de rutine solubilisé par le carbonate de sodium par voie intraveineuse ou deux grammes par voie orale à un chien est sans conséquences toxiques.(75)

-L'injection par voie intra-péritonéale de 0,5 grammes de rutoside/kg n'a pas de toxicité chez le cobaye.

-L'injection de 15 grammes d'hespéridine méthylchalcone est sans toxicité chez l'homme. (29)

Cependant certains auteurs ont montré l'existence d'une génotoxicité, d'une mutagénicité et d'une carcinogénicité.

II.1. Génotoxicité

Les premières études démontrant la génotoxicité des flavonoïdes in-vitro ont été faites en 1970.

MAC GREGOR (48) ont noté que la quercétine (3,3,'4',5,7-pentahydroxyflavone) et le kaempférol (3,4,'5,7-tétrahydroxyflavone) sont mutagènes contre Salmonella typhi murium variété TA98 et TA100.

L'étude faite sur la relation structure-activité a montré qu'on a au moins deux classes de flavones mutagènes. Une première classe ayant une activité élevée sur les deux variétés de germes, exige une oxydation initiale du groupe hydroxyle en position ortho du noyau B.

Les composés actifs de ce groupe sont ceux ayant une substitution, un groupe OH en position 5 et 7 comme la quercétine et le kaempférol.

La deuxième classe est active sur la variété TA100 mais presque inactive sur la variété TA98, l'activité dépend des facteurs cytosoliques et nécessite un cofacteur nucléotide pyridine et l'étude de la relation structure-activité montre que le noyau B n'est pas directement exigé dans l'activation mutagénique.

Les composés les plus actives dans cette classe sont : 5,7,8 hydroxy ou méthoxy flavone, parmi lesquels on peut citer : le norwogonin (5,7,8-trihydroxyflavone), la sexangularetine (3,4',5,7-tétrahydroxy-8-méthoxyflavone), et la limocitrine (3,4',5,7 tétrahydroxy-3', 8 diméthoxyflavone).

La quercétine et les flavones apparentés entraînent au niveau des cellules des mammifères des mutations, des aberrations chromosomiques, des cassures du brin d'ADN et de faibles transformations cellulaires.

Bien qu'in-vitro les effets génotoxiques sont obtenus chez plusieurs types de cellules des mammifères y compris celles humaines, à une concentration supérieure ou égale à 10^{-5} M, les effets génotoxiques in-vivo sont obtenus avec des doses élevées par voie parentérale.

La quercétine, les autres flavonols et leurs glycosides sont généralement responsables de la toxicité in-vivo des mammifères. Ces substances occupent une grande place dans les effets biologiques incluant la génotoxicité des cellules in-vitro exposées à des concentrations supérieures 10^{-5} M.

D'après HARBONE (28) c'est en 1972, qu' OGISO et coll. ont isolé deux macrocycliques flavonoïdes glycosides macroliques : poriolide et isoporiolide de *Leucothoe keiskei* qui ont une DL_{50} égale à 1mg/kg, quand on les injecte par voie intraveineuse chez les rats ; en 1964, NAKAJIMA et en 1971, FUKAMI ont vérifié que la roténoïde a une faible toxicité chez les mammifères ($DL_{50}=3g/kg$ chez les lapins), mais est un inhibiteur potentiel de l'oxydation mitochondrial des insectes et des poissons à 1µg.

En 1948, CHARI et SESHADRI ont trouvé que la chrysin (5,7-dihydroxy-flavone) et la galangine (3,5,7-trihydroxy-flavone) sont considérablement toxiques pour les poissons et que les flavones ayant des groupements hydroxyles sont légèrement toxiques, et ANJANEXULU et RAMACHANDRAROW ont découvert que les flavones et les isoflavones sont toxiques pour les poissons.

La méthylation de ces groupements hydroxyl augmentent cette toxicité.

Cependant, il est généralement admis que les flavonoïdes sont mutagènes dans le test de AMES, mais leur activité carcinogène chez les animaux d'expérience est encore discutée.

II.2. Carcinogénicité

Le potentiel carcinogénique de la quercétine est étudié plus profondément dans la génotoxicité in-vivo.

Bien que la majorité des études rapporte que l'effet carcinogénique provient d'une très grande consommation de flavones, deux rapports provenant d'un laboratoire montrent une induction tumorale chez des rats nourris d'un aliment contenant la quercétine.

PAMAKCU et coll. (56) ont montré en 1980, l'apparition fréquente d'une tumeur intestinale et d'une faible fréquence d'une tumeur de la vessie chez des rats norvégiens nourris d'un aliment contenant 0,1% de quercétine pendant un an.

ERTURK et coll.(17) ont trouvé en 1984 une induction d'une tumeur hépatique chez des rats Sprague Dawley et Fischer 344 qui recevaient 2%de quercétine ou de rutine dans leur alimentation pendant deux ans.

D'autres chercheurs n'ont pas pu trouver ces effets carcinogènes sur des rats ou d'autres espèces.

De même que les études de PAMUKCU et coll. n'ont pas pu être reproduite avec la même composition en quercétine et la variété de rats utilisée par l'étude originale.(56)

D'autres auteurs ont eu des résultats négatifs avec des doses de quercétine supérieures à celles utilisées par PAMAUKCU et coll.

Aucun effet carcinogène dû aux flavonoïdes n'est observé chez l'homme. Cependant les données existantes ne permettent pas de conclusions définitives à propos des risques humains dus aux flavonoïdes consommés.

Sur une centaine de flavones glycosides présents dans l'alimentation de l'homme, seule la quercétine et ses quelques dérivés ont une génotoxicité et une carcinogénicité chez les mammifères.(48)

On a beaucoup d'études sur cette activité génotoxique de la quercétine mais son mécanisme in vitro n'est pas bien élucidé pour permettre des mesures in-vivo des lésions cellulaires spécifiques, ce qui empêche des conclusions définitives.

De même que la flore intestinale joue un rôle important dans le métabolisme des flavonoïdes, alors que l'homme n'a pas la même flore que les rongeurs utilisés.

La toxicité des flavonoïdes est effective chez les insectes et les poissons mais elle reste non élucidée chez l'homme qui en ingère quotidiennement avec la ration alimentaire.

CHAPITRE III :

QUELQUES PLANTES A FLAVONOIDES UTILISEES EN PHYTOTHERAPIE

I -*Combretum micranthum* (38)(66)

Il appartient à la famille des Combrétacées.

Le Kinkéliba est un arbuste buissonnant ou sarmenteux à rameaux brun-rougeâtres pouvant atteindre 15 à 20 cm en enlaçant les branches des arbres.

Les feuilles sont opposées, ovales, acuminées au sommet avec cinq paires de nervures, pétiolées de 2 à 5 mm, limbe couvert d'écailles rougeâtres à la face inférieure ainsi que les pétioles et les jeunes rameaux. Il est très répandu de la Casamance au fleuve Sénégal. Il forme des peuplements sur les plateaux de Thiès.

Il est inscrit au Codex français 1937.

Les éléments chimiques de la drogue sont :

-des sels minéraux : chlorures, phosphates, potassium, etc...

-des acides organiques non phénoliques (l'acide malique, l'acide tartrique...)
et les acides phénoliques libres et combinés

-des flavonoïdes : la vitexine, l'isovitexine, l'homoorientine et l'orientine

-des tanins catéchiques et des catéchols

-des substances glucidiques

-des substances alcaloïdiques

En phytothérapie, l'action diurétique et cholagogue de la drogue est utilisée depuis longtemps.

En 1942, PARIS a vérifié ces actions par fistule du cholédoque et de l'uretère du chien.

BALANSARD et coll. ont conclu que chez le lapin, la diurèse provoquée par le décocté de feuilles porte, non seulement sur l'élimination de l'eau, mais encore sur celle des chlorures et de l'urée et cela avec un certain retard.

Ceci permet d'admettre en plus du facteur rénal on a le foie et les autres tissus qui interviennent dans ce mécanisme. Ce qui amène ces auteurs à classer la drogue dans les diurétiques tissulaires et hépato-rénaux.

Les feuilles et l'extrait fluide possèdent des propriétés antibactériennes vis-à-vis du staphylocoque, du streptocoque et de l'Entamoeba coli.

Les extraits aqueux des racines de l'espèce nigériane ont un pouvoir antibiotique contre des organismes à Gram + et à Gram -.

II- Viola tricolor (22)

La pensée sauvage appartient à la famille des Violacées. C'est une plante herbacée, à tige anguleuse, simple ou rameuse.

Ses feuilles sont dentées, plus longues que larges, les stipules profondément divisées en 3 à 8 lobes très étroits.

Ses fleurs solitaires, à l'extrémité d'un long pédoncule, sont irrégulières, composées de 5 sépales verts.

L'herbe contient une saponine, des tanins, des sels de magnésium et de calcium du mucilage mais surtout une substance colorante jaune glucosidique, la violaquercitine (violaquercitroside) dédoublable en quercétol, rhamnose, glucose.

On a aussi isolé : la violaxanthine, la mutatoxanthine (isomère de la flavoxanthine mais n'ayant pas le même spectre d'absorption).

Les fleurs contiennent aussi du quercétroside.

La variété bleu-violet contient une anthocyane glucosidique : le violanoside

La plante améliore l'élimination du chlore urinaire.

Elle a été recommandée dans diverses affections cutanées : eczéma, impétigo, dans les affections rhumatismales d'origine arthritique, dans les dermatoses d'origine neuro-arthritique, dans l'acné.

III - Soja hispida (2)

C'est une plante appartenant à la famille des Papillonacées.

Le soja est un aliment très populaire en Asie, qui contient des éléments actifs très intéressants : des protéines, des isoflavones, des saponines, des phytostérols.

Les isoflavones présents dans le soja sont principalement la génistéine et la daidzéine. Ils ont subi d'intenses recherches de la part des scientifiques pour leur pouvoir antioxydant et phytoœstrogène.

Les phytoœstrogènes incluant les isoflavones agissent comme des oestrogènes faibles, faisant la concurrence avec les oestrogènes de l'organisme.

Des chercheurs ont découvert que les isoflavones bloquent l'enzyme testostérone 5- α -réductase dans la prostate et peut aider à prévenir l'hypertrophie et le cancer de la prostate.

Les aliments riches en isoflavones maintiennent la santé de la prostate en bloquant la production de la testostérone.

Ces isoflavones contribuent à lutter contre l'ostéoporose chez les femmes ménopausées et semblent protéger contre le cancer et les troubles cardiovasculaires.

En cosmétologie, les isoflavones sont considérées comme anti-âge capables de redonner fermeté et élasticité à la peau.

IV- Ginkgo biloba (77)

Le ginkgo est le seul représentant de sa famille et de son genre : la famille des Ginkgoaceae. Originaire d'Orient, il est cultivé comme ornemental. C'est une espèce dioïque, caractérisée par des feuilles à limbe bilobé, innervé dichotomiquement, et par des graines mal-odorantes à arille pulpeux issues d'un appareil reproducteur femelle très particulier.

La drogue est constituée par les feuilles qui renferment divers groupes de composés.

- Des flavonoïdes : dérivés du quercétol, du kampférol, et de l'isorhamnétol.

- Des biflavonoïdes du groupe de l'amentoflavone : ginkgétine, isoginkgétine et bilobétol.

- Des proanthocyanidols : oligomères du delphinidol et du cyanidol.

- Des composés terpéniques lactoniques polycycliques : ginkgolides A, B, C et bilobalide.

L'expérimentation chez l'animal montre que l'extrait de ginkgo biloba agit sur la circulation à tous les niveaux, augmente l'irrigation cellulaire et diminue le risque de thrombose.

L'extrait est un piègeur de radicaux libres, il inhibe la peroxydation lipidique des membranes, stimule la synthèse des eicosanoïdes. Il renforce la régulation vasomotrice adrénergique, active certaines fonctions endothéliales et inhibe l'agrégation plaquettaire (en partie par stimulation de la libération de PGI₂).

Le ginkgolide B est un inhibiteur du Platelet Activating Factor (PAF)-acether, il inhibe la fixation de ce dernier sur son récepteur plaquettaire.

Ses indications actuelles sont :

-Dans les troubles liées aux désordres vasculaires avec réaction inflammatoire : artérites et artériopathies chroniques, crise hémorroïdaire, phlébite, suite de sclérose veineuse, pour soulager l'insuffisance veinolymphatique.

-Pour améliorer la circulation et l'oxygénation cérébrales : déficit intellectuel du sujet âgé, troubles de l'oreille interne.

-Pour prévoir le vieillissement général de l'organisme, ralentir la dégénérescence des cellules, des tissus et des organes.

-C'est un antioxydant plus puissant que la vitamine E. Les radicaux libres étant impliqués dans la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans les problèmes de la dégénérescence de la rétine, ce qui explique en partie l'effet bénéfique du ginkgo dans ces affections.

V- *Ribes nigrum* (12)

Appartenant à la famille des Saxifragacées, il est appelé aussi groseillier noir, c'est un arbuste buissonnant et odorant cultivé dans les pays tempérés pour ses fruits mais aussi ses bourgeons. Il est caractérisé par des feuilles à 3 à 5 lobes dont la face inférieure plus pâle est parsemée de glandes sécrétrices de couleur jaunâtre.

Les fleurs rouges sont groupées en grappes pendantes, ont un calice velu plus long que la corolle.

Le fruit associé en grappe est une baie noire qui porte les restes du calice.

Le fruit contient 10 à 15% de sucres, des acides organiques, des hétérosides de flavanol, des anthocyanosides.

Les feuilles renferment un peu d'huile essentielle, de nombreux flavonoïdes et des prodelphinidols.

On note aussi une présence d'acide diterpénique, d'acide gamma-linolénique.

En phytothérapie, ce sont surtout ses feuilles riches en flavonoïdes (hyperosides, rhamnoglucosides du quercétol) en proanthocyanidols, en vitamine C qui sont utilisées.

Les feuilles et les bourgeons auraient entre autre une activité anti-inflammatoire de cortisone-like. Les phytothérapeutes les prescrivent :

- Pour renforcer la résistance de l'organisme aux infections virales et bactériennes : grippe, infections des voies respiratoires, maladies virales infantiles, zona, herpes...

- Pour diminuer l'inflammation articulaire ou tendineuse dans l'arthrose, généralement en association avec d'autres traitements par les plantes.

- Pour lutter contre les phénomènes allergiques : asthme, urticaire.

- Dans la fatigue post infectieuse, notamment post grippale mais post chirurgicale et post radiothérapie.

VI - *Silybum marianum* ou Chardon marie (9)

C'est une plante bisannuelle luisante, marbrée de blanc à marge ondulée garnie de dents épineuses, appartenant à la famille des Asteraceae.

Il possède des fleurs pourpres tubuleuses.

La drogue est constituée par les fruits, les akènes noirs et luisants.

Les composants actifs des fruits sont des dihydro-flavonols : la silybine, la silydianine, la silychristine.

La silymarine (mélange des différents composés) lui confère ses propriétés hépatoprotectrices qui ont été étudiées chez l'animal.

Une protection vis-à-vis des effets nocifs de l'éthanol et du tétrachlorure de carbone a été mise en évidence.

La silymarine stimulerait l'ARN polymérase ADN dépendant et, indirectement, la synthèse protéique et la régénération du parenchyme hépatique.

Elle a aussi une action inhibitrice de la peroxydation des lipides et un effet stabilisateur de la membrane cellulaire.

Elle est donc proposée dans les troubles du foie (hépatites, cirrhoses...), comme un excellent sédatif dans les hypertensions et les tachycardies, dans certains migraines.

La silymarine est dépourvue de toxicité.

VII- *Crataegus oxyacantha* L. (34)

L'Aubépine appartient à la famille des Rosacées. C'est un arbuste épineux, avec de petites fleurs odorantes blanches ou rosées, très abondante en France.

Beaucoup d'études pharmacologiques effectuées essentiellement en Allemagne ont montré que l'Aubépine est un médicament cardio-vasculaire complet.

Récemment deux principes actifs majeurs ont été mis en évidence : l'hypéroside présent dans les fleurs et la vitexine majoritaire dans les feuilles.

Ces deux composés régularisent le rythme cardiaque en contrôlant les contractions du cœur et amplifie le flux sanguin coronaire par une action vasodilatatrice au niveau des coronaires.

C'est un léger hypertenseur.

La synergie de ses différents composants, lui confère par ailleurs une activité sédative du système nerveux central, assurant un effet notable dans les états de nervosité, d'anxiété et des troubles du sommeil associé à la passiflorine et la valériane.

VIII- *Passiflora incarnata* (51)

La passiflorine est native de l'Amérique et appartient à la famille des Passifloracées. Elle est aussi appelée « la fleur de la passion ». Ce sont ses teneurs élevées en alcaloïdes et en flavonoïdes, concentrées dans la partie aérienne qui lui confèrent ses propriétés sédatives.

Elle est composée aussi de C-hétérosides et du maltol.

Les récentes recherches tendent à démontrer que ce sont des flavonoïdes qui sont les éléments de la plante responsables de son action relaxante et anti-dépressive.

Elle détient des propriétés anti-spasmodiques et diminue la motilité de la souris et du rat.

La pharmacopée européenne recommande généralement des produits de passiflore contenant au moins 0,8% de flavonoïdes.

Elle est recommandée, toujours en Europe, dans les traitements anti-dépressifs et est souvent associée dans ce cas à la Valériane pour plus d'efficacité.

La passiflorine est utilisée en cas d'anxiété, de nervosité, de dystonie, neurovégétative, de troubles du sommeil.

Utilisée aux doses recommandées, sa consommation est sans danger, cependant on déconseille sa prise avec des médicaments antidépresseurs.

IX -*Camelia sinensis* (22)

Appelé aussi thé link, appartient à la famille des Ternstroemiacées. C'est une plante d'origine chinoise. Ces feuilles contiennent des quantités importantes de polyphénols.

Les flavonoïdes présents sont : le kaempférol, la quercétol et la myricétol.

Son pouvoir antioxydant est quatre fois plus élevé que celui de la vitamine C.

Un de ces constituants le gallate épigallocatechol-3 (EGCG) est 200 fois supérieure aux vertus antioxydantes de la vitamine E.

Ce sont les thés verts et les thés blancs qui sont les plus puissants.

Il est utilisé dans la prévention des maladies cardio-vasculaires, du cancer et des accidents vasculaires cérébraux.

Le thé a aussi une action stimulante, diurétique : c'est un lipolytique, un tonique.

X- *Glycyrrhiza glabra* (60)

La réglisse officinale est une plante vivace herbacée à feuilles alternes composées imparipennées, ovales obtuses appartenant à la famille des Papilionacées.

Les inflorescences sont des grappes allongées, dressées.

C'est une légumineuse à saponosides mais on note la présence des flavonoïdes dans ses racines qui sont responsables de son action anti-ulcéreuse et antispasmodique.

C'est en 1934 que des auteurs japonais séparèrent un hétéroside flavonique : le liquiritoside dont la génine la liquiritigénine est la dihydroxy-4'-7flavanone.

En 1954, PURI et SESHADRI ont isolé l'isoliquiritoside dont la génine est la trihydroxy-4'2', 4'chalcone.

Des médecins hollandais rapportèrent les premiers effets favorables du suc de réglisse contre les ulcères gastriques, l'action antispasmodique du suc de réglisse sur l'intestin isolé de cobaye ou de lapin, son antagoniste vis-à-vis de l'histamine, de l'acétylcholine et du chlorure de baryum.

Ils montrèrent aussi le rôle préventif et curatif de la réglisse vis-à-vis de l'ulcère gastrique provoqué chez l'animal.

Ces propriétés furent confirmées en France par VINCENT, PARIS et POINTET-GUILLOT et ils prouvèrent que ces propriétés sont dues aux flavonoïdes.

Elle est très utilisée contre les brûlures d'estomac, les gastrites, les ulcères gastriques dont elle arrête l'évolution.

XI- *Sarothamnus scoparius Koch (18)*

Le Genêt à balai appartient à la famille des Papilionacées. C'est un arbrisseau formant des buissons à rameaux dressés, anguleux, verts, glabres portant à la base des feuilles pétiolées et trifoliolées, et vers le sommet des feuilles simples et sessiles.

Les fleurs sont insérées par deux ou isolément à l'aisselle des feuilles.

Bien qu'étant une légumineuse à alcaloïdes, le Genêt est riche en flavonoïdes.

Ses fleurs sont inscrites à la pharmacopée française 9^e édition en 1949. Elles sont riches en flavonoïdes et utilisées comme diurétique à l'état amorphe. Le principal principe actif est le scoparoside, isolé d'abord des fleurs en 1958 puis dans les rameaux. C'est un C- hétéroside difficilement hydrolysable, portant une chaîne glycosyle en 8. La génine est le scoparol, éther méthylique en 3' de la lutéoline.

En 1956, FAUGERAS a montré qu'on a une présence de quatre flavonoïdes dans les organes.

Le genêt est employé comme diurétique.

XII- *Lespedeza capitata Michx* (59)

Originnaire des Etats Unis, c'est une plante vivace à racines ramifiées portant des feuilles alternes, subsessiles, trifololées appartenant à la famille des Papilionacées.

Le fruit est une gousse monosperme ovale aplatie.

Les rameaux feuillés renferment des flavonoïdes. Le principal pigment extrait est le lespécapitoside a été identifié ultérieurement à l'homoorientine.

C'est un C-hétéroside, non dédoublable en milieu acide ; la chaîne glycosyle serait fixée sur le carbone 6 de la lutéoline (ou tétra-hydroxy-5, 7, 3',4' flavone).

Le *Lespedeza capitata* est un antiurétique actif, propriété due aux flavonoïdes.

On utilise la teinture par voie buccale dans les néphrites, pour baisser le taux d'urée sanguine et pour prévenir des athéromes.

XIII- *Aesculus hippocastanum* (58)

Le marronnier d'Inde appartient à la famille des Hippocastanacées. Il puise ses origines dans les Balcans.

Le fruit est une capsule, épineuse loculicide, a une à trois graines.

On a la présence de saponosides triterpéniques dont le principal : l'escine et des dérivés flavoniques (auxquels les cotylédons doivent leur coloration jaunâtre) : glucosides du quercétol et du kaempférol, diglucosides 3-4' du quercétol.

L'escine est un mélange de plusieurs hétérosides dérivés de deux génines à squelette oléanane.

La graine est un vaso-constricteur veineux.

Utilisé depuis longtemps en thérapeutique pour ses propriétés anti-inflammatoires et veinotoniques, confirmées par des études récentes, les substances responsables de ces propriétés sont l'escine et les dérivés flavoniques.

Le marronnier d'Inde se révèle particulièrement actif dans le traitement des symptômes liés à l'insuffisance veineuse, dans les crises hémorroïdaires, de même qu'en présence d'ecchymoses et de pétéchies, reflet d'une fragilité capillaire et comme anti-oedémateux.

Il est utilisé dans de nombreux médicaments en association d'autres végétaux tels que la vigne rouge.

XIV -*Citrus sinensis* (9)(57)

Ce sont des petits arbres originaires d'Asie, appartenant à la famille des Rutacées.

Leurs feuilles sont simples ou trifoliolées, le pétiole ailé et les fleurs blanches et de type 5.

Le fruit est une baie appelée agrume ou hespéride.

De nombreuses espèces sont cultivées pour l'alimentation.

Les citroflavonoïdes constituent un sous-produit de la fabrication des jus de fruits (orange, citron, pamplemousse).

-Les fruits contiennent des acides organiques, des glucides, de la pectine, de l'huile essentielle, des vitamines surtout C₁, des hétérosides flavonoïques.

Ces derniers sont abondants dans le péricarpe, la plupart appartiennent au groupe des flavanones dont les principaux :

-l'hespéridine

-le naringoside dont la génine est le naringétole ou 5, 7, 4' trihydroxy-flavanone

-l'ériodictyoside dont la génine est l'ériodictyol ou 5,7,3',4' tétrahydroxy-flavanone.

Les citroflavonoïdes sont utilisés comme anti-oxydants, vasculo protectrices mais aussi en cosmétologie dans les produits anti-radicalaires et ceux destinés à combattre la fragilité capillaire.

XV- *Sophora japonica* (60)

Le *Sophora* est un grand arbre ornemental à tronc droit, à cime arrondie, à branche tortueuse, appartenant à la famille des Papilionacées.

Les feuilles imparipennées possèdent des folioles entières, ovales, aiguës.

La drogue est constituée par les boutons floraux récoltés avant leur épanouissement (ce qui correspond à la teneur maximale en flavonoïdes). La teneur en rutoside est de 15 à 20%.

La rutoside est inscrite à la pharmacopée française en 1965, c'est un médicament utilisé pour ses propriétés vitaminiques P. Elle est employée dans la prévention des accidents vasculaires de l'athérosclérose et de l'hypertension (rétinites, purpuras), dans les radiodermites, dans les troubles de la circulation veineuse.

On a d'autres sources de rutoside.

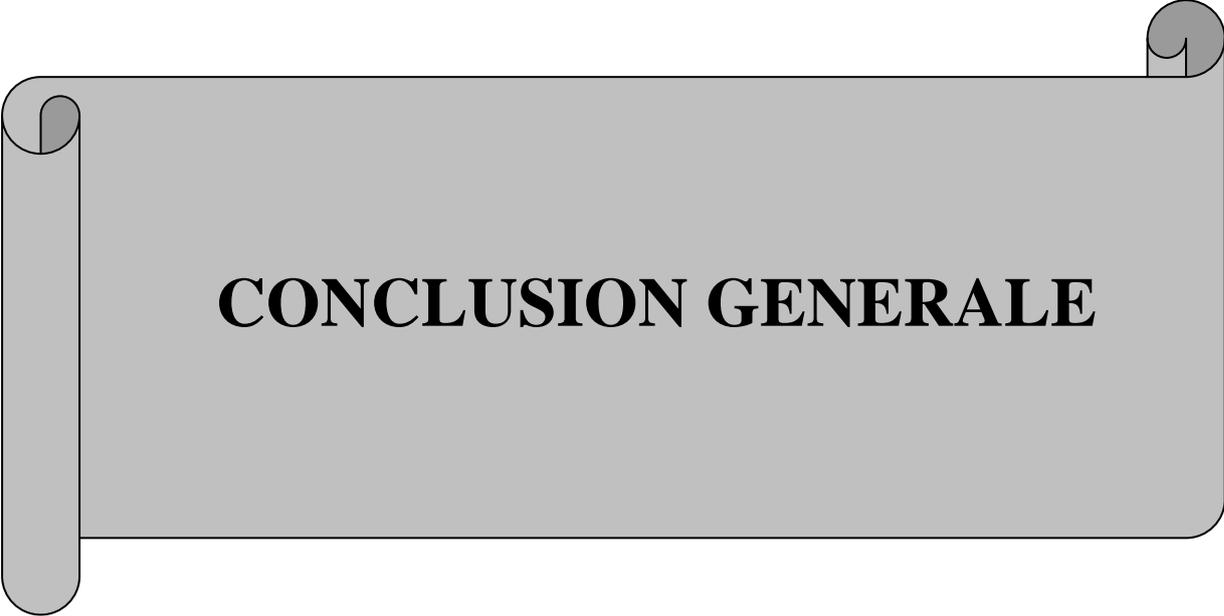
Le *Polygonum fagopyrum* qui est une polygonacée, appelé aussi *Fagopyrum esculentum* ou Sarrasin, c'est une plante annuelle cultivée en Europe et en

Amérique du nord, à feuilles sagittées, à fleurs en grappes blanches ou roses et à fruits riches en amidon.

Les feuilles renferment 2 à 3% de rutoside ou rhamnoglucoside en 3 du quercétol ou tétrahydroxy-5, 7, 3', 4' flavonol.

Cette plante a constitué une source d'extraction industrielle du rutoside aux Etats –Unis avant 1950.

En France, c'est le *Polygonum tataricum* qui est plus utilisé car plus riche en rutoside (5 à 8%).



CONCLUSION GENERALE

Notre étude a porté sur les flavonoïdes, des substances très répandues à l'état naturel.

L'essentiel de notre travail a porté sur les propriétés pharmacologiques des flavonoïdes.

Nous avons vu que les flavonoïdes se répartissent en plusieurs familles de composés, dont les plus importantes sont : les flavones, les flavonols, les flavanones, les isoflavones, les isoflavanones, les chalcones, les auronnes et les anthocyanes.

Ces diverses substances se rencontrent à la fois sous la forme libre ou sous la forme de glycosides.

On les retrouve chez les végétaux supérieurs et particulièrement dans certaines familles : Polygonaceae, Rutaceae, Légumineuses, Ombellifères et Composées où ils sont localisées dans les divers organes : racines, bois tiges, feuilles, fleurs et fruits bien qu'un type particulier de flavonoïdes ait en général une compartimentation définie (les anthocyanes dans les fleurs).

Les flavonoïdes jouent un rôle très important dans le contrôle de la croissance et du développement des plantes en interagissant de manière complexe avec les diverses hormones végétales de croissance et comme phyto-alexines et ils sont longtemps utilisés comme colorant.

En complément du rôle joué par les flavonoïdes dans la vie des plantes et leur utilisation ancienne comme colorant, un intérêt grandissant s'est porté sur eux parce qu'ils ont fait la preuve de nombreuses activités biologiques.

-Activités anti-oxydantes et protectrices

Elle constitue la principale activité des flavonoïdes au niveau biochimique.

Elle leur permet de capter et de neutraliser les radicaux libres notamment l'ion super oxyde (espèces extrêmement réactives donc très destructrices)

Les nombreux travaux ont montré que cette propriété des flavonoïdes permet de prévenir le vieillissement cutané, de lutter contre les dommages oxydatifs et le stress oxydatif qui est néfaste pour la santé.

Même si ces effets n'ont pour l'instant été démontré qu'au laboratoire les perspectives sont prometteuses.

De nombreux travaux ont démontré que les flavonoïdes ont un effet protectrice contre les troubles de l'irradiation, contre la peroxydation lipidique et la carcinogénèse induite par les rayons ultra-violet B, contre l'augmentation de la perméabilité induite par le stress hyper perméabilisant et contre les altérations dues au β -amino-propionitril (β -APN), mais aussi contre les dommages induits par le paracétamol et le tétrachlorure de carbone sur les hépatocytes des rats.

Cette activité protectrice dépendrait en partie de celle anti-oxydante.

-Activités sur les enzymes

Il a été démontré que l'activité inhibitrice des flavonoïdes sur les enzymes (cyclooxygénases, hydrolases, hyaluronidases, oxydo-réductases catéchol-O-méthyl transméthylase...) découle de leur activité anti-oxydante.

-Activités anti-inflammatoires

L'activité anti-cyclo-oxygénase entraîne une diminution de la libération des médiateurs de l'inflammation.

L'inhibition de la lipooxygénase et par conséquent de la libération des leucotriènes expliquerait l'action analgésique des flavonoïdes.

Leur action inhibitrice sur la xanthine oxydase peut justifier leur utilisation contre la goutte.

-Activité antiallergique

Les flavonoïdes inhibent la génération d'histamine à partir des basophiles humains causée par des réactions allergiques comme celles liée au rhume des

foins, des stimuli d'origine immunologiques et non immunologiques(la concavoline A... etc).

-Activité hypoglycémique

HNATYSZUN (33) , AHMAD et coll. (1) ont étudié cette activité en utilisant respectivement la rutine et l'isoquercétine extraits du *Phyllanthus sellowianus* et les flavonoïdes extraits du *Cuminum nigrum* Linn.

Ils ont montré que ces extraits ont une activité hypoglycémique chez des souris et des lapins normaux et des diabétiques.

-Activité sur les complications diabétiques

Les flavonoïdes préviennent les complications diabétiques grâce à leur action inhibitrice sur l'aldose réductase qui est l'enzyme responsable en partie de la survenue de ces complications et convertisse le D-glucose en sorbitol.

L'introduction d'une unité acétate dans le sucre des hétérosides augmentent cette inhibition ; néanmoins le mécanisme reste inconnu mais on pense que leur noyau benzo- γ -pyrone serait responsable.

-Activité anti-hypertensive

Plusieurs études ont montré que les flavonoïdes diminuent la pression artérielle chez les animaux d'expérience.

Le mécanisme n'est pas bien élucider cependant certains auteurs prouvent que les flavonoïdes inhibent l'angiotensine converting enzyme ce qui entraîne l'absence de production d'angiotensine 2 donc il n'y aura pas d'augmentation de la pression artérielle.

-Activités cardio-vasculaires

Les flavonoïdes ont également une place de choix en prévention cardio-vasculaire.

Ils agiraient par leurs propriétés anti-oxydantes et notamment par la prévention de l'oxydation des LDL (Low Density Lipoproteins). L'effet vasodilatatrice soulage les troubles du myocarde, prévient la mortalité par infarctus du myocarde, la dégénérescence et la mort des cellules du cœur.

-Activités vitaminiques P

C'est la première propriété thérapeutique attribuée aux flavonoïdes.

Dans ses travaux sur le scorbut en 1936, SZENT-GYORGI a isolé un mélange de composés flavoniques qu'ils appellent citrine. Cette citrine est appelé aussi vitamine P(co-facteur de la vitamine C) à cause de son pouvoir d'augmenter la résistance capillaire et de diminuer la perméabilité capillaire. (35)

Les travaux de GAZAVE, PARROT, et coll.(23) sont venus renforcer ces résultats.

Plusieurs médicaments utilisés aujourd'hui sont des composés dérivés de ces molécules actives : la rutine (Solurutine), l'héspéridine (Cyclo 3) , la diosmine (Daflon).

-Activités sur les plaquettes

Les flavonoïdes se sont avérés très efficaces pour inhiber l'agrégation des plaquettes sanguines ; ce qui s'explique par l'inhibition de la cyclo oxygénase qui entraînerait une diminution de l'activation plaquettaire.

-Activité anti-fertilité

HIREMATH et coll.(31) ont montré que les flavonoïdes extraits de *Striga orobanchioides* entraînent une stérilité chez les rats (stérilité qui disparaît dès l'arrêt du traitement) et que ces composés ont une faible activité oestrogénique

(agissent comme antagoniste compétitif de l'éthinyl oestradiol), propriété qui est due à une analogie structurale des flavones (génistéine et daidzeine) et du 17 β oestradiol.

-Activités anti- tumorales

In-vitro, on a une restauration de la fonction des pompes Na^+/K^+ déficiente des cellules tumorales et une inhibition de la croissance des cellules cancéreuses cultivées par les flavonoïdes. De par leur action anti-oxydante ils empêchent l'altération de l'ADN et produisent une activité métastatique chez les souris ce qui présente un intérêt dans la recherche de solutions pour contrer la dissémination de cellules cancéreuses dans l'organisme.

Les flavonoïdes agissent en modifiant l'activité de certains enzymes, perturbent l'activation des carcinogènes et faciliteraient leur élimination par l'organisme.

-Activités diurétiques

Elle se manifeste par l'augmentation de la diurèse qui peut être doublé ou triplé chez l'animal, néanmoins ce mécanisme reste à élucider.

-Activités anti-ulcéreuses

Les premiers travaux sont faits par des médecins hollandais qui ont mis en évidence l'action antispasmodique curative et préventive du suc de réglisse sur l'intestin isolé de cobaye ou de lapin. Ce sont VINCENT puis PARIS, POINTET et GUILLOT qui ont confirmé que les flavonoïdes sont responsables de ces propriétés.(60)

-Activités antifongique et antibactérienne

L'activité antifongique des flavonoïdes s'est révélée supérieure à celle de la griséofulvine sur certains champignons.

On a une activité antibactérienne sur les germes à Gram+ et Gram-, sur le staphylocoque, le streptocoque et l'Entamoeba coli.

-Activités anti-virales

TSUCHIYA et coll.(71) ont testé l'action des flavonoïdes sur le rhino-virus « in-vitro ».

Ils ont montré que les flavonoïdes ont une activité anti-virale qui s'explique par l'inhibition de la H⁺-ATPase et la phosphatase A₂ d'où l'utilisation des flavonoïdes dans le traitement du rhume infectieux.

SANCHEZ et coll.(63) abondent dans ce sens et trouvent que la quercétine a un effet anti-replicative et d'inactivation directe sur le virus de l'herpès –(HSV 1), le para-influenza virus type 3 et le sindbis virus.

Trois des flavonoïdes extraits d'une plante mexicaine du genre Téphrosia (le glabranine, le 7-O-méthyl glabranine et le méthyl hildgartol A) inhibent la reproduction du virus de dengue.

EDEAS (16) et XY HONG-XI et coll. (76) confirment cette activité en montrant que les flavonoïdes inhibent la protéine du HIV 1 d'où le développement d'une nouvelle thérapie basée sur l'association des flavonoïdes au traitement antiviral qui contribuerait à inhiber fortement le développement du virus HIV et prolonger ainsi la phase de latence de la maladie.

KONTUREK et coll.(41) ont aussi découvert que le Solon qui est un flavonoïde de synthèse extrait de *Sophora subprostata* a un effet gastroprotectif et anti-ulcérique après une administration orale ou intra-péritonéale à des rats .

Auparavant l'hypolaetin-8-glucoside extrait de *Sideritis mugronensis* a été comparée à la cimétidine et on a trouvé qu'elle protège contre l'ulcère des rats et que la DA₅₀ égale 48mg/kg.(73)

En définitive, malgré l'importance de leurs activités pharmacologiques, leur métabolisme reste inconnu car la plupart des études publiées ont été effectuées sur des modèles animaux et parfois à des doses supra-thérapeutiques.

Sur le plan de la toxicité, les flavonoïdes sont toxiques pour les insectes et les poissons mais sans toxicité particulière pour les mammifères qui en ingèrent quotidiennement avec la ration alimentaire.

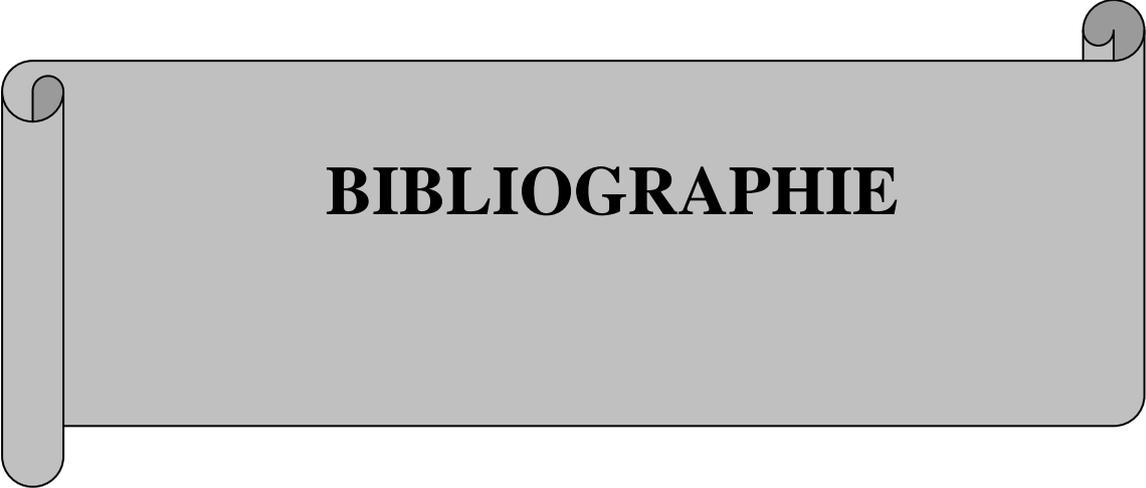
les flavonoïdes sont aussi très utilisées en phytothérapie.

Dans le domaine appliqué, certains flavonoïdes sont utilisés comme antioxydants pour la conservation des huiles comestibles et du lard en cosmétologie dans les shampoings colorants, et dans certaines préparations à base de plantes médicinales.

Les quelques exemples de travaux que nous avons cités attestent de l'importance de la recherche concernant les flavonoïdes.

Tout cela prouve que, grâce à des modifications de structures et à la production de nouvelles substances flavoniques synthétiques, des dérivés doués d'une activité intéressante pourront augmenter le nombre de flavonoïdes utilisables en thérapeutique. Ainsi il faut accentuer les études in-vivo et les investigations sur la biodisponibilité des flavonoïdes dans l'organisme afin que de nouvelles thérapies puissent voir le jour sur des maladies aussi graves que le SIDA, les cancers, le diabète, etc....

En attendant, la consommation des fruits, des légumes, du thé, des agrumes, du vin reste un atout majeur pour le maintien en bonne santé à cause de leurs richesses en flavonoïdes.



BIBLIOGRAPHIE

- 1) AHMAD Mushtaq, AKHTAR Shoaib M., MALIK Tahira, GILANI Anwar H.
Hypoglycaemic action of the flavonoid fraction of Cuminum nigrum Seeds
Phytotherapy Research 2000, vol 14, p 103-106
- 2) Anonyme
Antioxydants and antipromotional of the soybean isoflavone
Journal of Endocrinology
1995, vol 147, p 124-129
- 3) BERETZ A., STIERLE A., SUTTERBAY A., LAUNAY, CAZENAVE J.P., ANTON R.
Proceedings of international symposium, MUNICH.
Akademiai, Kiado, Budapest, 1982, p 421
- 4) BERETZ A., CAZENAVE J.P., ANTON R.,
The effects of flavonoids on cyclic nucleotide phosphodiesterase. Plants flavonoids, in biology and medicine, biochemical, pharmacological and structure-activity relationship.
Alan R. Liss, Inc 1986, p 281-296
- 5) BERETZ A., CAZENAVE J.P., ANTON R.
Inhibition of aggregation and secretion of human platelets by quercetine and other flavonoids.
Structure –activity relationship. Agents and actions, 1982, p 382-387
- 6) BHARGAVA S.K.
Estrogenic and pregnancy interceptory effects of the flavonoids of Vitex negundo L Planta Medica. Phytother 18, p 74-79
- 7) BHARGAVA S.K.
Estrogenic and post coital anticonceptive activity in rats of butin isolated from Butea monosperma seeds. J. Ethnopharmacol. 18, 95-101
- 8) BLANCHEMAISON P.
Guide des examens paracliniques en angiologie, Ed Len médical 2000 Paris p 473,54, n° 4

- 9) BRUNETON J.
Eléments de phytochimie et de pharmacognosie
Techniques et Documentation Lavoisier PARIS1987,P 156-184
- 10) CADI R., BEAN J.C., RICHARD MJ. , BONNOT D., FAVIER A.,
AMBLARD P.
Effet protecteur du flavophérol vis-à-vis de la peroxydation lipidique
et de la carcinogénèse expérimentale induite par les UVB chez la souris
hairless
Nouvelles dermatologiques 1993 12 (2) p 82-87
- 11) CASCON E., ROIG R., SALVADO M.J., AROLA L., BLADE C.
Effects of wine flavonoids on oxidative status and lipid synthesis and
secretion in hepatocytes
Bulletin de l'OIV 2001, vol 74, n° 845-846, p 504-518
- 12) CHANDLER B.V., HARPER K.A.
Nature 1958, 181, p 131-132
- 13) CRONKITE K.R., SEIBERT R.A. and BRESNICK E.
Proc. Soc. of Exp. Biol. And Med ,1949,70, p 125
- 14) DAOUDA MOUSTAPHA
Contribution à l'étude des flavonoïdes : propriétés thérapeutiques et
perspectives
Thèse Doctorat en Pharmacie 1987 n° 81
- 15) DRUBAIX I., VILJANEN TARIFA E., ROBERT A.M., ROBERT L.
Rôle des glycosaminoglycannes dans la maladie veineuse. Mode
d'action de médicaments flavonoïdes
Pathologie biologie 1995, 43, (5), p 461-470
- 16) EDEAS M.A, LINDENBAUM A.
Protective effects of various flavonoids compounds on HIV infection
Bulletin O.I.V. 2000, vol 73, N° 837-838, p 810-818
- 17) ERTÜRK E., HATCHER J. F., NUNOYA T.,PAMUKCU
A.M.,BRYAN G.T.
Hepatic tumors in Sprague Dawley and Fisher 344 female rats exposed
chronically to quercetin or its glycoside rutin.Cancer Res 1984

- 18) FAUGERAS G.
 Contribution à l'étude des alcaloïdes et des flavonoïdes chez quelques
 Génistées indigènes, à l'aide de l'électrophorèse
 Thèse Doct. d'Etat Pharm., Paris 1956
- 19) FITZGERALD C.
 Composés phénoliques, boissons et santé
 1998, vol 29, n° 276, p 41-45
- 20) FOUGEROUSSE A., BROUILLARD R.
 Vin et santé : le pouvoir antioxydant des flavonoïdes contenus dans le
 vin. Bulletin de l'OIV Juin 2000
- 21) GABOR M., BLAZSO G.
 Influence des flavonoïdes sur les oedèmes locaux.
 Plantes médicinales et phytothérapie 1977, Tome XI, n°4, p 306-309
- 22) GARNIER G., BEZANGER-BEAUQUESNE L., DEBRAUX G.
 Ressources Médicinales de la flore française
 Vol 1, p382- 571-572-672
- 23) GAZAVE J.M.
 Le complexe vitaminique C contenu dans les fruits.
 Fruits, 1977, vol 32, n° 4, p 275-284.
- 24) GELEIJNSE J.M. et al.
 Inverse association of tea and flavonoid intakes with incident
 myocardial infarction: the Rotterdam Study. Am. J.Clin. Nutr.
 2002 (5) 75 p 880-886
- 25) GENDRE P., PINON J.F. , DURANDEAU C.
 Etude infrastructurale de la l'action de certains flavonoïdes sur le
 lathyrisme expérimental chez la souris
 Ann. Pharm. FR. 1977 (5-6), 35, pp 161-172
- 26) GUERRERO M.F., PUEBLA P., CARRON R., MARTIN M.L. ,
 SAN ROMAN L.
 Quercetine 3,7-diméthyl ether: a vasorelaxant flavonoid isolated from
 Croton shiedeanus Schlecht
 J.Pharm. Pharmacology 2002,54, (10), p 1373-1378

- 27) GUIGNARD J.L.
 Abrégé de biochimie végétal
 2^e Edition , p 192-197
- 28) HARBONE J.B. ,MABRY T.J.MABRY H.
 The Flavonoids
 P 871-882-1030-1038
- 29) HAVSTEEN B.
 Flavonoids,a class of natural products of high pharmacological potency
 Biochem.Pharmacol. 1983, (32), p 1141-1148
- 30) HERTOGE M.G.L., FESKENS E.J.M., HOLLMAN P.C.H., KATEIN M.B.,
 KROMHOUT D.
 Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study 1993, p 1007-1011The Lancet
- 31) HIREMATH SHIVAYOGI P., BADAMI Shirshailappa,
 HUNASAGATTA Shanmukhaswamy K., PATIL Sarawathi B.
 Antifertility and hormonal properties of flavones of *Striga orobanchioides*
 European Journal of Pharmacology 2000, p 193-197
- 32) HIREMATH S.P., HANUMANTHARAO S.,
 Antifertility efficacy of the plants *Striga lutea* (Scrophulariaceae).
 Contraception 42, p 467-477.
- 33) HNATSZYN O., MINO J., FERRARO G., ACEVEDO C.
 The hypoglycemic effect of *Phyllanthus sellowianus* fractions in Streptozotocin-induced diabetic mice
 Phytomedicine 2002, 9, (6), p 556-559
- 34) HÖRHAMMER L., WAGNER H.
 Chromatographie der Inhaltsstoffe Von Folia, Flores und Fructus.
Crataegi oxycanthae und ihrer Arznei zubereitungen.D.Apoth.Zeit
 1963, 103, p 1302-1306

- 35) HUET R.
Constituants des agrumes à effet pharmaco-dynamique: les
citroflavonoïdes
Fruits, 1982, vol 37, n°4 ,p 267-271
- 36) JANBAZ KH., SAEED S.A., GILANI A.H.
Protective effect of rutin on paracetamol and CCl₄-induced
hepatotoxicity in rodents.
Fitoterapy 2002,73, p 557-563
- 37) JONADET M., MEUNIER M.T., VILLIE F., BASTIDE J.P.,
LAMAISON J.L.
Flavonoïdes extraits de Ribes nigrum L. et d'Alchemilla vulgaris L.
J.Pharmacol. (Paris), 1986, 17 n° 1, p 21-27
- 38) KERHARO J.
La pharmacopée sénégalaise traditionnelle : plantes médicinales et
toxiques
Edition VIGOT FRERES
P 346-349
- 39) KESSLER Marc
Flavonoïdes et dérivés : capteurs de radicaux libres Application
thérapeutiques
Thèse Doctorat en Pharmacie, 2000 Strasbourg
- 40) KONTUREK J.S., KITLER M.E., TOMASZ B., RADECKI T.
Gastric Protection by Meciadanol: a new synthetic Flavonoid-Inhibiting
Histidine Decarboxylase
Digestive Diseases and Sciences, vol 31, n° 8,1986, p 847-852
- 41) KONTUREK S.J., RADECKI T., BRZOSOWSKI T., DANUTA D.,
PIASTUCKI I. ,MURAMATSU M., TANAKA M. and AIHARA H.
Antiulcer and gastroprotective effects of solon, a synthetic flavonoid
derivative of sophoradin.
Role of endogenous prostaglandins
European Journal of Pharmacology , 1986, 125, p 185-192

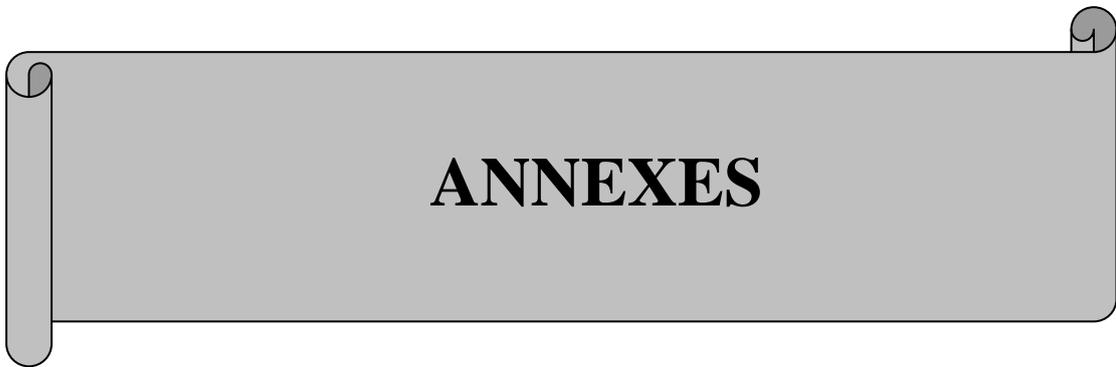
- 42) KUBO M., MATSUDA H., TANI T., ARCHI S., KIMURA Y., OKUDA H.
Studies on Scutellariae radix. Anti-thrombic actions of various flavonoids from Scutellariae radix. Chem. Pharm. Bull., 1985, 33, p 2411-2415
- 43) KUHNAU J.
The flavonoids a class of semi essential food components: their role in human nutrition.
World Rev Nut. Diet 1976, 24, p 117-191
- 44) KUMAMOTO H., MATSUHARA Y., LIZUKA Y., OKAMOTO K., YOKOI K.
Structure and hypotensive Effect of Flavonoids Glycosides in Kinkan (Fortunella japonica) Peelings
Agric. Biol. Chem., 1985 49 (9), p 2613-2618
- 45) KUMAMOTO H., MATSUHARA Y., LIZUKA Y., OKAMOTO K., YOKOI K.
Structure and Hypotensive Effect of Flavonoid Glycosides in Orange (Citrus sinensis OSBECK) Peelings
Agric. Biol. Chem. 1986, 50, (3), p 781-783
- 46) LACOMBE Stephanie, THEODOROU BAYLE Vassilia, LA DROITE Phillipe, DAYDE Jean
Les isoflavones du soja dans la filière aliment santé.
Oléagineux, corps gras, Lipides 2000, vol 7, n°3, p 287-296
- 47) LAEMMEL E., STÜCKER, PONS C., DUVERGER J.P., DEDIEU E., LIEUTENEGGER E
Conséquences microcirculatoires d'une striction veineuse chez le rat.
Effet d'une association coumarine-rutine
Journal des Maladies Vasculaires (Paris) 1998, vol 23, n° 3, p 176-182
- 48) MAC GREGOR J.T.
Genetic Toxicology of Dietary Flavonoids
Alan R. Liss, 1986 Californie USA, Inc p 33-43

- 49) MANTHEY J.A., GUTHRIE N.
Antiproliferative activities of citrus flavonoids against six human cancer cell lines
J.Agric Food chem. 2002, 50,(21), p 5837-5843
- 50) MARIE J.L.
Les substances à activité « vitaminique P » : chimie et pharmacologie.
Thèse Doc. Pharm. Univ. Paris V, 1982, n° 38 p 25-29
- 51) MEIER B.
Passiflora incarnata L. Passion flower
Portrait of a medicinal plant. Zeits Phytother 1995, p 115-126
- 52) MIDDLETON J., DRZEWIECKI G.
Flavonoids inhibition of human basophil histamine release stimulated by various agents.
Biochem.Pharmacol., 1984, 33, p 3333-3338
- 53) MIZOBUCHI S. , SATO Y.
A new flavonone with antifungal activity isolated from hops.
Agric.Biol.Chem, 1984, 48,(11), p 2771-2775
- 54) MOWER R.L., LANDOLF R., STEINER M..
Inhibition “in vitro“ of platelet aggregation and arachidonic acid metabolism by flavone
Biochem.Pharmacol., 1984, 33, n° 3, p 357-363
- 55) OULD Mouhamed Aly El Hacem
Contribution à l'étude des feuilles de Combretum glutisonum originaire de la Mauritanie
Mémoire de DEA en Chimie et Biochimie des produits naturels
Faculté des Sciences et Techniques Février 2001 UCAD DAKAR
- 56) PAMUKCU A.M., YALCINER S., HATCHER J.F., BRYAN G.T.
Quercetin, a rat intestinal and bladder carcinogen present in bracken fern (Pteridium aquilium) 1980.Cancer Res : 3468-3472
- 57) PARIS M., HURABIELLE M.
Abrégé de matière médicale
Pharmacognosie, Tome 1, Généralités –Monographies, 1981, p82-96

- 58) PARIS R.
Composition chimique du tégument séminal et du péricarpe du Marronnier d'Inde (*Aesculus hippocastanum* L.)
Ann.Pharm.Fr. 1951, 9,p 154-130
- 59) PARIS R. et CHARLES A.
Sur le lespécapitoside, flavonoside difficilement hydrolysable des feuilles de *Lespedeza capitata* Miche
C.R.Ac. 1962, 254,352
- 60) PARIS R R , MOYSE H
Matière médicale , Tome II, 2^e Edition , p 129-366-375
- 61) PATHAK V.N., CHATURVEDI R.K., SHARMA S., JAIN M., JOSHI K.C.
Non –steroidal antifertility agents. Pharmazie 48, p 323-339
- 62) RUF J. Cl., STOCLET
Effets des polyphénols du vin sur la vasomotricité
Bulletin de l'OIV Juin 2000
- 63) SANCHEZ I., GOMEZ-GARIBAY F., TABOADA J., RUIZ B.H.
Antiviral effect of flavonoids on the Dengue Virus
Phytotherapy Research 2000, vol 14, p 89-92
- 64) SANG HYUN SUNG, SOOH YUNK WON, NAM JIN CHO, KIM YOUNG CHOON
Hepatoprotectrice flavonol glycosides of *Saururus chinensis* herb
Phytotherapy Research 1997, vol 11, n° 7, p 500-503
- 65) SANG H.S., LEE M.K., CHOI Y.J., SHIN D.I., KIM J.W. and KIM Y.C.
Antihepatotoxic activity of icariin, a major constituent of *Epimedium koreanum*.
Planta Medica 1995, 61, p 523-526
- 66) SENE B.
Contribution à l'étude de l'activité pharmacologique de *Combretum micranthum* G.Don: principes antibactériennes de l'extrait de feuilles.
Thèse de Doctorat en Pharm. 1990 n° 94

- 67) SHI YONG RYU, SANG UN CHOI, SEONG-KIE KIM, ZAESUNG NO,
CHONG OCK LEE, JONG WOONG AHN
In vitro antitumour activity of flavonoids from *Sophora flavescens*
Phytotherapy Research, 1997, vol 11, p 51-53
- 68) SHUKLA S.
Post-coital contraceptive efficiency of *Pueraria tuberosa*. Indian Drugs
30, 510-512
- 69) TENDENG Théodor
Etude de la composition en flavonoïdes de *Tephrosia elegans* Schum et Thonn (Papilionaceae Giseke)
Mémoire de DEA Chimie et Biochimie des produits naturels Faculté
des Sciences et Techniques
Julliet 1995 UCAD DAKAR
- 70) TOMAS-BARBERAN F.A., LOPEZ-GOMEZ C., VILLAR A.,
TOMAS-LORENTE F.
Inhibition of lens Aldose reductase by Labiatae flavonoids.
Planta Medica, 1986, 3, p 239-240
- 71) TSUCHIYA Y., SHIMIZU M., HIYAMA Y., ITOH K., HASHIMOTO
Y., NAKAYAMA M., HORIE T., MORITA N.
Antiviral activity of natural occurring flavonoids « in
vivo ». Chem. Pharm. Bull. 1985, 33 (9), p 3881-3886
- 72) VAIREL E.
Etude pharmacodynamique de quelques dérivés flavoniques
Thèse Doc. Univ. Pharmacie, Univ. Paris, 1951, Série U, n° 169
- 73) VILLAR A., GASCO M.A., ALCARAZ M.J.
Anti-inflammatory and anti-ulcer properties hypolaetin-8-glucoside, a
novel plant flavonoids J. Pharm. Pharmacol. 1984, 36, p 820-823
- 74) VITA Joseph
Revue American Heart Association: Le thé noir combat les maladies
coronariennes
2001

- 75) WILSON R.H., MORTAROTTI T.G., DOXTADER E.K.
Toxicity studies on rutin.
Proc.Soc.BIOL. Med. 1947, 64, p 324-327
- 76) XY HONG-XI, WAN Min, DONG Hui, BUT Paul Pui Hay, FOO Lai Ycap
Inhibitor activity of flavonoids and tanins against HIV-1 protease
Biological and Pharmaceutical bulletin 2000, 23, (9), p 1072-1076
- 77) YAMATSHITA T., SATO F.
J.Pharm. Soc. Jap 1930,50,19
- 78) YAN X., MURPHY B.T., HAMMOND G.B., VINSON J.A., NETO C.C.
Antioxidant activities and antitumor screening of extracts from
cramberry fruit (*Vaccinium macrocarpon*)
J.Agric.Food chem. 2002, 50, (21), p 5844-5849
- 79) YOKOZAWA Takako, DONG Erbo, ZHONG Wu Liu, SHIMIZU Mineo
Antioxidative activity of flavones and flavonols in vitro
Phytotherapy Research, 1997, vol 11, p 446-449



ANNEXES

LISTE DES FIGURES

	<u>Pages</u>
<u>Figure 1:</u> Structures de quelques génines de flavonoïdes (14)	7
<u>Figure 2:</u> Biosynthèse des flavonoïdes(14)	10
<u>Figure 3:</u> Formes mésomères flavonoïdes(53)	17
<u>Figure 4:</u> Effets des flavonoïdes sur l'intégrité de la membrane selon le pourcentage de LDH dans le milieu par rapport au LDH total (11).....	27
<u>Figure 5:</u> Structures chimiques des deux composés flavanols extraits de <i>Saururus chinensis</i> (64)	36
<u>Figure 6:</u> Inhibition in vitro des activités enzymatiques par un extrait de <i>Ribes nigrum L.</i> (en mg) dans le milieu réactionnel(37)...	39
<u>Figure 7:</u> Inhibition in vitro des activités enzymatiques par un extrait d' <i>Alchemilla vulgaris</i> (en mg) dans le milieu réactionnel(37)	40
<u>Figure 8:</u> Structures des flavonoïdes glycosides extraits de <i>Citrus sinensis</i> (45)	52
<u>Figure 9:</u> Structures de la vitamine C et du facteur C ₂ (30).....	63
<u>Figure 10:</u> Composés cytotoxiques extraits de <i>Sophora flavescens</i> (67)	71
<u>Figure 11:</u> Structure du méciadanol(40)	80
<u>Figure 12:</u> Structure des flavonoïdes isolés du genre <i>Tephrosia</i> (63).....	89

LISTE DES TABLEAUX

	<u>Pages</u>
<u>Tableau 1</u> : Zones d'absorption des squelettes de flavonoïdes(53).....	18
<u>Tableau 2</u> : Effets d'un extrait méthanolique des racines de <i>Scutellaria baicalensis</i> et de quelques uns de ses principes actifs(14) .	42
<u>Tableau 3</u> : Effets des flavonoïdes de <i>Scutellariae baicalensis</i> et de l'aspirine sur l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP(42)	67
<u>Tableau 4</u> : Inhibition de la prolifération des cellules cancéreuses par les flavonoïdes extraits de <i>Sophora flavescens</i> (67)	72
<u>Tableau 5</u> : Activité antifongique de quelques flavonoïdes extraits de <i>Humulus Lupulus L.</i> (53).....	83
<u>Tableau 6</u> : Activités anti- rhino-virus de quelques flavonoïdes « in-vitro »(71)	85
<u>Tableau 7</u> : Effets des polyphénols et des flavonoïdes à 10µM sur l'expression du HIV-1 (16)	93

LISTES DES ABREVIATIONS

μM :	micro mole
CMI :	Concentration Minimale Inhibitrice
CO_2 :	dioxyde de carbone
DA_{50} :	dose active à 50%
DL_{50} :	Dose Léthale à 50%
g :	gramme
H_2O_2 :	eau oxygénée
HIV :	Virus de l'immunodéficience humaine
IC_{50} :	Concentration Inhibitrice à 50%
IL 2 :	interleukine 2
kg :	kilogramme
mg :	milligramme
ml :	millilitre
mn :	minute
nm :	nanomètre
PRP :	Plasma Riche en Proteine
SIDA :	Syndrome Immuno Déficience Acquise
UV :	ultra violet