

1. La plante étudiée : la bugrane épineuse

1.1- Historique

La bugrane épineuse, appartenant à la famille de Fabaceae du genre *Ononis*, la bugrane est aussi nommée arrête-bœuf, parce que le rhizome résistant arrête brusquement la charrue (**Garnier et al., 1961**). La bugrane possède une monographie à la Pharmacopée Française 10ème édition.

C'est au IV^e siècle av. J.-C. que Théophraste, un philosophe grec, fut à la base de la première description botanique de la bugrane (**Charles, 1804**).

À l'époque cette plante attira l'attention de par ses vertus thérapeutiques. Ensuite dans des écrits postérieurs à l'Antiquité romaine, le médecin grec Galien mit en évidence les propriétés de la bugrane en tant que stimulant de l'excrétion et réduisant les calculs urinaires.

Ononis spinosa fait partie de la famille Fabaceae (ex Légumineuses) La bugrane est largement répandue en Europe et en Asie tempérée et en Afrique du Nord, elle n'atteint pas en France le bassin rhodanien. *Ononis spinosa* s'étend au-delà de France Centrale (**Ghedira et Goetz, 2015**).

1.2- Classification

Selon (**Ghedira et Goetz, 2015**), *Ononis spinosa* appartient au :

Règne	→	Plantae
Embranchement	→	Viridaeplantae
Division	→	Tracheophyta
Subdivision	→	Spermatophytina
Classe	→	Magnoliopsida
Superordre	→	Rosanae
Ordre	→	Fabales
Famille	→	Fabaceae
Genre	→	<i>Ononis</i> L.
Espèces	→	<i>Ononis spinosa</i> L.

1.3- Description botanique

C'est une plante herbacée, velue, ligneuse à la base, de 10 à 80 cm de longueur, rameuse, les rameaux se transformant souvent en épines, mais pas dans toutes les variétés, à feuilles fasciculées, brièvement pétiolées, les inférieures à 3 folioles; les stipules sont soudées au pétiole par leur base (**Wichtl, Anton., 2013**).



Figure 1 : Bugrane épineuse (**Ghedira et Goetz., 2015**)

Les fleurs sont roses, rarement blanches, le plus souvent isolées à l'aisselle des feuilles, les feuilles florales n'ayant qu'une foliole ; l'ensemble des feuilles unifoliées et des fleurs forme une sorte de grappe terminale feuillée, plus ou moins allongée ; les pédoncules sont plus courts que le tube du calice, celui-ci persistant, formé de sépales soudés entre eux à la base sur moins de la moitié de leur longueur, de façon à former un calice à 5 dents allongées (**Garnier et al., 1961**).



Figure 2 : Fleur de bugrane épineuse

(<http://www.fleursdujura.com/pages/fleurs-rouges/symetrie-bilaterale/90-bugrane-epineuse-ononis-spinosa-fabacee.html>)

1.4- Habitat

La bugrane pousse dans les prairies et les pâturages secs, au bord des chemins et des champs mais aussi dans les régions tourbeuses et les dunes de sable (**Scheidweiler, 1841**). Elle apprécie les endroits ensoleillés et les terres stériles, argileuses ou calcaires ; les engrais la font disparaître. Cela explique qu'elle contribue à l'amélioration des sols dans les terrains pauvres et sablonneux. Commune en Europe, en Asie Mineure et sur les côtes de l'Afrique du Nord, la bugrane pousse jusqu'à 1.500 m d'altitude. La bugrane épineuse est très commun dans les champs incultes, les lieux stériles ; il fleurit pendant les mois de juin, juillet et août (**Achile richard, 1823**).

1.5- Composition chimique

La racine renferme une huile essentielle, un glucoside flavonique, l'ononine, de l'onocérine, de l'ononide et d'autres composants (**Schauenberg, 1977**). La racine contient 5.65 % de substances minérales, du saccharose, de l'acide citrique, des tanins, des lipides, 0.0066 % d'huile essentielle ; de la spinosine de nature phytostérolique, de l'ononine, glucoside isoflavonique, donnant chauffé avec des acides, du glucose et un aglucone la formononétine (**Maurice et polese-jean, 2008**).

Tableau 1 : principaux constituant chimiques des racines *Ononis spinosa* (**Capasso et al., 2003**)

Familles de constituants chimiques	Constituant chimique
Huile essentielle (0.02 à 0.2%)	Menthol, carvone, transanéthol, ect
Isoflavonoïdes	Formononétine, ononine (formononétine-7-glucoside), genistéine, biochanine, biochanine A 7-O-glucoside
Triterpenes	α -onocérine (onocol)
Acides phénole	Acides p-hydroxybenzoïque, vanillique, cafeïque, syringique, p-coumarique, cinnamique, etc
Autres constituants	Spinonine (kirmizigül), médicarpine, maakiaïn, ononétine

1.6- Utilisation

La bugrane est connue depuis l'antiquité chez les Grecs. C'est une plante réchauffante et purificatrice des humeurs. Elle peut être utilisée comme aliment, et sa mélisse comme médication de la lithiase salivaire. Elle traite la lithiase urinaire, les œdèmes, les ictères, etc. L'école tchèque en fait aussi une drogue du rhumatisme et des odontalgies. (Ghedira et Goetz, 2015).

1.6.1- Usage thérapeutique

Ononis spinosa a été utilisée en médecine générale dans le but de traiter les inflammations. Mais on en fait également une utilisation externe pour guérir les plaies et lutter contre l'eczéma et d'autres maladies de peau (Gruenwald *et al.*, 2001). Cette plante est très connue pour son effet analgésique et son pouvoir antibactérien, antifongique et antiviral. (Sükran Kültür, 2007; Ipek Süntar *et al.*, 2001).

1.6.2- Activités pharmacologiques

1.6.2.1- Action diurétique

Les isoflavones contribuent à l'activité diurétique : la genisteine présente un effet salidiurétique comparable à celui du furosémide. La natriurie semble liée aux principes actifs retrouvés dans les cendres (Ghedira et Goetz, 2015).

1.6.3- Activités anti-inflammatoires

La médicarpine inhibe sélectivement la 5-lipoxygénase (Dannhardt *et al.*, 1992 ; Ghedira et Goetz, 2015).

L'œdème de la patte induit par la carragénine a été réduit de 46% après 3 heures et de 34% après 5 heures suite à l'injection par voie péritonéale de 500mg/kg d'un extrait éthanolique de la drogue (Bolle *et al.*, 1993 ; Ghedira et Goetz, 2015).

1.6.4- Activité neurologique

Ononis spinosa inhibe le transient receptore potentiel melastatin-3 (TRPM3) qui est un canal perméable au calcium non sélectif aux cations. Il s'exprime dans les structures de la racine dorsale et le ganglion du nerf trijumeau sensitif (**Straub et al., 2013**).

1.6.5- Activité antalgique

A la dose de 100 mg/kg l'extrait aqueux d'*Ononis spinosa* exerce chez l'animal un effet antalgique équivalent à celui de l'acide acétylsalicylique (**Yilmaz BS, 2006**).

Des doses de 100 et 500 mg/kg d'un extrait éthanolique administré par voie intrapéritonéale réduit de 80% la réponse aux contorsion induites par la phénylquinone (**Bolle et al., 1993 ; Ghedira et Goetz, 2015**).

1.6.6- Activité antimicrobien

- **Effet antifongique**

L'effet antifongique d'*Ononis spinosa* serait dû aux cendres issues des racines qui sont utilisées traditionnellement dans le traitement des infections cutanées (**Altuner et al., 2010**).

- **Effet antibactérienne**

La spinonine et l'ononine exercent des activités antibactériennes respectivement vis-à-vis de *Pseudomonas aeruginosa* et de *Streptococcus* β -hémolytique (**Ghedira et Goetz, 2015**).

1.6.7- Indication médicale actuelles :(Blumenthal et al., 1998)

- Inflammation de voies urinaire
- Adjuvant dans le traitement du rhumatisme
- Adjuvant dans le traitement de la goutte
- Antiseptique en stomatologie

Selon les Cahier de l'Agence 1998

- Traditionnellement utilisé pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive et pour favoriser l'élimination rénale de l'eau
- Revendication de l'autorisation Standard : pour augmenter le volume urinaire dans les inflammations vésicales et rénales, et pour prévenir les lithiases rénales (AFSSAPS., 1998).

2. Les métabolites secondaires

2.1- Définition

Chez les végétaux, comme chez autres organismes vivants, des enzymes spécifiques participent à la formation de petites molécules qui constitueront les éléments de base des macromolécules : protéines, acides nucléiques, polysaccharides, et les lipides. Leur synthèse caractérise les cellules ou les organismes en croissance, et constitue le métabolisme primaire. (Ferrari, 2002) En outre, l'une des singularités des végétaux est de former de nombreux composés qui ne se rencontrent pas chez tous les êtres vivants ce qui indique qu'ils n'entrent pas dans le métabolisme général mais qui prend naissance de ses produits; ce sont les métabolites secondaires. Ces derniers sont les outils principaux de la coévolution plante-être vivant et environnement (Scalbert, 2004).

2.2- les composés azotés

2.2.1- les terpénoïdes

Les terpènes constituent une famille de composés largement répandus dans le règne végétal. Leur particularité structurale la plus importante est la présence dans leur squelette d'une unité isoprénique à 5 atomes de carbone (C₅H₈) reconnue par Wallach en 1887 (Lamarti et al., 1994). Cet isoprène est à la base du concept de la «règle isoprénique» énoncée en 1953 par Ruzicka (Lamarti et al., 1994). Cette règle considère le diphosphate d'isopentényle (IPP), désigné sous le nom d'isoprène actif comme le véritable précurseur de la molécule terpénique.

Les systèmes enzymatiques responsables de cette conversion (IPP en composés terpéniques dans les trois compartiments: cytoplasmes, mitochondries et plastes) sont hydrosolubles ou membranaires. Ces derniers permettent l'élongation de la chaîne

isoprénique conduisant à tout l'éventail des composés terpéniques à 10, 15, 20 et 30 atomes de carbones (**Lamarti et al., 1994**). Seuls les terpènes dont la masse moléculaire est relativement faible (mono – et sesquiterpènes) sont rencontrés dans les huiles essentielles (Bruneton, 1999) et leur confère un caractère volatil et est à la base de leurs propriétés olfactives (**Pibiri, 2006**). Il convient de souligner que la synthèse des terpènes n'est pas propre aux végétaux.

Le squalène, ainsi que son nom l'indique est un terpène abondant chez les requins. Des sesquiterpènes et des diterpènes se rencontrent également chez les spongiaires et les coelentérés (**Guignard, 2000**) Les terpènes sont constitués d'un mélange d'hydrocarbures et de composés oxygénés dérivés de ces hydrocarbures. Dans certaines huiles essentielles, les hydrocarbures prédominent (ex. l'essence de Térébenthine) dans d'autres, la majeure partie de l'essence est constituée de composés oxygénés.

Il est à noter que l'odeur et le goût des huiles essentielles sont donnés par ces composés oxygénés. Parmi ces composés oxygénés, on note d'alcools (géraniol, linalol), d'esters (acétate de linalyle), d'aldéhydes (menthone, camphre, thuyone), les cétones, les éthers, les phénols et les peroxydes (**Paris et Hurabielle, 1981; Svoboda et Hampson, 1999**).

2.2.2- Les Alcaloïdes:

Ce sont les principaux métabolites secondaires azotés. Nous en connaissons environ 12 000 synthétisés à partir des acides aminés, constitués d'un hétérocycles (Meyer et al., 2008). La plupart ont des propriétés basiques. Il existe plusieurs types d'alcaloïdes, certains ont de structures très simples, d'autres de structures beaucoup plus complexes (**Mekkiou et Benayache, 2005**). Nous distinguons 3 classes (**Brossi et Suffness, 1990**):

- **Les alcaloïdes vrais**

Ils existent à l'état de sel et sont biosynthétiquement formés à partir des acides aminés comme l'Flyscyamine.

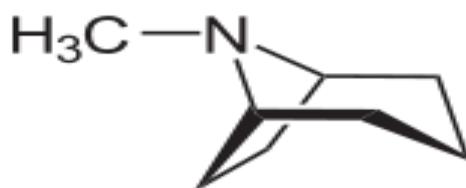


Figure 3 : Structure de Tropane

- Le pseudo alcaloïdes

Des traces d'alcaloïdes typiquement végétales ont été mises en évidence dans les tissus animaux, en particulier au niveau de système nerveux.

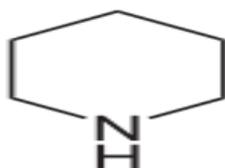


Figure 4 : Structure de Pipéridine

- Les proto alcaloïdes

Ce sont des amines simples dont l'azote n'est pas inclus dans un système hétérocycliques. Ils sont une réaction basique et sont élaborés *in vivo* d'acides aminés.

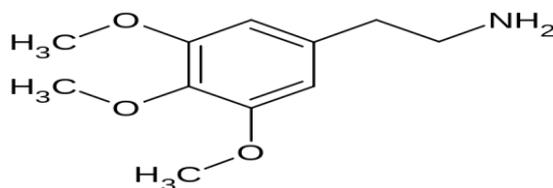


Figure 5 : Structure de Mescaline

2.2.2.1- Activité biologiques des alcaloïdes

Ils sont utilisés comme antalgiques majeurs (morphine), antipaludéen (quinine), substance paralysante (curare, caféine), poisons (strychnine, nicotine), stupéfiants (cocaïne, mescaline), cholinergique (pilocarpine), anticancéreux (vinblastine, vincristine) et pour combattre l'excès d'acide urique (colchicine) (Mekkiou et Benayache, 2005).

2.3- Les composés phénoliques

2.3.1- Définition et classification

Les polyphénols constituent un ensemble de molécule très largement répandues dans le règne végétale. On les trouve dans les plantes, depuis les racines jusqu'aux fruits (**Surveswaran et al., 2007**). Ils sont des produits du métabolisme secondaire des végétaux, et résultent biogénétiquement de deux voies synthétiques principales : la voie shikimate et la voie acétate (**Rayan et al., 1999 ; Randhir et al., 2004**).

Ces composés phénoliques sont caractérisé par la présence d'au moins un noyau benzénique au quel directement est lié au moins groupe hydroxyle (**Bravo, 1998**), libre ou engagé dans une autre fonction, éther, ester, hétéroside,...etc (**Harborne, 1989 ; Shahidi et Nacz, 1995 ; Ghasemzadeh, 2011**).

Les composés phénoliques sont classés en plusieurs groupes principaux qui se distinguent par le nombre d'atome de Carbone constitutifs et la structure du squelette de base.

Tableau 2 : Classes des composés phénoliques (**Balasundram et al., 2006**)

Classes	Structure
Phénols simple, beszoquinones	C ₆
Acides Hydroxybenzoïques	C ₆ - C ₁
Acéthophénones, acides phénylacétique	C ₆ - C ₂
Acides Hydroxycinnamiques, phénylpropanoïdes (coumarines, isocoumarines, chromones, chromenes)	C ₆ - C ₃
Napthoquinones	C ₆ - C ₄
Xanthonnes	C ₆ - C ₁ - C ₆
Stilbenes, anthraquinones	C ₆ - C ₂ - C ₆
Flavonoïdes, isoflavonoïdes	C ₆ - C ₃ - C ₆
Lignanes, néolignanes	(C ₆ - C ₃) ₂
Lignines	(C ₆ - C ₃) _n
Tanins Condensés	(C ₆ - C ₃ - C ₆) _n

Parmi ceux-ci les acides phénoliques, les flavonoïdes et les tanins sont considérés comme les principaux phénoliques alimentaires (King & young, 1999).

2.3.2- Flavonoïdes :

Les flavonoïdes constituent un groupe de plus de 6000 composés naturels du règne végétal (Ghedira, 2005), qui sont caractérisés par la présence d'une structure phénolique dans leur molécule, et même d'une structure flavone ce qui les distingue des autres polyphénols (Toufektsian *et al.*, 2008).

Aujourd'hui plus de 9000 flavonoïdes ont été répertoriés et il en reste des milliers d'autres à découvrir puisque le squelette des flavonoïdes (figure 3) peut être substitué par différents groupements comme des groupements hydroxy, méthoxy, méthyl, benzyl et isoprényle (Beecher, 2003 ; Williams et Grayer, 2004 ; Kueny-Stotz, 2008).

2.3.2.1- Structure chimique et classification

Les flavonoïdes possèdent un squelette de base à 15 atomes de carbone constitués de deux cycles phényles, les cycles A et B, reliés par une chaîne à trois carbones (structure en C6-C3-C6). La chaîne en C3 entre les cycles A et B est communément cyclisée pour former le cycle C (Bruneton, 1999).

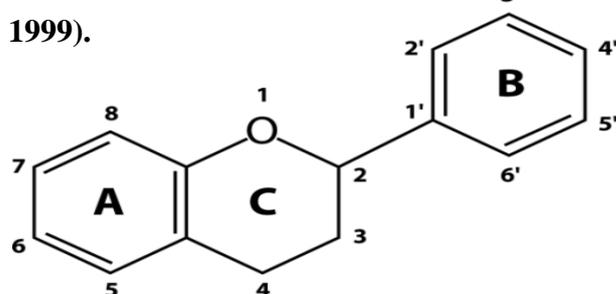


Figure 6 : Structure de base des flavonoïdes

Structuralement, les flavonoïdes se répartissent en plusieurs classes de molécules (Harbone, 1988) dont les plus importantes sont : les flavones, les flavonols, les flavanones, les isoflavones et les anthocyanidines (figure 7).

Ces diverses substances se rencontrent à la fois sous la forme libre (génine) ou sous la forme de glycoside (C ou O glycosylés). On les retrouve dans toutes les plantes vasculaires où elles peuvent être localisées dans divers organes : racines, tiges, feuilles et fruits (Bruneton, 1999).

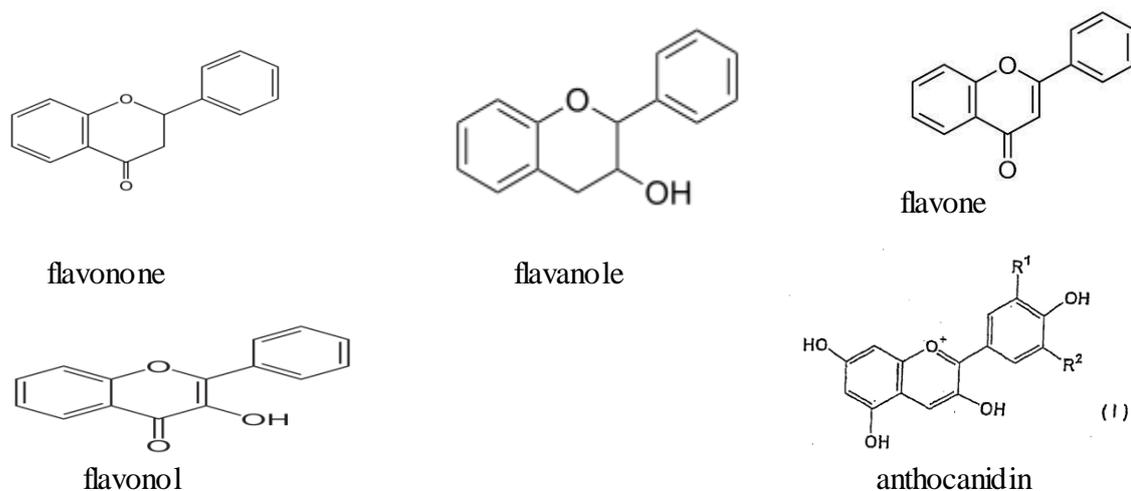


Figure 7 : Les principales classes de flavonoïdes

2.3.3- Les tanins

Les tanins sont une famille complexe de principes actifs qu'on trouve dans l'ensemble des végétaux, et dans toutes leurs parties (écorces, racines, feuilles, etc.). Ils ont la capacité de former des complexes avec des macromolécules (les protéines ...) et des liaisons entre les fibres de collagènes, d'où leur viennent la plupart de leurs propriétés (**Paolini *et al.*, 2003**).

Leur structure chimique est particulièrement variable, mais comporte toujours une partie polyphénolique ; il existe deux catégories de tanins, d'origine biosynthétique différentes les tanins hydrolysables et les tanins condensés (**Paolini *et al.*, 2003**).

- Les tanins hydrolysables : Ce sont des esters d'oses et d'acides phénols (acide gallique ou ellagique) (**Bruneton, 1999**).
- Les tanins condensés : ou tanins catéchiques ou proanthocyanidols : Ce sont des Polymères flavanoliques, constitués d'unités de flavan-3-ols liées entre elles par des Liaisons carbone- carbone le plus souvent C4-C8 ou C4-C6 tel la catéchine ou l'épicatéchine.

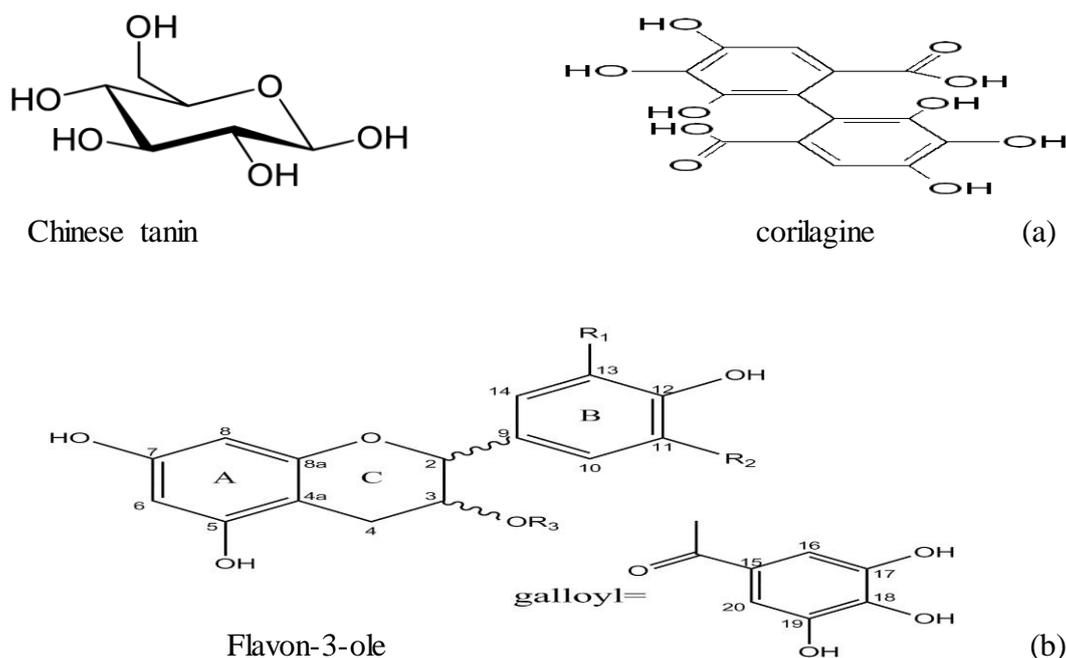


Figure 8 : structure chimique des tanins hydrolysable (a : Chinese = gallotannins, Corilagine = ellagitannins) et tanins condensés (b) (Cai et al., 2006)

Certaines plantes médicinales contiennent des mélanges complexes de deux tanins hydrolysables et condensés (Cai et al., 2006).

2.3.4- Les acides phénoliques

Les acides phénoliques sont les plus simples composé phytochimiques qui constituent en un seul noyau aromatique substitué. Ils sont divisés en deux groupes, acide hydroxybenzoïque et hydroxycinnamique (Balasundram et al., 2006).

Les acides hydroxybenzoïques portent la structure C₆-C₁ et sont principalement les acides gallique, p- hydroxybenzoïque, vanillique, protocatéchique, et acides syringique (Balasundram et al., 2006).

Les acides hydroxycinnamiques sont des composés aromatique à une chaîne latérale de trois-carbone (C₆-C₃), l'acide caféique, férulique, p-coumarique et sinapique sont les acides les plus courantes (Bravo, 1998).

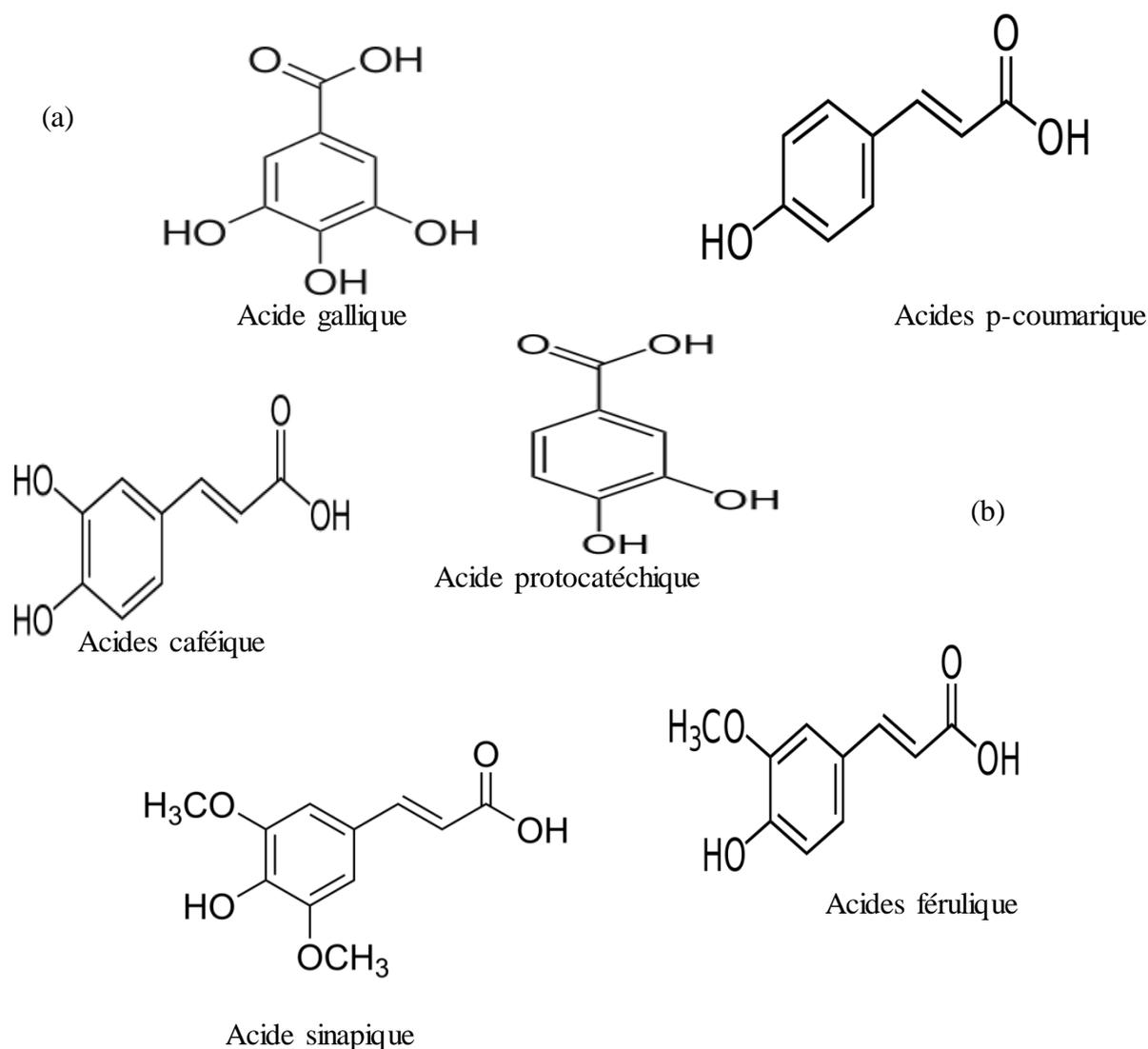


Figure 9 : exemple d'acide hydroxybenzoïque (a) et hydroxycinnamique (b)

(Balasundram et al., 2006).

Les résultats de (Ghedira et Goetz, 2015) ont également démontré que *Ononis spinosa* contiennent la plus grande quantité des acides phénolique, tel que l'acides p-hydroxybenzoïque, vanillique, cafeique, syringique, p-coumarique, cinnamique.

2.3.5- Rôles physiologique des composés phénoliques :

L'intégration du métabolisme phénolique dans le programme général du développement d'un organe végétal pose en elle-même la question d'un rôle éventuel de ces substances.

Des travaux plus anciens ont montré que les phénols seraient associés à de nombreux processus physiologiques: croissance cellulaires, différenciation, organogenèse, dormance des bourgeons, floraison et tubérisation (**Alidert *et al.*, 1977**).

Les flavonoïdes sont des pigments responsables de la coloration des fleurs, des fruits et des feuilles. Ils sont universellement présents dans la cuticule foliaire et dans les cellules épidermiques de feuilles, ils sont susceptibles d'assurer la protection des tissus contre les effets nocifs des rayonnements UV (**Hadi, 2004**).

Les pigments responsables de la coloration des fleurs représentent des signaux visuels qui attirent des animaux pollinisateurs. La plus part de ces pigments sont des anthocyanes, des aures et des chalcones. D'autres polyphénols incolores tels que des flavonols et flavanones interagissent avec des anthocyanes pour altérer, par co-pigmentation, la couleur des fleurs et des fruits (**Brouillard *et al.*, 1997**).

La capacité d'une espèce végétale à résister à l'attaque des insectes et des microorganismes est souvent corrélée avec la teneur en composés phénoliques (**Rees et Harborne, 1985**). Des chercheurs s'intéressent de plus en plus à l'identification des principes actifs dans les extraits avec l'étude complémentaire intensive de leur mécanisme d'action (**Sun *et al.*, 2002**).

2.3.6- Activités biologiques des polyphénols :

Les polyphénols sont dotés de certaines activités biologiques résumées dans le tableau 3 suivant :

Tableau 3 : Activités biologique des composés phénoliques (Bahorum, 1997)

Polyphénols	Activités	Référence
Acide phénols (cinnamique et benzoïque)	Antibactériens	Didry <i>et al.</i>, 1982
	Antifongiques	Ravn <i>et al.</i>, 1984
	Antioxydants	Hayase et Kato, 1984
Coumarines	Vasoprotectrices et antioedémateuses	Mabry et Ulubelen, 1980
Flavonoides	Antitumorales	Stavric et Matula, 1992
	Anticarcinogènes	Das <i>et al.</i>, 1994
	Anti-inflammatoires	Bidet <i>et al.</i>, 1987
	Hypotenseurs et diurétiques	Bruneton, 1993
	Antioxydants	Aruoma <i>et al.</i>, 1995
Anthocyanes	Protection des veines et capillaires	Bruneton, 1993
Proanthocyanidines	Effets stabilisants sur le collagène	Masquelier <i>et al.</i>, 1979
	Antioxydants	Bahorum <i>et al.</i>, 1996
	Antimorales	DE Oliveira <i>et al.</i>, 1972
	Antifongiques	Brownlee <i>et al.</i>, 1992
	Anti-inflammatoires	Kreofsky <i>et al.</i>, 1992
Tanins galliques et catéchiques	Antioxydants	Okuda <i>et al.</i>, 1983 Okamura <i>et al.</i>, 1993

3- Pouvoir antimicrobien des métabolites secondaires

Aujourd'hui la pharmacologie s'oriente de plus vers des traitements à base de plantes, car l'efficacité de la synthèse chimique a largement atteint ses limites et n'arrive plus à être créative (**surveswaran et al., 2007**).

Les principaux groupe de métabolites secondaire rencontrés dans les plantes et qui possèdent généralement une activité antimicrobienne sont : les composés phénoliques (**rauha et al, 2000**).

3.1- Les activités biologiques des flavonoïdes

A- Activités antibactériennes

La thérapeutique des infections bactériennes se base principalement sur l'usage des antibiotiques. La prescription à grande échelle est parfois inappropriée de ces agents a entraîné la sélection de souches multirésistantes d'où l'importance d'orienter les recherches vers la découverte de nouvelles voies qui constituent une source d'inspiration de nouveaux médicaments à base des plantes, sous forme de métabolites secondaires dont les composés phénoliques, sont toujours utilisés dans l'industrie alimentaire et cosmétique et comme agents antimicrobiens en médecine populaire.

Les polyphénols notamment les flavonoïdes et les tannins sont reconnus par leur toxicité vis-à-vis des microorganismes. Le mécanisme de toxicité peut être lié à l'inhibition des enzymes hydrolytiques (les protéases et les carbohydrases) ou d'autres interactions pour inactiver les adhesines microbiens, les protéines de transport et d'enveloppe cellulaire. (**Cowan, 1999**)

B- Activités anticancéreuses :

Le cancer se présente habituellement comme une tumeur formée d'une masse cellulaire qui est l'aboutissement d'une série de transformation pouvant se dérouler pendant plusieurs années, donc la cancérogénèse est un processus complexe multi-séquentiel menant une cellule de l'état sain à un état précancéreux et finalement à un stade précoce de cancer (**Pincemail et al, 1999**)

Depuis longtemps, on associe le cancer et le type d'alimentation, de nombreux chercheurs ont étudié le rôle des nutriments dans le développement des cancers. Plus

récemment des recherches expérimentales suggèrent que les flavonoïdes sont parmi les substances susceptibles de retarder voire d'empêcher l'apparition de certains cancers, tout en réduisant d'une manière spécifique les risques d'en avoir chez les sujets humains

(Decloitre, 1993), (Hertog, 1996).

Des études montrent que certains flavonoïdes particulièrement ; lutéoline, quercétine, kaempférol, apigénine, taxifoline inhibent d'une façon marquée la lipogenèse des cellules cancéreuses, d'autres flavonoïdes sont plutôt capables d'induire l'apoptose. Certains flavanols (épigallocatechine-3-gallate) représentent des effets cytotoxiques sur les cellules cancéreuses de prostate, ces effets sont corrélés avec leur capacité à inhiber les enzymes clés lipogéniques i.e. FAS (Fatty Acid Synthase) **(Brusselmans *et al.*, 2005).**

C- Activités anti inflammatoires

Une inflammation par définition est une réaction de défense immunitaire stéréotypée du corps à une agression (infection, brûlure, allergie...) qui se manifeste par une rougeur, un gonflement, une sensation de chaleur, une douleur qui semble pulser ... **(Wikipédia, 2008).**

Au cours de l'inflammation, des produits bactériens déclenchent la production d'une grande quantité d'oxyde nitrique (NO) dans les macrophages et d'autres cellules sous l'action d'oxyde nitrique synthase inducteur (iNOS) **(Hämäläinen *et al.*, 2007)**, bien que la libération de (NO) est très importante pour maintenir la dilatation des vaisseaux sanguins (vasodilatation) mais des fortes concentrations peuvent conduire aux dommages oxydatifs **(Nijveldt *et al.*, 2001)**, car une fois que le NO est formé il se peut qu'il va réagir avec l'anion superoxyde conduisant à la formation de peroxydite qui provoque l'endommagement des macromolécules cellulaires. Cependant une production en excès de NO durant une inflammation chronique résulte au développement du cancer **(Tsai, 2004).**

De nombreuses études semblent indiquer que les flavonoïdes possèdent des propriétés Anti inflammatoires et qu'ils sont capables de moduler le fonctionnement du système immunitaire par inhibition de l'activité des enzymes qui peuvent être responsables des inflammations, ils peuvent aussi moduler l'adhésion des monocytes durant l'inflammation athérosclérotique en inhibant l'expression des médiateurs inflammatoires **(González *et al.*, 2007)** d'autres flavonoïdes sont capables d'inhiber l'histamine **(Kim *et al.*, 2004).**

Les flavones et les flavonols sous forme glycosylée ou libre comme la quercétine, kaempférol, myrecétine ont une activité inhibitrice de COX (Cyclooxygénase) (**Tapas *et al.*, 2008**).

D- Activités antivirales

La stratégie de recherche d'un composé antiviral consiste à mesurer la réduction de l'infection virale des cellules en culture, une substance peut agir à différents niveaux du cycle viral :

- Au niveau de l'adsorption du virus sur la cellule hôte
- Au niveau de la pénétration du virus dans la cellule hôte
- Au niveau-là de répllication du virus et la synthèse des protéines virales
- Au niveau de l'assemblage et de la sortie du virus hors de la cellule hôte.

L'activité antivirale des flavonoïdes contre HIV peut être liée directement par leurs effets sur les enzymes responsables de son répllication (HIV-1 reverse transcriptase ou HIV-1 integrase) par railleurs d'autres flavonoïdes montraient une activité antivirale contre le virus d'influenza, HIV-1, HIV-2 (Bylka *et al.*, 2004). Quercétine, apigénine, catéchine et hespéridine sont parmi les flavonoïdes caractérisés par leurs propriétés antivirales contre onze types de virus. Les flavonoïdes aglycones pourvus d'un groupement hydroxylelibre en C3 ont montré une bonne activité antivirale, les flavanes sont généralement plus efficaces que les flavones et les flavanones contre HIV-1 et HIV-2 (**Tapas *et al.*, 2008**).

3.2- Les activités biologiques des tanins

3.2.1- Activités antimicrobiennes

A- Activité antifongique et anti levure

Plusieurs types de champignons sont inhibés par les tanins. Les champignons filamenteux comme *Aspergillus niger*, *Botrytis cinera*...etc. sont inhibés par les tanins de différentes préparations. De même, différentes levures incluant *Saccharomyces crevisiae* sont aussi sensibles aux tanins (**Cheung et al ,2001**).

B- Activité antibactérienne

De nombreuses études ont montré l'activité antibactérienne des tanins. Ces molécules ont été rapportées comme bactériostatiques ou bactéricides sur plusieurs souches bactériennes *Klebsiella pneumoia* , *Pseudomonas aeruginosa* , *Staphilococcus aureus*...etc. (**Cheung et al ,2001**).

C- Activité antivirales

L'activité antivirale des tanins est due à la fixation des molécules des tanins à l'enveloppe protéiques du virus ou la membrane de la cellule hôte et par conséquent l'inhibition de l'adsorption et la pénétration virale, cependant , dans certains cas la fixation cause seulement des changements mineurs à la surface virale, la pénétration reste mais l'enlèvement de l'enveloppe virale est inhibé.

Plusieurs types de virus sont inactivés par les tanins, le virus Herpès simplex (HSV-1, HSV-2) est inhibé par les tanins hydrolysables et les tanins condensés (**Bruyne et al., 1999**).

3.2.2- Activités pharmacologiques

Les applications des drogues à tanins sont restreintes, et sont dues à leur affinité pour les molécules protéiques. Par voie interne, ils ont un effet antidiarrhétic.

Par usage externe, ils imperméabilisent les couches les plus externes de la peau et de muqueuses, protégeant ainsi les cellules sous-jacentes et en empêchant les agressions externes.

Les tanins favorisent la régénération des tissus en cas de blessures superficielles ou de brûlure.

Ils ont un effet vasoconstricteur sur les petits vaisseaux superficiels. D'une façon générale, ce sont des inhibiteurs enzymatiques (**Rehaba, 2002**).

Tableau 4 : Mode d'action de quelques composés phénoliques (**Cowan, 1999**)

Différents composé phénoliques	Exemples	Mécanismes
Phénols simples	Catéchol	Privation de substrat
	Epicatchine	Interruption de la fonction membranaire Destruction de la paroi cellulaire
Acides phénoliques	Acide cinnamique	Désactivation des enzymes Fixation de l'adhésine
Quinones	Hypericin	Liaison aux protéines
Flavonoïdes	Abyssinone	Inhibition des enzymes
Tanins	Ellagotanin	Interruption de la fonction membranaire