

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR
FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

ACTIONS PHARMACOLOGIQUES DES TANINS

THESE Présentée et soutenue pour obtenir le grade de DOCTEUR EN PHARMACIE (DIPLOME
D'ETAT) par

BIAYE Mamadou

Sous la direction de M. Emmanuel BASSENE, Professeur

Le 21 décembre 2002

No 101

Devant le jury composé de : Président : M. Emmanuel BASSENE, Professeur Membres : M.
Abdoulaye SAMB, Professeur M. Mamadou BADIANE, Maître de Conférence Agrégé M. Amadou
DIOUF, Maître de Conférence Agrégé

Table des matières

INTRODUCTION .	1
PREMIERE PARTIE.GENERALITES SUR LES TANINS . .	3
I- DEFINITION [5] .	3
II- STRUCTURE DES TANINS . .	4
II.1- LES TANINS HYDROLYSABLES[50] .	4
II.2- LES TANINS CONDENSES : Proanthocyanidols [7] . .	7
III- BIOGENESE DES TANINS [6] .	9
IV- PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES . .	9
V- EXTRACTION, CARACTERISATION ET DOSAGE .	10
V.1- EXTRACTION .	10
V.2- CARACTERISATION . .	10
V.3- DOSAGE DES TANINS . .	11
DEUXIEME PARTIE . ACTIONS PHARMACOLOGIQUES DES TANINS .	15
I. ACTIVITES ANTIBACTERIENNES .	15
I.1. TRAVAUX DE MAHAMAT [32] ET BASSENE [4] .	15
I.2. TRAVAUX DE KOLODZIE ET AL. [27] .	16
I.3. TRAVAUX DE BABA MOUSSA ET AL. [2, 3] .	17
II. ACTIVITES ANTIVIRALES . .	17
II.1. TRAVAUX DE CHEN LIU ET AL. [7] .	17
II.2. TRAVAUX DE POUSSET J.L. ET AL. [44] . .	18
II.3. TRAVAUX DE NONAKA. ET AL. [39] ET DE ROBERT ETAL. [45] . .	19
II.4. TRAVAUX DE XY HONG XI. ET AL. [52] . .	19
III. ACTIVITES ANTI-INFLAMMATOIRES .	20
III.1. TRAVAUX DE MOTA ET AL. [36] .	20
III.2. ACTIVITE ANTI-HYPERTENSIVE . .	21
III.3. ACTIVITE ANTIMUTAGENE . .	22

III.4. ACTIVITE IMMUNO-STIMULANTE . .	23
III.5. ACTIVITE ANTITUMORALE .	23
III.6. ACTIVITE ANTI-DIARRHEIQUE . .	24
III.7. ACTIVITE INDUCTRICE DE L'APOPTOSE .	24
III.8. LES AUTRES EFFETS .	25
IV- UTILISATION DES TANINS .	28
IV.1. UTILISATION DES TANINS EN PHYTOTHERAPIE [7] .	28
IV.2. UTILISATION INDUSTRIELLE DES TANINS . .	38
CONCLUSION GENERALE .	41
BIBLIOGRAPHIE . .	45
ANNEXES .	51
1- Détermination de la teneur en phénols totaux .	51
a)- Préparation du réactif de Folin-Denis . .	51
b)- Protocole du dosage .	51
2- Détermination de la teneur en tanins .	52
3- Calcul des résultats . .	53

INTRODUCTION

L'utilisation des plantes a toujours été une pratique courante dans nos sociétés, surtout la société africaine et asiatique.

En effet depuis très longtemps, la médecine africaine, du moins celle pratiquée par les tradipraticiens s'est toujours basée sur l'utilisation des différentes parties des végétaux.

Ainsi, les drogues à tanin ont connu une très large part dans l'utilisation des plantes médicinales.

Historiquement, leur importance est liée surtout aux propriétés tannantes, c'est à dire à la propriété qu'ils ont de transformer la peau fraîche en un matériau imputrescible.

Depuis une vingtaine d'années, le développement rapide des méthodes d'investigation structurale a permis de grands progrès dans la connaissance de la structure des tanins. C'est en particulier le cas de la spectrométrie de masse par bombardement d'atomes rapides. Cependant, la complexité structurale des tanins implique encore malgré tout le recours à des études chimiques plus ou moins complexes.

Actuellement, l'utilisation des tanins couvre un vaste domaine, allant de la bactériologie, virologie, à l'hématologie ..., traduisant ainsi leur importance dans la médecine humaine surtout. C'est la raison pour laquelle, nous nous sommes proposés d'initier l'étude relative aux plantes médicinales, telles que les drogues à tanins.

Notre travail consiste à présenter les principales actions pharmacologiques des drogues à tanins.

L'exposé comporte deux parties :

Une première partie comportant les généralités sur les tanins, avec les structures, la biogenèse, la caractérisation et le dosage.

Une deuxième partie consacrée aux différentes actions pharmacologiques, objectif principal de notre travail, avec l'usage des tanins tant dans le domaine thérapeutique, qu'industriel.

PREMIERE PARTIE.GENERALITES SUR LES TANINS

I- DEFINITION [5]

Les tanins sont des composés polyphénoliques ayant la propriété de **tanner** la peau, c'est-à-dire de la rendre dure et imputrescible, en se fixant sur les protéines.

Cependant on a deux grands groupes de tanins :

les tanins hydrolysables ;

les tanins condensés, non hydrolysables ou tanins catéchiques dérivant des catéchols et des proanthocyanidols par condensation.

Historiquement, l'importance des drogues à tanins est liée à leurs propriétés tannantes, c'est-à-dire à la propriété qu'ils ont de transformer la peau fraîche en matériau imputrescible : le cuir.

La résultante du tannage est l'établissement de liaisons entre les fibres de collagènes de la peau, ce qui confère à celle-ci une résistance à l'eau, à la chaleur et à l'abrasion.

II- STRUCTURE DES TANINS

Habituellement on distingue chez les végétaux supérieurs deux groupes de tanins par leur structure et par leur origine biogénétique : les tanins hydrolysables, les tanins condensés.

II.1- LES TANINS HYDROLYSABLES[50]

Ce sont des oligo- ou des polyesters d'un sucre (ou d'un polyol apparenté) et d'un nombre variable de molécules d'acides-phénol, le sucre est très souvent le glucose.

L'acide phénol est soit l'acide hexahydroxydiphénique (HHDP) et ses dérivés d'oxydation (DHHDP : dehydrohexahydroxydiphénoyle, acide chébulique) dans le cas des tanins classiquement dénommés tanins ellagiques [7, 13, 28, 54].

Depuis 1985, plusieurs représentants d'une nouvelle catégorie de tanins ont été isolés [7] :

Les tanins : les tanins complexes sont des ellagitanins modifiés, résultant de l'addition d'un dérivé phényl chromanique sur une molécule d'ester HHDP du glucose : flavanol (flavono-ellagitanin).

Les tanins galliques, ellagiques et dehydro-ellagiques (simples ou complexes) sont caractéristiques des Angiospermes dicotylédones (surtout : *Rosidae*, *Dillenidae*, *Hamamelidae*), sauf des *Asteridae*, chez lesquelles, ils sont généralement absents.

II.1.1 BIOGENESE DES ELLAGITANINS [50]

Le groupe HHDP a été supposé biogénétiquement produit par la liaison C-C formée entre deux groupes galloyl. Une investigation récente sur les variations saisonnières des structures de tanins hydrolysables de *Liquidambar formosana*, a révélé une formation d'un groupe HHDP dans plusieurs tanins, à la place de deux groupes galloyl avec les mêmes localisations sur le glycopyranose dans la molécule de tanin d'une même plante en bonne saison.

Le liquidambin, un composé possédant un groupe aldéhyde hydrate est perçu comme un produit intermédiaire de la biosynthèse des ellagitanins C-glucosidiques a également été isolé.

Un exemple de séries de biosynthèses de plusieurs types d'ellagitanins, soutenu par ces découvertes, est présenté au schéma 1.

Biogénétiquement, l'acide gallique (acide 3,4,5-trihydroxybenzoïque) est issu du métabolisme de l'acide shikimique.

On admet qu'il est habituellement formé par déshydrogénation directe de l'acide 3-dehydroshikimique ou, dans certains cas particuliers par oxydation de l'acide proto-catéchique (lui-même dérivé d'un acide en C₆-C₃, l'acide caféique).

Au total on distingue des tanins hydrolysables monomères et des tanins hydrolysables oligomères.

II.1.2. STRUCTURES DES TANINS HYDROLYSABLES MONOMERES [7]

Le penta-ester (2, 3, 4, 6-penta-O-galloyl- α -D-glucose) est le tanin le plus commun. Il occupe une position centrale dans le métabolisme des tanins.

En effet, la plupart des végétaux sont susceptibles de poursuivre le métabolisme de cette molécule et de ses homologues et ce dans deux directions.

- Evolution vers une molécule plus lourde

(Hexagalloyl, à un décagalloyl glucose) par formation, en 3,4 et / ou en 6 du glucose ; de chaînes latérales constituées de plusieurs acides galliques liés selon un mode méta ou para-depsidique (les deux formes s'équilibrent en solution par migration d'anyle).

Ces tanins galliques sont caractéristiques d'un petit groupe de familles :

- Anacardiaceae (Rhus)
- Fagaceae (Quercus)
- Ericaceae
- Geraniaceae
- Aceraceae.

- Formation des tanins ellagiques

Le couplage oxydatif C-2-C-2' des groupes galloyl de la molécule, engendre un motif hexahydroxybiphénidique, dicarboxylique.

La penta substitution du glucose autorise plusieurs couplages entre les résidus galloyl en position relative 1 ; 2 ou 1 ; 3 pour former des esters hexahydroxy-diphéniques : la molécule peut être un mono-ou bis-HHDP.

Enfin, la condensation de certains ellagitanins avec le C₈ ou le C₆ d'un flavane (ou d'une flavone) conduit aux tanins complexes qui sont assez fréquents (*Fagaceae*, *Combretaceae*, *Myrtaceae*, etc).

II.1.3- STRUCTURES DES TANINS HYDROLYSABLES OLIGOMERES [7]

Le couplage oxydatif (C-C ou C-O-C) intermoléculaire explique l'existence d'un grand nombre d'oligomères ellagiques de masse moléculaire comprise entre 2000 et 5000. Ainsi, la rugosine D isolée de *Filipendula ulmaria* et d'autres *Rosaceae*, a une masse moléculaire de 1874 ; c'est le « dimère » de la tellimagrandine II ou 1, 2, 3 – tri-O-galloyl-4-6-O-O-hexahydroxy-diphényl α -D-glucose. (Figure 2)

La distribution des formes dimères des tanins hydrolysables semble limitée aux dicotylédones, gamopétales exclues. La connaissance de leur structure a progressé très rapidement : en effet, dix ans après la description du premier dimère (l'agrimoniine en

1982), cent cinquante structures étaient décrites (environ 85% de dimères et 10% de trimères).

La diversité des structures rencontrées a conduit certains auteurs à proposer de les classer en fonction de la nature des motifs engagés dans la liaison des unités monomères (acide gallique, HHDP) et de leur mode de liaison.

L'utilisation de ces critères permet de distinguer cinq groupes :

- Les GOG :

L'unité de liaison est composée de deux (ou trois) résidus galloyl (G) liés par une liaison éther impliquant l'hydroxyle en méta (m-GOG = déhydrodigalloyl) ou en para (p-GOG = isodéhydro digalloyl), du carboxyle de l'un et l'hydroxyle en ortho du carboxyle de l'autre. (Exemple : agrimoniine [m-GOG] des *Rosaceae* (*Agrimonia*, *Potentilla*, *Rosa*), nupharines des *Nymphaeaceae*) ;

- Les DOG :

L'unité de liaison est de type tergalloyl (c'est-à-dire p-DOG) ou valonéyl (m-DOG). La liaison éther implique un hydroxyle en ortho d'un reste galloyl et un hydroxyle en méta ou en para d'un reste hexahydroxydi-phénol (HHDP = D).

Exemple de ce type : les rugosines ou, en formant en plus un macrocycle, l'oenothéine de diverses *Onagraceae* (oenothero, *Epilobium*) et *Lythraceae* ;

- Les GOD

C'est un couplage oxydatif entre carbone d'un reste HHDP et l'oxygène de l'hydroxyle d'un reste galloyl qui assure la liaison des deux monomères : le motif ainsi créé est dit : «sanguisorbyle».

Exemple : sanguines des *Sanguisorba* et *Rubus*

- $D(OG)_2$ (mm, m⁻, m, p⁻)

L'unité reliant les deux monomères implique deux liaisons éther entre les hydroxyles de deux galloyl et d'un HHDP (Exemple : Euphorbines).

La structure peut également être d'un type macrocyclique (Exemple : Woodfordines).

- Les Oligomères d'ellagitannin C-hétérosidiques

Remarques :

- Les composés construits autour d'un autre polyol que le glucose sont rares.

C'est le cas de « l'hamamelitanin » ou 2', 5-di-O-galloyl-β-D-glucopyranose qui, du fait de sa faible masse moléculaire, ne peut être considéré comme un tanin au sens strict.

C'est le cas de l'acéritanin ou 2, T-di-O-galloyl 1,5-anhydro-D-glucitol et ses dérivés ; tri et tétra galloïdes. Un autre exemple fourni par les dérivés polygalloylés de l'acide

quinique constitutif du tanin de tara extrait des gousses de *Caesalpinia spinosa* (Malina) Kuntze. On connaît aussi des polygalloyl shikimates (*Castanopsis* sp).

- On donne parfois le nom de tanin aux polymères du phloroglucinol, halogénés ou non, qui ont été isolés dans plusieurs genres d'algues *pheophyceae*. Ces polymères sont également connues sous le nom de phlorotanins.
- On exclut volontairement ici les gallates de flavanols, les gallates de glycosyl-flavonols (même si certains présentent des propriétés biologiques voisines de celles de tanins hydrolysables), ainsi que les gallates d'hétérosides phénoliques comme les dérivés galloylés de l'arbutoside isolés d'*Arctostaphylos* sp. (*Ericaceae*) ou de *Bergenia* sp. (*Saxifragaceae*).

II.2- LES TANINS CONDENSES : Proanthocyanidols [7]

La nomenclature proposée pour les proanthocyanidols, initialement fondée sur le nom de l'anthocyanidol formé lorsque le polymère est traité à chaud par un acide (procyanidol, prodelphinidol, propélargonidol), prend plus généralement en compte le nom de monomère à partir duquel il est construit.

S'il est pratique d'utiliser les dénominations communes, il est recommandé de nommer les structures en respectant une règle inspirée de la nomenclature des oligo- et polysaccharides : nom des unités et indication de la position et du sens de la (ou des) liaisons(s) interflavonique entre parenthèses.

Exemples : L'oesculitanin A (isolé du tégument séminal de la graine du marronnier d'Inde) est le épicatechol-(4-8)- épicatechol (4-8 ; 2-7) –

épicatechol-(4-8) – épicatechol.

L'élément structural de base de ces polymères est un flavon-3-ol et épicatechol (3, 5, 7, 3', 4'-pentahydroxylés, constitutifs des procyanidols), gallocatéchol et épicatechol (3, 5, 7, 3', 4'-tétra hydroxylés, constitutifs des profisétidinols, plus rarement afzéléchol et épifzéléchol (3, 5, 7, 4' –tétrahydroxylés, constitutifs des propélargonidols) pour ne citer que les principaux.

Biogénétiquement ces flavan-3-ols sont issus du métabolisme des flavonoïdes par hydroxylation en 3 d'une flavanone. Les 2,3-dihydroflavon-3-ols, formés sont ensuite réduits en flavan-3,4-diols puis en flavan-3-ols par un mécanisme qui demeure en partie hypothétique. La configuration habituelle des flavan-3-ols est 2-R, 3-5 ou 2-R, 3-R (série épi).

Des énantiomères comme l'ent-catéchol (2-5, 3-5) sont beaucoup moins fréquents.

Chimiquement, la formation des oligomères et polymères implique les flavan-3,4-diols. Ces molécules, très réactives du fait du caractère benzylique de leur hydroxyle en C₄ donnent facilement un carbocation qui réagit aussitôt sur les carbones nucléophiles C₈ ou C₆ d'un flavan-3-ol.

La répétition du mécanisme conduit aux oligomères et polymères.

- Proanthocyanidols de Type B

Les dimères les plus fréquents sont les procyanidols B-1, B-2, B-3 et B-4, c'est-à-dire des proanthocyanidols constitués de deux unités de 2-R, 3-S (+)- catéchol et/ou de 2-R, 3-R (-)-épicatechol liés en C₄ C₈ selon une configuration □ (B-3 et B-4) ou □ (B-1, et B-2).

Les procyanidols existent à l'état libre et ont une large distribution.

- Proanthocyanidols de Type A

Un autre groupe important de Proanthocyanidols est constitué par des dimères ayant une liaison interflavanique double : C₄ C₈ et C₂ O C₇.

Les plus connus sont les aesculitans, procyanidols du tégument de la graine du marronnier d'Inde (*Aesculus*), on en trouve aussi dans la noix de cola et l'écorce du cannelier de Chine.

Dans les deux groupes A et B (Exemple : Procyanidol B-5) la liaison C₄ C₈ peut être remplacée par une liaison C₄ C₆.

Les autres dimères (propélargonidols, prodelphinidols) sont plus rares.

On connaît également des O- et C-glucosides de procyanidols (chez la Rhubarbe officinale ou le thé), des dimères C₆.C₆, (chez *Camellia sinensis* [L.] O. Kuntze), des dimères impliquant un chalcane (assamicaïnes) et des dimères impliquant des énantiomères caractérisés dans l'écorce d'une *Malpighiaceae* de l'Amérique tropicale aux fruits comestibles.

- Les Oligomères

Formés par additions successives d'une unité flavanique, de nombreuses structures sont maintenant connues dans le groupe B : trimères C₄ (3 épicatechols liés 4 □ 8) et C₂ (3 catéchols liés 4 □ 8) et oligomères correspondants, mais aussi dans le groupe A trimères et oligomères formés par addition d'une unité flavanique sur un dimère doublement lié. (Exemple : les *Aesculitanius* et les Cinnamtanins),

- les Polymères

Ils peuvent compter jusqu'à 50 unités élémentaires. Les plus largement répandus sont des poly-épicatechols et des co-polymères procyanidol-prodelphinidol.

La liaison interflavanique est majoritairement de type C₄ C₈ et est toujours trans par rapport à l'hydroxyle en 3 (c'est-à-dire que si l'unité élémentaire est l'épicatechol (3-R), le C₄ est R).

L'examen des modèles moléculaires révèle un empêchement partiel de rotation autour de la liaison interflavanique, ce qui induit une hélicité gauche ou droite du polymère, fonction du précurseur (B-1, B-2 ou B-3, B-4).

Les autres polymères (propélargonidols et polymères des ent-flavan-3-ols) sont moins fréquents et, semble-t-il pour les derniers, limités aux monocotylédones.

Signalons enfin :

- que les monomères flavaniques peuvent se lier avec l'acide caféique dihydroxycinnamique pour former des lactones (cinchonaines et homologues).
- que les tanins condensés peuvent exister à l'état d'esters galliques, c'est ce que l'on observe dans le cas du tanin des fruits verts du *Diospyros kaki* L. f (*Ebenaceae*) dont la moitié des unités flavoniques sont galloylés en O-3, c'est aussi ce qui caractérise les tanins condensés de *Rhubarbe officinale*.

III- BIOGENESE DES TANINS [6]

IV- PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

Les tanins se dissolvent dans l'eau sous forme de solutions colloïdales, mais leur solubilité varie selon le degré de polymérisation (elle diminue lorsque celui-ci augmente).

Ils sont solubles dans les alcools et l'acétone. Les solutions aqueuses ont une stabilité variable selon la structure, généralement modérée. Ainsi lors de l'extraction par l'eau bouillante (c'est-à-dire dans les conditions d'une décoction) un tanin comme la géraniine est décomposé en 30mn (en acide gallique, acide ellagique et corilagine ou 1-galloyl-3-5-HHDP glucose).

Les formes dimères et oligomères des esters galliques et HHDP du glucose sont également assez instables. Comme tous les phénols, les tanins réagissent avec le chlorure ferrique. Ils sont précipités de leurs solutions aqueuses par les sels de métaux lourds et par la gélatine.

Les tanins hydrolysables et tanins condensés peuvent être distingués sur la base de leur comportement en milieu acide à chaud.

Les premiers, polyesters du glucose, sont hydrolysés, libérant le sucre, l'acide gallique et/ou l'acide hexahydroxydiphénique. Ce dernier se lactonise rapidement en acide ellagique (ce qui explique la terminologie traditionnelle de tanins ellagiques).

L'hydrolyse des oligomères conduit également à des composés à 3 ou 4 cycles benzéniques dont la structure varie selon la nature de la liaison intermonomérique.

Exemple : La rugosine D (vide supra) résultant de l'établissement d'une liaison biphényl ether entre un reste galloylé et un reste hexahydroxydiphénolyle, son hydrolyse conduira à un produit à 3 cycles, l'acide valonéique (en fait à la dilactone de celui-ci).

Remarque : Dans le cas des polygalloyl glucoses ayant une chaîne latérale depsidique, les liaisons depsidiques peuvent être rompues en milieu acide faible et à température ambiante, conditions qui laissent intactes les liaisons esters engageant les

hydroxyles du glucose.

Dans les mêmes conditions expérimentales, la liaison inter flavanique des seconds est rompue et en présence d'air, le carbocation formé conduit à un anthocyanidol.

Lorsque les conditions sont contrôlées, cette réaction peut être utilisée pour l'étude structurale ; mais on peut notamment capter les intermédiaires réactionnels par un nucléophile approprié. Ce nucléophile peut être un alcool, un thiol (toluène- α -thiol), mais aussi un dérivé flavanique, ce qui explique que la réaction s'accompagne de la formation de polymères insolubles et fortement colorés : les phlobaphènes.

V- EXTRACTION, CARACTERISATION ET DOSAGE

V.1- EXTRACTION

L'extraction des tanins peut être réalisée par l'eau, les alcools (méthanol et éthanol) ou un mélange eau-acétone. Seigler et al [], en faisant l'extraction de quatre espèces d'acacia du Mexique et du Texas, ont montré que l'acétone, à 70% dans l'eau donne un meilleur rendement que l'eau ou le méthanol à 80%.

Lorsqu'on utilise le méthanol, il faut avoir présent à l'esprit que ce solvant peut provoquer la méthanolyse des depsides galliques et être ainsi à l'origine d'artefacts (gallate de méthyle).

L'extrait aqueux peut être débarrassé des pigments et lipides par agitation avec du dichlorométhane. Cette phase aqueuse délipidée traitée à l'acétate d'éthyle qui extrait la plupart des tanins galliques et les dimères de proanthocyanidol ; les tanins plus condensés restent dans la phase aqueuse.

Pour l'isolement d'un tanin, on a recours à la chromatographie d'exclusion sur Sephadex LH-20 et en phase inverse.

V.2- CARACTERISATION

V.2.1- LES REACTIONS COLOREES

Les tanins condensés et les tanins hydrolysables sont mis en évidence sans distinction par les réactions colorées générales.

- Caractérisation par les sels ferriques
 - Avec une solution aqueuse de chlorure ferrique : les tanins galliques et ellagiques donnent des colorations et des précipités bleu-noir ; cette réaction permet de mettre en évidence les acides phénols.

Mode opératoire

5ml de solution extractive, 1ml d'une solution aqueuse de chlorure ferrique à 2%. Il se développe une coloration bleu-noir intense en présence des tanins galliques.

- Avec une solution aqueuse de perchlore de fer à 2% Il apparaît un précipité brun-verdâtre en présence des tanins catéchiques.

Mode opératoire

5ml de solution extractive ; 1ml de solution aqueuse de perchlorure de fer à 2%. Il apparaît un précipité brun-verdâtre en présence des tanins catéchiques.

- Caractérisation avec l'acide phosphotungstique

1ml de solution extractive ; 1ml d'acide phosphotungstique ; 9ml d'une solution aqueuse de carbonate de sodium à 25%. Il apparaît un précipité bleu-indigo en présence des tanins catéchiques.

V.2.2- LES REACTIONS DE DIFFERENCIATION

V.2.2.1- REACTION DE STIASNY

A 15ml de l'infusé, on ajoute 8ml de réactif de STIASNY (formol à 30% ; 2 volumes, acide chlorhydrique concentré ; 1 volume).

La solution obtenue est chauffée pendant 30mn au bain-marie à ébullition. La formation d'un précipité témoigne la présence de tanins condensés.

On filtre, on sature le filtrat par l'acétate de sodium, puis quelques gouttes d'une solution de chlorure ferrique 2% sont ajoutées. Il apparaît une coloration bleu-noir qui indique la présence de tanins hydrolysables ou de tanins galliques non précipités par le réactif de STIASNY.

V.2.2.2- AUTRES REACTIONS DE DIFFERENCIATION

- Avec l'iodate de potassium : Les tanins galliques donnent une coloration rose.
- Avec l'acide nitreux en milieu acétique : Les tanins ellagiques sont colorés en rose, la coloration vire au pourpre puis au bleu.
- Avec la vanilline chlorhydrique : Les tanins condensés sont colorés en rouge.

V.3- DOSAGE DES TANINS

Le dosage des tanins est délicat. Il est difficile d'obtenir une extraction complète et les méthodes fondées sur le caractère phénolique de ces composés ne sont pas toutes spécifiques.

Certaines méthodes permettent toutefois une certaine sélectivité, en particulier à l'égard des tanins condensés. Pour nombre d'auteurs, les meilleures méthodes pour détecter et doser les tanins sont celles qui visent à évaluer leur capacité (spécifique) à précipiter les protéines.

V.3.1- DOSAGE IMPLIQUANT LA PRECIPITATION PROTEIQUE [48]

L'une des méthodes les plus utilisées est la méthode au sang hémolysé et centrifugé. Elle est fondée sur la capacité des tanins de se combiner à l'hémoglobine et sur la possibilité que l'on a d'estimer colorimétriquement, par rapport à un blanc, l'hémoglobine résiduelle non combinée et ce dans une zone du spectre où les interférences sont improbables.

Une variante de la méthode permet, en utilisant un témoin (Exemple : l'acide tannique ou la géranine), de déterminer l'astringence relative (par rapport à celle du témoin).

Une méthode voisine consiste à remplacer l'hémoglobine par l'albumine sérique bovine. Celle-ci solubilisée à son pH iso électrique, est précipitée par les tanins de l'extrait à doser.

La teneur en protéines du précipité est déterminée, après hydrolyse alcaline et réaction de l'hydrolysate avec la ninhydrine, par colorimétrie. On peut également avoir recours à une albumine préalablement couplée à un colorant, ce qui simplifie le protocole.

La méthode traditionnelle à la poudre de peau est également fondée sur la capacité des tanins de se lier aux protéines. Cette méthode est toujours utilisée, en particulier, pour le contrôle de certaines drogues officinales (Pharmacopée).

Après avoir déterminé par évaporation d'un infusé de la drogue, les matières solubles totales (S), on procède à la précipitation des tanins d'une fraction aliquote de l'infusé par la poudre de peau ; le précipité est éliminé et le surnageant évaporé jusqu'à siccité (résidu N). La différence de masse de tanins entre les deux résidus (S-N) correspond à la masse des tanins contenus dans la prise d'essai.

Noter que la caséine peut être utilisée à la place de la poudre de peau selon la méthode de Seigler et al [48].

V.3.2- DOSAGE DES TANINS CONDENSES (VOIR ANNEXES)

Pour évaluer les proanthocyanidols, on peut apprécier la coloration obtenue après transformation en anthocyanidols par ébullition dans le n-butanol chlorhydrique.

Une accélération de la dépolymérisation et une meilleure reproductibilité de la réaction sont obtenues par l'addition, dans le milieu réactionnel, de sels de fer (mais l'absorption à une longueur d'onde donnée variera selon la structure de l'anthocyanidol formé).

Les proanthocyanidols peuvent aussi être dosés sous forme d'adduit coloré avec la vanilline en milieu méthanolique acide (HCl). Cet aldéhyde s'additionne en effet sur le C6 des unités flavaniques dihydroxylées en C5 et C7. On peut également utiliser le paradiméthylaminodibenzaldéhyde.

La thiolysse, surtout utilisée pour l'étude structurale et la détermination du degré de polymérisation moyen peut aussi, couplée à la HPLC, être une méthode de dosage (y compris des proanthocyanidols non extractibles).

V.3.3- DOSAGE DES TANINS HYDROLYSABLES [48]

Dans le cas des tanins galliques, il est possible d'hydrolyser le tanin en milieu sulfurique, de faire réagir l'acide gallique formé avec de la rhodamine et de mesurer l'absorbance du produit de la réaction.

Eventuellement, on peut mettre en œuvre la réaction à l'iodate de potassium.

Pour éviter les tanins ellagiques, on a classiquement recours à la réaction avec HNO_2 après hydrolyse sulfurique. Les carbones non substitués de l'acide ellagique libéré étant susceptibles d'une attaque électrophile, il se forme une quinone oxime.

V.3.4- DOSAGE DES PHENOLS TOTAUX [48]

Les méthodes générales de dosage des phénols totaux sont parfois utilisées, conjointement avec la technique de précipitation par la poudre de peau, pour apprécier les tanins totaux d'une drogue.

La teneur en composés phénoliques est alors mesurée avant et après fixation des tanins par la poudre de peau ou un autre adsorbant spécifique.

C'est en général un protocole dérivé de la méthode de Folin et Denis qui est retenu : l'ion phénolate (formé par ajout de carbonate de sodium) est oxydé par un mélange d'acide phosphotungstique et phosphomolybdique qui, simultanément est réduit en donnant une solution colorée bleue dont on détermine l'absorbance.

DEUXIEME PARTIE . ACTIONS PHARMACOLOGIQUES DES TANINS

L'activité pharmacologique des tanins a fait l'objet de nombreux travaux dont voici les principaux.

I. ACTIVITES ANTIBACTERIENNES

Les tanins sont doués d'activités antibactériennes et antifongiques, comme le montrent ces quelques travaux que nous présentons parmi tant d'autres.

I.1. TRAVAUX DE MAHAMAT [32] ET BASSENE [4]

Ces auteurs ont comparé l'activité antibactérienne de trois Combretaceae : *Combretum micranthum* (racines), *Guiera senegalensis* (racines) et *Terminalia avicennioides* (feuilles et racines).

Les indications en médecine traditionnelle portent dans le traitement des diarrhées infantiles, des bronchites, de la toux, des maladies vénériennes et des plaies.

Les constituants isolés antérieurement à partir des feuilles de *C. micranthum* sont :

ACTIONS PHARMACOLOGIQUES DES TANINS

des tanins catéchiques et galiques, des flavonoïdes, des alcaloïdes.

Les feuilles de *G. senegalensis* sont riches en tanins et renferment en outre des alcaloïdes du groupe de l'harmane.

Les extraits ont été obtenus sous forme de macéré et de décocté aqueux.

Le test antibactérien utilisé est la méthode de dilution en milieu gélosé. Les solutions aqueuses des extraits titrant entre 10mg/ml et 0,01mg/ml sont diluées dans la gélose en boîte de pétri selon la technique de Mitscher et coll.

Les germes sont inoculés à l'aide du Denley Multipoint Inocular A-400.

Les concentrations sont déterminées en CMI (concentrations minimales inhibitrices) (Tableau I).

Au vu des résultats obtenus, on remarque que globalement, les décoctions sont plus actives que les macérés sauf pour *G. senegalensis*. Les utilisations de ces plantes en médecine traditionnelle en usage externe peuvent être justifiées par cette action antiseptique.

Les auteurs attribuent cette activité à la présence des tanins.

Germes (référence)	C. <i>micranthum</i> (racine)		G. <i>senegalensis</i> (racine)		T. <i>cennioides</i> Feuille		-----
	Ma	Déc	Ma	Déc	Ma	Déc	Ma
<i>Bacillus subtilis</i> (FMPD 002)	5	5	0,5	0,5	2	1	1
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> (FMPD 008)	5	5	2	3	5	2	5
<i>Escherichia coli</i> (FMPD 0007)	5	5	2	3	5	2	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (FMPD 0012)	7	5	3	7	>10	3	10
<i>Lsteria monocytogenes</i> (FMPD 0010)	>10	7	2	3	7	5	7
<i>Micrococcus Luteus</i> (FMPD 0001)	1	1	1	1	2	1	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (FMPD 0009)	5	5	2	2	3	2	1
<i>Salmonella typhi</i> (FMPD 0004)	3	3	2	2	2	1	1
<i>Serratia macescens</i> (FMPD 0006)	5	5	2	3	2	2	2
<i>Staphylococcus aureus</i> (FMPD 0003)	2	1	1	1	2	0,5	1
<i>Enterococcus faecalis</i> (FMPD 0011)	>10	7	3	7	7	7	7
<i>Candida albicans</i> (FMPD 0005)	3	5	2	2	>10	2	1

FMPD : Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dakar

Ma : Macéré

Déc : Décocté

Amika : Amikacyne **Mico** : Miconazole

I.2. TRAVAUX DE KOLODZIE ET AL. [27]

Ils ont procédé à l'évaluation du potentiel antimicrobien des tanins et composés apparentés en utilisant la méthode de micro-dilution.

A cet effet, 27 composés tanniques ont été testés sur 8 souches microbiennes dont :

- 2 bactéries à Gram positif (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*)
- 4 bactéries à Gram négatif (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*),
- 2 levures (*Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*).

Ces chercheurs ont pu montrer que les composés testés présentent généralement une activité antimicrobienne faible à modérée, mais une grande activité anticryptococcus.

Une attention particulière sera accordée à la relation structure-activité, avec un accent particulier sur les esters de galloyl simple, les tanins hydrolysables et les proanthocyanidines.

I.3. TRAVAUX DE BABA MOUSSA ET AL. [2, 3]

En utilisant sept combretaceae ouest-africains de la médecine traditionnelle (*Pteleopsis suberosa*, *Terminalia avicennioides*, *Combretum nigricans*), l'étude a permis l'investigation de l'action antifongique sur les souches de *Candida albicans*, *Epidermaphyton floccosum*, *Microsporium supseum*, *Trichophyton mentagraphytes* et *Trichophyton rubrum*.

Ainsi, *Pteleopsis suberosa* et *Terminalia avicennioides* apparaissent comme étant les plantes les plus actives. Les travaux ont montré que ces végétaux contenaient un taux très important de tanins et saponines qui pourraient être responsables de l'activité antifongique. Par la suite, en comparant de l'activité antifongique des feuilles et écorces de tronc de *Pteleopsis suberosa* E. Don (Combretaceae), ils ont trouvé que ces dernières, plus riches en tanins sont plus actives, confirmant ainsi le rôle des tanins dans cette activité.

II. ACTIVITES ANTIVIRALES

De très nombreux travaux ont été menés concernant ce sujet.

II.1. TRAVAUX DE CHEN LIU ET AL. [7]

Ces travaux ont été menés sur l'activité antivirale des tanins provenant de deux Euphorbiaceae du genre *Phyllanthus*. Il s'agit de *Phyllanthus myrtifolius* (parties aériennes) et de *Phyllanthus urinaria* (plantes entières) : Euphorbiaceae.

Les tanins ont été isolés des fractions ethylacétate et butanolique des extraits éthanoliques des plantes, par chromatographie sur colonne.

Le test antiviral utilisé est le titrage de l'anti-EBV-DP et de l'anti-DNA polymérase.

Les activités biologiques de ces composés actifs sont résumées dans le tableau II.

ACTIONS PHARMACOLOGIQUES DES TANINS

Il est intéressant de voir que les IC₅₀ contre EBV-DP de tous les sept composés actifs sont dans une gamme micromolaire, alors que sur le DNA polymérase humaine, les IC₅₀ sont substantiellement supérieurs.

Les tanins isolés, au nombre de 7 donnent à la fois de l'acide gallique et ellagique à l'hydrolyse.

Il apparaît que les activités biologiques observées sont principalement dues aux molécules intactes, mieux que les produits d'hydrolyse

COMPOSE	EBV-DP (A)	IC50 (µM) EBV-DP (B)	B/A	M.W	µ (D)
PAA	33,5	121,4	3,6	140	
1 (corilagine)	2,67	20,2	7,5	634	4,39
2 (géraniine)	1,91	15,7	8,2	952	8,95
3 (acide chebulagique)	4,19	18,6	4,4	954	9,82
4 (elaecarpusine)	1,24	16,5	13,3	1110	2,06
5 (mallotusine)	2,53	9,4	3,7	918	10,41
6 (phyllanthusiine c)	2,53	16,9	6,7	926	8,53

II.2. TRAVAUX DE POUSSET J.L. ET AL. [44]

Dix plantes de diverses provenances ont été testées sur l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (HBs Ag) et sur l'ACE (Angiotensine Enzyme Convertase)

- *Cocculus pendulus* J.R. et G. Forst (racines) ; Cochlospermaceae - Burkina Faso
- *Cochlospermum planchonii* Hook (racines)
- *Cochlospermum tinctorium* A. Rich (racines) ; Cochlospermaceae - Sénégal
- *Combretum glutinosum* Perr (feuilles) ; Combretaceae - Sénégal
- *Enantia chlorantha* Olivier (écorce) ; Annonaceae - Gabon
- *Gardenia* sp (racines) ; Rubiaceae - Sénégal
- *Nuclea latifolia* Sm (racines) ; Rubiaceae - Sénégal
- *Phyllanthus amarus* Schum et Thann. (racines) ; Euphorbiaceae - Gabon et Sénégal
- *Phyllanthus niruri* L. (racines) ; Euphorbiaceae - Gabon et Sénégal
- *Tinospora bakis* A. Rich (racines) ; Menispermaceae - Sénégal

Seules *C. glutinosum* et *P. niruri* ont montré une activité de l'ordre du nanogramme (100-500ng/ml). Les extraits actifs ont été obtenus par extraction au Soxhlet avec du méthanol après délipidation au benzène.

L'extrait de *C. glutinosum* s'est révélé douze fois plus actif que celui de *P. niruri*.

Tableau III : Inhibition de HBsAg par les extraits aqueux et méthanoliques (SEM n = 3 dans chaque extrait)

[44]

Extrait	Nom plante	Partie utilisée	Source	Quantité plante inhibant 50% de HBsAg
Extrait aqueux	<i>Phyllanthus niruri</i>	Feuilles	Gabon	650 □ 14
	<i>Phyllanthus niruri</i>	Feuilles	Sénégal	3300 □ 73
	<i>Phyllanthus amarus</i>	Feuilles	Gabon	5000 □ 115
	<i>Phyllanthus amarus</i>	Feuilles	Sénégal	5000 □ 121
	<i>Combretum glutinosum</i>	Feuilles	Sénégal	500 □ 10
	<i>Combretum planchonii</i>	Racines	Burkina F	6000 □ 149
	<i>Combretum tinctorium</i>	Racines	Sénégal	> 10 000
	<i>Tinospora bakis</i>	Racines	Sénégal	> 10 000
	<i>Nauclea latifolia</i>	Racines	Sénégal	> 10 000
	<i>Gardenia sp</i>	Racines	Sénégal	> 10 000
	<i>Cocculus pendulus</i>	Ecorce	Sénégal	> 10 000
	<i>Enantia chlorantha</i>	Feuilles	Gabon	> 10 000
Extrait méthanolique	<i>Phyllanthus niruri</i>	Feuilles	Gabon	1200 □ 26
	<i>Combretum glutinosum</i>		Sénégal	100 □ 2

II.3. TRAVAUX DE NONAKA. ET AL. [39] ET DE ROBERT ETAL. [45]

Nonaka et al [39] ont montré que 9 tanins incluant des gallo-tanins et des ellagitannins ont une activité inhibitrice de la transcriptase reverse (TR) du virus HIV dans les lymphocytes H9. Parmi ces tanins, l'acide 1,3,4-tri-O-galloyl quinique et l'acide 3,5-di-O-galloyl shikinique sont les plus actifs. Tous les tanins ont inhibé l'interaction virus-cellule.

Robert et al. [45], reprenant les travaux avec 48 tanins ont montré que l'activité anti-TR n'a pas de corrélation avec la réplication du virus ; par conséquent, l'action anti-HIV des tanins ne serait pas liée à l'activité anti-TR, mais plutôt liée à l'inhibition virus-cellule.

· Les structures

II.4. TRAVAUX DE XY HONG XI. ET AL. [52]

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

L'essai a été réalisé avec 29 flavonoïdes et 6 tanins hydrolysables en s'appuyant sur la méthode de fluorescence et la HPLC. Parmi les flavonoïdes on note : les flavones, les flavanones, les flavonols, les catéchols et chalcones. Ainsi, les flavonols se sont révélés les plus actifs, tandis que les flavanones et 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 IC₅₀ de 58,8 µM. La butéine et la lutéoline vont suivre avec des

activités modérées. Cependant, parmi les tanins hydrolysables testés, trois ellagitanins contenant une unité hexahydroxydiphénol liée au sucre en 3 et 6, inhibe fortement la HIV-1 protéase.

La contraction d'inhibition IC_{50} de la corélagine et de l'acide répandusique sur l'HIV-1 protéase sont respectivement 20,7 et 12,5 μ M.

III. ACTIVITES ANTI-INFLAMMATOIRES

III.1. TRAVAUX DE MOTA ET AL. [36]

Les auteurs ont tenté de déterminer les actions anti-inflammatoires des tanins isolés des écorces de *Anacardium occidentale* L.. Pour cela, ils ont utilisé un mélange de tanins (hydrolysables et non hydrolysables) issus de la plante.

Anacardium occidentale L (Anacardiaceae) est communément connu comme de grands arbres à cajou, dans les pays tropicaux incluant le Brésil.

En plus des connaissances industrielles et ses applications nutritionnelles, des parties de la plante sont également utilisées au Brésil pour leurs propriétés diurétiques et anti-inflammatoires.

Les premières études d'une fraction aqueuse obtenue de l'extrait éthanolique de l'écorce du tronc de *Anacardium occidentale* ont montré une action anti-inflammatoire contre le dextrane et le carraguenane, induisant des œdèmes sur les pattes de rats quand ils sont administrés à des doses de 10-80mg i.p. et 300-900mg/kg P.O. respectivement.

Le criblage phytochimique de cette fraction a montré la présence d'une grande quantité de tanins.

- Isolement et identification des tanins

Des morceaux d'écorces, fraîchement récoltés, sont macérés dans de l'acétone à 10% dans l'eau pendant 72 heures. La solution obtenue est extraite à l'acétate d'éthyle.

Les tanins sont obtenus à partir du résidu de cet extrait après une chromatographie sur colonne de silice, avec comme éluant un mélange méthanol-eau (60-40).

- Tests anti-inflammatoires utilisés

Parmi les tests utilisés on dénombre :

- Œdème de la patte de rat à la carraghenine,
- œdème de la patte de rat au dextrane,
- granulome provoqué chez le rat par des pilules de coton,
- arthrite chronique du rat provoqué par injection de *Mycobacterium tuberculosis*

désactivé à la chaleur.

Résultats

Les résultats suggèrent que les tanins d'*Anacardium occidentale* apparemment ont une activité anti-inflammatoire aussi bien sur l'inflammation aiguë (carraghenine et dextrane) que sur l'inflammation chronique (pilule de coton). Les résultats indiquent que l'action des tanins ne sert pas d'intermédiaire dans la libération d'adrenaline. Il est probable que les actions anti-inflammatoires de ces agents soient dues à un effet sur la migration des leucocytes et à une action antiphlogistique. Cette activité découlerait de l'effet astringent des tanins qui précipitent les protéines membranaires affectant ainsi la perméabilité cellulaire.

L'action analgésique sur la douleur induite par l'acide acétique peut s'expliquer de manière similaire par un effet non spécifique, puisque les tanins, dans les études préliminaires sont inactifs quand la chaleur est utilisée pour induire la douleur.

Il pourrait apparaître de ces études que l'usage populaire de la décoction de l'écorce d'*Anacardium occidentale* sur les rhumatismes, se justifie par la présence des tanins.

Cependant, les auteurs préconisent de ne pas utiliser cette plante, car les tanins ont prouvé leur toxicité chez les animaux et chez l'homme.

III.2. ACTIVITE ANTI-HYPERTENSIVE

- Travaux de TACHEN LIN et al. [49]

Travaux sur l'activité anti-hypertensive de la corilagine et de l'acide chébulinique, des tanins de *Lumnitzera racemosa*.

Lumnitzera racemosa Wilol (Combretaceae) est un arbuste grandissant dans les marais salés le long des mangroves de Taiwan.

- Procédés d'isolement des tanins

Les feuilles séchées à l'air de *L. racemosa* (800 g) sont trempées dans de l'acétone à 60% dans l'eau. Après trois extractions, les extraits combinés sont concentrés sous pression réduite suivie de filtration pour supprimer les précipités bruns. Le filtrat est chromatographié sur gel DOS G3, Bondapack C18 et Sephadex LH-20.

- Résultats

11 composés sont obtenus ; tous sont des tanins hydrolysables. Les structures suivantes ont été identifiées :

- 2,3-di-O-galloyl-D-glucopyranose;
- 1,2,3,6-tétra-O-galloyl- α -D-glucopyranose;
- 2,3,4,6-tétra-O-galloyl-D-glucopyranose ;

- 1,2,3,4,6-penta-O-galloyl- α -D-glucopyranose ;
- 2,3-5-HHDP-D-glucose 9 ;
- corilagine ;
- acide chébulagique ;
- punicalagine ;
- castalagine ;
- acide néochébulinique ;
- acide chébulinique.

L'activité hypertensive de ces composés a été dépistée en utilisant des rats spontanément hypertendus.

La corilagine, l'acide chébulinique et la castalagine abaissent les pressions sanguines des rats conscients aux différents temps d'attaque.

L'action anti-hypertensive de ces composés est produite de façon dose-dépendante. Les changements maximums de la pression sanguine en mmHg des rats conscients montrent que l'acide chébulinique est plus actif que la corilagine dont l'action se rapproche de la castalagine.

Cependant, ces composés élèvent la pression sanguine chez les rats normotendus.

III.3. ACTIVITE ANTIMUTAGENE

III.3.1- TRAVAUX DE SCHIMMER O ET AL. [47]

C'est à l'Université Erlangen-Nuremberg (Allemagne) que ces auteurs ont recherché les propriétés antimutagéniques des tanins extraits des plantes *Alchemilla* sp et *Potentilla anserina* (Rosaceae). Les extraits éthanoliques et les extraits obtenus à partir de teintures de *Alchemilla* sp et *Potentilla anserina* ont été comparés pour leur pouvoir antimutagénique, en utilisant le 2-nitrofluorine comme mutagène standard.

Tous les échantillons étudiés ont présenté une activité faible à modérée et il n'existe pas de corrélation entre la teneur en tanins et le degré d'inhibition. Cependant les extraits sans tanins ne présentent aucune inhibition de mutagénicité. Le constat est que, une fraction de tanins participe au moins partiellement dans l'antimutagénicité des extraits examinés.

III.3.2- TRAVAUX DE KAUR S.J. ET AL. [25]

Ces travaux portent sur la recherche d'effet modulateurs d'une fraction de tanins isolée à partir de *Terminalia arjuna* sur la génotoxicité des mutagènes dans *Salmonella typhimurium*. A partir de la fraction isolée, on a étudié l'effet antimutagénique sur la 4-nitro-O-phényline-diamine (4NPD) dans la TA98, le sodium azide dans la TA100 et le 2-aminofluorène (2AF-S9-dépendant), un pro-mutagène de TA98 et TA100 de *Salmonella typhimurium* est utilisé comme témoin. La fraction isolée inhibe la

mutagénicité de la 2-aminofluorène (2AF) de manière significative dans le témoin, les colonies induites par la 4-nitro-O-phénylène diamine (4NPD) et le sodium azide sont réduites modérément.

Les méthodes d'analyses utilisées telles que la résonance magnétique nucléaire (MRN), l'infrarouge (IR), les données de la spectrométrie UV de la fraction isolée ont donné la nature du tanin contenu dans *Terminalia arjuna*. Ceci a permis une confirmation de l'effet modulateur sur *Salmonella typhimurium*.

III.4. ACTIVITE IMMUNO-STIMULANTE

- Travaux de FELDMAN K.S et al. [9]

Cette équipe a tenté la mise en œuvre de cette activité à partir des plantes à polyphénols. Les auteurs ont démontré que L'immuno-stimulation induite par ces plantes est en relation avec la capacité des ellagitanins antitumoraux (Corianiin A) d'induire la sécrétion de l'IL-1 bêta et du TNF-alpha par les mononucléaires du sang périphérique humain.

Des études conjointes sur la gallotanin-D-pentagalloyl glucose monomérique et la synthèse du dimérique gallotanin-ellagitanin hybride, ont montré que le TNF-alpha plutôt que IL-bêta était l'agent responsable de l'action anti-tumorale des tanins in vitro.

III.5. ACTIVITE ANTITUMORALE

Beaucoup de chercheurs se sont intéressés à cette activité. Ce sont surtout les Japonais et les Américains qui se sont les plus illustrés.

- Travaux de YOSHIDA T. et al. [54]

Ils se sont penchés sur l'action anti-tumorale et les activités des ellagitanins oligomères.

Il a été rapporté précédemment que plusieurs dimères, tels que l'agrimoniine et l'oenothéine B exposent une remarquable activité anti-tumorale obtenue par l'intermédiaire de l'hôte, contre Sarcoma 180, tumeurs ascite MM₂ et le Meth-A un type de tumeur solide chez les rats.

L'activité anti-tumorale des tanins condensés et polyphénols apparentés et les tanins hydrolysables monomériques incluant les dérivés bergénine et galloyl glucoses est négligeable. Bien que beaucoup d'ellagitanins monomériques sélectionnés sont inactifs, tellimagranine II exceptionnellement supprime la tumeur excroissante chez 3 à 6 rats sur 31, à une dose de 10mg/kg.

ACTIONS PHARMACOLOGIQUES DES TANINS

Classe du composé	Nombre testé	Activité *			
		-	+	++	+++
Tanins condensés et polyphénols apparentés	8	8	0	0	0
Tanins hydrolysables	97	66	6	20	5
Dérivés d'acide caféique	3	3	0	0	0
Dérivés bergénines	3	3	0	0	0
Galloyl glucoses	10	9	1	0	0
Ellagitanins					
Monomères	31	28	1	1	1
Dimères	41	21	4	12	4
Trimères	7	2	0	5	0
Tétramères	2	0	0	2	0

- (-), < 100% ILS
- (+), < 100% ILS avec un survivant
- (++) , > 100% ILS ou deux survivants
- (+++) , > 3 survivants

ILS (%) = [(moyenne jours de survivance des rats traités/ moyenne jours de survivance du groupe de contrôle) - 1] x 100

Les tanins hydrolysables contenus fréquemment à de large proportion dans les plantes médicinales et alimentaires présentent des activités biologiques variées. La puissance de leur activité dépend de leur structure. Beaucoup d'ellagitanins oligomères à activité antitumorale stimulent fortement in vitro l'induction d'IL-1 α des macrophages périphériques humains suggérant que ces oligomères sont de nouveaux inducteurs de cytokine.

Dans le même sens, des chercheurs de l'Université Illinois de Chicago, dirigés par FONG HHS ont étudié l'activité antitumorale de certaines plantes, due aux tanins. Ainsi, le fractionnement des quatre plantes suivantes : *Rubus odoratus*, *Cornis canadensis*, *Calycogonium squamulosum*, *Lespedeza capitata van velutina* a montré que l'activité antitumorale de ces plantes est liée aux tanins de la fraction soluble dans l'eau.

III.6. ACTIVITE ANTI-DIARRHEIQUE

Beaucoup de travaux ont montré l'utilisation des tanins comme anti-diarrhéique et généralement sur les diarrhées ne dépassant 3 à 4 jours.

Ainsi, BRUNETON Y. dans son ouvrage a présenté l'utilisation des plantes à tanins comme anti-diarrhéique [7].

III.7. ACTIVITE INDUCTRICE DE L'APOPTOSE

- Travaux de YANG L.L. et al. [51, 53]

L'apoptose est la réduction de la lignée leucocytaire humaine. YANG L.L. et al., ont travaillé sur l'induction de l'apoptose par les tanins hydrolysables de *Eugenia jambos* (Myrtaceae) sur les cellules leucocytaires humaines.

E. jambos L. est une plante antipyrétique et anti-inflammatoire de la médecine traditionnelle asiatique. Des extraits de cette plante obtenus à partir de l'acétone à 70% ont été utilisés sur les cellules leucémiques HL. 60.

A partir des courbes obtenues sur 15 plantes, on a pu démontrer que les extraits utilisés exerçaient des effets cytoxiques importants sur ces cellules. Les principes actifs cytoxiques ont été séparés par Fractionnement bio-guidé par action sur les cellules HL.60. Deux tanins hydrolysables (1-0-galloylcastalagine et casuarinine) sont isolés de l'extrait acétonique à 70%.

Les auteurs ont montré que ces tanins inhibent toute la lignée des cellules de la leucémie promyélocytaire humaine (HL.60) et présentent une cytotoxicité sur la lignée des cellules (SK-HEP-1) de l'adénocarcinome et sur la lignée des cellules textees lymphocytaires humaines. L'analyse cytométrique d'écoulement montre la présence de cellules apoptotiques contenant peu d'ADN et une diminution du nombre de cellules. L'apoptose induite par ces deux composés a été également démontrée par la fragmentation du DNA et l'observation microscopique.

Ces résultats suggèrent que le mécanisme cytoxique de ces molécules réside dans l'induction de l'apoptose sur les cellules HL.60.

III.8. LES AUTRES EFFETS

III.8.1- ACTIVITES ANTI-OXYDANTES

III.8.1.1- TRAVAUX DE BOUCHET N. ET AL. [6]

Ils ont examiné les propriétés anti-oxydantes et antiradicalaire des tanins de *Guiera senegalensis*. A partir de l'activité du radical qui fixe, et les propriétés antioxydantes des extraits, ces chercheurs ont évalué ces propriétés sur neuf tanins isolés et caractérisés des différentes parties de la plante.

Sept (7) gallotanins avec un noyau d'acide quinique et deux tanins condensés (épicatchine et gallate d'épicatchine) sont isolés et caractérisés à partir des galles de la plante.

L'extrait tannique a été obtenu par le mélange acétone-eau (20/80). Les tanins sont ensuite séparés sur colonne de Sephadex LH-20

On utilise des microsomes du foie de rats pour déterminer l'activité anti-oxydante. Les tests évaluent deux propriétés de ces composés : activité antioxydante résultant de l'induction de la peroxydation lipidique des microsomes et l'effet antiradicaux libre exercé

sur un radical stable comme le DPPH (1,1-diphényl-2-picrylhydrazyl).

L'acide quinique qui a quatre groupes d'hydroxyle sur le cycle saturé, ne montre aucune activité antioxydante, à l'opposé de l'acide gallique (acide 3,4,5-tri-hydroxybenzoïque) qui a un cycle aromatique.

Les résultats soutiennent le concept que l'activité antioxydante est associée au nombre de groupes hydroxyles, à l'exception du gallate d'épigallocatechine qui est moins actif que l'épicatéchine.

L'étude produit une preuve certaine que ces gallotanins et deux tanins condensés ont des propriétés antioxydantes intéressantes exprimées soit par leur effet inhibiteur de la peroxydation lipidique induite par Fe^{2+} des microsomes du foie de rat, soit par la capacité de piéger des radicaux libres.

Le présent résultat montre que ces composés peuvent être retenus comme médicaments dans la prévention de pathologies dans lesquelles des radicaux libres sont étroitement impliqués, tel que l'athérosclérose.

III.8.2- ACTIVITES CATALYTIQUES

- Activités anticoagulantes [24]

Hui Dong et al. [24] ont travaillé sur les effets des tanins de *Green japonicum* (Rosaceae). Le fractionnement de l'extrait méthanolique de la plante entière a conduit à l'isolement de sept tanins connus et l'identification s'est faite par des méthodes spectroscopiques. On a pu isoler :

- le penta-O-galloyl-betâ-glucose (a)
- le pédunculagine (b)
- la 2,3-(S)-hexahydroxydiphénol-D-glucose (c)
- la tellimagrandine II (d)
- la 2,6-di-O-galloyl-D-glucose (e)
- la casuariine (f)
- la 5-desgalloylstachyurine (g)

Il en résulte que les composés a,b,d,f et g présentent une puissante activité anticoagulante par prolongement significatif de la coagulation du plasma de lapin. L'effet inhibiteur de la substance (b) est directement compétitif avec la thrombine sur un substrat synthétique et le fibrinogène. Les valeurs d'inhibition IC_{50} sont respectivement de 0,18 et 0,15 μ M. Pour d'autres sources, les composés a,d,f et g mélangés sont inhibiteurs non compétitifs de la thrombine et leur valeur IC_{50} d'inhibition des fibrinogènes d'hydrolyse sont deux fois à sept fois plus basses que celles de l'inhibition du substrat d'hydrolyse.

Le facteur de la coagulation Xa est compétitivement inhibé par les composés a,b,d,f et g. Il en résulte que les groupes hydroxyles phénoliques des tanins jouent un rôle important dans l'effet inhibiteur sur les enzymes.

III.8.3- ACTIVITES ASTRINGENTES ET CICATRISANTES

On a montré qu'en appliquant sur les muqueuses et la peau un extrait de tanins, il y'a une sorte de tannage. Il s'y ajoute une activité vasoconstrictrice sur les petits vaisseaux qui complète cette activité. Cette propriété explique leur emploi contre les hémorroïdes et les blessures superficielles [7].

III.8.4- ACTIVITES VITAMINIQUES P [26, 29, 34]

Les tanins sont hémostatiques. Ils possèdent également des propriétés vitaminiques P dues à des formes moins condensées, à l'instar des flavonoïdes.

Le problème biologique que pose la vitamine P est encore loin d'être résolu. Mais il semble qu'à la lumière des faits qui, quoique fragmentaires, sont maintenant bien établis. Ce sont ces faits que nous voudrions énumérer maintenant pour énoncer en conclusion l'hypothèse qui sert actuellement de base de travail.

· Action vitaminique P

Quelques années seulement, après la découverte de la vitamine C, SZENT GYORGYI remarquait que l'acide ascorbique ne pouvait à lui seul, guérir le syndrome hémorragique accompagnant le scorbut. Ces purpurars vasculaires cèdent cependant par l'administration de jus de citron. La conclusion logique est que le jus de citron contient un facteur nécessaire au bon fonctionnement des capillaires sanguins. Ce facteur, isolé du citron sous le nom de citrine, est un mélange où domine l'héspéridoside ; on lui donne le nom de vitamine P. Malheureusement, ces expériences furent mises en doute, la citrine n'ayant qu'une activité réduite. En 1943, Lavollay et al. [29] montraient que l'épicatéchine exerce sur la résistance vasculaire une action mille fois plus intense que la citrine. Masquellier [34] reconnaissait au procyanidol une activité comparable.

Dans ces conditions, il devenait possible de montrer expérimentalement que ces substances actives comme la catéchine ou le procyanidol sont capables de maintenir textee la résistance capillaire du cobaye recevant un régime carencé en vitamine C, ce qui avait été contesté à la citrine de SZENT-GYORGYI.

Cette étroite dépendance entre ces deux vitamines conduira à considérer la vitamine P comme un facteur d'économie d'acide ascorbique, d'où la dénomination vitamine C₂.

· Action sur la C.O.M.T

isolé un dérivé possédant la structure suivante :

Des produits analogues de condensation avec le procyanidol ont été soupçonnés. Ce mode de liaison n'est possible qu'avec les flavanols. Il semble exclu pour les autres flavonoïdes.

· Fixation dans l'organisme de la vitamine C₂

Il est possible par hémisynthèse de préparer du procyanidol monomère marqué au ¹⁴C.

L'étude des autoradiographies de coupes d'animaux auxquels on a injecté ce traceur, semble apporter des éléments décisifs pour la connaissance de l'activité vitaminique C₂.

On note la présence du procyanidol dans la peau, le périoste, les parties sécrétrices du tractus gastro-intestinal et les différents cartilages.

Les expériences montrent donc l'affinité particulière du procyanidol pour le tissu conjonctif.

- Action antihyaluronidasique

On a également pensé que la vitamine P pouvait agir comme inhibiteur de la hyaluronidase, enzyme ayant la propriété d'augmenter la perméabilité vasculaire, mais le rôle anti-anaphylactique des facteurs vitaminiques P ayant été mis en évidence. Taveau montrait que les propriétés antagonistes vis-à-vis de l'hyaluronidase, bien qu'elles ne suffisent pas à expliquer, à elles seules, le renforcement de la résistance vasculaire, peuvent cependant être le support des propriétés anti-anaphylactiques.

IV- UTILISATION DES TANINS

IV.1. UTILISATION DES TANINS EN PHYTOTHERAPIE [7]

IV.1.1. TANIN DE CHENES (*QUERCUS SP.*) (*FAGACEAE*)

IV.1.1.1- LE TANIN OFFICINAL

Le tanin officinal a été décrit par la 9^{ème} édition de la pharmacopée française. Il peut être préparé à partir des galles d'un chêne de la Méditerranée orientale (*Quercus infectoria olivier*).

La formation des galles est consécutive à la ponte des œufs d'insectes hyménoptères (cynips) dans les tissus du chêne : la larve en se développant, induit une prolifération cellulaire des tissus de l'hôte. Cette prolifération se traduit par la formation d'une masse globuleuse, dure, dense, de coloration variable selon son degré de développement, la galle, dans laquelle s'accumulent des esters galliques du glucose. Les galles contiennent des tanins hydrolysables (m-depsides du pentagalloyl, pédunculagine, tellimagrandine II, etc...) en forte proportion (50 à 70% dans le cas de *Quercus infectoria*) des acides galliques et ellagiques libres des stérols et des triterpènes, de l'amidon.

Le tanin officinal ou « acide tannique » ou « tanin à éther » est préparé par extraction des galles avec un mélange éther alcool saturé d'eau, on réalise la séparation des phases et évaporation de la couche aqueuse.

- Emploi

Le tanin officinal de Suisse, peut être utilisé comme astringent pour la voie externe comme astringent (brûlures, dermatites) ; c'est également un hémostatique. Il présente de nombreuses incompatibilités (sels ferriques, oxydants, protéines, alcaloïdes, hétérosides, etc...).

IV.1.1.2- LE TANIN DE L'ECORCE DE CHENE

· Origine

Officinale en Suisse pour l'usage humain aussi bien que vétérinaire, anciennement inscrite au formulaire national des Etats-Unis, l'écorce de chêne est fournie par *Quercus robur* L., *Q. petroea*, *Q. sessilis* et *Q. pubescens* Willd.

La drogue renferme des tanins en quantité très variable (8-20%) au moins 12% pour la pharmacopée helvétique.

La composition de l'écorce de *Q. petroea* est la mieux connue : pédunculagine, vescalagine, castalagine, mongolicanine, oligomères pro-anthocyanidoliques, monomères flavoniques, et leurs esters galliques, etc..

· Emploi

En Allemagne, la commission E reconnaît à l'écorce de chêne des propriétés astringentes et virostatiques et précise : au titre des usages par voie interne, en cas de diarrhée aiguë, sur les muqueuses (de gorge, du vagin), en cas d'inflammation modérée.

Il n'y a pas de contre indication pour la voie interne, mais l'on doit noter une possible diminution de l'absorption des médicaments basiques.

· Effet antipoison sur les alcaloïdes toxiques

Les indications autorisées pour l'étiquetage des produits pré-conditionnés sont les inflammations de la gorge, la transpiration des pieds, le traitement adjuvant des fissures anales et des engelures.

IV.1.2. TANIN D'HAMAMELIS (HAMAMELIS VIRGINIANA L.) (HAMAMELIDACEAE)

· Origine des tanins

Les feuilles séchées de l'hamamélis de Virginie (Ph. Eur., 3^e éd.) sont utilisées pour les propriétés astringentes et vasoconstrictives. On utilise aussi, principalement en Allemagne et pour les mêmes propriétés, l'écorce des tiges.

L'hamamélis est un arbuste ou un petit arbre assez semblable au noisetier, connu sous le nom de noisetier des sorcières. Il est très commun dans les forêts de l'Est du continent américain (Québec, Nord-Est des Etats-Unis et jusqu'à la Virginie).

La drogue de couleur vert mat ou brun-vert a une saveur légèrement astringente. Les feuilles renferment 0,5 ml/kg d'huile essentielle (caractérisée par la présence de

2-hexane-1-al, d'acétaldéhyde et d'ionomes), des glucosides de flavanols (astragaloside, myricitroside) et jusqu'à 10% de tanins (*lato sensu*), acides galliques, polygalloyl glucose, hamaméltanin, flavones monomères libres et estérifiés (gallate d'épicatéchol), proanthocyanidols.

L'hamaméltanin est le 2', 5-di-O-galloyl- β -D-hamamelofuronose (en mélange 2/1 avec son anomère α). Il n'est présent dans les feuilles qu'en faibles quantités. Les constituants polyphénoliques majoritaires sont des procyanidols et des copolyurènes procyanidols-prodelphinidols.

· Emplois

En France et en l'absence d'expérimentations cliniques rigoureuses, les phytomédicaments à base de feuilles d'hamamélis sont traditionnellement utilisés, par voie orale aussi bien qu'en usage local, dans les manifestations subjectives de l'insuffisance veineuse telles que jambes lourdes et dans la symptomatologie hémorroïdaire.

Par voie locale, ils sont également utilisés en cas d'irritation ou de gêne oculaire dû à des causes diverses (atmosphère en fumée, effort visuel soutenu, bains de bouche, pour l'hygiène buccale).

Les préparations pour tisanes et extraits aqueux hydroalcoolique (quel que soit leur titre) ne nécessitent aucune étude toxicologique, ce qui n'est pas pour la poudre de drogue totale.

En Allemagne la commission E reconnaît à la feuille et à l'écorce des propriétés astringentes, anti-inflammatoires et hémostatiques locales, l'usage est identique (Phlebites, hémorroïdes, affections dermatologiques).

L'étiquetage des produits pré-conditionnés à base d'hamamélis (feuilles ou écorce) doit comporter les indications suivantes :

- Traitement adjuvant de la diarrhée aiguë
- Inflammation des gencives et de la muqueuse buccale.

Il précise en outre que, chez certains patients, cette drogue peut provoquer des « dérangements » d'estomac.

Toute persistance de la diarrhée doit conduire à consulter un médecin.

Au Royaume-Uni, seul l'usage externe est autorisé pour les deux drogues.

La drogue est également utilisée en formulation cosmétique sous forme d'eau distillée d'hamamélis, présentée comme astringente bien qu'elle ne contienne théoriquement pas de tanins.

Appliquée à la peau, elle s'avère anti-inflammatoire.

Les tanins sont par contre présents dans les extraits (fluide, hydro-alcoolique, glycolique) utilisés pour la formulation de gels astringents aux applications diverses.

IV.1.3. TANIN DE RATANHIA DU PEROU : *KRAMERIA LAPPACEA* (DOMBEY) BURDET SIMPSON, (*K. TRIANDRA* RUIZ ET PAV.) *KRAMERIACEAE* [7]

· Origine

Classé dans une petite famille monotypique ayant des affinités avec les *polygonaceae*, c'est un sous-abrisseau à fleurs rouges qui pousse en altitude du Chili au Pérou.

Il est utilisé pour ses organes souterrains séchés, généralement fragment, inscrits à la 3^{ème} édition de la pharmacopée européenne. Les racines, presque droite partent d'un collet épais et noueux ; le bois est dense et l'écorce, brun-rouge foncé, est lisse sur les parties les plus jeunes, rugueuse sur les parties âgées.

La drogue renferme 10 à 15% de tanins condensés. Ceux-ci, des propélargonidols (65%) et des procyanidols (35%) comprennent de deux à quatorze unités flavoniques liées

(4->8). Dans le cas des molécules les plus condensées, quelques liaisons (4 6) témoignent d'un branchement. Les tétramères sont les constituants majoritaires. On note également la présence de 0,3% de composés benzofuraniques (ratanhiaphénols, conocarpane, etc...). L'extrait hydro-alcoolique est antibactérien.

· Emplois

Une AMM (autorisation de mise au marché) selon la procédure « abrégée » pour un phytomédicament à base de racine de *Ratanhia* peut être obtenue avec l'une des indications suivantes :

- traditionnellement utilisé (voie orale et usage local) :
- dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire cutanée, tels que ecchymoses, pétéchies ;
- dans les manifestations subjectives de l'insuffisance veineuse telles que jambes lourdes et dans la symptomatologie hémorroïdaires. En usage local, la drogue peut être utilisée en bains de bouche pour l'hygiène buccale.

En Allemagne, la commission E n'admet comme usage de la gorge (gingivites, stomatites). Elle recommande de ne pas l'utiliser plus de deux semaines sans avis médical et signale que, dans de très rares cas, on peut observer des réactions allergiques locales.

IV.1.4- TANIN DE ACACIA NILOTICA (MIMOSACEAE) [7]

Acacia nilotica var *Adansonii* (Guill et Per.)

· Source

A. nilotica, arbre ou arbuste sarmenteux de 5 à 6m de haut. On note trois variétés :

- *A. nilotica* var. *Adansonii* (Guill et Per.)
- *A. nilotica* L. (Willd et Del var. *nilotica*).
- *A. nilotica* var. *tomentosa* (BENTH A. F. Hill).

Arbre à fret droit et cylindrique, l'écorce brun-foncé est arrondie et régulière, feuilles bipennées, fruit est une gousse pubescente gris-cendrée.

A. nilotica var *Adansonii* forme des peuplements à la limite des zones inondables dans le delta du fleuve Sénégal [7].

Les gousses renferment surtout des tanins galliques, le péricarpe du fruit renferme un certain nombre d'acide gallique. On y trouve :

- catéchine
- procyanidol

- Emplois traditionnels

Acacia possède de très nombreuses propriétés médicinales.

A. nilotica a toujours été utilisée pour soigner différentes maladies et affections. Les feuilles sont presque essentiellement utilisées en décoction.

- Elles sont utilisées sous forme de collyre ou bains oculaires contre certaines formes e conjonctivites de l'enfant et de l'adulte.
- Elles sont utilisées sous forme de bains de bouche ou gargarisme, en solution pour le traitement des aphtes et des gingivites.
- Elles sont également utilisées pour leur action antiscorbutique.

Les fruits sont utilisés dans le traitement des lésions labiales et dans le traitement des diarrhées de l'enfant et de l'adulte.

La gousse chez les prostituées serait utilisée sous forme de macéré aqueux très concentré, en application locale pour la toilette vaginale dans le but de rétrécir le vagin.

Certaines filles utilisent aussi cette pratique pour faire croire au partenaire qu'elles sont vierges.

En médecine vétérinaire, la gousse entière serait aussi utilisée pour ses propriétés anti-inflammatoires. On peut utiliser la poudre de péricarpe, mélangée à du vinaigre et à du bicarbonate de soude pour une application sur la partie inflammée. Cette application concerne les chevaux de course souffrant de tendinite. La poudre de gousse malaxée avec l'eau est aussi utilisée pour soigner la plaie des animaux.

Les utilisations de l'écorce sont nombreuses comme anti-diarrhéique, antihémorragique, cicatrisante.

La racine quant à elle est utilisée dans le traitement dysentérique. En plus de ces utilisations, *A. nilotica* possède des propriétés anti-bactériennes et antiseptiques, des propriétés molluscicides.

IV.1.5- AUTRES DROGUES A TANINS UTILISEES EN PHYTOTHERAPIE [7]

IV.1.5.1- AIGREMOINE (AGRINONIA EUPATORIA L.)

Sommité fleurie séchée, la drogue officinale renferme au minimum 5M de tanins. La médecine chinoise utilise les parties souterraines de *A. pilosa Ledeb* (Xianhecao). Elle renferme en outre des flavonoïdes, glycosides du quercétol, du kampférol, du lutéolol et de l'apigénol. Elle est utilisée comme antidiarrhéique et hémostatique.

IV.1.5.2- ALCHEMILLE VULGAIRE (ALCHEMILLA GLABIA NEYGENF) (A. VULGARIS)

C'est une espèce très polymorphe. Les parties aériennes séchées. La drogue renferme 6-8% de tanins (pédunculagine) et des flavonoïdes.

A. xanthochlora Rothm ne renferme que des tanins hydrolysables (agrimoine, pédunculagine, laevigatine F) et pas de tanins condensés ; on note la présence de triterpènes. La drogue jouissait, dans les siècles antérieurs, d'une réputation flatteuse dans le traitement des « maladies des femmes ». Ses extraits sont antibactériens.

IV.1.5.3- BENOITE (GEUM URBANUM L.)

Le rhizome de cette espèce très commune pourrait renfermer plus de 25% de tanins (tanins galliques) ; il contient aussi 3ml/kg d'huile essentielle (à eugénol majoritaire) et un arabinosido-glucoside d'eugénol.

IV.1.5.4- FRAISIER (ROSA GALLIA L. : ROSE ROUGE) (ROSA CENTIFOLIA L. : ROSE PALE, ROSE SANS FEUILLE)

Pétales et boutons floraux séchés. Les pétales de rose rouge furent longtemps employés pour la confection du miel rosat (mellite de rose rouge).

Les pétales de rose pâle servent à l'obtention de l'eau distillée de rose. Officinale, sa teneur en phényléthanol est comprise entre 0,03 et 0,1% (déterminée par CPG).

Eventuellement additionnée d'agents antimicrobiens, elle est utilisée pour ses propriétés astringentes légères (dermatologiques, collutoires, gargarismes, collyres).

IV.1.5.5- RONCIER OU RONCE (RUBUS SP.)

Feuille composée ou foliole.

La drogue officinale (feuille composée pennatiséquée dont les nervures principales portent des épines) contient au minimum 5% de tanins, ceux-ci sont notamment représentés par des ellagitannins dimères.

La drogue renferme également des acides organiques, des flavonoïdes et des triterpènes. Au début du siècle (20^{ème}), on utilisait, aux Etats-Unis, la décoction de l'écorce des parties souterraines comme anti-diarrhéique.

En Allemagne, les feuilles de roncier fermentées entrent dans la composition d'un succédané ménager du thé (Frühstücktee, Deutscher hanstee).

Les fruits, comme ceux du framboisier (*R. idacus* L.), à feuilles blanches à la face inférieure), sont comestibles et peuvent être utilisés pour l'aromatisation.

A propos du framboisier, on note que sa feuille est parée, par les traditions populaires de nombreuses vertus, susceptibles de préparer à l'accouchement, sédatif des règles douloureuses, anti-diabétique « purificateur » du sang, etc...

Dans les années cinquante, l'étude de son activité sur organe isolé (fragments utérins compris) ne s'est pas révélée très concluante et l'on remarque que la commission allemande précise qu'aucune de ces actions n'ayant été démontré, l'usage thérapeutique de la feuille ne peut être préconisé. Cette feuille demeure, çà et là, utilisée comme la feuille du roncier, c'est-à-dire dans le traitement des diarrhées.

IV.1.5.6- LES AUTRES ESPECES

- Tormentille (*Potentilla recta* L.) ROSACEAE

Räusech : (*P. tormentilla* stokes)

La souche rhizomateuse, très dure et peu ramifiée, est particulièrement riche en tanin : tanins condensés (70%, oligomères comprenant 2 à 6 unités) et hydrolysables (pedunculagine, agrimoniine, laevigatines B et F).

- Bistorte(*Polygonum bistorta* L.) POLYGONACEAE

Cette plante vivace des pâturages de montagne contiendrait 15 à 20% de tanins dans ses parties souterraines. L'extrait hydro-alcoolique est un anti-inflammatoire per os à forte dose (rat, œdème aux carraghénanes).

Pour la médecine chinoise, c'est un antidiarrhéique (quanshen).

- Herbe à ROBERT (*Geranium robertianum* L.) GERMINACEAE

Comme d'autres espèces indigènes (*G. sanguineum* L.) ou nord-américaines (*G. maculatum* Bieb. Alun-root). Cette espèce est réputée riche en tanins (plante entière).

- Noisetier (*Corylus avellana* L.) *Corylaceae* (feuilles)

Egalement dénommé coudrier, arbuste indigène surtout intéressant pour le caractère oléagineux et alimentaire de ses graines qui fournissent une huile de composition analogue à celle d'huile d'amende. La composition de la feuille est mal connue. On sait toutefois qu'elle renferme des proanthocyanidols et un flavonoïde, rhamnoside du myricétol, la myricitrine (ou myricitroside).

La drogue officinale contient au minimum 2% de tanins.

- Salicaire (*Lythrum salicaria* L.) Lythraceae

Sommité fleurie. La drogue officinale contient au minimum 10% de tanins. Commune dans tous les lieux humides, cette plante herbacée se reconnaît aisément à ses fleurs, rose violacée, groupées en épis allongés, terminaux ou latéraux. La drogue renferme des anthocyanosides (dans les fleurs), des C-glucosides de flavons (orientine, vitexine) et des tanins galliques.

- Emplois de ces drogues

Pour simplifier, nous présenterons sous forme synthétique les indications que ces drogues peuvent revendiquer.

- Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des diarrhées légères (voie orale) : aigremoine, alchémille, benoîte, bistorte, fraisier, herbe à Robert, noisetier, ronce, salicaire, tormentille.
- Dans cette indication et pour toutes ces drogues, le libellé destiné au public doit comporter une mise en garde quant au risque de déshydratation auquel expose toute diarrhée importante, surtout chez le nourrisson et l'enfant de moins de 30 mois. Il précise qu'une telle diarrhée nécessite une consultation médicale.
- Traditionnellement utilisé dans les manifestations subjectives de l'insuffisance veineuse telles que jambes lourdes ; Dans la symptomatologie hémorroïdaire (voie orale et usage local) : aigremoine, alchémille, benoîte, bistorte, noisetier, ronce, salicaire, tormentille.
- Traditionnellement utilisé par voie locale (collutoires, pastilles), comme antalgique dans les affections de la cavité buccale et/ou du pharynx : bistorte, noisetier, ronce, salicaire.
- Traditionnellement utilisé par voie locale en bain de bouche pour l'hygiène buccale : aigremoine, alchémille, benoîte, bistorte, fraisier, herbe à Robert, rosier.
- Les pétales et boutons floraux de rose peuvent aussi être utilisés en usage local comme traitement d'appoint adoucissant et antiprurigineux des affections dermatologiques, comme trophique protecteur dans le traitement des crevasses, écorchures, gerçures et contre les piqûres d'insectes.

En Allemagne la commission E retient pour le traitement des diarrhées légères : l'aigremoine, l'alchémille, la ronce, et la tormentille. Elle précise que si la diarrhée persiste plus de trois (03) à quatre (04) jours, il est nécessaire de consulter le médecin. En cas d'inflammations des muqueuses de la bouche et de la gorge (ou de la peau), on peut utiliser aigremoine, potentille ou ronce. La commission précise par ailleurs que l'usage thérapeutique de la feuille de fraisier n'est pas justifié mais que rien ne s'oppose à sa présence dans des tisanes composées (comme additif).

IV.1.6- UTILISATION DES TANINS CONDENSES OU DES DROGUES A PROANTHOCYANIDOLS [7]

IV.1.6.1- AUBEPINE (CRATAEGUS MONOGINA JACQ, C LAEVIGATA DC. :

POIRET) ROSACEAE [7]

- Origine

La baie d'aubépine fait l'objet d'une monographie à la 3^{ème} édition de la pharmacopée européenne [add. 1998] et, pour la pharmacopée française (10^{ème} éd.), l'arrêté du 07 Novembre 1996 précise que restent en vigueur, au 1^{er} Janvier 1997, la fleur d'aubépine et la sommité fleurie d'aubépine. Ces deux drogues sont fournies par *Cratagus monogyma* Jacq. Emmend. Lindman ou *C. laevigata* DC (poiret).

La sommité fleurie renferme un minimum de 20% et un maximum de 10% de parties ligneuses. Les aubépines sont des arbustes épineux communs dans presque toutes les zones tempérées de l'hémisphère Nord. Les feuilles sont vert-brillant, et les fleurs groupées en corymbes rameux. Les aubépines sont constituées à côté d'acides tri terpéniques pentacycliques, des amines aromatiques, une trace d'huile essentielle, des acides phénols, 1 à 2% de flavonoïdes et 2 à 3% de proanthocyanidols. Le constituant flavonoïdique majoritaire des feuilles est l'hypéroside, galactoside en 3 du quercétol.

- Emplois

En France, la sommité fleurie et la fleur d'aubépine peuvent entrer dans la formulation de phytomédicaments à base de plantes avec les indications suivantes (voie orale).

- Traditionnellement utilisé dans les troubles de l'érythisme cardiaque de l'adulte (cœur sain) et dans le traitement symptomatique des états neurotoniques des adultes et des enfants, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil.

L'information donnée au public précise que la drogue est utilisée « pour réduire la nervosité » des adultes notamment en cas de perception exagérée des battements cardiaques (palpitations) après avoir écarté toute maladie cardiaque ».

Si l'automédication en cas de troubles cardiaques (même mineur) n'est sûrement pas recommandée, il semble que l'aubépine et ses associations constituent, pour le médecin, une prescription alternative utile. La drogue (poudre, extraits, teinture, etc...) est généralement associée à d'autres espèces : passiflore, valériane voire tilleul ou mélisse.

Plusieurs spécialités associent les préparations d'aubépine à du phénobarbital (traitement des manifestations mineures de l'anxiété).

La drogue n'est pas toxique en aigu, on lui connaît ni effets secondaires majeurs, ni interactions médicamenteuses, ni contre-indications. Sa toxicité chronique n'a semble-t-il, jamais été étudiée.

En France, seules les préparations à base de poudre doivent satisfaire à une étude toxicologique allégée.

En Allemagne on reconnaît à la drogue (sommité fleurie) des actions inotropes et dromotropes positives et une action bathnotrope négative ainsi que la capacité à augmenter la circulation coronarienne et myocardique. Sur ces bases, elle retient comme usage, depuis 1994 et uniquement pour la sommité florifère, l'insuffisance cardiaque

correspondant au stade II du NYHA (New York Heart Association). Avant cette date, elle retenait aussi le sentiment d'oppression dans la région du cœur, la bradycardie légère ainsi que le cœur âgé ne nécessite pas encore de digitaliques.

IV.1.6.2- AUTRES ESPECES SOURCES DE PROANTHOCYANIDOLS DIMERES

- La Vigne (*Vitis vinifera* L.) VITACEAE

La vigne est utilisée par la phytothérapie (feuille de vigne rouge) et par l'industrie pharmaceutique, qui prépare un extrait purifié standardisé en oligomères procyanidoliques à partir des graines (pépins) de raisin. Ceux-ci constituent également une source d'huile.

Expérimentalement, les procyanidols des pépins de raisin sont angioprotecteurs sur plusieurs modèles mettant en œuvre une altération de la perméabilité capillaire.

Inhibiteurs *in vitro* de la collagénase, de l'élastase, de la hyaluronidase, de la xanthine-oxydase, de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et piègeurs des radicaux, ils préserveraient le collagène et l'élastine de la dégradation. Nonobstant leurs biais méthodologiques, plusieurs études chez l'homme tendent à montrer une certaine capacité de ces proanthocyanidols (150-300mg/J) à atténuer les manifestations fonctionnelles de l'insuffisance veineuse, à augmenter la sensibilité visuelle après éblouissement, à atténuer la symptomatologie subjective d'une fatigue visuelle.

En thérapeutique, les procyanidols des pépins du raisin ont deux indications :

- Traitement du lymphoedème du membre supérieur après traitement radiochirurgical du cancer du sein en complément des méthodes physiques (ou seuls si celles-ci ne sont pas possibles).
- Traitement des manifestations fonctionnelles de l'insuffisance veinolympatique.
- Les formes faiblement dosées sont, en outre proposées dans le traitement des troubles impliquant la circulation rétinienne et ou choroïdienne.
- Comme beaucoup d'autres piègeurs de radicaux, les proanthocyanidols ont retenu l'attention des formulateurs de produits cosmétiques « dermoprotecteurs ».

- Le Pin (*Pinus* sp.) PINACEAE

Si l'intérêt du pin est lié, entre autres à la térébenthine, son écorce est aussi une bonne matière première pour l'obtention d'oligomères proanthocyanidoliques (comme d'ailleurs beaucoup d'autres conifères dont les écorces peuvent renfermer jusqu'à 5% de procyanidols dimères B-1-B-4).

- Utilisations

Les proanthocyanidols du pin sont proposés dans le traitement des symptômes en rapport avec l'insuffisance veino-lymphatique.

Le Cyprès (*Cupressus sempervirens* L.) CUPRESSACEAE

Le cyprès est un arbre à feuilles opposées décussées, triangulaires, étroitement imbriquées et appliquées sur le rameau. Les différentes variétés de cette espèce méditerranéenne sont largement utilisées à des fins ornementales. Ce sont les cônes femelles (également appelés galbules) qui sont utilisés en phytothérapie. Ces derniers sont formés d'écailles peltées et charnues qui se lignifient progressivement.

Chimiquement, les cônes renferment une huile essentielle (5ml/kg, α -pinène, β -carène, etc.), des dimères et des oligomères proanthocyanidoliques et des acides diterpéniques, alors que les rameaux sont caractérisés par la présence de biflavones et de 3-8 ml/kg d'huile essentielle à carbures mono-, sequi- et diterpéniques.

L'expérimentation pharmacologique chez le rat montre une activité angioprotectrice des oligomères ; ces molécules sont par ailleurs des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (lapin, voie IV) et des inhibiteurs de l'élastase et de l'activité trypsique (in vitro).

Les phytomédicaments à base de cônes de cyprès sont traditionnellement utilisés dans les manifestations subjectives de l'insuffisance veineuse telles que jambes lourdes et dans la symptomatologie hémorroïdaire (voie orale et usage local).

IV.2. UTILISATION INDUSTRIELLE DES TANINS

Elles sont nombreuses et, si l'utilisation en tannerie est devenue négligeable (au moins dans les pays dits développés), d'autres usages sont apparus.

IV.2.1. APPLICATIONS FONDEES SUR LEUR ACTION SUR LES PROTEINES [7,12,14,15,16,17,35, 37,38]

Dans cette catégorie rentreront, non seulement le tannage des peaux, mais aussi l'étude des impératifs technologiques qui découlent de l'astringence qu'ils confèrent à leurs solutions. Le « tannage » des protéines des papilles du goût est en effet la cause de la saveur astringente de ces substances [12]. D'où leur importance dans la technologie des industries alimentaires comme celle du vin, de la bière, du cidre, des jus de fruits.

Les tanins contribuent d'une manière importante à la qualité du produit, comme c'est le cas pour le vin. Au contraire, il est parfois nécessaire de les éliminer pour éviter des troubles au cours de la conservation, comme le cas pour la bière [14,15,16,17].

IV.2.2. APPLICATIONS FONDEES SUR LEUR NATURE POLYPHENOLIQUE [15]

Le tannage végétal des peaux étant de plus en plus abandonné, le tannage mondial des tanins naturels est en diminution constante. Certains pays producteurs, comme l'Australie, se sont émus de cette situation et tentent de favoriser leur emploi dans d'autres applications industrielles. Nous les énumérerons brièvement.

IV.2.2.1- PRESERVATION DES FILETS DE PECHE

Les polyphénols sont en effet des antifongiques et antibactériens capables d'empêcher la prolifération des germes producteurs de celluloses, enzymes tenues pour responsables de la dégradation de la cellulose constituant les filets.

IV.2.2.2- FABRICATION D'ADHESIF ET DE PLASTIQUE

Les tanins condensés fournissent avec le formol et l'acide chlorhydrique des précipités constitués par des polymères hautement condensés. C'est la base de la réaction de Stiasny qui a servi longtemps de procédé analytique pour différencier les tanins catéchiques des tanins pyrogalliques. Sur le principe même de cette réaction, on a préparé divers plastiques :

- des poudres de moulage, obtenues à partir de mélanges de tanins, formol et plastifiant possédant une grande réactivité et diminuant ainsi le temps de coulage ;
- des catalyseurs de condensation du formaldéhyde avec l'aniline, le phénol, la cyclohexanone, l'urée qui permettent d'abaisser la température de condensation ;
- des adhésifs supérieurs à ceux obtenus avec d'autres phénols, car ils résistent mieux au gonflage par l'eau.

IV.2.2.3- PREPARATION D'HUILES DE PERÇAGE [35]

Les produits obtenus permettent un contrôle efficace de la viscosité de l'huile et favorisent le maintien en suspension de la bentonite. Ils permettent aussi un meilleur écoulement.

IV.2.2.4- PROTECTION DES METAUX [35]

Des quantités importantes de tanins sont actuellement utilisées dans la préparation de solutions « antirouille ». On a même constaté que cette protection pouvait s'étendre aux métaux non ferreux comme l'aluminium. Il est difficile d'évaluer la consommation annuelle des tanins, car les industries locales de tannage utilisent souvent des tanins indigènes non recensés. En 1957, on évaluait à 200 000 tonnes la production de tanin de quebracho et 120 000, celle de tanin de mimosa. La majeure partie sert au tannage des peaux. Ces tanins naturels sont réservés à des opérations bien précises, moins réalisées avec des tanins minéraux. Leur principal défaut est la lenteur des opérations qui entraîne des stockages et des immobilisations de capitaux.

Actuellement, les procédés industriels d'extraction des substances végétales ont fait de tels progrès qu'il est possible de préparer des solutions tannantes concentrées, permettant des tannages rapides, capables de concurrencer les tannages minéraux.

CONCLUSION GENERALE

Les tanins sont des composés polyphénoliques ayant la propriété de tanner la peau, c'est-à-dire la rendre dure et imputrescible, en se fixant sur les protéines. On distingue généralement deux types de tanins :

- les tanins hydrolysables : qui sont des esters d'oses et d'acide gallique ou digallique,
- les tanins condensés : non hydrolysables et dérivant des catéchols et des proanthocyanidols par condensation des molécules. Le catéchol le plus fréquent est la catéchine. Ces tanins condensés sont des esters d'oses et d'acide ellagique. Ils ne sont hydrolysables ni par les acides, ni par la tannase, mais sont transformés par les acides forts ou les agents d'oxydation.

La différenciation de ces deux types de tanins (galliques et catéchiqes) se fait par le réactif de Stiasny. Ce réactif entraîne une polymérisation suivie d'un précipité qui atteste de la présence des tanins catéchiqes.

Notre exposé a porté sur les activités pharmacologiques des tanins et a permis la mise en évidence de plusieurs actions liées à ces substances. Nous allons en donner quelques exemples :

- Activités antibactériennes

Les études menées ont montré que certains tanins présentent des actions antibactériennes à des concentrations pouvant atteindre 0,01mg/ml.

Les résultats obtenus par Mahamat B. et al. [32], et aussi par le professeur Bassène E. et son équipe [4] montrent que les décoctés sont plus actifs que les macérés, sauf pour *Guiera senegalensis*. Ces auteurs ont attribué cette activité à la présence des acides phénols et des tanins catéchiques.

Kolodziej et al. [27] ont montré que les tanins présentent une activité antibactérienne faible à modérée aussi bien, sur les bactéries à Gram+ que les bactéries à Gram- et également une grande activité anticryptococcus (levures).

- Activités antivirales :

Karin C.S. Chen Liu [8] découvre que *Phyllanthus myrtifolius* et *Phyllanthus urinaria* présentent de puissantes activités antivirales sur l'EBV et sur l'HIV-RT (HIV-reverse transférase), la confirmation fût apportée par Gen-Ichiro Nonaka et al [39] montrant ainsi que les acides galloyl quiniques, spécialement les acides tétragalloyl quiniques sont de puissants inhibiteurs de la réplication de l'HIV dans les lymphocytes H9. Les tanins constituent ainsi un espoir dans la thérapie anti-HIV.

- Activités anti-inflammatoires :

Mota et al. [36] ont examiné l'activité anti-inflammatoire de *Anacardium occidentale L.* Les études ont été menées sur les tanins isolés des écorces. Ainsi les études ont montré une action anti-inflammatoire contre des œdèmes provoqués par le dextrane et le carraghenane sur les pattes de rats, à des doses de 10-80mg, 300-900mg/kg respectivement.

- Activités anti-hypertensives :

Cette activité est étudiée à partir de la corilagine et de l'acide chebulinique, tanins de *Lumnitzera Racemosa*. Ces substances abaissent les pressions sanguines des rats conscients aux différents temps d'attaque. L'activité anti-hypertensive est produite de façon dose dépendante.

- Activités antimutagènes :

En comparant les pouvoirs antimutagéniques de *Alchemilla sp* et *Potentilla anserina* par l'utilisation du 2-nitrofluorine comme mutagène standard, on a pu observer une activité faible à modérée sans corrélation entre les teneurs en tanins et le degré d'utilisation. De même *Terminalia arjuna* présente une génotoxicité des mutagènes dans *Salmonella typhimurium*.

- Activités immuno-stimulantes :

Feldman K.S et al. [9] parviennent à établir l'activité immuno-stimulante des plantes à polyphénols. Il a été démontré que les ellagitannins oligomères stimulent fortement l'induction de l'interleukine-1 α (IL-1 α) des macrophages périphériques humains, donc sont inducteurs des cytokines.

- Activités antitumorales

Plusieurs dimères, tels que l'agrimoniine et l'oenothéine B présentent une remarquable activité antitumorale obtenue par l'intermédiaire de l'hôte, contre Sarcoma 180.

Les études menées par Yoshida et al. [54] révèlent que la tellimagrinine II supprime la tumeur excroissante chez trois à six rats sur cent, à une dose de 10mg/kg.

- Activités anti-diarrhéiques :

Toutes les études menées présentent les tanins comme étant des substances anti-diarrhéiques. La confirmation a été apportée par les études de Bruneton Y.[7]. Cette activité semble être liée à leur pouvoir astringent et anti-infectieux.

- Autres activités :

En plus de ces différentes actions, il a été démontré que les tanins présentent d'autres activités :

- activité inductrice de l'apoptose
- activité anti-oxydante
- activité catalytique avec une puissante activité anticoagulante

Il faudra également retenir des tanins, une action astringente et cicatrisante, et une activité vitaminique P, surtout avec les formes moins condensées polymères flavanïques.

Au regard de ces différentes actions que présentent les tanins, leur utilisation couvre de vastes domaines allant de la phytothérapie à l'application industrielle.

Les tanins sont également utilisés dans les manifestations subjectives de l'insuffisance veineuse, dans la symptomatologie hémorroïdaire, dans l'hygiène buccale, comme antihémorragique, antidysentérique, dans les troubles de l'érythisme cardiaque et les troubles de sommeil [7].

En application industrielle : les tanins sont très largement utilisés dans l'industrie du tannage (tannage des peaux) ; mais il faut noter une très grande importance dans la technologie des industries alimentaires comme celle du vin, de la bière, du cidre et des jus de fruits.

Cependant, l'utilisation des tanins s'oriente de plus en plus dans d'autres applications industrielles telles que :

- la préservation des filets de pêche
- la fabrication d'adhésif et de plastique
- la préparation d'huile de perçage
- la protection des métaux.

Il en découle de très nombreuses perspectives dans nos pays en voie de développement où l'exploitation des plantes à tanins reste toujours inachevée ; ce qui donne matière à

réflexion aux décideurs sur la résolution des problèmes de santé.

Actuellement, l'heure des théories doit être dépassée et entrer dans une phase pratique où les idées développées trouvent des issues concrètes.

BIBLIOGRAPHIE

1- ALXELROD J. et TOMCHICK R.

Enzymatic O. methylation of epinephrine and other catechols

- J. Biol. Chem., USA, 1998, 145, (3), p.223-288.

2- BABA MOUSSA F., AKPAGANA K., BOUCHET P.

Comparaison de l'activité antifongique des feuilles et écorces de tronc de *Pteleopsis suberosa* G. Don (*Combretaceae*).

- Acta botanica gallica - 1998, 145, (3), p.223-288.

3- BABA MOUSSA F. et al.

Journal of Ethnopharmacology, 1999, 66, (3), 335-338

4- BASSENE E., MAHAMAT B., LO M., BOYE C.S, FAYE B.

Comparaison de l'activité antibactérienne de trois *Combretaceae* : *C. micranthum*, *Guiera senegalensis* et *Terminalia avicennioides*.

Fitoterapia, 1995, 66, (1), 86-87.

5- BOS M.A., VENNAT B., MEUNIER M.T., POUGET M.P., POURRAT A. et FIALIP J.

Procyanidins from Tormentil : Antioxydant proprieties towards lipoperoxidation and anti-elatase activity.

Biol. Pharm. Bull., 1996, 19 , p146-148.

6- BOUCHET N., BARRIER L., FAUCONNEAU B.

Radical scavenging activity and antioxydant proprieties of tannins from *Guiera senegalensis* (Combretaceae).

Phytotherapy research, 1998, 12, (3), p.159-162.

7- BRUNETON J.

Les tanins.

Editions médicales internationales, 1999, p.369-404.

8- CHEN LIU, LIN MT., LEE S.S., CHIOU J.F., SHIJUN REN, LIEN E.

Antiviral tanins from two *Phyllanthus* species.

Planta medica, 1999, 65, (1), p.43-46.

9- FELDMAN KS., SAHASRABUDHE K., SMITH R.S., SCHEUCHENZUBER W.J.

Immunostimulation by plant polyphenols .

A relationship between tumor necrosis factor-alpha production and tannin structure.

Biorganic and medical chemistry letters, 1999, 9, (7), p.985-990.

10- FONG. HHS, WAQUAR-BHATTI, FARNSWORTH NR.

Activité antitumorale de certaines plantes due aux tanins.

J. Pharm. Sci. U.S.A., 1972, 61, (11), p.1818.

11- GALVEZ J., ZERZUELO A., CRESPO ME., LITRILLA MP., JIMENEZ J., SPIESSEN C., DE WITTE P.

Antidiarrhoeic activity of *Slerocarya bierrea* bark extract and its active tannin constituent in rats.

PTR phytotherapy research, 1991, 5, (6), p.276-278.

12- GOLDSTEIN J.L. et SWAINT T.

Changes in tannins in ripening fruits

Phytochemistry, 1963, 2, 371-383

13- GORGER C. SCHOLZ E. et RIMPLER H.

Ellagitanins from *Alchemilla xanthochlora* and *Potentilla erecta*.

Planta Med., 1994, 6, p.384-385.

14- GRAMSHAW J.W.

Phenolic constituents of bear and brewing materials I. Phenolic and Nitrogenous Compenents Removed from Beer by Polyamide resins.

J. inst. Brew., G.B., 1967, 73, 258-270

15- GRAMSHAW J.W.

Phenolic constituents of bear and brewing materials II. The role of polyphenols in the formation of non biological hazr.

J. inst. Brew., G.B., 1967, 73, 455-472

-
- 16- GRAMSHAW J.W.
Phenolic constituents of bear and brewing materials III. Simple anthocyanogens from beer
J. inst. Brew., G.B., 1967, 74, n°1, 20-28
- 17- GRAMSHAW J.W.
Gens and catechins as haze precursirs in beer and brewing materials. IV Further observations on anthocyanogens and catechins as haze precursions in beer
J. inst. Brew., G.B., 1969, 75, 61-83
- 18- HAGERMAN A.E., RIEDL K.M., JONES G.A., SOVIK K. N., RITCHARD N.T., HARTZFELD P.W et RICHEL T.L.
High molecular weight plant polyphenolics (tannins) as biological antioxidants.
J. agric. Food chem., 1998, 46, p.1887-1892.
- 19- HARTISCH C., KOLODZIEJ H.
Galloylhamaloses and proanthocyanidins from *Hamamelis virginiana*.
Phytochemistry, 1996, 42, 191-198.
- 20- HARTISCH C., KOLODZIEJ H. et BRUCH-HAUSEN F. VON
Dual inhibitory activities of tannins from *Hamamelis virgioniana* and related polyphenols on 5-liponygenase and lyso-PAF, Acetyl-COA, Acetylbra,s ferase.
Planta Med., 1997, 63, p.106-110.
- 21- HASLAM E.
Natural polyphenols (vegatable tannins) : Gallic Acid metabolism.
Nat. Prod., 1994, 11, p.41-66.
- 22- HMAMOUCHE M., TANTAOUI ELARAKI A., ES SAFIN
Mise en évidence des propriétés antimicrobiennes des tanins extraits d'*Ericalyptus*.
Ed. al Biruniya, 1990, 6, (1), p.9-17.
- 23- HUGHES FORMELLA B.J., BOHNSACK K., RIPPKE F., BRUNER G., RUDOLPH M., TAUSH I. et GASSMUELLER J.
Anti-inflammatory effect of *Hamamelis* lotion in a UVB *Erythema* test.
Dermatology, 1998, 196, 316-322.
- 24- HUI DONG, CHEN SX., MANJUNATHA KINI R., XU MX.
Effects of tannins from *Geun japonicum* on the catalytic activity of Thrombin and factor X of blood coagulation cascade.
1998, 61, (11), p.1356-1360.
- 25- KAUR S.J., GROVER I.S., KUMAR S.
Modulatory effects of tannin fraction isolated from *Terminalia arjuna* on the genotoxicity of mutagens in *Salmonella typhimurium*.
Food and chemical toxicology 2000, 38, (12), p.1113-1119.
-

26- KISS G.

Über die struktur der Ascorbigene .

Diss., n°4015, ETH., 1967

27- KOLODZIE J., KAYSER O., LATTE KP., FERREIRA D.

Evaluation of the antimicrobial potency of tannins and related compounds using the microdilution both method.

Planta medica, 1999, 65, (5), p.444-446.

28- KÖNIG M., SEHOLZ E., HARTMANN R., LEHMANN W. et RIMPLER H.

Ellagitannins and complex tannins from *Quercus patroae* bark.

J. Nat. Prodcut., 1994, 57, 1411-1415.

29- LAVOLLAY J., PARROT J.L. et SEVESTRE J.

Sur la nature de la vitamine P, l'épicatéchine, substance jusqu'ici la plus active sur la résistance capillaire.

C.R. Acad. Sci. Paris, 1943, 217, 540-542

30- LEE MH., CHIOU JF., YEN KY, YANG LL.

EBV DANN polymerase inhibition of tannins from *Eugenia uniflora*.

Cancer letters, 2000, 154, (2), p.131-136.

31- LEMMENS R. H. M. J. et WILLIJARNI-SOET-JIPTO N. (eds)

Plants resources of South-Est Asia.

Dye and Tannin-producing plants, 1991, 3, Produc/Prosea, Wageningen.

32- MAHAMAT B.

Contribution à l'étude des *Combretaceae* du Sénégal. Comparaison de l'activité anti-bactérienne de trois espèces.

Thèse de Doct. d'Etat en Pharmacie, 1990, n°44.

33- MASAKI H., ATSUMI T. et SAKURAI H.

Hamaleitannin as a potent active oxygen scavenger.

Phytochemistry, 1999, 37, p.337-343.

34- MASQUELIER J.

Recherches sur les pigments de la graine d'arachide. *Arachis hypogaea*

Thèse Doct. d'Etat Sciences, 1948, Bordeaux

35- MASQUELIER J., MICHAUD J.

Etat des leucoanthocyanes dans le rhytidone de *Pinus maritima* Lamk.

Bull. Sciences, 1948, Bordeaux

36- MOTA R., THOMAS G., BARBOSA FILHO J.M.

Anti-inflammatory actions of tannins isoloed from the bark of *Anacardium occidentale* L.

Journal of ethnopharmacology, 1985, 13, 289-300.

37- NDIAYE S.

-
- Contribution à l'étude des tanins de *Acacia nilotica* (var *adansonii*).
Extraction et dosage des tanins et de l'acide gallique du fruit.
Thèse de Doctorat en Pharmacie, 1987, n°11, DAKAR.
- 38- NGOM Nd. M.
Essai clinique randomisé de l'*Acacia nilotica* versus *Fluconazole* dans le traitement de la candidose bucco-oesophagienne chez les personnes vivant avec le VIH/SIDA.
Thèse de doctorat Pharmacie, 2001, n°19, DAKAR.
- 39- NONAKA GI., NISHIOKA I., NISHI-ZAWA A., YAMAGISHI T.,
KASHIWADA Y., DUTSCHMAN GE., BODNER AJ., KILKUSKIE RE.,
CHENG YC., LEE KH.
Inhibitory effects of tannins on HIV reverse transcriptase and HIV replication in H9 lymphocyte cells.
Journal of natural products, 1990, 53, (3), p.587-595.
- 40- OKUDA T, YOSHIDA T, HATANO T, IWASAKI M, KUBO M, ORIME T,
YOSHIZAKI M. et NARYHASHI N.
Hydrolysable tannins as chemotaxonomy. Markers in the *Rosaceae*.
Phytochemistry, 1992, 31, 3091-3096.
- 41- OTSHUDI AL., VERCRUYSSSE A., FORIERS A.
Contribution to the ethnobotanical, phytochemical and pharmacological studies of traditionally used medicinal plants in the treatment of dysentery and diarrhoea in Lomela area, Democratic Republic of Congo.
Journal of ethnopharmacology.2000, 71, (3), p.411-423.
- 42- PERCHELLET JP., GAO XM., PERCHELLET EM., GALI HU, RODRIGUEZ L.,
HEMINGWAY RW., BROUILLARD R. (ed), JAY M. (ed)
Antitumor promoting activity of Loblolly pine bark condensed tannin in mouse epidermis in vivo.
Les colloques, Palma de Mallorca, 1995, 69, p.407-408.
- 43- PEREIRA, H., FERREIRA, M., FARIA M.G.
Dosage des tanins du liège de *Quercus suber* L.
Cortiça. Bol. Inst. Prod. Flor. Lisboa, 1979, 485, 296-300
- 44- POUSSET J.L., REY JP., LEVESQUE J., CORSAGET P., GALEN FX.
Hepatitis B surface antigen (HBs Ag) inactivation and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibition in vitro by *Combretum glutinosum* perr. (*Combretaceae*), extracts.
Phytotherapy research, 1993, 7, (1), p.101-102.
- 45- ROBERT et al.
Biorganiq et Med. Chem. Letter - 1992, vol 2, n°12, 1529-34
- 46- SAWAI Y., SAKATA K.
NMR analytical approach to clarify the antioxidative molecular mechanism of
-

catechins using 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl.

Journal of agricultural and food chemistry, 1998, 46, (1), p.11-114..

47- SCHMIMMER O., LINDENBAUM M.

Tannins with antimutagenic properties in the herb of *Alchemilla* species and *Potentilla anserine*.

Planta medica, 1995, 61, (2), p;141-145.

48- SEIGLER D.S., SEILHEIMER S., KEESY J., and HUANG H.F.

Tannins from Four Common Acacia species of Texas and Northeastern Mexico

Economic Botany, 40 (2), 1986, 220-232

New York Botanical Garden, Bronx, NY 10458

49- TACHEN LIN, FENG LIN HSU, JUEI TANG CHENG

Anti-hypertensive activity of corilagin and chebulinic acid, tannins from *Lumnitzera racemosa* (*Combretaceae*).

Journal of natural products, 1993, 56, (4), p.629-692.

50- TAKUO OKUDA, TAKASHI YOSHIDA, LING CHEN, TETSURO SHINGU

Tannin and related polyphenols of Euphorbiaceous plants. Euphorbins A and B, novel dimeric dehydroellagitannins from *Euphorbia hirta* L.

Chem. Pharm. Bull., 1988, 36 (8), 2940-2949

51- WANG C.C., CHEN LG., YANG LL.

Cyphiin D-1, the macrocyclic hydrolysable tannin induced apoptosis in HL-60 cells line.

Cancer letters, 2000, 149, (1-2), 77-88.

52- XY HONG. XI, WAN Min, DONG Hui, BUT Paul Pui Hay, FOO Lai Ycap.

Inhibitory activity of flavonoids and tannins against HIV-1 protease.

Biological & Pharmaceutical bulletin 2000, 23, (9), p.1072-1076.

53- YANG LL., LEE CY., YEN KY.

Induction of apoptosis by hydrolysable tannins from *Eugenia jambos* L. on human Leukemia cells.

Cancers letters, 2000, 157, (1), p.65-75.

54- YOSHIDA T. HATANO. T., MIYAMOTO K., OKUDA T., BROUILLARD R. (ed), JAY M. (ed)

Antitumor and related activities of ellagitannin oligomers.

Les colloques : Polyphenols 94, Palma de Mallorca, 1995, 69, p.123-132.

55- ZHU M., PHILLIPSON J.D., GREEN GRASS P.M., BOWERY N.E, CAJ Y.

Plant polyphenols biologically active compounds or non-selective Binders to protein.

Phytochemistry, 1997, 44, p.441-447

ANNEXES

1- Détermination de la teneur en phénols totaux

a)- Préparation du réactif de Folin-Denis

On mélange 41,25g de tungstate de sodium ($\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) ; 8,25g d'acide phospho-molybdique ($20\text{MoO}_3, \text{H}_3\text{PO}_4$) ; 20ml d'acide phosphorique (H_3PO_4) et 300ml d'eau distillée.

On porte à ébullition pendant 2 heures de temps. La solution résultante est ajustée à 100 ml avec de l'eau distillée.

Une solution de carbonate de sodium est préparée parallèlement et dissolvant 124g de carbonate de sodium $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ou 106 g de Na_2CO_3 dans 1000 ml d'eau distillée.

b)- Protocole du dosage

- Préparation de la gamme d'étalonnage
-

On prépare une solution d'acide tannique en dissolvant 250mg dans 500ml d'eau distillée. Un aliquote de cette solution est prélevé et dilué au 1/100 avec de l'eau distillée ; 2ml du réactif de Folin-Denis sont ajoutés à 2ml de la solution diluée au 1/100. On agite énergiquement et on laisse reposer pendant 3 minutes. On ajoute à nouveau 2ml de la solution de carbonate de sodium, puis on secoue et on laisse reposer pendant 2 heures.

A ce moment, l'échantillon est soumis à la centrifugation à petite vitesse jusqu'à dépôt des matières particulières.

Un blanc sera fait à chaque instant et la lecture de l'absorbance se fait au spectrophotomètre à 725nm.

En utilisant une série de dilutions de la solution de tanin préparée ci-après :

1/250 ; 1/100 ; 1/40 ; 1/25 ; 1/10 et établir la courbe d'étalonnage de l'acide tannique.

Séries	1	2	3	4	5	6
Facteur dilution	1/250	1/100	1/50	1/40	1/25	1/10
Dilution (ml)	0,1	0,1	0,2	0,5	0,5	1
Eau distillée (ml)	24,9	9,9	9,8	19,5	12	9
Absorbance	0,06	0,16	0,32	0,38	0,66	1,38
Concentration (µg/ml)	0,2	0,5	1	1,25	2	5

Ce tableau donne l'absorbance et la concentration correspondante de chaque dilution de la solution tannique. Ces valeurs ont permis de tracer la courbe d'étalonnage de l'acide tannique.

· Dosage des phénols totaux

500mg de l'extrait sec sont dissous dans 1000ml d'eau distillée. Une dilution au 1/100 est faite et la teneur en phénols totaux de chaque échantillon est déterminée par la méthode de Folin-Denis décrite plus haut.

2- Détermination de la teneur en tanins

Les solutions extractives préparées pour la détermination des phénols totaux (500mg pour 1000ml d'eau distillée) sont utilisées pour le dosage des tanins par la précipitation à la caséine.

On prélève 6ml d'aliquote de chaque échantillon et on ajoute 12ml d'eau distillée ; 1g de caséine en poudre et on agite pendant 3 heures.

Un blanc sera fait avec 18ml d'eau distillée et 1g de caséine. On filtre avec du papier Wattmen n°1 ; 9.0 cm. Chaque becher utilisé est soigneusement rincé avec 10ml d'eau distillée et on ajuste le filtrat à 25ml.

Un aliquote de 2ml de ces solutions est prélevé pour la détermination des phénols

totaux.

3- Calcul des résultats

L'évaluation de la teneur en phénols totaux se fait à partir de la courbe d'étalonnage. Pour cela, on lit directement sur la courbe d'étalonnage, la concentration correspondant à l'absorbance enregistrée.

Les quantités de phénols dans les extraits sont déterminées en multipliant la concentration par les différentes dilutions effectuées.

Les quantités de tanins est donnée par la différence entre la quantité des phénols totaux et celle obtenue après fixation des tanins sur la caséine.

Les résultats obtenus seront analysés statistiquement par le test de Student :

- La différence entre les deux moyennes n'est pas significative si $t < t_{\alpha}$ (lu sur la table de Student avec 0,05 de degré de liberté).
- La différence est significative si $t > t_{\alpha}$.