



**HAL**  
open science

## Le sureau noir : une plante traditionnelle et contemporaine

Andréa Rabetokotany

► **To cite this version:**

Andréa Rabetokotany. Le sureau noir : une plante traditionnelle et contemporaine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02302520

**HAL Id: dumas-02302520**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02302520>**

Submitted on 1 Oct 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2019

Thèse n° 57

THESE POUR L'OBTENTION DU

**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par **RABETOKOTANY Andréa**

Née le 11 décembre 1990 à Bordeaux

Le 24 juin 2019

**LE SUREAU NOIR : UNE PLANTE TRADITIONNELLE  
ET CONTEMPORAINE**

Sous la direction de : Madame Catherine CHEZE

Membres du jury :

|                             |                            |            |
|-----------------------------|----------------------------|------------|
| Monsieur WAFFO-TEGUO Pierre | Professeur des universités | Président  |
| Madame CHEZE Catherine      | Maître de conférences      | Rapporteur |
| Madame RAKOTOARISOA Tiana   | Docteur en pharmacie       | Rapporteur |

**U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2019

Thèse n° 57

THESE POUR L'OBTENTION DU

**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par **RABETOKOTANY Andréa**

Née le 11 décembre 1990 à Bordeaux

Le 24 juin 2019

**LE SUREAU NOIR : UNE PLANTE TRADITIONNELLE  
ET CONTEMPORAINE**

Sous la direction de : Madame Catherine CHEZE

Membres du jury :

|                             |                            |            |
|-----------------------------|----------------------------|------------|
| Monsieur WAFFO-TEGUO Pierre | Professeur des universités | Président  |
| Madame CHEZE Catherine      | Maître de conférences      | Rapporteur |
| Madame RAKOTOARISOA Tiana   | Docteur en pharmacie       | Rapporteur |

## REMERCIEMENTS

### **A mes juges**

**Madame Catherine CHEZE**, merci de m'avoir encadrée tout au long de cette thèse. Merci aussi pour votre gentillesse, votre disponibilité et tous les conseils bienveillants que vous m'avez prodigués.

**Monsieur Pierre WAFFO-TEGUO**, merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être président de cette thèse.

**Madame Tiana RAKOTOARISOA**, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et merci aussi pour tes encouragements depuis tant d'années.

**A ma famille** qui m'a permis d'être là où j'en suis aujourd'hui.

**Papa et Mamie**, je vous dédie cette thèse. J'espère que vous êtes fiers de moi. J'aurais tellement aimé partager ce moment avec vous. Vous êtes là dans mon cœur et mes pensées.

**Maman et Alexane**, je ne pourrais jamais assez vous remercier pour votre soutien inconditionnel, pour m'avoir supporté durant mes études et pour les concessions que vous avez faites.

Je vous aime.

**A Richard**, merci pour ton amour et ton soutien sans faille. J'ai hâte qu'on écrive la suite de notre histoire.

**A ma famille de cœur, mes amis malgaches**, je vous suis reconnaissante de m'avoir encouragée et d'avoir été là pour moi depuis toujours.

**A mes meilleurs amis**, Fanny, Romain, Marie, Nicolas, Elodie, Chloé et Dina. Merci de m'avoir encouragée pour ma thèse et d'avoir toujours été présents pour moi. Votre amitié m'est précieuse et j'espère qu'elle perdurera longtemps.

**A mes amies de fac**, Aline, Tiffany et Isabelle. Ces années d'étude ont été plus faciles à traverser en votre compagnie. Merci pour tous les bons moments que nous avons partagés.

**A mes collègues de la pharmacie de Thouars**, je vous remercie du soutien moral que vous m'avez apporté tout au long de mon parcours.

## TABLE DES MATIERES

|                         |    |
|-------------------------|----|
| Liste des figures.....  | 7  |
| Liste des tableaux..... | 9  |
| Glossaire .....         | 10 |
| Introduction .....      | 11 |

### PREMIERE PARTIE : BOTANIQUE ET CULTURE DE *SAMBUCUS NIGRA* L.

|   |           |
|---|-----------|
| <b>I – Classification botanique du Sureau noir .....</b>        | <b>14</b> |
| A – Caractéristiques de la famille des Adoxaceae.....           | 14        |
| B – Quelques généralités sur le genre <i>Sambucus</i> .....     | 15        |
| C – <i>Sambucus nigra</i> L.....                                | 16        |
| 1 – Description botanique .....                                 | 16        |
| 2 – Répartition géographique .....                              | 20        |
| D – Autres espèces du genre <i>Sambucus</i> .....               | 20        |
| 1 – <i>Sambucus racemosa</i> L. ....                            | 20        |
| 2 – <i>Sambucus ebulus</i> L.....                               | 22        |
| 3 – <i>Sambucus canadensis</i> L. ....                          | 23        |
| <br>  |           |
| <b>II – Culture, récolte et production du Sureau noir .....</b> | <b>24</b> |
| <br>  |           |
| <b>III – Mythes et croyances .....</b>                          | <b>26</b> |

### DEUXIEME PARTIE : COMPOSITION CHIMIQUE DE *SAMBUCUS NIGRA* L.

|   |           |
|---|-----------|
| <b>I – Identification et composition chimique.....</b>  | <b>29</b> |
| A – Identification macroscopique et microscopique ..... | 29        |
| B – Composition chimique .....                          | 30        |
| 1 – Composition chimique des fleurs.....                | 30        |
| 2 – Composition chimique des fruits.....                | 31        |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>II - Généralités sur les flavonoïdes .....</b>    | <b>32</b> |
| <br>   |           |
| <b>III – Anthocyanosides .....</b>                   | <b>33</b> |
| A – Généralités .....                                | 33        |
| B – Structure moléculaire.....                       | 33        |
| C – Propriétés physico-chimiques .....               | 34        |
| D – Extraction, séparation et identification .....   | 35        |
| E – Anthocyanosides de <i>Sambucus nigra</i> L. .... | 36        |
| <br>   |           |
| <b>IV – Autres composés .....</b>                    | <b>42</b> |
| A – Flavonols.....                                   | 42        |
| 1 – Généralités .....                                | 42        |
| 2 – Structure moléculaire.....                       | 43        |
| 3 – Propriétés physico-chimiques .....               | 44        |
| 4 – Extraction, séparation et identification.....    | 44        |
| 5 – Flavonols de <i>Sambucus nigra</i> L.....        | 45        |
| B – Hétérosides cyanogéniques .....                  | 47        |
| C – Lectines.....                                    | 47        |

### **TROISIEME PARTIE : INTERETS THERAPEUTIQUES DE *SAMBUCUS NIGRA* L.**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>I – Intérêts thérapeutiques .....</b>                           | <b>50</b> |
| A – Activité immunomodulatrice .....                               | 50        |
| 1 – Quelques généralités sur le mécanisme de l’inflammation.....   | 50        |
| 2 – Evaluation de l’activité immunomodulatrice du sureau noir..... | 53        |
| B – Activité anti-infectieuse .....                                | 57        |
| 1 – La grippe .....  | 57        |
| 2 – Evaluation de l’activité antigrippale du sureau noir .....     | 62        |
| 3 – Evaluation de l’activité antibactérienne du sureau noir .....  | 67        |
| C – Activité antioxydante .....                                    | 69        |
| 1 – Le stress oxydant : quelques généralités .....                 | 69        |
| 2 – Propriétés antioxydantes des composés phénoliques.....         | 70        |

|  |           |
|--|-----------|
| 3 – Evaluation de l’activité antioxydante du sureau noir .....         | 71        |
| D – Autres .....   | 74        |
| 1 – Action sur la glycémie.....  | 74        |
| 2 – Action diurétique.....   | 76        |
| 3 – Action antidépressive .....  | 76        |
| 4 – Action anticancéreuse .....  | 77        |
| <b>II – Toxicologie .....</b>  | <b>79</b> |
| A – Effets indésirables .....  | 79        |
| B – Précautions d’emploi et interactions .....                         | 81        |
| C – Grossesse et allaitement .....                                     | 81        |
| <br><b>QUATRIEME PARTIE : UTILISATIONS DE <i>SAMBUCUS NIGRA</i> L.</b> |           |
| <b>I – Utilisations pharmaceutiques .....</b>                          | <b>83</b> |
| A – Compléments alimentaires .....                                     | 84        |
| B – Homéopathie.....   | 87        |
| <b>II – Utilisations industrielles et artisanales.....</b>             | <b>89</b> |
| A – Colorants alimentaires .....                                       | 89        |
| B – Colorants textiles.....  | 89        |
| C – Usages domestiques du bois de sureau .....                         | 89        |
| D – Usage culinaire .....  | 90        |
| Conclusion .....   | 92        |
| Bibliographie .....  | 93        |
| Annexe.....  | 102       |

## LISTE DES FIGURES

- Figure 1** : Planche botanique de *Sambucus nigra* L.
- Figure 2** : Répartition mondiale du genre *Sambucus*
- Figure 3** : Le sureau noir
- Figure 4** : Détail de la tige
- Figure 5** : Détail des feuilles
- Figure 6** : Sureau en fleurs
- Figure 7** : Détail des fleurs
- Figure 8** : Fruits de *Sambucus nigra* L.
- Figure 9** : Répartition de *Sambucus nigra* L. en France
- Figure 10** : Fruits de *Sambucus racemosa* L.
- Figure 11** : Répartition de *Sambucus racemosa* L. en France
- Figure 12** : Corymbe dressé de *Sambucus ebulus* L.
- Figure 13** : Fleurs séchées de sureau
- Figure 14** : Baies sèches de sureau
- Figure 15** : Squelette de base des flavonoïdes
- Figure 16** : Structures des principaux anthocyanidols
- Figure 17** : Structures des principaux anthocyanosides présents dans le sureau noir
- Figure 18** : Schéma illustrant l'absorption et le métabolisme des anthocyanes
- Figure 19** : Structure du 13C5-C3G
- Figure 20** : Similitudes structurelles entre l'acide protocatéchique et deux principes actifs : l'acide salicylique et l'apocynine
- Figure 21** : Structure des flavonols
- Figure 22** : Structure de base des hétérosides de flavonols
- Figure 23** : Réaction de la cyanidine
- Figure 24** : Déclenchement d'une réponse inflammatoire
- Figure 25** : Effet du Sambucol sur la production de cytokines inflammatoires
- Figure 26** : Schéma d'extraction utilisé pour les baies et les fleurs de *Sambucus nigra* L.
- Figure 27** : Valeurs relatives ICH50 des extraits de baies et de fleurs de *Sambucus nigra* L.
- Figure 28** : Valeurs relatives ICH50 des fractions obtenues après purification
- Figure 29** : Production de NO des fractions de poids moléculaire élevé de *Sambucus nigra* L.
- Figure 30** : Structure d'un virus de type A
- Figure 31** : Cycle de réplication du virus de la grippe
- Figure 32** : Elaboration de scores d'auto-évaluation du bien-être global chez les 60 patients atteints de grippe qui ont reçu du sirop de sureau Sambucol ou le placebo
- Figure 33** : Pourcentage de patients guéris des symptômes de la grippe dans les groupes de l'extrait de sureau et du placebo après 48 heures de traitement
- Figure 34** : Effet de l'extrait de sureau sur la croissance bactérienne
- Figure 35** : Sirop Sambucol® Original
- Figure 36** : Extrait de bourgeons frais de sureau noir

**Figure 37** : Pâtes de réglisse au Sambucus®

**Figure 38** : Flûte sculptée dans du bois de sureau

**Figure 39** : Utilisation du bufadou

**Figure 40** : Beignets de fleurs de sureau noir

**Figure 41** : Sirop de baies de sureau noir

## LISTE DES TABLEAUX

**Tableau 1** : Caractéristiques des trois principaux sureaux rencontrés en France

**Tableau 2** : Paramètres pharmacocinétiques de cyanidine-3-sambubioside et cyanidine-3-glucoside

**Tableau 3** : Nombre de patients atteints de grippe utilisant des médicaments de secours dans les groupes traités avec le placebo et le sirop de sureau

**Tableau 4** : Activité du virus Influenza A et cytotoxicité de CJ-E

**Tableau 5** : Activité antioxydante ORAC, TRAP et HORAC d'extraits de baies riches en anthocyanes

**Tableau 6** : Activité antioxydante estimée par la méthode DPPH des extraits de feuilles, de baies ou de fleurs de sureau noir à 120 min

**Tableau 7** : Comparaison de l'activité antioxydante de plusieurs boissons fruitées

# GLOSSAIRE

## Termes botaniques

- Actinomorphe** : se dit d'une fleur présentant une symétrie rayonnante
- Androcée** : partie mâle de la fleur, ensemble des étamines
- Anthère** : partie de l'étamine portée par le filet et contenant le pollen
- Caduque** : se dit du feuillage (ou des feuilles) destiné(es) à tomber en cours d'année
- Calice** : enveloppe externe de la fleur formée de sépales
- Cannelée** : se dit d'un organe parcouru de côtes longitudinales
- Carpelles** : feuilles spécialisées à vocation femelle portant les ovules et, chez les Angiospermes, les renfermant
- Corolle** : désigne l'ensemble des pétales d'une fleur
- Corymbe** : inflorescence dans laquelle les fleurs sont portées à peu près dans un même plan par des pédoncules inégaux insérés à des niveaux différents
- Cyme** : inflorescence dans laquelle l'axe floral termine sa croissance en produisant une fleur, se ramifie au-dessous de cette fleur dans une seule ou plusieurs directions et ainsi de suite
- Denté** : bordé de dents, c'est-à-dire d'échancrures triangulaires
- Grappe** : inflorescence formée d'un axe sur lequel sont fixées, à des niveaux différents, des fleurs pédicellées
- Gynécée** : organe femelle de la fleur composée d'un ou plusieurs carpelles et comprenant l'ovaire, le(s) style(s) et le(s) stigmat(e)s
- Hermaphrodite** : se dit d'une fleur pourvue d'un gynécée et d'un androcée
- Imparipennée** : se dit d'une feuille composée pennée à nombre impair de folioles
- Infère** : se dit d'un ovaire entièrement enfoncé dans la coupe florale
- Isostémone** : se dit des fleurs dont les pétales et les étamines sont en nombre égal
- Lancéolée** : se dit d'une feuille en forme de fer de lance, c'est-à-dire étroite et atténuée aux 2 extrémités
- Lenticelle** : pore situé sur une écorce permettant des échanges gazeux à travers le suber
- Pédoncule** : élément qui porte une fleur, une inflorescence ou un fruit
- Penné** : se dit d'une feuille, d'un limbe, d'une nervation ou des nervures, quand les nervures secondaires sont situées de part et d'autre de la nervure centrale
- Pétiole** : partie de la feuille qui relie le limbe à la gaine ou à la tige si la gaine est absente
- Sessile** : dépourvu de pétiole ou de pédoncule
- Stigmate** : partie supérieure du gynécée où se déposent les grains de pollen
- Stipules** : appendices pairs situés à la base des feuilles
- Style** : colonne surmontant l'ovaire et portant le(s) stigmat(e)s

## INTRODUCTION

Depuis son existence l'homme s'est toujours servi des plantes pour se nourrir et aussi pour se soigner. La phytothérapie, ou l'art de se soigner par les plantes, est une médecine qui s'est perpétuée et enrichie au fil du temps avec les apports des Grecs et des Romains, d'Hippocrate à Galien. Dioscoride au 1<sup>er</sup> siècle de notre ère recense 600 plantes à usage médicinal dans un ouvrage intitulé « *De Materia Medica* », qui fera référence pendant 1500 ans.

En France, de nombreux médicaments sont issus des plantes, et la phytothérapie a longtemps été délaissée, considérée comme un remède de « bonne femme ». Depuis quelques années, elle connaît un engouement croissant, dans une société voulant se rapprocher au plus près du « naturel ». La connaissance des plantes aux vertus thérapeutiques est de plus en plus recherchée, et aujourd'hui, il n'est plus question d'opposer traitements à base de plantes et médicaments issus de la chimie, mais de les utiliser en complément.

Le sureau noir ou *Sambucus nigra* L. appartient à la famille des Adoxaceae et fait partie de la liste A des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée française XI<sup>ème</sup> édition.

L'origine du mot français « sureau » est une lente évolution phonétique perpétuée par voie orale du latin populaire parlé en Gaule. Le latin impérial *sabucus* ou *sambucus* a profité des apports et changements dialectiques locaux pour évoluer lentement vers les formes seü. Ainsi, le mot « sureau » apparaît pour la première fois en 1545. Les désignations en anglais sont Elder, Elderberry ou Black elder ; en allemand, Holunder ou Holder.

Le fait que toute la plante possède des propriétés certaines, de la moindre racine jusqu'à l'extrémité des tiges en passant par l'écorce, la feuille, la fleur et le fruit, lui a valu d'être très longtemps considérée comme le pharmacien de la maison.

Les fouilles de sites préhistoriques ont mis à jour de tels amas de graines qu'il est inimaginable que nos lointains aïeux aient pu ignorer les vertus alimentaires et thérapeutiques de cet arbuste. Grecs et Romains ont largement eu recours à ses propriétés médicinales. Déjà, au IV<sup>ème</sup> siècle avant J-C, il était prescrit comme diurétique et laxatif par les hippocratiques. Trois siècles plus tard, Dioscoride leur reconnaît les mêmes vertus. Pline l'Ancien, dans son Histoire naturelle, différencie déjà sureau noir et sureau yèble, et leur attribue, entre autres, des propriétés diurétiques et anti-inflammatoires.

Sur les autres continents, le sureau était aussi fortement utilisé. Les Amérindiens par exemple s'en servaient en compresses pour lutter contre les maux de tête et d'oreilles, les inflammations des yeux, etc. Le bois et les bourgeons étaient bouillis et servaient à lutter contre les inflammations et le paludisme.

Sainte Hildegarde (XII<sup>ème</sup> siècle) préconise contre la jaunisse des bains préparés avec les feuilles. Saint Albert le Grand (XIII<sup>ème</sup> siècle) déclare écorce, feuilles et fruits purgatifs et vomitifs ; il rapporte une croyance d'après laquelle l'écorce serait laxative lorsqu'elle est

détachée du tronc de haut en bas, et vomitive si l'écorçage est effectué en sens inverse. En 1901, Malméjac isola de l'écorce la sambucine ; en 1905, Guignard, Bourquelot et Danjou reconnurent dans les diverses parties de la plante la présence de glycosides cyanogéniques que ces derniers isolèrent et nommèrent sambunigrine. (3)(7)

Nous nous intéressons donc ici à cet arbuste aux multiples usages qui fait l'objet de nombreuses études *in vivo*, *in vitro* et de quelques études cliniques dans des domaines médicaux variés.

Dans une première partie nous aborderons son aspect botanique et sa culture. Nous étudierons ensuite sa composition chimique, ses intérêts et perspectives thérapeutiques. Enfin, nous verrons ses emplois pharmaceutiques et industriels.

**PREMIERE PARTIE :**  
**BOTANIQUE ET CULTURE DE**  
***Sambucus nigra L.***



**Figure 1 :** Planche botanique de *Sambucus nigra* L. (110)

## I – Classification botanique du Sureau noir

Le sureau noir appartient aux Angiospermes. Il s'agit d'une classe immense comprenant 266 800 espèces connues groupées en 410 familles, réparties en 63 ordres et dont la morphologie (arbres, arbustes, herbes...) est des plus variables.

Les Angiospermes diffèrent des Gymnospermes par trois caractères fondamentaux :

- Les organes reproducteurs se groupent en fleurs bisexuées ;
- Les carpelles\* forment un ovaire qui entourent complètement les ovules et se transforment en fruit après la fécondation ;
- Le gamétophyte femelle situé dans l'ovule est appelé sac embryonnaire. Il est le siège d'une double fécondation : l'une, classique, à l'origine de l'embryon, l'autre à l'origine de l'albumen.

Selon la classification phylogénétique APG III, le sureau noir appartient à la classe des Astéridées (Eudicotylédones) soit la plus vaste classe des Angiospermes, réunissant 91 800 espèces et divisée en quatre clades : Cornales, Ericales, Lamiidées et Campanulidées.

Ce dernier clade des Campanulidées (ou Euastéridées II) est composé de six ordres dont celui des Dipsacales. (1)

### A – Caractéristiques de la famille des Adoxaceae

L'ordre des Dipsacales, du latin *Dipsacus*, nom des Cardères, réunit 1 125 espèces réparties en deux familles, les Adoxaceae et les Caprifoliaceae.

Le sureau noir appartient à la famille des Adoxaceae. Celle-ci comprend environ 200 espèces, réparties principalement en deux genres d'arbustes : *Viburnum* et *Sambucus*, et un genre herbacé : *Adoxa*.

Il est à noter que l'ordre des Dipsacales a été profondément remanié et il n'est pas rare de retrouver encore le sureau noir parmi les Caprifoliacées.

La famille des Adoxaceae est largement répartie dans les régions tempérées de l'hémisphère nord mais peut aussi se retrouver dans les montagnes d'Afrique, d'Amérique du Sud, en Malaisie, Australie et Nouvelle-Zélande.

Elle se compose d'arbres, d'arbustes et de plantes herbacées vivaces qui présentent les caractéristiques botaniques suivantes :

- Des feuilles opposées simples (*Viburnum*) ou composées pennées\* (*Sambucus*). Elles sont souvent stipulées mais les stipules\* peuvent être caduques\* ;

---

\* : Les mots suivis de ce symbole ont leur définition dans le glossaire

- De la moelle est retrouvée dans les tiges ;
- Des petites fleurs regroupées en cymes\* ou corymbes de cymes. Elles sont actinomorphes\*, hermaphrodites\*, et généralement pentamères. Leur couleur est blanche, rose ou blanc jaunâtre ;
- Un calice\* gamosépale à 2 à 5 lobes ou dents ;
- Une corolle\* gamopétale à 5 divisions et le plus souvent rotacée. Les pétales externes des fleurs périphériques de l'inflorescence sont plus développés chez les genres *Viburnum* et *Sambucus* ;
- Un androcée\* isostémone\* qui présente 5 étamines. Les grains de pollen sont réticulés. La pollinisation est entomophile. Les insectes sont attirés par des glandes nectarifères situées au sommet de l'ovaire ;
- Un gynécée\* formé par 3 à 5 carpelles uniovulés, soudés en un ovaire infère\*, sauf chez le genre *Adoxa* où l'ovaire est semi-infère ; un avortement où un seul carpelle est fertile est souvent observé, comme chez le genre *Viburnum* ;
- Un style\* très court ;
- Un stigmate\* lobé.

Le fruit peut être une baie (*Sambucus*) ou une drupe à 1-5 loges (*Viburnum*, *Adoxa*). (1)(2)(5)

## **B – Quelques généralités sur le genre *Sambucus***

Le genre *Sambucus* comprend 20 espèces de sureaux. Il s'agit d'arbustes ou de plantes herbacées vivaces.

Sur les vieux sujets, l'écorce devient écailleuse. Les tiges présentent de nombreuses lenticelles\* et leur moelle est blanche ou brune selon les espèces.

**Les feuilles** caduques sont opposées et composées pennées de 5 à 11 folioles dentées\*. Elles ont une odeur forte et désagréable lorsqu'elles sont froissées.

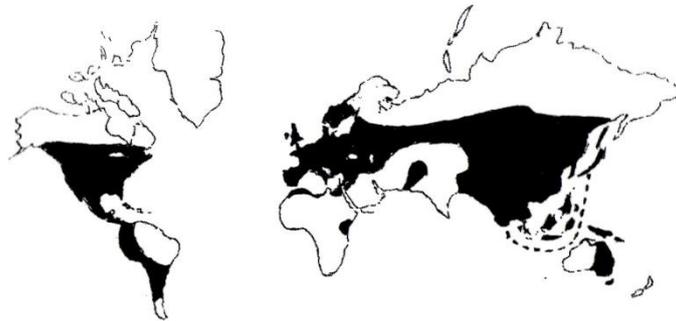
**Les fleurs** sont nombreuses, petites, étalées en étoile et disposées en amples corymbes\* ou en grappe\* de petits corymbes. Elles sont de couleur blanc crème, rose ou jaunâtre.

Le caractère essentiel de ce genre est d'avoir :

- Un petit calice à cinq sépales,
- Une corolle un peu concave, en roue, à cinq pétales,
- Cinq étamines alternes avec les pétales dont les filaments tubulés sont de la même longueur que les pétales et se terminent par des anthères\* arrondies,
- Cinq carpelles avec un ovaire infère, ovale ou légèrement arrondi, soudé au calice, trois stigmates sessiles\*.

**Le fruit** est une baie globuleuse à une seule loge, contenant trois semences ridées, convexes à une de leurs faces, anguleuses à l'autre, attachées par leur sommet à un placenta filiforme, situé dans l'axe du fruit. Cette baie est le plus souvent noire ou rouge vif, parfois bleue chez les espèces exotiques.

Le genre *Sambucus* se retrouve entre les régions tempérées et subtropicales du globe, principalement en Europe, Amérique du Nord, Asie et Amérique centrale (Figure 2). (3)(6)(7)(8)(9)



**Figure 2** : Répartition mondiale du genre *Sambucus* (3)

Trois espèces de sureau sont principalement retrouvées en France :

- Le sureau noir (*Sambucus nigra* L.),
- Le sureau à grappes (*Sambucus racemosa* L.),
- Le sureau yèble (*Sambucus ebulus* L.).

## **C – *Sambucus nigra* L.**

### **1- Description botanique**

*Sambucus nigra* L. est un arbuste pouvant atteindre 10 m de hauteur avec une moyenne de 2 à 5 m. Il est souvent rencontré en touffes serrées. Son port est étalé avec les vieilles tiges tombantes vers le sol d'où partent les jeunes pousses dressées.

C'est une plante pionnière capable de s'adapter à tout type de sol, surtout riche en azote. Le sureau noir est une espèce rudérale qui colonise rapidement un espace libéré de sa couverture végétale. Il peut pousser sur le toit d'une maison, dans des friches industrielles, dans les décombres des habitations humaines, etc. Il est aussi capable de pousser à l'ombre d'autres plantations, son besoin en lumière n'étant pas essentiel.

L'écorce est lisse et verte les premières années puis elle devient marron et présente de nombreuses lenticelles blanchâtres. Les tiges creuses contiennent une moelle large et blanche (Figures 3 et 4).



**Figure 3 : Le sureau noir (12)**



**Figure 4 : Détail de la tige (4)**

Les feuilles, vert foncé et mates, sont opposées imparipennées\*, constituées de 5 à 7 folioles à très court pétiole\*. Elles sont de forme lancéolée\*, finement dentelées et légèrement velues sur la face inférieure (Figure 5).



**Figure 5** : Détail des feuilles (4)

Les fleurs sont très parfumées. De couleur blanc légèrement crème, elles sont hermaphrodites, actinomorphes et disposées en cymes corymbiformes à cinq ramifications. Les fleurs ont cinq sépales verts soudés pointus, cinq pétales blancs soudés arrondis, cinq étamines à filet blanc se terminant par des anthères jaunes et cinq carpelles. Chaque fleur ne mesure que quelques millimètres mais les inflorescences peuvent atteindre jusqu'à 25cm de diamètre (Figures 6 et 7).

La floraison débute au mois de mai et s'échelonne jusqu'en juin-juillet selon l'exposition.

La formule florale est la suivante :  $(5S) + (5P) + (5A) + (5C)$ .



**Figure 6** : Sureau en fleurs (107)



**Figure 7** : Détail des fleurs (12)

Le fruit est une baie à 3 graines. De forme sphérique, elle mesure 5 à 6 mm. Au départ vert, puis rouge violacé, cette baie est noire à maturité, luisante, à suc rouge, portée par des pédicelles rouges.

Les fruits sont parfaitement mûrs en septembre-octobre. Sous le poids de ceux-ci, les corymbes penchent vers le bas d'où leur forme dite en pomme d'arrosoir (Figure 8).



**Figure 8** : Fruits de *Sambucus nigra* L. (108)

Sur le plan écologique, le sureau noir attire de nombreux oiseaux et insectes. En effet, son feuillage dense et ses nombreuses fourches sont idéaux pour les nids des oiseaux tels que les merles, grives et fauvettes. Friands de baies de sureau, les oiseaux permettent sa large dispersion : il s'agit d'une dissémination endozoochore.

De plus, ses rameaux creux servent de nids à plusieurs espèces de guêpes et ses fleurs attirent de nombreux insectes butineurs tels que les abeilles : il s'agit d'une pollinisation entomogame. (3)(7)(10)(11)(12)

## 2- Répartition géographique

*Sambucus nigra* est commun dans toute la France, même s'il est peu présent en altitude. Il se retrouve dans les bois frais, les haies, les décombres et les ruines (Figure 9). C'est l'un des rares arbustes à s'être implanté sur les îles de l'Atlantique telles que l'île d'Ouessant, de Groix...

Il est présent dans quasiment toute l'Europe, l'Asie Mineure, le Caucase, la Sibérie occidentale et l'Afrique du Nord.

Il existe de nombreux cultivars créés à partir de cette espèce et implantés dans de nombreux pays, y compris tropicaux. (3)



Figure 9 : Répartition de *Sambucus nigra* L. en France (12)

## D – Autres espèces du genre *Sambucus*

### 1- *Sambucus racemosa* L.

*Sambucus racemosa* est appelé sureau à grappes ou sureau rouge. En effet, il ressemble au sureau noir mais ses fleurs sont jaunâtres et ses fruits sont rouge vif.

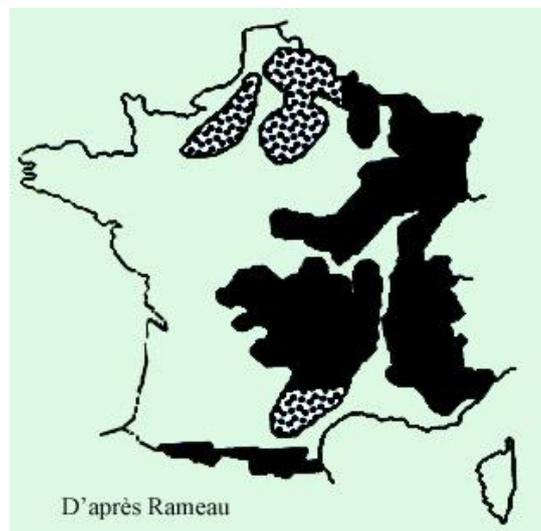
Son aire de répartition est vaste : Europe, Asie Mineure, Chine du Nord et Amérique du Nord. Il se retrouve dans les forêts, les bois ombrés, les rocailles, en altitude (jusqu'à 2000m). En France, il est plutôt présent dans le Nord et le Nord-Est.

Le sureau rouge est un arbuste mesurant 2 à 4 m de haut. Ses rameaux ont une écorce brune et contiennent une moelle rougeâtre. Les feuilles sont composées imparipennées de 5 à 7 folioles lancéolées et dentées.

La floraison a lieu en avril-mai. Les fleurs, de couleur crème à jaunâtre, sont peu parfumées et réunies en grappes compactes de 3 à 6 cm. A la fin de l'été, elles donnent naissance à des baies rouge corail de 4 à 5 mm de diamètre réunies en grappes dressées (Figure 10). Ces fruits peuvent être consommés cuits en gelée ou eau-de-vie, alors que crus, ils sont vomitifs. Les graines contenant des hétérosides cyanogéniques sont également à rejeter. (3)(12)(13)(14)(15)(16)



**Figure 10** : Fruits de *Sambucus racemosa* L. (12)



**Figure 11** : Répartition de *Sambucus racemosa* L. en France (12)

## 2- *Sambucus ebulus* L.

*Sambucus ebulus*, aussi appelé sureau yèble ou hièble, est, contrairement aux deux espèces citées précédemment, une plante herbacée annuelle. Il pousse au bord des fossés, des haies, sur les talus, dans les broussailles humides, de préférence sur les sols argilo-calcaires.

Il se retrouve en Europe, Asie occidentale, Afrique du Nord et il est commun dans une grande partie de la France.

Il mesure en moyenne 70 cm à 1,30 m. Les tiges sont cannelées\* et leur moelle est blanche. Les feuilles opposées sont composées de 7 à 11 folioles très étroites, allongées et finement dentelées, et portent des stipules persistantes. Comme le sureau noir, ces feuilles dégagent une odeur désagréable quand elles sont froissées.

Les fleurs sont rassemblées en corymbes de 10 à 15 cm de diamètre et se dressent au sommet des tiges. Elles ont une odeur d'amande amère. Les pétales sont blancs mais parfois rougeâtres à l'extérieur. Les étamines possèdent des anthères lie-de-vin. Pour cette espèce, la floraison est tardive, de juillet à septembre.

Les fruits sont des petites baies noires luisantes de 6 à 7 mm de diamètre rassemblées en corymbe dont le port est dressé vers le ciel, même à maturité, à l'extrémité de pédoncules\* rouge violacé (Figure 12). Leur goût est amer, même après cuisson, et elles sont très émétiques et purgatives.



Figure 12 : Corymbe dressé de *Sambucus ebulus* L. (109)

Le sureau noir et le sureau yèble peuvent cohabiter mais il est important de savoir les différencier car leur toxicité n'est pas la même. En effet, les baies du sureau yèble ne sont pas considérées comestibles. Elles peuvent causer des troubles digestifs importants, notamment des diarrhées sévères. (2)(3)(13)(16)(17)

### **3- *Sambucus canadensis* L.**

*Sambucus canadensis*, appelé aussi sureau du Canada ou sureau blanc, est une espèce nord-américaine retrouvée au Canada, aux Etats-Unis et au Mexique.

C'est un arbuste mesurant entre 1 et 4 m de haut avec une envergure pouvant atteindre les 2 m. Il pousse naturellement près des cours d'eau, des fossés, des vieilles granges et sur un sol acide, riche et humide.

Les tiges sont brunâtres et contiennent une moelle blanche. Les feuilles sont composées de 5 à 11 folioles à bord finement denté et tenues par un long pétiole.

La floraison a lieu au printemps de fin mai à début juin. Les fleurs blanches sont regroupées en corymbes de grande taille (35 à 40 cm). Elles sont très parfumées.

Les fruits sont des baies pourpres, presque noires de 5 à 7 mm de diamètre. Les corymbes peuvent contenir jusqu'à 2000 baies ce qui fait fléchir les branches sous le poids de tous ces fruits. Les baies sont comestibles cuites mais légèrement toxiques crues car elles provoquent des troubles digestifs tels que nausées, vomissements, diarrhées.

Le sureau blanc possède des propriétés médicinales très intéressantes et proches de celles du sureau noir. (3)(18)

Il existe de nombreuses autres espèces comme : *Sambucus tigranii* Troitski, *Sambucus peruviana* Kunth, *Sambucus williamsii* Hanse, *Sambucus australis* Cham. & Schltdl. etc.(6)

| <b>Sureau noir<br/>(<i>S. nigra</i> L.)</b>   | <b>Sureau à grappes<br/>(<i>S. racemosa</i> L.)</b>  | <b>Sureau yèble<br/>(<i>S. ebulus</i> L.)</b>   |
|---|--|---|
| Arbuste<br>2 à 5 m, jusqu'à 10 m  | Arbuste<br>2 à 4 m   | Plante herbacée annuelle<br>70 cm à 1,30 m  |
| Ecorce marron à lenticelles<br>blanchâtres<br>Tige creuse, moelle blanche   | Ecorce brune<br>Moelle rougeâtre   | Tiges cannelées<br>Moelle blanche   |
| Feuilles opposées,<br>imparipennées<br>5 à 7 folioles, lancéolées,<br>dentelées, légèrement<br>velues sur face inférieure | Feuilles composées,<br>imparipennées<br>5 à 7 folioles, lancéolées,<br>dentées             | Feuilles opposées,<br>composées<br>7 à 11 folioles, étroites,<br>allongées, dentelées               |
| Fleurs blanc-crème,<br>en corymbes jusqu'à 25cm<br>de diamètre<br>Floraison de mai à juin-juillet                         | Fleurs crème à jaunâtre,<br>en grappes compactes de 3 à<br>6 cm<br>Floraison d'avril à mai | Fleurs blanches,<br>en corymbes de 10 à 15 cm<br>de diamètre<br>Floraison de juillet à<br>septembre |
| Baies noir luisant en<br>corymbes tombants  | Baies rouge-corail en<br>grappes dressées  | Baies noir luisant, port<br>dressé  |
| Dans toute la France : bois<br>frais, haies, ruines   | Dans l'Est de la France et en<br>altitude : forêts, rocailles                              | Quasiment toute la France :<br>au bord des fossés, haies,<br>broussailles                           |

**Tableau 1** : Caractéristiques des trois principaux sureaux rencontrés en France

## II – Culture, récolte et production du Sureau noir

Bien que le sureau ait été utilisé depuis toujours par diverses populations, son exploitation rationnelle est relativement récente. Les premières plantations expérimentales de variétés fruitières datent de 1961. Elles ont eu lieu en Autriche dans les vallées du Danube, du Weidling et du Kierling. Plus tard, en 1974, toujours en Autriche, les premières plantations agricoles à vocation économique voient le jour. Les plants sont sélectionnés à partir de pieds sauvages de *Sambucus nigra* par le professeur STRAUSS et son institut agricole, et relayés ensuite par les coopératives fruitières locales. Grâce à ces travaux, trois variétés intéressantes de sureaux noirs sont disponibles sur le marché français pour les agriculteurs et les jardiniers amateurs. Ce sont les variétés Donau, Franzi et Haschberg. Ayant des ports plus ramassés que l'espèce mère et des entrenœuds plus courts, la récolte est plus aisée. De plus, les fleurs et les fruits sont plus gros, et la floraison tardive en mai/juin protège la production du gel.

Donau est la variété la plus précoce, les fruits sont matures vers la fin du mois d'août. Ces derniers manquant de coloration, cette variété convient mieux à la production de fleurs.

Franzi est une variété particulièrement productive qui donne de gros fruits très colorés vers début septembre.

Haschberg est une variété très vigoureuse et productive. C'est la variété préférée des producteurs de colorants et des confituriers.

En moyenne, la production annuelle est de 20 à 25 kg de fruits par arbre. Les premières années, la maturité des fruits est échelonnée donc une récolte sur deux passages est préférable à une récolte unique. Les arbres plus âgés fournissent des baies à la maturité plus homogène.

Des baies noires et juteuses et des baies vertes peuvent se retrouver sur la même ombelle mais seuls les fruits bien mûrs sont à récolter. Pour cela, les ombelles de fruits sont récoltées le plus tard possible, quand il ne reste que 10 à 15% de fruits verts.

La récolte se fait manuellement, les pédoncules sont coupés avec des ciseaux. Puis par un égrenage, le tri se fait tout seul, les baies immatures restant solidement attachées à la grappe.

L'Autriche est le 1<sup>er</sup> producteur mondial de fruits de sureau avec 8000 tonnes par an. Pour citer un exemple de production, dans le respect des démarches Botanical Expertise Pierre Fabre et RSE des Laboratoires Pierre Fabre, les fruits contrôlés à la réception avant production, sont immédiatement congelés après la récolte pour conserver leurs propriétés. Ils sont ensuite pressés pour en extraire un jus riche en actifs, aucun solvant n'est utilisé. Ce jus est ensuite déshydraté afin d'obtenir une poudre concentrée en anthocyanes.

Les différentes étapes de fabrication sont :

- Réception des baies congelées par le fabricant audité
- Fabrication du jus pressé concentré
- Uniformisation de la teneur en anthocyanes.

Ces étapes sont réalisées par un façonnier contractualisé et régulièrement audité pour assurer la constance, la qualité et la sécurité des produits. Il faut 48 kg de plantes pour donner 1 kg d'extrait de Sureau pour la gamme de phytothérapie et 64 kg pour Activ 4®.

Enfin, les fleurs se récoltent en mai-juin, de préférence le matin pour qu'elles gardent tout leur parfum. Le séchage doit se faire impérativement à l'ombre dans un endroit bien ventilé. Ensuite les fleurs peuvent être stockées des mois dans un endroit frais et sec, l'humidité pouvant les faire noircir. (3)(30)

Le sureau dispose d'importants atouts :

- biologiques tels qu'une grande rusticité, une vitesse de croissance exceptionnelle, de faibles exigences culturales et un potentiel nutritif et médical important ;
- et économiques avec des qualités gustatives reconnues, une rapide entrée en production, une bonne productivité et de multiples possibilités de transformation.

### III – Mythes et croyances

Le sureau noir possède tous les dons. Il a un spectre d'utilisation large et complexe. Des vertus si puissantes qui faisaient peur, mais inspiraient le respect. Peu de plantes ont joui d'un tel statut. Partout, il a pu prospérer sans être inquiété, permettant aux peuples de bénéficier d'un apport alimentaire régulier, de profiter d'une inépuisable pharmacie vivante, et aussi de gagner sa protection spirituelle.

Les Celtes ont associé le sureau aux cultes liés à la mort. Dans son bois, le druide confectionnait les flûtes magiques qui lui permettaient de communiquer avec les âmes défuntés. A cette époque, la mort n'avait pas une signification néfaste mais était au contraire étroitement associée au renouveau et à la vie. Le sureau devint vite un arbre sacré. Son bois creux abritait les esprits de la forêt, et au printemps, les petites fleurs blanches matérialisaient la réincarnation des défuntés. C'était un arbre protégé, il était interdit de le couper sans risquer des malheurs.

Le statut du sureau change avec l'avènement de la chrétienté. Cette double personnalité, déjà sensible dans les rites païens, va s'accroître encore. La demeure des êtres elfiques devenant celle des esprits sataniques, le respect éprouvé devant l'arbuste va se transformer en crainte. La confusion entre le sureau noir et le sureau yèble toxique accentue encore plus le malentendu. Il ne faut pas oublier non plus que Judas, après avoir trahi le Christ, a choisi une branche de sureau pour se pendre. De ce jour funeste, l'arbre devint l'arbre à Judas.

Les caractères physiques de l'arbuste ont également servi la symbolique chrétienne. Avec celle-ci est apparue une nouvelle perception du Bien et du Mal. Le Bien est associé à la lumière, à la couleur blanche ; le Mal lui sort des ténèbres. Résultat, tout être arborant une tonalité blanche est béni, mais malheur à celui qui porte des attributs noirs. Or, voilà que le sureau protecteur se pare au printemps d'une multitude de petites fleurs blanches, qui prennent à l'automne, les teintes les plus noires. Une ambiguïté que le sureau assume pleinement mais qui ne se concilie guère avec la rigueur d'une doctrine religieuse.

De nombreuses légendes et superstitions persistent encore de nos jours.

Porter sur soi un rameau de sureau protège de toutes sortes d'agressions, y compris surnaturelles.

Un pied de sureau planté au coin de votre demeure et celle-ci sera protégée de la foudre.

Les meilleures baguettes magiques sont celles qui sont confectionnées en bois de sureau. Ainsi ce n'est sûrement pas un hasard que J.K. Rowling, auteure de la saga Harry Potter, ait choisi de faire de la baguette de sureau la plus puissante des baguettes magiques jamais fabriquées.

Dans les régions au nord-est de la Loire, on dit que : « Quand tu verras fleurir le sureau, huit jours après tu verras des raisins en fleurs. » ou encore « En avril, le sureau doit fleurir, sinon le paysan va souffrir. »

De ces cultes et superstitions passés, il reste beaucoup de traces dans la mémoire collective. Selon la région où l'on se trouve, l'aspect bénéfique l'emporte sur l'aspect négatif, ou inversement. Les influences celtes, chrétiennes, germaniques, et aussi nordiques se sont mélangées au fil du temps. Néanmoins, une constante persiste : l'arbre protecteur est craint et respecté. Que ce soit à cause de la présence des fées ou pour ne pas attirer la colère du diable, le résultat est identique : le pied de sureau ne sera pas touché. (3)

**DEUXIEME PARTIE :**  
**COMPOSITION CHIMIQUE DE**  
***Sambucus nigra* L.**

La fleur sèche de sureau noir fait partie des plantes médicinales en vente libre en France depuis 1979. Son usage traditionnel en médecine a été validé en 2008 par l'Agence Européenne du Médicament. Une monographie « Sureau (fleur de) » figure à la Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> édition.

## I – Identification et composition chimique

### A – Identification macroscopique et microscopique

La fleur de sureau noir est constituée par la fleur séchée, de couleur blanc jaunâtre et d'un diamètre de 3 à 5 mm environ. Le plus souvent, les étamines adhérent aux corolles de fleurs sont présentes de façon isolée, accompagnées plus rarement de bourgeons. Des pédicelles verts et cannelés sont surtout retrouvés dans les produits non altérés (Figure 13). Les fleurs ont une saveur sucrée, mucilagineuse.

Du point de vue microscopique, la poudre de fleur montre :

- Des cellules des pétales à idioblastes contenant de nombreux cristaux d'oxalate de calcium
  - Des fragments de corolles contenant de nombreux globules de petite taille d'huile essentielle, certains ont des parois épaissies en chapelet et une cuticule striée
  - De nombreux grains de pollen, de forme sphérique, parfois ellipsoïdale, d'un diamètre de 30 µm environ, avec trois pores germinatifs et à exine très finement ponctuée.
- (19)(20)



**Figure 13** : Fleurs séchées de sureau (20)

Les baies sèches et mures du sureau noir sont violet-noir foncé, légèrement brillantes, fortement ridées et plus ou moins sphériques. Elles mesurent environ un demi centimètre

chacune. Elles renferment trois noyaux allongés et l'intérieur de l'endocarpe dur comporte une graine. Quelques pédicelles isolés sont présents (Figure 14).

Les fruits ont une saveur sucrée et acide.

L'exocarpe des baies est très caractéristique. Les parois cellulaires sont noueuses et épaissies et la cuticule grossièrement striée.

Les noyaux possèdent, sous un parenchyme étroit, des cellules à cristaux fortement dentelées, courtes, très épaissies, allongées radialement, et au-dessous, deux couches sclérenchymateuses dont les fibres présentent des extrémités pointues ou arrondies, fourchues et noueuses. (20)



**Figure 14** : Baies sèches de sureau (20)

## **B – Composition chimique**

### **1 – Composition chimique des fleurs**

Les fleurs sont riches en flavonols et leurs hétérosides (0,7-3,5%) dont le rutoside majoritairement (jusqu'à 2,5%), ainsi que l'isoquercitroside, l'hypéroside, le quercitroside, l'astragaline et les 3-O-rutinoside et 3-O-glucoside de l'isorhamnétol.

Selon la Pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition, la fleur séchée doit contenir au minimum 0,8% de flavonoïdes exprimés en isoquercitroside, calculé par rapport à la drogue desséchée.

Elles sont également composées de dérivés de l'acide hydroxycinnamique ( $\approx 5,1\%$ ), notamment les acides chlorogénique (2,5-3%), p-coumarique, caféique et férulique et leurs esters glucosidiques. Des traces de sambunigrine, un hétéroside cyanogénique, sont retrouvées.

Elles renferment aussi des triterpènes (amyrines) et des acides triterpéniques (acides ursolique et oléanolique).

Une huile essentielle à odeur de muscat est obtenue par hydrodistillation. Elle a une consistance pâteuse en raison de sa teneur élevée en acides gras libres (66%, principalement de l'acide palmitique). Elle contient également des alcanes (7,2%), du 3,7-diméthyl-1,3,7-octatrién-3-ol, du linalol, du *cis*-hexénol et des oxydes de rose.

Des minéraux (potassium et calcium en forte quantité), des stéroïdes, des mucilages et des tanins sont aussi présents. (19)(20)

## 2 – Composition chimique des fruits

Les baies sont composées d'anthocyanosides : principalement cyanidine-3-glucoside (chrysanthémine) à 65,7%, cyanidine-3-sambubioside (sambucyanine) à 32,4%, cyanidine-3-rhamnoglucoside (sambucine).

Elles renferment également des flavonols et leurs hétérosides (rutoside, isoquercitroside, hypéroside) et 0,1 ml/kg d'huile essentielle.

Les anthocyanosides ont acquis un intérêt croissant en tant que composés fonctionnels dans les colorants alimentaires et en tant qu'agents contre le stress oxydatif, réduisant ainsi les dommages oxydatifs causés au corps humain. Comme d'autres flavonoïdes, tels que les hétérosides de quercétine, ils possèdent des propriétés antioxydantes, anticarcinogènes, stimulantes de l'immunité, antibactériennes, antiallergiques et antivirales; leur consommation peut donc contribuer à la prévention de plusieurs maladies dégénératives telles que les maladies cardiovasculaires, le cancer, les maladies inflammatoires et le diabète. Ces composés sont des piègeurs de radicaux libres bien connus, signalés comme des agents chimio-préventifs potentiels. (35)

Les graines contiennent des hétérosides cyanogéniques (sambunigrine, prunasine, zierine et holocaline) et des lectines : SNA-IVf (ou SNA-III, Sambucus nigra-agglutinine-III), SNA-Vf et Sam n1.

Les autres constituants sont des glucides simples (7,5%, glucose et fructose), des acides organiques (citrique principalement, malique, shikimique et fumarique), des acides gras, des vitamines et des minéraux. (19)(20)(21)

Par rapport à ces derniers, une étude récente de Divis et al. (36) a montré que les baies du sureau noir sont une source importante de macro et microéléments, en particulier de magnésium, de phosphore, de manganèse, de fer et de cuivre. Le magnésium, le fer, le phosphore et le manganèse sont nécessaires à la nutrition humaine pour la santé des dents, la coagulation sanguine normale, le bon fonctionnement du système nerveux, le métabolisme énergétique et la formation de l'hémoglobine, tandis que le cuivre est présent dans une grande variété d'enzymes ayant de nombreuses fonctions et est important pour le

bon fonctionnement du cerveau. En moyenne, 100 g de fruits de sureau noir peuvent couvrir 10% de l'apport nutritionnel conseillé (ANC) de potassium et de calcium, 0,2% de l'ANC pour le sodium, 15% de l'ANC pour le phosphore et le magnésium, 30% de l'ANC pour le manganèse, 20% de l'ANC pour le fer, 2% de l'ANC pour le zinc et 25% de l'ANC pour le cuivre pour les femmes et les hommes.

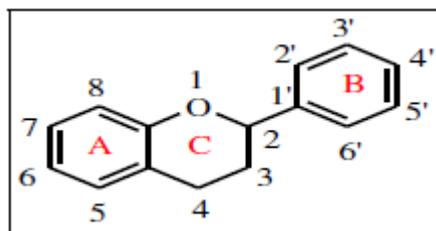
## II - Généralités sur les flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des pigments qui se retrouvent dans quasiment tous les végétaux. (19) Ils appartiennent à la famille des polyphénols et sont la classe la plus abondante à ce jour, plus de 9000 structures naturelles ayant été isolées et caractérisées. (31)

Les flavonoïdes jouent de nombreux rôles dans les processus vitaux des plantes : défense contre les prédateurs, attraction des pollinisateurs, pigmentation des organes, croissance, protection contre les ultra-violets et les maladies...

Ces composés possèdent tous un squelette de base de quinze atomes de carbone constitué de deux cycles benzéniques reliés entre eux par une chaîne aliphatique de trois carbones formant ainsi un noyau diphenylpropane C6-C3-C6 (Figure 15).

Les flavonoïdes sont divisés en plusieurs classes : flavones, flavanols, flavonols, isoflavones, flavanones et anthocyanes. Les propriétés chimiques de ces composés varient suivant leur classe, mais également en fonction de leur degré d'hydroxylation, de méthylation, de glycosylation ou bien encore du degré de polymérisation autour de la structure commune C6-C3-C6. Résultat du métabolisme secondaire des plantes, ils sont fréquemment attachés à des sucres et forment alors des glycosides, ce qui leur confère un caractère plus hydrosoluble.



**Figure 15** : Squelette de base des flavonoïdes (37)

Les flavonoïdes font partie intégrante de l'alimentation des humains et des animaux étant donné que ceux-ci ne peuvent pas les synthétiser naturellement. (32) Ils sont employés empiriquement depuis longtemps comme veinotoniques et vasculoprotecteurs. Aujourd'hui, des propriétés antivirales, antitumorales, anti-inflammatoires et anti-allergiques leur sont reconnues dans le milieu médical. (33)

### III – Anthocyanosides

#### A – Généralités

Le terme d'anthocyane, qui vient du grec « *anthos* » (signifiant fleur) et « *kuanos* » (bleu), était à l'origine utilisé pour désigner la substance responsable de la coloration des fleurs de bleuet. Ce terme s'applique à un groupe de pigments qui donnent la coloration rouge, rose, mauve, pourpre, bleue et violette de la plupart des fleurs et des fruits. Les anthocyanes regroupent les anthocyanidols (ou « anthocyanidins » en anglais) et leurs dérivés glycosylés, les anthocyanosides (ou « anthocyanins » en anglais).

Environ 400 anthocyanosides sont connus. Leur présence est rare chez les Gymnospermes mais ils sont présents chez tous les Angiospermes sauf chez les Caryophyllales (à l'exception des Caryophyllaceae et les Molluginaceae).

En général caractéristiques des fleurs et des fruits, les anthocyanosides peuvent aussi être rencontrés dans les bractées, les feuilles, les pétioles, ou même dans les racines (comme le radis) ou les bulbes (comme l'oignon rouge). Ils s'accumulent le plus souvent dans les vacuoles des cellules des tissus épidermiques sous forme de solution, et plus rarement sous forme d'anthocyanoplastes.

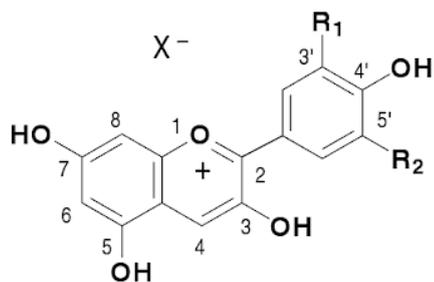
Leurs concentrations dans les plantes varient selon plusieurs facteurs tels que la lumière, la température, etc, et les techniques agronomiques et biotechnologiques peuvent modifier leur teneur et leur composition.

Grâce à leurs couleurs vives, les anthocyanosides attirent les insectes et les oiseaux, jouant ainsi un rôle majeur dans la pollinisation et la dispersion des graines. (19)(22)

#### B – Structure moléculaire

Les anthocyanosides sont des hétérosides des anthocyanidols qui sont des dérivés du cation 2-phénylbenzopyrylium, aussi appelé cation flavylum. Ils sont toujours hydroxylés en C3, et très généralement pentasubstitués (en 3, 5, 7, 3', 4') ou hexasubstitués (en 3, 5, 7, 3', 4', 5') par des hydroxyles et/ou des méthoxyles.

Jusqu'à présent, 17 anthocyanidols naturellement présents dans les plantes sont connus et seulement 6 sont largement répandus, voire universels. Il s'agit du cyanidol (cramoisi, 50%), du pélargonidol (écarlate, 12%), du péonidol (12%), du delphinidol (pourpre, 12%), du pétunidol (7%) et du malvidol (7%) (Figure 16). (19)(23)



$R_1 = R_2 = H$ : *pélagonidol*

$R_1 = OH, R_2 = H$ : *cyanidol*

$R_1 = OCH_3, R_2 = H$ : *péonidol*

$R_1 = R_2 = OH$ : *delphinidol*

$R_1 = OCH_3, R_2 = OH$ : *pétunidol*

$R_1 = R_2 = OCH_3$ : *malvidol*

**Figure 16** : Structures des principaux anthocyanidols (19)

L'hydroxyle en C3 est un facteur d'instabilité pour l'ion flavylum qui est donc toujours lié à un sucre, le glucose le plus souvent. Ceci forme un anthocyanoside, stable et hydrosoluble.

Les anthocyanosides les plus fréquents sont les 3-monosides et les 3,5-diosides. Il existe des 3,7-diosides et des triosides (en 3, 5, 3' par exemple). La partie osidique des anthocyanosides peut être monosaccharidique (glucosides, galactosides, rhamnosides), disaccharidique (rutinosides, xylosylglucosides), ou plus rarement trisaccharidique.

Enfin, des anthocyanosides peuvent être acylés par des acides phénylpropanoïques (acides para-coumarique, caféique, etc.), par des acides benzoïques (acide gallique), par des acides aliphatiques dicarboxyliques (acides malique, oxalique, etc.) ou encore simultanément par deux types d'acides. (19)(22)

## C – Propriétés physico-chimiques

Le comportement des anthocyanosides en solution aqueuse dérive des propriétés du cation flavylum qui est un chromophore. Celui-ci est un bon électrophile et un diacide faible.

En milieu acide fort ( $pH < 3$ ), la forme cationique colorée en rouge est stable. En milieu acide faible,  $4 < pH < 6$ , la forme cationique perd deux protons conduisant à une molécule neutre ou ionisée, stabilisée par résonance, et colorée en bleu.

L'hydratation de la molécule donne une « pseudo-base » carbinolique et incolore.

Si le pH augmente, la molécule se transforme en phénate (forme ionisée), la structure anthocyanique est détruite.

Ainsi, les anthocyanosides en milieu neutre ou légèrement acide, perdent leur coloration.

Cependant, les pigments anthocyaniques sont, au sein de la plante, solubilisés dans les vacuoles des cellules épidermiques dont le pH est proche de 5. Il est donc étonnant d'observer une forte coloration de ces solutions à pH physiologique : ce paradoxe s'explique par des mécanismes naturels qui stabilisent la forme cationique, intensifient ou font varier les nuances de couleur, tels que :

- La co-pigmentation intramoléculaire : les acides acylant les sucres forment un « sandwich » autour de l'anthocyanidol,
  - L'auto-association ou auto-copigmentation : il s'agit d'un empilement intermoléculaire d'anthocyanosides qui se protègent alors mutuellement,
  - La co-pigmentation intermoléculaire avec des flavonoïdes,
  - L'adsorption sur les protéines, pectines et autres macromolécules.
- (19)(22)(31)

Les anthocyanosides sont aussi sensibles :

- A l'oxygène : La présence d'oxygène entraîne une dégradation des anthocyanes par un mécanisme qui peut être une oxydation chimique ou une réaction enzymatique en présence de polyphénol oxydase (PPO). La PPO est une enzyme endogène responsable du phénomène de brunissement des fruits. Elle oxyde les polyphénols en quinones, lesquels s'associent aux anthocyanes pour former des composés bruns.
- A la température : Les anthocyanes sont thermolabiles et se dégradent à une vitesse qui augmente considérablement avec la température. Elles sont cependant relativement stables pour des températures inférieures à 70 °C. Le stockage des anthocyanes à des températures basses permet une très bonne conservation de leur couleur.
- A la lumière. (34)

## **D – Extraction, séparation et identification**

### **1- Extraction**

Les anthocyanosides sont solubles dans l'eau et les alcools.

Leur extraction à partir de plantes se fait par un alcool (méthanol ou éthanol) auquel une faible quantité d'acide chlorhydrique est ajoutée (0,1-1%). Il est préférable d'utiliser des acides faibles (tels que les acides acétique, tartrique ou citrique) ou volatils (comme l'acide trifluoroacétique), ou de travailler en milieu neutre (mélange d'alcools) et à basse température (<30°C), pour éviter l'estérification du carboxyle libre des anthocyanosides acylés par un diacide et empêcher leur désacylation. (19)

L'extraction peut aussi se faire par de l'acétone. Par rapport à la méthode utilisant le méthanol acidifié, celle-ci est plus efficace et reproductible, et permet une concentration de l'échantillon à une température plus basse. (24)

Dans l'industrie, il existe plusieurs procédés d'extraction. Le plus ancien est une extraction par l'eau en présence de dioxyde de soufre, suivie d'une régénération des anthocyanosides par acidification. Plus récemment, deux techniques existent. Il s'agit de l'ultrafiltration sur membrane de cellulose et la fixation/élution sur résines échangeuses d'ions.

Les extraits d'anthocyanosides sont très instables. Ils doivent être conservés sous atmosphère inerte, au froid et à l'abri de la lumière. (19)

## 2- Séparation

La séparation des anthocyanosides fait appel à des techniques chromatographiques.

La chromatographie sur couche mince (CCM) utilise entre autres des plaques de cellulose ou de silice. Cette méthode est largement utilisée car elle est relativement rapide et peu coûteuse. De plus, elle permet la séparation, l'analyse quantitative et la purification des anthocyanosides.

La chromatographie liquide haute performance (CLHP) est la technique la plus utilisée en raison de sa haute résolution. Les séparations sont effectuées sur des phases inverses avec des solvants hydro-alcooliques acides (les anthocyanosides passent donc à leurs formes cationiques détectées vers 500-550nm).

L'électrophorèse capillaire est également possible. Les avantages de cette méthode sont une bonne résolution, l'utilisation d'un faible volume d'échantillon, une faible consommation de solvant et un temps de fonctionnement relativement court.

D'autres méthodes existent telles que les colonnes de polyamide et de polyvinylpyrrolidone, les résines échangeuses d'ions, et d'autres méthodes plus complexes réservées aux laboratoires de recherche spécialisés. (19)(25)

## 3- Identification et dosage

L'identification et le dosage des anthocyanosides se font grâce à des méthodes spectrophotométriques, notamment la spectrométrie de masse. Cela se fait sur une solution alcoolique acide (forme cationique) ou sur un jus acidifié. Aux longueurs d'onde des maximums d'absorption des anthocyanosides ( $\lambda = 520 \text{ nm}$ ), les interférences sont exceptionnelles. Il convient cependant d'opérer en milieu très dilué pour empêcher les molécules d'anthocyanosides de s'associer les unes avec les autres.

La CLHP est souvent couplée à un détecteur de spectrométrie de masse. (19)

## E – Anthocyanosides de *Sambucus nigra* L.

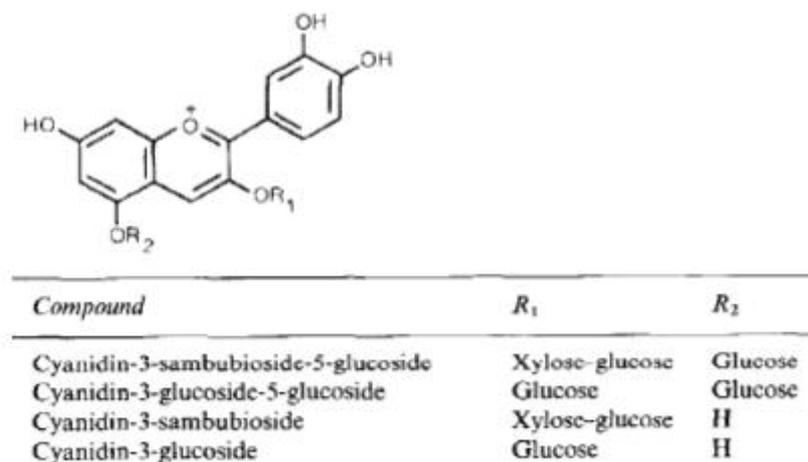
Une étude chromatique faite à partir de baies de deux cultivars et trois sélections de sureau noir a montré que le sureau noir contenait principalement cinq anthocyanosides :

- cyanidine 3-sambubioside-5-glucoside
- cyanidine 3,5-diglucoside
- cyanidine 3-sambubioside
- cyanidine 3-glucoside
- cyanidine 3-rutinoside.

D'autres anthocyanosides sont apparus en quantités très faibles.

Parmi ces cinq anthocyanosides, deux sont majoritaires : la cyanidine 3-glucoside et la cyanidine 3-sambubioside. Ce dernier représente jusqu'à 50% des anthocyanosides mesurés.

La concentration mesurée des anthocyanosides totaux variait de 603 mg/100 g de fruits à 1265 mg/100 g de fruits. En comparaison, les figes noires contiennent environ 95 mg/100 g d'anthocyanosides totaux et les cerises douces en contiennent en moyenne 100 à 120 mg/100 g de fruits. (26)



**Figure 17** : structures des principaux anthocyanosides présents dans le sureau noir (38)

#### Quelques données pharmacocinétiques

Par rapport à d'autres groupes de flavonoïdes, comme les flavonols, la pharmacocinétique des anthocyanes reste peu connue et il reste encore beaucoup à découvrir. En effet, il est difficile d'étudier la pharmacocinétique des anthocyanes car elles existent dans un certain nombre de structures moléculaires différentes et possèdent de très nombreux métabolites potentiels qui peuvent être générés à la fois in vitro et dans le tractus gastro-intestinal.

Une approche pour aider à résoudre ce problème est l'utilisation d'anthocyanes marquées isotopiquement pour estimer la biodisponibilité et le transport ultérieur, l'accumulation dans divers tissus et l'excrétion.

Le tractus gastro-intestinal est caractérisé par des régions à pH différent et différentes populations microbiennes ; deux caractéristiques qui peuvent modifier les anthocyanes.

Le pH dans l'estomac est faible, dans l'intervalle de 1-2, ce qui devrait assurer que les anthocyanes soient maintenues sous forme de cation flavylum, qui est la forme la plus stable.

Contrairement à l'estomac, l'environnement de l'intestin grêle et du gros intestin est largement à pH neutre, où de multiples formes moléculaires d'anthocyanes seront présentes et elles sont beaucoup moins stables.

De plus, les populations microbiennes, en particulier dans le côlon, sont susceptibles de modifier les structures moléculaires des anthocyanes.

Des études de biodisponibilité ont montré que les anthocyanosides apparaissent rapidement dans le système circulatoire et dans divers tissus après administration. Cela a été interprété comme étant dû à l'absorption des anthocyanosides au niveau de l'estomac par un

processus qui peut impliquer la bilitranslocase, un transporteur membranaire exprimé au niveau de la membrane plasmique du foie et dans les cellules épithéliales de la muqueuse gastrique, et ils entrent dans la circulation systémique après avoir traversé le foie.

Une partie des anthocyanosides est métabolisée par des réactions de méthylation et de glucuronidation et certains métabolites sont transportés vers l'intestin sous forme de bile. Les anthocyanosides qui ne sont pas absorbés par l'estomac se déplacent dans l'intestin grêle où, à cause du pH plus élevé, ils se convertissent en une combinaison de formes hémicétale, chalcone et quinonoïdale.

Une absorption ultérieure semble avoir lieu dans le jéjunum. Le mécanisme de transport impliqué n'a pas été identifié, mais s'il est semblable au mécanisme de transport des flavonols, il peut impliquer l'hydrolyse des glycosides par diverses hydrolases et l'absorption de l'aglycone phénolique.

Les anthocyanosides qui atteignent le côlon sont exposés à une population microbienne importante et peuvent être déglycosylés, dégradés en sucres et en composants phénoliques. Les composants phénoliques résultants sont ensuite dégradés par la rupture du cycle C pour donner des acides phénoliques et des aldéhydes. Ces produits peuvent contribuer à l'effet thérapeutique des anthocyanes soit directement dans le tractus gastro-intestinal, soit après absorption du côlon. (27)



Une seule dose de bolus oral de 500 mg de 13C5-C3G a été administrée à huit participants masculins en bonne santé. Les participants ont fourni du sang, de l'urine et des échantillons fécaux. Les résultats montrent que la majorité du marqueur est présent dans la circulation sous forme de métabolites phénoliques marqués au <sup>13</sup>C de poids moléculaire inférieur au 13C5-C3G. En utilisant l'étiquetage ciblé des anneaux A et B de C3G, ces métabolites sont désignés par 13C5, 13C3 et 13C2 selon le nombre de carbones marqués qu'ils portent. Cette stratégie a permis d'identifier 35 métabolites au cours des 48h suivant la consommation et d'établir des profils pharmacocinétiques de 17 métabolites dans la circulation ainsi que l'élimination de 31 métabolites dans l'urine et 28 métabolites dans les fèces.

Les métabolites identifiés comprenaient les produits de dégradation de C3G, les conjugués de C3G et ses métabolites issus des phases I (déshydroxylation, réduction) et II (méthyle, sulfate, glycine et glucuronyl) et de probables métabolites bactériens, y compris les acides carboxyliques, phénylacétiques et phénylpropanoïques.

Il a été établi que le C3G se dégradait en acide protocatéchique (PCA) à partir de l'anneau B et en phloroglucinaldéhyde (PGA) à partir de l'anneau A. Cependant, le principal métabolite identifié est l'acide hippurique, avec une concentration maximale dans le sérum de 1962 nmol. L'acide hippurique est supposé être un métabolite commun à de nombreux flavonoïdes. Sa présence dans le sérum indique que les anthocyanosides sont rapidement dégradés puis biotransformés. En effet, l'acide hippurique est vraisemblablement obtenu par la métabolisation de PCA et ses conjugués en acide benzoïque (par une réaction de déshydroxylation) qui est ensuite conjugué à la glycine. Les chercheurs suggèrent que cette conjugaison à la glycine est un processus métabolique clé des métabolites phénoliques du C3G.

Le PCA subit aussi une réaction de méthylation. En effet, son métabolite méthylé, l'acide vanillique (VA), est retrouvé dans le sérum à des concentrations élevées.

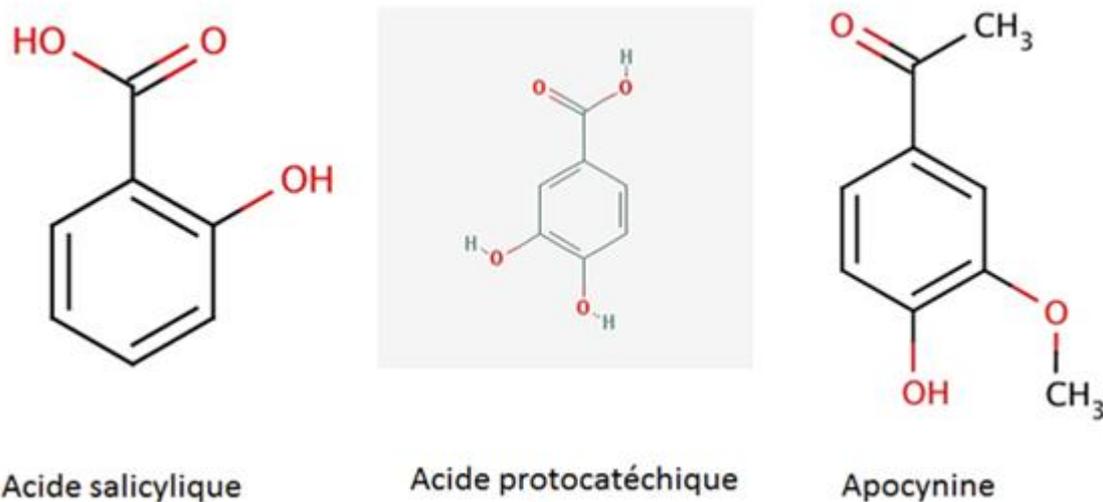
Une réaction de sulfatation est également observée car du PCA-sulfate et du VA-sulfate sont présents en grande quantité dans le sérum et dans l'urine. Ce processus de sulfatation semble être le métabolisme préférentiel d'élimination du PCA.

Au niveau de l'urine, les chercheurs ont observé une récupération de 12% du marqueur isotopique.

Enfin, une diméthylation du PCA est constatée par la présence de méthyl-3,4-dihydroxybenzoate et de vanillate de méthyle. Cependant, ce dernier n'a été détecté que dans les fèces ce qui suggère que cette réaction de diméthylation du PCA entraîne une élimination biliaire ou est un produit du métabolisme microbien qui a lieu dans le colon. Il a été rapporté une récupération de 32% du marqueur isotopique dans les fèces.

De nombreux métabolites identifiés partagent des similitudes structurelles avec des principes actifs connus (Figure 20) tels que l'acide salicylique, connu pour son activité anti-inflammatoire et l'apocynine, un inhibiteur de la NADPH oxydase (enzyme produisant en excès des espèces réactives de l'oxygène dans des maladies inflammatoires comme la

polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn ou dans des maladies du vieillissement comme certains cancers, l'arthrose, des maladies cardiovasculaires et neurodégénératives).



**Figure 20** : Similitudes structurelles entre l'acide protocatéchique et deux principes actifs : l'acide salicylique et l'apocynine (28)

Les chercheurs pensent que l'activité biologique des anthocyanosides est probablement attribuée à leurs métabolites phénoliques. Cependant, beaucoup de travail est encore nécessaire pour confirmer les activités du grand nombre de métabolites identifiés ici.

Il faut aussi noter que la principale limitation de la méthodologie analytique actuellement utilisée est son approche ciblée. Cette approche est très sensible mais ne permet pas l'identification de métabolites inconnus/non ciblés.

Pour finir, une étude de 2002 de Milbury et al. (29) permet d'avoir quelques résultats quantitatifs en étudiant la pharmacocinétique des anthocyanes de baies du sureau noir chez quatre femmes (âge moyen : 67 ans). Ces sujets étaient en bonne santé comme déterminé par un questionnaire d'histoire médicale, par un examen physique, et par les résultats d'essai de laboratoire cliniques.

Les régimes alimentaires fournis à ces sujets au cours de l'étude ont été conçus pour ne pas avoir d'anthocyanes et être faibles en d'autres flavonoïdes. La consommation d'eau n'était pas limitée.

Les sujets ont jeûné une nuit avant le jour de l'échantillonnage. Le matin du jour de l'échantillonnage, un prélèvement sanguin de 15 ml a été prélevé. Chaque sujet a ensuite reçu 12 g d'extrait de baies de sureau, dissous dans 500 ml d'eau. L'extrait contenait 720 mg d'anthocyanes et était composé principalement de cyanidine-3-sambubioside, de cyanidine-3-glucoside et de maltodextrine. Le sureau a été sélectionné pour cette étude en raison de sa simplicité concernant sa composition en anthocyanes avec la cyanidine-3-sambubioside et la cyanidine-3-glucoside représentant 92,5% des anthocyanes totales détectables dans la baie.

Des échantillons de sang (15 ml) ont été recueillis à nouveau à 10, 20, 30, 45 min, 1, 2, 4, 6 et 24 heures après consommation des anthocyanes de sureau.

Des échantillons d'urine ont été prélevés chez ces sujets avant la consommation des anthocyanes de sureau et entre 0-2, 2-4, 4-6, 6-8, 8-12 et 12-24 h après la consommation des anthocyanes de sureau.

Les résultats obtenus par HPLC et HPLC/MS sont les suivants :

- La concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) des anthocyanes totales chez les 4 femmes a été déterminée par absorption à 520 nm, variant de 55,3 à 168,3 nmol/L avec une moyenne de 97,4 nmol/L, qui a été atteinte en 72 minutes (T<sub>max</sub>).

- La demi-vie d'élimination (t<sub>1/2</sub>) des anthocyanes totales de plasma a été calculée comme étant de 133 minutes.

|                                 | <b>C<sub>max</sub></b> | <b>T<sub>max</sub></b> | <b>t<sub>1/2</sub></b> |
|---------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| <b>Cyanidine-3-sambubioside</b> | 38,9 nmol/L            | 71,3 min               | 168,9 min              |
| <b>Cyanidine-3-glucoside</b>    | 42,5 nmol/L            | 65 min                 | 97 min                 |

**Tableau 2** : Paramètres pharmacocinétiques de cyanidine-3-sambubioside et cyanidine-3-glucoside (29)

## **IV – Autres composés**

### **A – Flavonols**

#### **1- Généralités**

Les flavonols sont la plus grande classe de flavonoïdes. Il en existe plus de 600 et il y a environ 1400 hétérosides de flavonols. (19)

Ce sont des pigments végétaux qui donnent des couleurs blanche, crème ou jaune ce qui explique l'étymologie latine de leur nom *flavus* qui signifie jaune.

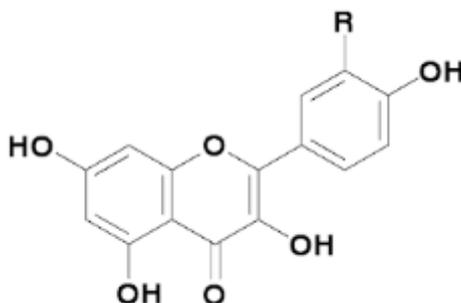
La formation de flavonols et leurs hétérosides dépend de l'action de la lumière. Par conséquent, ils se trouvent principalement dans les feuilles et les peaux de fruits avec des traces seulement dans les parties des plantes en dessous de la surface du sol. (39)

Les sources les plus riches sont les oignons (350-1200mg/kg de matière fraîche), le poireau, le chou et les baies telles que le cassis (115 mg/kg de matière fraîche). Le thé contient aussi des flavonols à hauteur de 45 mg/L. (37)

## 2- Structure moléculaire

La structure est basée sur celle de la flavone, encore appelée 2phényl-4H-1-benzopyran-4-one. Elle est formée de 2 cycles benzéniques A et B reliés par un cycle  $\gamma$ -pyrone. (33)

Les flavonols sont caractérisés par la présence d'une double liaison entre C2 et C3, d'une fonction carbonyle en position 4 et d'un groupement hydroxyle en position 3 (Figure 21). (32)



**Figure 21** : Structure des flavonols (19)

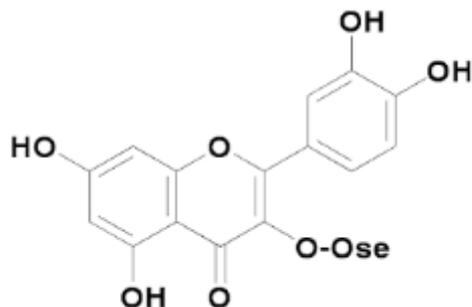
Dans près de 90% des cas, le cycle A est substitué par deux hydroxyles phénoliques en C-5 et en C-7. Ces hydroxyles peuvent être libres ou étherifiés, l'un d'entre eux peut être engagé dans une liaison hétérosidique.

D'autres substitutions peuvent intervenir, avec des fréquences variables : hydroxyles libres ou étherifiés en C-6 et/ou en C-8, isoprénylation ou méthylation en C-6 ou en C-8, implication du C-6 et/ou du C-8 dans une liaison carbone-carbone avec un sucre.

Le cycle B, substitué dans 80% des cas en C-4', peut être 3', 4'-disubstitué ou, moins fréquemment, 3', 4' 5'-trisubstitué ; les substituants sont presque toujours des groupes hydroxyles ou méthoxyle. Les autres positions (C-2' et C-6') ne sont qu'exceptionnellement substituées.

Les principales formes non glycosylées, appelées génines, sont le kampférol (R=H), la quercétine ou quercétol (R=OH) et la myricétine (R=OH + OH en C-5').

Concernant les hétérosides de flavonols, la liaison entre la génine et l'ose se fait le plus souvent avec l'hydroxyle en C3 (Figure 22). La partie osidique est généralement mono- ou disaccharidique. Souvent, l'ose est acylé.



**Figure 22** : Structure de base des hétérosides de flavonols (19)

Les principaux hétérosides sont :

- Le quercitroside (ose = rhamnose, quercetine-3-O-rhamnoside)
- L'isoquercitroside (ose = glucose, quercetine-3-O-glucoside)
- Le rutoside ou rutine (ose = glucose-rhamnose, quercetine-3-O-rutinoside)
- L'hypéroside (ose = galactose, quercetine-3-O-galactoside). (19)

### 3- Propriétés physico-chimiques

Les hétérosides de flavonols sont le plus souvent solubles dans l'eau et les alcools mais certains, comme le rutoside, ont une hydrosolubilité plutôt faible. En effet, le rutoside est une molécule amphiphile : on observe deux plages d'affinités opposées pour l'eau. D'un côté, la partie sucre comporte des fonctions -OH qui apporte des propriétés polaire et hydrophile à la molécule. D'autre part, la partie aromatique apporte des propriétés lipophile et apolaire à la molécule. Ces parties aromatiques favorisent un phénomène d'empilement : le  $\pi$ -stacking. Cet empilement est consolidé par les liaisons hydrogènes entre les hydroxyles et cela exclue les molécules d'eau donc accentue l'hydrophobie du complexe. (40)

Les génines, quant à elles, sont solubles dans les solvants organiques apolaires et les solutions d'hydroxydes alcalins si elles ont au moins un groupe phénolique libre. (19)

### 4- Extraction, séparation et identification

Le matériel végétal pouvant être dégradé par action enzymatique, il est conseillé d'utiliser des échantillons secs, lyophilisés ou congelés (azote liquide) qui seront ensuite broyés en poudre. (41)

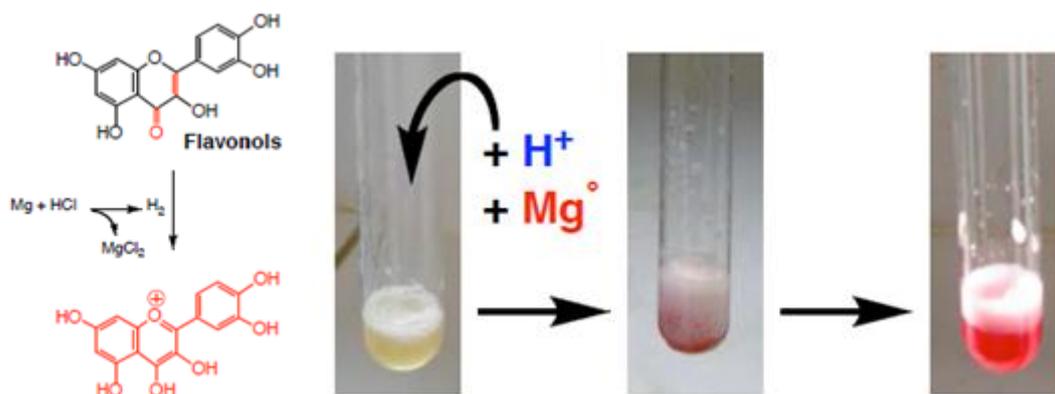
L'extraction des flavonols est réalisée avec du méthanol ou des mélanges méthanol-eau (70-90 : 30-10), ou bien encore avec un mélange acétonitrile-eau. Ensuite, vient une évaporation sous vide, et lorsque le milieu ne contient plus que de l'eau, il est possible de procéder à une extraction liquide-liquide par un solvant non miscible à l'eau (diéthyléther, acétate d'éthyle),

notamment pour extraire les génines. L'utilisation successive de solvants de polarité croissante peut permettre une purification et un premier fractionnement.

Il est possible de réaliser une extraction sur phase solide qui met en jeu des silices greffées et une phase aqueuse légèrement acidifiée contenant les flavonols extraits.

La séparation et la purification sont fondées sur les techniques chromatographiques habituelles (sur polyamide, sur cellulose, etc.). La chromatographie liquide est la méthode de choix pour l'isolement et le dosage des flavonols et leurs hétérosides. Elle peut être couplée à la détection UV ou la spectrométrie de masse. (19)

Les flavonols peuvent être caractérisés rapidement par la réaction de la cyanidine (Figure 23). Cette réaction, spécifique de l'identification des flavonoïdes, utilise le pouvoir réducteur de métaux en milieu acide (formation de l'hydrogène « naissant ») pour réduire spécifiquement le noyau flavonoïdique. Ceci permet d'obtenir une coloration caractéristique du flavonoïde majoritaire (rouge cerise pour les flavonols, orange pour les flavones, rouge violacé pour les flavanones, pas de couleur pour les chalcones). (42)



**Figure 23** : Réaction de la cyanidine (42)

## 5- Flavonols de *Sambucus nigra* L.

L'étude de Veberic et al. (26) portant sur deux cultivars et trois sélections de *Sambucus nigra* L. a mis en évidence dans la classe des flavonols : la quercétine, la quercétine-3-O-rutinoside (ou rutoside) et la quercétine 3-glucoside (ou isoquercitroside). Le composé majeur est la quercétine-3-O-rutinoside avec des valeurs allant de 35,6 mg/100 g de fruits frais à 52,0 mg/100 g de fruits frais.

Une autre étude (43), dont le but était l'identification de composés phénoliques et de glycosides cyanogènes dans plusieurs produits alimentaires différents à base de sureau (jus, liqueur, thé et confiture), montre aussi que les flavonols représentent le deuxième groupe phénolique majeur dans tous les produits de sureau analysés, jusqu'à 12% de tous les composés phénoliques analysés.

La quercétine-3-O-rutinoside était le composé principal et était caractéristique de tous les produits à base de sureau (de 2 à 65 mg/kg). Le taux le plus élevé de ce flavonol a été mesuré à 65,0 mg/kg dans les confitures, puis dans la liqueur (38 mg/kg). La plus faible proportion de quercétine-3-O-rutinoside a été déterminée dans le jus de sureau (2 mg/kg). Le quercétine-3-O-glucoside était le deuxième flavonol le plus répandu dans les produits à base de sureau (de 0,2 à 10 mg/kg). Tous les autres flavonols analysés ont été représentés dans des teneurs plus faibles.

Il a été observé que les changements chimiques, induits par le traitement thermique, modifient la composition en flavonols des différents produits de sureau. Les glycosides de quercétine sont les composés les plus thermiquement sensibles des composés phénoliques. Plus la durée et la température de chauffage augmentent, plus la teneur en flavonols diminue. De plus, l'utilisation de différents solvants analytiques pour différents produits de baies de sureau explique également les variations de teneurs en flavonols. Le solvant organique semble être le meilleur pour l'extraction des glycosides de quercétine et l'eau le moins bon. En effet, la confiture et la liqueur ont été extraites avec un mélange d'alcool et d'eau, ce qui a contribué à augmenter leur taux de flavonols. Au contraire, le thé et le jus ont été préparés uniquement avec de l'eau et leurs contenus en flavonols sont les plus faibles. Ceci s'explique par la faible hydrosolubilité des hétérosides de flavonols.

#### Quelques données pharmacocinétiques

Les flavonols sont métabolisés principalement dans le foie et le côlon. Les biotransformations hépatiques comprennent la glucuronidation et la sulfatation des hydroxyles phénoliques et la *O*-méthylation des groupes catéchol. Les flavonols non absorbés et leurs conjugués sécrétés par la bile dans l'intestin grêle sont dégradés par les bactéries du côlon. Ces bactéries hydrolysent les conjugués et clivent le cycle C du noyau flavonoïde en acides phénoliques qui sont ensuite absorbés. Seulement 1 à 2% des flavonols sont excrétés avec un squelette intact de flavonoïdes. Cependant, à part les conjugués, pratiquement aucun métabolite n'a été caractérisé chez l'homme.

L'absorption des glycosides de quercétine chez l'homme varie de 20 à 50%. Elle est rapide à lente; les valeurs maximales sont atteintes entre <0,5 et 9 h. Le type de glycoside détermine le taux d'absorption. L'excrétion des glycosides de quercétine est lente: la demi-vie d'élimination est de 24 heures, indépendamment du type de glycoside. (44)

## B - Hétérosides cyanogéniques

Les baies immatures, les graines, et d'autres parties du sureau noir comme les feuilles ou l'écorce, contiennent des hétérosides cyanogéniques, notamment la sambunigrine. Ce sont des composés qui peuvent être hydrolysés dans le tractus gastro-intestinal et libérer ainsi du cyanure. Cela peut causer des nausées, des vomissements ou d'autres effets secondaires plus graves. (45)

Les hétérosides cyanogéniques font certainement partie d'un mécanisme de défense évolutif développé dans un grand nombre de plantes - plus de 3000 espèces végétales sont considérées comme cyanogènes. Le goût amer et la toxicité des composés cyanogènes rendent les plantes qui les contiennent peu attrayantes et pas particulièrement appétissantes. (46)

Pour reprendre l'étude citée précédemment (43), les teneurs les plus faibles en sambunigrine ont été mesurées dans la liqueur de baies de sureau et la confiture (0,8 mg/kg). Or dans les baies utilisées pour préparer ces produits, la teneur en sambunigrine était de 19 mg/kg. Il y a donc une réduction de 96% des niveaux de sambunigrine chez ces deux produits par rapport au traitement témoin. De toute évidence, le traitement thermique a considérablement diminué les niveaux d'hétérosides cyanogéniques dans la liqueur et la confiture.

Cette étude indique également que 0,01 mg d'hétérosides cyanogéniques sont introduits dans le corps si une seule tasse de thé de sureau est consommée. Des quantités beaucoup plus faibles (0,003 mg d'hétérosides cyanogéniques) sont associées à l'absorption de la liqueur puisqu'elle est habituellement considérée comme une boisson coupée. Enfin, une portion de 200 ml de jus de sureau contient 0,03 mg d'hétérosides cyanogéniques. Cependant, s'ils sont pris avec modération, ces produits à base de baies de sureau ne présentent aucun problème de toxicité.

## C – Lectines

Les lectines, du latin *lego, legere (lectum)* = lire, choisir, sélectionner, sont des protéines ou des glycoprotéines d'origine non induite capables de se fixer, de façon spécifique et réversible, à des résidus osidiques des membranes cellulaires, sans montrer d'activité enzymatique. La plupart des lectines des végétaux supérieurs sont localisées dans les graines : elles se forment au cours de la maturation et disparaissent au cours de la germination. Elles sont surtout fréquentes chez les *Fabaceae* (arachide, soja, lentille, haricot, etc.).

Beaucoup de lectines sont capables d'agglutiner les hématies, on parle alors de phytoagglutinines, et plusieurs d'entre elles le font avec une spécificité de groupe. Certaines

lectines sont mitogènes, quelques unes peuvent différencier cellules normales et cellules tumorales ; leur toxicité est parfois importante.

Plusieurs lectines sont actuellement disponibles et leurs applications sont nombreuses dans les disciplines biologiques.

Si les lectines sont souvent uniquement toxiques par voie parentérale, certaines ne sont pas ou peu détruites par les enzymes du tractus digestif : c'est le cas de l'abrine des graines de jequirity, de la phasine du haricot, ainsi que celui de la ricine de la graine de ricin.

L'intoxication par absorption de ce type de toxique se manifeste, 2-3 heures après l'ingestion, par des vomissements et une diarrhée hémorragique, une perte de fluides et un état de choc.

Les lectines sont par contre dénaturées par la cuisson : les haricots sont donc parfaitement comestibles cuits alors que l'ingestion de grains et de gousses crus entraîne une gastro-entéropathie sévère, mais d'évolution favorable. (19)

La lectine principale des fruits de sureau est appelée SNA-IVf. Cette lectine est composée de sous-unités qui ressemblent fortement à la chaîne B de la protéine inactivante de ribosome (RIP) de type 2, appelée SNA-Vf, présente dans le même tissu.

La RIP et les lectines sont deux classes de protéines végétales qui sont d'intérêt général pour la recherche biologique en raison de leurs activités uniques, notamment dans la thérapie ciblée contre les cellules cancéreuses. (47)

**TROISIEME PARTIE :**  
**INTERETS THERAPEUTIQUES DE**  
***Sambucus nigra* L.**

Depuis des siècles, il a été observé que le sureau influe favorablement sur le métabolisme général et agit efficacement sur les fonctions les plus diverses.

L'écorce interne ou seconde écorce possède une action purgative et diurétique qui a été mise à profit par de nombreux praticiens, sous la forme soit de suc frais, soit de décoction, soit d'extrait contre l'hydropisie, la dysurie et les manifestations rhumatismales.

Les feuilles fraîches et les jeunes pousses peuvent s'employer exactement comme la seconde écorce. Elles agissent comme laxatives et Cazin a combattu par ce moyen la constipation des vieillards par inertie intestinale. En décoction avec du petit-lait, elles fournissent un bon purgatif. En revanche, sèches, les feuilles agiraient comme antidiarrhéiques.

Les fleurs sont la partie la plus utilisée. Sèches, elles sont avant tout sudorifiques et s'emploient dans la grippe, les refroidissements, le rhumatisme, la goutte, etc. Elles se montrent aussi diurétiques, émoullientes et résolutes (sur l'eczéma, les panaris et les fortes inflammations locales).

Enfin les baies sont avant tout laxatives et purgatives, en même temps que diurétiques et antinévralgiques. Brel, en 1938, a constaté leur action très salutaire contre le rhumatisme articulaire aigu, et en 1914, Epstein a présenté le suc fraîchement exprimé comme le spécifique des névralgies. (7)

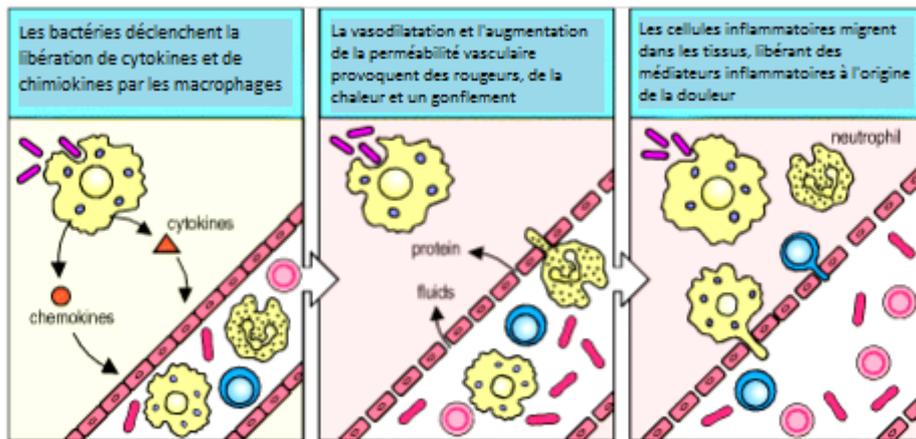
Des études ont été menées principalement sur les fleurs et les baies afin d'expliquer ces propriétés, tenter alors d'en trouver les mécanismes et aussi de découvrir d'autres applications.

## **I – Intérêts thérapeutiques**

### **A – Activité immunomodulatrice**

#### **1- Quelques généralités sur le mécanisme de l'inflammation (48)**

L'inflammation joue trois rôles essentiels dans la lutte contre l'infection. La première consiste à administrer des molécules et cellules effectrices supplémentaires aux sites d'infection afin d'accroître la destruction des microorganismes envahisseurs par les macrophages de première ligne. Le second est de fournir une barrière physique empêchant la propagation de l'infection et le troisième est de promouvoir la réparation des tissus blessés, un rôle non immunologique. L'inflammation sur le site de l'infection est initiée par la réponse des macrophages aux agents pathogènes (Figure 24).



**Figure 24 :** Déclenchement d'une réponse inflammatoire (48)

Les réactions inflammatoires sont opérationnellement caractérisées par une douleur, une rougeur, une chaleur et un gonflement au site de l'infection, reflétant trois types de modifications des vaisseaux sanguins locaux.

- Le premier est une augmentation du diamètre vasculaire, entraînant une augmentation du flux sanguin local, d'où chaleur et rougeur, ainsi qu'une réduction de la vitesse du flux sanguin, en particulier à la surface des petits vaisseaux sanguins.

- Le deuxième changement est que les cellules endothéliales tapissant le vaisseau sanguin sont activées pour exprimer des molécules d'adhésion qui favorisent la liaison des leucocytes en circulation. La combinaison d'un ralentissement du flux sanguin et de molécules d'adhésion induite permet aux leucocytes de se fixer à l'endothélium et de migrer dans les tissus, processus appelé extravasation. Tous ces changements sont initiés par les cytokines produites par les macrophages activés. Une fois que l'inflammation a commencé, les premières cellules attirées sur le site de l'infection sont généralement des neutrophiles. Ils sont suivis par les monocytes, qui se différencient en plusieurs macrophages tissulaires. Aux stades avancés de l'inflammation, d'autres leucocytes tels que les éosinophiles et les lymphocytes pénètrent également dans le site infecté.

- Le troisième changement majeur dans les vaisseaux sanguins locaux est une augmentation de la perméabilité vasculaire. Au lieu d'être étroitement liées, les cellules endothéliales qui tapissent les parois des vaisseaux sanguins se séparent, ce qui entraîne la sortie du liquide et des protéines du sang et leur accumulation locale dans les tissus. Cela explique le gonflement, ou œdème, et la douleur ainsi que l'accumulation de protéines plasmatiques qui aident à la défense de l'hôte.

Ces modifications sont induites par une variété de médiateurs inflammatoires libérés à la suite de la reconnaissance d'agents pathogènes. Ceux-ci comprennent les médiateurs lipidiques de l'inflammation (les prostaglandines, les leucotriènes et le facteur d'activation des plaquettes), produits rapidement par les macrophages par le biais de voies enzymatiques qui dégradent les phospholipides membranaires. Leurs actions sont suivies de

celles des cytokines et des chimiokines synthétisées et sécrétées par les macrophages en réponse à des agents pathogènes.

**Les cytokines** sont de petites protéines (environ 25 kDa) qui peuvent agir de manière autocrine, affectant le comportement de la cellule qui libère la cytokine, ou de manière paracrine, affectant le comportement des cellules adjacentes. Certaines cytokines peuvent agir de manière endocrine, affectant le comportement des cellules distantes, bien que cela dépende de leur capacité à entrer dans la circulation et de leur demi-vie.

**Les chimiokines** sont une classe de cytokines qui ont des propriétés chimioattractantes, induisant les cellules avec les récepteurs appropriés à migrer vers la source de la chimiokine. Les cytokines sécrétées par les macrophages en réponse à des agents pathogènes sont un groupe de molécules structurellement divers et comprennent l'interleukine-1 (IL-1), l'interleukine-6 (IL-6), l'interleukine-12 (IL-12), le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) et la chimiokine interleukine-8 (IL-8).

- Le TNF- $\alpha$  est une cytokine importante qui déclenche le confinement local de l'infection. Il stimule également la migration des cellules dendritiques des tissus périphériques vers les tissus lymphoïdes où elles mûrissent en cellules présentant l'antigène aux lymphocytes T spécifiques de l'antigène. Ces derniers prolifèrent et se différencient ensuite en cellules effectrices capables d'éliminer l'agent infectieux et en cellules mémoire, prêtes à réagir rapidement au même agent pathogène, s'il se présente à nouveau.

- L'IL-8 aide à attirer les neutrophiles sur le site de l'infection.
- L'IL-1, l'IL-6 et le TNF- $\alpha$  induisent de la fièvre qui favorise la défense efficace de l'hôte : la plupart des agents pathogènes se développant mieux à des températures basses et les réponses immunitaires adaptatives étant plus intenses à des températures élevées.

Lors de la phagocytose, les macrophages et les neutrophiles produisent également divers autres produits toxiques qui aident à tuer le microorganisme englouti. Les plus importants d'entre eux sont le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), l'anion superoxyde (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) et le monoxyde d'azote (NO), qui sont directement toxiques pour les bactéries. Ils sont générés par les NADPH oxydases lysosomales et d'autres enzymes dans un processus connu sous le nom d'éclatement respiratoire, car ils s'accompagnent d'une augmentation transitoire de la consommation d'oxygène.

## 2 – Evaluation de l'activité immunomodulatrice du sureau noir

Plusieurs études ont évalué l'activité immunomodulatrice du sureau noir.

- L'étude de Barak et al. (49) menée sur 12 jeunes en bonne santé avait pour but de déterminer le potentiel de renforcement immunitaire de préparations de Sambucol (remède naturel à propriétés antivirales) en étudiant leur effet sur la production de cytokines inflammatoires par les monocytes humains du sang périphérique d'individus en bonne santé. L'ingrédient principal de la formulation est le sureau noir (*Sambucus nigra* L.). La préparation contient également de plus petites quantités d'échinacée et de propolis.

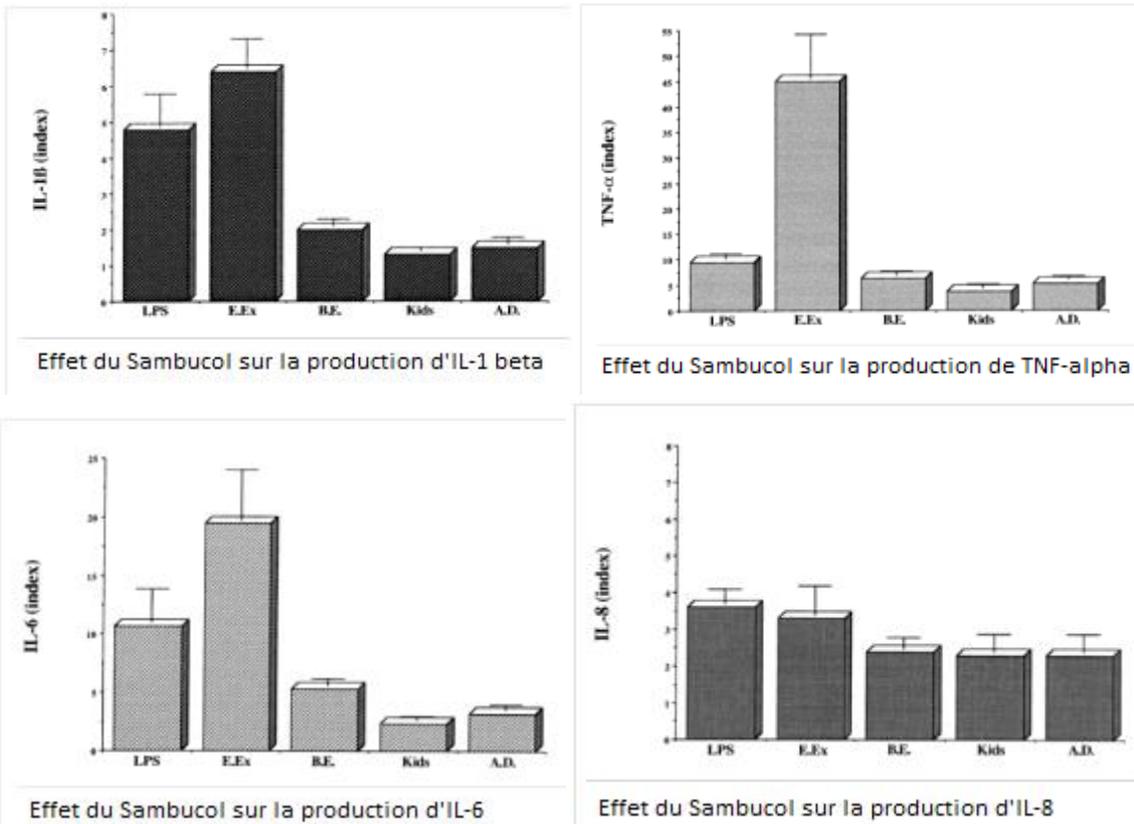
L'échinacée est utilisée en phytothérapie contre le rhume et la bronchite, en affectant le système immunitaire phagocytaire mais pas le système immunitaire acquis ou la production de cytokines, et la propolis, produite par les abeilles à partir de résines végétales, est utilisée depuis plus de 2 000 ans comme antiseptique, antibactérien et comme anti-inflammatoire.

Quatre préparations ont été testées :

- Un extrait standardisé du sureau noir (E.Ex.) qui est l'ingrédient principal des autres différentes préparations de Sambucol ;
- Le sirop de sureau noir de Sambucol (B.E.) contenant 38% d'E.Ex., du glucose, de l'extrait de framboise, de l'acide citrique et du miel ;
- Le Sambucol Active Defense (A.D.), ou Immune System Formula, qui contient également 38% E.Ex., du glucose, de l'extrait de framboise, de l'acide citrique, du miel, de l'échinacée (*Echinacea angustifolia*, *Echinacea purpurea*), de la propolis, de l'acide ascorbique et du gluconate de zinc ;
- Le Sambucol for Kids (Kids) qui contient seulement 19% d'E.Ex., du glucose, de l'extrait de framboise, de l'acide citrique, de l'échinacée (*E. angustifolia*, *E. purpurea*) et de la propolis.

Les taux (pg/ml) de cytokines inflammatoires (IL-1beta, IL-6, IL-8 et TNF-alpha) dans les surnageants de cultures monocytes ont été mesurés par un test ELISA en phase solide.

Les effets des préparations de Sambucol et du LPS, le lipopolysaccharide : un activateur de monocytes de référence (testé chez 7 donneurs sur 12) exprimé en indice de stimulation moyen, sur la production de cytokines inflammatoires pour tous les donneurs, sont illustrés sur les figures suivantes.



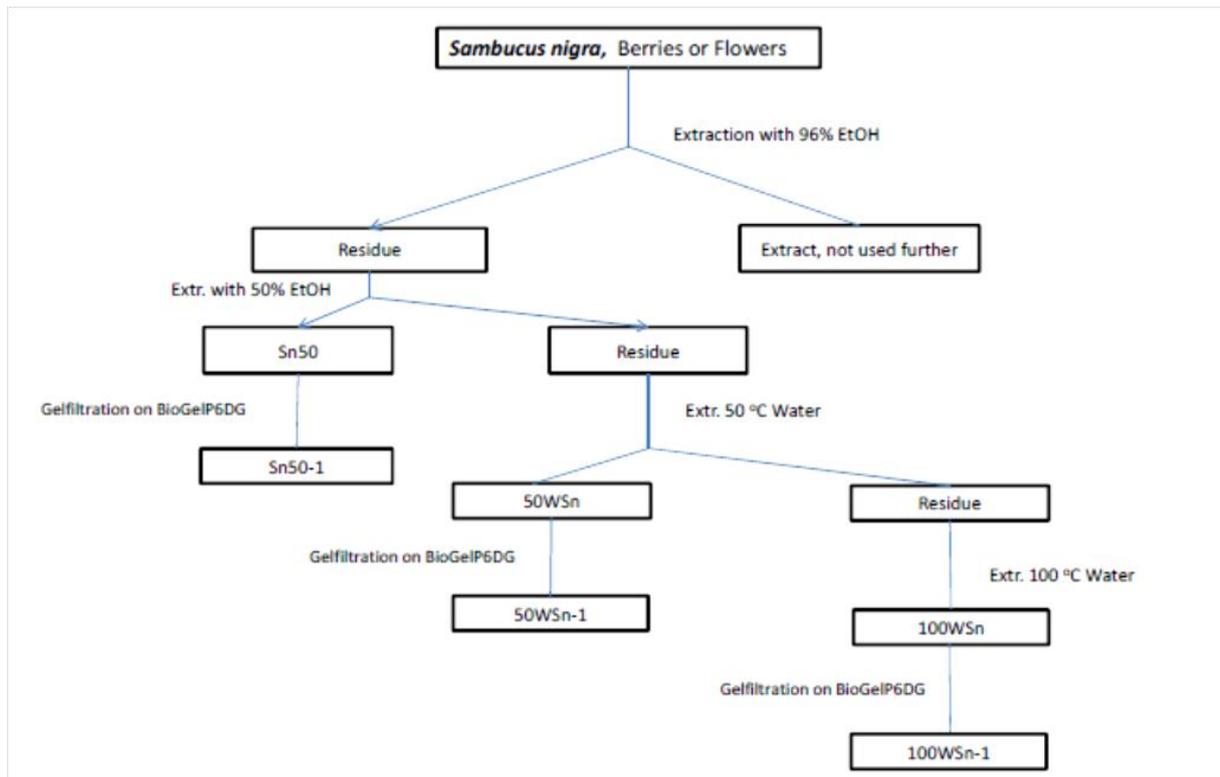
**Figure 25** : Effet du Sambucol sur la production de cytokines inflammatoires (49)

Les résultats de cette étude montrent que toutes les formulations de Sambucol activent le système immunitaire en augmentant fortement la production de cytokines inflammatoires par les monocytes normaux humains.

À l'exception de l'IL-8, l'activité stimulatrice est dose-dépendante, en effet E.Ex. (concentration la plus élevée de Sambucol) a montré la stimulation la plus élevée de cytokine, alors que B.E. et A.D. moins concentrés ont provoqué une stimulation moins prononcée. La formulation moins concentrée, Kids, a eu le moins d'effet sur la production de cytokines inflammatoires.

L'effet le plus impressionnant d'E.Ex. a porté sur la production de TNF- $\alpha$ , qui s'est même avéré supérieur à celui produit par le LPS.

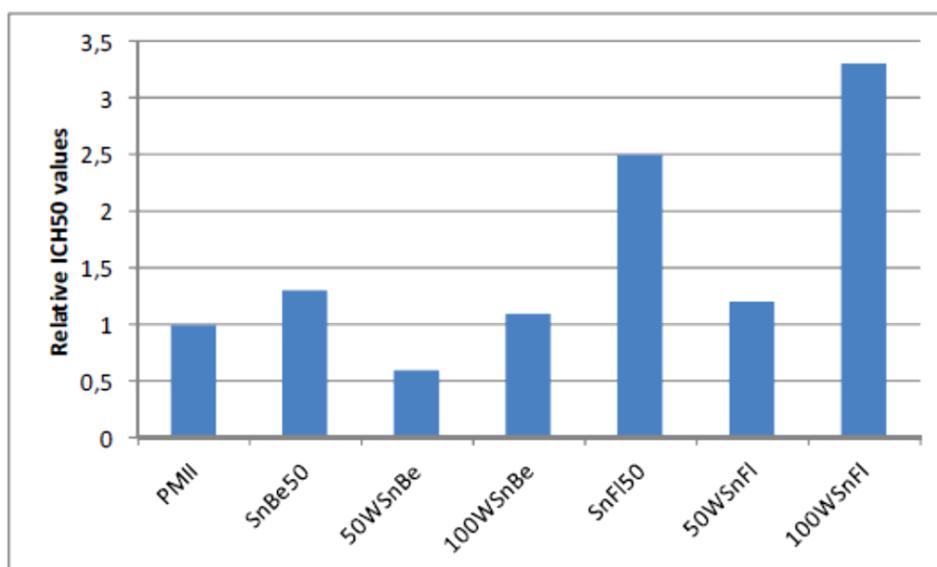
Une deuxième étude plus récente (50) a évalué les effets immunomodulateurs *in vitro* de deux extraits hydro-alcooliques (50% d'éthanol) issus, l'un de baies dégraissées, l'autre de fleurs dégraissées, et de fractions purifiées de poids moléculaire élevé par séparation sur gel (Figure 26).



**Figure 26** : Schéma d'extraction utilisé pour les baies et les fleurs de *Sambucus nigra* L. (50)

Ces différents extraits ont été testés sur deux modèles in vitro.

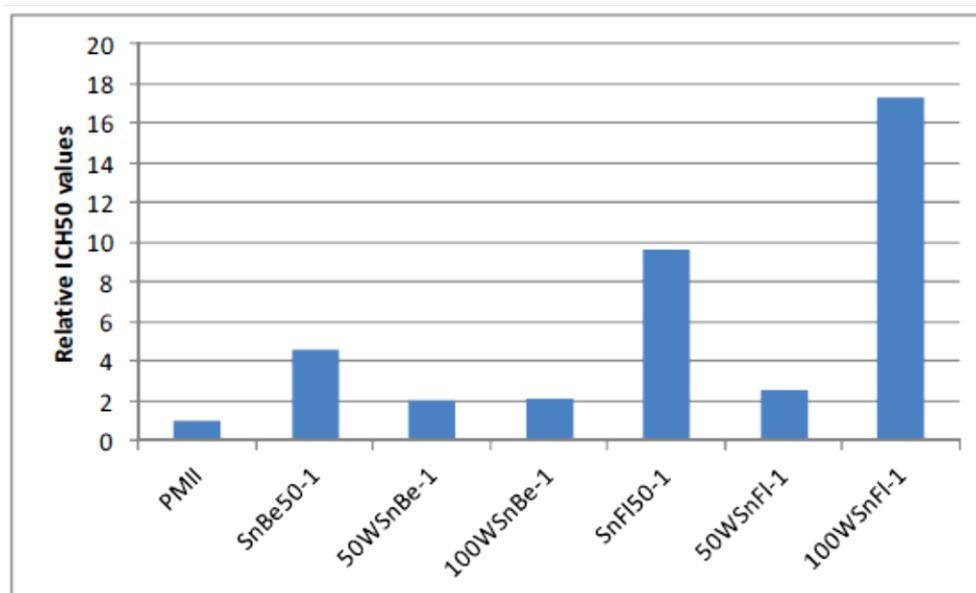
- Le premier correspond au test de fixation du complément basé sur l'inhibition de l'hémolyse de globules rouges de mouton sensibilisés par des anticorps anti-globules rouges. L'ICH50 et le ratio ICH50 PMII/ICH50 de chaque échantillon ont été calculés, le PMII étant utilisé comme témoin positif (Figure 27).



**Figure 27** : Valeurs relatives ICH50 des extraits de baies et de fleurs de *Sambucus nigra* L. (ICH50 du PMII / ICH50 des fractions) (50)

Les résultats montrent que tous les extraits bruts, à l'exception de 50WSnBe, ont eu un effet égal ou supérieur à PMII, le témoin positif. De plus, les extraits de fleurs avaient tous une activité supérieure à celle des extraits parallèles de baies, surtout 100WSnFI puis SnFI50.

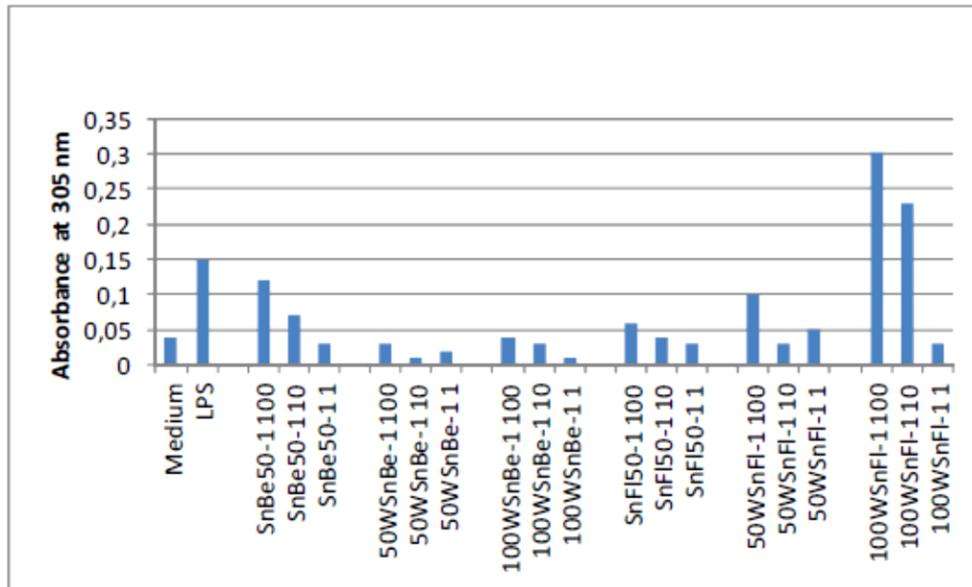
Une purification supplémentaire des extraits permettant une élimination des composés de bas poids moléculaires a été effectuée par filtration sur gel en milieu aqueux sur une colonne BioGel P6DG.



**Figure 28** : Valeurs relatives ICH50 des fractions obtenues après purification (50)

Toutes les fractions présentent une activité accrue et l'effet supérieur systématiquement observé dans les extraits bruts des fleurs par rapport à ceux des baies est de nouveau observé, toujours pour 100WSnFI-1 puis SnFI50-1 (Figure 28).

- Le deuxième modèle consiste à mesurer l'accroissement de production de monoxyde d'azote (NO) après stimulation de macrophages. Un lipopolysaccharide (LPS) de membrane externe de bactérie Gram -, puissant stimulant des cellules de la lignée monocyttaire, sert de contrôle positif. Si tous les extraits ont présenté des pouvoirs immunostimulants selon ces deux modèles, les fractions concentrées en polysaccharides furent assez logiquement les plus actives. Les résultats sur la figure suivante montrent que la fraction 100WSnFI-1 était la fraction la plus active dans cet essai, et que seul l'extrait à 50% d'éthanol-eau des baies (SNBe50-1) s'est révélé induire une production de NO, comparable à celui de la fraction 50WSnFI-1.



**Figure 29** : Production de NO des fractions de poids moléculaire élevé de *Sambucus nigra* L. (concentration LPS 100 ng/ml, autres échantillons de 1 à 100µg/ml (50))

En conclusion, les résultats de cette étude ont clairement montré que les extraits de sureau noir avaient des effets immunomodulateurs, ceux des fleurs étaient plus actifs que ceux des baies. Sur cette base, les chercheurs encouragent la consommation de jus confectionnés à partir de fleurs de la même manière que le jus à base de baies, car les deux peuvent avoir un effet bénéfique sur la santé. Ces résultats obtenus in vitro doivent être vérifiés in vivo par des études menées sur des échantillons de population étendus et variés.

## B – Activité anti-infectieuse

### 1- La grippe

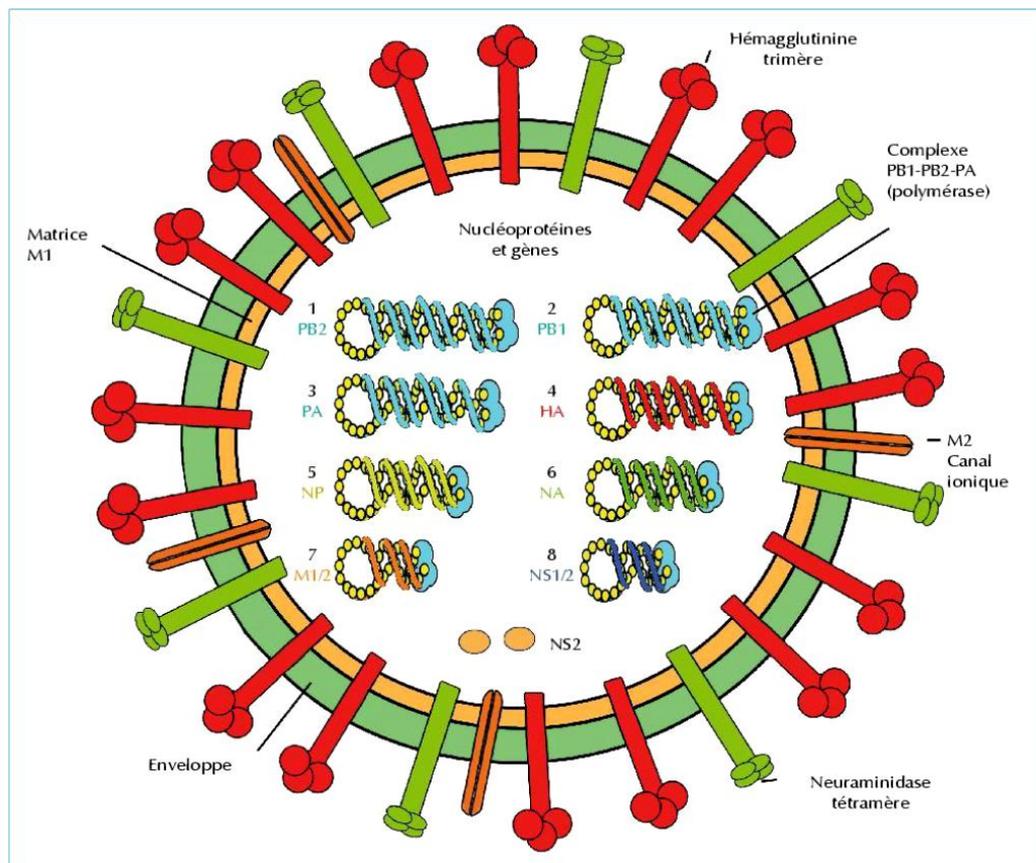
Il n'existe pas un mais plusieurs virus de la grippe. Les Influenzavirus, virus responsables de l'infection grippale chez les hommes et les animaux, sont divisés en trois groupes A, B et C. Les virus Influenza de type B et C infectent quasi exclusivement l'Homme alors que les virus de type A infectent d'autres espèces comme les oiseaux, les porcs, les chevaux et les mammifères marins.

#### a) Structure et cycle de réplication du virus (51)

L'agent de la grippe est un virus enveloppé dont le génome est constitué d'un ARN monocaténaire de polarité négative (ARN<sup>-</sup>).

La surface des virions est hérissée de spicules qui sont des glycoprotéines externes : l'hémagglutinine (Ha) et la neuraminidase (Na).

La combinaison d'un sérotype Ha et Na va donner un sous-type qui est un élément déterminant pour l'identification des virus du groupe A au niveau international. Les virus de type B et C n'ont pas de sous-type car ils sont moins variables.

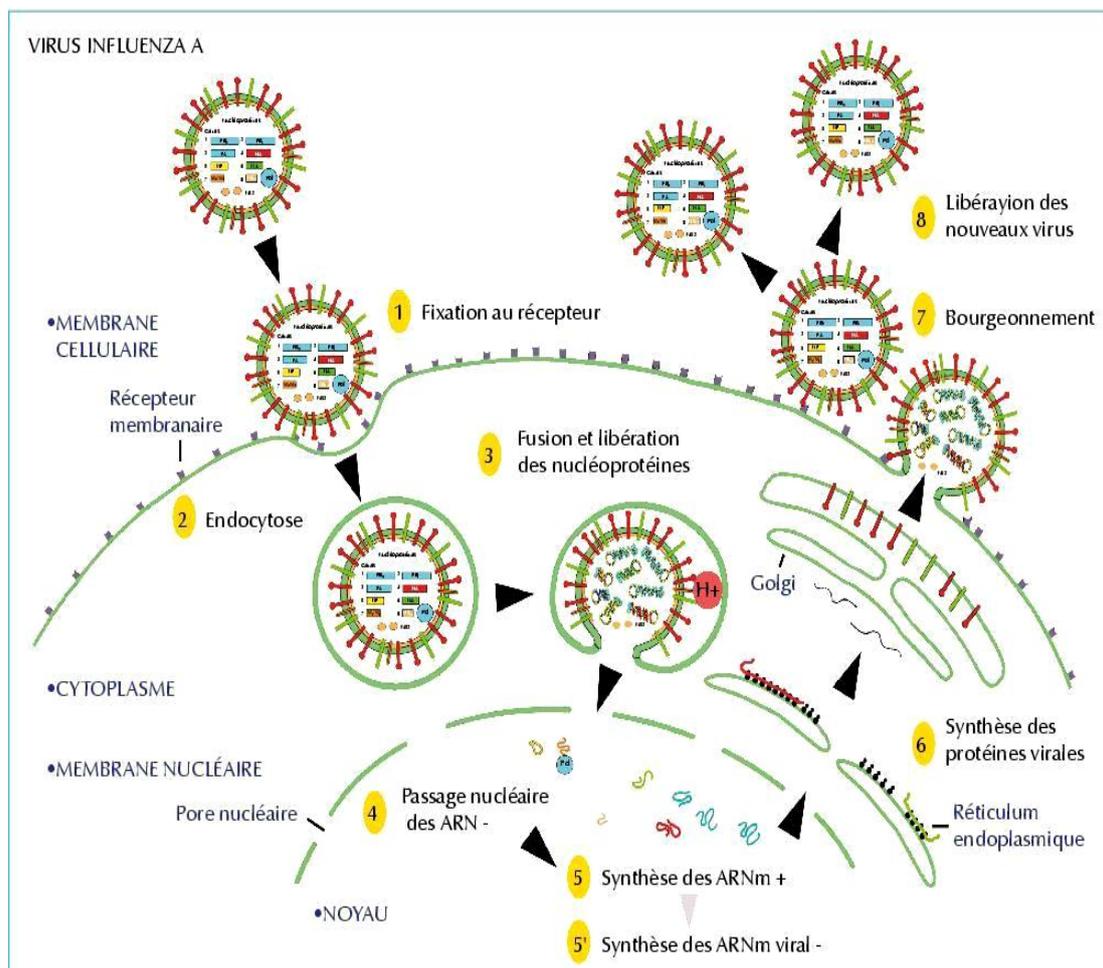


**Figure 30** : Structure d'un virus de type A (53)

Le cycle de réplication virale est composé de plusieurs étapes (Figure 31).

- La fixation au récepteur : le virus grippal va se fixer *via* des sites « lectine » de l'hémagglutinine. Ce sont les interfaces d'interaction d'une protéine et d'un sucre. Les récepteurs des cellules épithéliales ont en bout de chaîne oligosaccharidique un acide sialique. Les cellules ciliées de l'épithélium respiratoire sont l'élément clé dans le cycle répliatif du virus. Elles possèdent majoritairement des récepteurs de type Saa<sub>2,6</sub>Gal (acides sialiques liés au galactose par des liaisons cétydosidiques de type  $\alpha$ 2,6). Une liaison de type  $\alpha$ 2,3 est également possible ; elle est retrouvée pour les cellules aviaires, porcines et celles du tractus respiratoire inférieur humain (bronchioles).
- Endocytose : lorsque la fixation des virions au récepteur est effectuée, il se crée alors une vacuole cytoplasmique d'endocytose.
- Fusion et libération des ribonucléoprotéines.
- Passage nucléaire des ARN négatifs.
- Synthèse des ARNm<sup>+</sup> et synthèse de l'ARN<sup>-</sup> viral : l'ARN polymérase ARN dépendante va copier l'ARN<sup>-</sup> en deux types d'ARN<sup>+</sup>. Le premier type va servir de matrice de synthèse pour la réplication du génome viral. Le deuxième va constituer les ARN<sup>+</sup> messagers.

- Synthèse des protéines virales : les ARNm + vont passer dans le cytoplasme pour être traduit en protéines.
- Bourgeonnement : les nouveaux virus sont alors produits par un phénomène de bourgeonnement.
- Libération des nouveaux virions : les virions néoformés restent attachés à la membrane cellulaire. Ce phénomène est dû à l'interaction forte entre le récepteur cellulaire et l'hémagglutinine. La neuraminidase va alors hydrolyser les liaisons  $\alpha$  cétosidiques 3 ou 6 entre l'acide sialique qui se situe en bout de chaîne et le galactose des protéines membranaires pour permettre le détachement du virion de la membrane cytoplasmique.



**Figure 31** : Cycle de réplication du virus de la grippe (53)

Le virus de la grippe est instable sur le plan antigénique (par manque de système de relecture et de correction des erreurs lors de leur réplication). Cette variabilité antigénique explique l'absence d'immunité durable et donc la nécessité d'adapter chaque année le vaccin antigrippal aux souches circulantes.

## **b) Physiopathologie**

La grippe est une maladie saisonnière épidémique se manifestant en hiver, principalement entre octobre et avril, et de façon annuelle dans les zones tempérées.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que les épidémies de grippe entraînent entre 3 à 5 millions de cas graves et 250 000 à 500 000 décès par an dans le monde. En France, la grippe touche chaque année entre 2 à 8 millions de personnes selon le Groupe d'étude et d'information sur la grippe et provoque entre 1500 à 2000 morts, essentiellement chez les personnes de plus de 65 ans ou celles présentant des facteurs de risque. (52)

Le virus grippal est secrété par les voies respiratoires et la transmission se fait essentiellement via des gouttelettes, expulsées lors des efforts de toux et nécessitant un contact rapproché de moins d'un mètre avec le sujet grippé. Mais elle peut également se faire par contact direct avec les sécrétions nasales, la salive ou par contact indirect, c'est-à-dire par l'intermédiaire d'objets contaminés ou de surfaces.

Le virus peut survivre environ 24h sur des surfaces dures, non poreuses, 5 minutes sur les mains et 15 minutes sur les vêtements ou tissus.

La grippe est une pathologie commune dont la définition reste pourtant peu évidente. Dans le langage commun, nous incluons souvent dans le terme de grippe toutes les infections respiratoires fébriles et aiguës.

Pour la forme la plus commune de grippe, l'incubation est courte et varie de 1 à 3 jours. Elle s'exprime de façon relativement brutale associant des signes généraux (fatigue, fièvre, céphalées, douleurs articulaires et myalgies) et des manifestations respiratoires (rhinopharyngite, congestion nasale, toux, éternuements).

L'évolution est brève, la température décroît en 2 à 4 jours et les autres signes s'estompent parallèlement. La guérison se fait spontanément. La fatigue et les symptômes respiratoires peuvent persister plus longtemps. Il peut y avoir une ré-ascension passagère de la fièvre.

- Chez la personne âgée, les complications sont plus fréquentes. L'altération de l'état général causée par le virus grippal peut entraîner un alitement, une réduction des apports caloriques et hydriques dégradant ainsi le pronostic fonctionnel de ces patients.

- Chez l'enfant, la période de contagiosité est plus longue. Elle peut durer jusqu'à 7 jours après le début des signes cliniques. Chez les enfants de moins de 5 ans, le tableau clinique peut varier de celui de l'adulte. En effet, on retrouve une somnolence et des symptômes gastro-intestinaux plus fréquemment.

- Chez les femmes enceintes, la grossesse constitue un terrain à risque de grippe grave en raison de l'adaptation immunitaire et de modifications physiologiques qui la caractérisent.

Des complications bactériennes peuvent apparaître et sont des infections soit des voies respiratoires supérieures (sinusites, otites moyennes aiguës et laryngites), soit des voies respiratoires inférieures (bronchites de pronostic bénin, pneumopathies plus graves).

### **c) Traitements de la grippe (51)(52)**

Dans sa forme classique, la grippe ne nécessite qu'un traitement symptomatique. Celui-ci comporte en premier lieu du repos et une hydratation abondante.

Une médication à base d'antipyrétiques avec le paracétamol en première intention est justifiée en cas de fièvre forte. Les antitussifs qui sont à base de pholcodine, dextrométhorphan et codéine sont indiqués en cas de toux sèche, invalidante ou nocturne. En l'absence de signes cliniques indiquant une surinfection bronchique, les antibiotiques n'ont aucune indication.

En traitement spécifique, il existe des antiviraux. Lorsqu'ils sont administrés avant l'infection ou aux premiers stades de la maladie (dans les deux jours suivant l'apparition des symptômes), les antiviraux peuvent prévenir l'infection ou, si elle s'est déjà installée, réduire la durée des symptômes d'un à deux jours.

Cependant, les virus grippaux récents ayant développé une résistance à ces antiviraux, leur utilisation est aujourd'hui limitée.

Il existe deux sortes d'antiviraux :

- Les inhibiteurs de la protéine M2

L'amantadine (MANTADIX®) appartient à la classe des adamantanes. Son mécanisme intervient entre la réplication et la décapsidation. L'ARN viral ne peut plus migrer vers le noyau, bloquant ainsi le cycle de multiplication virale.

L'amantadine a une bonne efficacité. Elle diminue l'excrétion virale et la symptomatologie clinique et limite la durée à environ trois jours.

Ce traitement présente l'avantage d'être relativement peu onéreux, mais n'est efficace que contre les virus de type A et peut avoir de graves effets secondaires (délires et convulsions survenant surtout à forte dose chez les personnes âgées). L'apparition de troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, gastrite ou diarrhée) est fréquente.

Il est à noter que cette molécule est rarement prescrite pour le traitement de la grippe. Son indication principale est la maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques.

- Les inhibiteurs de neuraminidase

Il s'agit de l'oseltamivir (TAMIFLU®) qui se présente en comprimés et du zanamivir (RELENZA®) qui se présente sous forme de poudre à inhaler.

Le mécanisme d'action est d'aller se fixer de façon irréversible à la neuraminidase, cela bloque les agrégats de virus néoformés à la surface cellulaire réduisant ainsi fortement leur dissémination dans l'organisme.

Ces traitements sont généralement bien tolérés. Des effets secondaires digestifs, notamment nausées et vomissements, peuvent apparaître surtout pour l'oseltamivir mais sont nettement atténués si la prise est effectuée pendant un repas.

Ces médicaments sont cependant onéreux, ce qui limite leur utilisation dans un grand nombre de pays.

#### **d) Prévention (51)(52)**

La vaccination reste la stratégie thérapeutique de choix dans la lutte contre le virus de la grippe.

La composition du vaccin est revue annuellement en raison des variabilités antigéniques. La décision des souches s'effectue fin février pour l'hémisphère Nord et fin août pour l'hémisphère Sud.

L'immunité est atteinte environ deux semaines après la vaccination. Sa persistance varie en fonction de l'âge et de l'état immunitaire des patients.

Il faut rappeler que le vaccin n'est efficace que contre le virus de la grippe. D'autres virus comme les virus *parainfluenzae* ou le virus respiratoire syncytial peuvent être à l'origine de syndromes pseudo-grippaux.

## **2- Evaluation de l'activité antigrippale du sureau noir**

Plusieurs études, in vivo et in vitro, ont été menées afin de démontrer que le sureau noir possède une activité anti-grippale. Elles tentent également d'en expliquer le mécanisme d'action.

- En 1993, paraît un premier essai (54), randomisé, en double insu versus placebo. Il comprend 27 patients atteints d'infection virale des voies respiratoires par le virus Influenza, qui présentaient au moins trois des symptômes suivants depuis moins de 24h : fièvre > 38°C, myalgie, écoulement nasal et toux. Aucun des patients n'avait été vacciné contre la grippe.

Pendant 3 jours, 15 sujets ont reçu le sirop Sambucol (contenant du jus de sureau, de l'extrait de framboise, du glucose, de l'acide citrique et du miel) à la dose de 4 cuillères à soupe par jour chez l'adulte, et de 2 cuillères à soupe chez l'enfant. Les 12 autres sujets ont reçu une préparation placebo.

Le suivi des patients a été réalisé en enregistrant pendant 6 jours après le début du traitement la présence des symptômes suivants : fièvre, rhinite avec écoulement (épais, liquide, fréquent, rare), maux de tête, pharyngite, toux, malaise, fatigue et myalgie. Des sentiments d'amélioration ou de guérison complète ont également été notés.

Les résultats montrent que le sirop à base de sureau s'est révélé nettement plus efficace que le placebo pour soulager rapidement les symptômes de la grippe. Dans le groupe traitement, une amélioration significative des symptômes a été observée dans 93,3% des cas en 2 jours,

alors qu'il a fallu attendre 6 jours pour que 91,7% des personnes du groupe placebo présentent une amélioration similaire.

De plus les tests immunologiques ont permis de détecter un niveau plus élevé d'anticorps du virus de la grippe chez les patients qui ont reçu du sureau suggérant une activité immunitaire accrue comparés à ceux qui ont reçu le placebo.

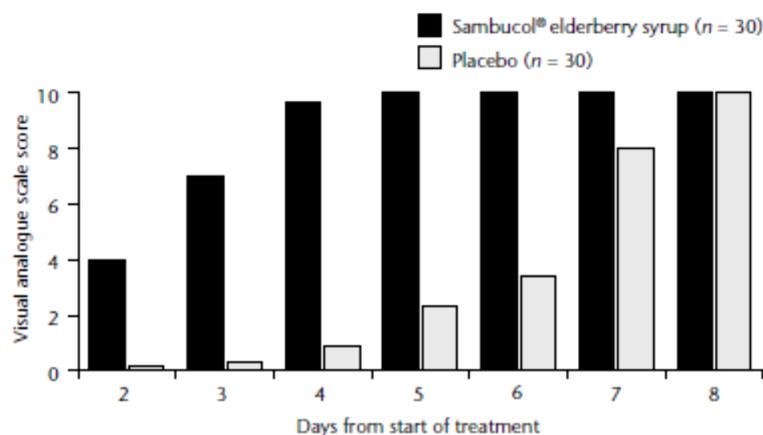
- En 1999-2000, un second essai (55), randomisé, en double aveugle avec placebo, a été mené sur un effectif de 60 patients dont la grippe était vérifiée. Tous les sujets avaient une fièvre  $\geq 38,0$  ° C et au moins un symptôme de grippe respiratoire.

Les sujets répartis au hasard en deux groupes ont reçu soit 15 ml de sirop de sureau (Sambucol extrait standardisé) soit un placebo quatre fois par jour, pendant les repas, pendant 5 jours. Au cours de l'étude, les patients ont été autorisés à prendre des médicaments « de secours » sous la forme d'analgésique et/ou de spray nasal pour soulager leurs symptômes, si le traitement par Sambucol ou le placebo n'avait pas aidé.

L'efficacité du traitement a été appréciée en évaluant les symptômes (douleurs musculaires, degré de toux, fréquence de la toux, qualité du sommeil, écoulement de mucus dans les voies respiratoires et congestion nasale) et le bien-être général à l'aide d'échelles visuelles analogiques EVA (0 : «pas d'amélioration» et 10 : «amélioration prononcée»).

Au terme de l'essai, les valeurs d'EVA se sont avérées significativement plus élevées (montrant une amélioration) dans le groupe traitement par rapport au groupe placebo (Figure 32).

En effet, dans le groupe traitement, la plupart des scores étaient proches de «l'amélioration prononcée» après 3 à 4 jours, alors que le groupe placebo a atteint ce niveau après 7 à 8 jours. Les patients des deux groupes étaient complètement guéris après le huitième jour.



**Figure 32 :** Elaboration de scores d'auto-évaluation du bien-être global chez les 60 patients atteints de grippe qui ont reçu du sirop de sureau Sambucol ou un placebo (55)

L'utilisation de médicaments de secours était significativement moins importante dans le groupe traité avec le sirop à base de sureau par rapport au groupe placebo.

| Type de médicament | Groupe Placebo | Groupe sureau |
|--------------------|----------------|---------------|
| Spray nasal        | 21             | 5             |
| Antidouleur        | 26             | 7             |

**Tableau 3** : Nombre de patients atteints de grippe utilisant des médicaments de secours dans les groupes traités avec le placebo et le sirop de sureau (55)

A la suite de ces résultats un mécanisme d'action de l'extrait de baies de sureau dans le traitement de la grippe est ainsi proposé : les flavonoïdes stimuleraient le système immunitaire en augmentant la production de cytokines par les monocytes. Il a aussi été démontré que le sureau aide à inhiber l'hémagglutination du virus de la grippe et empêche ainsi l'adhésion du virus aux récepteurs cellulaires. Enfin, les anthocyanines ont également un effet anti-inflammatoire comparable à celui de l'acide acétylsalicylique, ce qui pourrait expliquer l'effet prononcé sur les courbatures, la douleur et la fièvre observées dans le groupe traité au sirop de sureau.

- Dans une troisième étude (56), un essai clinique pilote randomisé, à double insu, contrôlé par placebo a été mené pour évaluer l'efficacité de l'extrait breveté de baies de sureau dans le traitement des symptômes pseudo-grippaux pendant la saison de la grippe du printemps de 2009 (mars-avril). Soixante-quatre patients présentant au moins trois symptômes pseudo-grippaux (parmi fièvre, maux de tête, douleurs musculaires, toux, écoulements de mucus nasal et congestion nasale) depuis moins de 24 heures ont été inclus dans l'étude. Les patients ont été randomisés en deux groupes et ont reçu 4 pastilles à dissolution lente contenant 175 mg d'extrait breveté de baies de sureau par dose ou un placebo par jour pendant deux jours. La gravité des symptômes a été autosurveillée par les patients et notée sur une échelle visuelle analogique (EVA), avec 0 = aucun problème et 10 = problèmes prononcés.

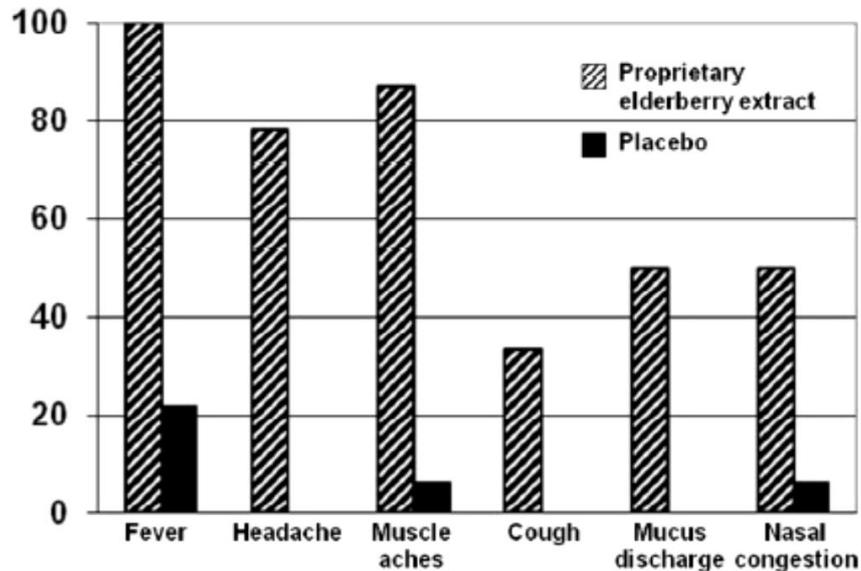
Les résultats de cet essai clinique montrent clairement que l'administration de l'extrait breveté de baies de sureau peut rapidement soulager les symptômes de type grippal (Figure 33).

Après 24h de traitement, les 32 sujets du groupe traité par l'extrait de sureau ont ressenti une amélioration significative de 4 des 6 symptômes, comparés aux 32 sujets du groupe placebo qui n'ont constaté aucune amélioration.

Au bout de 48 heures, 9 patients (28%) du groupe traité par extrait ne présentaient plus aucun symptôme, 19 patients (60%) présentaient un soulagement de certains symptômes et ne présentaient qu'un ou deux symptômes bénins (EVA = 1). Les 4 patients restants ont également présenté une amélioration des symptômes, mais dans une moindre mesure.

En revanche, la récupération complète n'a pas été réalisée par un seul patient du groupe placebo. Seulement 5 patients (16%) ont montré une amélioration d'un ou deux symptômes.

Pour la plupart des patients de ce groupe, les symptômes sont restés les mêmes, voire ont empiré au cours de la période de surveillance de 48 heures.



**Figure 33** : Pourcentage de patients guéris des symptômes de la grippe dans les groupes de l'extrait de sureau et du placebo après 48 heures de traitement (56)

Auparavant, il avait été démontré que le sirop de sureau réduisait la durée des symptômes de la grippe de 3 à 4 jours (54-55). En comparaison, une réduction de seulement 2 à 2,5 jours a été rapportée pour les médicaments inhibiteurs de la neuraminidase. Les chercheurs suggèrent donc que l'extrait de baies de sureau a une efficacité similaire, voire supérieure, aux médicaments antiviraux actuellement utilisés pour améliorer les symptômes et réduire la durée de la grippe.

De plus, dans l'étude clinique menée ici, il a été démontré que l'extrait breveté de sureau ne présentait pas d'effets indésirables, y compris : les nausées et les vomissements, deux événements indésirables fréquents dans les traitements antiviraux. L'innocuité et la facilité d'administration justifient des recherches plus approfondies sur son efficacité clinique chez les enfants, les personnes âgées et les autres patients à haut risque.

- En 2012, une équipe a étudié les effets du jus concentré de baies de sureau (CJ-E) et de ses fractions sur la réplication du virus Influenza A. (57)

| Cytotoxicité (CC50, µg/ml) | Activité antiviral (IC50, µg/ml) |               | Index de sélectivité (CC50/IC50) |             |
|----------------------------|----------------------------------|---------------|----------------------------------|-------------|
|                            | A                                | B             | A                                | B           |
| 26,000 +/- 3,000           | 720 +/- 79                       | 3,600 +/- 590 | 36 +/- 6.7                       | 7.3 +/- 1.6 |

**Tableau 4** : Activité du virus Influenza A et cytotoxicité de CJ-E

(A: l'échantillon est ajouté au cours de l'infection virale et tout au long de l'incubation, B: l'échantillon est ajouté immédiatement après l'infection) (57)

Pour l'étude in vitro, l'indice de sélectivité du jus de sureau pour le virus était supérieur à 10 lorsqu'il était ajouté pendant l'infection (A) et inférieur à 10 lorsqu'il était ajouté immédiatement après l'infection virale (B). En général, lorsqu'une valeur CC50/IC50 est supérieure à 10, un échantillon est considéré comme possédant une activité antivirale.

Ces résultats suggèrent que le sureau interagirait avec les premiers stades de la réplication virale, y compris l'attachement du virus aux cellules hôtes et la pénétration dans celles-ci.

Pour l'étude in vivo, il a été constaté que l'administration orale d'une fraction de haut poids moléculaire issue du jus de baies de sureau à des souris infectées par le virus Influenza A humain a supprimé la réplication virale au niveau du liquide de lavage broncho-alvéolaire et a stimulé la production d'anticorps spécifique de ce virus.

- Une technique d'ionisation en spectrométrie de masse appelée analyse directe en spectrométrie de masse en temps réel (DART TOF-MS) couplée à un test de liaison directe a été utilisée pour identifier et caractériser les composants antiviraux d'un extrait de baies de sureau sans dérivation ni séparation par des techniques chromatographiques classiques. (58) Il a ainsi été établi que les flavonoïdes de l'extrait de baies de sureau inhibent l'infection par le virus H1N1 en se liant à l'enveloppe virale, très probablement, au niveau des hémagglutinines impliquées dans la liaison et la reconnaissance des cellules hôtes. Ce mécanisme de liaison bloque ensuite la capacité des virions H1N1 à se lier et, par conséquent, à pénétrer dans les cellules hôtes.

- En parallèle, une étude de 2014 (59) a utilisé des extraits éthanoliques bruts non cytotoxiques de baies de sureau pour déterminer leur activité anti-IBV : anti-virus de la bronchite infectieuse aviaire, un gammacoronavirus qui infecte les voies respiratoires des poulets et provoque la production d'œufs avec une coquille déformée et affaiblie. Les stratégies de vaccination actuelles ne se sont pas révélées totalement efficaces pour la protection contre les nouvelles infections en raison de la nature hautement recombinante du virus. Des méthodes plus efficaces de prévention ou de traitement de l'IBV sont nécessaires.

Il s'est avéré que les extraits de baies de sureau ont inhibé l'IBV de manière dose-dépendante. Pour cela, le traitement du virus avant l'infection était nécessaire, mais pas suffisant, pour une inhibition totale du virus. De plus, l'observation en microscopie électronique des virions traités a montré des enveloppes compromises et la présence de vésicules membranaires.

Ces résultats démontrent que l'extrait de baies de sureau peut inhiber l'IBV à un stade précoce de l'infection et suggèrent qu'il le fait en compromettant la structure du virion, le rendant probablement non infectieux.

- Curieusement, il a été démontré que l'extrait de baies de sureau inactive deux virus enveloppés, le virus de la bronchite infectieuse aviaire et le virus de la grippe. Les membranes de ces deux virus sont chimiquement distinctes, les membranes IBV étant

dérivées du compartiment intermédiaire du réticulum endoplasmique de Golgi, tandis que les membranes de la grippe sont dérivées de la membrane plasmique. Ces résultats suggèrent que l'extrait de baies de sureau pourrait avoir de vastes effets antiviraux contre d'autres virus à enveloppe, notamment d'autres coronavirus, y compris ceux affectant les humains.

En conclusion, l'activité antigrippale du sureau est indéniable et serait principalement due à une stimulation de la réponse immunitaire (par augmentation de la production de cytokines et d'anticorps) et une inhibition de l'hémagglutination du virus par fixation à son enveloppe ce qui empêche l'adhésion et l'entrée du virus dans les cellules hôtes, diminuant ainsi la réplication virale.

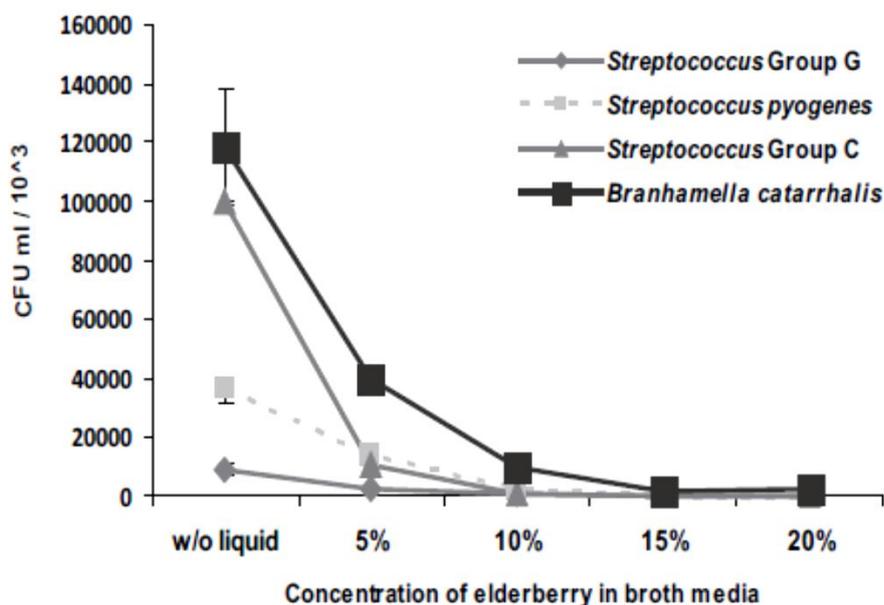
Contrairement aux médicaments antiviraux, les baies de sureau peuvent être administrées à l'ensemble de la population, y compris les nourrissons et les enfants. Il existe un grand nombre de préparations à base de sureau disponibles sur le marché, sous forme de sirops et de gélules, mais beaucoup de ces préparations manquent ou ont une très faible teneur en flavonoïdes. Or des quantités adéquates, ainsi que la composition des flavonoïdes présents dans les extraits sont essentielles pour l'effet thérapeutique du sureau.

Cependant, compte tenu de son efficacité *in vitro* et *in vivo* sur le virus de la grippe, l'extrait de sureau reste un complément efficace, sûr et économique au présent arsenal de médicaments pour la prophylaxie et le traitement de la grippe, d'autant plus que des résistances aux antiviraux apparaissent. Il représente une alternative à l'utilisation abusive d'antibiotiques pour les symptômes des voies respiratoires supérieures dus aux infections virales, et une alternative potentiellement plus sûre aux médicaments sur ordonnance pour les cas courants de rhume et de grippe.

### **3- Evaluation de l'activité antibactérienne du sureau noir**

En 2011 (60), l'activité antimicrobienne d'un extrait normalisé de baies de sureau (Rubini, BerryPharma AG), contre les bactéries à Gram positif de *Streptococcus pyogenes* et les streptocoques des groupes C et G, ainsi que contre la bactérie à Gram négatif *Branhamella catarrhalis*, a été déterminée par des expériences de croissance bactérienne dans des cultures liquides en utilisant l'extrait à des concentrations de 5%, 10%, 15% et 20%.

Les CFU (Colony Forming Unit) ont été déterminées 16 heures après la mise en culture des bactéries sur une gélose au sang (Figure 34).



**Figure 34** : Effet de l'extrait de sureau sur la croissance bactérienne (60)

L'ajout de l'extrait de baies de sureau à une concentration de 10% aux souches bactériennes dans les milieux de culture liquides a réduit leur croissance de 70% par rapport aux échantillons non traités. Une concentration de 20% d'extrait liquide de baies de sureau dans un bouillon a entraîné un développement bactérien inférieur à 1% des valeurs mesurées à l'origine.

Une autre étude de 2013 (61) avait pour but de déterminer l'activité antimicrobienne in vitro de l'extrait de baies de *Sambucus nigra* L. contre certaines bactéries à Gram positif, certaines bactéries à Gram négatif et une levure, par la méthode de dilution en gélose.

L'extrait s'est avéré actif contre les *Staphylococcus aureus* et *Bacillus subtilis* à faible concentration et contre *Candida albicans* à très faible concentration. Il est cependant plus efficace contre *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* et *Salmonella typhi*.

Les résultats de ces études suggèrent que *Sambucus nigra* L. peut être utilisé pour traiter des maladies causées par les organismes testés, comme l'entérite, la typhoïde, la candidose, et bien d'autres encore. Il est important de souligner que les trois bactéries à l'origine de plus de la moitié des cas d'infections nosocomiales sont *Escherichia coli* (26%), *Staphylococcus aureus* (16%) et *Pseudomonas aeruginosa* (8,4%). (62)

Enfin, le sureau pourrait également être utilisé comme conservateur alimentaire puissant.

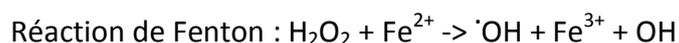
Ce serait intéressant d'entreprendre des études qui comparent l'activité antibactérienne du sureau avec d'autres extraits de plantes et/ou une molécule active de référence.

## C – Activité anti-oxydante

### 1 - Le stress oxydant : quelques généralités

Un radical libre est une espèce chimique qui possède un électron célibataire sur sa couche périphérique. Les radicaux libres, qui interviennent dans le stress oxydant, ont un électron célibataire centré sur un atome d'oxygène. Ce sont les espèces réactives de l'oxygène (ERO). Plusieurs ERO existent comme le radical superoxyde ( $O_2^{\cdot-}$ ), le radical perhydroxyle ( $HO_2^{\cdot}$  : forme protonée du superoxyde), le radical hydroxyle ( $\cdot OH$ ), le radical peroxyde ( $RO_2^{\cdot}$ ) et le radical alkoxyde ( $RO^{\cdot}$ ).

Les radicaux libres ne sont pas seulement formés au cours des phénomènes de stress oxydant, mais également lors du métabolisme normal de l'oxygène *in vivo*, même s'ils ne sont générés qu'en faible quantité. En effet, c'est au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale où 85% de l'oxygène sont métabolisés, que se produit la réduction complète d' $O_2$  par 4 électrons, conduisant à la formation d'eau. La réduction de la molécule ne peut se faire que par l'enchaînement de plusieurs étapes donnant naissance à des intermédiaires partiellement réduits de l'oxygène. La réduction monoélectronique de l'oxygène, consommée au niveau mitochondriale, fournit l'anion superoxyde ( $O_2^{\cdot-}$ ) qui est une espèce toxique. Mais, des enzymes antioxydantes comme les superoxydes dismutases vont réguler l'anion superoxyde en catalysant leur dismutation et en produisant le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ). Ce dernier n'est pas un radical libre mais une molécule possédant tous ses électrons appariés. Cependant, dans des réactions *in vivo* comme la réaction de Fenton et en présence de cations métalliques comme  $Fe^{2+}$  ou  $Cu^+$ , le  $H_2O_2$  devient toxique en donnant les radicaux libres les plus néfastes du stress oxydant que sont les radicaux hydroxyles ( $\cdot OH$ ). De même que le radical superoxyde, le peroxyde d'hydrogène est régulé *in vivo* par des systèmes antioxydants comme la catalase qui accélère sa dismutation ou la glutathion peroxydase qui catalyse sa réduction par le glutathion.



Les ERO, très réactifs, peuvent endommager les protéines, les lipides, les glucides et les acides nucléiques par des réactions d'oxydation.

A côté des ERO, il existe le monoxyde d'azote radicalaire  $NO^{\cdot}$  pouvant avoir des effets délétères en réagissant, lors d'un stress oxydant, avec  $l'O_2^{\cdot-}$  pour former le peroxynitrite ( $ONOO^-$ ) très réactif et capable d'endommager les protéines, les lipides et les acides nucléiques. On parle alors de stress nitrosant.

C'est pourquoi, il existe des systèmes de défense dans l'organisme (antioxydants) comme les systèmes de défense enzymatique (superoxyde dismutase, catalase, glutathion

peroxydases...). Toutefois, le stress oxydant peut être important, et les systèmes de défenses dépassés, d'où la survenue ou l'aggravation de pathologies comme l'athérosclérose, le diabète sucré, l'ischémie cérébrale... (63)

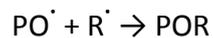
## 2 - Propriétés antioxydantes des composés phénoliques (64)(65)

Un antioxydant est défini comme une substance qui, lorsqu'elle est présente à de faibles concentrations comparées à celles d'un substrat oxydable, retarde ou empêche de manière significative l'oxydation de ce substrat.

Les composés phénoliques (POH) agissent comme accepteurs de radicaux libres et comme casseurs de chaîne. Ils interfèrent avec l'oxydation des lipides et d'autres molécules par la donation rapide d'un atome d'hydrogène aux radicaux (R):



Les intermédiaires phénoxy radicalaires ( $PO\dot{O}$ ) sont relativement stables en raison de la résonance et, par conséquent, une nouvelle réaction en chaîne n'est pas facilement initiée. De plus, les intermédiaires phénoxy radicalaires agissent également en tant que terminateurs de la voie de propagation en réagissant avec d'autres radicaux libres:



Les composés phénoliques possèdent une chimie de structure idéale pour les activités de piégeage des radicaux libres, car ils ont : (1) des groupes hydroxyle phénoliques susceptibles de donner un atome d'hydrogène ou un électron à un radical libre; (2) un système aromatique conjugué étendu pour délocaliser un électron non apparié.

Les anthocyanes sont particulièrement réactifs vis-à-vis des ROS / RNS en raison de leur structure chimique déficitaire en électrons.

En tant que propriété antioxydante alternative, certains composés phénoliques avec des groupes dihydroxy peuvent aussi conjuguer des métaux de transition ( $Cu^+$  ou  $Fe^{2+}$ ), empêchant ainsi la formation de radicaux libres induite par un métal.

La capacité antioxydante totale (TAC) d'extraits phénoliques peut être évaluée avec de nombreux essais, tels que la capacité antioxydante en équivalent Trolox (TEAC), la capacité d'absorption des radicaux oxygénés (ORAC), le paramètre antioxydant qui piège les radicaux totaux (TRAP), le pouvoir antioxydant réduisant les ions ferriques (FRAP) et le pouvoir antioxydant réduisant les ions cuivriques (CUPRAC).

Sur la base de la réaction chimique impliquée, les principaux dosages d'antioxydants peuvent être grossièrement classés dans les dosages basés sur les réactions de transfert d'atome d'hydrogène (méthodes ORAC et TRAP) et de transfert d'électrons (méthodes TEAC, FRAP et

CUPRAC), bien que ces deux mécanismes réactionnels puissent être difficiles à distinguer dans certains cas.

En raison de la complexité de la composition des composés phytochimiques et des processus d'oxydation, il est recommandé d'utiliser plusieurs méthodes pour évaluer l'activité antioxydante totale.

### 3 – Evaluation de l'activité antioxydante du sureau noir

De nombreuses études ont été menées pour déterminer et comparer l'activité antioxydante du sureau noir.

Par exemple, en 2010, l'activité antioxydante des extraits de cinq baies (aronia, sureau, cassis, mûre et myrtille) a été évaluée en déterminant leur capacité d'absorption des radicaux d'oxygène (ORAC), leur paramètre antioxydant capturant les radicaux peroxyde (TRAP) et leur capacité de prévention des radicaux hydroxyles (HORAC). (66)

Les deux premières méthodes évaluent l'activité de piégeage des radicaux de l'échantillon vis-à-vis des radicaux peroxyde, tandis que la méthode HORAC mesure l'activité chélatante des métaux des antioxydants dans les conditions de réactions de type Fenton et donc la capacité de protection contre la formation de radicaux hydroxyle.

| Extrait         | ORAC ( $\mu\text{mol TE/g}$ ) | TRAP ( $\mu\text{mol TE/g}$ ) | HORAC ( $\mu\text{mol GAE/g}$ ) |
|-----------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| <b>Aronia</b>   | 5165 +/- 223                  | 4051 +/- 82                   | 1265 +/- 50                     |
| <b>Sureau</b>   | 5783 +/- 202                  | 3230 +/- 62                   | 1264 +/- 74                     |
| <b>Cassis</b>   | 3949 +/- 121                  | 2132 +/- 28                   | 874 +/- 50                      |
| <b>Mûre</b>     | 4042 +/- 88                   | 2771 +/- 42                   | 834 +/- 50                      |
| <b>Myrtille</b> | 5646 +/- 102                  | 2860 +/- 76                   | 1293 +/- 55                     |

**Tableau 5** : Activité antioxydante ORAC, TRAP et HORAC d'extraits de baies riches en anthocyanes (66)

Les cinq extraits ont tous montré de fortes activités de piégeage des radicaux mesurées par les méthodes ORAC et TRAP. Les valeurs ORAC étaient assez élevées de 3949 à 5783  $\mu\text{mol TE/g}$  (tableau 3). Celle de l'extrait de baie de sureau titré à plus de 90% d'anthocyanes fut supérieure à celle des quatre autres extraits. Par la méthode TRAP, l'extrait d'aronia était l'antioxydant le plus puissant, suivi du sureau.

Les extraits de myrtille, sureau et d'aronia ont révélé des valeurs HORAC presque 1,5 plus élevées que les données concernant les fruits du cassis et de la mûre.

Dawidowitz et al. (67) ont estimé les propriétés antioxydantes des extraits alcooliques de feuilles, de baies et de fleurs de sureau, notamment au moyen de la méthode DPPH qui permet de calculer la capacité d'un antioxydant à réduire le radical DPPH' par transfert d'un

hydrogène, et selon deux températures d'extraction (20 et 100°C). Ils rapportent une activité antioxydante pour chaque matrice, et l'attribuent principalement à la présence de flavonols et d'anthocyanines. Les fleurs de sureau présentent une activité neutralisante des radicaux libres beaucoup plus forte par rapport au fruit du sureau et des valeurs de DPPH comprises entre 91,95 et 94,15 sont rapportées. Les données présentées montrent également que la température d'extraction influe fortement sur les propriétés antioxydantes des extraits.

| Partie de la plante | Température d'extraction (°C) | Méthode DPPH     |
|---------------------|-------------------------------|------------------|
| Feuilles            | 20                            | 16,76 (+/- 0,32) |
|                     | 100                           | 48,52 (+/- 0,34) |
| Baies               | 20                            | 50,25 (+/- 0,80) |
|                     | 100                           | 67,69 (+/- 1,85) |
| Fleurs              | 20                            | 91,95 (+/- 0,12) |
|                     | 100                           | 94,15 (+/- 0,32) |

**Tableau 6** : Activité antioxydante estimée par la méthode DPPH des extraits de feuilles, de baies ou de fleurs de sureau noir à 120 min (67)

Une étude de 2017 (68) évaluant le potentiel antioxydant de thés préparés à partir de vingt-quatre baies et fleurs de sureau noir disponibles dans le commerce fait la même observation. Les infusions préparées à partir de fleurs de sureau contiennent des composés phénoliques plus abondants que les infusions de baies de sureau d'où un potentiel antioxydant plus élevé.

Une comparaison de l'activité antioxydante de deux boissons à base de fleurs de sureau, un sirop et une boisson locale appelée sabesa, avec d'autres jus de fruits a été faite grâce à deux tests in vitro (TEAC avec le radical ABTS<sup>•+</sup> et FRAP). (69)

|                                 | ABTS <sup>•+</sup> (mM TE/L) | FRAP (mM TE/L) |
|---------------------------------|------------------------------|----------------|
| <b>Sirop de fleur de sureau</b> | 1,25 à 2,34                  | 2,06 à 8,20    |
| <b>Sabesa</b>                   | 0,36 à 0,51                  | 0,49 à 1,99    |
| <b>Pomme</b>                    | 0,206 à 0,285                | 0,15 à 0,21    |
| <b>Fraise</b>                   | 0,694 à 0,886                |                |
| <b>Cassis</b>                   |                              | 0,37           |

**Tableau 7** : Comparaison de l'activité antioxydante de plusieurs boissons fruitées (69)

Dans la méthode TEAC, l'activité antioxydante totale d'une molécule est déduite de sa capacité à inhiber le radical ABTS<sup>•+</sup>, comparativement à un antioxydant de référence : le Trolox® (similaire à la vitamine E). Le radical ABTS<sup>•+</sup>, en contact avec un donneur de H<sup>•</sup> conduit à l'ABTS<sup>+</sup> et à la décoloration de la solution. Ici, cette méthode révèle une activité antioxydante du sureau supérieure à celle du jus de pomme et du jus de fraise.

Le pouvoir antioxydant réducteur ferrique (FRAP) a montré une tendance similaire. L'activité FRAP des deux boissons à base de sureau était nettement supérieure à celle du jus de pomme et du jus de cassis.

On note également que le sirop de fleur de sureau obtenu avec une durée d'extraction supérieure à celle du sabesa possède une activité antioxydante supérieure à celle de ce dernier. Cela suppose que plus le temps d'extraction est long, plus l'activité antioxydante augmente.

Afin de produire un effet clinique, les anthocyanines doivent être absorbées par le tractus gastro-intestinal et atteindre les cellules cibles. Youdim et coll. (70) ont pour cela utilisé un extrait de baie de sureau contenant quatre anthocyanes incubées avec des cellules endothéliales. Après 4 heures d'incubation à 1 mg/ml, la séparation des membranes cellulaires et du cytosol a montré que les anthocyanines étaient non seulement incorporées dans la membrane plasmique, mais pénétraient également dans le cytosol cellulaire. Il est apparu que les quatre composants étaient capables de se localiser dans la membrane, alors que dans le cytosol, seules la cyanidine-3-sambubioside et la cyanidine-3-glucoside étaient identifiées.

Cette étude a également montré que l'incorporation d'anthocyanines dans les cellules endothéliales conférait des effets protecteurs importants à ces cellules contre les agents de stress oxydatifs suivants: le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ); 2,2'-azobis(2-amidinopropane) dihydrochloride (AAPH) ; et  $FeSO_4$ /acide ascorbique. L'effet le plus prononcé a été observé avec une protection contre la perte de viabilité cellulaire induite par  $H_2O_2$ .

En tant que tels, les résultats de cette étude pourraient avoir des implications importantes, dans la mesure où il a été proposé que la dysfonction endothéliale joue un rôle important dans l'initiation et le développement de maladies vasculaires.

De plus, l'athérogenèse est supposée être liée de manière causale à l'oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL) dans la paroi artérielle. L'oxydation des LDL, comme la peroxydation des lipides en général, est une réaction en chaîne radicalement génératrice d'hydropéroxydes diéniques conjugués, dont la formation peut être facilement suivie par spectrophotométrie. Elle se déroule en trois phases : après l'addition de l'oxydant (ions de cuivre ou AAPH), il s'ensuit une phase d'oxydation très lente, appelée phase de latence, essentiellement due à la teneur en antioxydants endogènes. Le taux d'oxydation augmente alors considérablement (phase de propagation). Ensuite, il se produit une phase de décomposition au cours de laquelle les diènes formés réagissent encore pour donner les produits de peroxydation lipidique tardifs. La durée de la phase de latence,  $t_{lag}$ , et parfois aussi le taux maximum d'oxydation pendant la propagation,  $V_{prop}$ , sont utilisés comme indices pour la résistance à l'oxydation des LDL.

Un jus de sureau séché par atomisation, contenant de grandes quantités d'anthocyanidines, a mis en évidence un allongement important, dépendant de la concentration, de la phase de

latence de l'oxydation induite par le cuivre des LDL humaines, mais le taux d'oxydation maximal n'a pas été modifié. (71)

Enfin, une étude plus récente (72) s'est concentrée sur le potentiel antioxydant de l'extrait de fruit de sureau, provenant du tractus gastro-intestinal artificiel, vis-à-vis des cellules de la muqueuse colique humaines cultivées in vitro. Malgré la perte importante de composés bioactifs due au processus de digestion, l'extrait digéré par le côlon a pu réduire de 22% la production excessive d'espèces réactives de l'oxygène et de 46% les dommages oxydatifs de l'ADN dans les cellules du côlon à une dose de 1 mg de poudre de sureau lyophilisée par ml. Ces résultats indiquent que le fruit de sureau est capable de protéger les cellules du côlon contre les effets néfastes du stress oxydatif. Sachant que les espèces réactives de l'oxygène produites de manière excessive peuvent déclencher la cancérogenèse via des lésions persistantes à l'ADN ainsi que des mutations du gène p53, qui survient dans les cancers du côlon, cette application mérite de plus amples explorations.

Ces quelques études montrent que grâce aux quantités importantes de composés phénoliques qu'il contient, le sureau noir possède indéniablement une forte activité antioxydante, supérieure à beaucoup d'autres fruits, qui pourrait s'avérer très utile pour lutter contre les maladies dues au stress oxydatif telles que les maladies cardio-vasculaires, le diabète, les cancers...

## **D – Autres**

### **1 – Action sur la glycémie**

Le diabète de type 2 (DT2) est un trouble métabolique caractérisé par une hyperglycémie chronique provoquée par une résistance à l'insuline, une insuffisance des cellules  $\beta$  du pancréas et une gluconéogenèse accrue dans le foie. L'OMS estime que 422 millions d'adultes vivent avec le diabète dans le monde et que 90% d'entre eux souffrent de DT2. La prévalence du DT2 augmente de manière exponentielle et devrait atteindre 366 millions de cas d'ici 2030.

Des nutraceutiques supplémentaires et des médicaments à base de plantes pourraient constituer des approches alternatives pour le traitement du DT2. Les aliments riches en polyphénols ont été associés à un risque réduit de maladies cardiovasculaires et pourraient également être utiles dans la prévention et le contrôle du DT2 et des complications associées au diabète. (73)

La fleur de sureau a été l'objet d'essais in vitro au moyen d'un modèle d'étude sur muscle abdominal du rat montrant qu'un extrait aqueux à la dose de 1 g/L a accru significativement

l'absorption de glucose (70%), l'oxydation du glucose (50%) et la glycogénèse (70%). L'extrait incubé à raison de 0,5 g/L en présence de cellules pancréatiques a stimulé de manière dose-dépendante la sécrétion d'insuline.

Cependant, la nature chimique des composants antihyperglycémiques potentiels de la fleur de sureau n'a pas été établie. (74)

Des rats diabétiques ayant ingérés des extraits de fruits de sureau noir ont montré des valeurs d'hémoglobine glyquée significativement plus basses que celles du groupe témoin de rats diabétiques. La valeur de l'hémoglobine glyquée permet de déterminer la glycémie sur trois mois. (75)

Une autre étude (76) avec encore des rats diabétiques nourris avec un régime alimentaire riche en graisses et complétés pendant 4 semaines à des doses respectives de 190 et 350 mg/kg de poids corporel par jour d'extraits lipophile et polaire de sureau noir a montré que les deux extraits ont abaissé la résistance à l'insuline.

Le DT2 est associé à des complications micro et macrovasculaires, principalement la neuropathie diabétique ou neuropathie périphérique chronique. L'hyperglycémie provoque dans l'organisme une série de modifications chimiques qui finissent par altérer les nerfs. L'altération peut aller de l'atteinte fonctionnelle (ralentissement de la conduction électrique) à l'atteinte structurelle du nerf. L'altération est alors de plus en plus difficilement réversible. Le diabète peut atteindre l'ensemble des nerfs de l'organisme : les nerfs périphériques qui permettent de commander les muscles et de sentir au niveau cutané; et les nerfs du système nerveux autonome qui commandent le fonctionnement des viscères.

La neuropathie diabétique perturbe considérablement la sensibilité à la douleur. Chez certains patients, elle provoque des douleurs terribles au contact d'un simple drap. Chez d'autres au contraire, elle peut rendre indolore une blessure au pied, ou imperceptible le sentiment de transpiration et l'accélération du rythme cardiaque (lors d'une hypoglycémie, par exemple). (78)

Une étude de 2015 (77) a montré que comparé au glibenclamide (GB) et au tramadol en tant que témoins positifs, le sureau a montré un effet hypoglycémique subchronique (au bout de 8 jours) 2,6 fois plus efficace que le GB et une grande efficacité contre l'allodynie tactile (test des filaments de Von Frey) après une administration unique, tout en nécessitant une administration répétée pour améliorer l'hyperalgésie thermique (latence sur plaque chauffante).

Ces résultats fournissent aux professionnels de la santé un remède naturel antidiabétique prometteur pouvant améliorer la neuropathie diabétique, avec des effets secondaires possiblement moins importants que ceux des médicaments existants.

## **2 – Action diurétique**

L'hypertension est considérée comme un facteur prédisposant aux accidents vasculaires cérébraux, aux maladies coronariennes, aux maladies artérielles périphériques, à l'insuffisance cardiaque et à l'insuffisance rénale finale. Les stratégies cliniques courantes pour réduire la pression artérielle comprennent l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, de bêta-bloquants, d'inhibiteurs des canaux calciques et de diurétiques. Ces agents agissent en réduisant la résistance artérielle et/ou en diminuant le débit cardiaque.

Les diurétiques agissent en favorisant l'excrétion de l'urine (mesurée par le volume urinaire excrété) et du sodium urinaire du corps, ce qui contribue à réduire le volume de sang circulant dans le système cardiovasculaire. (79)

Selon Beaux et al. (80), chez le rat, une dose de 50 mg/kg de poids corporel d'un extrait aqueux lyophilisé de fleur de sureau noir administré par voie intrapéritonéale provoque une diurèse très significative et une augmentation importante de l'excrétion de sodium et de potassium entre 4 et 24 h comparées à celles constatées parmi un groupe de rats témoins ou des rats traités par d'autres plantes. Ces effets sont semblables à l'effet diurétique du produit de référence testé : l'hydrochlorothiazide.

Ces expériences justifient l'utilisation du sureau noir en tant que diurétiques pour lutter contre l'hypertension artérielle tant en médecine traditionnelle qu'en phytothérapie moderne.

## **3 – Action antidépressive**

Mahmoudi et al. (81) ont évalué l'activité antidépressive d'extraits de baies de sureau en exposant des souris au test de nage forcée (FST) et au test de suspension de la queue (TST). Les tests ont démontré de très bonnes propriétés antidépressives de l'extrait testé : le temps d'immobilité a été raccourci et l'activité des souris auxquelles l'extrait a été administré a augmenté par rapport au groupe témoin, et ceci de manière dose-dépendante. De plus, l'extrait de baies de sureau à une dose de 1200 mg/kg a provoqué une activité des souris dans le FST bien supérieure à celle de l'imipramine (10 mg/kg), un antidépresseur puissant et efficace.

Ces résultats ont introduit le sureau comme une source potentielle facilement accessible d'antidépresseur naturel.

## 4 – Action anticancéreuse

### a) Les acides sialiques

Les acides sialiques jouent un rôle essentiel dans les interactions intercellulaires et intermoléculaires, que ce soit par la création de sites de reconnaissance, ou au contraire, par leur dissimulation. En effet, les acides sialiques sont des constituants essentiels des récepteurs de cytokines mais aussi de plusieurs agents pathogènes tels que des virus (*Influenza*), des bactéries (*E. coli*, *H. pylori*) ainsi que des toxines (choléra). D'autre part, les acides sialiques vont jouer un rôle de masque biologique en recouvrant des sites de reconnaissance que constituent les monosaccharides en avant-dernière position des chaînes glycosidiques des protéines et autres macromolécules des membranes cellulaires (incluant les récepteurs). Cependant, le camouflage de structures endogènes pourrait être néfaste, notamment dans le cas de certaines tumeurs où est observée une hypersialylation des cellules cancéreuses qui les rendent « invisibles » vis-à-vis du système immunitaire. De plus, les sialyltransférases, chargées d'incorporer les acides sialiques aux futures glycoprotéines et glycolipides membranaires, sont retrouvées en abondance dans les cellules cancéreuses. Cela entraîne une accumulation de sialoglycoconjugués à la surface cellulaire, puis un relargage exacerbé de ceux-ci dans les fluides organiques.

L'accumulation de charges négatives sur la partie externe de la membrane plasmique entraîne une répulsion des cellules entre elles, réduit l'adhésion cellulaire et augmente leur mobilité, multipliant ainsi le potentiel métastatique des cellules tumorales. Aussi, l'épaisseur plus importante de la couche de sialoglycane en surface gêne les interactions physiques avec les cellules du système immunitaire (comme les cellules natural Killer par exemple). (82)(83)

Les acides sialiques sont reconnus spécifiquement par un groupe important de molécules nommées lectines. Celles-ci, d'origine animale, végétale ou microbienne, présentent des spécificités de reconnaissance des acides sialiques, liées aux types de liaisons établies par ces derniers ainsi qu'au type de sucre sur lequel ils sont greffés.

Différentes lectines nommées *S. nigra* agglutinin (SNA) ont été identifiées dans différentes parties du sureau, principalement dans les fruits, les graines et l'écorce. Ces lectines sont les SNA-I, SNA-II et la nigrine b (de l'écorce), SNA-III = SNA-IVf et SNA-Vf = la nigrine f (des fruits), et chacune d'entre elles présente une structure légèrement différente qui conduit à une spécificité de sucre différente.

SNA-II et SNA-III (= SNA-IVf) sont tous deux considérés comme des lectines spécifiques du galactose et reconnaissant des acides sialiques formant des liaisons  $\alpha$ 2-6.

La nigrine f est une protéine inactivant les ribosomes (RIP) de type 2, constituée de deux chaînes polypeptidiques différentes liées par un pont disulfure : une chaîne A (ou chaîne active ayant une activité enzymatique équivalente à une RIP de type 1) et une chaîne B (lectine, ou chaîne de liaison capable de se lier aux glycanes des récepteurs présents à la

surface de la cellule). La chaîne B permet aux RIP de type 2 d'entrer dans la cellule animale, permettant à la chaîne A d'atteindre les ribosomes et de déclencher leur inactivation. La nigrine f présente une activité N-glycosidase sur le gros ARN du ribosome, l'empêchant de s'engager dans la synthèse des protéines (inhibition à l'étape de translocation de la traduction).

Les lectines de l'écorce, principalement la nigrine b, sont toxiques en raison de leur capacité à se lier à des cellules eucaryotes et à mettre fin à la synthèse des protéines. La nigrine b présente des similitudes structurelles et d'activité avec la ricine, mais s'est révélée moins toxique. (84)(85)

### **b) Utilisations des protéines de sureau inactivant les ribosomes dans une thérapie ciblée**

Au cours des trente dernières années, des RIP de types 1 et 2 ont été utilisées pour construire des médicaments expérimentaux ciblés, en particulier contre les cellules cancéreuses. Ces médicaments ont été construits chimiquement ou génétiquement et contiennent deux fragments, à savoir un fragment conducteur qui cible les cellules désirées et un fragment toxique, généralement une RIP. Les conjugués chimiques contiennent une toxine conjuguée à un anticorps ou à un ligand. Les médicaments génétiquement construits sont des protéines de fusion contenant deux types principaux de domaines, à savoir les domaines de ciblage et les domaines toxiques. Les médicaments dont le domaine de ciblage dérive d'anticorps sont appelés immunotoxines.

Ces médicaments ciblés ont été étudiés *in vitro* avec des cellules cancéreuses en culture et ont même été utilisés dans des essais cliniques pour cibler différentes tumeurs malignes. La ricine est la RIP la plus largement utilisée dans la construction de conjugués et d'immunotoxines pour cibler les cellules cancéreuses. Cependant, les RIP de sureau noir, notamment la nigrine b, présentent un avantage crucial par rapport à la ricine, en raison de leur toxicité plus faible (103 à 105 fois moins toxique que la ricine dans les cellules en culture et les souris) et leur action anti-ribosomale similaire. Cela en fait donc d'excellents candidats en tant que fractions toxiques dans la construction d'immunotoxines et de conjugués dirigés contre des cibles spécifiques. (85)

### **c) Utilisation des SNA comme biomarqueur**

L'hypersialylation est un événement majeur de la cancérogénèse. Les modifications biochimiques qui apparaissent au cours du développement cancéreux sont perceptibles dans les fluides organiques (sang, urine, salive). Ainsi, l'augmentation de l'activité de l'enzyme sialyltransférase et des taux d'acide sialique conduit à l'augmentation de la fixation des SNA, spécifiques des acides sialiques liés en  $\alpha 2-6$ .

Ces données suggèrent que la détermination quantitative du profil de liaison des agglutinines de *Sambucus nigra* pourrait potentiellement être utilisée comme marqueur de

sialylation dans la détection précoce, la reconnaissance et la surveillance du traitement de certains cancers (notamment les cancers de la bouche et du colon). (83)(86)

Enfin, une étude de 2017 identifie la lectine, Sambucus nigra agglutinine (SNA), comme présentant une sélectivité vis-à-vis du cancer de l'ovaire en raison de sa reconnaissance spécifique des acides sialiques liés en  $\alpha$ -2,6. Ce qui confirme le statut hypersialylé de la maladie. Cela induirait un dysfonctionnement mitochondrial causant une apoptose ciblée des cellules cancéreuses de l'ovaire. (87)

Les propriétés du sureau noir comme remède antigrippal ont été vérifiées et sont attribuées à ses actions immunomodulatrice et anti-oxydante. Cette action anti-oxydante peut permettre de lutter contre les maladies métaboliques chroniques et les maladies cardiovasculaires comme plusieurs études semblent le montrer.

A l'heure actuelle, les expérimentations sont encore trop peu nombreuses et insuffisantes surtout de manière *in vivo* chez l'homme. Il est important que d'autres études cliniques plus poussées se poursuivent, sur des échantillons de population humaine variés, afin de comprendre les mécanismes par lesquels le sureau noir pourrait représenter un nouveau moyen thérapeutique notamment dans les domaines du diabète et du cancer.

## **II – Toxicologie**

### **A – Effets indésirables**

Les données toxicologiques sur le sureau sont limitées. Néanmoins, l'utilisation traditionnelle a montré que les préparations à base de sureau peuvent être reconnues sans danger lorsqu'elles sont utilisées aux doses recommandées.

Des parties de plantes autres que les fleurs et les baies mûres seraient toxiques et ne devraient pas être ingérées, ni être présentes dans des préparations à base de plantes contenant du sureau (les feuilles, les tiges et l'écorce à cause des lectines).

Les baies de sureau contiennent des glycosides cyanogéniques (à savoir la sambunigrine) qui sont hydrolysés en acide cyanhydrique (HCN) dans le tractus gastro-intestinal.

De petites doses de ces glycosides n'entraînent généralement pas d'hospitalisation, mais peuvent provoquer des troubles gastriques, tels que nausées, vomissements et diarrhée, en particulier chez les enfants.

Une quantité inconnue de glycosides cyanogènes dans les fruits de sureau peut poser un risque lorsque des préparations médicinales de baies de sureau sont produites à la maison. Le HCN étant volatil, le traitement thermique des fruits est recommandé car il permet de

réduite la quantité d'acide cyanhydrique pouvant être libérée des graines. Les fruits peuvent être consommés sans danger lorsqu'ils sont mûrs, cuits ou séchés.

Cependant, un examen des recettes populaires du sureau indique que de nombreux produits maison n'incluent pas la chaleur et l'évaporation nécessaires pour atténuer ce risque. Les auteurs préviennent qu'une utilisation accrue de produits faits maison pourrait entraîner une prévalence accrue de troubles gastriques accompagnant des affections des voies respiratoires supérieures au sein de la population en général. (84)(88)

#### Toxicité de HCN et des végétaux cyanogènes

Si l'acide cyanhydrique est un poison violent, l'absorption par voie orale de plantes cyanogènes ne provoque pas obligatoirement une intoxication sévère. En effet, la zone de concentration dangereuse (0,5-3,5 mg/kg) ne peut être atteinte que par une ingestion importante et rapide de parties de plantes riches en hétérosides cyanogènes : dans le cas des fruits, leur pulpe ne contient pas d'hétérosides, dans celui des feuilles – généralement riches en hétérosides – elles ne sont souvent pas très appétentes. Il faut en plus que les hétérosides soient hydrolysés dans le tube digestif. Par ailleurs, il est connu que l'organisme humain a la capacité de détoxifier assez rapidement les cyanures en thiocyanates sous l'influence d'une thiosulfate sulfuretransférase (rhodanese) ; les thiocyanates ainsi formés sont éliminés par l'urine (30-60 mg/h).

L'intoxication massive se manifeste par des symptômes multiples consécutifs à l'anoxie cytotoxique provoquée par la combinaison des ions cyanure avec la cytochrome-oxydase : la réoxydation du cytochrome C est interrompue et l'oxygène moléculaire ne peut plus être utilisé par la cellule. Une modification du rythme respiratoire (accélération et amplification), des céphalées, des vertiges sont fréquemment observés pouvant aller jusqu'à des troubles de la conscience, puis un coma profond et une dépression respiratoire. Si la dose est assez faible pour ne pas entraîner une mort rapide, un traitement approprié doit être mis en œuvre très rapidement : lavage gastrique, oxygénothérapie, nitrite d'amyle, chélation des ions cyanure par l'hydroxycobalamine en perfusion et stimulation des processus de détoxification (thiosulfate de sodium). (19)

## **B – Précautions d'emploi et interactions**

Le sureau noir n'est pas recommandé chez les personnes allergiques ou hypersensibles aux plantes appartenant aux Adoxaceae ou aux Caprifoliaceae.(89)

En l'absence de données de sécurité relatives à l'utilisation chez les enfants, l'utilisation de fleurs de sureau n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 12 ans. (90)

Théoriquement, le sureau pourrait interférer avec un traitement immunosuppresseur en raison de son activité immunostimulante. (87)

## **C – Grossesse et allaitement**

La sécurité pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie. En l'absence de données suffisantes, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée en raison du risque potentiel de toxicité. (87)(90)

**QUATRIEME PARTIE :**  
**UTILISATIONS DE *Sambucus nigra* L.**

## I – Utilisations pharmaceutiques

Pour rappel, la liste des plantes médicinales de la Pharmacopée française XI<sup>ème</sup> édition comporte deux parties (91) : la LISTE A « Plantes médicinales utilisées traditionnellement » et la LISTE B « Plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu ».

*Sambucus nigra* L. appartient à la liste A des plantes médicinales de la Pharmacopée française XI<sup>ème</sup> édition. Les parties utilisées étant bien sûr la fleur et le fruit.

Remarque : le sureau noir est encore classé parmi les Caprifoliaceae et le sureau hièble appartient quant à lui à la liste B.

Le sureau noir est également retrouvé dans les monographies « Tisanes » : la fleur en infusion et le fruit en décoction ou infusion, et « Mélanges pour tisanes pour préparations officinales » de la Pharmacopée française.

En France, certaines indications thérapeutiques sont revendiquées dans les cahiers de l'Agence du médicament (1998) (20). Ainsi, les indications pour la fleur et la baie, sous forme de drogue pulvérisée, extraits aqueux ou hydro-alcooliques, sont les suivantes :

- Traditionnellement utilisé (par voie orale) pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive ;
- Traditionnellement utilisé (par voie orale) comme adjuvant des régimes amaigrissants ;
- Traditionnellement utilisé (par voie orale) pour favoriser l'élimination rénale d'eau.

A l'heure actuelle, seule la fleur de sureau noir figure à la 9<sup>ème</sup> édition de la Pharmacopée Européenne pour l'indication suivante : «Médicament traditionnel à base de plantes utilisé pour le soulagement des premiers symptômes du rhume. »

Les préparations de baies de sureau noir ont fait l'objet d'essais cliniques, mais les études cliniques publiées ne peuvent pas être considérées comme répondant aux critères requis pour un «usage médical bien établi» conformément à la directive 2001/83/CE.

Il manque des informations complètes sur l'utilisation traditionnelle avec une posologie spécifiée, de manière à établir une monographie qui réponde aux exigences d'utilisation à des fins médicales pendant au moins 30 ans (dont au moins 15 ans dans l'Union européenne) conformément à la directive 2004/24/CE.

Ainsi, sur la base des informations disponibles, une monographie communautaire du fruit de sureau noir ne peut pas être établie pour le moment.

Selon l'Agence Européenne du Médicament, les préparations à base de fleurs sèches de sureau noir et leurs posologies respectives sont :

- les tisanes : 2 à 5g de fleur sèche, 3 fois par jour,
- les extraits fluides (ration fleur sèche/extrait obtenu : 1/1. Solvant d'extraction : alcool à 25% v/v) : 3 à 5ml, 3 fois par jour,

- les teintures (ration fleur sèche/extrait obtenu : 1/5. Solvant d'extraction : alcool à 25% v/v) : 10 à 25ml, 3 fois par jour. (84)(90)

Actuellement, en France, il n'existe pas de phytomédicaments à base de sureau. Cette plante ne se retrouve que sous forme de compléments alimentaires.

## **A – Compléments alimentaires**

Depuis le 10 juin 2002, une directive européenne donne une définition précise des compléments alimentaires. Cette directive a été transposée en droit français en mars 2006. Les compléments alimentaires y sont définis comme « des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrées de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous formes de doses, à savoir gélules, pastilles, comprimés, pilules et autres formes similaires, ainsi que sachets de poudre, ampoules, flacons compte-gouttes et autres formes analogues de préparations liquides ou en poudres destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité » (92).

Le sureau noir se retrouve dans de nombreux compléments alimentaires dont quelques uns seront cités. Le fruit est présenté sous forme de jus séché (poudre), de jus ou de jus concentré. La fleur est présentée sous forme d'infusé ou bien de poudre.

En tant que compléments alimentaires, ces produits ne peuvent prétendre qu'à entretenir de bonnes fonctions physiologiques normales et non à restaurer, corriger ou modifier les dysfonctionnements des fonctions physiologiques, ceci relevant de la définition du médicament.

### **LABORATOIRE ARKOPHARMA (93)**

#### **ARKOKIDS® BIO CONFORT RESPIRATOIRE**

Il s'agit d'une solution buvable spécialement destinée aux enfants dès 1 an pour apaiser et adoucir les voies respiratoires, composée de 4 plantes issues de l'Agriculture Biologique : feuille de mélisse, racine de guimauve, feuille de plantain et fleur de sureau (10 ml contiennent 133 mg d'extrait de Sureau obtenu à partir de 532 mg de fleur)

La posologie est de 2 prises par jour (le matin après le petit déjeuner et avant le coucher) pendant 5 à 10 jours, renouvelable si besoin.

De 1 à 3 ans : 5 ml par prise, de 4 à 6 ans : 7,5 ml par prise, après 7 ans : 10 ml par prise.

#### **ARKOFLUIDES® DÉTOX BIO**

Il s'agit d'ampoules buvables composées de racine de Pissenlit, de jus concentré de baie de sureau, de jus de radis noir et de jus concentré de citron pour aider à détoxifier l'organisme, notamment lors de changements de saison ou avant un programme minceur.

Une ampoule contient 460 mg de jus concentré de baie de sureau.

Réservé à l'adulte et à l'adolescent de plus de 12 ans, la posologie est d'une ampoule par jour pendant 20 jours, renouvelable plusieurs fois dans l'année.

### **LABORATOIRE SYMPHONAT (94)**

La gamme se compose de trois sirops dont la fonction est de soutenir le système immunitaire.

- **SAMBUCOL® ORIGINAL** (15,2 g de fruit pour 40 ml de produit)
- **SAMBUCOL® KIDS** (3,8 g de fruit pour 20 ml de produit + vitamine C)
- **SAMBUCOL® IMMUNO FORTE** (15,2 g de fruit pour 40 ml de produit + vitamine C + zinc).



**Figure 35 : Sirop Sambucol® Original (94)**

### **LABORATOIRE PEDIKID (95)**

**PEDIKID® NEZ-GORGE** : Ce sirop réunit des actifs naturels pour apaiser et dégager les voies respiratoires dès les premiers signes. Le thym, la primevère et le tilleul apaisent la gorge. La mauve, le sureau noir et le gingembre améliorent le confort respiratoire. La vitamine C et le cuivre participent au fonctionnement du système immunitaire.

20 ml de sirop contiennent 245 mg d'extrait de fleurs de sureau noir.

La posologie est de 1 à 2 cuillères à café par jour, le matin de préférence, renouvelable plusieurs fois dans l'année si nécessaire.

### **LABORATOIRE PILEJE (96)**

Ce laboratoire fabrique ses extraits de plantes en France selon un procédé d'extraction particulier et breveté permettant d'obtenir un profil moléculaire plus riche et une meilleure assimilation des principes actifs. Le procédé comprend sept phases :

- La sélection de plantes fraîches ;
- La congélation dans les 24 heures pour éviter la dégradation de la plante puis envoi vers la France dans l'Ariège ;
- Le cryobroyage pour optimiser l'extraction des actifs ;

- La lixiviation qui consiste en une extraction progressive des principes actifs de la plante en fonction de leur affinité avec l'eau ou l'alcool, à l'aide de solutions hydro-alcooliques de titre alcoolique croissant ;

- Le recueil des extraits (mélange plante + eau + alcool) ;

- L'évaporation sous vide de l'alcool permettant d'éviter le chauffage de la solution qui dégraderait les composés de la plante ;

- La standardisation qui incorpore le concentré de plantes dans les différentes formes galéniques en assurant une teneur constante et stable en principes actifs.

L'ajout de glycérine d'origine végétale aux extraits permet d'obtenir des matières premières destinées à l'élaboration de préparations magistrales prescrites par les médecins (EPS : Extrait de Plantes fraîches Standardisé).

L'ajout de fibre d'acacia, certifiée biologique, aux extraits permet la fabrication de comprimés et de gélules. Ces dernières ont la certification agriculture biologique.

**PHYTOSTANDARD SUREAU®** (boîte de 20 gélules végétales) Ce complément alimentaire aide à renforcer l'organisme face aux maux de l'hiver. Pour deux gélules, la teneur en extrait Phytostandard® de baies de sureau est de 770 mg. La posologie est de 1 à 2 gélules par jour, pendant 10 à 20 jours.

**AZEOL SPRAY®** Ce spray buccal est un complément alimentaire à base de miel, d'extrait de sauge, d'extrait de sureau (fleurs) et de zinc. Il est utilisé pour adoucir la gorge et participer à un fonctionnement normal du système immunitaire.

**BIANE ENFANT®** Il s'agit d'un sirop composé d'extraits de propolis et de sureau (baies), de fibres, de zinc, de vitamines C et D pour aider à stimuler les défenses immunitaires.

#### **LABORATOIRES PIERRE FABRE/NATURACTIVE (97)**

**GELULES DE SUREAU :** boîte de 30 gélules. Pour stimuler le système immunitaire et augmenter la résistance aux agressions hivernales. La posologie est de 2 à 4 gélules par jour (soit 200 à 400 mg d'extrait sec de baies de sureau par jour) pour les adultes et enfants à partir de 12 ans.

**ACTIV 4®** dès 3 ans, **ACTIV 4 PROTECT®**, **ACTIV 4 RENFORT®** : contiennent un extrait de sureau associé à des probiotiques (*Lactobacillus rhamnosus*), des vitamines et des minéraux pour stimuler les défenses immunitaires.

**DUAL aux essences®** contient un extrait de sureau pour stimuler le système immunitaire et cinq huiles essentielles (menthe poivrée, girofle, thym, lavande officinale et cannelle de Ceylan) pour le bon fonctionnement du système respiratoire.

Le **LABORATOIRE LADRÔME** (98) fabrique un sirop à base de baies (20%) et fleurs (10%) de sureau, certifié Ecocert, et utilisé pour aider le système immunitaire lors de refroidissements. La posologie est d'une cuillère à soupe 2 à 3 fois par jour, pure ou diluée dans un peu d'eau ou de jus de fruits, pour les adultes et enfants à partir de 6 ans.

Le **LABORATOIRE VITAFLORE** (99) commercialise des paquets de 40 g de fleurs de sureau, des **infusions minceur détox** contenant des baies de sureau et des **infusions confort respiratoire** contenant des baies et des fleurs de sureau.

Le **LABORATOIRE HERBALGEM** (100) commercialise des produits à base de :

- Bourgeons de sureau (**extrait de bourgeons frais de sureau noir, STOMAGEM®**) pour aider la digestion, pour une meilleure vidange gastrique ;
- Baies de sureau (**SIROP RESPIRATION®, SIROP REFROIDISSEMENTS®, SIROP DES CHANTRES®**) pour dégager les voies respiratoires, apaiser la gorge irritée ou les cordes vocales fragilisées ;
- Jeunes feuilles de sureau (**SIHOUSEVE®, TRANSIGEM®**) pour améliorer le transit intestinal perturbé ou ralenti et diminuer les gonflements et ballonnements indésirables.



**Figure 36** : Extrait de bourgeons frais de sureau noir (100)

## **B – Homéopathie**

Le sureau noir possède une monographie dans la Pharmacopée française pour les préparations homéopathiques. La teinture mère de sureau noir est préparée à partir de sommités fleuries fraîches à la teneur en éthanol de 45% v/v. Il doit y avoir au minimum 0,060% m/m de flavonoïdes totaux, exprimés en rutine.

Le **LABORATOIRE BOIRON** commercialise la souche *Sambucus nigra* sous forme de granules en tubes et doses. Elle appartient à la liste des 1163 médicaments homéopathiques remboursables en unitaires. (101)

Les principales indications cliniques sont :

- Coryzas avec obstruction nasale : *Sambucus nigra* 5CH, cinq granules 2 à 6 fois par jour, pendant quatre jours
- Laryngites striduleuses avec aggravation nocturne : *Sambucus nigra* 7 ou 9CH, cinq granules 3 à 10 fois par jour, pendant deux jours
- Asthme avec aggravation nocturne lorsque les crises s'accompagnent d'une obstruction nasale et d'une toux rauque : *Sambucus nigra* 9CH, cinq granules matin et soir pendant un mois
- Coqueluche : *Sambucus nigra* 5CH, cinq granules 3 fois par jour, répéter la prise à chaque quinte, pendant quinze jours. (102)

Les pâtes de réglisse au Sambucus® (101) sont des pâtes à sucer utilisées dans le traitement symptomatique de la toux rauque et de l'enrouement. Réservées à l'adulte et à l'enfant à partir de 6 ans, la posologie est de 5 pâtes à sucer par jour pour les adultes, et de 3 pâtes à sucer par jour pour les enfants.



**Figure 37** : Pâtes de réglisse au Sambucus® (101)

Le **LABORATOIRE LEHNING** (103) utilise du sureau noir dans ses produits **ARNICA COMPLEXE N°1®** (*Sambucus nigra* 3DH) et **SANTAHERBA®** (*Sambucus nigra* TM).

A l'officine, il est intéressant de conseiller des compléments alimentaires à base de sureau noir pour des personnes cherchant à renforcer leur immunité, en choisissant la forme la plus adaptée à l'âge du patient. Ils peuvent être utilisés en prévention ou en curatif, par exemple en période hivernale ou lors d'un épisode de fatigue qui a tendance à rendre plus sensible aux agents pathogènes.

## **II – Utilisations industrielles et artisanales (3)**

### **A - Colorants alimentaires**

Le jus de sureau noir est un excellent colorant alimentaire. A l'heure actuelle, en France, la majeure partie de sa production est destinée à l'élaboration de colorants pour l'industrie agroalimentaire.

De ce jus, on extrait le concentré qui sert à fabriquer les encres alimentaires entrant dans la composition des estampilles utilisées pour identifier les quartiers de viande en boucherie.

Le fruit mûr frais ou congelé sert à la production d'anthocyanes utilisées comme colorants violacés (E163) dans les yaourts ou les sirops.

### **B - Colorants textiles**

Les principes tinctoriaux contenus dans le sureau sont nombreux. Toutes les parties de la plante peuvent être utilisées en teinture végétale mais c'est bien sûr avec les baies que les résultats sont les plus impressionnants. En effet sont obtenus des mauves, violets, gris bleu, bleu ardoise ou lavande selon le mordantage utilisé (étape préalable à la teinture végétale, nécessaire pour que la teinture se fixe et résiste aux lavages et à la lumière).

Les Gaulois, les Slaves et d'autres civilisations ont utilisé le sureau noir pour teindre leurs étoffes et peindre.

### **C - Usages domestiques du bois de sureau**

Les Amérindiens utilisaient les longues tiges droites et creuses qu'ils choisissaient au printemps pour en faire des flèches.

En Europe, la fabrication des pipes se faisait dans le bois de sureau.

Les botanistes se servent au laboratoire de la moelle de sureau pour y inclure les pièces à couper très finement pour leurs observations au microscope.

Des instruments tels que les sifflets, pipeaux ou flûtes peuvent être fabriqués à partir de bois de sureau.

Le bufadou, ou bouffadou, est un soufflet rudimentaire mais efficace qui permet d'attiser les braises du foyer.



**Figure 38** : Flûte sculptée dans du bois de sureau (104)



**Figure 39** : Utilisation du bufadou (105)

## **D - Usage culinaire**

Des dizaines de recettes et quelques centaines de variantes locales témoignent de l'intérêt culinaire du sureau noir. Les fleurs et les fruits parfument ou colorent confitures, gelées, beignets, liqueurs, sirops, tisanes ou encore limonades.



**Figure 40** : Beignets de fleurs de sureau noir (106)



**Figure 41** : Sirop de baies de sureau noir (107)

Le sureau noir est une plante médicinale qui relève également du statut de complément alimentaire. Aussi bien la fleur que le fruit bénéficient de ces deux statuts. Les constats de leur efficacité reposent principalement encore aujourd'hui sur la tradition. Leur utilisation majeure est la même : la stimulation des défenses immunitaires. Enfin, les baies sont aussi très utiles pour les besoins de l'industrie des colorants alimentaires.

## CONCLUSION

Le sureau noir est un arbuste très répandu, commun dans toute la France, et également présent dans quasiment toute l'Europe, l'Asie Mineure, le Caucase, la Sibérie occidentale et l'Afrique du Nord.

L'usage traditionnel du sureau noir à des fins médicinales remonte loin dans le temps, à plus de deux millénaires. De nombreuses propriétés médicinales telles que laxatives, diurétiques, sudorifiques et bien d'autres encore lui ont été attribuées. Depuis la fin des années 1960, la fleur de sureau constitue la partie de la plante la plus citée à des fins thérapeutiques. En effet, bien que la fleur et le fruit du sureau noir appartiennent à la liste A des plantes médicinales de la Pharmacopée française XI<sup>ème</sup> édition, seule la fleur de sureau noir figure à la Pharmacopée Européenne pour l'indication: «Médicament traditionnel à base de plantes utilisé pour le soulagement des premiers symptômes du rhume. »

Le sureau noir a fait l'objet de nombreuses études *in vitro* et *in vivo* chez l'animal et chez l'homme ayant montré de multiples activités pharmacologiques dans divers domaines médicaux, telles que des propriétés anti-inflammatoire, anti-infectieuse, antidépressive, anticancéreuse, diurétique et anti-diabétique. Ses propriétés sont notamment dues à sa richesse en polyphénols, principalement des anthocyanes qui sont des composés anti-oxydants puissants.

Actuellement, le sureau est l'une des plantes médicinales les plus utilisées au monde. Les compléments alimentaires existants sont surtout employés comme stimulants du système immunitaire et comme diurétiques dans les régimes amaigrissants, et cet usage s'appuie sur la tradition. Il est important de reconnaître en pharmacologie une activité pour soutenir l'utilisation traditionnelle. Ainsi, des études plus poussées établissant des relations entre les composants chimiques, leur pharmacologie et les différentes propriétés de cette plante doivent être menées. Les applications dans les domaines du diabète et du cancer sont intéressantes. Le sureau noir est une plante possédant des perspectives prometteuses.

## BIBLIOGRAPHIE

1. DUPONT F., GUIGNARD J.-L. *Botanique : Les familles de plantes*. Paris, éditions Elsevier Masson (16<sup>ème</sup> édition), 2015, 336 p.
2. BOTINEAU M., *Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs*. Paris, éditions Lavoisier TEC&DOC, 2010, 1336 p.
3. BERTRAND B., *Sous la protection du sureau*. Editions de Terran, 2015, 152 p.
4. <http://jardinsdesante.blogspot.fr/2015/05/sureau-noir.html> (Consulté en mars 2016)
5. [http://www.herbierimages.be/index\\_fichiers/adoxaceae.html](http://www.herbierimages.be/index_fichiers/adoxaceae.html) (Consulté en octobre 2016)
6. <http://www.catalogueoflife.org/annual-checklist/2016/browse/tree/id/92542644214ea622bc03811577a6f184> (Consulté en octobre 2016)
7. FOURNIER P.-V., *30 plantes utiles : Herbes, arbres, plantes alimentaires : leur histoire, leurs vertus*. Editions Omnibus, 2015, 208 p.
8. <http://www.biodiversitylibrary.org/item/104530#page/527/mode/1up> (Consulté en octobre 2016)
9. [http://www.afd.be/~fdp\\_bio/index.php?rub=fiches-genre&idg=179#](http://www.afd.be/~fdp_bio/index.php?rub=fiches-genre&idg=179#) (Consulté en octobre 2016)
10. [http://www.afd.be/~fdp\\_bio/index.php?rub=fiches-espece&ide=219#](http://www.afd.be/~fdp_bio/index.php?rub=fiches-espece&ide=219#) (Consulté en octobre 2016)
11. FLEURENTIN J., *Les plantes qui nous soignent, Traditions et thérapeutique*. Rennes, éditions Ouest-France, 2007, 189 p.
12. <http://biologie.ens-lyon.fr/ressources/Biodiversite/Documents/la-plante-du-mois/le-sureau-noir/> (Consulté en mars 2016)
13. <http://cap.chru-lille.fr/GP/magazines/93326.html> (Consulté en mars 2016)
14. <http://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-75811-synthese> (Consulté en octobre 2016)
15. [http://www.afd.be/~fdp\\_bio/index.php?rub=fiches-espece&ide=220](http://www.afd.be/~fdp_bio/index.php?rub=fiches-espece&ide=220) (Consulté en octobre 2016)

16. BOTINEAU M., *Guide des plantes à fruits charnus comestibles et toxiques*. Paris, éditions Lavoisier TEC& DOC, 2015, 336 p.
17. BADO A., Cours de botanique de 6<sup>ème</sup> année, *Reconnaissance de plantes toxiques*. Faculté de pharmacie de Bordeaux, 2013-2014.
18. [https://www.agrireseau.net/agriculturebiologique/documents/guide\\_pfnl\\_vf\\_oct\\_protege.pdf](https://www.agrireseau.net/agriculturebiologique/documents/guide_pfnl_vf_oct_protege.pdf) (Consulté en mars 2016)
19. BRUNETON J., *Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales*. Editions TEC&DOC (4<sup>ème</sup> édition), 2009, 1268 p.
20. WICHTL M., ANTON R., *Plantes thérapeutiques : Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique*. Editions TEC&DOC (3<sup>ème</sup> édition), 1999, 633 p.
21. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_HMPC\\_assessment\\_report/2013/04/WC500142245.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2013/04/WC500142245.pdf) (Consulté en mars 2016)
22. COLOMBANI D., Cours de pharmacognosie de 3<sup>ème</sup> année, Faculté de pharmacie de Bordeaux, 2010-2011.
23. KONG J.-M., CHIA L.-S., GOH N.-K., et al. *Analysis and biological activities of anthocyanins*. *Phytochemistry*, 2003, 64(5), 923-933.
24. KONG J.-M., CHIA L.-S., GOH N.-K., et al. *Corrigendum to "Analysis and biological activities of anthocyanins."* *Phytochemistry*, 69(9), 2008, 1939-1940.
25. TURTURICĂ M., OANCEA A.-M., RÂPEANU G., BAHRIM G. *Anthocyanins : Naturally occurring fruit pigments with functional properties*. *Annals of the University Dunarea De Jos of Galati. Fascicle VI : Food Technology*, 2015, 39(1), 9-24.
26. VEBERIC R., JAKOPIC J., STAMPAR F., SCHMITZER V. *European elderberry (Sambucus nigra L.) rich in sugars, organic acids, anthocyanins and selected polyphenols*. *Food Chemistry*, 2009, 114(2), 511-515.
27. MCGHIE T., WALTON M., DUTHIE G. *The bioavailability and absorption of anthocyanins : Towards a better understanding*. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2007, 51(6), 702-713.
28. FERRARS R., CZANK C., ZHANG Q., et al. *The pharmacokinetics of anthocyanins and their metabolites in humans*. *British Journal of Pharmacology*, 2014, 171(13), 3268-3282.

29. MILBURY P., CAO G., PRIOR R., BLUMBERG J. *Bioavailability of elderberry anthocyanins*. *Mechanisms of Ageing and Development*, 2002, 123(8), 997-1006.
30. [https://rse.naturactive.fr/?field\\_gamme\\_tid=All&field\\_actifs\\_tid=26&field\\_produits\\_tid=All](https://rse.naturactive.fr/?field_gamme_tid=All&field_actifs_tid=26&field_produits_tid=All) (Consulté en novembre 2016)
31. ISOREZ G. *Contribution à la chimie des flavonoïdes : Accès à des analogues de pigments du vin rouge*. Thèse Doctorat, Strasbourg I, 2007.
32. TABART J. *Optimisation et caractérisation d'un extrait de cassis riche en antioxydants utilisable comme complément alimentaire et étude de ses effets sur la vasorelaxation dépendante de l'endothélium*. Thèse Doctorat, Liège, 2010-2011.
33. VRIELYNCK L. *Structures et propriétés spectroscopiques de la flavone, de la 3 hydroxy- et de la 5 hydroxy-flavone : Etude des liaisons hydrogène intra- et inter-moléculaires*. Thèse Doctorat, Lille, 1996.
34. BEYE C., TOUNKARA L., SECK M., et al. *Opportunités pour la valorisation des végétaux riches en anthocyanes comme sources de colorants alimentaires (synthèse bibliographique)*. *Biotechnologie, Agronomie, Société et Environnement*, 2015, 19(4), 392-401.
35. SCHMITZER V., VEBERIC R., STAMPAR F. *European elderberry (Sambucus Nigra L.) and American Elderberry (Sambucus Canadensis L.) : Botanical, chemical and health properties of flowers, berries and their products*. *Berries : Properties, Consumption and Nutrition*, 2012, 127-148.
36. DIVIS P., PORIZKA J., VESPALCOVA M., et al. *Elemental composition of fruits from different Black elder (Sambucus nigra L.) cultivars grown in the Czech Republic*. *Journal of Elementology*, 2015, 20(3): 549-557.
37. ACHAT S. *Polyphénols de l'alimentation : extraction, pouvoir antioxydant et interactions avec des ions métalliques*. Thèse Doctorat, Avignon, 2013.
38. BRØNNUM-HANSEN K., HONORÉ HANSEN S. *High-performance liquid chromatographic separation of anthocyanins of Sambucus nigra L.* *Journal of Chromatography A*, 1983, 262(C), 385-392.
39. SHAHIDI F., NACZK M. *Phenolics in Food and Nutraceuticals*. Editions CRC Press, 2004, 576 p.

40. COLLOT V., Cours de pharmacognosie : *Les flavonoïdes*. Université de Caen, 2014.
41. ANDERSEN O., MARKHAM K. *Flavonoids : Chemistry, Biochemistry and Applications*. Editions CRC Press, 2005, 1256 p.
42. VERCAUTEREN J., Cours de pharmacognosie, Université Montpellier 1, 2011-2012.
43. SENICA M., STAMPAR F., VEBERIC R., MIKULIC-PETKOVSEK M. *Processed elderberry (Sambucus nigra L.) products : A beneficial or harmful food alternative ?* LWT - Food Science and Technology, 2016, 72, 182-188.
44. HOLLMAN P., ARTS I., LINDSAY D, CLIFFORD M. *Flavonols, flavones and flavanols – nature, occurrence and dietary burden*. Journal of the Science of Food and Agriculture, 2000, 80(7), 1081-1093.
45. MLADENKA P., RIHA M., MARTIN J, et al. *Fruit extracts of 10 varieties of elderberry (Sambucus nigra L.) interact differently with iron and copper*. Phytochemistry Letters, 2016, 18, 232-238.
46. BADAL S., DELGODA R. *Pharmacognosy - fundamentals, applications and strategies*. Editions Academic Press, 2016, 738 p.
47. DAMME E., ROY S., BARRE A., et al. *The major elderberry (Sambucus nigra L.) fruit protein is a lectin derived from a truncated type 2 ribosome-inactivating protein*. Plant Journal, 1997, 12(6), 1251-1260.
48. JANEWAY C., TRAVERS P., WALPORT M., SHLOMCHIK M. *Immunobiology : The immune system in health and disease : fifth edition*. Editions Garland Science, 2001, 884 p.
49. BARAK V., HALPERIN T., KALICKMAN I. *The effect of Sambucol, a black elderberry-based, natural product, on the production of human cytokines: I. Inflammatory cytokines*. European Cytokine Network, 2001, 12(2), 290-296.
50. BARSETT H., ASLAKSEN T., GILDHYAL P. et al. *Comparison of carbohydrate structures and immunomodulating properties of extracts from berries and flowers of Sambucus nigra L.* European Journal of Medicinal Plants, 2012, 2(3): 216-229.
51. THOMAS V. *Information et prise en charge du patient dans le cadre de la vaccination anti-grippale : rôle du pharmacien à l'officine*. Thèse Pharmacie, Lorraine, 2014.

52. Site de l'institut Pasteur [https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/grippe?emkfid=EMF-22701181460-k--77618669180-b-s&gclid=Cj0KCQiAzKnjBRDPArisAKxfTRC4IB6ednH5XmCgIkM\\_7391J0PFAQw1Orgo4EOHQ3gX\\_MLVomHa7JcaApVQEALw\\_wcB](https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/grippe?emkfid=EMF-22701181460-k--77618669180-b-s&gclid=Cj0KCQiAzKnjBRDPArisAKxfTRC4IB6ednH5XmCgIkM_7391J0PFAQw1Orgo4EOHQ3gX_MLVomHa7JcaApVQEALw_wcB) (Consulté en février 2019)
53. LAGATHU G, COLIMON R. *Grippe : vaccination, prophylaxie et traitement par les antiviraux*. Médecine Thérapeutique, 2010, 16(4):357–73.
54. ZAKAY-RONES Z., VARSANO N., ZLOTNIK M., et al. *Inhibition of several strains of influenza virus in vitro and reduction of symptoms by an elderberry extract (Sambucus nigra L.) during an outbreak of influenza B Panama*. Journal of Alternative and Complementary Medicine. 1995, 1(4):361-369.
55. ZAKAY-RONES Z., THOM E., WOLLAN T., WADSTEIN J. *Randomized Study of the Efficacy and Safety of Oral Elderberry Extract in the Treatment of Influenza A and B Virus Infections*. Journal of International Medical Research, 2004, 32(2), 132-140.
56. KONG F. *Pilot clinical study on a proprietary elderberry extract : Efficacy in addressing influenza symptoms*. Online : Journal of Pharmacol Pharmacokinetics, 2009, 5. 32-43.
57. KINOSHITA E., HAYASHI K., KATAYAMA H., et al. *Anti-Influenza Virus Effects of Elderberry Juice and Its Fractions*. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 2012, 76(9), 1633-1638.
58. ROSCHEK B., FINK R., MCMICHAEL M., et al. *Elderberry flavonoids bind to and prevent H1N1 infection in vitro*. Phytochemistry, 2009, 70(10), 1255-1261.
59. CHEN C., ZUCKERMAN D., BRANTLEY S., et al. (2014). *Sambucus nigra extracts inhibit infectious bronchitis virus at an early point during replication*. BMC Veterinary Research, 2014, 10(1), 24.
60. KRAWITZ C., MRAHELL M., STEIN M, et al. *Inhibitory activity of a standardized elderberry liquid extract against clinically-relevant human respiratory bacterial pathogens and influenza A and B viruses*. BMC Complementary and Alternative Medicine, 2011, Med 25: 11–16
61. MOHAMMADSADEGHI S., MALEKPOUR A., ZAHEDI S., ESKANDARI F. *The antimicrobial activity of elderberry (Sambucus nigra L.) extract against gram positive bacteria, gram negative bacteria and yeast*. Research Journal of Applied Sciences, 2013, 8. 240-243.
62. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/infections-nosocomiales> (Consulté en février 2019)

63. DELATTRE J., BEAUDEUX J.L., BONNEFONT-ROUSSELON D. *Radicaux libres et stress oxydant : aspects biologiques et pathologiques*. Editions TEC & DOC, Paris, 2005.
64. HO G. Bioactive compounds in flowers and fruits of *Sambucus nigra* L. Thèse Doctorat, Oslo, Norvège, 2017.
65. DAI J., MUMPER R. *Plant phenolics: Extraction, analysis and their antioxidant and anticancer properties*. *Molecules* (Basel, Switzerland), 2010, 15(10), 7313-52.
66. DENEV P., CIZ M., AMBROZOVA G., et al. *Solid-phase extraction of berries' anthocyanins and evaluation of their antioxidative properties*. *Food Chemistry*, 2010, 123(4), 1055-1061.
67. DAWIDOWICZ A., WIANOWSKA D., BARANIAK B. *The antioxidant properties of alcoholic extracts from Sambucus nigra L. (antioxidant properties of extracts)*. *LWT - Food Science and Technology*, 2006, 39(3), 308-315.
68. VIAPIANA A., WESOLOWSKI M. *The Phenolic Contents and Antioxidant Activities of Infusions of Sambucus nigra L.* *Plant Foods for Human Nutrition*, 2017, 72(1), 82-87.
69. MIKULIC-PETKOVSEK M., SAMOTICHA J., ELER K., et al. *Traditional elderflower beverages: A rich source of phenolic compounds with high antioxidant activity*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2015, 63(5), 1477-1487.
70. YODIM K., MARTIN A., JOSEPH J. Incorporation of the elderberry anthocyanins by endothelial cells increases protection against oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, 2000, 29(1), 51-60.
71. ABUJA P., MURKOVIC M., PFANNHAUSER W. *Antioxidant and Prooxidant Activities of Elderberry (Sambucus nigra L.) Extract in Low-Density Lipoprotein Oxidation*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1998, 46(10), 4091-4096.
72. OLEJNIK A., OLKOWICZ M., KOWALSKA K., et al. *Gastrointestinal digested Sambucus nigra L. fruit extract protects in vitro cultured human colon cells against oxidative stress*. *Food Chemistry*, 2016, 197(Pt A), 648-657.
73. HO G., KASE E., WANGENSTEEN H., BARSETT H. *Phenolic Elderberry Extracts, Anthocyanins, Procyanidins, and Metabolites Influence Glucose and Fatty Acid Uptake in Human Skeletal Muscle Cells*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2017, 65(13), 2677-2685.

74. GRAY A., ABDEL-WAHAB Y., FLATT P. *The traditional plant treatment, Sambucus nigra (elder), exhibits insulin-like and insulin-releasing actions in vitro*. The Journal of Nutrition, 2000, 130(1), 15-20.
75. CIOCOIU M., MIRON A., MARES L., et al. *The effects of Sambucus nigra polyphenols on oxidative stress and metabolic disorders in experimental diabetes mellitus*. Journal of Physiology and Biochemistry, 2009, 65 (3), 297-304.
76. SALVADOR A., KROL E., LEMOS V., et al. *Effect of Elderberry (Sambucus nigra L.) Extract Supplementation in STZ-Induced Diabetic Rats Fed with a High-Fat Diet*. International Journal of Molecular Sciences, 2016, 18(1), 13.
77. RAAFAT K., EL-LAKANY A. *Acute and subchronic in-vivo effects of Ferula hermonis L. and Sambucus nigra L. and their potential active isolates in a diabetic mouse model of neuropathic pain*. BMC Complementary and Alternative Medicine, 2015, 15(1), 257.
78. <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/complications-diabete/neuropathie> (Consulté en mars 2019)
79. WRIGHT C., VAN-BUREN L., KRONER C., KONING M. *Herbal medicines as diuretics: A review of the scientific evidence*. Journal of Ethnopharmacology, 2007, 114(1), 1-31.
80. BEAUX D., FLEURENTIN J., MORTIER F. *Effect of extracts of Orthosiphon stamineus benth, Hieracium pilosella L., Sambucus nigra L. and Arctostaphylos uva-ursi (L.) spreng. in rats*. Phytotherapy Research, 1999, 13(3), 222-225.
81. MAHMOUDI M., EBRAHIMZADEH M., DOOSHAN A., et al. *Antidepressant activities of Sambucus ebulus and Sambucus nigra*. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2014, 18, 3350-3353.
82. AMMAR Z. *Caractérisation de l'interaction entre les trypanosomes africains et les cellules endothéliales : activation, inflammation et rôle des trans-sialidases*. Thèse Doctorat, Bordeaux, 2013.
83. HENNEVIN F. *Le prélèvement salivaire : un outil de dépistage des carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures ?* Thèse Doctorat, Lille, 2018.
84. Agence Européenne du Médicament (EMA) *Assessment report on Sambucus nigra L., fructus EMA/HMPC/44208/2012*

85. TEJERO J., JIMENEZ P., QUINTO E., et al. *Elderberries: A source of ribosome-inactivating proteins with lectin activity*. *Molecules* (Basel, Switzerland), 2015, 20(2), 2364-2387.
86. RECCHI M.-A. *Utilisation de la Multiplex RT-PCR pour l'étude de l'expression des sialyltransférases humaines : application aux cancers épithéliaux*. Thèse Doctorat, Lille, 1998.
87. CHOWDHURY S., RAY U., CHATTERJEE B., ROY S. *Targeted apoptosis in ovarian cancer cells through mitochondrial dysfunction in response to Sambucus nigra agglutinin*. *Cell Death & Disease*, 2017, 8(5), E2762.
88. HAWKINS J., BAKER C., CHERRY L., DUNNE E. *Black elderberry (Sambucus nigra) supplementation effectively treats upper respiratory symptoms: A meta-analysis of randomized, controlled clinical trials*. *Complementary Therapies in Medicine*, 2019, 42, 361-365.
89. PORTER R., BODE R. *A Review of the Antiviral Properties of Black Elder (Sambucus nigra L.) Products*. *Phytotherapy Research*, 2017, 31(4), 533-554.
90. Agence Européenne du médicament (EMA) *Assessment report on Sambucus nigra L., flos EMA/HMPC/611504/2016*
91. Pharmacopée française XIème édition, 2010.
92. <http://www.legifrance.gouv.fr/> (Consulté en avril 2019)
93. <https://www.arkopharma.com/fr-FR> (Consulté en avril 2019)
94. <https://www.synphonat.fr/> (Consulté en avril 2019)
95. <https://www.pediakid.com/fr/> (Consulté en avril 2019)
96. <https://www.pileje.fr/> (Consulté en avril 2019)
97. <https://www.naturactive.fr/> (Consulté en avril 2019)
98. <https://www.ladrome.bio/> (Consulté en avril 2019)
99. <http://www.vitaflor.fr/8-les-tisanes> (Consulté en avril 2019)
100. <https://www.herbalgem.com/fr/accueil> (Consulté en avril 2019)

101. <https://boiron-pro.fr> (Consulté en avril 2019)
102. DEMARQUE D., JOUANNY J., POITEVIN B., SAINT-JEAN Y. *Pharmacologie et matière médicale homéopathique*. Edition CEDH, 2009, 976 p.
103. <https://www.lehning.com/fr> (Consulté en avril 2019)
104. <https://blog.doitgarden.ch/fr/flute-en-bois-de-sureau/> (Consulté en avril 2019)
105. <http://www.bouffadou.fr/index.html> (Consulté en avril 2019)
106. <https://lamaisondusureau.com> (Consulté en avril 2019)
107. <https://www.touraineterredhistoire.fr/2016/08/13/le-sureau-dans-tous-ses-%C3%A9tats/> (Consulté en avril 2019)
108. <http://permaforet.blogspot.fr/2015/04/le-biotope-du-sureau-noir-et-de.html#more> (Consulté en avril 2019)
109. [https://fr.wikipedia.org/wiki/Sambucus\\_ebulus](https://fr.wikipedia.org/wiki/Sambucus_ebulus) (Consulté en avril 2019)
110. [https://fr.wikipedia.org/wiki/Sambucus\\_nigra](https://fr.wikipedia.org/wiki/Sambucus_nigra)

## ANNEXE

Monographie de *Sambucus nigra* L. pour préparations homéopathiques (Pharmacopée française XI<sup>ème</sup> édition)

### SUREAU NOIR POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES

### SAMBUCUS NIGRA POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES

*Sambucus nigra* ad praeparationes homoeopathicas

#### DÉFINITION

Sommité fleurie, fraîche, de *Sambucus nigra* L.

#### CARACTÈRES

Caractères macroscopiques décrits en identification.

#### IDENTIFICATION

Sommité fleurie comprenant l'inflorescence, en large corymbe composé, pouvant atteindre 20 cm de diamètre, et l'extrémité de la tige, verte, d'une longueur d'environ 10 cm. Corymbe comprenant généralement 5 branches se ramifiant chacune en 3 rameaux secondaires, portant chacun deux fleurs. Fleur pédonculée, d'un diamètre de 5 mm environ, munie de 3 petites bractées. Calice gamosépale, vert, comprenant 5 dents étalées. Corolle soudée en tube à la base, blanche, à 5 lobes largement ovales. Cinq étamines à filets soudés au tube de la corolle. Anthères libres, jaunes, alternant avec les lobes des pétales. Ovaire infère, à 3 loges. Style court, à 3 stigmates obtus. Fleurs du centre du corymbe actinomorphes, celles du pourtour souvent dissymétriques, le pétale externe étant plus développé.

#### ESSAI

**Éléments étrangers** (2.8.2) : au maximum 5 pour cent dont moins de 2 pour cent de tiges recouvertes de suber.

**Perte à la dessiccation** (2.8.32) : au minimum à 75,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h, sur 5,0 g de drogue finement découpée.

***Sambucus ebulus***. La présence de pédoncules rougeâtres et d'étamines à filets rougeâtres signale une falsification par *Sambucus ebulus* L.

## SOUCHE

### DÉFINITION

Teinture mère de sureau noir préparée à la teneur en éthanol de 45 pour cent V/V, à partir de la sommité fleurie, fraîche, de *Sambucus nigra* L., selon la technique générale de préparation des teintures mères (voir la monographie *Préparations homéopathiques (1038)* et la Précision complémentaire de l'Autorité française de Pharmacopée).

**Teneur** : au minimum 0,060 pour cent *m/m* de flavonoïdes totaux, exprimés en rutine ( $C_{27}H_{30}O_{16} \cdot 3H_2O$  ;  $M_r$  665).

### CARACTÈRES

**Aspect** : liquide brun ambré.

### IDENTIFICATION

Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai Teinture mère de *Sambucus ebulus*.

**Résultats** : Voir ci-dessous la séquence des bandes fluorescentes présentes dans les chromatogrammes obtenus avec la solution témoin et la solution à examiner. Par ailleurs, d'autres bandes fluorescentes de faible intensité peuvent être présentes dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

| Haut de la plaque                          |  |
|--|--|
| -----                                      | Une bande bleu-vert                        |
| Isoquercitroside : une bande orangée       | Une bande orangée (isoquercitroside) ----- |
| Acide chlorogénique : une bande bleu clair | Une bande bleu clair (acide chlorogénique) |
| Rutine : une bande orangée                 | Une bande orangée (rutine)                 |
| -----                                      | -----                                      |
| <b>Solution témoin</b>                     | <b>Solution à examiner</b>                 |

### ESSAI

#### Teinture mère de *Sambucus ebulus*.

**Solution à examiner**. Teinture mère.

**Solution témoin**. Dissolvez 1 mg d'acide chlorogénique R, 2,5 mg d'isoquercitroside R et 2,5 mg de rutine R dans 10 mL de méthanol R.

**Plaque** : plaque au gel de silice pour CCM R.

**Phase mobile :** *acide formique anhydre R, eau R, méthyléthylcétone R, acétate d'éthyle R* (10:10:30:50 V/V/V/V).

**Dépôt :** 10 µL, en bandes.

**Développement :** sur un parcours de 15 cm.

**Séchage :** à l'air.

**Détection :** pulvérisez une solution de *diphénylborate d'aminoéthanol R* à 10 g/L dans le *méthanol R*. Pulvérisez ensuite une solution de *macrogol 400 R* à 50 g/L dans le *méthanol R*. Laissez sécher la plaque à l'air pendant 30 min environ. Examinez en lumière ultraviolette à 365 nm.

**Résultats :** la présence d'une bande rose dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, située au-dessous de la bande due à la rutine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin, signale une falsification par la teinture de *Sambucus ebulus L.*

**Éthanol (2.9.10) :** 40 pour cent V/V à 50 pour cent V/V.

**Résidu sec (2.8.16) :** au minimum 2,2 pour cent m/m.

## DOSAGE

Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (2.2.25).

**Solution mère.** Dans une fiole jaugée, introduisez 5,000 g de teinture et complétez à 50,0 mL avec un mélange de 10 volumes de *méthanol R* et de 100 volumes d'*acide acétique glacial R*.

**Solution à examiner.** Dans une fiole jaugée, introduisez 2,0 mL de solution mère et 25,0 mL d'une solution contenant 25,0 g/L d'*acide borique R* et 20,0 g/L d'*acide oxalique R* dans l'*acide formique anhydre R* puis complétez à 50,0 mL avec l'*acide acétique glacial R*.

**Liquide de compensation.** Dans une fiole jaugée, introduisez 2,0 mL de solution mère et 25,0 mL d'*acide formique anhydre R* puis complétez à 50,0 mL avec l'*acide acétique glacial R*.

**Solution témoin mère.** Dans une fiole jaugée, dissolvez 4,0 mg de *rutine R* dans un mélange de 10 volumes de *méthanol R* et de 100 volumes d'*acide acétique glacial R*, et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

**Solution témoin.** Dans une fiole jaugée, introduisez 4,0 mL de solution témoin mère et 25,0 mL d'une solution contenant 25,0 g/L d'*acide borique R* et 20,0 g/L d'*acide oxalique R* dans l'*acide formique anhydre R* puis complétez à 50,0 mL avec l'*acide acétique glacial R*.

**Liquide de compensation du témoin.** Dans une fiole jaugée, introduisez 4,0 mL de solution témoin mère et 25,0 mL d'*acide formique anhydre R* puis complétez à 50,0 mL avec l'*acide acétique glacial R*.

Quarante minutes après l'ajout du dernier réactif, mesurez l'absorbance à 425 nm de la solution à examiner et de la solution témoin, par comparaison aux liquides de compensation.

Calculez la teneur pour cent  $m/m$  en flavonoïdes totaux, exprimés en rutine, à l'aide de l'expression :

$$\frac{A_1 \times m_2 \times p \times 2}{m_1 \times A_2}$$

$A_1$  = absorbance de la solution à examiner,

$A_2$  = absorbance de la solution témoin,

$m_1$  = masse de la prise d'essai de teinture mère, en grammes,

$m_2$  = masse de la prise d'essai de rutine, en grammes.

$p$  = teneur pour cent en rutine dans la *rutine R*.

## SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

**RABETOKOTANY ANDREA – Le sureau noir : une plante traditionnelle et contemporaine.**

**Th. D. Pharmacie : Bordeaux/2019 ; n° 57**

**Résumé :**

*Sambucus nigra* L. ou sureau noir est un arbuste de la famille des Adoxaceae. Il est commun dans toute la France, et est également présent dans quasiment toute l'Europe, l'Asie Mineure, le Caucase, la Sibérie occidentale et l'Afrique du Nord. Les fleurs de couleur blanc légèrement crème sont disposées en cymes corymbiformes à cinq ramifications. Le fruit est une baie à 3 graines, de couleur noir luisant à maturité.

Depuis des milliers d'années, le sureau noir est utilisé pour ses propriétés médicinales notamment laxatives, diurétiques et sudorifiques. La fleur et le fruit du sureau noir appartiennent à la liste A des plantes médicinales de la Pharmacopée française XI<sup>ème</sup> édition. Ils se retrouvent dans des compléments alimentaires qui sont surtout employés afin de stimuler le système immunitaire et comme diurétiques dans les régimes amaigrissants.

Le sureau noir est très riche en polyphénols, surtout en anthocyanes, ce qui lui confère ses propriétés bien établies comme anti-inflammatoire et anti-infectieux. Des études plus importantes doivent être menées chez l'homme et sur un échantillon de population plus étendu, notamment dans les domaines du diabète et du cancer, offrant ainsi au sureau noir de nouvelles perspectives d'utilisation thérapeutique.

**Mots clés :** *Sambucus nigra* L., sureau noir, anthocyanosides, grippe, stimulant du système immunitaire

**Black elderberry : a traditional and contemporary plant**

**Abstract :**

*Sambucus nigra* L. or black elder is a shrub of the family Adoxaceae. It is common throughout France, and is also present in almost all Europe, Asia Minor, Caucasus, Western Siberia and North Africa. The slightly creamy white flowers are arranged in corymbiform cymes with five branches. The fruit is a 3-seeded berry, shiny black when ripe.

For thousands of years, the elderberry is used for its medicinal properties including laxatives, diuretic and sudorific. The flower and the fruit of the black elderberry belong to the list A of medicinal plants of the French Pharmacopoeia XI<sup>th</sup> edition. They are found in dietary supplements that are mainly used to stimulate the immune system and as diuretics in diets.

Elderberry is very rich in polyphenols, especially anthocyanins, which gives it its well-established anti-inflammatory and anti-infective properties. Larger studies need to be conducted in humans and a larger sample of the population, particularly in the areas of diabetes and cancer, providing the black elder with new potential for therapeutic use.

**Keywords :** *Sambucus nigra* L., black elderberry, anthocyanins, influenza, immune system stimulant

Laboratoire de Pharmacognosie - Case 80

UFR des Sciences Pharmaceutiques

Université de Bordeaux

146, Rue Léo Saignat

33 076 Bordeaux Cedex