



**HAL**  
open science

## Le cynorhodon : aujourd'hui et demain

Géraldine Baconnier

► **To cite this version:**

Géraldine Baconnier. Le cynorhodon : aujourd'hui et demain. Sciences pharmaceutiques. 2008.  
dumas-01171230

**HAL Id: dumas-01171230**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01171230v1>**

Submitted on 3 Jul 2015

**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.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



Ex 2

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2008

N° 7043

**LE CYNORHODON : AUJOURD'HUI ET DEMAIN**

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

GERALDINE BACONNIER

Née le 03 décembre 1982

A Tournon-sur-Rhône

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE\*

Le : 10 décembre 2008

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président et directeur de thèse : M<sup>me</sup> A.M. MARIOTTE, Professeur

Membres

M<sup>me</sup> C. GROSSET, Maître de conférences

M<sup>me</sup> C. ARNAUDON, Docteur en pharmacie

*La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2008

N°

**LE CYNORHODON : AUJOURD'HUI ET DEMAIN**

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

GERALDINE BACONNIER

Née le 03 décembre 1982

A Tournon-sur-Rhône

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE\*

Le : 10 décembre 2008

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président et directeur de thèse : M<sup>me</sup> A.M. MARIOTTE, Professeur

Membres

M<sup>me</sup> C. GROSSET, Maître de conférences

M<sup>me</sup> C. ARNAUDON, Docteur en pharmacie

*La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT  
Vice -Doyen : Mme Edwige NICOLLE

Année 2007-2008

**PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE**

<b>BAKRI</b>	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (GRNR)
<b>BURMEISTER</b>	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I)
<b>CALOP</b>	Jean	Pharmacie Clinique (CHU)
<b>DANEL</b>	Vincent	SAMU-SMUR et Toxicologie (CHU)
<b>DECOUT</b>	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
<b>DROUET</b>	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie (U.V.H.C.I)
<b>FAVIER</b>	Alain	Biochimie (L.C.I.B / CHU)
<b>GODIN-RIBUOT</b>	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
<b>GRILLOT</b>	Renée	Parasitologie - Mycologie Médicale (Directeur UFR et CHU)
<b>MARIOTTE</b>	Anne-Marie	Pharmacognosie (D.P.M.)
<b>PEYRIN</b>	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>RIBUOT</b>	Christophe	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
<b>ROUSSEL</b>	Anne-Marie	Biochimie (L.B.F.A)
<b>WOUESSIDJEW</b>	Denis	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M.)

**PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)**

<b>CHAMPON</b>	Bernard	Pharmacie Clinique (CHU)
<b>RIEU</b>	Isabelle	Qualitologie (CHU)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
GRNR : Groupe de Recherche sur les Nouveaux Radio pharmaceutiques  
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée GRILLOT**  
Vice -Doyen : Mme Edwige NICOLLE

**Année 2007-2008**

**MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE**

<b>ALDEBERT</b>	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M)
<b>ALLENET</b>	Benoît	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG / CHU)
<b>BATANDIER</b>	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
<b>BOUMENDJEL</b>	Ahcène	Pharmacognosie (D.P.M.)
<b>BRETON</b>	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B)
<b>BUDAYOVA SPANO</b>	Monika	Biophysique Structurale (U.V.H.C.I)
<b>CHOISNARD</b>	Luc	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M)
<b>COLLE</b>	Pierre Emmanuel	Anglais
<b>DELETRAZ-DELPORTE</b>	Martine	Droit Pharmaceutique Economie Santé
<b>DEMEILLIERS</b>	Christine	Biochimie (N.V.M.C)
<b>DESIRE</b>	Jérôme	Chimie Bio- organique (D.P.M.)
<b>DURMORT-MEUNIER</b>	Claire	Microbiologie (I.B.S.)
<b>ESNAULT</b>	Danielle	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>FAURE</b>	Patrice	Biochimie (HP2 / CHU)
<b>GEZE</b>	Annabelle	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M.)
<b>GERMI</b>	Raphaële	Microbiologie (I.V.H.C.I. / CHU)
<b>GILLY</b>	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
<b>GROSSET</b>	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>HININGER-FAVIER</b>	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
<b>JOYEUX-FAURE</b>	Marie	Physiologie -Pharmacologie (HP2)
<b>KRIVOBOK</b>	Serge	Botanique (L.C.B.M)
<b>MOUHAMADOU</b>	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
<b>MORAND</b>	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
<b>MELO DE LIMA</b>	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
<b>NICOLLE</b>	Edwige	Chimie Organique (D.P.M.)
<b>PINEL</b>	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (CIB / CHU)
<b>RACHIDI</b>	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
<b>RAVEL</b>	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>RAVELET</b>	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>SEVE</b>	Michel	Biotechnologie (CHU / CRI IAB)
<b>SOUARD</b>	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
<b>TARBOURIECH</b>	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
<b>VANHAVERBEKE</b>	Cécile	Chimie Bio- organique (D.P.M.)
<b>VILLET</b>	Annick	Chimie Analytique (D.P.M.)

## ENSEIGNANTS ANGLAIS

FITE Andrée

GOUBIER Laurence

## POSTES D'ATER

½ ATER	RECHOUM Yassine	Immunologie
½ ATER	MESSAI Radja	Mathématiques
½ ATER	GLADE Nicolas	Biophysique
1 ATER	KHALEF Nawale	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Précédés Pharmaceutiques
1 ATER	NZENGUE Yves	Biologie cellulaire
1 ATER	PEUCHMAUR Marine	Chimie Organique

## PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

ROUTABOUL

Christel

Chimie Inorganique (D.P.M.)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogénèse et Ontogénèse »

IBS : Institut de Biologie Structurale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

NVMC : Nutrition, Vieillesse, Maladies Cardiovasculaires

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

## ~ Remerciements ~

J'adresse mes très sincères remerciements à Madame Anne-Marie Mariotte, directrice de thèse et présidente du jury, pour sa disponibilité et ses conseils qui m'ont permis d'avancer dans ce travail.

Je remercie Madame Catherine Grosset et Madame Claude Arnaudon d'avoir accepté d'évaluer ce travail ainsi que pour leur participation au jury de thèse.

Je remercie également les différents laboratoires pour tous les renseignements qu'ils m'ont fournis : le laboratoire Médiflor du groupe Merck, le laboratoire Boiron, le laboratoire Arkopharma, et le laboratoire Plantes et Médecines du groupe Pierre Fabre.

Enfin, je remercie tous mes proches, parents, famille, amis, pour leur soutien et leurs encouragements tout au long de ce travail.



## ~ Sommaire ~

<b>Table des illustrations</b>	5
<b>Liste des annexes et abréviations</b>	7
<b>Introduction</b>	9
<b>1. Botanique</b>	10
<u>1.1. Place de <i>Rosa canina L.</i> dans la systématique</u>	10
<u>1.2. Famille des Rosacées</u>	10
<u>1.3. Genre <i>Rosa</i></u>	11
<u>1.4. Description de <i>Rosa canina L.</i></u>	12
<i>1.4.1. Généralités</i>	12
<i>1.4.2. Appareil végétatif</i>	13
<i>1.4.3. Inflorescence</i>	13
<i>1.4.4. Appareil reproducteur</i>	16
<i>1.4.5. Fruit</i>	16
<i>1.4.6. Culture</i>	17
<u>1.5. Place dans la Pharmacopée européenne</u>	18
<i>1.5.1. Caractères macroscopiques</i>	18
<i>1.5.2. Caractères microscopiques</i>	19

<b>2. Chimie</b>	20
<u>2.1. Les composés polyphénoliques</u>	20
2.1.1. <i>Flavonoïdes</i>	20
2.1.1.1. Dans la pulpe	20
2.1.1.2. Dans les akènes	21
2.1.2. <i>Catéchines</i>	21
2.1.3. <i>Procyanidols</i>	22
2.1.4. <i>Autres composés phénoliques</i>	23
2.1.5. <i>Evaluation quantitative des polyphénols</i>	24
<u>2.2. Les caroténoïdes</u>	25
2.2.1. <i>Carotènes</i>	25
2.2.2. <i>Xanthophylles</i>	25
<u>2.3. Vitamines</u>	26
2.3.1. <i>Vitamine C</i>	26
2.3.2. <i>Autres vitamines</i>	28
<u>2.4. Acides gras et dérivés</u>	29
2.4.1. <i>Acides gras</i>	29
2.4.2. <i>Le GOPO</i>	29
<u>2.5. Autres</u>	31
2.5.1. <i>Minéraux</i>	31
2.5.2. <i>Sucres, acides...</i>	32
<u>2.6. Composition de compléments alimentaires</u>	32
2.6.1. <i>Litozine<sup>®</sup></i>	32
2.6.2. <i>Elusanes<sup>®</sup> cynorhodon</i>	33

<b>3. Pharmacologie</b>	34
<u>3.1. Effet anti-inflammatoire et anti-nociceptif</u>	34
3.1.1. <i>Tests in vitro sur le chimiotactisme des polymorphonucléaires</i>	34
3.1.2. <i>Tests in vivo</i>	35
3.1.3. <i>Tests in vitro sur les cyclo-oxygénases</i>	36
<u>3.2. Effet anti-oxydant</u>	38
<u>3.3. Effet anti-obésité</u>	41
<u>3.4. Effet anti-ulcérogène</u>	42
<u>3.5. Autres effets potentiels</u>	43
3.5.1. <i>Effet hépatoprotecteur</i>	43
3.5.2. <i>Effet anti-complément</i>	44
3.5.3. <i>Effet inhibiteur enzymatique</i>	45
<b>4. Etudes cliniques</b>	46
<u>4.1. Généralités sur l'arthrose</u>	46
4.1.1. <i>Définition</i>	46
4.1.2. <i>Quelques chiffres</i>	46
4.1.3. <i>Localisations</i>	47
4.1.4. <i>Facteurs de risque</i>	48
4.1.5. <i>Caractéristiques</i>	49
4.1.6. <i>Symptômes</i>	51
4.1.7. <i>Traitements</i>	53
<u>4.2. Résultats des études</u>	54

<b>5. Utilisations</b>	61
<u>5.1. Utilisations traditionnelles</u>	61
5.1.1. <i>Grâce à la vitamine C</i>	61
5.1.1.1. En France	61
5.1.1.2. En Allemagne	62
5.1.1.3. En Turquie	62
5.1.2. <i>Autres</i>	63
5.1.2.1. En France	63
5.1.2.2. En Allemagne	64
5.1.2.3. En Turquie	64
<u>5.2. Utilisations selon les essais cliniques</u>	67
<u>5.3. Autres utilisations de l'églantier</u>	68
5.3.1. <i>Homéopathie</i>	68
5.3.2. <i>Fleurs de Bach</i>	68
5.3.3. <i>Gemmothérapie</i>	69
5.3.4. <i>Alimentation</i>	70
<b>Conclusion</b>	72
<b>Bibliographie</b>	74
<b>Annexes</b>	82
<b>Serment des apothicaires</b>	91

## ~ Tables des illustrations ~

### Liste des tableaux

- Tableau 1 place de *Rosa canina L.* dans la systématique
- Tableau 2 composition de la poudre de cynorhodons Litozine®
- Tableau 3 concentrations inhibitrices 50 (IC<sub>50</sub>) observées pour chaque ROS selon la substance antioxydante testée.
- Tableau 4 caractéristiques de l'étude de Winther *et al* (1999)
- Tableau 5 caractéristiques de l'étude de Kharazmi et Winther (1999)
- Tableau 6 caractéristiques de l'étude de Warholm *et al* (2003)
- Tableau 7 caractéristiques de l'étude de Rein *et al* (2004)
- Tableau 8 caractéristiques de l'étude de Winther *et al* (2005)
- Tableau 9 indications du cynorhodon en Allemagne
- Tableau 10 indications du cynorhodon selon la médecine traditionnelle turque
- Tableau 11 valeurs nutritionnelles de Litozine®

### Liste des figures

- Figure 1 buisson d'églantier avec fruits. Marc Bourgois, [www.floranet.org](http://www.floranet.org)
- Figure 2 bédégar - Tournon-sur-Rhône – 2007
- Figure 3 fleurs d'églantier. En haut : fleur ouverte. Au milieu : un bouton et une fleur fanée (début de la formation du fruit). En bas : un bouton de fleur montrant la position de l'ovaire, sous l'insertion des pièces florales. Roger Prat, Michèle Mosiniak et Véronique Vonarx, [www.snv.jussieu.fr/bmedia/Fruits/cynorrhodon.htm](http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/Fruits/cynorrhodon.htm)
- Figure 4 cynorhodons encore verts. Marc Bourgois, [www.floranet.org](http://www.floranet.org)

- Figure 5 cynorhodons mûrs. Marc Bourgois, [www.floronet.org](http://www.floronet.org)
- Figure 6 Coupe longitudinale d'un cynorhodon mûr. La paroi rouge de ce fruit est en fait la paroi du réceptacle creux (le conceptacle). Les restes des pièces florales sont observables en haut, à l'opposé du pédoncule. A l'intérieur, on observe les nombreux akènes libres entre eux et poilus (poil à gratter). Roger Prat, Michèle Mosiniak, Véronique Vonarx, [www.snv.jussieu.fr/bmedia/Fruits/cynorrhodon.htm](http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/Fruits/cynorrhodon.htm)
- Figure 7 drogue sèche : fruit charnu ovoïde, chagriné, orangé à rouge brun légèrement brillant. Marc Bourgois, [www.floronet.org](http://www.floronet.org)
- Figure 8 structure de la (+) catéchine
- Figure 9 structure de la (-) épicatechine
- Figure 10 structure des procyanidols B1, B2, B3 et B4
- Figure 11 structure du GOPO
- Figure 12 processus d'isolation du GOPO à partir de cynorhodons
- Figure 13 fréquence de l'arthrose radiologique dans la tranche d'âge 65-75 ans, tous sexes confondus <sup>(98)</sup>
- Figure 14 comparaison articulation saine - articulation arthrosique <sup>(60)</sup>
- Figure 15 modifications radiologiques liées à l'arthrose <sup>(98)</sup>

## ~ Liste des annexes ~

Composition du milieu de culture MEM (minimal essential medium)

Structures chimiques des différents principes actifs du cynorhodon

## ~ Abréviations ~

CCM	chromatographie couche mince
COX	cyclo-oxygénase
CPG	chromatographie phase gazeuse
fMLP	N-formyl-méthionyl-leucyl-phénylalanine (facteur chimio-attractant, stimulant des PMN)
LC	chromatographie liquide
D-GalN	D-galactosamine (toxique hépatique)
DPPH	diphényl picryl hydrazyl
DMSO	diméthylsulfoxyde
HE	huile essentielle
HV	huile végétale
HOCl	acide hypochloreux
HPLC	chromatographie liquide haute performance
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	peroxyde d'hydrogène
IC <sub>50</sub>	concentration inhibitrice 50 (concentration d'un composé inhibant 50% de l'effet étudié)
ID <sub>50</sub>	dose inhibitrice 50
IL <sub>12</sub>	interleukine 12

IP	intra-péritonéal
IR	infra-rouge
LPS	lipopolysaccharide (stimulant les PMN)
MEM	minimal essential medium
MS	spectrométrie de masse
ND	non déterminé
NO	monoxyde d'azote
O <sub>2</sub> <sup>°-</sup>	anion superoxyde
PCR	protéine C réactive (marqueur de l'inflammation)
PGE1	prostaglandine E1
PMA	phorbol 12-myristate 13-acétate (ester de phorbol stimulant les PMN)
PMN	polymorphonucléaire neutrophile (famille de leucocytes)
RMN	résonance magnétique nucléaire
ROS	espèces réactives oxygénées
TNF $\alpha$	tumor necrosis factor $\alpha$
TPA	12-O-tetradecanoylphorbol 13-acétate (équivalent du PMA)
UV	ultra-violet
ZAS	zymosan activated serum (facteur chimio-attractant, stimulant les PMN)



## ~ Introduction ~

*Rosa canina L.*, églantier de la famille des Rosacées, est un arbuste reconnaissable par ses épines, ses fleurs ou églantines, et son fruit : le cynorhodon. Il porte souvent sur ses rameaux des galles, excroissances chevelues dues à un insecte et traditionnellement employées comme vermifuges.

Outre ses vertus ornementales, cet arbuste est le plus souvent utilisé comme porte-greffe. Il est aussi exploité pour ses fruits. En effet, leur richesse en vitamine C les rend particulièrement intéressants en cas de rhumes ou de fatigue générale.

Récemment, des études cliniques ont mis en évidence un effet bénéfique du cynorhodon dans l'arthrose. C'est pourquoi il m'a semblé intéressant de faire une mise au point bibliographique sur cette plante bien connue. Il s'avère que de nouvelles perspectives s'ouvrent quant à l'utilisation du cynorhodon.

Après quelques rappels concernant les caractéristiques botaniques de l'églantier, nous nous intéresserons à la composition chimique du fruit ainsi qu'aux propriétés pharmacologiques qui en découlent.

Une attention particulière sera accordée à l'arthrose et aux essais cliniques évaluant l'activité du cynorhodon dans cette pathologie.

Enfin, différentes utilisations du fruit, traditionnelles ou plus récentes, seront évoquées en France et à l'étranger.



## 1. Botanique

### 1.1. Place de *Rosa canina* L. dans la systématique<sup>(103, 100, 41, 94)</sup>

Embranchement	Spermaphytes
Sous-embranchement	Angiospermes
Classe	Dicotylédones
Sous-classe	Dialypétales
Série	Caliciflores
Ordre	Rosales
Famille	Rosacées
Genre	<i>Rosa</i>
Espèce	<i>Rosa canina</i> L.

Tableau 1 : place de *Rosa canina* L. dans la systématique (cours de botanique, 4<sup>ème</sup> année)

Synonymes : églantier vrai, rosier sauvage, rosier des chiens, rosier des haies (guide des arbres et arbustes, 2003).

Etymologie : *Rosa canina*, en latin, signifie rose de chien ; il en est de même pour cynorhodon qui vient du grec *kunos*, chien et *rhodon*, rose. Ce nom fait référence aux propriétés des racines qui étaient autrefois considérées comme un remède contre la rage.

Eglantier vient du latin *aquilentum* : qui a des piquants ; de *acus* : pointe, aiguille (www.passeportsante.net).

### 1.2. Famille des Rosacées<sup>(64, 62, 103)</sup>

Les Rosacées constituent une importante famille, remarquable par le nombre et la diversité de ses représentants (plus de 3000 espèces). Elles sont particulièrement abondantes dans les régions tempérées de l'hémisphère Nord (Dupont et Guignard, 2007).

Appareil végétatif :

- souvent épineuses, elles comprennent aussi bien des plantes herbacées (fraisiers) que des espèces ligneuses : arbustes (rosiers, framboisiers) et arbres (cerisiers, pêchers)
- les feuilles sont généralement alternes, de simples et non dentées à composées. Elles sont toujours stipulées mais à limbe variable.

Appareil reproducteur :

- les fleurs régulières sont disposées en grappes ou en formes dérivées de la grappe (épi, corymbe). Leur formule est  $5S + 5P + n\ 5E + 5C$  ou  $nC$ . Les sépales sont parfois doublés d'un calicule. La corolle est rosacée : les cinq pétales à onglet court et limbe élargit sont disposés en rosace. Un réceptacle floral est présent ; il est formé d'une coupe (ou conceptacle) et d'un gynophore portant les carpelles, qui sont indépendants. L'androcée est formé d'un grand nombre d'étamines (environ quarante chez les cerisiers, cent chez les rosiers)
- plusieurs types de fruits sont observés : akènes (fraise, cynorhodon) chez les Rosacées multi-carpellées, drupes (cerise, pêche) ou follicules (Spirée) chez les Rosacées pauci-carpellées.

A cette famille appartiennent de nombreux arbres fruitiers (abricotiers, poiriers, pommiers...), d'où l'intérêt alimentaire des Rosacées. Elles sont aussi utilisées dans un but ornemental : rosier, cotoneaster, pyracantha... Sans oublier les vertus médicinales de certaines d'entre elles comme l'aubépine ou la reine des prés.

### 1.3. Genre *Rosa* <sup>(73, 56)</sup>

Ce genre regroupe les églantiers et les rosiers, c'est-à-dire des plantes ligneuses, avec des aiguillons droits ou crochus.

Les feuilles sont composées, pennées, et comptent de trois à onze folioles finement dentées. Des stipules adhèrent au pétiole.

Les fleurs à corolle rosacée sont blanches ou colorées, solitaires ou en corymbes. Sous les pétales se trouve le réceptacle, sorte de bouteille contenant les carpelles.

Ce réceptacle devenu charnu constitue le faux fruit ou cynorhodon. De forme ovale, sa couleur varie de l'orange au rouge mais il peut être plus foncé voire même noirâtre. Il contient les vrais fruits, les akènes, fruits secs indéhiscent.

Les espèces se différencient selon si les aiguillons sont droits ou crochus, si les folioles sont peu ou fortement dentées, avec ou sans poils, si les sépales sont presque entiers ou très divisés. Exemples :

- *Rosa spinosissima* L. ou rosier très épineux, à aiguillons droits et épais, folioles à dents simples et sans poils
- *Rosa tomentosa* Sm. ou rosier tomentueux, à aiguillons droits et grêles, folioles à dents denticulées, poilues
- *Rosa arvensis* Huds. ou rosier des champs, à aiguillons crochus, sépales presque entiers, folioles sans poils
- *Rosa rubiginosa* L. ou rosier rouillé, à aiguillons crochus, sépales très divisés, folioles à dents denticulées, poilues.

#### 1.4. Description de *Rosa canina* L.

##### *1.4.1. Généralités* <sup>(76, 41, 58, 78)</sup>

L'églantier est un arbuste épineux atteignant un à trois mètres de hauteur.

Il est originaire d'Europe, d'Asie occidentale et d'Afrique du Nord. La plante a été acclimatée dans la partie Est de l'Amérique du Nord.

Il est très commun jusqu'à 1600 mètres, en plaine et basse montagne. On le trouve dans les haies, les taillis, les broussailles, les terrains incultes, les bois, les bordures de chemins, de champs et de rivières...

#### 1.4.2. *Appareil végétatif*<sup>(76, 41, 63, 58)</sup>

La tige est souple, souvent arquée, et épineuse : elle porte de nombreux aiguillons, forts et crochus. Les tiges florifères n'ont pas d'épine.

Les rameaux portent souvent des galles appelées bédégars, formant des excroissances chevelues. Des cynips, insectes de la famille des Cynipidés, pondent leurs œufs dans la tige, provoquant ainsi cette galle qui permet aux larves de se développer.

Les feuilles sont composées, imparipennées, et caduques. Elles comprennent cinq à sept folioles ovales ou elliptiques, de nervation pennée et à bords dentés. Ces folioles mesurent entre deux et quatre centimètres de long, sont de couleur vert ou bleuté et généralement glabres. Des stipules sont présentes à la base du pétiole.

#### 1.4.3. *Inflorescence*<sup>(76, 41, 63, 58, 52, 48)</sup>

Le calice compte cinq sépales verts bordés d'appendices allongés. Ils se rabattent sur le fruit ou tombent avant sa maturité (caducs).

La corolle est formée de cinq pétales libres (dialypétale), en forme de cœur, et de couleur rose ou blanchâtre.

La fleur, ou églantine, est actinomorphe. Elle mesure entre quatre et cinq centimètres de diamètre. Elle est hermaphrodite, solitaire ou disposée en corymbes.

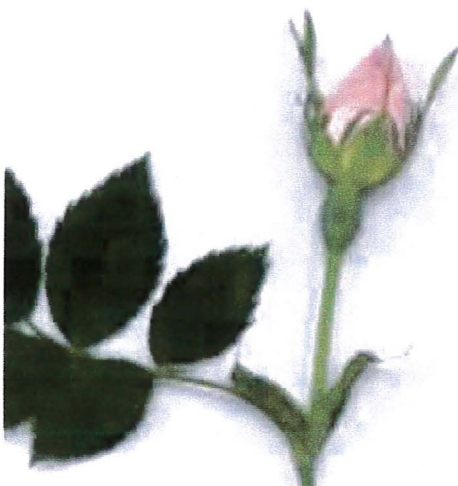
La floraison a lieu de mai à juillet.



**Figure 1 : buisson d'églantier avec fruits**  
Marc Bourgois, [www.floranet.org](http://www.floranet.org)



**Figure 2 : bédégar - Tournon-sur-Rhône – 2007**



**Figure 3 : fleurs d'églantier**

**En haut : fleur ouverte**

**Au milieu : un bouton et une fleur fanée (début de la formation du fruit)**

**En bas : un bouton de fleur montrant la position de l'ovaire, sous l'insertion des pièces florales**

**Roger Prat, Michèle Mosiniak et Véronique Vonarx,**  
[www.snv.jussieu.fr/bmedia/Fruits/cynorrhodon.htm](http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/Fruits/cynorrhodon.htm)

#### 1.4.4. *Appareil reproducteur* <sup>(76, 41, 63, 103)</sup>

L'androcée est constitué de nombreuses étamines jaunes. Le réceptacle floral est creusé en forme d'urne qui contient les carpelles velus. Les nombreux styles sont libres, non soudés en colonne.

#### 1.4.5. *Fruit* <sup>(76, 41, 63, 78, 87, 95, 33)</sup>

Le cynorhodon, que l'on appelle couramment fruit de l'églantier, est en fait un faux fruit. Il est formé par la transformation du réceptacle floral en une urne charnue qui renferme les véritables fruits : des akènes.

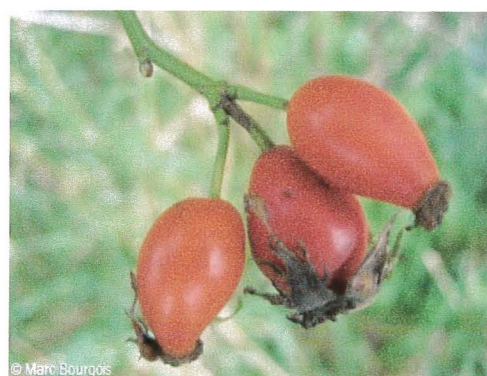
Appelés à tort « graines », ces akènes mesurent environ cinq millimètres de long et trois millimètres d'épaisseur, sont durs, pointus, de couleur jaune-brun, et hérissés de poils irritants. Ces derniers constituent le fameux « poil à gratter » et sont à l'origine du nom vernaculaire « gratte-cul ».

De couleur rouge ou orangé et de forme ovoïde, le cynorhodon mesure de 1 à 2 centimètres de longueur et de 0,5 à 1,5 centimètres de largeur. Il est lisse et luisant. Son poids varie entre 1,25 et 3,25 grammes ; les akènes représentent 29% du poids total.

La récolte se fait dès l'automne ou après les premières gelées qui ramollissent les fruits.



**Figure 4 : cynorhodons encore verts**  
Marc Bourgois, [www.floronet.org](http://www.floronet.org)



**Figure 5 : cynorhodons mûrs**  
Marc Bourgois, [www.floronet.org](http://www.floronet.org)



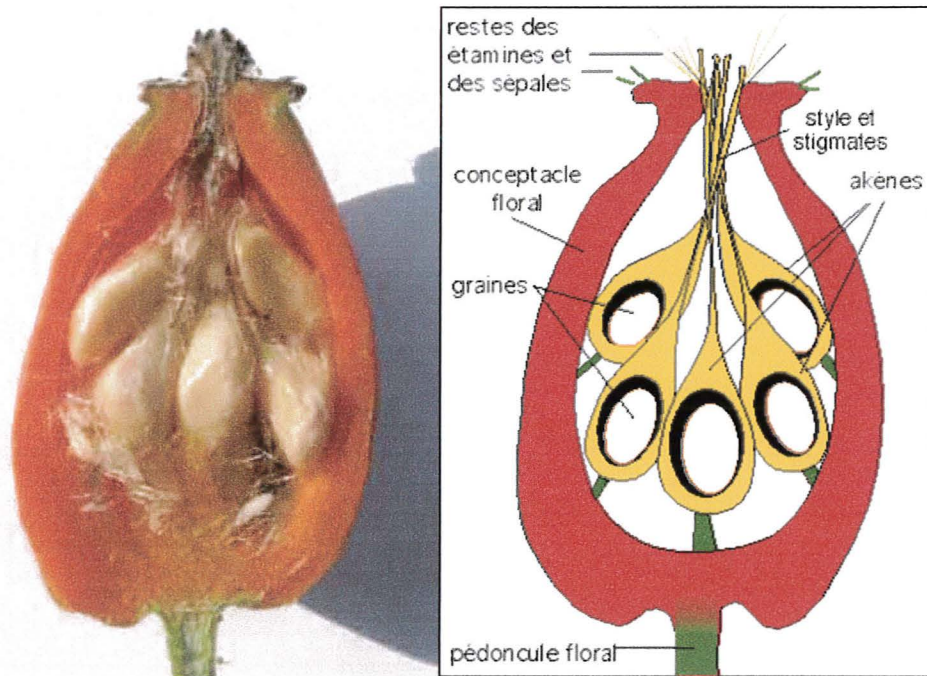


Figure 6 : Coupe longitudinale d'un cynorhodon mûr. La paroi rouge de ce fruit est en fait la paroi du réceptacle creux (le conceptacle). Les restes des pièces florales sont observables en haut, à l'opposé du pédoncule. A l'intérieur, on observe les nombreux akènes libres entre eux et poilus (poil à gratter).

Roger Prat, Michèle Mosiniak, Véronique Vonarx,  
[www.snv.jussieu.fr/bmedia/Fruits/cynorrhodon.htm](http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/Fruits/cynorrhodon.htm)

#### 1.4.6. Culture <sup>(50, 33, 89)</sup>

L'églantier *Rosa canina* L. est très répandu à l'état sauvage mais il est aussi cultivé, notamment pour ses propriétés ornementales. Il est surtout utilisé comme porte-greffe pour la culture de rosiers. Un bourgeon d'un rosier X, que l'on cherche à multiplier, est greffé sous l'écorce de l'églantier, retenu pour sa faculté d'enracinement solide et son adaptation à divers terrain. Le bourgeon de X se développe alors en un nouveau buisson. C'est une technique sûre, rapide et économique (Barrau *et al*, 1996).

L'églantier est aussi cultivé pour ses fruits. La plus grande plantation d'Europe se situe en Hongrie, avec plus de soixante tonnes de cynorhodons produites par an (Szentmihalyi *et al*, 2002).

Une sous-espèce d'égantier est cultivée au Danemark et en Suède, sur plus de 130 hectares, sans pesticides ni engrais chimiques : il s'agit de la *Rosa canina ssp Lito.*, particulièrement intéressante par sa teneur en GOPO, principe actif récemment isolé dans les cynorhodons. Les fruits de cette sous-espèce servent à la production du produit Litozine® ([www.litozine.fr](http://www.litozine.fr)).

### 1.5. Place dans la Pharmacopée européenne <sup>(45)</sup>

Le fruit de l'égantier figure dans la Pharmacopée européenne 6<sup>ème</sup> édition.

#### *1.5.1. Caractères macroscopiques*

La drogue est constituée par le réceptacle floral séché, surmonté du reste des sépales, et débarrassé des akènes. Le réceptacle est urcéolé, creux et charnu. Sa surface externe est luisante et fortement ridée alors que sa face interne, plus claire, porte de nombreux poils.

La poudre de cynorhodon est jaune orangé.



**Figure 7 : drogue sèche : fruit charnu ovoïde, chagriné, orangé à rouge brun légèrement brillant**  
Marc Bourgois, [www.floranet.org](http://www.floranet.org)

### 1.5.2. *Caractères microscopiques*

L'examen de la poudre au microscope (dans une solution d'hydrate de chloral)

révèle la présence de :

- nombreux fragments du réceptacle dont l'épiderme externe est jaune-orangé ; les cellules internes contiennent des macles et des prismes d'oxalate de calcium
- nombreux poils unicellulaires, rétrécis aux deux extrémités. Leur longueur peut atteindre deux millimètres ; leur épaisseur est d'environ trente à quarante-cinq micromètres.
- globules huileux jaune orangé.

## 2. Chimie

### 2.1. Les composés polyphénoliques

#### 2.1.1. Flavonoïdes

##### 2.1.1.1. Dans la pulpe <sup>(11, 15)</sup>

Les travaux de Hvattum (2002) portent sur la chair de cynorhodons (fruits privés d'akènes), après extraction par le méthanol (contenant 5% v. d'acide formique).

De nombreux flavonoïdes sont identifiés par chromatographie liquide (LC) couplée à la spectrométrie de masse (MS).

Différentes classes de flavonoïdes sont présentes, le plus souvent glycosylés :

- des flavonols comme la quercétine et ses dérivés glycosylés : quercitrine (quercétine-rhamnoside), isoquercitrine (quercétine-glucoside), rutine (quercétine-rutinoside), hyperoside (quercétine-galactoside)
- une flavone : l'apigénine, associée à une molécule dont l'identité est incertaine (peut-être l'acide syringique)
- un dihydroflavonol : la taxifoline ou dihydroquercétine, associée à des pentoses
- une flavanone : l'eriodictyol, associé à des hexoses
- une dihydrochalcone : la phloridzine ou phlorétine-glucoside

La quercétine avait déjà été identifiée par HPLC (chromatographie liquide haute performance) après hydrolyse acide d'un extrait aqueux de cynorhodons (Karakaya et El, 1999).

#### 2.1.1.2. Dans les akènes <sup>(18, 24)</sup>

Les travaux de Kumarasamy *et al* (2003) portent sur les akènes de *Rosa canina*. Les akènes moulus sont extraits successivement avec de l'hexane, du dichlorométhane, et du méthanol (Soxhlet). L'analyse par HPLC de l'extrait méthanolique conduit à l'isolement de deux composés dont la structure est identifiée par spectroscopie (RMN et UV). Il s'agit du *trans*-tiliroside (ou kaempferol 3-O-(6''-O-E-p-coumaroyl)- $\beta$ -D-glucopyranoside) et du *cis*-tiliroside (ou kaempferol 3-O-(6''-O-Z-p-coumaroyl)- $\beta$ -D-glucopyranoside) qui sont présents à hauteur de 6,8 milligrammes pour 37 grammes d'akènes soit une teneur en tiliroside d'environ 0,02%.

La présence de *trans* et de *cis*-tiliroside est retrouvée par Ninomiya *et al* (2007) dans les akènes après extraction par un mélange à 80% d'eau et d'acétone. L'identification est réalisée, après chromatographie, par spectroscopie (UV, IR, RMN, MS) et comparaison avec les données de la littérature. Le dosage montre que les akènes renferment 0,013% de l'isomère *trans* et 0,009% de l'isomère *cis* soit une teneur en tiliroside de 0,014%.

#### 2.1.2. Catéchines <sup>(26, 11)</sup>

Les travaux d'Osmianski *et al* (1986) révèlent la présence de catéchines dans les différentes parties du cynorhodon.

Pédoncules, akènes et pulpe de fruits sont étudiés séparément. Chaque partie de fruit subit des macérations successives à température ambiante dans un mélange méthanol-eau (80:20 v/v), eau distillée, méthanol pur et un mélange acétone-eau (75:75 v/v).

Puis les extraits partiels sont mélangés avant d'être analysés par HPLC.

- La (+) catéchine est identifiée dans les pédoncules (225 mg/kg de fruits), les akènes (173 mg/kg) et dans la pulpe (367 mg/kg).
- La (-) épicatechine est présente uniquement dans la pulpe (80 mg/kg).

Les cynorhodons se révèlent donc riches en catéchines (845 mg/kg) ; c'est plus que dans les grappes de raisin (180 mg/kg).

Hvattum (2002) confirme la présence de catéchines lors de son analyse de la chair de cynorhodon par LC/MS.

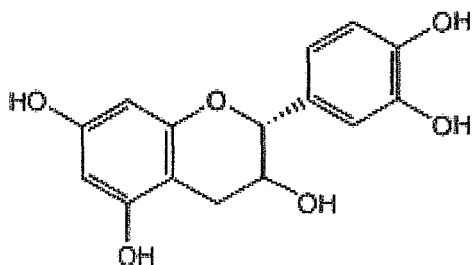


Figure 8 : structure de la (+) catéchine

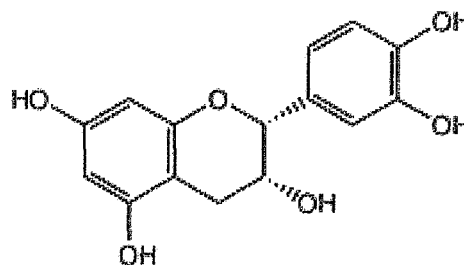


Figure 9 : structure de la (-) épicatechine

### 2.1.3. Procyanidols <sup>(26)</sup>

L'étude d'Osmianski *et al* (1986) porte aussi sur les procyanidols du cynorhodon contenus dans les différentes parties du fruit (même méthode que précédemment).

- Les procyanidols B1 sont retrouvés à parts égales dans les pédoncules et dans les akènes (77 mg/kg) mais surtout dans la pulpe (460 mg/kg).
- Les procyanidols B2 n'ont pas pu être identifiés dans aucune partie du fruit.
- Les procyanidols B3 sont autant présents dans les akènes que dans la pulpe (respectivement 131 et 134 mg/kg). Leur quantité est plus faible dans les pédoncules (71 mg/kg).

- C'est la pulpe qui renferme le plus de procyanidols B4 (293 mg/kg), suivie par les akènes (18 mg/kg) et par les pédoncules (6 mg/kg).

La richesse en procyanidols du cynorhodon (1267 mg/kg de fruit) dépasse là encore celle du raisin (160 mg/kg de grappes).

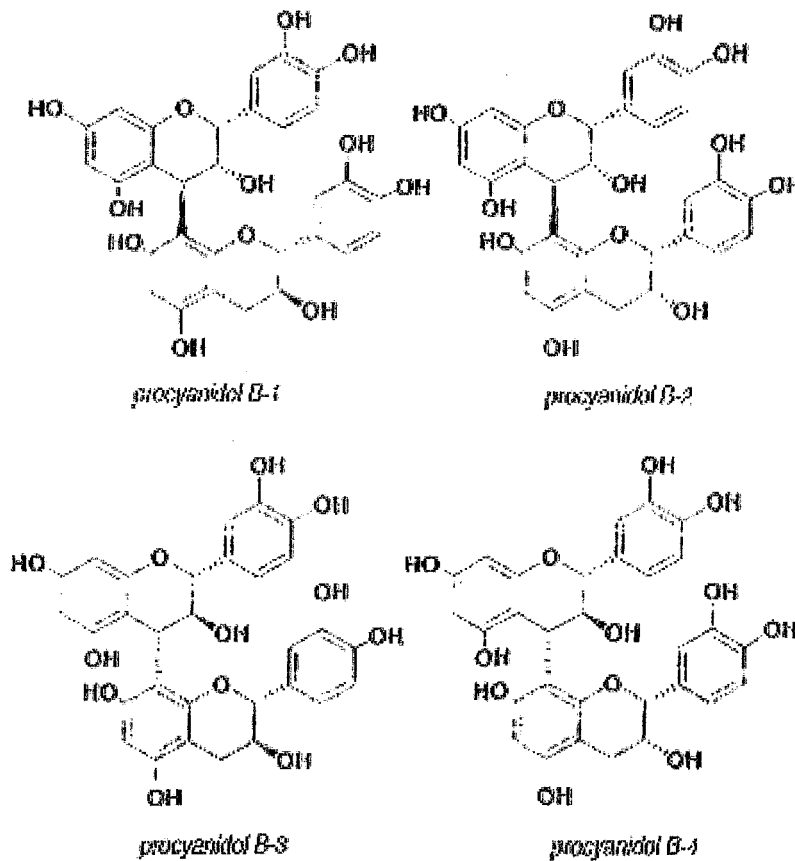


Figure 10 : structure des procyanidols B1, B2, B3 et B4

#### 2.1.4. Autres composés phénoliques <sup>(11)</sup>

- La présence d'une anthocyanine, la cyanidine-3-O-glucoside, est détectée lors des tests par LC/MS de Hvattum (2002). Cette molécule a déjà été identifiée dans le cassis ; les fruits rouges étant riches en anthocyanines.
- Présence d'un acide phénolique : le méthyl gallate (méthyl 3,4,5-trihydroxybenzoate) sous plusieurs formes conjuguées (hexoses). Il appartient à la famille des tanins galliques.

### 2.1.5. Evaluation quantitative des polyphénols <sup>(6)</sup>

Dans le but de montrer que le cynorhodon contient des polyphénols antioxydants, un extrait privé de vitamine C est préparé à partir de fruits séchés (Daels-Rakotoarison *et al*, 2002) :

- broyage des fruits puis macération dans un mélange acétone/eau (60/40, v/v) durant 24h à 4°C
- filtration et concentration sous pression réduite du filtrat obtenu
- lavage avec du dichlorométhane puis avec de l'acétate d'éthyle
- concentration sous pression réduite de la phase acétate d'éthyle
- ajout d'un excès de chloroforme, conduisant à un précipité
- séchage du précipité qui constitue l'extrait étudié.

L'analyse phytochimique confirme la présence de composés phénoliques dans l'extrait :

- 197,24 milligrammes de phénols pour 100 grammes de fruits secs (méthode de Folin-Ciocalteu, basée sur la mesure par spectrophotométrie de la coloration bleue due à l'oxydation des phénols par le réactif de Folin-Ciocalteu).
- Il s'agit plus particulièrement de proanthocyanidines : 131,53 milligrammes pour 100 grammes de fruits secs (méthode de Porter, dosage spectrophotométrique d'anthocyanidines rouges obtenues par chauffage en milieu acide des proanthocyanidines).
- Des flavonoïdes sont aussi présents à raison de 14,71 milligrammes pour 100 grammes de fruits secs (dosés par le trichlorure d'aluminium, responsable d'une coloration jaune en présence de flavonoïdes, mesurée par spectrophotométrie).



## 2.2. Les caroténoïdes

Les caroténoïdes sont des pigments, utilisés comme colorants et antioxydants. Le terme « caroténoïdes » regroupe les carotènes (hydrocarbures) et les xanthophylles (quand la molécule porte des fonctions hydroxyles).

### 2.2.1. Carotènes <sup>(9)</sup>

L'analyse par Hodisan *et al* (1997) de la composition en carotènes des fruits de *Rosa canina* porte sur des cynorhodons frais, séchés, après extraction apolaire (acétone – méthanol - éther de pétrole, 3 : 2 : 1, v/v/v) et saponification.

La quantité de caroténoïdes totaux, évaluée par spectroscopie, est de 78,5 µg/g de fruits secs.

L'étude de cet extrait par chromatographie couche mince (CCM) et par chromatographie liquide haute performance (HPLC) permet d'identifier deux carotènes : le lycopène et le β-carotène, qui représentent chacun environ 20% de l'extrait.

### 2.2.2. Xanthophylles <sup>(28, 9)</sup>

Razungles *et al* (1989) utilisent des fruits de *Rosa canina* privés d'akènes et de l'acétone pour l'obtention d'un extrait de caroténoïdes.

L'extrait de caroténoïdes, après saponification et analyse par HPLC, comporte six xanthophylles :

- β-cryptoxanthine (17,5 mg/kg de chair)
- lutéine (9,2 mg/kg) et 5,6 époxylutéine (2,6 mg/kg)
- *trans*-violaxanthine (2,5 mg/kg) et *cis*-violaxanthine (1,8 mg/kg)
- néoxanthine (1,5 mg/kg)

Cette étude mentionne aussi la présence de lycopène (111,2 mg/kg), de  $\beta$ -carotène (72,1 mg/kg), et de  $\gamma$ -carotène (5,6 mg/kg).

L'étude d'Hodisan *et al* (1997) rapporte aussi l'identification par CCM et HPLC de plusieurs xanthophylles dans l'extrait de caroténoïdes précédemment étudié pour ses carotènes :

- rubixanthine (CCM : 23,6% de l'extrait ; HPLC : 20,8%)
- $\beta$ -cryptoxanthine (CCM : 5,5% ; HPLC : 8,5%)
- lutéine et zéaxanthine (CCM : 11,3% ; HPLC : lutéine 15,5%, zéaxanthine 4,1%).

Les caroténoïdes de cynorhodon de *Rosa canina* sont donc essentiellement représentés par des carotènes et minoritairement par des xanthophylles.

## 2.3. Vitamines

### 2.3.1. Vitamine C <sup>(45, 35, 7, 70)</sup>

C'est par leur teneur en vitamine C que les fruits de *Rosa canina* sont connus. Selon la Pharmacopée européenne, l'identification de la drogue repose sur les examens macro et microscopiques ainsi que sur une analyse par chromatographie. Elle est réalisée sur couche mince (CCM) de gel de silice. L'échantillon à examiner est une solution éthanolique de cynorhodon. Une solution éthanolique d'acide ascorbique sert de témoin. La migration se fait dans un mélange acide acétique/acétone/méthanol/toluène (5/5/20/70, v/v/v/v).

Après séchage à l'air et examen en lumière ultra-violette (254 nm), le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente une bande

d'atténuation de fluorescence semblable quant à sa position à la bande principale obtenue avec la solution témoin.

Après pulvérisation d'une solution de dichlorophénolindophénol, la plaque examinée à la lumière du jour présente une bande blanche sur fond rose semblable quant à sa position et sa coloration à la bande principale obtenue avec la solution témoin.

Le chromatogramme présente également une bande jaune orangé intense près du front du solvant et une bande jaune dans le tiers supérieur dues aux caroténoïdes.

La Pharmacopée européenne précise les essais à effectuer sur la drogue ainsi que le dosage de la vitamine C :

- les éléments étrangers : leur taux est inférieur à 1%
- perte à la dessiccation : maximum 10% (déterminée à l'étuve, à 105°C)
- cendres totales : maximum 7%
- dosage : basé sur une oxydation de l'acide ascorbique en acide

déhydroascorbique par le dichlorophénolindophénol. La réaction de l'acide déhydroascorbique obtenu avec une solution sulfurique de dinitrophénylhydrazine conduit à la formation d'un dérivé coloré en rouge. La teneur en acide ascorbique est alors calculée à partir de l'absorbance mesurée à 520 nm. Le cynorhodon doit contenir au minimum 0,3% d'acide ascorbique (calculé par rapport au poids sec).

L'analyse spectrofluorimétrique de la chair de fruits confirme la présence de vitamine C (Villet *et al*, 1991).

Après extraction par un mélange d'acide métaphosphorique, d'acide acétique et d'eau, l'acide ascorbique est oxydé en acide déhydroascorbique par passage sur

charbon actif (norite). Puis une condensation avec l'orthophénylènediamine permet l'obtention d'une quinoxaline fluorescente.

La valeur de la fluorescence, reportée sur une courbe d'étalonnage, permet de calculer la teneur en acide ascorbique qui est de 665 milligrammes pour 100 grammes de chair, soit 0,7%.

Ercisli (2007) procède lui aussi au dosage de l'acide ascorbique dans la chair de cynorhodons, en utilisant la méthode de titration au 2,6-dichloroindophénol.

L'acide ascorbique est présent à hauteur de 880 milligrammes pour 100 grammes de chair de fruit, soit 0,9%.

Ces deux études confirment la richesse des cynorhodons en vitamine C. La teneur en acide ascorbique est supérieure à celle du citron (0,05%), du cassis (0,17%), et du kiwi (0,3%) (Pamplona-Roger, 1996). Il faut toutefois préciser que cette teneur dépend de plusieurs facteurs comme la maturité du fruit. De même, la concentration en vitamine C est moindre dans le fruit sec.

### 2.3.2. *Autres vitamines* <sup>(99, 100, 101)</sup>

Selon El Ghazi, Van-Tieghem et Daels-Rakotoarison, auteurs de thèses sur le cynorhodon, d'autres vitamines sont présentes dans la composition du fruit : vitamine B1 (thiamine), vitamine B2 (riboflavine), vitamine K, et vitamine PP (ou B3).

## 2.4. Acides gras et dérivés

### 2.4.1. *Acides gras* <sup>(33, 7)</sup>

Szentmihalyi *et al* (2002) se sont intéressés aux akènes de cynorhodon et à l'huile qu'ils fournissent. Cette huile est obtenue selon différentes méthodes : traditionnelle (Soxhlet, avec de l'hexane), ultrasons, micro-ondes, fluides sub et supercritique.

Le rendement obtenu diffère selon la méthode utilisée : de 3,25 à 6,68 grammes d'huile pour 100 grammes d'akènes, soit 3,3 à 6,7%.

L'analyse par chromatographie en phase gazeuse (CPG) de cette huile montre que les acides gras insaturés sont prédominants (90% des acides gras). Les plus abondants sont l'acide linoléique et l'acide linoléique (60% des acides gras). L'acide oléique est aussi présent.

Les analyses d'Ercisli (2007) sont réalisées sur la chair de fruit, sans akènes. Les lipides totaux sont extraits par l'hexane (Soxhlet, 6 heures, 60°C), et la composition en acides gras est déterminée par chromatographie en phase gazeuse (CPG).

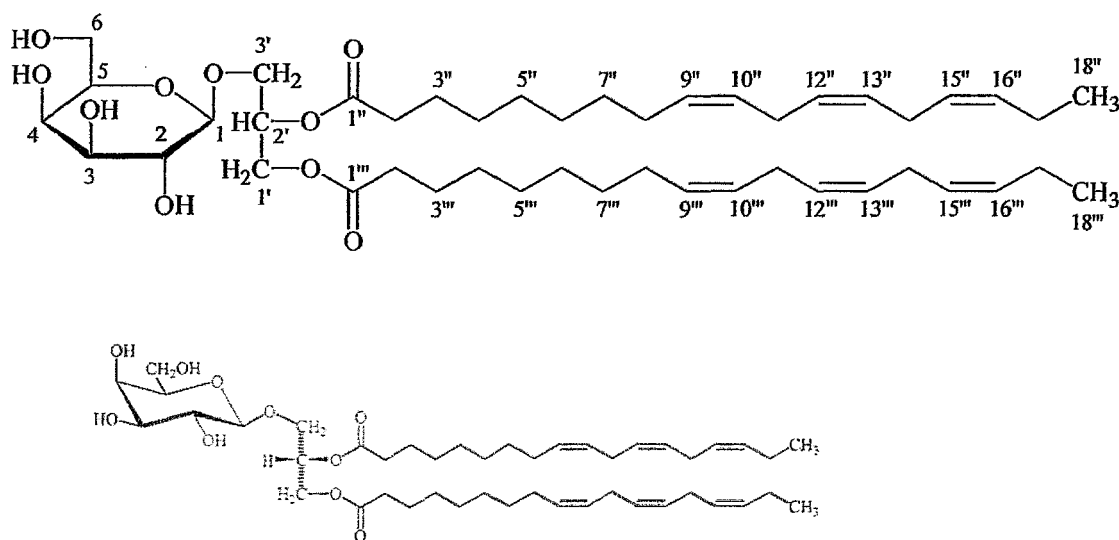
Les lipides totaux représentent 1,80% de la chair de fruit. Ils contiennent de l'acide  $\alpha$ -linoléique (40,5% des graisses), de l'acide linoléique (16%), de l'acide palmitique (16,4%) et de l'acide laurique (4,8%).

### 2.4.2. *Le GOPO* <sup>(19, 102, 22, 23)</sup>

Larsen *et al* (2003, a) ont isolé dans les fruits entiers de *Rosa canina* un galactolipide : le GOPO. Il s'agit d'un glycoside de diacylglycérol dont la formule chimique est :

- 3- $\beta$ -D-galactopyranosyloxy-2-(octadeca-9Z,12Z,15Z-trienoyloxy) propanyl octadeca-9Z,12Z,15Z-trienoate

- ou encore : 1,2-di-O- $\alpha$ -linolenoyl-3-O- $\beta$ -D-galactopyranosyl-glycerol
- ou encore : (2*S*)-1,2-di-O-[(9*Z*,12*Z*,15*Z*)-octadeca-9,12,15-trienoyl]-3-O- $\beta$ -D-galactopyranosyl glycerol.



**Figure 11 : Structure du GOPO**

Le brevet n° WO 03043613 (Larsen *et al*, 2003, b) précise la procédure permettant d'isoler le GOPO à partir de cynorhodons (*cf* figure 12).

Sur 1 kilogramme de fruits entiers, une extraction par solvants successifs est réalisée : hexane, dichlorométhane, méthanol, et eau.

Le GOPO est trouvé dans l'extrait obtenu avec le dichlorométhane par HPLC. Sa structure est identifiée grâce aux méthodes spectrales classiques (RMN, MS). La nature des sucres et des acides gras est confirmée après hydrolyse.

Le GOPO a déjà été identifié dans les feuilles d'une Rutacées : *Citrus hystrix* (Murakami *et al*, 1995) et dans une cyanobactérie : *Phormidium tenue* (Murakami *et al*, 1991) mais c'est la première fois qu'il est isolé dans la famille des Rosacées.

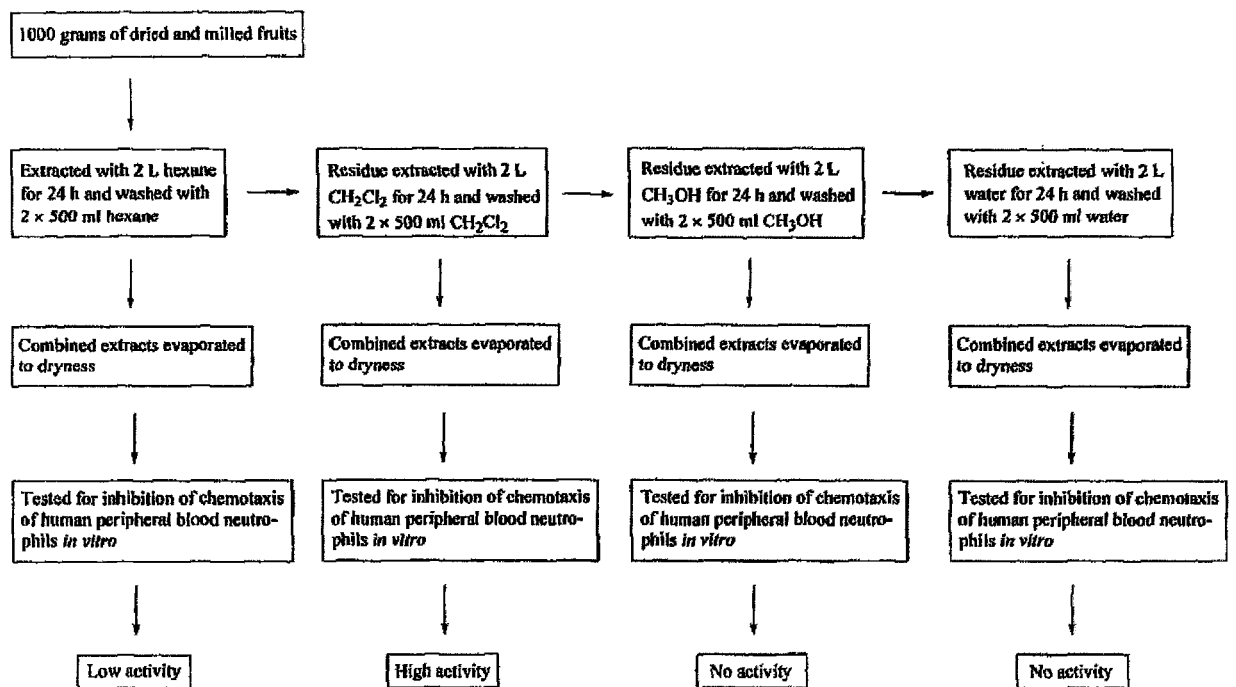


Figure 12 : processus d'isolation du GOPO à partir de cynorhodons

## 2.5. Autres

### 2.5.1. Minéraux<sup>(7)</sup>

Ercisli (2007) démontre la présence de différents minéraux dans la chair de cynorhodons en utilisant la méthode de Kjeldahl pour l'azote, le réactif de Barton couplé à la spectrophotométrie pour le phosphore, et la spectrophotométrie d'absorption atomique pour les autres.

Le pourcentage d'azote dans la chair du fruit est de 0,98% soit 9800 ppm ; le phosphore est présent à raison de 4860 ppm (poids sec). Les cynorhodons contiennent aussi :

- du potassium (5467 ppm)
- du calcium (2867 ppm)
- du magnésium (1254 ppm)
- du manganèse (56 ppm)

- du zinc (30 ppm)
- du fer et du cuivre (27 ppm pour chacun).

### 2.5.2. Sucres, acides <sup>(78, 59, 99, 101)</sup>

Différents ouvrages rapportent la présence dans les cynorhodons de sucres et acides organiques courants dans les fruits :

- sucres (glucose, fructose, saccharose), pectines et D-sorbitol
- acides : acide malique, citrique

## 2.6. Composition de compléments alimentaires

### 2.6.1. Litozine<sup>®</sup> <sup>(89, 38, 16, 36, 29, 37, 5)</sup>

Il s'agit d'une poudre standardisée, obtenue à partir des cynorhodons d'une sous-espèce d'églantier : la *Rosa canina ssp lito*, la plus riche en GOPO.

Litozine<sup>®</sup> est le nom commercial de la poudre Hyben Vital<sup>1</sup> utilisée lors des essais cliniques (*cf* chapitre 4).

Les fruits sont cueillis à maturité, congelés et sélectionnés à l'aide d'un laser. Les akènes et la pulpe sont séparés des poils irritants et subissent une dessiccation à basse température (ne dépassant pas 40°C) avant d'être réduits en poudre.

---

<sup>1</sup> Le terme Hyben Vital peut aussi désigner le fournisseur de gélules de poudre, basé au Danemark (Tullebølle, Langeland).



Energie	916 Kj	pour 100g de poudre
Protéines	6,2 g	
Glucides	39,0 g	
Lipides	4,0 g	
Vitamine C	500 mg minimum	
Pectines	58,0 mg/g	
$\beta$ -carotène	57,9 mg/kg	
$\beta$ -sitostérol	0,5 mg/g	
Acide folique	1,6 mg/kg	
Vitamine E	4,6 mg/100 g	
Magnésium	170 mg /100 g	
Zinc	1 mg /100 g	
Cuivre	10,9 $\mu$ g /100g	
Flavonoïdes	Non quantifiés	
GOPO	303 mg/kg	

**Tableau 2 : composition de la poudre de cynorhodons Litozine®**

### 2.6.2. *Elusanes® cynorhodon* <sup>(85)</sup>

Les laboratoires Plantes et Médecines (groupe Pierre Fabre) commercialisent un complément alimentaire à base de cynorhodon. Il s'agit de gélules d'extrait sec de fruit. Chaque gélule contient 200 milligrammes d'extrait.

### 3. Pharmacologie

#### 3.1. Effet anti-inflammatoire et anti-nociceptif

##### 3.1.1. Tests *in vitro* sur le chimiotactisme des polymorphonucléaires <sup>(16, 19)</sup>

Kharazmi et Winther (1999) s'intéressent aux propriétés anti-inflammatoires du cynorhodon. Pour cela, des extraits sont préparés à partir de fruits entiers, d'akènes, et de chair selon la méthode suivante : incubation (19h, 4°C) de 80 milligrammes de poudre avec 4 millilitres de MEM (minimal essential medium, contenant 50 unités/ml de pénicilline et 0,05 mg/ml de streptomycine). Le mélange est centrifugé ; le surnageant collecté est filtré, dilué et le pH ajusté à 7,2.

Les effets de ces extraits sur le chimiotactisme de polymorphonucléaires neutrophiles (PMN) sont étudiés *in vitro* : les PMN isolés du sang de sujets sains sont incubés avec différentes dilutions d'extraits (30 min, 37°C). Puis leur migration vers un facteur chimio-attractant (fMLP ou ZAS)<sup>2</sup> est évaluée grâce à une chambre de Boyden<sup>3</sup>.

Une diminution du chimiotactisme cellulaire est observée avec des extraits de concentrations  $\geq 500 \mu\text{g/ml}$ . Cet effet est constaté avec les trois différents extraits mais plus particulièrement avec la chair : à 500  $\mu\text{g/ml}$ , on observe une inhibition de 34,8% avec la chair, 19,1% avec les akènes et 17,4% avec le fruit entier.

Les effets du GOPO, isolé par Larsen *et al* (2003) dans les fruits de *Rosa canina*, sont testés sur le chimiotactisme de PMN *in vitro* :

- des PMN sont isolés du sang de sujets sains

---

<sup>2</sup> fMLP : N-formyl-méthionyl-leucyl-phénylalanine ; ZAS : zymosan activated serum

<sup>3</sup> Etude du chimiotactisme *in vitro* en chambre de Boyden, constituée de deux compartiments séparés par un filtre. Les cellules dont on étudie la réponse à une substance chimiotactique sont placées dans la chambre supérieure, la substance chimiotactique étant dans la chambre inférieure. On dénombre les éléments ayant franchis le filtre.

- des solutions de différentes concentrations sont préparées à partir du galactolipide (diméthylsulfoxyde DMSO et MEM)
- les PMN sont alors incubés avec ces différentes dilutions de GOPO (30min, 37°C)
- leur migration vers le facteur ZAS est étudiée (chambre de Boyden)

Le GOPO inhibe la migration des PMN, sans affecter la viabilité des cellules : inhibition de 82% observée avec 100 µg/ml de GOPO.

### 3.1.2. Tests *in vivo* <sup>(25)</sup>

Orhan *et al* (2007) étudient les effets d'un extrait éthanolique de cynorhodons, obtenu à partir de fruits séchés, sur l'inflammation et la douleur. Cet extrait est épuisé par cinq solvants successifs : hexane, trichlorométhane, acétate d'éthyle, butanol et eau.

L'extrait et ses fractions sont testés *in vivo* sur des souris, après administration orale (ou application locale dans le cas du TPA), dans différents modèles expérimentaux :

- œdème de la patte induit par une injection de carraghénanes
- œdème de la patte induit par une injection de prostaglandine E1 (PGE1)
- augmentation de la perméabilité capillaire due à une injection d'acide acétique
- œdème de l'oreille induit par une application de TPA (12-O-tetradecanoylphorbol 13-acétate)
- contorsions dues à l'injection de p-benzoquinone

L'extrait éthanolique et deux de ses fractions – acétate d'éthyle et n-butanol – inhibent l'œdème dû aux carraghénanes et à la PGE1. De même, ils réduisent l'effet

de l'acide acétique sur la perméabilité capillaire. Enfin, le nombre de contorsions dues à la p-benzoquinone est diminué, sans qu'aucune lésion gastrique ne soit observée, contrairement à l'aspirine utilisée comme référence. Cependant, aucun effet sur l'œdème induit par le TPA n'est constaté.

L'extrait éthanolique de cynorhodons exerce donc des effets anti-inflammatoire et anti-nociceptif *in vivo*. Ces activités découleraient d'une inhibition de la cyclo-oxygénase mais n'impliqueraient pas les leucotriènes puisque l'effet de la PGE1 est diminué mais pas celui du TPA. Les tentatives pour isoler un ou plusieurs constituants actifs dans les deux fractions ayant échoué, les effets constatés relèvent peut-être d'une synergie entre plusieurs substances.

### 3.1.3. Tests *in vitro* sur les cyclo-oxygénases <sup>(12, 13)</sup>

Jäger *et al* (2007) recherchent si le cynorhodon exerce une activité sur les cyclo-oxygénases (COX).

Pour cela, plusieurs extraits sont préparés à partir de la poudre Hyben Vital (poudre standardisée de cynorhodons de la variété *Rosa canina ssp lito*) en utilisant différents solvants : hexane, dichlorométhane, méthanol et eau (sonication).

Ces extraits, testés *in vitro*, montrent tous, à l'exception de l'extrait aqueux, une activité anti cyclo-oxygénase sur les deux enzymes mais surtout sur la COX-1.

Jäger *et al* (2008) complètent par la suite cette étude en identifiant deux composés inhibiteurs de COX dans le fruit.

Différents extraits sont préparés comme précédemment à partir de la poudre Hyben Vital et plusieurs solvants : éther de pétrole, dichlorométhane, méthanol, eau. L'extrait obtenu avec l'éther de pétrole est le plus actif lors du test sur les COX. Il est

alors analysé par chromatographie. Deux composants sont isolés puis identifiés par spectroscopie (RMN, SM) : il s'agit de l'acide linoléique et de l'acide  $\alpha$ -linoléique. Leur présence est aussi détectée dans les extraits préparés avec le dichlorométhane et le méthanol (CCM). Leur effet inhibiteur s'exerce à la fois sur la COX-1 et sur la COX-2, mais plus particulièrement sur la COX-2. Or, les extraits préparés initialement inhibent plutôt la COX1. D'autres substances seraient donc impliquées dans l'activité anti cyclo-oxygénase du fruit et leur activité prédominerait sur la COX-1.

Ces études confirment l'effet anti-inflammatoire du cynorrhodon qui résulterait donc de l'action de plusieurs principes actifs :

- le GOPO, qui diminue la migration des PMN *in vitro*. En limitant le nombre de leucocytes migrant dans la zone malade, il pourrait ralentir la réaction inflammatoire
- l'acide linoléique et l'acide  $\alpha$ -linoléique, qui inhibent *in vitro* les cyclo-oxygénases
- d'autres substances responsables d'un effet anti-inflammatoire et anti-nociceptif agiraient en synergie, plutôt sur les cyclo-oxygénases.

Le tiliroside, identifié dans les akènes de *Rosa canina*, pourrait être impliqué dans l'effet anti-inflammatoire du cynorrhodon.

En effet, isolé des parties aériennes d'*Helichrysum italicum* et testé *in vivo* sur des souris, le tiliroside inhibe l'inflammation générée par application locale de TPA ou injection de phospholipase A2 (ID<sub>50</sub> = 0,357 mg/oreille et 35,6 mg/kg respectivement) (Sala *et al*, 2003).

De même, isolé de la plante *Waltheria indica*, le tiliroside montre *in vitro* un effet inhibiteur sur la libération par des macrophages murins de trois médiateurs majeurs de l'inflammation (50  $\mu$ M de tiliroside diminuent de 63% le NO, de 68% le TNF $\alpha$ , et de 64% l'IL $_{12}$ ) (Rao *et al*, 2005).

Il faut remarquer qu'à part le GOPO, les substances actives identifiées sont très largement répandues dans le règne végétal. D'autres études sont encore nécessaires, notamment pour doser le GOPO dans les cynorhodons ou encore pour confirmer *in vivo* les propriétés anti-inflammatoires des différentes substances.

### 3.2. Effet anti-oxydant <sup>(16, 6, 18)</sup>

L'extrait de fruit entier préparé par Kharazmi et Winther (1999) pour évaluer l'effet du cynorhodon sur le chimiotactisme cellulaire est de nouveau utilisé, pour tester son impact sur la flambée respiratoire des PMN. Au cours de celle-ci, les cellules libèrent des espèces réactives oxygénées (ROS) telles que : anion superoxyde ( $O_2^{\circ-}$ ), acide hypochloreux (HOCl), peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) qui peuvent devenir néfastes pour l'organisme. Les substances antioxydantes limitent les dommages cellulaires et tissulaires en piégeant ces ROS.

La chimiluminescence est donc mesurée *in vitro* en incubant des PMN avec différentes dilutions d'extrait de fruit, puis en les stimulant (ZAS) de manière à déclencher la flambée respiratoire et voir si l'extrait influence le phénomène.

Les résultats montrent que l'extrait de cynorhodon diminue la chimiluminescence des PMN activés : inhibition de 9,3% et 40,3% avec 1000  $\mu$ g/ml et 2500  $\mu$ g/ml respectivement. L'ajustement du pH de l'extrait à des valeurs physiologiques ne

modifie pas l'activité. Ce qui n'est pas le cas de la vitamine C, utilisée comme contrôle (antioxydant connu) : la solution de vitamine C n'a presque plus d'effet sur la chimiluminescence cellulaire si son pH est ajusté à 7,2.

La vitamine C ne serait donc pas seule responsable de l'effet antioxydant constaté avec l'extrait de fruit.

L'étude de Daels-Rakotoarison *et al* (2002) traite des effets des polyphénols de cynorhodon sur la flambée respiratoire des neutrophiles. Basée sur l'extrait de fruit riche en polyphénols mais sans vitamine C (*cf* 2.1.5), l'étude comporte deux parties :

- dans un premier temps, une interaction directe entre les ROS ( $O_2^{\circ-}$ , HOCl,  $H_2O_2$ ) et l'extrait est recherchée, en utilisant des tests acellulaires.  $O_2^{\circ-}$  est produit par le système hypoxanthine/xanthine oxydase. Après réaction avec l'échantillon, la quantité d' $O_2^{\circ-}$  est mesurée par réduction du cytochrome C qui se traduit par un changement de coloration détecté au spectrophotomètre. Le dosage du peroxyde d'hydrogène est basé sur l'oxydation du rouge de phénol par  $H_2O_2$  en présence de peroxydase. Là encore, la méthode repose sur un changement de couleur détecté au spectrophotomètre. Il en est de même pour HOCl qui, après réaction avec la taurine, donne en présence d'iodure de potassium une coloration jaune.
- dans un deuxième temps, des tests sont entrepris avec des PMN isolés du sang humain. Des conditions inflammatoires sont recrées *in vitro* en stimulant chimiquement les PMN (réactifs : PMA ou fMLP). Les cellules ainsi stimulées produisent alors les ROS et l'action de l'extrait sur le métabolisme oxydatif des PMN peut être étudiée.

Les tests acellulaires prouvent la capacité de l'extrait à réagir directement avec les ROS. La comparaison des résultats obtenus avec ceux d'autres substances antioxydantes (Mesna<sup>4</sup>, N-acétylcystéine) montre que l'extrait de cynorhodon exerce une action plus marquée :

ROS		Extrait étudié	N-acétylcystéine	Mesna
Anion superoxyde	O <sub>2</sub> <sup>•-</sup>	5.73 mg/L	ND	ND
Acide hypochloreux	HOCl	1.33 mg/L	2.28	3.29
Peroxyde d'hydrogène	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	2.34mg/L	6.83	4.93

**Tableau 3 : concentrations inhibitrices 50 (IC<sub>50</sub>) observées pour chaque ROS selon la substance antioxydante testée.**

Les polyphénols sont donc des piègeurs efficaces de ROS. La cytotoxicité de l'extrait s'étant révélée négative, il peut être testé sur des PMN, à la recherche d'un éventuel effet sur leur métabolisme oxydatif. Une réduction de la libération des trois ROS par les PMN est observée. Comme les résultats en systèmes cellulaire et acellulaire sont proches, l'effet de l'extrait de cynorhodon semble être essentiellement acellulaire ; c'est-à-dire qu'il existe une interaction directe ROS-phénols mais pas d'effet sur le métabolisme de la cellule.

Selon les travaux de Kumarasamy *et al* (2003), les akènes de cynorhodon contiennent du tiliroside (*trans* et *cis*).

Ses effets sont étudiés lors d'un test au DPPH (1,1-diphényl-2-picryl-hydrazyl) : si l'échantillon contient des antioxydants, le DPPH bleu est réduit, ce qui entraîne une décoloration mesurable par spectrophotométrie.

<sup>4</sup> Mesna : mercapto-2-éthane sulfonate de sodium ; utilisé comme protecteur vésical au cours des traitements antinéoplasiques à base d'oxaphosphorines (cyclophosphamide et ifosamide) dont le métabolite (acroléine) est toxique pour la vessie.

Le mesna et la N-acétylcystéine sont des molécules soufrées, utilisées comme agents mucolytiques.



Les résultats montrent que le tiliroside contenu dans les akènes de cynorhodon exerce une activité anti-oxydante.

Le cynorhodon contient donc, en plus de la vitamine C, des substances antioxydantes. Des polyphénols contenus dans ce fruit ont notamment démontré leur effet « piègeur ». Parmi ceux-ci, le tiliroside, identifié dans les akènes, exerce une activité anti-radicalaire. Cette activité est confirmée par l'étude de Sala *et al* (2003) testant *in vitro* les effets du tiliroside isolé d'*Helichrysum italicum* sur la peroxydation lipidique, le radical superoxyde et le DPPH. L'effet anti-oxydant du fruit découlerait ainsi de trois « sources » différentes, au minimum.

L'activité anti-inflammatoire constatée peut être liée à l'effet antioxydant : en piégeant les radicaux libres, le cynorhodon empêche leur implication dans la réaction inflammatoire et les dommages qui en découlent.

### 3.3. Effet anti-obésité <sup>(24)</sup>

D'après Ninomiya *et al* (2007), les fruits de *Rosa canina* contiendraient un puissant actif anti-obésité.

Les extraits de fruits entiers, d'akènes et de péricarpes, ainsi que le tiliroside isolé des akènes sont testés *in vivo* sur des souris à raison d'une administration orale par jour, pendant quatorze jours. Différents critères sont évalués comme la prise de poids (pesée tous les jours) ou, après sacrifice, la quantité de graisse viscérale et les triglycérides hépatiques.

Il est constaté dès le cinquième jour d'administration une prise de poids moindre chez les souris recevant l'extrait de fruits entiers ou l'extrait d'akènes ou le tiliroside ; l'extrait de péricarpes est sans effet. De même, la quantité de graisse viscérale et les

triglycérides hépatiques sont réduits grâce à l'extrait d'akènes et au tiliroside, sans que la prise de nourriture ne soit affectée.

Les effets du tiliroside sur la glycémie sont recherchés : les souris ayant reçu quotidiennement du tiliroside *per os* pendant quinze jours ont une glycémie plus basse que les souris « contrôle » après une injection (IP) de glucose. Cet effet est particulièrement important une heure après l'injection.

L'acide coumarique et le kaempférol seuls sont sans effets sur tous ces paramètres. Le kaempférol-glucopyranoside permet de réduire la prise de poids ainsi que la quantité de graisse viscérale mais sans atteindre le seuil de significativité statistique. Le kaempférol-glucopyranoside serait donc une structure essentielle et son activité serait renforcée par le groupe coumaroyl.

Les akènes de *Rosa canina* seraient donc intéressants comme adjuvants des régimes amaigrissants, pour leurs effets sur les graisses et la glycémie.

Mais deux questions persistent : tout d'abord, même si le tiliroside semble impliqué, il faudrait savoir exactement quels sont les principes actifs. D'autre part, un ouvrage <sup>(78)</sup> fait état d'une certaine neurotoxicité des akènes, mais sans citer de référence. Il conviendrait donc de s'assurer de leur innocuité avant utilisation.

#### 3.4. Effet anti-ulcérogène <sup>(8)</sup>

Dans le but de valider l'utilisation traditionnelle turque du cynorhodon dans les troubles gastriques, Gürbüz *et al* (2003) étudient l'effet anti-ulcérogène du fruit.

Pour cela, une décoction de fruits frais est préparée puis testée *in vivo* dans un modèle d'ulcérogénèse induite par l'éthanol chez le rat. L'échantillon (2070 mg/kg) et

l'éthanol sont administrés oralement à un quart d'heure d'intervalle. Une heure après, les animaux sont sacrifiés et leur estomac prélevé pour analyse.

L'extrait aqueux montre un effet gastroprotecteur vis-à-vis des lésions induites par l'éthanol : les rats ayant reçu l'extrait sont protégés à 100% de l'effet ulcérogène de l'alcool. L'étude histopathologique confirme ces résultats. Les effets constatés sont même supérieurs à ceux du misoprostol (0,4 mg/kg), anti-ulcéreux utilisé comme référence, notamment au niveau des lésions épithéliales de l'estomac.

Puisque l'effet anti-ulcérogène du cynorhodon est démontré à partir d'un extrait aqueux (décoction), des composés polaires du fruit seraient responsables de cette activité.

Les résultats de cette étude sont particulièrement intéressants quand on connaît les effets indésirables gastriques des traitements anti-inflammatoires.

### 3.5. Autres effets potentiels

Il faut noter que le tiliroside, trouvé en faible proportion dans les akènes de *Rosa canina*, est aussi présent dans différentes plantes et que plusieurs activités ont été démontrées.

#### *3.5.1. Effet hépatoprotecteur*<sup>(21)</sup>

Selon Matsuda *et al* (2002), les fleurs de tilleul *Tilia argentea* contiennent du tiliroside (extrait méthanolique).

Ce flavonoïde montre un effet hépatoprotecteur :

- *in vitro* : il diminue la toxicité qu'exerce la D-galactosamine (D-GalN) sur des hépatocytes en culture

- *in vivo* : il diminue l'élévation des transaminases consécutive à l'injection de D-GalN/lipopolysaccharide (LPS) aux souris.

Il en est de même pour le kaempférol-glucopyranoside mais son effet est moindre. Quant au kaempférol et à l'acide coumarique, ils n'exercent qu'une faible activité. Le kaempférol-glucopyranoside apparaît donc comme indispensable pour l'activité et est renforcé par l'acide coumarique. On rejoint ici les conclusions de Ninomiya *et al* sur la relation structure/activité.

En ce qui concerne le mécanisme d'action du tiliroside, plusieurs hypothèses sont émises :

- il diminuerait la sensibilité des cellules au TNF $\alpha$  (effet constaté *in vitro*)
- il diminuerait la libération de TNF $\alpha$  (*in vitro* et *in vivo*).

### 3.5.2. Effet anti-complément <sup>(14, 20, 68)</sup>

Les extraits méthanoliques de bourgeons de fleurs de *Magnolia fargesii* (Magnoliacées) et de feuilles de *Litsea japonica* (Lauracées) contiennent du tiliroside (Jung *et al*, 1998 ; Lee *et al*, 2005).

Testé *in vitro* sur la voie classique du complément, le tiliroside montre un effet inhibiteur. Il en est de même pour le kaempférol, l'astragaline (kaempférol 3 $\beta$ D glucopyranoside) et l'acide coumarique mais leur activité est faible (Jung *et al*, 1998). En comparant les résultats du tiliroside et de l'afzeline (kaempférol-3-rhamnose), Lee *et al* (2005) concluent que le groupement coumaroyl est indispensable à l'activité.

Rappel sur le complément <sup>(68)</sup> : « Le complément, ou système du complément, est un groupe d'au moins vingt protéines plasmatiques (ou facteurs) normalement présentes dans le sang sous forme inactive. Il constitue l'un des principaux

mécanismes de destruction des substances étrangères dans l'organisme. Lorsqu'il est activé -soit par la voie classique, soit par la voie alterne- il libère des médiateurs chimiques qui accentuent presque tous les aspects de la réaction inflammatoire. »

Le système du complément est donc impliqué dans l'inflammation et une modulation de son activité, peut-être grâce au tiliroside, pourrait être intéressante dans les maladies inflammatoires.

### 3.5.3. Effet inhibiteur enzymatique <sup>(34)</sup>

Tsukamoto *et al* (2004) ont identifié du tiliroside dans un extrait méthanolique de fraises de l'espèce *Fragaria ananassa*. Testé *in vitro*, le tiliroside exerce un effet inhibiteur sur l'activité de l'enzyme CYP3A4.

Cet effet est particulièrement intéressant quand on sait que les médicaments sont métabolisés par ces enzymes, notamment par le cytochrome CYP3A4 (50% des médicaments sont oxydés par le CYP3A4 qui représente 30% des cytochromes). L'inhibition de ces enzymes ralentit le catabolisme de certains médicaments de sorte que leur concentration plasmatique s'élève. Ce qui peut être dangereux d'une part, mais utile d'autre part, notamment pour diminuer la posologie de certains traitements administrés de façon concomitante avec l'inhibiteur.

Ces études démontrent que les activités du tiliroside sont multiples :  
hépatoprotecteur, anti-complément, mais aussi inhibiteur du CYP3A4.

Etant donné la présence de tiliroside dans les akènes de *Rosa canina*, de telles propriétés pourraient être allouées au cynorhodon. Pour cela, des études sont encore nécessaires. Il conviendrait notamment d'évaluer la teneur en tiliroside des différentes parties du fruit et de confirmer *in vivo* les effets de ce flavonoïde.

## 4. Etudes cliniques

### 4.1. Généralités sur l'arthrose

#### 4.1.1. Définition <sup>(61, 80, 81, 49)</sup>

L'arthrose est une maladie de l'articulation où l'équilibre entre fabrication et destruction du cartilage est rompu : la destruction l'emporte. L'arthrose se traduit donc par une dégénérescence du cartilage, avec des remaniements constants de l'os sous-chondral, la production d'ostéophytes et une inflammation intermittente de la membrane synoviale. La dégradation articulaire s'accompagne progressivement de phénomènes douloureux et d'une diminution de la fonction articulaire.

Selon l'OMS, « L'arthrose est la résultante des phénomènes mécaniques et biologiques qui déstabilisent l'équilibre entre la synthèse et la dégradation du cartilage et de l'os sous-chondral. Ce déséquilibre peut être initié par de multiples facteurs : génétiques, de développement, métaboliques et traumatiques. L'arthrose touche tous les tissus de l'articulation et se manifeste par des modifications morphologiques, biochimiques, moléculaires et biomécaniques des cellules et de la matrice cartilagineuse conduisant à un ramollissement, une fissuration, une ulcération et une perte de cartilage articulaire, une sclérose de l'os sous-chondral avec production d'ostéophytes et de kystes sous-chondraux. Quand elle devient symptomatique, l'arthrose entraîne douleur et raideur articulaires, un éventuel épanchement articulaire avec des degrés variables d'inflammation locale. »

#### 4.1.2. Quelques chiffres <sup>(84, 92)</sup>

L'arthrose se situe au deuxième rang des maladies chroniques, derrière les maladies cardio-vasculaires<sup>5</sup>.

---

<sup>5</sup>Association française de lutte anti-rhumatismale (AFLAR), 2005.

C'est l'arthropathie la plus répandue : en France, sa prévalence serait de l'ordre de 17% et 9 à 10 millions de personnes seraient concernées<sup>6</sup>.

La présence d'arthrose est fortement corrélée à l'âge : 68% des arthroses apparaissent chez des patients de plus de cinquante ans<sup>7</sup> et touche plus souvent les femmes que les hommes : le sexe ratio est de deux femmes pour un homme<sup>8</sup>.

#### 4.1.3. Localisations <sup>(49, 98)</sup>

L'arthrose ne touche que les articulations diarthrodiales, c'est-à-dire les jonctions entre deux os qui sont mobiles et recouvertes de cartilage.

Ce sont surtout celles qui supportent le poids du corps qui sont visées. Ainsi, celles de la hanche (coxarthrose), du genou (gonarthrose), et de la colonne vertébrale sont les premières exposées. Les mains en souffrent aussi, surtout chez les femmes, avec des déformations (nodosités d'Heberden et de Bouchard). Les articulations comme la cheville, le poignet, l'épaule ou le coude ne sont que rarement le siège d'une arthrose, en dehors de traumatismes directs.

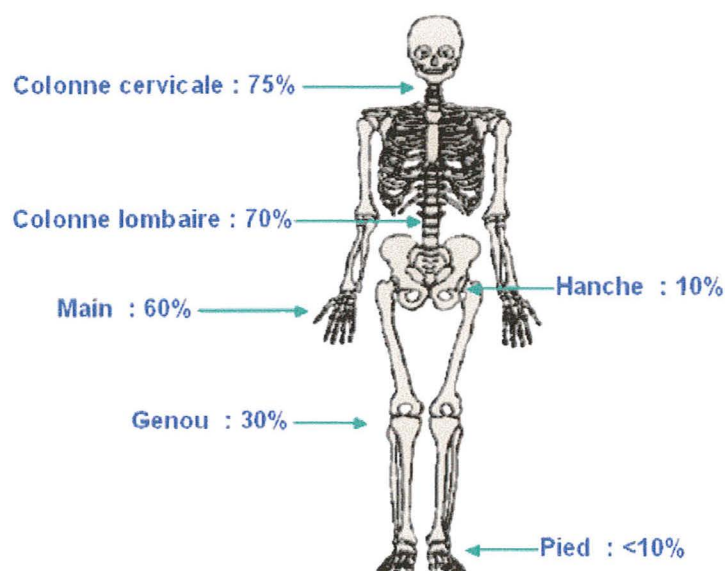


Figure 13 : fréquence de l'arthrose radiologique dans la tranche d'âge 65-75 ans, tous sexes confondus (société française de rhumatologie)

<sup>6, 7 et 8</sup> Ministère de la santé, 2003, <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/losp/59arthrose.pdf>.

#### 4.1.4. Facteurs de risque <sup>(81, 98, 61, 49, 60, 84, 71, 92, 44)</sup>

On différencie deux grandes catégories d'arthroses : les arthroses communes ou primitives, sans étiologie particulière mais pour lesquelles des facteurs de risque sont identifiés, et les formes secondaires. Ces dernières sont dues à une maladie associée ou préexistante de l'articulation, ou encore à des facteurs mécaniques comme la ménisectomie (dans la gonarthrose), les traumatismes articulaires (fractures, luxations, entorses...), l'inégalité de longueur des membres inférieurs, les désaxations (*genu valgum* ou de *genu varum*) et autres anomalies morphologiques (dysplasies, luxations, laxité articulaire).

En ce qui concerne les facteurs de risque, se combinent très souvent chez un même patient des facteurs généraux et locaux. Parmi les facteurs de risque généraux, on note :

- le vieillissement
- le sexe : arthroses digitales et gonarthroses plus fréquentes chez les femmes
- l'hérédité : prédisposition génétique avec un risque deux à trois fois plus élevé chez les apparentés au premier degré. Antécédents familiaux notamment dans l'arthrose des doigts, où l'on retrouve souvent cette atteinte de mère en fille, plus rarement au niveau des genoux et des hanches
- le surpoids et l'obésité : l'excès de poids augmente les contraintes sur le cartilage. Si le rôle « mécanique » de l'excès de poids sur une articulation portante comme le genou est facile à comprendre, il est plus difficile d'expliquer le rôle de l'obésité dans la survenue de l'arthrose des doigts. Or la relation entre l'obésité et l'arthrose digitale a été également démontrée
- le statut hormonal : les femmes seraient protégées jusqu'à la ménopause par leurs hormones, les oestrogènes. Après la ménopause, la quantité d'oestrogènes



chute et une augmentation de la fréquence de l'arthrose est constatée chez les femmes à cette période

- l'alimentation : les carences, notamment en vitamines C et D, peuvent influencer sur l'évolution de l'arthrose.

Les facteurs locaux sont :

- l'activité professionnelle : gestes répétitifs, port de charges lourdes, vibrations mécaniques (marteaux piqueurs par exemple) sont impliqués
- l'activité sportive : en cas de sollicitation articulaire excessive ou pratique de sports dits « risqués » : sports avec impacts répétés et/ou changements de direction brusque. Exemples : football et rugby pour les genoux, danse pour les hanches, base-ball pour les coudes et les épaules
- sans oublier les facteurs cités précédemment : fractures, traumatismes...

L'arthrose doit donc être considérée comme l'étape finale commune de causes diverses dont les combinaisons sont des plus variées.

#### 4.1.5. *Caractéristiques* <sup>(82, 60, 98, 61, 80)</sup>

Le processus arthrosique se caractérise par :

- une destruction du cartilage : il s'amincit et ne peut plus remplir son rôle d'amortisseur. Moins souple, moins élastique, il devient usé, craquelé et mou.
- des remaniements de l'os situé au dessous (os sous-chondral) qui s'abîme progressivement car les deux os qui composent l'articulation se retrouvent l'un contre l'autre, sans leur « coussin de protection ». Il devient plus dense ; des excroissances se forment : on parle d'ostéophytes. L'os se creuse également de petits trous : les géodes qui sont typiques de l'arthrose.

- des épisodes d'inflammation, dus à la réaction de la membrane synoviale. Le cartilage produit de petits débris en se détruisant. La membrane synoviale va chercher à nettoyer ces fragments de cartilage tombés dans la cavité articulaire. Elle va réagir par une inflammation qui peut se traduire par un épanchement de synovie (production trop importante de liquide synovial).

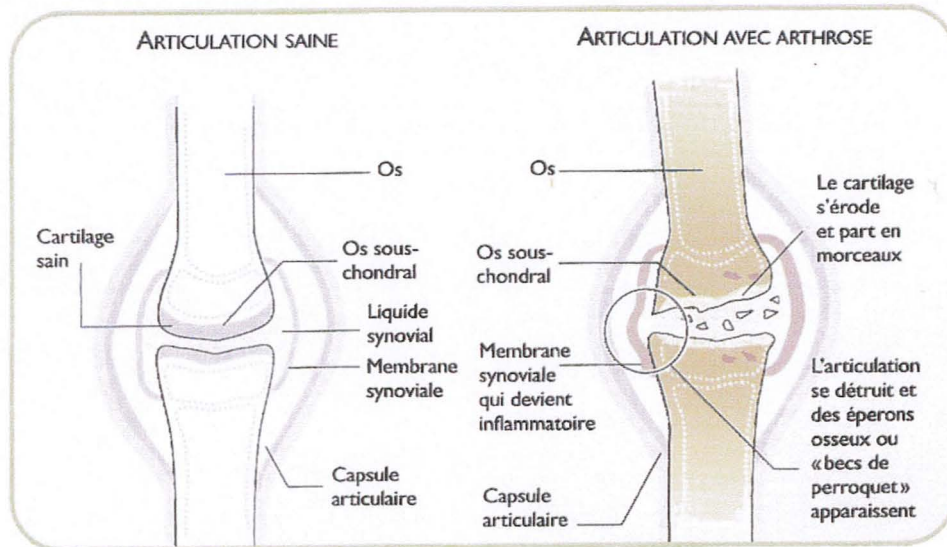
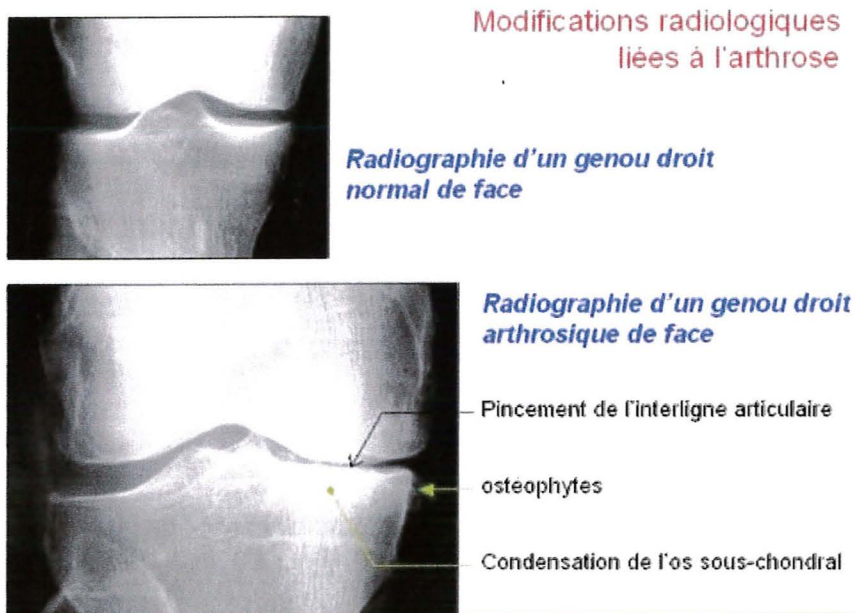


Figure 14 : comparaison articulation saine - articulation arthrosique <sup>(60)</sup>

A l'échelle macroscopique, les lésions de l'arthrose vont se traduire par :

- un pincement de l'interligne articulaire : l'espace noir entre les deux extrémités osseuses se rétrécit du fait de l'amincissement du cartilage
- une condensation de l'os sous-chondral (plus blanc, plus dense)
- une prolifération osseuse en périphérie de l'articulation (ostéophytes)
- des géodes, cavités plus ou moins volumineuses, visibles à un stade assez avancé sous formes de disques noirs dans l'os.

Ces signes caractéristiques visibles à la radiographie servent à confirmer un diagnostic suggéré par l'ensemble des signes cliniques.



**Figure 15 : modifications radiologiques liées à l'arthrose (société française de rhumatologie)**

#### 4.1.6. *Symptômes* <sup>(60, 49, 61, 82, 44, 98)</sup>

L'arthrose se révèle souvent par une douleur associée à une gêne fonctionnelle ; c'est le principal motif de consultation. Cette douleur est dite « mécanique » car elle présente les caractéristiques suivantes : elle est déclenchée et aggravée par le mouvement et cesse ou s'atténue lorsque l'articulation est au repos. Moins importante le matin, elle augmente dans la journée pour être maximale le soir. Elle gêne l'endormissement mais peut également entraîner des réveils nocturnes (changements de position douloureux). Enfin, elle réapparaît chaque fois que l'articulation concernée est soumise à un effort.

L'origine des douleurs arthrosiques est encore imparfaitement élucidée. La douleur n'est pas directement due aux lésions de destruction du cartilage puisque ce dernier n'est pas innervé. Deux théories sont proposées : la douleur vient soit de la souffrance des tissus de voisinage qui eux sont largement innervés (membrane synoviale, os sous-chondral, ligaments ou tendons), soit du cartilage en raison de l'apparition de terminaisons nerveuses dès lors que le cartilage devient malade. Le

terme technique est néo-neuro-génèse. L'impact des contractures musculaires est également essentiel.

L'arthrose est un rhumatisme mécanique et non inflammatoire mais son évolution peut être émaillée d'épisodes inflammatoires dits « congestifs ». Ces poussées sont transitoires et correspondent à des phases de destruction du cartilage (chondrolyse). Elles résultent de la digestion par la synoviale des fragments détachés du cartilage lésé. Cette inflammation de la membrane synoviale est à l'origine d'une irritation des terminaisons nerveuses et donc de la poussée douloureuse. Elles sont caractérisées par un épanchement de liquide synovial (« épanchement de synovie ») à l'origine d'un gonflement de l'articulation, avec une douleur plus vive, une rougeur de la peau et une augmentation de la température locale.

En résumé, dans l'arthrose, il faut bien dissocier deux types de douleurs :

- les douleurs chroniques : souvent modérées, majorées en fin de journée et en cas de sollicitation excessive de l'articulation
- les douleurs dues à une poussée inflammatoire : aggravation soudaine d'une douleur jusqu'alors modérée, pouvant même réveiller la nuit. La raideur matinale est plus importante, et il existe localement rougeur, chaleur, gonflement liés à un épanchement articulaire.

L'existence d'une arthrose ne veut pas obligatoirement dire « douleur » : des personnes peuvent présenter des signes radiologiques d'arthrose, témoins de lésions importantes du cartilage, et ne souffrir que peu ou pas. On dit qu'il existe une absence de parallélisme entre les signes radiologiques et la douleur : c'est la

dissociation radio-clinique. Autrement dit, l'importance des lésions arthrosiques observées n'est pas nécessairement associée à des douleurs intenses.

Autre signe fréquent de l'arthrose : la raideur des articulations, notamment le matin. Les mouvements, gênés, perdent de l'amplitude et il faut un certain temps avant de retrouver un peu de souplesse. C'est le dérouillage matinal.

Un troisième symptôme est caractéristique de l'arthrose : le craquement. Les articulations arthrosiques ont tendance à craquer, surtout les doigts ou les genoux. En général, ce craquement n'est pas douloureux.

En bref : les symptômes sont principalement : douleur, raideur, diminution de la mobilité articulaire, craquement voire déformation. Les poussées congestives associent rougeur, chaleur, gonflement de l'articulation ainsi qu'une douleur et une raideur plus importantes.

#### 4.1.7. Traitements

Le traitement conventionnel <sup>(61, 81, 60, 88)</sup> de l'arthrose repose sur :

- les antalgiques des trois paliers de l'OMS, avec le paracétamol en première intention
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), *per os* et topiques
- les antiarthrosiques symptomatiques à action lente ou « chondroprotecteurs », avec la chondroïtine, la diacérhéine, les insaponifiables d'avocat et de soja et l'oxacéprol.
- les corticoïdes (infiltrations)
- l'acide hyaluronique (viscosupplémentation)

En ce qui concerne la phytothérapie <sup>(61, 60, 83)</sup>, différentes plantes sont utilisées pour leurs propriétés antalgiques et/ou anti-inflammatoires dans les manifestations articulaires douloureuses. Il s'agit surtout du cassis (feuilles), du frêne (feuilles), de l'harpagophytum (racines secondaires), de l'ortie (feuilles), de la reine-des-prés (sommités fleuries) ou du saule (écorces).

Certaines plantes sont utilisées pour leur richesse en minéraux (silice notamment) qui en fait des reminéralisants de choix : bambou (exsudat extrait des jeunes pousses), ortie (feuilles), prêle (parties aériennes stériles). Le lithotame (*Lithotamnium calcareum*) est une algue utilisée en rhumatologie comme reminéralisant <sup>(74, 60, 83, 43)</sup>.

D'autres plantes sont utilisées dans l'arthrose sans que cette indication soit validée<sup>(93)</sup>. Il s'agit par exemple de la Boswellie (*Boswellia serrata*) ou du gingembre (*Zingiber officinale*).

L'aromathérapie <sup>(79, 42, 51, 57, 72)</sup> est définie comme l'utilisation thérapeutique des huiles essentielles et des essences, substances odorantes volatiles contenues dans les végétaux. Dans l'arthrose, on utilise les huiles essentielles en massages ou en bains, pour leurs propriétés antalgique, anti-inflammatoire, ou encore décontracturant musculaire. Des mélanges peuvent être proposés comme :

- HE eucalyptus citronné + HE gaulthérie + HE héliochryse italienne + HV
  - HE myrrhe + HE genévrier + HE laurier + HE lavande + HE romarin + HV
- (HV : huile végétale comme celle d'amande douce, d'olive...)

#### 4.2. Résultats des études

Depuis 1999, plusieurs études cliniques traitant des propriétés anti-arthrosiques du cynorhodon ont été publiées <sup>(38, 16, 36, 29, 37)</sup>.

Auteurs	Date	Produit testé et dosage	Schéma de l'étude et durée	Nombre de participants	Age moyen des participants	Articulations atteintes
Winther <i>et al</i> Equipe danoise	1999	Poudre Hyben Vital Prise au repas 2 dosages différents testés : 45g/jour et 10g/jour	-4 semaines à 45g/jour (« haute dose ») -4 semaines sans traitement -4 semaines à 10g/jour (« basse dose »)	8 hommes au total : -4 sujets sains ou « sujets contrôles » -4 sujets malades ou « sujets patients », anciens travailleurs du bâtiment	52 ans	Genou, coude, cheville, épaule

**Tableau 4 : caractéristiques de l'étude de Winther *et al* (1999).**

Des prélèvements sanguins sont effectués à la fin de chacune des trois périodes pour doser la protéine C réactive (PCR) et évaluer le chimiotactisme des polymorphonucléaires (PMN).

### Résultats

Cette étude montre :

- une diminution significative des taux de PCR des sujets sous traitement par rapport à la période sans traitement ; ceci à la fois avec le traitement à haute dose et le traitement à basse dose.
- une diminution significative du chimiotactisme des PMN quand on compare les valeurs sous traitement et sans traitement ; ceci à la fois avec le traitement à haute dose et le traitement à basse dose.

De plus, les patients rapportent une amélioration de leur douleur après 14 jours de prise de cynorhodon ; la douleur revenant 12 à 14 jours après cessation du traitement.

Aucune réaction allergique ni trouble digestif noté durant l'étude.

### Bilan

Lors de cette étude, l'administration de poudre de cynorhodon diminue les niveaux de PCR et le chimiotactisme des PMN. Cette poudre aurait donc des effets anti-inflammatoires.

### Commentaires

La qualité de cette étude est faible ; en effet, le nombre de participants est très limité (8 sujets) et il manque certaines données comme le mode d'administration de la poudre. Une cuillère à soupe de 15ml contenant 7,5g de poudre, il faut donc 6 cuillères à soupe pour 45g de poudre <sup>(4)</sup> !

D'autre part, on peut s'étonner de voir que les paramètres testés sont aussi abaissés chez les sujets sains.

De même, la PCR diminue alors que les taux ne sont pas pathologiques (valeur de référence < 10mg/L).

Auteurs	Date	Produit testé et dosage	Schéma de l'étude et durée	Nombre de participants	Age moyen des participants
Kharazmi et Winther Equipe danoise	1999	Poudre Hyben Vital Prise au repas de midi 2 dosages différents testés : 45g/jour et 10g/jour	-4 semaines à 45g/jour (« haute dose ») -4 semaines sans traitement -4 semaines à 10g/jour (« basse dose »)	13 volontaires sains, hommes et femmes	47 ans

**Tableau 5 : caractéristiques de l'étude de Kharazmi et Winther (1999).**

Des échantillons de sang sont prélevés avant, pendant et à la fin de l'étude pour analyses (mesures de kaliémie, natrémie, créatininémie, alanine aminotransférase, phosphatases alcalines, lactate déshydrogénase, bilirubine, hémoglobine, cholestérol total, et PCR).

### Résultats

Aucun changement significatif n'est observé dans les analyses de sang à l'exception de deux paramètres. La créatinine plasmatique diminue de manière significative quand on compare les valeurs avant traitement à celles obtenues à J10 et J28 du traitement à haute dose. Vingt-huit jours après cessation du traitement, les taux sont similaires aux valeurs initiales (augmentation significative).

De même, les taux de PCR diminuent durant la prise de cynorhodon. Quand on compare les valeurs initiales à celles obtenues à J10 du traitement à haute dose, on constate une baisse significative. De nouveau, les taux s'élèvent après 28 jours sans traitement.

Le chimiotactisme des PMN après 28 jours de traitement est comparé à celui observé après 28 jours sans traitement. Quel que soit le réactif utilisé, un déclin de la réponse chimiotactique est constaté durant la prise de cynorhodon.

Aucune réaction allergique ni effet indésirable sérieux constaté. Des troubles digestifs légers sont rapportés au cours du traitement à haute dose.

### Bilan

L'administration de cynorhodon à des volontaires sains pendant 28 jours s'est conclue par l'inhibition de la réponse chimiotactique des cellules d'environ 60%. De plus, grâce au cynorhodon, les taux de PCR sont abaissés. Ces deux résultats soutiennent là encore l'hypothèse d'un effet anti-inflammatoire de la poudre.

D'autre part, les niveaux de créatinine plasmatique sont diminués ; ceci suggérant une éventuelle augmentation de la filtration glomérulaire.

L'innocuité du cynorhodon est démontrée, notamment sur le foie (analyses de sang).

### Commentaires

Comme dans l'étude précédente, l'échantillon est réduit, le mode d'administration de la poudre n'est pas précisé... Mais les résultats confirment que la poudre a des effets sur des sujets sains. Il faut remarquer que des taux modérément élevés de PCR ont été constatés chez des patients souffrant d'arthrose à un stade précoce. La PCR aurait un effet prédictif sur l'évolution de la maladie <sup>(32)</sup>.



Auteurs	Date	Produit testé et dosage	Schéma de l'étude et durée	Nombre de participants	Age moyen des participants	Articulations atteintes
Warholm <i>et al</i> équipe norvégienne	2003	Poudre Hyben Vital 5 capsules à 0,5g, deux fois par jour soit un total de 5g/jour	-un groupe « traitement » -un groupe « placebo » Pendant 4 mois	100 patients, hommes et femmes	65 ans	Genou, hanche

**Tableau 6 : caractéristiques de l'étude de Warholm *et al* (2003).**

La mobilité de la hanche ou du genou des patients est mesurée dans les deux groupes, avant et après traitement (flexion et/ou rotation).

Les sujets sont interrogés sur un éventuel soulagement de leur douleur à la fin des quatre mois.

Enfin, leurs difficultés à réaliser des activités de la vie quotidienne sont évaluées avant, pendant et à la fin de l'étude (monter/descendre de voiture, marcher, faire des courses...)

### Résultats

- mobilité : la comparaison des deux groupes montre que la mobilité de la hanche est significativement améliorée après 4 mois d'étude, grâce à la poudre (flexion). Mais aucun changement significatif concernant la mobilité du genou n'est observé.
- activités de la vie quotidienne : des améliorations sont notées mais sans atteindre le seuil de significativité statistique.
- douleur : après 4 mois d'étude, le soulagement de la douleur est significativement plus important dans le groupe traitement par rapport au groupe placebo : 64,6% des patients recevant la poudre de cynorhodon notent une réduction de leur douleur pendant le traitement.

Effet indésirable rapporté : troubles digestifs légers

### Bilan

L'étude montre que, dans le groupe traité avec la poudre de cynorhodon, la mobilité de la hanche est améliorée, l'impact sur les activités de la vie quotidienne est moins prononcé, et la douleur est réduite chez environ 2/3 des patients.

### Commentaires

L'absence d'effet sur la mobilité du genou reste inexplicée. De même, une question persiste quant à l'effet de la poudre sur les mouvements de la hanche : pourquoi un impact significatif sur la flexion mais pas sur la rotation ?

Auteurs	Date	Produit testé et dosage	Schéma de l'étude et durée	Nombre de participants	Age moyen des participants	Articulations atteintes
Rein <i>et al</i> équipe danoise	2004	Poudre Hyben Vital 5 capsules à 0,5g, deux fois par jour, soit un total de 5g/jour	-un groupe A « placebo » -un groupe B « traitement » pendant 3 mois Puis les groupes sont inversés : -groupe A « traitement » -groupe B « placebo » pendant 3 mois Ainsi chaque groupe reçoit les deux produits	112 patients, hommes et femmes	67 ans	Genou, hanche, main, épaule, cou

**Tableau 7 : caractéristiques de l'étude de Rein *et al* (2004).**

Critères d'efficacité évalués :

- paramètres primaires : douleur et consommation d'antalgiques
- paramètres secondaires : raideur articulaire, bien-être général (humeur, sommeil, énergie) et préférence éventuelle pour l'un ou l'autre des deux produits.

### Résultats

Les résultats du groupe A (placebo puis traitement) sont en faveur de la poudre pour tous les critères évalués. Mais le groupe B (traitement puis placebo) ne montre pas de différence significative entre les effets des deux produits.

Des effets indésirables bénins sont rapportés : régurgitation acide, diarrhée et constipation, mictions fréquentes.

Lors des analyses de sang, il est constaté une petite mais significative baisse du cholestérol total avec la poudre (8,5%).

### Bilan

La poudre exerce un effet antalgique sur les douleurs arthrosiques qui permet aux patients de diminuer leur consommation de médicaments. En parallèle, la raideur articulaire est diminuée ; ces effets symptomatiques améliorent la qualité de vie des patients atteints d'arthrose.

### Commentaires

L'hypothèse d'un effet rémanent de la poudre expliquerait les résultats négatifs du groupe B. Les effets bénéfiques du traitement persisteraient après arrêt des prises. Ainsi, dans le groupe B qui commence par le traitement et poursuit avec le placebo, on ne voit plus de différence entre les deux produits.

Auteurs	Date	Produit testé et dosage	Schéma de l'étude et durée	Nombre de participants	Age moyen des participants	Articulations atteintes
Winther <i>et al</i> équipe danoise	2005	Poudre Hyben Vital 5 capsules à 0,5g, deux fois par jour, soit un total de 5g/jour	-groupe A « placebo » -groupe B « traitement » pendant 3 mois Puis les groupes sont inversés : -groupe A « traitement » -groupe B « placebo » pendant 3 mois (chaque groupe reçoit les 2 produits)	94 patients, hommes et femmes	65 ans	Genou, hanche

**Tableau 8 : caractéristiques de l'étude de Winther et al (2005).**

Critères d'efficacité évalués :

- paramètres primaires : douleur et consommation d'antalgiques
- paramètres secondaires : raideur articulaire, limitation de l'activité physique, et évaluation globale de la sévérité de la maladie par le patient.

### Résultats

La douleur est améliorée après 3 semaines de traitement avec la poudre : on compte 82% de répondants, contre 49% avec le placebo. Mais cet effet n'est pas retrouvé après 3 mois d'expérience.

Les résultats pour les autres critères sont tous en faveur de la poudre après 3 mois de prise.

Effets indésirables légers relevés : régurgitations acides, mictions fréquentes, diarrhée/constipation, urticaire.

### Bilan

La poudre exerce bien des effets sur les principaux symptômes de l'arthrose et permet ainsi aux patients de diminuer leur consommation d'antalgiques. Ces effets se répercutent sur les activités quotidiennes des malades.

### Commentaires

Cette étude vient confirmer les résultats précédents. Elle met en évidence une atténuation des douleurs articulaires au bout de 3 semaines de traitement. Même si cet effet n'est pas retrouvé au bout de 3 mois, la consommation d'antalgiques est significativement réduite. Ce paradoxe pourrait s'expliquer par le fait que les antalgiques sont diminués à partir de 3 semaines d'étude : la douleur est inchangée mais la consommation diminue : c'est donc la poudre qui a pris le relais du médicament et qui soulage.

D'autre part, l'analyse des résultats au sein même du groupe B suggère de nouveau un effet rémanent de la poudre.

Une équipe allemande <sup>(2)</sup> (Chrubasik *et al*, 2006) publie un bilan des trois dernières études sur le cynorhodon. Cette publication mentionne les essais cliniques randomisés suivants, réalisés avec la poudre Hyben Vital : Warholm *et al* (2003), Rein *et al* (2004), et Winther *et al* (2005).

Les auteurs résumant les conclusions de ces études :

- le soulagement des douleurs articulaires est plus important après trois et quatre mois de traitement avec cinq grammes de poudre par jour par rapport au placebo
- les activités de la vie quotidienne sont améliorées
- la consommation d'antalgiques est significativement réduite.

Selon ce bilan, il est prouvé qu'une supplémentation à base de poudre de fruit de *Rosa canina ssp lito* peut diminuer la douleur arthrosique et la consommation d'antalgiques. Sur une échelle à cinq niveaux (fort, modéré, insuffisant, contradictoire, pas de preuve), cette preuve est qualifiée de modérée ; c'est-à-dire que plusieurs essais cliniques randomisés sont disponibles pour l'illustrer.

Ce bilan fait l'objet d'une nouvelle publication de l'équipe allemande <sup>(5)</sup> (Chrubasik *et al*, 2007) où l'existence d'une efficacité modérée de la poudre dans l'arthrose est réaffirmée.

De même, une méta-analyse réalisée par des scientifiques danois <sup>(1)</sup> (Christensen *et al*, 2008) et regroupant les trois mêmes études conclue à l'efficacité de la poudre de cynorhodon sur la douleur arthrosique.

## 5. Utilisations

### 5.1. Utilisations traditionnelles

#### 5.1.1. Grâce à la vitamine C

##### 5.1.1.1. En France <sup>(46, 90)</sup>

Les phytomédicaments à base de cynorhodons sont traditionnellement utilisés dans les asthénies fonctionnelles et pour faciliter la prise de poids (Cahiers de l'Agence, 1998).

La Pharmacopée française X<sup>e</sup> édition préconise l'emploi d'une décoction réalisée avec le pseudo-fruit (20g/L), en quinze minutes, à raison de 250 à 500 millilitres consommés quotidiennement.

Les fruits sont utilisés comme fortifiants et stimulants dans :

- les états de fatigue passagers, affaiblissements, convalescences...
- la prévention et le traitement des refroidissements, gripes et autres infections.

Elusanes<sup>®</sup> Cynorhodon des laboratoires Plantes et Médecines (groupe Pierre Fabre) est disponible dans le commerce avec l'asthénie comme indication (gélules). Il existe aussi des sachets pour infusion dans la gamme Mediflor<sup>®</sup> (des laboratoires du même nom), toujours contre la fatigue.

Le sirop de cynorhodon est utilisé comme fortifiant, notamment chez les enfants : couper les extrémités et fendre le fruit en deux pour retirer les graines avec la pointe d'un couteau, laver. Avec cinq cent grammes de pulpe pour un litre d'eau, porter à ébullition pendant cinq minutes. Filtrer à travers une mousseline pour éliminer les poils. Ajouter trois cent grammes de sucre et faire bouillir cinq minutes jusqu'à épaissement du liquide.

#### 5.1.1.2. En Allemagne <sup>(53)</sup>

La commission E comporte trois monographies sur l'églantier, selon la partie du fruit qui est utilisée :

- *Rosae pseudofructus* : ces préparations sont employées en prévention et dans le traitement des refroidissements, rhumes et infections pseudo-grippales, les maladies infectieuses, les carences en vitamine C, pour augmenter les défenses immunitaires
- *Rosae pseudofructus cum fructibus* : ces préparations sont employées en prévention et dans le traitement des rhumes et des infections pseudo-grippales, les maladies infectieuses, les carences en vitamine C, les fièvres, pour augmenter les défenses immunitaires en cas de fatigue générale
- *Rosae fructus* : en cas de rhume, fièvre et carence en vitamine C.

Les indications concernant le traitement ou la prévention d'éventuelles carences en vitamine C sont sujettes à caution, en raison de sa teneur faible dans certaines drogues et surtout de sa thermolabilité.

#### 5.1.1.3. En Turquie <sup>(17, 10, 31)</sup>

Les cynorhodons de *Rosa canina* sont très utilisés en médecine populaire turque, notamment en cas de rhume ou grippe. Dans cette indication sont recommandés la décoction à raison d'une tasse, deux fois par jour, pendant cinq à quinze jours et les fruits bouillis réduits en purée.

La décoction est aussi utilisée comme tonique, ainsi que la pâte obtenue avec des cynorhodons frais, bouillis et mélangés avec du miel.

### 5.1.2. *Autres*

#### 5.1.2.1. En France <sup>(47, 69, 70)</sup>

Le cynorhodon est aussi utilisé en cas de diarrhée, sous la forme d'une décoction : trente à cinquante grammes de cynorhodon fragmenté pour un litre d'eau bouillante. Faire bouillir cinq minutes à feu doux et laisser infuser quinze minutes avant de filtrer. Dans la même indication, on trouve la confiture de cynorhodon : récolter les fruits lorsqu'ils ont déjà subi quelques gels matinaux, couper les deux extrémités, les fendre en deux, enlever graines et duvet, et les laisser au frais pendant quarante-huit heures. Faire cuire comme les autres confitures dans les proportions suivantes : une livre et demie de sucre par livre de fruits.

Les pseudo-ruits, séchés, sont aussi utilisés en infusion pour corriger la saveur des mélanges (Infusions Fraise-Cassis de La Tisanière, Potion de p'tits diabolins chez Nature et Découverte...).

Les galles (bédégars) et le duvet des akènes étaient utilisés comme vermifuges : administré à jeun, à la dose de quinze centigrammes, enrobé dans du miel, le duvet agit sur les ascarides de l'intestin, sans irriter la muqueuse.

Les akènes, séchés et réduits en poudre, peuvent être utilisés pour leur action sur la sphère rénale (calculs et coliques néphrétiques) : trois grammes de poudre dans un petit verre de vin blanc, à laisser infuser pendant sept à huit heures avant consommation.

Les pétales servent à fabriquer de l'eau de rose : faire macérer une poignée de pétales de fleurs d'églantier dans un verre d'eau. Un jour plus tard, presser les pétales puis filtrer. Laver les yeux avec l'eau de rose obtenue.

#### 5.1.2.2. En Allemagne <sup>(53)</sup>

A partir des trois monographies figurant dans la commission E, le tableau suivant peut être dressé (*cf* tableau 9).

Il est précisé que l'efficacité de la plupart des indications revendiquées n'est pas ou insuffisamment prouvée. Par conséquent, l'utilisation thérapeutique de la drogue ne peut être recommandé. Cependant, les préparations à base de cynorhodon doivent être considérées comme compléments alimentaires. L'utilisation comme correcteur de goût dans les mélanges pour infusion est admise.

#### 5.1.2.3. En Turquie <sup>(10, 39, 40, 31, 17)</sup>

La médecine traditionnelle turque emploie le cynorhodon dans des domaines thérapeutiques variés (*cf* tableau 10).

Les fruits sont aussi utilisés par voie externe, pour traiter des blessures : la pâte obtenue à partir de fruits bouillis et réduits en purée est appliquée en cataplasme.



Indications		<i>Rosae pseudofructus</i>	<i>Rosae pseudofructus cum fructibus</i>	<i>Rosae fructus</i>
Sphère digestive	estomac	hyposécrétion gastrique	insuffisance gastrique crampes en prévention des gastrites et des ulcères	
	intestin	troubles intestinaux	troubles intestinaux ; diarrhées comme laxatif	comme laxatif
	vésicule biliaire	calculs et douleurs	calculs et douleurs	
	général	pour stimuler la digestion		
Sphère rénale		troubles des voies urinaires comme diurétique	troubles des voies urinaires comme diurétique	troubles de l'appareil urinaire comme diurétique
Articulations		rhumatismes arthrite	arthrite troubles du métabolisme de l'acide urique (goutte)	rhumatismes arthrite goutte
Divers		lotion oculaire	lotion oculaire comme astringent diabète troubles circulatoires maladies pulmonaires	comme astringent

Tableau 9 : indications du cynorhodon en Allemagne

Indications		Préparations des fruits	Administrations, posologies
Sphère digestive	Hémorroïdes	- fruits bouillis et réduits en purée - décoction - fruits cuits avec du sucre	Usage interne
	Douleurs abdominales	- décoction - fruits bouillis réduits en purée	Usage interne
	Troubles gastriques (ulcère, douleur)	- décoction de fruits frais - fruits	Usage interne
	Maladies de la vésicule (calcul, inflammation)	- décoction - décoction de fruits secs avec feuilles	- à boire 3 fois par jour, après les repas - 1 tasse, 2 fois par jour, 8 à 10 jours
Sphère respiratoire	Toux, bronchite, asthme	- décoction - fruits bouillis réduits en purée (toux)	- 1 tasse, 2 fois par jour, 5 à 15 jours
Sphère rénale	Calculs, néphrite	- décoction - décoction de fruits secs avec feuilles	- 1 tasse, 2 fois par jour, 8 à 10 jours
Autre	Diabète (hypoglycémiant)	décoction	Usage interne

Tableau 10 : indications du cynorhodon selon la médecine traditionnelle turque

## 5.2. Utilisations selon les essais cliniques<sup>(89)</sup>

Les résultats des essais cliniques danois et norvégiens, ainsi que les études allemandes et danoises prouvent l'utilité de la poudre de cynorhodon dans l'arthrose. Les rhumatismes figurent d'ailleurs parmi les indications du cynorhodon en Allemagne et en Turquie (cf tableaux 9 et 10).

La poudre de *Rosa canina ssp lito* est commercialisée en Scandinavie depuis plusieurs années<sup>(29)</sup>. En France, elle est disponible sous le nom de Litozine<sup>®</sup>, complément alimentaire des laboratoires Mediflor (groupe Merck).

	Pour 100g	Quantité par jour
Valeur énergétique	415 Kcal - 1728 Kj	14,4 Kcal - 60 kJ
Glucides	78,7 g	2732 mg
Lipides	3,5 g	120 mg
Protides	16,1 g	560 mg
Poudre de cynorhodon		3 g

Tableau 11 : valeurs nutritionnelles de Litozine<sup>®</sup>

Chaque gélule contient 750 milligrammes de poudre de cynorhodons (flacon de 120 gélules de 868 milligrammes soit 104 grammes).

La posologie est de deux gélules, deux fois par jour, en cure de deux à trois mois. (une boîte contient cent vingt gélules et suffit donc à un mois de traitement). Si la gêne est importante, la posologie peut être augmentée à raison de trois gélules, deux fois par jour durant les premières semaines de traitement.

Quatre gélules représentent trois grammes de poudre ; six gélules représentent quatre grammes et demi de poudre. Nous pouvons donc nous étonner de voir que la posologie préconisée par le laboratoire est inférieure à la dose utilisée lors des études.

### 5.3. Autres utilisations de l'églantier

#### 5.3.1. Homéopathie <sup>(67, 75, 77, 100)</sup>

Les indications de l'églantier *Rosa canina* en homéopathie sont :

- ORL : démangeaisons de la muqueuse nasale avec éternuements, coryza spasmodique
- cutanées : points rouges (papules ou macules) sur la peau avec démangeaisons, urticaire, eczéma
- urinaires : difficulté à uriner avec chaleur de l'urètre

#### 5.3.2. Fleurs de Bach <sup>(65, 86)</sup>

Sous le nom de Fleurs de Bach Original<sup>®</sup>, on compte 38 préparations à base de plantes et de fleurs, chacune visant une émotion spécifique. Elles furent créées dans les années 1930 par le Dr Edward Bach, médecin anglais. Il était convaincu que l'état d'esprit joue un rôle important dans le maintien d'une bonne santé et le rétablissement à la suite d'une maladie. Il identifia 38 états émotionnels négatifs et trouva dans la nature des fleurs qui répondent favorablement à ces émotions difficiles. Il classa ces 38 préparations en 7 catégories : peur, solitude, manque d'intérêt pour le présent, découragement/désespoir, incertitude, hypersensibilité aux influences et aux idées, préoccupation excessive du bien-être des autres.

La préparation des Fleurs de Bach Original<sup>®</sup> comporte trois étapes :

- préparation de solutions mères à partir de plantes fraîches et d'eau de source pure selon deux méthodes. La méthode du soleil (ou méthode de solarisation) consiste à laisser les fleurs à la surface d'un bol en verre rempli d'eau de source, en plein soleil, pendant trois heures. Les fleurs sont alors retirées et l'eau « vitalisée » est récupérée. La méthode par ébullition

consiste à mettre des morceaux de tiges fleuries dans une casserole remplie à moitié d'eau de source et à porter le tout à ébullition pendant 30 minutes. Après refroidissement, l'eau est filtrée.

- L'eau de source pure « vitalisée » est mélangée à une quantité égale de cognac à 40% qui sert de conservateur.
- Deux gouttes de solution mère ainsi obtenue sont ajoutées à 30 millilitres de cognac à 27% pour la mise en flacon.

L'églantier est présenté avec l'indication suivante : « manque d'intérêt pour le présent » avec comme caractéristiques : résignation, apathie, passivité, capitulation intérieure, fatalisme, fatigue avec tendance à s'accommoder de son sort (élixir n°37 : Wild Rose).

La posologie (à répéter si besoin) est de deux gouttes à diluer dans un verre d'eau à boire à intervalles réguliers. Les gouttes peuvent aussi être versées directement sur la langue. On peut mélanger jusqu'à sept élixirs dans une même préparation ; il faut alors mettre deux gouttes de chacun dans un flacon de trente millilitres, ajouter de l'eau minérale et prendre quatre gouttes du mélange quatre fois par jour. Il n'y a pas de durée de traitement.

### 5.3.3. Gemmothérapie <sup>(66, 100)</sup>

La gemmothérapie est définie comme l'utilisation à des fins thérapeutiques de dilutions infinitésimales de tissus végétaux jeunes (bourgeons surtout). Entre l'homéopathie et la phytothérapie, elle est basée sur l'emploi de macérats glycinés : les bourgeons frais sont broyés puis à macérer dans un mélange d'eau, d'alcool et de

glycérine pendant 3 semaines. La préparation est alors filtrée puis diluée au dixième. D'une manière générale, on compte une goutte par kilo de poids, matin et soir.

L'églantier *Rosa canina* est indiqué en cas d'allergies, d'affections de la sphère ORL.

#### 5.3.4. Alimentation <sup>(97, 55, 54, 96, 63, 95)</sup>

On retrouve ici les cynorhodons eux-mêmes, mais aussi :

- la soupe suédoise de cynorhodon. Ingrédients : 400g de cynorhodons, 1/2l d'eau, 1/2l de lait, 1 pincée de sel, 100g de sucre, 50g de maïzena, 80g de crème fraîche. Faire cuire les cynorhodons dans l'eau jusqu'à ce qu'ils soient ramollis. Mixer et passer pour éliminer les peaux, les grains et le poil-à-gratter. Saler, sucrer, et remettre sur le feu. Délayer la maïzena dans un peu d'eau froide, ajouter le reste d'eau et le lait, verser sur les cynorhodons et porter à ébullition en remuant constamment jusqu'à épaississement. Servir chaud ou froid, avec une cuillère de crème dans chaque assiette.
- Le vin de cynorhodons. Ingrédients : 4kg de cynorhodons frais, 5kg de sucre, 10l d'eau. Broyer les fruits, battre avec le sucre dans un récipient contenant l'eau. Filtrer et mettre en bouteilles après un an.
- La confiture de pétales d'églantine. Ingrédients : pétales d'églantine, eau de source, sucre, 1 citron. Oter la partie jaune de la base du pétale, l'onglet, qui est amer. Mettre les pétales sans les tasser dans un récipient et recouvrir à peine avec de l'eau. Faire tremper toute la nuit. Ajouter le sucre à poids égal des pétales et de l'eau, et le jus de citron. Faire bouillir et mettre en pots.

- La confiture de cynorhodons. Ingrédients : cynorhodons, 400g de sucre par kg de pulpe, 1 gousse de vanille, jus de citron, eau. Mettre les fruits dans une bassine à confiture, recouvrir d'eau et faire cuire pendant 25 à 30 minutes. Laisser refroidir, passer dans le moulin à légumes (grille à gros trous puis grille fine), puis sur un tamis très serré pour retenir les derniers poils. Peser la pulpe, la mettre dans la bassine à confiture, ajouter le sucre, le jus de citron, et la gousse de vanille fendue dans sa longueur. Cuire 5 à 6 minutes et mettre en pots.

THESE SOUTENUE PAR : BACONNIER GERALDINE

TITRE : LE CYNORHODON : AUJOURD'HUI ET DEMAIN

## CONCLUSION

L'églantier *Rosa canina L.*, de la famille des Rosacées, est un arbuste épineux aux fleurs blanc rosé, largement répandu de par le monde. Utilisé depuis l'Antiquité, les vertus qui lui sont allouées évoluent au fil du temps. Jadis réputé pour traiter les morsures de chiens enragés, les racines ne sont guère utilisées de nos jours. C'est le fruit rouge et charnu, le cynorhodon, qui retient désormais l'attention.

Il est bien connu pour sa richesse en vitamine C ; la Pharmacopée européenne exige d'ailleurs une teneur minimum de 0,3%. En France le Cahier n° 3 de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) rapporte l'utilisation du fruit dans les asthénies fonctionnelles et pour faciliter la prise de poids. Sa teneur en acide ascorbique explique aussi son emploi dans les rhumes et autres infections. C'est traditionnellement sous la forme d'une décoction qu'il est consommé, bien que le fruit lui-même ou les confitures remportent aussi un franc succès.

Hormis la vitamine C, les analyses chimiques révèlent la présence dans la chair du fruit de polyphénols antioxydants : divers flavonoïdes, catéchines, et procyanidols B1, B3 et B4. La classe des caroténoïdes est représentée dans le fruit principalement par des carotènes (lycopène,  $\beta$  et  $\gamma$ carotène). Les xanthophylles sont minoritaires ( $\beta$ cryptoxanthine, lutéine, violaxanthine, néoxanthine, rubixanthine et zéaxanthine). Les akènes fournissent une huile riche en acides gras insaturés. Ils contiennent aussi des polyphénols comme des catéchines, des procyanidols et du tiliroside.

Un nouveau principe actif a été isolé dans le fruit entier : il s'agit d'un galactolipide, le GOPO. Ce glycoside de diacylglycérol ouvre de nouvelles perspectives quant à l'utilisation du fruit. En effet, le GOPO, en inhibant le chimiotactisme des PMN, serait efficace pour



diminuer l'inflammation. Il pourrait en partie expliquer l'efficacité de la poudre de cynorhodon observée cliniquement sur les symptômes de l'arthrose, et notamment sur la douleur. L'action anti-inflammatoire résulterait aussi d'une inhibition des cyclo-oxygénases induite par plusieurs substances agissant en synergie, dont l'acide linoléique et l'acide  $\alpha$ -linoléique. Enfin, le tiliroside pourrait aussi être impliqué.

D'autre part, le cynorhodon exerce une activité anti-oxydante, notamment grâce à la vitamine C et aux polyphénols qu'il contient. Parmi ceux-ci, le tiliroside serait là encore en partie responsable, son activité anti-radicalaire ayant été démontrée *in vitro*. L'effet anti-inflammatoire du fruit serait étroitement lié à l'activité anti-oxydante. En effet, les radicaux libres étant neutralisés, leur implication dans la réaction inflammatoire est diminuée, ainsi que les dommages qui en découlent.

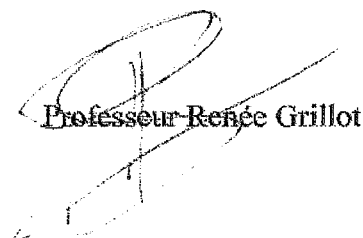
Enfin, c'est dans un problème de santé publique que le cynorhodon pourrait à l'avenir être utile : l'obésité. Des effets bénéfiques du fruit et du tiliroside sur les graisses et la glycémie ont été évalués *in vivo* sur des rats et semblent prometteurs.

Ainsi, les utilisations classiques du cynorhodon liées à sa richesse en vitamine C sont petit à petit supplantées par la découverte de nouvelles activités de ce fruit. Par un effet anti-inflammatoire, et anti-oxydant, le cynorhodon paraît efficace sur les symptômes arthrosiques. A l'avenir, d'autres utilisations du cynorhodon pourraient apparaître au travers de relation structure/activité et des études cliniques nouvelles.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

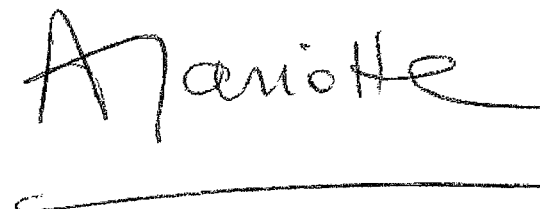
Grenoble, le 12 novembre 2008

LE DOYEN

  
Professeur Renée Grillot



LE PRESIDENT DE LA THESE



## ~ BIBLIOGRAPHIE ~

### ARTICLES

1. CHRISTENSEN R., BARTELS E.M., ALTMAN R.D., ASTRUP A., BLIDDAL H. Does the hip powder of *Rosa canina* (rosehip) reduce pain in osteoarthritis patients? – a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthr. Cartilage*, 2008, **16** : 965-972.
2. CHRUBASIK C., DUKE R.K., CHRUBASIK S. The evidence for clinical efficacy of rose hip and seed : a systematic review. *Phytother. Res.*, 2006, **20** : 1-3.
3. CHRUBASIK C., ROUFOGALIS B.D., MÜLLER-LADNER U., CHRUBASIK S. A systematic review on the *Rosa canina* effect and efficacy profiles. *Phytother. Res.*, 2008, **22** : 725-733.
4. CHRUBASIK C., WIESNER L., BLACK A., MULLER-LADNER U., CHRUBASIK S. A one-year survey on the use of a powder from *Rosa canina lito* in acute exacerbations of chronic pain. *Phytother. Res.*, 2008, **22** : 1141-1148.
5. CHRUBASIK J.E., ROUFOGALIS B.D., CHRUBASIK S. Evidence of effectiveness of herbal antiinflammatory drugs in the treatment of painful osteoarthritis and chronic low back pain. *Phytother. Res.*, 2007, **21** : 675-683.
6. DAELS-RAKOTOARISON D.A., GRESSIER B., TROTIN F. *et al.* Effects of *Rosa canina* fruit extract on neutrophil respiratory burst. *Phytother. Res.*, 2002, **16** : 157-161.
7. ERCISLI S. Chemical composition of fruits in some rose (*Rosa spp.*) species. *Food Chem.*, 2007, **104** : 1379-1384.
8. GÜRBÜZ I., ÜSTÜN O., YESILADA E., SEZİK E., KUTSAL O. Anti-ulcerogenic activity of some plants used as folk remedy in Turkey. *J. Ethnopharmacol.*, 2003, **88** : 93-97.
9. HODISAN T., SOCACIU C., ROPAN I., NEAMTU G. Carotenoid composition of *Rosa canina* fruits determined by thin-layer chromatography and high-performance liquid chromatography. *J. Pharmaceut. Biomed.*, 1997, **16** : 521-528.
10. HONDA G., YESILADA E., TABATA M., *et al.* Traditional medicine in Turkey. VI. Folk medicine in west Anatolia : Afyon, Kütahya, Denizli, Mugla, Aydin Provinces. *J. Ethnopharmacol.*, 1996, **53** : 75-87.

11. HVATTUM E. Determination of phenolic compounds in rose hip (*Rosa canina*) using liquid chromatography coupled to electrospray ionisation tandem mass spectrometry and diode-array detection.  
*Rapid Commun. Mass Sp.*, 2002, **16** : 655-662.
12. JÄGER AK., ELDEEN IM., VAN STADEN J. COX-1 and -2 activity of rose hip.  
*Phytother. Res.*, 2007, **21** : 1251-1252.
13. JÄGER AK., PETERSEN KN., THOMASEN G., CHRISTENSEN SB. Isolation of linoleic and  $\alpha$ -linolenic acids as COX-1 and -2 inhibitors in rose hip.  
*Phytother. Res.*, 2008, **22** : 982-984.
14. JUNG K.Y., OH S.R., PARK S.H. *et al.* Anti-complement activity of tiliroside from the flower buds of *Magnolia fargesii*.  
*Biol. Pharm. Bull.*, 1998, **21** : 1077-1078.
15. KARAKAYA S., EL S.N. Quercetin, luteolin, apigenin and kaempferol contents of some foods.  
*Food Chem.*, 1999, **66** : 289-292.
16. KHARAZMI A., WINTHER K. Rose hip inhibits chemotaxis and chemiluminescence of human peripheral blood neutrophils *in vitro* and reduces certain inflammatory parameters *in vivo*.  
*Inflammopharmacology*, 1999, **7** : 377-386.
17. KULTUR S. Medicinal plants used in Kirklareli Province (Turkey).  
*J. Ethnopharmacol.* , 2007, **111** : 341-364.
18. KUMARASAMY Y., COX P.J., JASPARS M., RASHID M.A., SARKER S.D. Bioactive flavonoid glycosides from the seeds of *Rosa canina*.  
*Pharm. Biol.*, 2003, **41** : 237-242.
19. LARSEN E., KHARAZMI A., CHRISTENSEN L.P., CHRISTENSEN S.B. An antiinflammatory galactolipid from rose hip (*Rosa canina*) that inhibits chemotaxis of human peripheral blood neutrophils *in vitro*.  
*J. Nat. Prod.*, 2003, **66** : 994-995.
20. LEE S.Y., MIN B.S., KIM J.H. *et al.* Flavonoids from the leaves of *Litsea japonica* and their anti-complement activity.  
*Phytother. Res.*, 2005, **19** : 273-276.
21. MATSUDA H., NINOMIYA K., SHIMODA H., YOSHIKAWA M. Hepatoprotective principles from the flowers of *Tilia argentea* (linden) : structure requirements of tiliroside and mechanisms of action.  
*Bioorgan. Med. Chem.*, 2002, **10** : 707-712.
22. MURAKAMI N., MORIMOTO T., IMAMURA H. *et al.* Studies on glycolipids. III. Glyceroglycolipids from an axenically cultured cyanobacterium, *Phormidium tenue*.  
*Chem. Pharm. Bull.*, 1991, **39** : 2277-2281.

23. MURAKAMI A., NAKAMURA Y., KOSHIMIZU K., OHIGASHI H.  
Glyceroglycolipids from *Citrus hystrix*, a traditional herb in Thailand, potently inhibit the tumor-promoting activity of 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate in mouse skin.  
*J. Agr. Food. Chem.*, 1995, **43** : 2779-2783.
24. NINOMIYA K., MATSUDA H., KUBO M., MORIKAWA T., NISHIDA N., YOSHIKAWA M. Potent anti-obese principle from *Rosa canina* : structural requirements and mode of action of *trans*-tiliroside.  
*Bioorgan. Med. Chem.*, 2007, **17** : 3059-3064.
25. ORHAN D.D., HARTEVIOGLU A., KÜPELİ E., YESİLADA E. *In vivo* anti-inflammatory and antinociceptive activity of the crude extract and fractions from *Rosa canina* L. fruits.  
*J. Ethnopharmacol.*, 2007, **112** : 394-400.
26. OSMIANSKI J., BOURZEIX M., HEREDIA N. Les composés phénoliques du fruit de l'églantier.  
*Bull liaison groupe polyphenols*, 1986, **13** : 488-490.
27. RAO Y.K., FANG S.H., TZENG Y.M. Inhibitory effects of the flavonoids isolated from *Waltheria indica* on the production of NO, TNF $\alpha$ , and IL-12 in activated macrophages.  
*Biol. Pharm. Bull.*, 2005, **28** : 912-915.
28. RAZUNGLES A., OSZMIANSKI J., SAPIS J.C. Determination of carotenoids in fruits of *Rosa* sp. (*Rosa canina* and *Rosa rugosa*) and of chokeberry (*Aronia melanocarpa*).  
*J. Food Sci.*, 1989, **54** : 774-775.
29. REIN E., KHARAZMI A., WINTHER K. A herbal remedy, Hyben Vital (stand. powder of a subspecies of *Rosa canina* fruits), reduces pain and improves general wellbeing in patients with osteoarthritis – a double-blind, placebo-controlled, randomised trial.  
*Phytomedicine*, 2004, **11** : 383-391.
30. SALA A., RECIO M.C., SCHINELLA G.R. *et al.* Assessment of the anti-inflammatory activity and free radical scavenger activity of tiliroside.  
*Eur. J. Pharmacol.*, 2003, **461** : 53-61.
31. SEZİK E., YESİLADA E., HONDA G., TAKAISHI Y., TAKEDA Y., TANAKA T. Traditional medicine in Turkey X. Folk medicine in Central Anatolia.  
*J. Ethnopharmacol.*, 2001, **75** : 95-115.
32. SPECTOR T.D., HART D.J., NANDRA D. *et al.* Low-level increases in serum C-reactive protein are present in early osteoarthritis of the knee and predict progressive disease.  
*Arthritis rheum.*, 1997, **40** : 723-727.

33. SZENTMIHALYI K., VINKLER P., LAKATOS B., ILLES V., THEN M. Rose hip (*Rosa canina* L.) oil obtained from waste hip seeds by different extraction methods.  
*Bioresour. technol.*, 2002, **82** : 195-201.
34. TSUKAMOTO S., TOMISE K., ABURATANI M., ONUKI H., HIRORTA H., ISHIHARAJIMA E., OHTA T. Isolation of cytochrome P450 inhibitors from strawberry fruit, *Fragaria ananassa*.  
*J. Nat. Prod.*, 2004, **67** : 1839-1841.
35. VILLET A., ROCHAT J., ALARY J., BOULARAND P., OGIER A. Dosage de l'acide ascorbique dans les fruits de diverses espèces du genre *Rosa* (cynorrhodon).  
*Ann. Fals. Exp. Chim.*, 1991, **84**, 387-390.
36. WARHOLM O., SKAAR S., HEDMAN E., MØLMEN H.M., EIK L. The effects of a standardized herbal remedy made from a subtype of *Rosa canina* in patients with osteoarthritis : a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial.  
*Curr. Ther. Res.*, 2003, **64** : 21-31.
37. WINTHER K., APEL K., THAMSBORG G. A powder made from seeds and shells of a rose-hip subspecies (*Rosa canina*) reduces symptoms of knee and hip osteoarthritis : a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial.  
*Scand. J. Rheumatol.*, 2005, **34** : 302-308.
38. WINTHER K., REIN E., KHARAZMI A. The anti-inflammatory properties of rose-hip.  
*Inflammopharmacology*, 1999, **7** : 63-68.
39. YESILADA E., SEZIK E., HONDA G., TAKAISHI Y., TAKEDA Y., TANAKA T. Traditional medicine in Turkey IX : folk medicine in north-west Anatolia.  
*J. Ethnopharmacol.*, 1999, **64** : 195-210.
40. YESILADA E., USTUN O., SEZIK E., TAKAISHI Y., ONO Y., HONDA G. Inhibitory effects of Turkish folk remedies on inflammatory cytokines : interleukin-1 $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor  $\alpha$ .  
*J. Ethnopharmacol.*, 1997, **58** : 59-73.

## LIVRES

### Collectifs

41. *Guide des arbres et arbustes*, Sélection du Reader's Digest, Paris, 2003.
42. *L'aromathérapie de A à Z*, Alpen, Monaco, 2006.
43. *La phytothérapie de A à Z*, Alpen, Monaco, 2005.
44. *Petit Larousse de la médecine*, Larousse, Paris, 2002.

45. Pharmacopée européenne VI<sup>ème</sup> édition
46. Pharmacopée française X<sup>ème</sup> édition
47. *Phytothérapie – la santé par les plantes*, Sélection du Reader's Digest et Vidal, Bagnaux, 2007.
48. *Plantes médicinales*, Marabout, Paris, 2007.
  
49. BARDIN T., EVEILLARD A. *Mieux vivre avec l'arthrose*, Hachette Pratique, Paris, 2005.
50. BARRAU J., BONDUEL P., EVE A. *L'ABCdaire des roses*, Flammarion, Paris, 1996
51. BEGO P. *Connaître les bienfaits du massage aromatique*, MDB éditions, Cap d'Agde, 2004.
52. BEZANGER-BEAUQUESNE L., PINKAS M., TORCK M., TROTIN F. *Plantes médicinales des régions tempérées*, Maloine, Paris, 1990.
53. BLUMENTHAL M., BUSSE W.R., GOLDBERG A. *et al. The Complete German Commission E Monographs, Therapeutic Guide to Herbal Medicines*, American Botanical Council, Boston, 1998.
54. BOISVERT C. *Plantes et remèdes naturels*, Minerva, Genève, 2003.
55. BONNEVAL P. *Manuel pratique de l'herboriste*, Présence, Saint-Vincent-sur-Jabron, 1990.
56. BONNIER G., DE LAYENS G. *Nouvelle Flore*, Librairie générale de l'enseignement, Paris, 1946.
57. BREMNESS L. *L'œil nature : plantes aromatiques et médicinales*, Bordas, Paris, 2002.
58. BROSSE J. *Larousse des arbres : dictionnaire des arbres et arbustes*, Larousse, Paris, 2000.
59. BRUNETON J. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*, Tec et Doc, Paris, 1999.
60. CARRERE D'ENCAUSSE M., CYMES M. *L'arthrose*, Marabout, Paris, 2006.
61. CHEVALLIER L., VERDIE-PETIBON D. *Soigner l'arthrose*, J'ai lu, Paris, 2006.
62. COOMBES A-J. *L'œil nature : arbres*, Bordas, Paris, 2002.

63. COUPLAN F., STYNER E. *Guide des plantes sauvages comestibles et toxiques*, Delachaux et Niestlé, Lausanne, 1994.
64. DUPONT F., GUIGNARD J-L. *Botanique: systématique moléculaire*, Elsevier-Masson, Issy les Moulineaux, 2007
65. FERRIS P. *Le guide des fleurs du Dr Bach*, Marabout, Paris, 2004.
66. HALFON R. *La gemmothérapie, la santé par les bourgeons*, Trajectoire, Paris, 2005.
67. KOLLITSCH P. *Homéopathie : matière médicale, thérapeutique*, Helios, Paris, 1989.
68. MARIEB E.N. *Anatomie et physiologie humaines*, DeBoeck Université, Paris, 1999.
69. PALAISEUL J. *Nos grand-mères savaient...*, Robert Laffont, Paris, 1972.
70. PAMPLONA-ROGER G. *Guide des plantes médicinales*, Vie et santé, Dammarie-les-lys, 1996.
71. PICARD-PAIX O. *Tout pour soigner les rhumatismes*, Flammarion, Paris, 2004.
72. PURCHON N. *Huiles essentielles : mode d'emploi*, Marabout, Paris, 2007.
73. RAMEAU J-C., MANSION D., DUME G. *Flore forestière française : guide écologique illustré*, Institut pour le développement forestier, Paris, 1989.
74. ROMBI M. *100 plantes médicinales : composition, mode d'action et intérêt thérapeutique*, Romart, Nice, 1998.
75. SAREMBAUD A, POITEVIN B. *Médicaments à usage homéopathique : dictionnaire pratique*, Masson, Paris, 1996.
76. VARLET E. *A la découverte des fruits sauvages*, Sang de la Terre, Paris, 1992.
77. VOISIN H. *Matière médicale du praticien homéopathe*, Maloine, Paris, 2003.
78. WICHTL M, ANTON R. *Plantes thérapeutiques : tradition, pratique officinale, science et thérapeutique*, Tec et Doc, Paris, 2003.

## REVUES

79. L'aromathérapie, *Le Moniteur des Pharmacies*, Cahier conseil n°2576, 02/04/2005.
80. L'arthrose, *Le Moniteur des Pharmacies*, Cahier de formation continue n°2254, 04/04/1998.

81. L'arthrose, *Le Moniteur des Pharmacies*, Cahier de formation continue n°2417, 27/10/2001.
82. La gonarthrose, *Le Moniteur des Pharmacies*, Cahier de formation continue n°2643/44, 30/09/2006.
83. La phytothérapie contre les douleurs articulaires, *Le Moniteur des Pharmacies*, Cahier pratique n°2433, 23/02/2002.

## SITES INTERNET

84. Association française de lutte anti-rhumatismale :  
<http://aflar.unice.fr/documents/revue%20bouge%20ton%20rhumatisme%20n9> - septembre 2008
85. Elusanes :  
<http://www.sante-plantes.com/produits/cynorrhodon.php> - novembre 2008
86. Fleurs de Bach original :  
<http://www.bachfloweressences.co.uk/dynamic/fr/index.php?section=home>  
<http://www.fleursdebach.fr/home.php3> - septembre 2008
87. Floranet :  
<http://pagesperso-orange.fr/floranet/tox/rosacan.htm>  
<http://pagesperso-orange.fr/floranet/med/rosacan.htm> - août 2008
88. Laboratoire de rhumatologie appliquée :  
<http://www.labrha.com/recommandations-eular.aspx> - mai 2007
89. Laboratoires Médiflor :  
[www.litozine.fr](http://www.litozine.fr) - septembre 2008
90. Le petit herboriste illustré :  
<http://www.lepetitherboriste.net/plantes/eglantier.html> - août 2008
91. Les fruits – le cynorrhodon, un fruit complexe :  
[www.snv.jussieu.fr/bmedia/Fruits/cynorrhodon.htm](http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/Fruits/cynorrhodon.htm) - septembre 2008
92. Ministère de la santé :  
<http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/losp/59arthrose.pdf> - septembre 2008
93. PasseportSanté.net :  
[http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=arthrose\\_pm](http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=arthrose_pm) - février 2008
94. PasseportSanté.net :  
[http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/HerbierMedicinal/Plante.aspx?doc=baie\\_s\\_eglantier\\_cynorrhodon\\_hm](http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/HerbierMedicinal/Plante.aspx?doc=baie_s_eglantier_cynorrhodon_hm) - août 2008



95. Pixiflore  
<http://www.pixiflore.com/> - août 2008
96. Plantes comestibles :  
<http://www.plantes-comestibles.com/plantes-comestibles.php> - août 2008
97. Plantes sauvages comestibles et médicinales :  
<http://www.couplan.com/pc/francais/dossiers/plantes/cynorrhodon.htm> - août 2008
98. Société française de rhumatologie :  
<http://www.rhumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/grandes-maladies/0B-dossier-arthrose/sommaire-arthrose.asp> - septembre 2008

## DIVERS

- **THESES**

99. DAELS-RAKOTOARISON DA. Extraits polyphénoliques d'aubépine, de cola, et d'églantier : étude phytochimique et effets sur les métabolismes oxydatifs et protéolytiques des polynucléaires neutrophiles humains. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Lille : université Lille II, 1999.
100. EL GHAZI A. Contribution à l'étude de *Rosa canina* L. et du cynorrhodon (Rosacées). Thèse de Doctorat en Pharmacie. Lyon : université Lyon 1, 1992.
101. VAN-TIEGHEM A. La cola, l'églantier : contrôle et proanthocyanidines. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Lille : université Lille II, 1998.

- **BREVET**

102. LARSEN E., KHARAZMI A., CHRISTENSEN S.B., CHRISTENSEN L.P., BRANDT K. Use of glycosides of mono and diacylglycerol as anti-inflammatory agents. Brevet WO03/043613. 30-05-2003.

- **COURS**

103. KRIVOBOK S., SEIGLE-MURANDI F. Cours de botanique de 4ème année de pharmacie

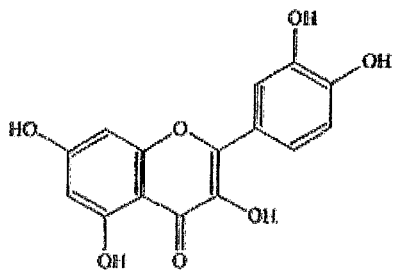
~ ANNEXES ~

**Composition du milieu de culture MEM : milieu essentiel minimum de**

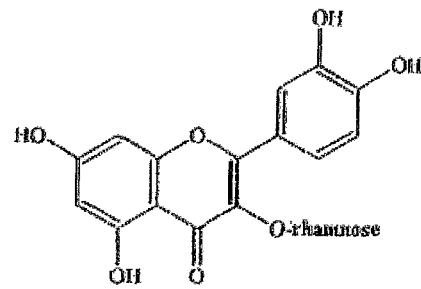
**Eagle (en mg/dm<sup>3</sup>)**

L-arginine HCl	126
L-cystéine	24
L-glutamine	292
L-histidine HCl, H <sub>2</sub> O	42
L-isoleucine	52
L-leucine	52
L-lysine HCl	73
L-méthionine	15
L-phénylalanine	33
L-thréonine	48
L-tryptophane	10
L-tyrosine	36
L-valine	47
D-Ca pantothénate	1,00
Chlorure de choline	1,00
Acide folique	1,00
Inositol	2,00
Nicotinamide	1,00
Pyridoxal HCl	1,00
Riboflavine	0,10
Thiamine HCl	1,00
CaCl <sub>2</sub>	200
KCl	400
MgSO <sub>4</sub> , 7H <sub>2</sub> O	200
NaCl	6800
NaHCO <sub>3</sub>	2200
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> , H <sub>2</sub> O	140
D-glucose	1000

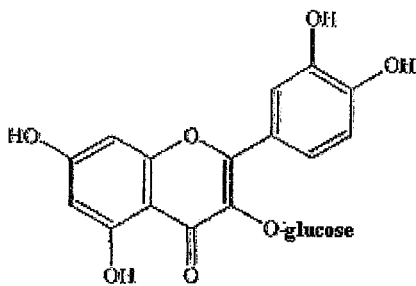
## Structures chimiques des différents principes actifs du cynorhodon



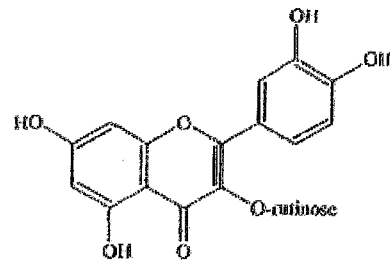
QUERCETINE



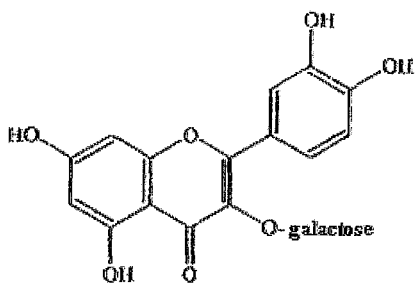
QUERCITRINE



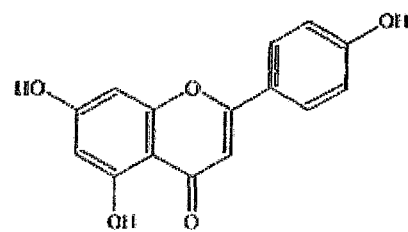
ISOQUERCITRINE



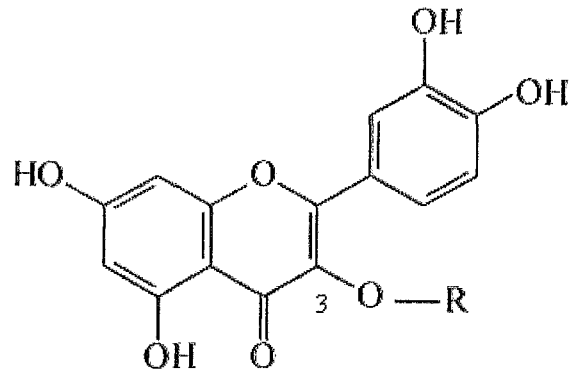
RUTINE



HYPEROSIDE

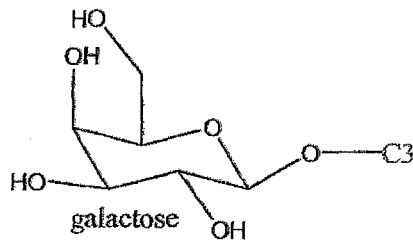
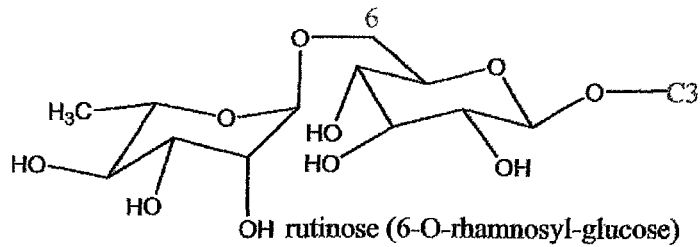
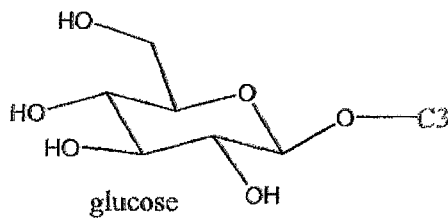
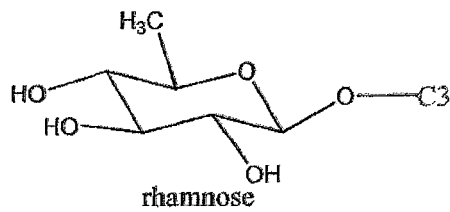


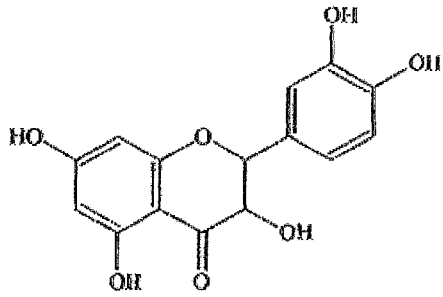
APIGENINE



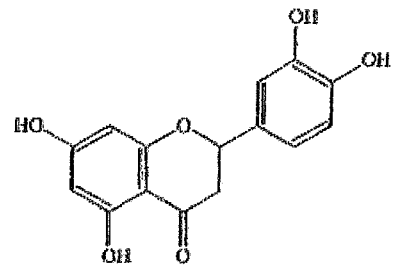
Flavonols :

- quercitrine                    R = rhamnose
- isoquercitrine                R = glucose
- rutin                            R = rutinose
- hyperoside                    R = galactose

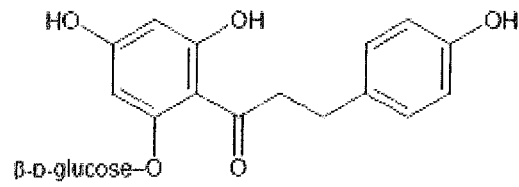




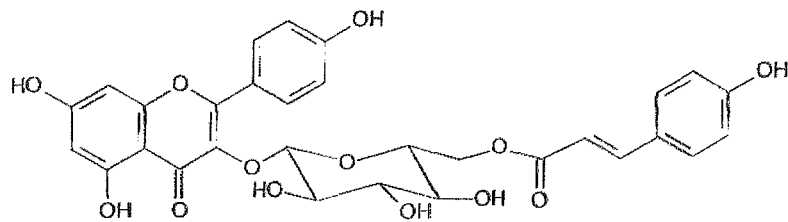
TAXIFOLINE



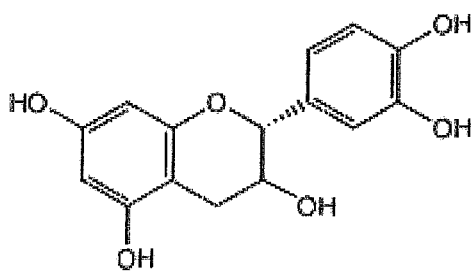
ERIODICTYOL



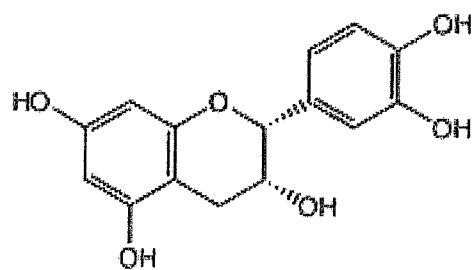
PHLORIDZINE



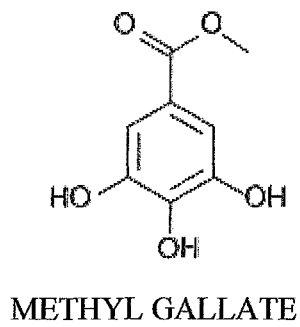
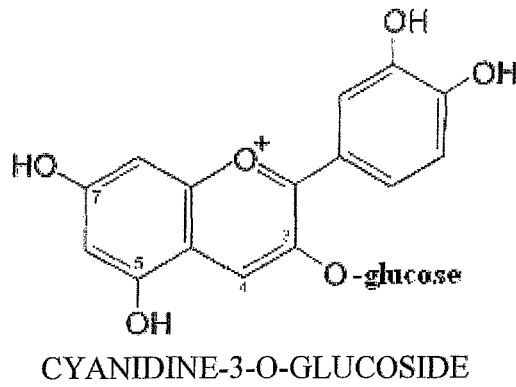
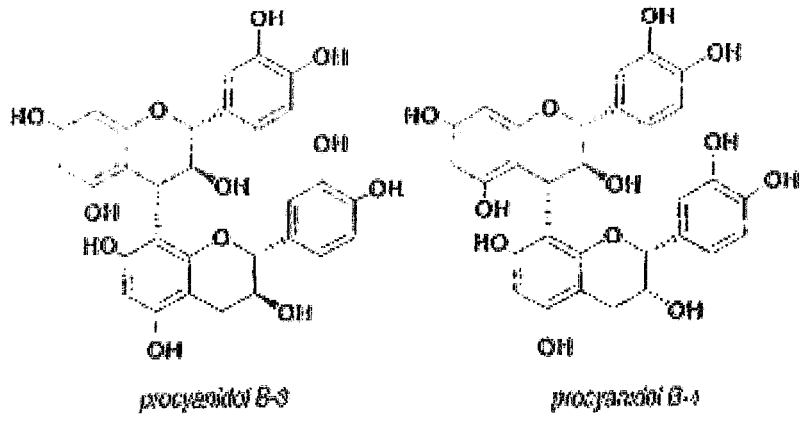
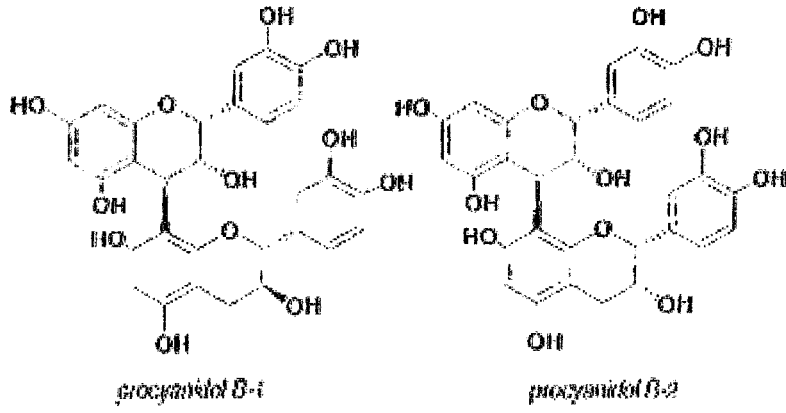
TILIROSIDE

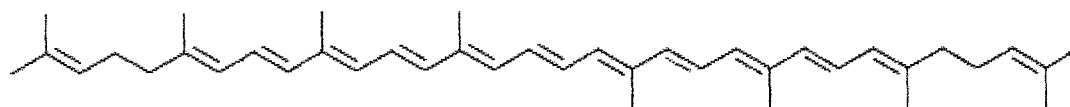


(+)-CATECHINE

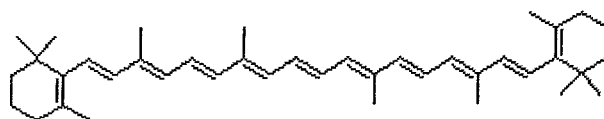


(-)-EPICATECHINE

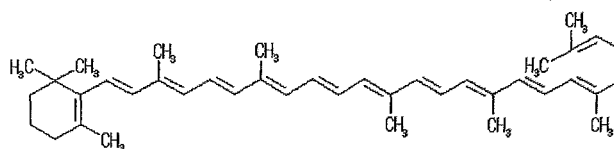




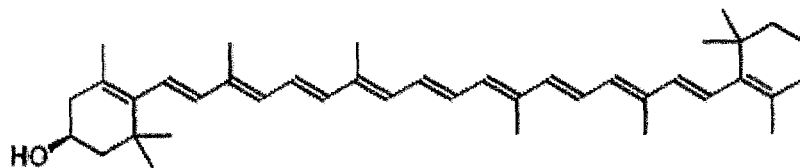
LYCOPENE



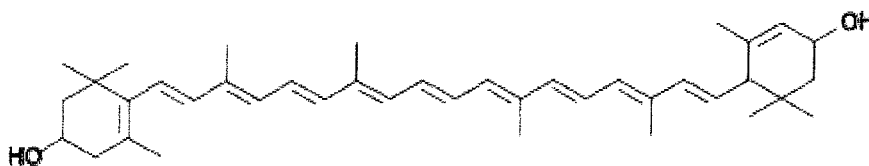
$\beta$ -CAROTENE



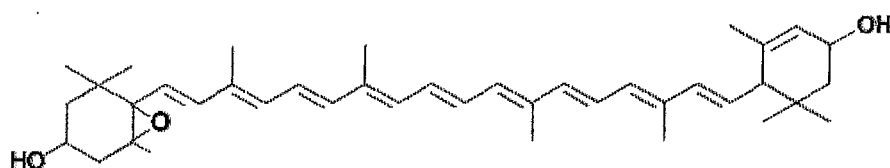
$\gamma$ -CAROTENE



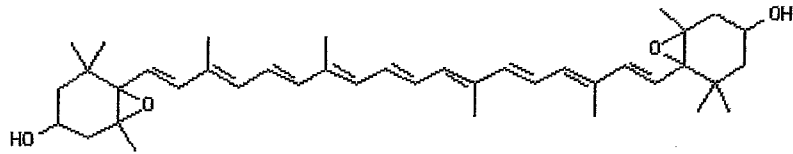
$\beta$ -CRYPTOXANTHINE



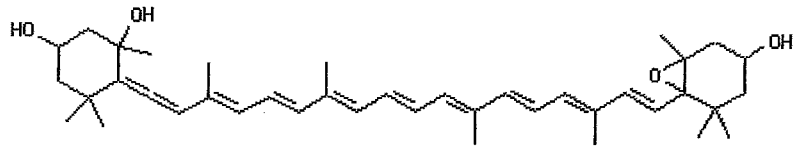
LUTEINE



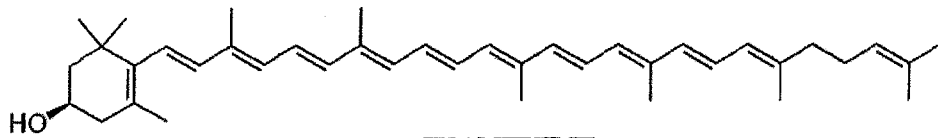
5,6-EPOXYLUTEINE



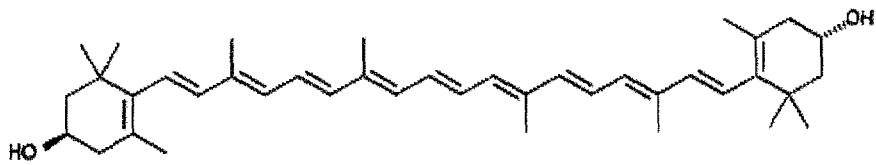
VIOLAXANTHINE



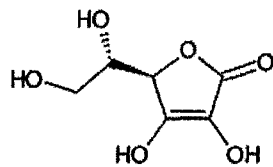
NEOXANTHINE



RUBIXANTHINE

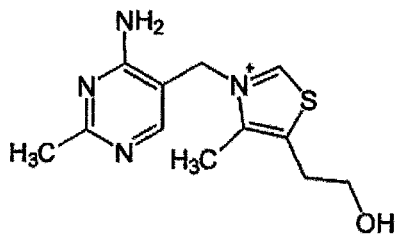


ZEAXANTHINE

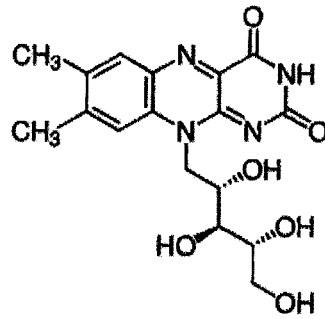


ACIDE ASCORBIQUE ou VITAMINE C

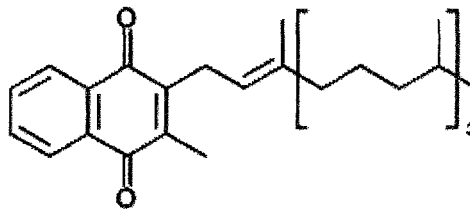




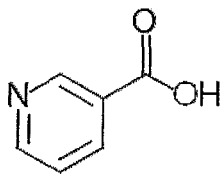
THIAMINE ou VITAMINE B1



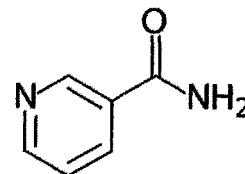
RIBOFLAVINE ou VITAMINE B2



PHYLLOQUINONE ou VITAMINE K1

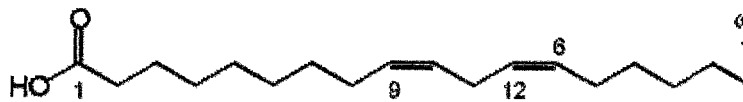


ACIDE NICOTINIQUE  
ou NIACINE

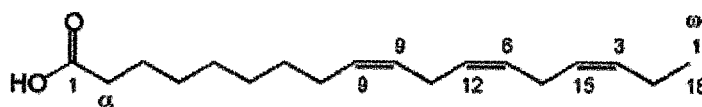


VITAMINE PP ou B3

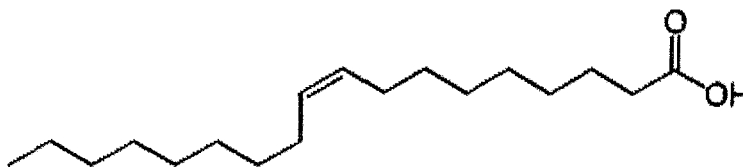
AMIDE NICOTINIQUE  
ou NICOTINAMIDE



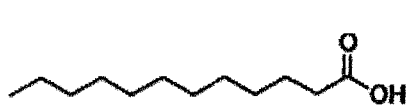
ACIDE LINOLEIQUE



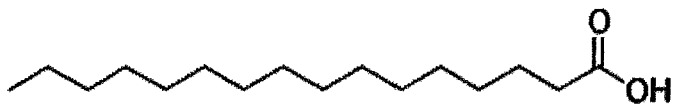
ACIDE  $\alpha$ -LINOLENIQUE



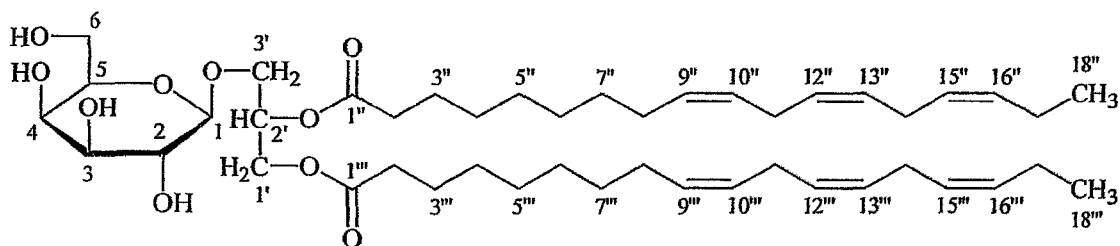
ACIDE OLEIQUE



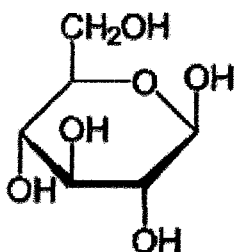
ACIDE LAURIQUE



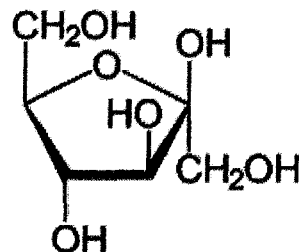
ACIDE PALMITIQUE



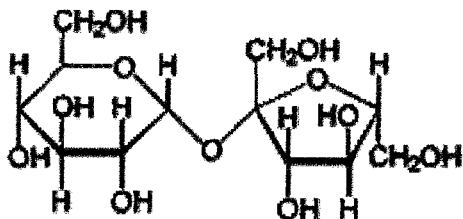
GOPO



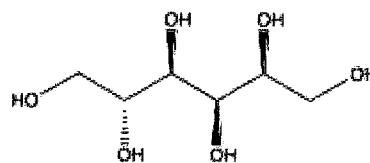
GLUCOSE



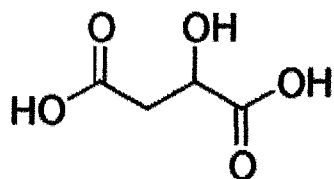
FRUCTOSE



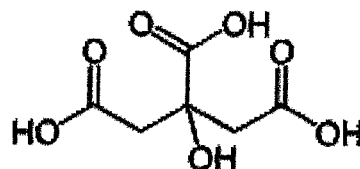
SACCHAROSE



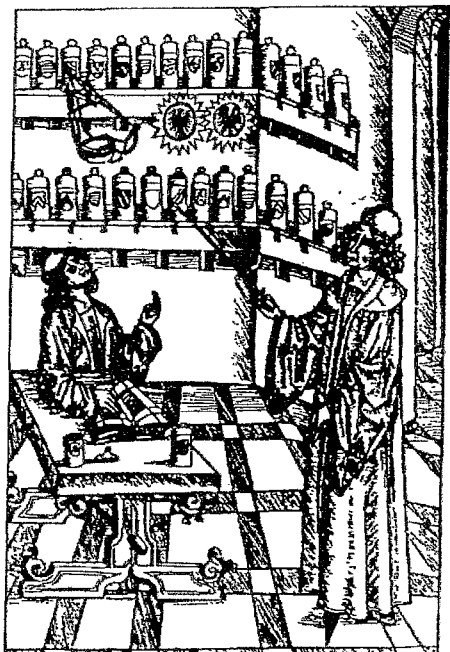
SORBITOL



ACIDE MALIQUE



ACIDE CITRIQUE



# Serment des Apothicaires

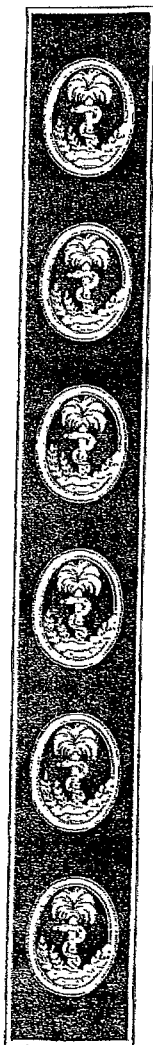
Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit 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 d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.



Géraldine BACONNIER

## **Le cynorhodon : aujourd'hui et demain**

---

### **Résumé**

L'églantier *Rosa canina L.* est un arbuste de la famille des Rosacées, réputé pour ses fruits, les cynorhodons, et la richesse en vitamine C de ceux-ci.

Les analyses chimiques révèlent la présence dans ces fruits de nombreux composés polyphénoliques -flavonoïdes et catéchines par exemple-, ainsi que des caroténoïdes et des acides gras. Un nouveau principe actif, le GOPO, serait impliqué dans l'effet anti-inflammatoire constaté avec le fruit, qui est aussi anti-oxydant.

Le cynorhodon est utilisé traditionnellement dans les rhumes et en cas de fatigue, notamment grâce à la vitamine C qu'il renferme. Ces dernières années, une nouvelle indication est apparue pour ce fruit. En effet, il se révèle efficace sur les symptômes d'une maladie largement répandue : l'arthrose.

---

### **Mots clés**

Eglantier, *Rosa canina L.*, Cynorhodon, Vitamine C, Arthrose, Inflammation, Anti-oxydant

---

### **Composition du jury**

Président et directeur de thèse : M<sup>me</sup> MARIOTTE AM., Professeur

Membres du jury : M<sup>me</sup> GROSSET C., Maître de conférences

M<sup>me</sup> ARNAUDON C., Docteur en pharmacie

---

**Date de soutenance**

le 10 décembre 2008

---

**Adresse de l'auteur**

7 rue des Alpes, 07300 TOURNON

---