



**HAL**  
open science

## Intérêt de l'églantier dans la prise en charge des pathologies rhumatismales chez l'adulte

Pauline Magnier

► **To cite this version:**

Pauline Magnier. Intérêt de l'églantier dans la prise en charge des pathologies rhumatismales chez l'adulte. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01484063

**HAL Id: dumas-01484063**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01484063v1>**

Submitted on 6 Mar 2017

**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.

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26 AVRIL 2016

PAR

MAGNIER Pauline

**INTÉRÊT DE L'ÉGLANTIER DANS LA PRISE EN CHARGE  
DES PATHOLOGIES RHUMATISMALES CHEZ L'ADULTE**

Jury :

Président :

Mme POPOVICI Théodora, Professeur des Universités - Toxicologie

Membres :

M. MOLINIE Roland, Maître de conférences - Pharmacognosie

Mme DETHOOR Carole, Docteur en Pharmacie

M. VILLANUEVA Julien, Docteur en pharmacie

# Remerciements

A Mme Théodora POPOVICI (Professeur des Universités UPJV - Toxicologie), je vous remercie de me faire l'honneur de présider cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A M. Roland MOLINIE (Maître de Conférences UPJV – Pharmacognosie), pour avoir accepté de diriger ce travail et de m'avoir accordé de votre temps malgré un emploi du temps chargé, veuillez accepter mes plus sincères remerciements.

A Mme Carole DETHOOR (Pharmacien titulaire - Beauchamps), c'est un grand plaisir pour moi que tu sois membre du jury de cette thèse. Mes études ont commencé avec toi et toute l'équipe de la pharmacie, il était essentiel pour moi qu'elles se terminent de la même façon. Merci pour tous les conseils prodigués et pour tous les moments inoubliables passés au sein de la pharmacie.

Au Dr VILLANUEVA, je te remercie pour le temps passé à la relecture de ma thèse, pour tous les conseils donnés lors de son écriture et de faire partie de mon jury.

A Julien, je peux te remercier pour beaucoup de choses mais je ne pourrais jamais assez te remercier pour le bonheur que tu m'apportes tous les jours. J'espère que notre vie future sera encore remplie de voyages au bout du monde (Punta Cana peut-être ^^), de fous rires et surtout de projets à deux.

A mes parents (et Vanille), vous avez été un soutien sans faille tout au long de mes études et de ma vie. Merci d'avoir pris soin de moi, plus particulièrement lors de mes examens durant lesquels vous avez parfois été plus stressés que moi. Je suis aujourd'hui fière de ce que je suis devenue et c'est aussi grâce à vous. A mes grands parents, Ludo, Lora, Manon et le reste de ma famille, merci pour votre présence et votre aide au cours de toutes ces années.

A mes amis, de tous horizons, merci de tous ces superbes moments passés ensemble. J'espère qu'il y en aura encore beaucoup d'autres comme ceux-la, même si parfois la distance géographique est présente.

A l'équipe de la pharmacie de Beauchamps, merci pour tout ce que vous m'avez appris et de votre patience à mes débuts. Aux équipes de la pharmacie Ayrat-Laot, de la pharmacie Branlant et à mes collègues actuels, merci de tous vos conseils et d'avoir rendu mes journées de travail aussi agréables.

# Sommaire

Liste des abréviations	7
Glossaire des figures	9
Glossaire des tableaux	11
Introduction	12
1. Les pathologies rhumatismales	13
1.1. Rappel sur les pathologies rhumatismales	13
1.1.1. L'arthrose	13
1.1.2. La polyarthrite rhumatoïde	20
1.2. Traitements médicamenteux actuels	21
1.2.1. Antalgiques et anti-inflammatoires	21
1.2.2. Traitement de fond de l'arthrose	25
1.2.3. Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde	26
2. Description historique et botanique de l'églantier	28
2.1. Histoire	28
2.1.1. Étymologie	28
2.1.2. Découverte	29
2.1.3. Utilisation traditionnelle/historique	29
2.2. Classification et répartition géographique	30
2.2.1. Classification	30

2.2.2. Répartition géographique	32
2.3. Description générale	32
2.3.1. Aspect général	32
2.3.2. Tige	33
2.3.3. Feuille	34
2.3.4. Fleur	35
2.3.5. Fruit	37
2.4. Culture et variétés	39
2.4.1. Culture	39
2.4.2. Variétés connues	40
2.5. Maladies courantes	41
3. Composition chimique du faux-fruit de <i>Rosa canina</i>	42
3.1. Vitamines	42
3.1.1. Vitamine C	42
3.1.1.1. Description générale	42
3.1.1.2. Présence dans le cynorrhodon	44
3.1.1.3. Variation de la teneur en vitamine C en fonction des facteurs extérieurs	45
3.1.2. Vitamine E	49
3.1.2.1. Description générale	49
3.1.2.2. Présence dans le cynorrhodon	52
3.1.2.3. Variation de la teneur en fonction des facteurs extérieurs	52

3.1.3. Autres vitamines	53
3.2. Caroténoïdes	53
3.2.1. Description générale	53
3.2.2. Présence dans le cynorrhodon	54
3.2.3. Variation de la teneur en fonction des facteurs extérieurs	55
3.3. Tanins et acides phénols	56
3.3.1. Description générale	56
3.3.2. Présence dans le cynorrhodon	58
3.3.3. Variation de la teneur en fonction des facteurs extérieurs	60
3.4. Flavonoïdes	60
3.4.1. Description générale	60
3.4.2. Présence dans le cynorrhodon	62
3.5. Sucres	64
3.5.1. Description générale	64
3.5.2. Présence dans le cynorrhodon	65
3.6. Autres composants chimiques	65
4. Apport de l'églantier dans la phytothérapie des pathologies rhumatismales	68
4.1. Étude des effets pharmacologiques de l'églantier	68
4.1.1. Effet anti-inflammatoire	68
4.1.2. Effet antioxydant	78
4.1.3. Effet anti-ulcérogène	82

4.1.4. Impact sur les symptômes et les différents scores des pathologies rhumatismales	84
4.2. Indications de l'églantier et utilisation pratique	94
4.2.1. Différentes utilisations traditionnelles	94
4.2.2. Posologie et toxicité	95
4.2.3. Spécialités à base d'églantier	97
Conclusion	98
Bibliographie	99
Annexes	105

# Liste des abréviations

AASAL	Anti-arthrosique symptomatique d'action lente
ADAMTs	A desintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeat
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
ARNm	Acide ribonucléique messenger
BHT	Hydroxytoluène butylé
BMP	Bone morphogenetic protein
CCM	Chromatographie sur couche mince
COX	Cyclo-oxygénase
CRP	Protéine C-réactive
Desf.	René Louiche Desfontaines
DH	Dilution hahnemannienne
DHAA	Dehydroascorbic acid (acide déhydroascorbique)
EAO	Espèces activées de l'oxygène
GAE	Équivalents d'acide gallique
GAG	Glycosaminoglycanes
HHDP	Acide hexahydroxydiphénique
HPLC	Chromatographie liquide haute performance
IL	Interleukine
INOS	Oxyde nitrique synthase inductible
L.	Carl Von Linné
LEB	Lucite estivale bénigne
Lindl.	John Lindley



Loisel.	Jean Louis Augustin Loiseleur-Deslongchamps
LOX	Lipoxygénase
LPS	Lipopolysaccharide
l.s.	<i>Lato sensu</i>
mg	Milligrammes
MMPs	Metalloprotéases
NO	Monoxyde d'azote
PAF	Platelet activated factor
Pall.	Peter Simon Pallas
PG	Gallate de propyle
PGE	Prostaglandine E
PGES	Prostaglandine E synthase
s.s.	<i>Stricto sensu</i>
Stev.	Christian Von Steven
TGF $\beta$	Transforming growth factor $\beta$
TIMPs	Inhibiteurs naturels des protéases
TPA	12- <i>O</i> -tetradécanoylphorbol 13-acétate
Tratt.	Leopold Trattinnick
UV	Ultraviolets
Var.	Variété
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

# Glossaire des figures

**Figure 1** : Représentation simplifiée d'une articulation non pathologique, avec mise en évidence de la structure du cartilage

**Figure 2** : Schémas d'une articulation normale, avec arthrose débutante puis évoluée

**Figure 3** : Production des chondrocytes au sein d'une articulation arthrosique

**Figure 4** : Mécanismes pathogéniques de l'arthrose

**Figure 5** : Radiographie d'un genou de face (normal, arthrose débutante, arthrose terminale)

**Figure 6** : Action des cyclo-oxygénases 1 et 2

**Figure 7** : Représentation simplifiée du groupe des Angiospermes

**Figure 8** : Répartition géographique du genre *Rosa*, représentatif de *Rosa canina*

**Figure 9** : Illustration de *Rosa canina*, flore de Coste

**Figure 10** : Aspect général d'un arbuste *Rosa canina*

**Figure 11** : Aiguillon recourbé sur une tige de *Rosa canina*

**Figure 12** : Les différents types d'aiguillons retrouvés dans le genre *Rosa*

**Figure 13** : Feuille de *Rosa canina*, avec 5 folioles et la présence de stipules

**Figure 14** : Diagramme floral de *Rosa canina*

**Figure 15** : Différence de couleur sur les parties du pétale de *Rosa canina*

**Figure 16** : Coupe de fleur de *Rosa canina*

**Figure 17** : Photographie d'un faux fruit de l'églantier ou cynorrhodon

**Figure 18** : Photographie d'une coupe de cynorrhodon laissant voir les akènes et poils irritants

**Figure 19** : Photographie de *Rosa canina* var. *Kiese*

**Figure 20** : Représentation schématique d'une molécule d'acide ascorbique

**Figure 21** : Transformation réversible de l'acide ascorbique en acide déhydroascorbique

**Figure 22** : Dégradation de la vitamine C dans l'ensemble des cynorrhodons

**Figure 23** : Courbes de séchage pour les cynorrhodons coupés en 2 et 4 parties, et pour ceux pelés

**Figure 24** : Représentation schématique d'une molécule d'alpha-tocophérol

**Figure 25** : Structure des différentes molécules regroupées dans le terme « vitamine E »

**Figure 26** : Rôle de la vitamine E avec les radicaux lipidiques et régénération par la vitamine C

**Figure 27** : Structure chimique du bêta-carotène

**Figure 28** : Acide gallique et D-glucose, principaux précurseurs des tanins hydrolysables

**Figure 29** : Exemple de dimère, le proanthocyanidol A-1

**Figure 30** : 2-phénylchromane, squelette de base des flavonoïdes

**Figure 31** : Flavones et flavonols, 2 grands groupes de flavonoïdes

**Figure 32** : Cation flavylum, structure de base des anthocyanosides

**Figure 33** : Quercétine-3-O-glucoside

**Figure 34** : Molécule de saccharose

**Figure 35** : Structure du GOPO

**Figure 36** : Composition en vitamines, sucres et caroténoïdes d'une cynorrhodon mûr

**Figure 37** : Évolution de l'effet anti-inflammatoire de l'extrait de *R. canina* sur l'œdème de la patte

**Figure 38** : Activité inhibitrice envers les COX-1 et 2 et la formation des LT des différents extraits

**Figure 39** : Aspects de la muqueuse gastrique chez les différents groupes de rats

**Figure 40** : Histogramme représentant les différences de réponse aux traitements (placebo ou traitement actif par Litozin®) entre les groupes A et B

# Glossaire des tableaux

**Tableau 1** : Principales variétés de *Rosa canina* et leurs particularités

**Tableau 2** : Composition en vitamine C des cynorrhodons et autres parties de *Rosa canina*

**Tableau 3** : Comparaison de la teneur en acide ascorbique obtenu avec 2 méthodes de préparation des échantillons, à 3 stades de maturité du cynorrhodon

**Tableau 4** : Composition en vitamine E des cynorrhodons et autres parties de *Rosa canina*

**Tableau 5** : Contenu en phénols totaux, en flavonoïdes et en vitamine C dans des extraits de *R.canina*

**Tableau 6** : Effet des extraits aqueux et éthanoliques, et de leurs fractions, de *Rosa canina* sur l'œdème induit par la carragénine

**Tableau 7** : Effet du GOPO® sur la chimiotaxie et la chimioluminescence des polynucléaires

**Tableau 8** : Effet du RHP et du GLGPG sur la production de NO et PGE<sub>2</sub> dans les cellules RAW264.7

**Tableau 9** : Modulation de l'expression génique dans les cellules par RHP et GLGPG

**Tableau 10** : Activité antiradicalaire DPPH et contenu phénolique total des extraits RSF et RCF

**Tableau 11** : Activité antioxydante (valeurs CE<sub>50</sub>) et composition en composés phénoliques et flavonoïdes de *Rosa canina*

**Tableau 12** : Capacité antioxydante et teneur en phénols, flavonoïdes et esters tartariques des cynorrhodons de *Rosa canina*

**Tableau 13** : Scores WOMAC pour la douleur, rigidité, les activités quotidiennes et l'évaluation de la sévérité de la maladie

**Tableau 14** : Résumé des caractéristiques de tous les participants dans les études éligibles

# Introduction

L'arthrose est une pathologie souvent associée à l'âge. C'est une pathologie qui suit l'évolution de la population et donc son vieillissement. On estime que 4% de la population était touché en 1900, 12.4% en 1988 et que 22% sera atteinte en 2030. On considère qu'environ 10 millions de personnes en France sont arthrosiques dont la moitié est symptomatique. Cependant, l'arthrose n'est pas le simple fait du vieillissement mais bien une pathologie à part entière. Sa localisation varie ainsi que sa fréquence. L'arthrose de la colonne vertébrale est récurrente chez les 65-75 ans bien qu'elle reste souvent silencieuse. L'arthrose du genou et de la hanche est fréquente chez les personnes plus âgées et est souvent plus invalidante. Cette maladie est souvent minimisée par les patients qui la perçoivent comme une fatalité liée à la vieillesse. Aujourd'hui, il n'existe aucun traitement pour guérir l'arthrose. Seuls des traitements symptomatiques sont utilisés.

La phytothérapie représente une alternative intéressante. De nombreuses plantes sont déjà connues pour leur efficacité anti-arthrosique : l'harpagophytum, le cassis ou encore le gingembre. L'églantier, étudié depuis quelques années, possède une activité similaire, c'est pourquoi nous avons décidé de l'étudier dans cette thèse.

Dans un premier temps, nous verrons les généralités sur les pathologies rhumatismales et leur traitement allopathique. Ensuite, nous décrirons l'églantier du point de vue botanique et historique. Dans une troisième partie, la composition chimique de la plante sera étudiée. Enfin, nous aborderons les effets pharmacologiques de *Rosa canina* en s'appuyant sur les dernières études cliniques.

## 1. Les pathologies rhumatismales

### 1.1. Rappel sur les pathologies rhumatismales

#### 1.1.1. L'arthrose

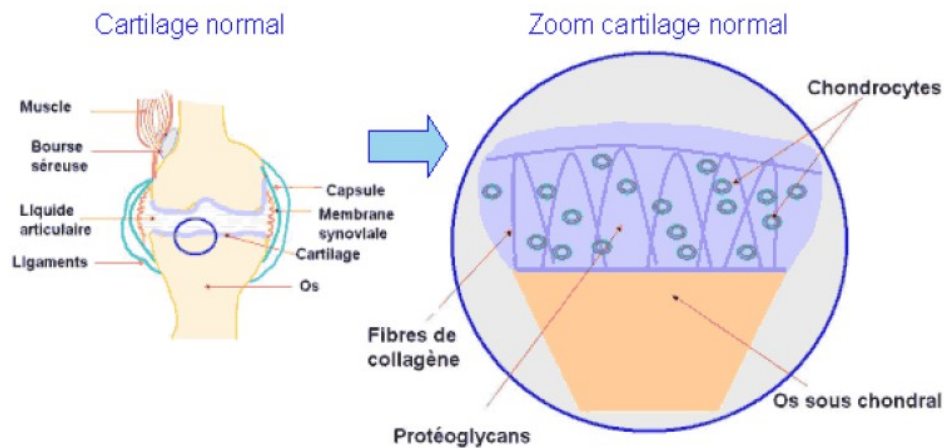
L'arthrose est une pathologie affectant les articulations de façon chronique. Elle se caractérise par une dégénérescence du cartilage provoquant à terme des douleurs, une raideur dans les articulations et un retentissement fonctionnel. De plus, on observe des changements dans la structure de l'os sous-chondral ainsi qu'une inflammation de la synovie (liquide biologique permettant de limiter les frottements au sein de l'articulation). (1)

L'arthrose est une pathologie fréquente chez les personnes âgées, avec un pic chez les 50-60 ans. La fréquence augmente avec l'âge, même si l'âge n'en est pas la cause. On estime à environ 10 millions le nombre de personnes atteintes en France. Suivant la localisation, on utilisera des termes spécifiques : gonarthrose pour l'arthrose du genou et coxarthrose pour celle de la hanche. Cette pathologie peut être mono-articulaire ou poly-articulaire. C'est l'arthrose digitale qui est la plus fréquente, suivie par la gonarthrose au niveau périphérique. Les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes (hormis pour la coxarthrose). Cependant, même si des signes radiologiques sont présents, ils ne sont pas forcément symptomatiques. En effet, chez les personnes de plus de 65 ans, on estime que 30% montrent des modifications radiologiques et seulement 15% présentent des symptômes. (2)

Des facteurs de risque augmentent significativement le risque d'arthrose : l'âge (plus de 60 ans), le sexe (les femmes sont plus touchées que les hommes), des traumatismes ou blessures (anciennes lésions des ligaments, os...), une surcharge au niveau de l'articulation (à cause d'un défaut des ligaments ou d'une déformation), une surcharge pondérale, des facteurs métaboliques (le diabète par exemple), des infections bactériennes, des prédispositions génétiques (anomalies du collagène) ou encore hormonales (les œstrogènes auraient un rôle protecteur). L'arthrose peut être primitive, sans cause identifiée ou secondaire. L'arthrose secondaire est due à un défaut structural, notamment des os entourant l'articulation. (3)

Du point de vue physiopathologique, l'arthrose est une affection touchant le cartilage, qui dégénère progressivement. Le cartilage est situé au niveau des 2 extrémités osseuses composant l'articulation et permet le glissement des 2 os l'un sur l'autre afin d'obtenir la mobilité de l'articulation. Il est nourri par le liquide synovial, encore appelé liquide articulaire, produit par la membrane synoviale située

dans la partie interne de la capsule (entourant l'articulation et permettant de renforcer sa stabilité). Le liquide synovial permet également la lubrification de l'articulation, diminuant ainsi les forces de frottement pour favoriser le mouvement.



**Figure 1 :** Représentation simplifiée d'une articulation non pathologique, avec mise en évidence de la structure du cartilage (4)

Le cartilage articulaire ne contient pas de terminaisons nerveuses et n'est donc pas responsable de la douleur ressentie chez le patient arthrosique. De plus, il n'est pas vascularisé. Un système d'imbibition par le liquide articulaire, produit par la membrane synoviale, permet de l'alimenter. Il est composé uniquement d'un seul type de cellules : les chondrocytes, assemblés dans une matrice. (5) Ces derniers ont pour rôle de synthétiser et dégrader les différents éléments de la matrice du cartilage, mais ont une activité métabolique très faible dans des conditions normales. Ils produisent notamment des protéoglycans, combinaisons de protéines (agrécanne) et glycosaminoglycans ou GAG (acide hyaluronique) à haut pouvoir hydrophile. Ils permettent de retenir l'eau à l'intérieur de la matrice cartilagineuse et de lui offrir une plus grande résistance aux forces compressives. Les protéoglycans sont maintenus dans la matrice par des fibres de collagène (de type II), également synthétisées par les chondrocytes sous forme de microfilaments qui vont ensuite s'assembler en fibres plus importantes de collagène mature. Celles-ci ne sont pas extensibles et sont fixées aux os sous-jacents pour former un support dans lequel seront piégés les chondrocytes et les protéoglycans. Le principal composant du cartilage est l'eau. L'amas de protéoglycans dans l'articulation est souvent comparé à une grosse éponge, permettant de résister aux forces de

compression et frottements. De plus, des protéines adhésives permettent la liaison des macromolécules entre elles et aux chondrocytes, comme la fibromoduline ou la fibronectine. (6)

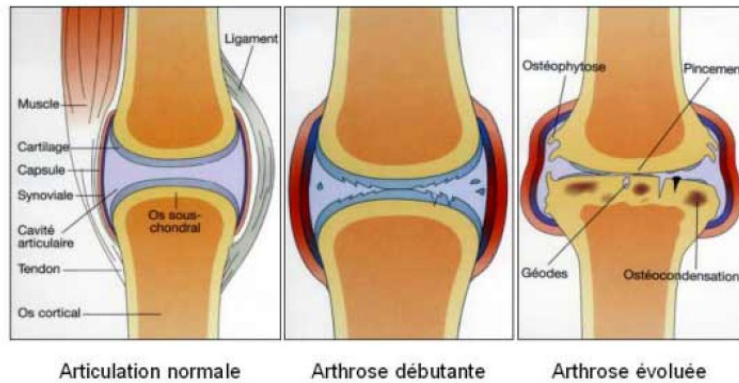
A l'intérieur du cartilage, on distingue plusieurs couches qui montrent des compositions différentes. La zone superficielle présente des fibres de collagène disposées parallèlement à la surface articulaire, permettant une résistance beaucoup plus importante aux forces de tension. Elle comporte aussi de nombreux chondrocytes mais moins actifs que dans les autres couches. En s'éloignant de la surface, les fibres de collagène s'épaississent et se répartissent de façon plus aléatoire autour des chondrocytes, avec des teneurs en protéoglycanes plus élevées. Enfin, dans la couche profonde du cartilage, les fibres de collagène sont ordonnées perpendiculairement pour s'arrimer dans l'os sous-chondral, formant une zone calcifiée du cartilage.

Le renouvellement de la matrice est très lent : le collagène présent n'est pratiquement pas renouvelé et les protéoglycanes ont une demi-vie très longue. Chez une personne adulte en bonne santé, les chondrocytes ne présentent quasiment pas d'activité. Ils sont sensibles aux changements de leur environnement direct (chimique ou physique), grâce aux récepteurs placés à leur surface (intégrines). Lorsque les chondrocytes sont activés, ils peuvent alors synthétiser n'importe quelle molécule présente dans la matrice.

Le cartilage a tendance à se dégrader au cours de la vie, avec le vieillissement, bien qu'on ne comprenne pas aujourd'hui toutes les relations entre l'âge et l'arthrose (le vieillissement en lui-même ne peut pas déclencher d'arthrose, c'est une pathologie à part entière). On parle alors de cartilage sénescence ou pré-arthrosique. Il possède une capacité de réparation moindre que le cartilage normal : les GAG sont plus courts et retiennent donc moins bien l'eau dans la matrice. On observe également des fissures dans le cartilage. Ceci est dû au collagène qui perd ses propriétés et qui n'est pas renouvelé. Les chondrocytes sont moins nombreux et répondent moins bien aux stimuli de leur environnement. (6)

L'arthrose ne va pas se déclencher avec l'âge, mais bien avec un excès de pression au niveau de l'articulation. Au cours du processus arthrosique, l'articulation passe par plusieurs étapes qui vont créer un pincement articulaire, une condensation de l'os sous-chondral et l'apparition d'ostéophytes.





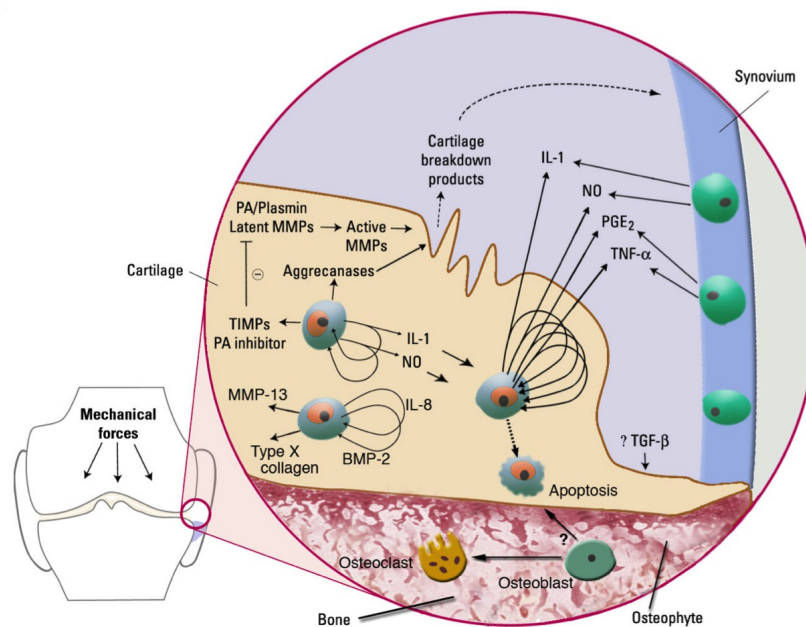
**Figure 2 :** Schémas d'une articulation normale, avec arthrose débutante puis évoluée (4)

On peut globalement diviser le processus arthrosique en 3 étapes. Dans un premier temps, suite à un excès de pression et de production de médiateurs (tels que des cytokines, phospholipides membranaires, monoxyde d'azote ou des dérivés oxygénés), les chondrocytes vont être activés. Ils vont devenir très productifs et synthétiser en excès des protéoglycanes. Ces derniers vont se charger en eau de façon anormale et créer un œdème. Simultanément, on observe une rupture des fibres de collagène : le cartilage devient plus mou. Les chondrocytes hyperactifs, bien qu'ils synthétisent davantage, produisent des composants de moins bonne qualité. Les protéoglycanes sont de taille inférieure à la normale et le collagène de type II va être remplacé par le collagène de type I, pourvu d'une résistance amoindrie. De plus, des ostéophytes, ou excroissances osseuses, peuvent se former et entourer l'articulation. Des facteurs de croissance comme le TGF- $\beta$  (transforming growth factor Beta) et les BMPs (Bone morphogenetic protein) influencent la formation de ces ostéophytes.

Dans un deuxième temps, après une phase d'activation massive des chondrocytes en faveur de la reconstruction cartilagineuse, les chondrocytes vont se mettre à produire des enzymes protéolytiques qui vont dégrader la matrice extracellulaire telles que des métalloprotéases (MMPs) comme l'agrécane (ADAMTs) et des enzymes glycolytiques. Ces enzymes sont également produites par la membrane synoviale et relarguées dans le liquide synovial. Le relargage enzymatique est déclenché par des cytokines pro-inflammatoires. Le phénomène de lyse du cartilage va complètement évincer le phénomène de restauration initié par les chondrocytes auparavant. De plus, les inhibiteurs naturels des protéases (TIMPs), également synthétisés par les chondrocytes, sont produits en moindre quantité, faisant pencher l'activité vers le catabolisme. Des fissures apparaissent puis vont s'approfondir pour aboutir à un décollement de morceaux de cartilage que l'on va retrouver dans le liquide articular. Ces débris vont activer une réponse immunitaire au sein de la

membrane synoviale. Celle-ci va synthétiser des cytokines pro-inflammatoires. Les chondrocytes vont produire des composants anormaux de la matrice (par exemple des protéines non collagéniques) puis subiront une apoptose. Ces processus sont médiés par des facteurs d'inflammation : les prostaglandines, le NO ou monoxyde d'azote, IL-1 et IL-17. La prostaglandine E2 (PGE2) est l'un des médiateurs de l'inflammation les plus importants dans les pathologies rhumatismales, le NO peut entraîner des effets pro-inflammatoires comme une vasodilatation et production de prostaglandines quand il est produit en excès. IL-1 et IL-17 sont des cytokines à activité pro-inflammatoire.

Nb : Même si on a longtemps pensé que l'arthrose n'avait pas d'origine inflammatoire, une inflammation est en fait présente lors de la dégradation du cartilage, conséquence de l'activation des chondrocytes par un stress mécanique, induisant une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires.



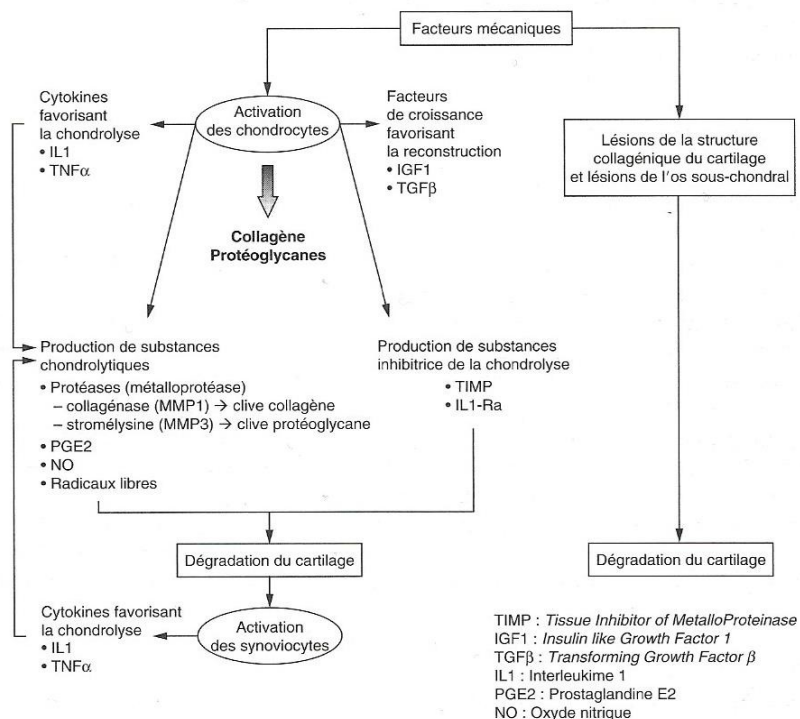
**Figure 3 :** Production des chondrocytes au sein d'une articulation arthrosique (7)

Dans le stade final de la dégénération arthrosique, le cartilage (de moins bonne qualité) ne peut pas résister aux pressions subies et disparaît complètement. L'os sous-chondral devient ainsi la surface de frottements de l'articulation. (5) On observe une augmentation de la densité osseuse (ostéosclérose) au sein de l'os sous-chondral car de nouvelles lamelles osseuses viennent se greffer durant tout le phénomène arthrosique. De plus, les images radiologiques montrent des ostéophytes marqués, recouverts de cartilage fibrillaire.

L'arthrose est ainsi le résultat d'un déséquilibre entre le catabolisme et l'anabolisme de la matrice extracellulaire au sein du cartilage d'une articulation.

Au niveau biomoléculaire, on retrouve une grande famille de molécules : les métalloprotéases (MMP) qui sont à l'origine de la dégradation du cartilage. C'est une famille comportant plus de 12 molécules différentes dont l'aggrécanase, citée plus haut, qui fait parti de la sous-famille des ADAMTS. Ces MMP sont synthétisées par les chondrocytes et les synoviocytes lorsqu'ils sont activés par des cytokines pro-inflammatoires (comme l'IL-1 ou le TNF-alpha). L'IL-1 est souvent décrite comme impliquée dans le processus de dégradation arthrosique, mais d'autres interleukines sont impliqués comme l'IL-17 ou IL-18. (5) Pour tenter de rétablir le rapport de forces, le chondrocyte va également pouvoir synthétiser des cytokines à visée protectrice telles que l'IL-1RA, IL-4 ou encore IL-6 et 10. Celles-ci vont avoir l'effet inverse : elles vont empêcher la sécrétion de MMPs dans la matrice extracellulaire.

On parle également de synovite lors d'une pathologie arthrosique. Il s'agit d'une inflammation de la synovie causant douleurs et épanchement. Cette inflammation peut être également l'origine de la libération de prostaglandines voir d'autres molécules nociceptives comme la bradykinine, l'histamine ou la 5-HT.



**Figure 4 : Mécanismes pathogéniques de l'arthrose (6)**

Le diagnostic de l'arthrose est suspecté en premier lieu après apparition d'une douleur au niveau d'une articulation, sans symptôme général. On observe également une perte de la mobilité et/ou une déformation de l'articulation (notamment dans la gonarthrose). (2) La douleur a un début progressif et est souvent détectée au cours de certaines périodes : à la mise en route, lors d'une fatigue ou pendant le port d'une charge. La raideur de l'articulation est fréquente le matin au réveil et l'ensemble des symptômes sus-cités peut avoir un retentissement général non négligeable. Enfin, au niveau du genou, un épanchement peut être retrouvé. Il est le signe d'arthrose activée et les ostéophytes sont parfois détectables à la palpation. Il est possible de confirmer le diagnostic par radiologie où on observera un pincement de l'interligne articulaire, des ostéophytes et une sclérose au niveau de l'os sous-chondral qui apparaîtra plus dense.



**Figure 5 :** Radiographie d'un genou de face (normal, arthrose débutante, arthrose terminale) (8)

L'évolution de la maladie peut être très variable selon les individus. Certaines arthroses sont à dégénérescence rapide alors que d'autres ont un mode de dégradation plus lent (sans que cela ne soit encore totalement expliqué). Le patient arthrosique alterne les périodes douloureuses et de repos. Ces dernières ont tendance à diminuer avec l'évolution de la maladie. Le stade ultime engendre une incapacité fonctionnelle au niveau de l'articulation, pouvant nécessiter la mise en place d'une prothèse.

L'arthrose est une pathologie souvent négligée par les patients, surtout par les personnes âgées. En effet, ces dernières estiment que cette pathologie est le tribut de la vieillesse et ne consultent donc pas considérant cette maladie comme « normale pour leur âge ». Il existe cependant des traitements, bien que non dénués d'effets indésirables et des solutions plus douces en phytothérapie afin de minimiser le retentissement fonctionnel. C'est ce que recherchent les études en cours sur l'églantier, qui essayent de démontrer un effet anti-inflammatoire et antioxydant de cette plante.

### 1.1.2. La polyarthrite rhumatoïde

Nous allons présenter ici la polyarthrite rhumatoïde, mais de façon plus brève que l'arthrose car les publications sont moins nombreuses concernant les études avec l'églantier.

Contrairement à l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune, d'étiologie inconnue : on suspecte néanmoins différents facteurs hormonaux, génétiques ou environnementaux. Elle apparaît en moyenne vers 50 ans et de façon plus significative chez les femmes. Certaines prédispositions génétiques (comme la portance d'antigènes HLA DR4 ou DR1) favorisent la maladie. Les hormones féminines (ratio de 4 femmes pour 1 homme) et le tabagisme sont également des facteurs de risque. C'est une pathologie auto-immune de la membrane synoviale, qui va être à l'origine d'une réponse inflammatoire au niveau de l'articulation et évoluer sous forme de poussées inflammatoires. L'atteinte des articulations est symétrique. Le point de départ est inconnu mais une inflammation de la membrane synoviale apparaît et va donner des lésions au niveau du cartilage. Tout cela est lié à des anomalies de l'immunité avec activation excessive des lymphocytes T. (3) On a donc présence d'auto-anticorps, comme le facteur rhumatoïde et de nodules rhumatoïdes.

Au départ, il se produit une réaction inflammatoire non spécifique avec une accumulation de cellules immunitaires (monocytes, macrophages), qui vont libérer des substances pro-inflammatoires (telles que IL-1 ou TNF $\alpha$ ). Ces dernières vont recruter dans l'organisme des lymphocytes T qui vont amplifier les réactions inflammatoires locales. Comme dans l'arthrose, on retrouve au niveau de l'articulation un déséquilibre entre les cytokines pro et anti-inflammatoires (TNF  $\alpha$ , IL-1, IL-6 pro-inflammatoires contre IL-10, IL-4, IL-13 anti-inflammatoires). Tous ces systèmes s'auto-entretiennent et entraînent une inflammation chronique. La polyarthrite rhumatoïde provoque des dommages articulaires par dégradation du cartilage due à l'activité des enzymes protéolytiques. (6) De nombreux polynucléaires neutrophiles sont présents dans le liquide synovial et participent à l'activation de l'immunité locale. Ils produisent des métabolites de l'oxygène et d'autres médiateurs de l'inflammation, dont certains métabolites de l'acide arachidonique. On observe un processus d'angiogenèse, une prolifération du tissu synovial (« pannus ») qui va recouvrir le cartilage, détruisant ce dernier et l'os sous-chondral. Une tentative de réparation est produite en même temps que la destruction. Cette réparation se manifeste par la production de fibrose articulaire, mais sans compenser la destruction du cartilage.

La polyarthrite rhumatoïde donne plusieurs signes cliniques : douleurs articulaires (notamment la nuit), difficulté à la mobilisation le matin, gonflement au niveau d'au moins une articulation (souvent au niveau des phalanges des mains). On retrouve également des symptômes généraux tels que perte de poids ou fatigue, dus au syndrome inflammatoire. L'arthrose est une pathologie secondaire de la polyarthrite rhumatoïde et engendre des douleurs mécaniques en plus des douleurs inflammatoires subies par le malade. On observe aussi des déformations caractéristiques des articulations si le diagnostic et le traitement n'ont pas été mis en place assez tôt. (2)

Le diagnostic se fait grâce aux signes cliniques et aux clichés radiologiques très révélateurs. À un stade très précoce, ils sont normaux mais une érosion est visible ensuite. De plus, on peut visualiser sur un bilan biologique l'inflammation générale, via la CRP (protéine C-réactive) et la vitesse de sédimentation. L'absence de ces marqueurs n'exclue pas la polyarthrite rhumatoïde. On peut rechercher le facteur rhumatoïde (FR), signe d'une maladie auto-immune, car cet anticorps est dirigé contre une partie des immunoglobulines.

Le traitement doit être mis en place rapidement. Sans traitement, le patient peut être exposé à terme à des complications beaucoup plus graves telles que des péricardites ou des fibroses pulmonaires. L'évolution est en général favorable sous traitement actif et une surveillance régulière (tous les 3 mois) doit être instaurée afin de le réévaluer. Le but est d'obtenir une rémission ou au moins une diminution maximale de l'inflammation. Aujourd'hui, la polyarthrite rhumatoïde est une maladie de mieux en mieux soignée, jusqu'à obtenir parfois une rémission. Pourtant, tout cela est obtenu au prix de lourds traitements (immunosuppresseurs...) qui sont parfois difficiles à gérer par les patients. Dans ce contexte, de nombreuses recherches sur des thérapies phytothérapeutiques sont effectuées pour améliorer le confort de vie des patients, sans pour autant se substituer à leur traitement principal. De nombreuses plantes peuvent ainsi aider les personnes atteintes à gérer la douleur engendrée par la pathologie, comme l'églantier.

## 1.2. Traitements médicamenteux actuels

### 1.2.1. Antalgiques et anti-inflammatoires

Le soulagement de la douleur est l'un des principal enjeu dans la pathologie rhumatismale. En effet, comme il n'existe pas de réel traitement pour stopper la dégradation du cartilage, il faut mettre en place un traitement de la douleur présentant une bonne tolérance.

La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle provenant d'une lésion tissulaire réelle ou non. Les nocicepteurs répartis dans tous les tissus transmettent au système nerveux le message douloureux, avec l'aide des substances algogènes telles que les prostaglandines, la sérotonine, l'histamine ou la bradykinine. L'information douloureuse est transmise via des voies ascendantes médullaires au système nerveux central par des fibres nerveuses (surtout A $\delta$  qui transmettent les douleurs aiguës courtes et les fibres C les douleurs chroniques plus diffuses). L'information est transmise entre les fibres nerveuses par la libération de substance P. Des récepteurs opioïdes sont présents au niveau présynaptique des fibres et permettent, s'ils sont activés, d'empêcher la libération de substance P et la transmission de l'influx douloureux.

Le traitement de première intention est le paracétamol. Chez un adulte, une dose maximale de 1 gramme par prise, 3 fois par jour toutes les 6 heures minimum (maximum 4 fois par jour) permet une prise en charge complète sur la journée. La durée entre 2 prises peut être réduite à 4 heures si besoin. Il a l'avantage de présenter un très bon profil de tolérance aux doses thérapeutiques, sans effet indésirable majeur, même s'il convient d'être prudent et parfois de diminuer la posologie chez les sujets dénutris ou atteints de pathologie hépatique ou rénale. Il est cependant contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique. Le paracétamol étant présent dans de nombreuses spécialités, et notamment dans des associations, il faut prévenir les patients du risque de surdosage potentiellement responsable d'une cytolyse hépatique.

En cas de réponse thérapeutique insuffisante, des associations de paracétamol avec des antalgiques opioïdes faibles peuvent être utilisés. On parle alors d'antalgiques de palier 2. On y retrouve le plus souvent des associations de paracétamol avec de la codéine ou de tramadol. La codéine (et la dihydrocodéine) doivent être transformées dans l'organisme en morphine afin d'exercer leurs actions pharmacologiques (attention, certaines personnes ne sont pas répondantes à ces traitements car ne possèdent pas les enzymes nécessaires à leur transformation). Les effets indésirables principaux sont la somnolence et la constipation. Le tramadol est un antalgique d'action central, avec une action opioïde combinée à une inhibition de la recapture de la sérotonine et la noradrénaline. On retrouve les mêmes effets indésirables que la codéine avec, en plus, un risque de vertiges et de fortes nausées (plus intenses avec les formes classiques par rapport aux formes à libération prolongée). Ces substances présentent un risque de dépendance. Les antalgiques opioïdes se lient aux récepteurs opioïdes présents sur les fibres afférentes au niveau présynaptique afin d'empêcher l'influx nerveux transmettant le message douloureux d'accéder au SNC. L'inhibition de la recapture

de la sérotonine et de la noradrénaline va augmenter les taux de ces molécules, qui vont agir en diminuant l'activité des neurones relais et donc diminuer le passage de l'information nerveuse. (9)

Les anti-inflammatoires sont utilisés chez les patients répondant mal au traitement par paracétamol seul. Ils présentent plus d'effets indésirables et sont donc réservés à des situations plus particulières, comme lors des poussées congestives de l'arthrose. L'inflammation est un processus physiologique de défense et d'adaptation contre une agression qui provoque une altération des tissus. On observe plusieurs phases dans l'inflammation:

- *Phase d'initiation* (réaction vasculo-exsudative) : suite à un traumatisme (pression trop importante au niveau de l'articulation), on va observer une vasoconstriction réflexe puis une vasodilatation provoquée par des facteurs vasoactifs. Ces derniers vont être libérés grâce à l'activation des plaquettes et des cellules endothéliales qui vont exprimer des molécules de surface. Cette phase, grâce à la vasodilatation et l'œdème qui va en résulter, favorise le recrutement des cellules inflammatoires.

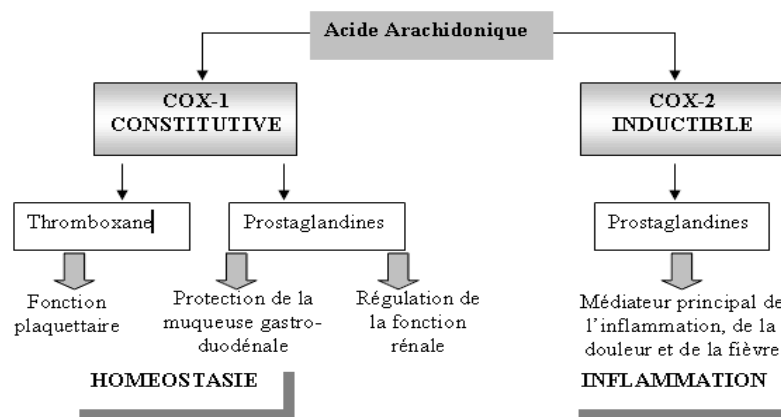
- *Phase d'amplification* (diapédèse leucocytaire) : les leucocytes migrent et viennent au sein du foyer inflammatoire : « rolling » des leucocytes sur la paroi endothéliale grâce aux molécules d'adhérence, activation, adhérence grâce aux pseudopodes des leucocytes et transmigration grâce aux facteurs chimiotactiques libérés. Ils sont activés et attirés par des médiateurs lipidiques comme le PAF (platelet activated factor), des leucotriènes ou des prostaglandines. La nature de ces médiateurs va attirer différentes lignées de cellules : des monocytes, des neutrophiles ou autres. Ces cellules nouvellement recrutées au sein du foyer inflammatoire (et aussi les cellules préalablement résidentes de ces tissus, activées comme les mastocytes) vont avoir différents rôles : phagocytose de débris cellulaires (notamment la matrice extracellulaire cartilagineuse), exocytose de substances préformées (cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, IL-6, le TNF $\alpha$  ou des MMPs). Un autre groupe important de molécules sont les médiateurs lipidiques, tels que les éicosanoïdes dont font parties les prostaglandines. Ils sont synthétisés à partir de phospholipides membranaires par des enzymes telles que la phospholipase A2 ou les cyclo-oxygénases. Ils agissent sur un grand nombre de cellules impliquées dans l'inflammation afin de favoriser celle-ci. Ils sont ciblés par les médicaments anti-inflammatoires. On note aussi la présence des radicaux libres oxygénés et nitrés : face à une inflammation, l'organisme va produire du NO grâce à l'enzyme NO synthase induite par des cytokines pro-inflammatoires et des dérivés réactifs de l'oxygène (produit par le système NADPH oxydase ou le système peroxydase). Ces dérivés oxygénés et nitrés sont des molécules hautement oxydantes et produisent un stress oxydatif au sein des chondrocytes. Ils sont agressifs également sur les tissus par



action directe ou via l'activation d'autres systèmes producteurs de cytokines pro-inflammatoires. Les médicaments anti-oxydants cherchent à réduire la production de ces dérivés. Des molécules anti-inflammatoires sont produites physiologiquement lors d'un phénomène inflammatoire, même si c'est en moins grande quantité (IL-10, IL-1-RA...). Ces mécanismes de défense vont aboutir à la dégradation parfois totale du cartilage.

- *Phase de réparation* : inexistante dans l'arthrose, car le cartilage détruit ne peut être renouvelé. Un tissu fibreux est mis en place suite à l'envahissement par des fibroblastes mais l'inflammation reste présente.

Les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) vont inhiber les cyclo-oxygénases COX 1 et 2, qui sont à l'origine de la production des prostaglandines à partir d'acide arachidonique.



**Figure 6** : Action des cyclo-oxygénases 1 et 2

Les AINS classiques inhibent les 2 iso-enzymes de cyclo-oxygénases : ils sont à l'origine d'une diminution de l'inflammation (par inhibition de la production de prostaglandines par la COX-2) mais ont aussi d'importants effets indésirables par l'inhibition de la production de prostaglandines protectrices au niveau rénal et gastrique. Les effets indésirables retrouvés sont des gastralgies (dans plus de 10% des cas), vomissements, hémorragie digestive (par inhibition de la synthèse du thromboxane A2 par la COX1, qui est une molécule pro-agrégante plaquettaire) et ulcère gastroduodéal. Ils sont à utiliser avec prudence en cas de déshydratation ou d'insuffisance rénale. Le diclofénac, l'ibuprofène, le naproxène ou encore le kétoprofène font parti des AINS. (10)

Un autre type d'anti-inflammatoire a été développé : il inhibe uniquement la COX-2 responsable de la production de prostaglandines pro-inflammatoires : les coxibs. Ils sont normalement dénués d'effets indésirables au niveau gastro-duodéal. Cependant, le résultat n'est pas tout à fait concluant car

certaines de ces effets demeurent. De plus, des effets cardiovasculaires graves ont été rapportés. Les coxibs présentent une contre-indication chez toutes les personnes porteuses d'une pathologie cardiaque ou vasculaire, comme les antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de cardiopathies. Le célécoxib ou encore l'étoricoxib appartiennent à cette classe pharmacologique.

### 1.2.2. Traitement de fond de l'arthrose

Comme nous l'avons vu précédemment, le paracétamol est le traitement antalgique de première intention. On peut y associer des AINS topiques (comme le diclofénac en gel) et des anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente (AASAL). Ces composés ont un effet antalgique et permettent d'augmenter la capacité fonctionnelle de l'articulation. Cependant, les AASAL ont une action retardée de quelques semaines. Ils sont susceptibles de diminuer la dégradation du cartilage lors du processus arthrosique. Cependant, les études réalisées n'ont pas permis de confirmer une pertinence clinique, même si elles montrent une amélioration (c'est pourquoi ces substances ont fait l'objet d'un déremboursement en 2015 par la Sécurité Sociale). La diacéréine (Art 50<sup>®</sup>, Zondar<sup>®</sup>), la chondroïtine sulfate (Chondrosulf<sup>®</sup>, Structum<sup>®</sup>), les insaponifiables d'avocat et de soja (Piasclédine<sup>®</sup>) et la glucosamine (Dolenio<sup>®</sup>, Flexea<sup>®</sup>, Structoflex<sup>®</sup>) font parti de cette classe pharmacologique. Ceux-ci vont avoir des modes d'action différents. La chondroïtine est une molécule constitutive du cartilage et d'autres tissus conjonctifs qui provoque (*in vitro*) une inhibition de l'élastase (enzyme augmentant la dégradation du cartilage) et un effet stimulant sur la synthèse des protéoglycanes. La diacéréine présente des propriétés anti-inflammatoires modérées (inférieures à celles des AINS) avec un effet différé de quelques semaines mais un effet rémanent même à l'arrêt du traitement. Cependant, sa structure étant proche des laxatifs anthraquinoniques, elle donne fréquemment des diarrhées et une coloration des urines en jaune foncé. Les insaponifiables diminuent les effets de l'IL-1 en réduisant la production de collagénase (enzyme qui dégrade le collagène), stimulent des facteurs de croissance comme le TGFβ, ce qui aurait pour but de ralentir la destruction cartilagineuse par rééquilibrage de la balance catabolisme/anabolisme. Cependant, son mécanisme d'action reste encore assez incertain. La glucosamine est un précurseur des composés de la matrice extracellulaire : elle est à la base de la composition de la chondroïtine sulfate et des protéoglycanes présents dans le cartilage sain. (1)

Ces traitements de fond ont l'intérêt d'avoir peu d'effets indésirables et permettent aux patients souffrant d'arthrose de réduire leur consommation d'AINS, souvent à l'origine de troubles gastriques.

Pour traiter l'arthrose, il existe des méthodes plus invasives telles que l'injection de glucocorticoïdes ou la visco-supplémentation en acide hyaluronique. Les injections de corticoïdes ont un effet limité de 2 à 3 semaines et doivent être ponctuelles. La visco-supplémentation consiste à augmenter la viscosité et l'élasticité du liquide articulaire en injectant directement de l'acide hyaluronique. Les avis sur son utilité sont divergents.

De plus, l'arthrose n'étant pas une pathologie qui se guérit, il faut mettre en place des mesures hygiéno-diététiques afin de maintenir le cartilage sain le plus longtemps possible. Il faut éviter un surpoids (surtout pour la gonarthrose), qui provoque un excès de pression au niveau de l'articulation. On peut mettre en place des exercices physiques : renforcement musculaire et étirement (marche modérée), ergothérapie, conseils diététiques en cas d'obésité, application de chaud ou de froid suivant le stade de la pathologie... La rééducation est indispensable de façon quotidienne. A terme, lorsque le traitement médical n'a plus d'efficacité, il faut remplacer l'articulation par une prothèse si cela est possible. (2)

L'arthrose est une pathologie chronique invalidante et souvent subie par les patients. Ils se tournent fréquemment vers des thérapeutiques plus « naturelles » pour obtenir un soulagement de la douleur et un confort de vie amélioré avec un minimum d'effets indésirables.

### 1.2.3. Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde

Comme pour la description de la pathologie, nous aborderons de façon générale le traitement. Par rapport à l'arthrose, il existe un traitement de fond qui va permettre un contrôle de la maladie (à base d'immunosuppresseurs entre autres), voir une rémission. Le traitement nécessitera un suivi et une réévaluation régulière. Pour soulager la douleur, en plus des traitements déjà cités dans le 1.2.1., on pourra utiliser des anti-inflammatoires stéroïdiens ou corticoïdes, mais seulement en cas d'insuffisance des autres traitements et à de faibles doses.

Le traitement de fond va permettre une diminution voire une disparition des poussées (que ce soit leur durée, fréquence ou intensité). Un traitement efficace peut même conduire à une rémission clinique. Son action ne sera pleinement efficace qu'après plusieurs semaines. Le traitement sera adapté en fonction de la sévérité de la maladie et de l'existence de contre-indications.

Le traitement de première intention est le méthotrexate, qui est un agent immunosuppresseur et anti-inflammatoire à faible dose. Il inhibe la synthèse des acides nucléiques en inhibant le passage de

l'acide folique en acide tétrahydrofolique. La posologie est augmentée progressivement pour atteindre 25 mg hebdomadaire (dose maximale). On y ajoute de l'acide folique *per os* afin de limiter ses effets indésirables comme les troubles hépatiques, nausées ou diarrhées. L'acide folique sera administré 48 heures après la prise de méthotrexate. Une surveillance est mise en œuvre pendant le traitement car le méthotrexate peut donner des complications hépatiques, infectieuses, pulmonaires ou hématologiques parfois graves. (10)

En cas de contre-indication ou d'intolérance, le léflunomide ou la sulfasalazine peuvent être utilisés. Comme le méthotrexate, leur utilisation doit être régulièrement contrôlée, pour vérifier l'absence de complications hépatiques, hématologiques, cutanées ou systémiques.

Lors d'une polyarthrite rhumatoïde d'emblée très active, une association des traitements est possible. On peut également utiliser des molécules anti-TNF. Elles sont constituées par des anticorps monoclonaux (ou de récepteur soluble) du TNF-alpha, qui neutralisent ce dernier et diminuent l'inflammation au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Ces biothérapies ont l'avantage d'agir plus rapidement que les autres traitements et exercent un effet préventif sur la destruction articulaire. Elles sont administrées par voie sous-cutanée ou intraveineuse. Il faut faire attention au risque d'infection encouru lors de ces traitements, parfois très graves. L'adalimumab (Humira®), l'infliximab (Remicade®) ou l'étanarcept (Enbrel®) sont des anti-TNF. (9)

D'autres molécules ciblant des cytokines pro-inflammatoires différentes existent : le tocilizumab (Roactemra®) qui agit sur l'IL-6 et doit toujours être utilisé en association au méthotrexate, après échec d'un anti-TNF. D'autres traitements vont agir sur les lymphocytes B et T, afin d'inhiber leur stimulation et réduire la réponse immunitaire : le rituximab (Mabthera®), anticorps anti-CD20 ou l'abatacept (Orencia®).

Le traitement de fond le plus adapté peut être long à déterminer. Cependant, la prise en charge de cette pathologie est globale. Un traitement antalgique efficace, des traitements locaux (comme des infiltrations de corticoïdes), de la rééducation et parfois un suivi psychologique peuvent contribuer à un bon contrôle de la maladie. C'est une prise en charge multidisciplinaire parfois complexe, mais nécessaire afin d'obtenir une absence de douleur et un minimum de lésions structurales, tout cela en vue d'éviter un handicap.

## 2. Description historique et botanique de l'égantier

### 2.1. Histoire

#### 2.1.1. Étymologie

L'égantier possède de nombreux noms, faisant souvent référence à son utilisation ou à sa localisation. Afin d'être précis, il faut le présenter sous sa dénomination latine internationale : *Rosa canina* L. Ce nom signifie « rosier des chiens » en latin, et le « L. » signifie que cette plante a été nommée par Linné, naturaliste suédois ayant mis au point la nomenclature binominale. (11) Cet arbuste a été ainsi dénommé par l'utilisation faite des racines pour soigner la rage, répandue par les chiens dans l'Antiquité. (12) Son faux fruit, le cynorrhodon, a lui aussi le même sens car son nom est tiré du grec *kuôn* signifiant chien et *rhodon*, rose. Le nom « égantier » a pour origine latine *aculeus*, qui signifie aiguillon. (13) Dans le langage courant, cet arbuste est également nommé « égantier des chiens », « rosier sauvage », « rosier des haies » ou encore « gratte-cul », sobriquet provenant de l'utilisation de ses fruits comme poil à gratter par les enfants.

L'égantier *Rosa canina* a été décrit par d'autres botanistes que Carl Von Linné à différentes époques. Ils lui ont alors donné d'autres dénominations : *Rosa arguta* Stev. (par Christian Von Steven, botaniste russe du 19<sup>ème</sup> siècle), *Rosa caucasica* Lindl. (par John Lindley, botaniste britannique du 19<sup>ème</sup> siècle, spécialisé dans les Rosaceae), *Rosa leucantha* Loisel. (par Jean Louis Augustin Loiseleur-Deslongchamps, botaniste français du 19<sup>ème</sup> siècle), *Rosa biebersteinii* Tratt. (par Leopold Trattinnick, botaniste autrichien), *Rosa caucasica* Pall. (par Peter Simon Pallas, zoologiste allemand), *Rosa communis* Rouy (par Georges Rouy, botaniste français), *Rosa frondosa* Stev. , *Rosa macrantha* Desf. (par René Louis Desfontaines, botaniste français du 18<sup>ème</sup> siècle). Néanmoins, c'est la nomenclature binominale de Carl Von Linné qui demeure la plus usitée. (14)

Le terme « égantier » peut être source de confusion dans le langage commun. En effet, les rosiers sauvages sont souvent nommés égantiers, qui appartiennent au genre *Rosa*. Par exemple, on peut trouver nommé « égantier » en terme courant *Rosa stylosa* (égantier sauvage), *Rosa villosa* (vrai égantier) ou encore *Rosa sempervirens* (égantier des haies). Nous ne parlerons donc ici que de l'espèce *Rosa canina*. (15)

### 2.1.2. Découverte

Le témoignage le plus ancien retrouvé sur cette plante remonte à l'Antiquité. C'est dans l'œuvre de Pline l'ancien, intitulé « L'histoire naturelle », compilation du savoir de l'époque, que ce naturaliste a décrit les premiers usages de *Rosa canina*. Son nom est venu de son utilisation dans le traitement de la rage, par la préparation des racines, fleurs, feuilles ou bédégar (galle de l'églantier) sous forme de potions que les malades buvaient. (15) Cependant, de récentes recherches permettent d'attester que le genre *Rosa* était en fait présent depuis plus de 35 millions d'années, grâce à des fossiles retrouvés aux Etats-Unis. (16) C'est à partir de la diagnose (description scientifique concise) de Car Von Linné en 1753 et de la nomenclature binominale que l'on a une description très précise de la plante, et sa classification qui est encore utilisée aujourd'hui.

### 2.1.3. Utilisation traditionnelle/historique

Le traitement de la rage par l'églantier est devenu si populaire qu'au XVIIème siècle, on employait encore l'églantier pour guérir cette pathologie. Cette plante épineuse a également été employée dans les haies défensives des campements, avec d'autres espèces comme la ronce ou l'aubépine. Cela permettait de créer une barrière naturelle face aux prédateurs, humains ou animaux. Les conquérants espagnols implantèrent ce buisson en Amérique du Sud, afin de protéger les terres qu'ils venaient d'envahir. (5) Un climat a été plutôt favorable à son implantation et les églantiers ont ainsi prospéré dans les pays de l'Amérique du Sud.

Au Moyen-âge, les «fruits» de l'églantier étaient également utilisés comme friandises, en ayant préalablement retiré les akènes irritants. (17) Le cynorrhodon, ou faux-fruit de l'églantier, peut se consommer sous d'autres formes : en confiture, en compote ou en infusion. Une tradition populaire veut que l'absorption de cette partie de la plante aide à lutter contre les refroidissements, cette coutume venant du fait que le cynorrhodon est très riche en vitamine C. Ces faux-fruits sont considérés comme des toniques.

De nombreuses utilisations populaires sont décrites, mais peu sont vérifiées. Certains de ces emplois sont historiques et ne sont plus utilisés aujourd'hui. Par exemple, les Perses utilisaient les cynorrhodons pour dissoudre les calculs (effet diurétique). Les poils de cynorrhodons ont, dans le mythe populaire, la vertu de soigner après leur absorption par le malade, des infestations de vers dans les intestins (notamment ascaris), et cela sans provoquer aucune irritation malgré leurs

propriétés cutanées irritantes. (8) L'églantier aurait également un effet astringent, utilisable lors de diarrhées. (19) Les feuilles d'églantier sont connues pour avoir une action cicatrisante et antiseptique sur les plaies, lorsqu'elles sont préparées en infusions.

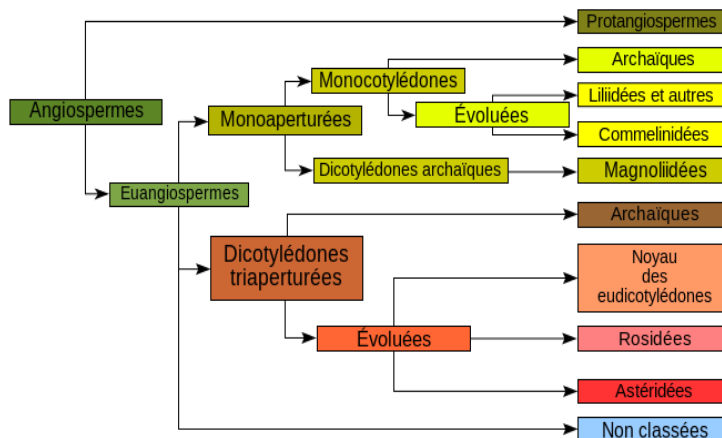
L'utilisation majeure de l'églantier aujourd'hui est, sans aucun doute celle pour prévenir la carence en vitamine C grâce au cynorrhodon. Toutefois, nous verrons que de nombreuses études tendent à évoquer une action sur l'arthrose et les douleurs articulaires. Pour mieux caractériser cette plante, il faut préciser sa classification botanique afin d'en connaître les principales caractéristiques.

## 2.2. Classification et répartition géographique

### 2.2.1. Classification

La classification de l'espèce étudiée est faite en suivant la dernière classification phylogénétique en vigueur, la classification APG III. C'est la 3<sup>ème</sup> version d'une catégorisation des angiospermes établie par l'*Angiosperms Phylogeny Group*, groupe de recherche composé d'institutions variées comme l'université de Floride aux USA ou les jardins botaniques royaux de Kew en Angleterre. Cette hiérarchisation a été établie en 2009, non plus sur la base de similitudes morphologiques ou physiologiques mais essentiellement sur une recherche génétique sur 2 gènes du chloroplaste ainsi qu'un gène ribosomal. Ceci permet de donner des clades monophylétiques : tous les membres du groupe possèdent un caractère commun qu'ils détiennent de leur ancêtre.

*Rosa canina* fait parti du règne des plantes, organismes autotrophes (production de leur matière organique grâce à la photosynthèse). Celui-ci est divisé en différents sous règnes : algues, bryophytes et plantes vasculaires. L'églantier fait parti des plantes vasculaires ou trachéophytes, qui ont pour caractéristiques communes de disposer de racines ainsi que des vaisseaux. Ceci permet la diffusion de la sève. À l'intérieur des trachéophytes, *Rosa canina* appartient aux angiospermes.



**Figure 7 :** Représentation simplifiée du groupe des Angiospermes (20)

La principale caractéristique des angiospermes, contrairement aux gymnospermes, est que les ovules sont inclus à l'intérieur d'un ovaire, qui, après fécondation, donnera un fruit. Tous les organes reproducteurs sont condensés sur une fleur. Les angiospermes ont donc 2 organes bien particuliers : le fruit et la fleur. (21)

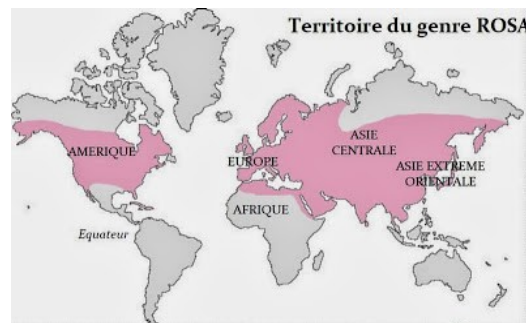
*Rosa canina* est intégré à la classe des Eudicotylédones, ou Dicotylédones vrais, dont le pollen possède 3 apertures (pollen triaperturé). En continuant la classification phylogénétique de *Rosa canina*, on trouve la sous classe des Rosidées, puis le groupe des Eurosides I et l'ordre des Rosales. Cet ordre a pour particularités de posséder plusieurs carpelles et une fleur régulière. Il contient 9 familles, avec environ 6300 espèces. (22) *Rosa canina* se classe dans la famille des Rosaceae d'une très grande variété dans la forme de la plante (espèces herbacées, arbres ou arbustes). Elle a des étamines au nombre de 10 (ou multiple de 10) et un hypanthium nectarifère (réceptacle floral fusionné avec les autres parties de la fleur comme les sépales, pétales et les étamines). Le fruit de *Rosa canina* est un akène, on peut donc réduire la classification à la sous-famille des Rosoideae, puis au genre *Rosa*. Celui-ci regroupe dans le langage commun les rosiers et églantiers. L'églantier fait parti du sous-genre *Eurosa* et de la section des *Caninae* qui regroupe des espèces d'églantiers provenant d'Asie, d'Europe et d'Afrique du Nord. (14)

**Voir Annexe 1 :** Classification phylogénétique au sein du clade des angiospermes jusqu'à l'ordre des Rosales (23)



### 2.2.2. Répartition géographique

L'églantier est un arbrisseau se rencontrant de façon très fréquente dans les haies de la zone européenne, en Asie occidentale et en Afrique du Nord. On peut néanmoins le retrouver partout dans le Monde dans les zones tempérées, mis à part le grand Nord et la très haute altitude (plus de 1500 mètres). En Amérique et en Océanie, il n'était pas naturellement présent, il y a été introduit.



**Figure 8 :** Répartition géographique du genre Rosa, représentatif de Rosa canina (24)

### 2.3. Description générale



**Figure 9 :** Illustration de Rosa canina, flore de Coste (25)

#### 2.3.1. Aspect général

*Rosa canina* est un arbrisseau, ou arbuste, verdâtre pouvant atteindre jusqu'à 5 mètres de hauteur, voir plus dans de rares cas. Ses rameaux sont arqués et peuvent être grimpants, notamment grâce aux aiguillons des tiges. Il existe plus de soixante variétés de *Rosa canina* et donc une grande diversité de forme dans l'appareil végétatif. (4) C'est une plante vivace car elle peut vivre plus de 2 ans. Cet arbuste est résistant au froid car sa zone de rusticité, zone délimitée en fonction des températures les plus basses enregistrées sur plusieurs années, est la n°3, ce qui correspond à des températures minimales de -40°C à -34°C. (14)



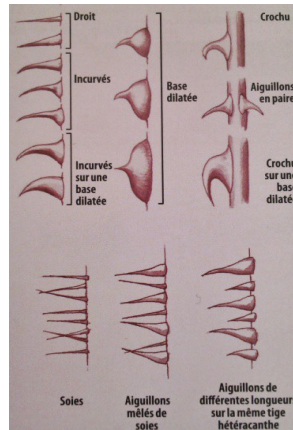
**Figure 10** : Aspect général d'un arbuste *Rosa canina* (26)

### 2.3.2. Tige

Les tiges vertes sont vigoureuses et dressées à la base de la plante, puis arquées aux extrémités. Elles sont munies d'aiguillons recourbés en crochets, dilatés à la base. Ces aiguillons sont des poils épidermiques, qui se sont lignifiés et transformés pour devenir crochus et piquants. On peut vérifier son origine épidermique en détachant l'aiguillon : il est facilement séparable de la tige, contrairement aux épines. (22) La forme de ces aiguillons permet une identification précise de l'espèce. Ce sont également eux qui permettent à la tige d'être parfois grimpante quand elle trouve un support approprié.



**Figure 11** : Aiguillon recourbé sur une tige de *Rosa canina* (26)



**Figure 12** : Les différents types d'aiguillons retrouvés dans le genre *Rosa* (14)

### 2.3.3. Feuille

Faisant parti de la famille des Rosacées, l'églantier possède le caractère alterne pour ses feuilles. Elles ont des points d'attache isolés sur la tige ainsi qu'une paire de stipules présente à la base de la feuille. Ces stipules sont des pièces foliaires allongées, adnées à la base du pétiole dont la forme est un caractère majeur de reconnaissance de l'espèce. Les feuilles sont toujours composées, ou pennées, séparées en folioles et avec une foliole terminale. On retrouve généralement de 5 à 7 folioles sur chaque feuille, de forme ovale ou elliptique allongée. On parle de feuilles imparipennées. Contrairement à la tige possédant des poils s'étant transformés, les feuilles sont glabres. Elles possèdent dans de rares cas des glandes ou de très légers poils fins sur l'envers de la feuille (feuille pubescente). Les feuilles sont d'un vert sombre voir bleuté, avec un revers parfois brillant. Elles sont dentées, voir redentées, c'est à dire que le bord de la feuille est découpé de manière irrégulière, avec des dents plus grandes que les autres. Le feuillage est caduc car il ne persiste pas durant la mauvaise saison, lors de la baisse des températures.

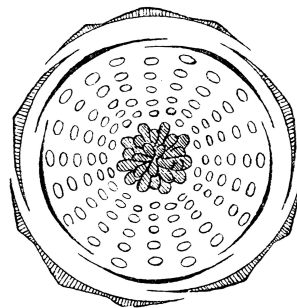


**Figure 13** : Feuille de *Rosa canina*, avec 5 folioles et la présence de stipules (26)

#### 2.3.4. Fleur

Les fleurs de *Rosa canina*, couramment appelées « églantines », sont colorées de teintes allant du blanc au rose pâle et peuvent atteindre un peu plus de 5 cm de diamètre. Elles sont légèrement parfumées ce qui est un caractère très apprécié de la famille des Rosacées. La floraison commence en mai et peut se terminer jusqu'au mois de juillet. Les fleurs sont souvent solitaires ou disposées en corymbes. Les corymbes sont de multiples fleurs disposées sur le même plan dont la longueur des pédoncules varie suivant la position de la fleur afin de la mettre au même niveau que les autres. (27)

Pour décrire cette fleur, nous débuterons par les organes les plus externes et finirons par les organes reproducteurs situés à l'intérieur de la fleur. Ne faisant pas à proprement parler de la fleur, les bractées sont disposées à la base du pédicelle glabre. Ce sont des organes foliaires modifiés, rencontrés fréquemment à l'intérieur du genre *Rosa* et de forme allongée pour mimer les sépales. (25) Vient ensuite le calice, enveloppe extérieure de la fleur, composé de 5 longs sépales verts lobés se terminant en fines lanières. Au début du développement de la fleur, ces sépales sont dressés autour du bouton floral, puis ils sont recourbés lors de l'ouverture. Les sépales sont rapidement caducs avant même la maturité du fruit. (14) Le calice a un rôle essentiellement protecteur : il permet la défense des organes sexuels et donc la survie de la plante. Pour améliorer cette protection, les sépales ne sont pas disposés parallèlement les uns aux autres mais de façon quinconciale, tout en étant soudés à leur base (comme vu ci-dessous sur le diagramme floral). Cela permet d'assurer une étanchéité au bouton floral et de le préserver des agressions externes. (15)



**Figure 14 :** Diagramme floral de *Rosa canina* (15)

La corolle se situe à l'intérieur du calice et a 5 pétales. Tout comme les sépales, ils se chevauchent. La corolle est actinomorphe, c'est-à-dire avec une symétrie radiale. (22) Cependant, la comparaison s'arrête ici car contrairement au calice, la corolle n'a pas de rôle protecteur intrinsèque, même si la présence des pétales dans le bouton floral permet la sauvegarde des organes reproducteurs. La corolle a plutôt une fonction attractrice pour les insectes afin d'assurer la pollinisation grâce à leurs

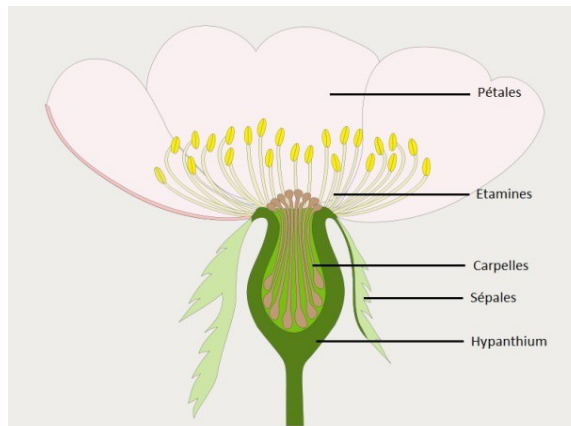
couleurs plus vives. Ici, leur teinte peut varier du blanc au rose pâle : la partie basale, appelée onglet, prend fréquemment une nuance plus claire que le reste du pétale. (14) Les pétales tombent ensuite rapidement après la fécondation.



**Figure 15 :** Différence de couleur sur les parties du pétale de *Rosa canina* (28)

Les organes reproducteurs mâles sont les étamines et sont implantées de façon concentrique autour du pistil à la base des pétales. Les étamines se composent de filets, longues « tiges » permettant de porter les anthères situées à leurs extrémités qui contiennent les sacs polliniques produisant le pollen. Les étamines sont présentes en très grand nombre dans la famille des rosiers avec parfois 100 étamines sur une fleur. (22) La multiplication des étamines permet, tout comme leur couleur jaune vive, de favoriser la fécondation entomophile. Cette fécondation correspond à une pollinisation via les insectes. Les étamines restent en place afin d'éviter toute intrusion étrangère même après la fécondation.

Le pédoncule floral s'évase dans sa partie supérieure pour venir former une urne dans laquelle sont insérés de nombreux carpelles indépendants (encore appelés pistil). Ces derniers, composés d'ovaires, styles et stigmates à leurs extrémités, ont pour base un réceptacle élargi du pédoncule. Les sépales, pétales et étamines sont fixés sur le pourtour de cette urne. Les ovaires présents dans cette urne sont velus et sont surmontés chacun par un style. Même si les carpelles sont indépendants, les styles libres se serrent en un étroit faisceau pour traverser l'urne et venir ainsi se rapprocher des étamines. A l'extrémité de ces styles, les stigmates de couleur verte forment une plate-forme (aspect de « table basse ») permettant une fécondation plus aisée, en retenant les grains de pollen. (3) L'urne formé par le pédoncule floral et enveloppant les ovaires est appelée hypanthium et est commune à toutes les Rosacées.



**Figure 16** : Coupe de fleur de *Rosa canina*

Les ovaires velus situés à l'intérieur de l'urne sont suspendus à la paroi et constitués par un ou plusieurs carpelles. Les poils situés autour des ovaires ont pour rôle de protéger de l'entrée de la poussière ou d'un autre corps étranger. L'urne sera le lieu de départ des futures graines. La particularité de la fleur de *Rosa canina* est le lieu d'ancrage des carpelles qui n'est pas situé au même niveau que le point de fixation des étamines ou des tépales. Il se situe en effet bien en dessous : c'est un ovaire infère. (15)

La formule florale est donc la suivante :



### 2.3.5. Fruit

Le faux-fruit de l'églantier est la partie la plus connue de la plante. Le cynorrhodon a de multiples propriétés qui seront détaillées plus tard. Les faux-fruits sont oranges à rouges vifs, luisants à maturité, de forme ovoïde à globuleux. (29) Leur maturité survient généralement vers le mois d'octobre et ils sont persistants durant tout l'hiver. Ils sont appelés faux-fruits car contrairement aux fruits au sens botanique strict, ils ne proviennent pas de la transformation de la fleur en elle-même. Le réceptacle floral (ou hypanthium) qui contient les carpelles avant la pollinisation va devenir charnu et constituer le faux-fruit. Ce dernier contiendra 10 à 15 vrais fruits qui sont en réalité des akènes. Ils proviennent de la modification des carpelles et sont entourés de poils irritants : on les désigne dans le langage courant sous le nom de « poil à gratter ». (30) Chaque akène contiendra une

graine dans une coque ligneuse. Les faux-fruits sont courants dans la famille des Rosacées, comme les framboises (amas de petites drupes). (13) Le cynorrhodon mesure de 1 à 2 cm de long pour une épaisseur d'environ 1 cm. On observe les restes asséchés des sépales à une des ses extrémités avec une urne contenant les restes du style au centre.



**Figure 17 :** Photographie d'un faux fruit de l'églantier ou cynorrhodon (26)



**Figure 18 :** Photographie d'une coupe de cynorrhodon laissant voir les akènes et poils irritants (26)

Le cynorrhodon est enregistré à la Pharmacopée Européenne et provient de *Rosa canina* L. mais également d'autres espèces du genre *Rosa*. Le faux-fruit est présenté comme débarrassé de ses akènes. (31) Par ailleurs, les cynorrhodons ne sont généralement consommés qu'après les premières gelées de l'hiver : c'est à ce moment qu'ils se ramollissent.

Les vrais fruits sont les akènes, nombreux dans le cynorrhodon. Un akène est un fruit ne contenant qu'une seule graine. Il est sec et indéhiscent car il ne s'ouvre pas lors de la maturation. Les akènes ne sont pas soudés à la graine qu'ils contiennent. La graine n'a pas d'albumen car ce dernier est consommé par la future plante lors de sa croissance. L'embryon va donc devenir volumineux et riche en réserves lipidiques et protidiques. (22)

## 2.4. Culture et variétés

### 2.4.1. Culture

L'églantier pousse essentiellement à l'état sauvage dans les haies et talus. Cependant il peut être cultivé afin de produire les parties utilisées en phytothérapie comme les cynorrhodons ou les pétales. Il est aussi utilisé comme porte-greffe pour la culture d'autres rosiers (notamment les rosiers-tiges) et pour sa bonne tolérance à une implantation dans un sol calcaire. (14) La mise en culture par l'Homme de l'églantier a permis de donner naissance à tous les rosiers cultivés connus aujourd'hui. Quelques points sont essentiels à son bon développement, mais sa culture reste assez simple. *Rosa canina*, comme les autres rosacées, nécessite d'avoir un sol bien drainé afin d'éviter une accumulation d'eau, ainsi qu'une bonne exposition (plein soleil, mi-ombre toléré). En effet, il a besoin sol riche en humus, non salin pour se développer. Sa résistance aux températures assez basses lui permet d'être présent dans une zone géographique large, de dimension continentale.

L'églantier peut être cultivé de deux façons : par semis ou bouturage. Le semis permettra surtout la production d'églantiers « porte-greffe ». Les graines sont plantées régulièrement en pleine terre ou non, avec parfois un passage préalable au congélateur permettant de favoriser leur croissance. Lorsque les individus possèdent quelques feuilles, ils peuvent être replantés dans des pots séparés puis mis en terre l'année suivante. Le bouturage permet la production de fruits sur les églantiers obtenus par cette méthode. Il est réalisé en été ou hiver, en détachant les jeunes pousses (rameaux) qui seront replantés au plus vite, dans des conditions chaudes et humides, en retirant tout ce qui pourrait « fatiguer » la nouvelle plante (fruits, feuilles inutiles, boutons...). (15)

La culture d'églantier en grande quantité sert aujourd'hui essentiellement à produire les cynorrhodons, même si la majorité des baies récoltées le sont sur des plantes sauvages. Par exemple, au Chili qui est le plus important pays produisant des cynorrhodons, tous sont récoltés à la main. Leur récolte se fait après les premières gelées, bien que le fruit soit mûr à la fin de l'automne, lorsqu'il est d'un rouge soutenu et que sa paroi finit par se ramollir pour devenir comestible. (30) Cependant, ses fruits devenus consommables restent fermement fixés sur leurs pédoncules et sèchent jusqu'à devenir noirs. Ils peuvent ainsi persister jusqu'au printemps. Il a été démontré que les faux-fruits poussant en altitude étaient plus riches en vitamine C et huile essentielle que les autres, tout comme ceux provenant de plantes sauvages par rapport aux plantes cultivées. Un plant ne produit le maximum de cynorrhodons que vers sa cinquième année.



#### 2.4.2. Variétés connues

*Rosa canina* est une espèce très répandue. Les hybridations entre différentes espèces de rosiers sauvages ont entraîné l'apparition d'un grand nombre de variétés, difficiles à distinguer. Il ne sera donné ici pour exemple qu'une liste non exhaustive de variétés et d'hybrides de *Rosa canina*.

**Tableau 1** : Principales variétés de *Rosa canina* et leurs particularités

Variétés	Particularités
<i>Rosa canina</i> var. <i>andegavensis</i>	Feuilles glabres, non glanduleuses
<i>Rosa canina</i> var. <i>deseglisei</i>	Fleurs blanches
<i>Rosa canina</i> var. <i>andersonii</i>	Grandes fleurs roses
<i>Rosa canina</i> var. <i>Kiese</i>	Fleurs simples ou semi-doubles rouges en corymbe
<i>Rosa canina</i> var. <i>inermis</i>	Sans épines
<i>Rosa canina</i> var. <i>exilis</i>	Petit buisson, petites fleurs
<i>Rosa canina</i> var. <i>belgradensis</i>	Fleurs simples et solitaires, légèrement roses et blanches à la base
<i>Rosa canina</i> var. <i>blondeana</i>	Folioles redentées, avec dents glanduleuses
<i>Rosa canina</i> var. <i>chavinii</i>	Aiguillons peu crochus, feuillage glauque, bords redentés, sépales persistants
<i>Rosa canina</i> var. <i>lutetiana</i>	Buisson de 70 cm, entièrement glabre
<i>Rosa canina</i> var. <i>pouzinii</i>	Petites fleurs, rameaux teintés de rouges, fruits ellipsoïdaux
<i>Rosa canina</i> var. <i>spuria</i>	Dents simples, gros fruits
<i>Rosa canina</i> var. <i>squarrosa</i>	Proche de <i>Rosa canina</i> mais revers des folioles glanduleux



**Figure 19** : Photographie de *Rosa canina* var. *Kiese* (32)

## 2.5. Maladies courantes

L'églantier est un arbuste plutôt résistant aux maladies. La principale pathologie dont il peut souffrir est la galle chevelue (encore appelée « bédégar »). C'est une excroissance tumorale qui se développe sur les jeunes rameaux et qui provient de la ponte d'un hyménoptère : le cynips du rosier ou *Diplolepis rosae*. Ce dernier, en déposant ses œufs, provoque une réaction du végétal qui va produire en défense une « touffe » végétale, en forme de cheveux (à l'origine de son nom), de couleur rouge sombre formée par des filaments végétaux. (30) C'est une pathologie assez courante de l'églantier, alors qu'elle est plus rare sur les rosiers cultivés. La galle chevelue contient en réalité plusieurs larves, et l'excroissance se déshydrate sur la plante pendant la saison hivernale. Cette dernière contient beaucoup de tanins ce qui lui conférerait des vertus thérapeutiques, notamment astringentes et diurétiques, voir hypnotiques. (30) Il existe une autre pathologie provoquée par l'infestation par des larves de *Diplolepis mayri* (galle non chevelue et épineuse) ou encore par la contamination par *Diplolepis rosarum* ou *eglanteriae*.

Des insectes peuvent également venir parasiter l'églantier comme l'agrile vert (*Agrilus veridis* L.) ou l'agrile bronzé (*Agrilus chrysoferes* Ab.) de la famille des coléoptères. Ils vont se servir des rameaux pour y déposer leurs larves. L'églantier étant un arbuste sauvage, il est assez peu sujet aux attaques de pucerons (hémiptères).

Nous ne parlerons pas ici des autres pathologies pouvant toucher *Rosa canina*, comme la maladie du rosier, car elles sont exceptionnelles.

### 3. Composition chimique du faux-fruit de *Rosa canina*

Nous allons développer dans cette partie les différents constituants chimiques du cynorrhodon. De nombreuses études suggèrent que le faux-fruit de *Rosa canina* possède des éléments actifs sur l'arthrose et plus largement sur les pathologies rhumatismales. Une description de ces constituants est donc indispensable afin d'essayer d'établir le lien avec l'action engendrée par son absorption.

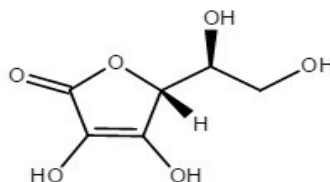
#### 3.1. Vitamines

De nombreuses vitamines sont présentes, principalement les vitamines C (en grande quantité) et la vitamine E, excellent anti-oxydant.

##### 3.1.1. Vitamine C

###### 3.1.1.1. Description générale

L'acide ascorbique, encore appelé vitamine C, est une vitamine hydrosoluble de formule  $C_6H_8O_6$ . C'est l'acide L-(+)-threo-ascorbique ou L-threo-hex-2-énono-1,4-lactone. Elle est composée d'un cycle lactone, associé à une fonction énolique hydroxylée. Chez les végétaux, elle provient d'une transformation complexe du D-glucose. (35)

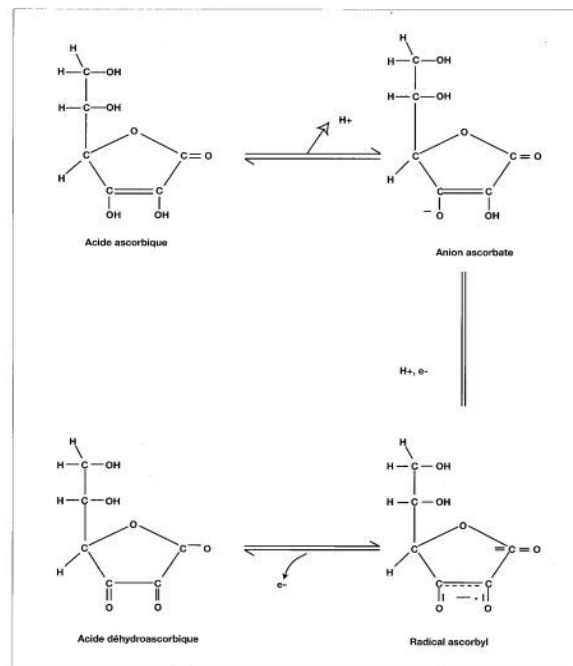


**Figure 20** : Représentation schématique d'une molécule d'acide ascorbique (36)

C'est le principal anti-oxydant soluble dans l'eau présent dans le corps humain. Son apport par l'alimentation est essentiel car l'être humain ne synthétise pas de vitamine C : l'homme est l'une des rares espèces sur terre à ne pas posséder l'enzyme qui permet la transformation du glucose en vitamine C. L'acide ascorbique est facilement oxydé en acide déhydroascorbique (DHAA). Ce mécanisme est facilement réversible à partir du DHAA, ce qui en fait un excellent anti-oxydant. (37)

L'oxydation de l'acide ascorbique permet un transfert d'électrons qui auront un rôle dans plusieurs réactions de l'organisme. (38) L'acide ascorbique est en fait un donneur d'atomes hydrogène ( $H^+$ ) qui vont réagir avec les radicaux libres  $OH^\cdot$  ou les  $O_2^\cdot$ . La vitamine C exerce une activité anti-oxydante en

piégeant directement les radicaux libres, mais également de façon indirecte par la régénération d'autres anti-oxydants, comme le tocophérol à partir du tocophéroxy (forme oxydée de la vitamine E). La vitamine C peut donc intervenir dans 2 grands types de réactions que sont les réactions d'hydroxylation (pour la formation du collagène et des catécholamines comme la noradrénaline) ou dans des réactions d'oxydoréduction (où elle jouera principalement le rôle de réducteur). (39)



**Figure 21** : Transformation réversible de l'acide ascorbique en acide déhydroascorbique (38)

L'absorption de la vitamine C se réalise au niveau du duodénum et du jéjunum proximal. Cette absorption est rapide et saturable : plus la dose ingérée est importante, moins le pourcentage absorbé sera important. Cela est du au fait que l'absorption est d'abord faite par transport actif, puis par diffusion passive aux fortes doses (plus de 3 grammes). (39) La concentration considérée comme normale dans le plasma est supérieure à 6 mg/L. Il n'y a pas de véritable forme de stockage de la vitamine C, même si certains tissus sont plus riches que d'autres, comme l'hypophyse. Il est donc important d'avoir des apports réguliers. Il est recommandé de s'alimenter à hauteur de 100 mg/jour d'acide ascorbique en mangeant des légumes et fruits frais. Les besoins peuvent varier selon l'âge, le

sexe ou d'autres facteurs comme le stress, la consommation de tabac ou certaines pathologies. (39) Sans cet apport, les réserves pourraient chuter rapidement car la demi-vie dans le corps de cette molécule est assez courte (environ 15 jours). (40) Une carence en vitamine C donne le scorbut, pathologie aujourd'hui pratiquement disparue, qui provoque une fatigue intense, un déchaussement des dents et dans les cas les plus graves des hémorragies, voire un décès. À l'inverse, un excès de consommation de vitamine C pourrait aussi provoquer des désagréments comme la formation de calculs rénaux ou une hyperacidité gastrique. (39)

L'acide ascorbique a donc de nombreux rôles dans le corps humain : il intervient notamment dans la synthèse du collagène. Il agit entre autres comme cofacteur de la prolyl hydroxylase et de la lysyl hydroxylase qui sont des enzymes impliquées dans la maturation du collagène, dans la transformation du cholestérol en acides biliaires et dans l'absorption du fer. C'est surtout un des principaux anti-oxydants de l'organisme qui, en captant les radicaux libres, va protéger les cellules contre les agressions. La vitamine C est utilisée dans la prévention dans la cataracte, le processus de cicatrisation et les processus inflammatoires en limitant les dommages tissulaires. (38)

Selon la sixième édition de la Pharmacopée Européenne, le cynorrhodon contient au minimum 0,3% d'acide ascorbique. (31)

#### 3.1.1.2. Présence dans le cynorrhodon

L'acide ascorbique est la vitamine la plus abondamment retrouvée dans toutes les parties de *Rosa canina* (de 0,2 à 1,2%). Ce sont dans les faux-fruits qu'elle se trouve en plus grande quantité. Selon les études, on trouve des valeurs d'acide ascorbique assez différentes en fonction des méthodes employées. Barros et al. ont déterminé entre 213 et 262 mg d'acide ascorbique pour 100 grammes de matière sèche (41) alors que Novajan et al. l'estiment à 211 mg voir 417,5 mg après une congélation des cynorrhodons. (37)

**Tableau 2 : Composition en vitamine C des cynorrhodons et autres parties de *Rosa canina* (41)**

Compounds	Unripe hips	Unripe hips seeds	Ripened hips	Ripened hips seeds	Petals	Fertilized flowers	Galls
$\alpha$ -tocopherol	9.93 ± 0.05 <sup>b</sup>	1.52 ± 0.17 <sup>d</sup>	52.13 ± 4.22 <sup>a</sup>	1.55 ± 0.06 <sup>d</sup>	11.28 ± 0.24 <sup>b</sup>	7.60 ± 0.28 <sup>cb</sup>	4.67 ± 0.04 <sup>cd</sup>
$\beta$ -tocopherol	0.14 ± 0.01 <sup>c</sup>	0.11 ± 0.02 <sup>c</sup>	0.19 ± 0.07 <sup>cb</sup>	0.15 ± 0.01 <sup>c</sup>	0.30 ± 0.06 <sup>b</sup>	0.09 ± 0.01 <sup>c</sup>	0.43 ± 0.05 <sup>d</sup>
$\gamma$ -tocopherol	8.30 ± 0.08 <sup>b</sup>	3.47 ± 0.08 <sup>c</sup>	27.19 ± 0.38 <sup>a</sup>	nd	0.92 ± 0.10 <sup>a</sup>	2.53 ± 0.11 <sup>d</sup>	0.36 ± 0.01 <sup>f</sup>
$\delta$ -tocopherol	0.43 ± 0.01 <sup>b</sup>	0.20 ± 0.00 <sup>b</sup>	0.21 ± 0.02 <sup>b</sup>	nd	1.31 ± 0.25 <sup>a</sup>	0.26 ± 0.02 <sup>b</sup>	0.08 ± 0.01 <sup>b</sup>
Total tocopherols (mg/100 g)	18.79 ± 0.06 <sup>b</sup>	5.29 ± 0.27 <sup>d</sup>	79.73 ± 3.74 <sup>a</sup>	1.70 ± 0.05 <sup>d</sup>	13.80 ± 0.3 <sup>c</sup>	10.48 ± 0.16 <sup>c</sup>	5.54 ± 0.11 <sup>d</sup>
Ascorbic acid (mg/100 g)	262.09 ± 1.87 <sup>a</sup>	134.53 ± 18.58 <sup>d</sup>	213.83 ± 9.49 <sup>b</sup>	105.95 ± 1.96 <sup>a</sup>	72.18 ± 6.07 <sup>f</sup>	187.65 ± 3.66 <sup>c</sup>	106.15 ± 2.28 <sup>d</sup>
$\beta$ -carotene (mg/100 g)	25.88 ± 0.05 <sup>c</sup>	1.19 ± 0.02 <sup>f</sup>	97.77 ± 0.04 <sup>a</sup>	3.67 ± 0.00 <sup>c</sup>	nd	37.57 ± 0.05 <sup>b</sup>	2.67 ± 0.07 <sup>e</sup>
Lycopene (mg/100 g)	0.02 ± 0.00 <sup>f</sup>	0.02 ± 0.00 <sup>c</sup>	0.41 ± 0.00 <sup>b</sup>	0.02 ± 0.00 <sup>c</sup>	8.72 ± 0.42 <sup>a</sup>	nd	0.09 ± 0.00 <sup>f</sup>
Chlorophyll a (mg/100 g)	0.59 ± 0.00 <sup>f</sup>	0.11 ± 0.00 <sup>nd</sup>	0.16 ± 0.00 <sup>nd</sup>	0.01 ± 0.00 <sup>a</sup>	16.94 ± 0.49 <sup>a</sup>	0.96 ± 0.00 <sup>b</sup>	0.33 ± 0.00 <sup>d</sup>
Chlorophyll b (mg/100 g)	0.20 ± 0.00 <sup>b</sup>	0.08 ± 0.00 <sup>b</sup>	0.22 ± 0.00 <sup>b</sup>	0.01 ± 0.00 <sup>b</sup>	24.01 ± 1.02 <sup>a</sup>	0.36 ± 0.00 <sup>b</sup>	0.26 ± 0.00 <sup>b</sup>
Fructose	2.14 ± 0.07 <sup>c</sup>	0.40 ± 0.02 <sup>d</sup>	8.89 ± 0.06 <sup>b</sup>	0.97 ± 0.10 <sup>d</sup>	14.70 ± 0.55 <sup>a</sup>	1.63 ± 0.00 <sup>f</sup>	0.60 ± 0.00 <sup>d</sup>
Glucose	1.17 ± 0.04 <sup>c</sup>	0.33 ± 0.03 <sup>f</sup>	7.46 ± 0.02 <sup>b</sup>	0.92 ± 0.07 <sup>bc</sup>	11.82 ± 0.49 <sup>a</sup>	1.36 ± 0.00 <sup>bc</sup>	0.67 ± 0.01 <sup>bc</sup>
Sucrose	1.18 ± 0.02 <sup>b</sup>	0.53 ± 0.01 <sup>c</sup>	3.77 ± 0.32 <sup>a</sup>	0.62 ± 0.00 <sup>c</sup>	1.47 ± 0.09 <sup>b</sup>	1.31 ± 0.00 <sup>b</sup>	0.14 ± 0.04 <sup>d</sup>
Trehalose	0.94 ± 0.02 <sup>b</sup>	0.20 ± 0.00 <sup>a</sup>	0.34 ± 0.00 <sup>d</sup>	0.04 ± 0.01 <sup>f</sup>	1.17 ± 0.05 <sup>a</sup>	0.74 ± 0.00 <sup>c</sup>	0.21 ± 0.02 <sup>e</sup>
Raffinose	1.28 ± 0.03 <sup>a</sup>	0.46 ± 0.05 <sup>bc</sup>	nd	nd	0.15 ± 0.01 <sup>bc</sup>	1.26 ± 0.00 <sup>bc</sup>	nd
Total sugars (g/100 g)	7.25 ± 0.11 <sup>c</sup>	1.93 ± 0.02 <sup>d</sup>	20.46 ± 0.24 <sup>b</sup>	2.55 ± 0.17 <sup>d</sup>	29.32 ± 1.20 <sup>a</sup>	6.30 ± 0.01 <sup>c</sup>	1.63 ± 0.07 <sup>d</sup>

nd- not detected.

Le cynorrhodon est particulièrement riche en vitamine C. Par comparaison, la quantité d'acide ascorbique présent dans le cynorrhodon est environ 6 fois supérieure à la quantité présente dans une orange, fruit pourtant connu pour sa richesse en vitamine C. Cela a été démontré pour des extraits obtenus après congélation, dans les mêmes conditions environnementales et avec les mêmes conditions de mesure (76 mg/100 g de poids frais pour l'orange contre 417,5 mg pour *Rosa canina*). (37)

### 3.1.1.3. Variation de la teneur en vitamine C en fonction des facteurs extérieurs

La teneur en vitamine C va dépendre de la maturité du cynorrhodon de *Rosa canina*. En 2007, des chercheurs ont choisi d'étudier par HPLC (chromatographie liquide haute performance) la teneur en acide ascorbique à différents stades de maturité du cynorrhodon. Ces stades ont été déterminés en fonction de la couleur du cynorrhodon : vert pour les fruits immatures, oranges pour les demi-murs et rouges pour les murs. C'est le faux-fruit de couleur orange qui a été utilisé comme comparatif dans cette étude. De plus, 2 méthodes de préparation des échantillons ont été comparées : une méthode par congélation (à -70°C dans l'azote liquide) et une méthode par séchage à température douce (séchage à 15-20°C). Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau ci-après.

**Tableau 3 :** Comparaison de la teneur en acide ascorbique obtenu avec 2 méthodes de préparation des échantillons, à 3 stades de maturité du cynorrhodon (37)

Sample	Ascorbic acid mg per 100g	
	Freezing method	Mild-temperature drying method
Full-ripe dog rose	417.5 ± 3.2	211 ± 4.3
Half-ripe dog rose	175 ± 3.7	34 ± 2.7
Unripe dog rose	18 ± 1.2	3 ± 0.4

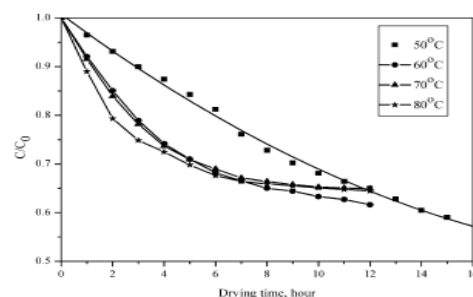
La méthode de congélation donne un meilleur taux d'obtention de vitamine C, notamment sur les fruits en pleine maturité. Novajan et al. ont déterminé une quantité de 417,5 +/- 3,2 mg d'acide ascorbique par la méthode de congélation contre 211 +/- 4,3 mg pour le séchage à température douce. Cependant, un résultat différent avait été retrouvé dans l'étude de Barros et al. de 2011 (41). Cette étude montrait que les fruits immatures contenaient plus de vitamine C (262,09mg d'acide ascorbique dans les fruits immatures contre 213,83 mg dans les fruits mûrs pour 100 grammes de matière sèche). De même, Bozan et al. dans une étude de 1998 ont détecté des concentrations moins importantes en vitamine C (de 48 à 114,3 mg pour 100g). Cette disparité peut notamment s'expliquer par la différence de méthode employée : Barros et al. n'utilisaient pas la couleur du fruit comme référence pour leur stade de maturité, mais le moment de leur récolte selon le développement de la fleur et du fruit. De plus, la méthode de préparation de l'échantillon n'était pas la même. C'est pourquoi Novajan et al., qui ont mené cette étude, ont décidé d'analyser le taux de récupération de l'acide ascorbique en supplémentant des échantillons en vitamine C et en étudiant le taux retrouvé au final. La méthode de congélation obtient de meilleurs taux de récupération (autour de 100%) comparée à la méthode de séchage à température douce. La méthode par congélation est donc la plus fiable et la plus reproductible. (37)

De plus, selon les solvants utilisés, la teneur des préparations en vitamine C ne sera pas la même. Par exemple, dans une étude de 2008, il a été démontré que l'acide ascorbique n'était pas ou peu retrouvé dans des extraits d'églantier réalisés à partir de solvants comme le n-hexane ou le dichlorométhane. De plus, les extraits de cynorrhodons conçus à partir d'eau ou de méthanol avaient une CE<sub>50</sub> (concentration efficace médiane) bien en dessous de celle retrouvée pour l'acide ascorbique pur. L'acide ascorbique n'avait donc pas un rôle significatif dans l'effet des extraits étudiés, notamment pour le piégeage des radicaux libres (cf IV.1.). (43)

Un autre facteur important concernant la teneur en acide ascorbique est la conservation de l'échantillon. Il a été démontré que sa teneur se maintenait à un niveau plus élevé lorsque l'acide ascorbique n'était pas extrait de la plante (94% d'acide ascorbique à J5 et 87% à J15), contrairement à une solution d'extraits de cynorrhodons bien mûrs enrichis en vitamine C (73% à J5 et 36% à J15). La vitamine C se conserve donc mieux dans la matrice du faux-fruit. (37)

Les facteurs environnementaux et les conditions de croissance peuvent également avoir une conséquence sur la composition en acide ascorbique. En effet, deux échantillons provenant de 2 provinces différentes d'un même pays (ici la Turquie avec les régions de Hadim et de Kastamonu) peuvent avoir des taux d'acide ascorbique sensiblement différents. Les circonstances d'analyse et de récolte étant similaires, cet écart peut donc provenir d'agents extérieurs comme la température de croissance ou le taux d'humidité. (44)

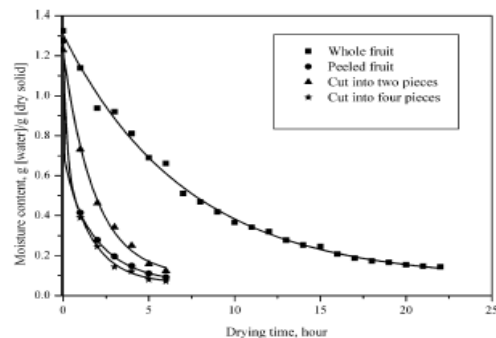
Il existe un autre facteur pouvant influencer sur le taux de vitamine C: il s'agit du séchage, plus précisément le taux d'humidité, le temps de séchage et la température de séchage. En effet, la vitamine C est une vitamine très thermolabile et va donc être dégradée avec la présence d'oxygène, d'ions métalliques catalyseurs, d'humidité ou avec la température. Une étude a mis en évidence que la conservation de l'acide ascorbique dans les faux-ruits de l'églantier était meilleure lorsque la température de séchage était aux environs de 70°C, afin d'obtenir un temps de séchage assez court. Différentes températures avaient été testées ainsi que plusieurs taux d'humidité de l'air. Les chercheurs ont ainsi observés une diminution rapide de la concentration en vitamine C au début du séchage, qui pourrait être liée à la teneur en humidité élevée, comme le montre la figure 22. (45)



**Figure 22** : Dégradation de la vitamine C dans l'ensemble des cynorrhodons (45)



Le  $C/C_0$  représente la concentration d'acide ascorbique à un temps donné par rapport à la concentration d'acide ascorbique au temps initial (par mg pour 100 grammes de solide). Ce graphique représente donc la teneur en acide ascorbique par rapport au temps initial en fonction du temps de séchage (exprimé en heures). Cependant, les cynorrhodons avaient tendance à gonfler peu après que le séchage ait commencé. Ils ont donc choisis de réitérer cette expérience en enlevant la peau de certains fruits et en coupant d'autres cynorrhodons en 2 ou 4 parties tout en conservant la peau. Ceci est peut être du à la résistance de la peau au passage de l'humidité. Cette manipulation a permis de réduire le temps de séchage des cynorrhodons, qui était trop long pour conserver correctement tous ses composés. La figure ci-dessous montre que le temps de séchage a été beaucoup plus rapide chez les faux-fruits coupés en 4 et en 2 parties, par rapport aux cynorrhodons entiers. Ceci pourrait être du à la surface de séchage beaucoup plus grande lorsque le faux-fruit est coupé en 4 morceaux.



**Figure 23:** Courbes de séchage pour les cynorrhodons coupés en 2 et 4 parties, et pour ceux pelés (45)

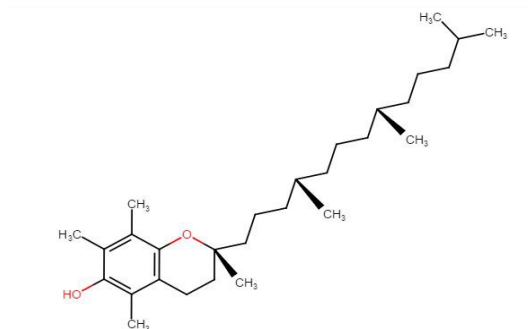
Ils ont ensuite pu démontrer que le taux de rétention de la vitamine C présente à la fin du séchage dans les faux-fruits tranchés était plus important que pour ceux restés entiers. Cependant, le contenu total de vitamine C a diminué quand le nombre de pièces tranchées a augmenté. On peut émettre l'hypothèse qu'une plus grande surface était en contact avec l'air et donc avec l'oxygène qui dégrade l'acide ascorbique. De même, ils ont analysé l'impact du pourcentage d'oxygène présent dans l'air sur la concentration en acide ascorbique. Les auteurs ont démontré que la rétention de la vitamine C était meilleure lorsque l'air de séchage ne contenait pas d'oxygène. En conclusion, avec un même temps de séchage, la rétention en vitamine C était meilleure dans les faux-fruits entiers. Néanmoins, avec un séchage terminé, les fruits coupés contenaient une quantité plus importante de vitamine C. (45)

La vitamine C est donc l'un des principaux constituants du cynorrhodon. Bien que le cynorrhodon en contienne en grande quantité, ce n'est pas la seule plante dans ce cas. L'acérola contient aussi des teneurs élevées en acide ascorbique.

### 3.1.2. Vitamine E

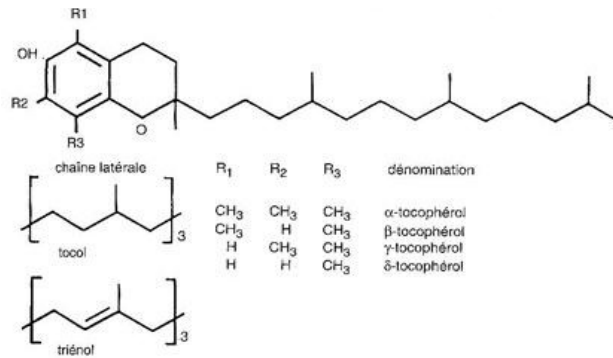
#### 3.1.2.1. Description générale

Contrairement à la vitamine C, la vitamine E (ou tocophérol) est une vitamine liposoluble de formule  $C_{29}H_{50}O_2$ . (39) On la retrouve en grande quantité dans les huiles végétales. On désigne sous le nom de vitamine E, un groupe de 8 molécules qui diffèrent par leur structure chimique : 4 tocophérols et 4 tocotriénols. Le composé le plus actif biologiquement est l'alpha-tocophérol (représenté ci-dessous) et les autres composés (bêta et gamma tocophérols) ne représentent que 15 à 30 % de l'activité biologique de l'alpha-tocophérol.



**Figure 24** : Représentation schématique d'une molécule d'alpha-tocophérol (46)

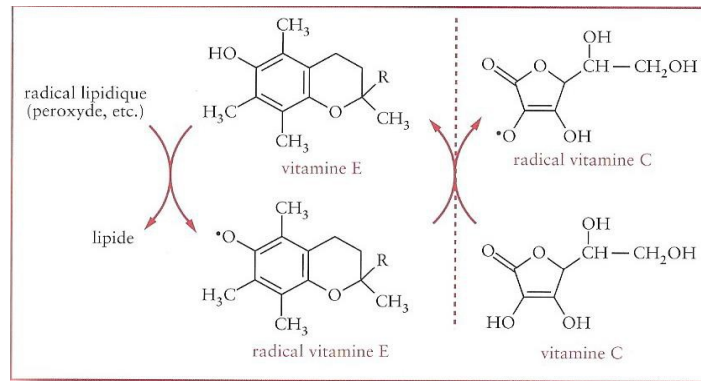
La différence entre ces structures se situe au niveau de la chaîne latérale qui est composée de 16 atomes de carbone (attachée sur un noyau chromanol). La chaîne latérale des tocophérols est saturée tandis que celle de tocotriénols comportent 3 doubles liaisons (en position 3', 7' et 11'). (47) De même, la différence entre les formes alpha, bêta, gamma et delta des tocophérols et des tocotriénols se situe au niveau de la localisation des groupements méthyle sur le noyau chromanol et de leur variation de leur nombre.



**Figure 25 :** Structure des différentes molécules regroupées dans le terme « Vitamine E » (48)

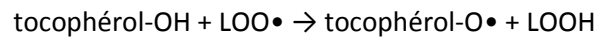
La vitamine E, contrairement à la vitamine C, est stable à la chaleur et à la lumière, mais va réagir en présence d'oxygène et d'ultraviolets. Elle est liposoluble, transportée dans l'organisme par les lipoprotéines et concentrée à hauteur de 12mg/L dans le plasma dans des conditions normales. Les apports recommandés sont de l'ordre de 10 à 30 mg par jour. Dans l'organisme, elle se fixe principalement au niveau des membranes, où elle joue pleinement son rôle de protecteur cellulaire. (39)

En effet, la vitamine E est un excellent anti-oxydant qui permet principalement de stabiliser les acides gras insaturés composant les membranes cellulaires. Elle inhibe la formation de radicaux libres et de peroxydes à partir des acides gras en présence d'oxygène. La vitamine E va agir en simultanément avec l'acide ascorbique, car celui-ci va permettre en s'oxydant de régénérer le tocophérol à partir du radical tocophéryl (ce dernier pouvant induire une nouvelle réaction radicalaire propageant ainsi la réaction d'oxydation). (37) Il y a un véritable système de coopération entre ces composés afin d'obtenir un effet anti-oxydant complet et une régénération mutuelle, comme le montre le schéma ci-après.



**Figure 26 : Rôle de la vitamine E avec les radicaux lipidiques et régénération par la vitamine C (49)**

La vitamine E va donc réagir comme suit, en étant un donneur d'hydrogène (LOO• étant un radical libre d'origine lipidique et LOOH, le lipide formé) :



Cette vitamine va permettre de protéger les lipides de ce que l'on nomme les « espèces activées de l'oxygène » (EAO). En effet, les EAO peuvent être apportées dans l'organisme voire produites par l'organisme lui-même, de façon naturelle ou pathologique, comme dans l'arthrose. (49) La vitamine E est donc un excellent anti-oxydant qui, par son rôle prédominant au niveau membranaire, va permettre de protéger les cellules d'un vieillissement prématuré (comme par exemple au niveau de l'œil pour la prévention de la cataracte ou encore pour la prévention de l'arthrose). (35)

Les tocophérols ont néanmoins d'autres propriétés comme leur action anti-inflammatoire. Ils permettent d'empêcher la diffusion de cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine 1 (IL-1) ou le fonctionnement de certaines enzymes comme la 5-lipoxygénase ou la COX 2 (cyclo-oxygénase 2). (47) Ils vont aussi avoir un effet anti-agrégant au niveau des plaquettes, une action anti-coagulante et anti-hypertensive.

Des carences en vitamine E sont possibles, mais rares en Europe. Elles surviennent principalement lors de pathologies digestives lourdes, comme la cholestase chronique ou la maladie de Crohn. Les personnes souffrant d'alcoolisme ou d'hépatites d'origine diverses sont également plus à risques de développer une carence. (39)

### 3.1.2.2. Présence dans le cynorrhodon

Barros et Al. ont choisi de mettre en évidence dans une étude de 2011, les tocophérols présents dans *Rosa canina* grâce à une technique de fluorescence (HPLC-fluorescence). Les extraits, après être passés dans la colonne de chromatographie, sont séparés puis identifiés suivant l'intensité du rayonnement fluorescent émis. Cette méthode a pour avantage d'être sensible et sélective. (50) Le résultat est exprimé dans cette étude en milligrammes (mg) pour 100 grammes d'échantillon sec. L'alpha tocophérol a été retrouvé en plus grande quantité dans les échantillons, avec 52,13 mg dans les fruits murs sur un total de 79,73 mg de tocophérols pour 100 grammes de matière sèche. (41)

**Tableau 4 : Composition en vitamine E des cynorrhodons et autres parties de *Rosa canina***

Compounds	Unripe hips	Unripe hips seeds	Ripened hips	Ripened hips seeds	Petals	Fertilized flowers	Galls
$\alpha$ -tocopherol	9.93 ± 0.05 <sup>b</sup>	1.52 ± 0.17 <sup>d</sup>	52.13 ± 4.22 <sup>a</sup>	1.55 ± 0.06 <sup>d</sup>	11.28 ± 0.24 <sup>b</sup>	7.60 ± 0.28 <sup>bc</sup>	4.67 ± 0.04 <sup>d</sup>
$\beta$ -tocopherol	0.14 ± 0.01 <sup>c</sup>	0.11 ± 0.02 <sup>c</sup>	0.19 ± 0.07 <sup>bc</sup>	0.15 ± 0.01 <sup>c</sup>	0.30 ± 0.08 <sup>b</sup>	0.09 ± 0.01 <sup>c</sup>	0.43 ± 0.05 <sup>d</sup>
$\gamma$ -tocopherol	8.30 ± 0.08 <sup>b</sup>	3.47 ± 0.08 <sup>c</sup>	27.19 ± 0.38 <sup>a</sup>	nd	0.92 ± 0.10 <sup>a</sup>	2.53 ± 0.11 <sup>d</sup>	0.36 ± 0.01 <sup>f</sup>
$\delta$ -tocopherol	0.43 ± 0.01 <sup>b</sup>	0.20 ± 0.00 <sup>b</sup>	0.21 ± 0.02 <sup>b</sup>	nd	1.31 ± 0.25 <sup>a</sup>	0.25 ± 0.02 <sup>b</sup>	0.08 ± 0.01 <sup>b</sup>
Total tocopherols (mg/100 g)	18.79 ± 0.06 <sup>b</sup>	5.29 ± 0.27 <sup>d</sup>	79.73 ± 3.74 <sup>a</sup>	1.70 ± 0.05 <sup>d</sup>	13.80 ± 0.03 <sup>c</sup>	10.48 ± 0.16 <sup>c</sup>	5.54 ± 0.11 <sup>f</sup>
Ascorbic acid (mg/100 g)	262.09 ± 1.87 <sup>a</sup>	134.53 ± 18.58 <sup>b</sup>	213.83 ± 9.49 <sup>a</sup>	105.95 ± 1.36 <sup>b</sup>	72.18 ± 6.07 <sup>c</sup>	187.85 ± 3.86 <sup>c</sup>	106.15 ± 2.28 <sup>d</sup>
$\beta$ -carotene (mg/100 g)	25.88 ± 0.05 <sup>c</sup>	1.19 ± 0.02 <sup>e</sup>	97.77 ± 0.04 <sup>a</sup>	3.67 ± 0.00 <sup>d</sup>	nd	37.57 ± 0.05 <sup>b</sup>	2.67 ± 0.07 <sup>e</sup>
Lycopene (mg/100 g)	0.02 ± 0.00 <sup>f</sup>	0.02 ± 0.00 <sup>f</sup>	0.41 ± 0.00 <sup>b</sup>	0.02 ± 0.00 <sup>c</sup>	8.72 ± 0.42 <sup>a</sup>	nd	0.09 ± 0.00 <sup>f</sup>
Chlorophyll a (mg/100 g)	0.59 ± 0.00 <sup>f</sup>	0.11 ± 0.00 <sup>nd</sup>	0.16 ± 0.00 <sup>nd</sup>	0.01 ± 0.00 <sup>a</sup>	16.94 ± 0.49 <sup>a</sup>	0.96 ± 0.00 <sup>b</sup>	0.33 ± 0.00 <sup>f</sup>
Chlorophyll b (mg/100 g)	0.20 ± 0.00 <sup>f</sup>	0.08 ± 0.00 <sup>f</sup>	0.22 ± 0.00 <sup>f</sup>	0.01 ± 0.00 <sup>b</sup>	24.01 ± 1.02 <sup>a</sup>	0.36 ± 0.00 <sup>b</sup>	0.26 ± 0.00 <sup>f</sup>
Fructose	2.14 ± 0.07 <sup>c</sup>	0.40 ± 0.02 <sup>d</sup>	8.89 ± 0.06 <sup>b</sup>	0.97 ± 0.10 <sup>d</sup>	14.70 ± 0.55 <sup>a</sup>	1.63 ± 0.00 <sup>c</sup>	0.60 ± 0.00 <sup>f</sup>
Glucose	1.17 ± 0.04 <sup>c</sup>	0.33 ± 0.03 <sup>d</sup>	7.46 ± 0.02 <sup>b</sup>	0.92 ± 0.07 <sup>bc</sup>	11.82 ± 0.49 <sup>a</sup>	1.36 ± 0.00 <sup>bc</sup>	0.67 ± 0.01 <sup>bc</sup>
Sucrose	1.18 ± 0.02 <sup>b</sup>	0.53 ± 0.01 <sup>c</sup>	3.77 ± 0.32 <sup>a</sup>	0.62 ± 0.00 <sup>c</sup>	1.47 ± 0.09 <sup>b</sup>	1.31 ± 0.00 <sup>b</sup>	0.14 ± 0.04 <sup>d</sup>
Trehalose	0.94 ± 0.02 <sup>b</sup>	0.20 ± 0.00 <sup>a</sup>	0.34 ± 0.00 <sup>d</sup>	0.04 ± 0.01 <sup>f</sup>	1.17 ± 0.05 <sup>a</sup>	0.74 ± 0.00 <sup>c</sup>	0.21 ± 0.02 <sup>e</sup>
Raffinose	1.28 ± 0.03 <sup>a</sup>	0.46 ± 0.05 <sup>bc</sup>	nd	nd	0.15 ± 0.01 <sup>bc</sup>	1.26 ± 0.00 <sup>bc</sup>	nd
Total sugars (g/100 g)	7.25 ± 0.11 <sup>c</sup>	1.98 ± 0.02 <sup>d</sup>	20.46 ± 0.24 <sup>b</sup>	2.55 ± 0.17 <sup>d</sup>	29.32 ± 1.20 <sup>a</sup>	6.30 ± 0.01 <sup>c</sup>	1.63 ± 0.07 <sup>d</sup>

nd- not detected.

### 3.1.2.3. Variation de la teneur en fonction des facteurs extérieurs

Tout comme pour la vitamine C, la teneur en vitamine E varie selon la maturité du cynorrhodon. En effet, il a été mis en évidence dans cette même étude de Barros et Al. que les fruits murs contenaient plus de tocophérols que ceux immatures (79,73 mg contre 18,79 mg pour 100 g de matière sèche). Cette différence de teneur se retrouve aussi pour l'alpha-tocophérol, composé majoritaire des tocophérols présents, avec un taux multiplié par 5 lorsque le fruit est mûr. Seul le gamma-tocophérol est détecté en moins grande concentration dans les fruits murs (voir tableau 4). (41) Cependant, une trop grande maturité du cynorrhodon ne permet pas d'élever ces concentrations : une étude menée par la même équipe de chercheurs a ainsi permis de montrer que les concentrations en tocophérols étaient moins élevées dans des faux-fruits qui avaient une maturité trop importante. (51) Barros et son équipe avaient déjà mis en évidence l'aspect majoritaire de l'alpha-tocophérol, composé connu pour être le plus actif de ces anti-oxydants. (51) Ils avaient détecté une teneur en alpha-tocophérol quasi similaire à celui du prunellier. Les taux sont néanmoins différents de ceux retrouvés dans la

dernière étude, les conditions de préparation n'étant pas les mêmes. En effet, dans l'étude de 2010, le gamma-tocophérol n'était pas détecté et les taux des autres tocophérols semblaient plus faibles.

### 3.1.3. Autres vitamines

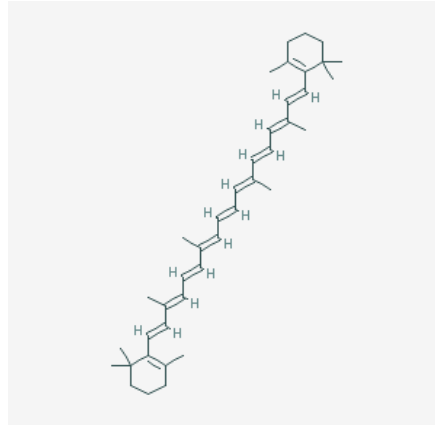
D'autres vitamines sont présentes dans le cynorrhodon comme par exemple la provitamine A, précurseur de la vitamine A, classée dans les caroténoïdes. Elle sera décrite au paragraphe suivant. On trouve également de la vitamine K ou encore de la vitamine B3, qui est une coenzyme nicotinique. La composition précise en vitamines des cynorrhodons n'a cependant pas encore été assez étudié afin d'en faire un inventaire détaillé.

## 3.2. Caroténoïdes

### 3.2.1. Description générale

Les caroténoïdes sont des pigments végétaux. Il y en a aujourd'hui plus de 600 décrits. Ces pigments sont synthétisés dans les plastides des végétaux et donnent à ces derniers leurs couleurs, en complément notamment de la chlorophylle. Ils sont divisés en 2 grandes familles : les carotènes et les xanthophylles. Leur aptitude à la coloration des végétaux vient de leur structure chimique, qui permet une absorption de la lumière dans le bleu le plus souvent, leur donnant une couleur rouge orangée. Ce sont des dérivés de l'isoprène comprenant généralement 40 carbones, ce qui en fait une structure polyinsaturée. L'homme ne produisant pas naturellement de caroténoïdes, ils lui sont donc apportés par l'alimentation. (35)

Les plus connus des caroténoïdes sont les carotènes avec le bêta-carotène, précurseur de la vitamine A. L'alpha et le gamma carotène sont également des précurseurs de la vitamine A. Son taux normal est de 1 à 2 mg/L de plasma. Cependant, au sein des carotènes, tous les composés ne sont pas des précurseurs de la vitamine A, comme le lycopène par exemple. De même, parmi les xanthophylles, la cryptoxanthine est une provitamine mais pas la lutéine ou la zéaxanthine, même si ces dernières conservent un rôle antioxydant majeur.



**Figure 27 :** structure chimique du bêta-carotène (52)

Les antioxydants permettent d'inhiber la formation d'EAO, comme le superoxyde, l'oxygène singulet ou l'hydroxyle. Le bêta-carotène est transformé dans l'organisme humain en rétinol (ou vitamine A1) par diverses réactions et va agir au niveau de la vision (un manque de rétinol peut avoir pour conséquence la perte de la vue). Son activité antioxydante est très importante dans la prévention des maladies de peau liées à l'exposition aux UV et les maladies cardiovasculaires. De plus, le bêta-carotène et les caroténoïdes en général ont montré dans diverses études un effet anti-cancérigène. (53)

Le bêta-carotène a une autre utilisation majeure, en association avec la canthaxanthine : ils sont utilisés en prévention des réactions de photosensibilisation. Cela est dû au fait qu'il interfère avec la photo-oxydation. Il est notamment utilisé en cas de LEB (lucite estivale bénigne), de lupus érythémateux ou de photosensibilisation liée à certains traitements. (35) Le bêta-carotène peut être administré à fortes doses sans pour autant créer une hypervitaminose A, car tout ne sera pas métabolisé. Les caroténoïdes sont présents dans certains compléments alimentaires, vendus en pharmacie, destinés à préparer la peau à l'exposition solaire ou encore à diminuer le stress oxydatif lié à cette dernière (par exemple l'Oenobiol® solaire contenant de l'actilycopène).

### 3.2.2. Présence dans le cynorrhodon

Dans une étude menée en 2010, Lillian Barros et ses collègues ont mis en évidence la présence de caroténoïdes dans le cynorrhodon de *Rosa canina*. Ils ont plus particulièrement recherché le bêta-carotène et le lycopène. Ils ont analysé la teneur des faux-fruits et cela a révélé une concentration

dans les fruits arrivés à maturité de 97,77 mg de bêta-carotène pour 100 grammes de matière sèche. Les faux-fruits analysés ont été ramassés durant l'été et l'automne 2009 et examinés selon des méthodes standards (voir Tableau 4). Cependant, le taux de lycopène était nettement inférieur, avec une concentration de 0,02 mg pour 100 grammes de matière sèche. (41)

De plus, une autre étude menée par Hodisan a mis en évidence le taux total de caroténoïdes de 78,5 microgrammes par gramme de matière sèche. (54)

### 3.2.3. Variation de la teneur en fonction des facteurs extérieurs

Comme les tocophérols ou l'acide ascorbique, la maturité du cynorrhodon va faire varier la teneur en caroténoïdes. En effet, le taux de bêta-carotène est par exemple quasiment multiplié par quatre entre un fruit immature et un fruit mûr (la concentration passe de 25,88 à 97,77 mg de bêta-carotène pour un fruit mûr pour 100 grammes de matière sèche dans une étude de Barros et al.). Toutefois, on n'observe pas le même phénomène avec le lycopène, ce dernier restant à un taux assez faible de 0,02 mg pour 100 grammes de matière. (41)

La méthode de recherche est également très importante : dans une autre étude menée également par Barros, il a été démontré que le bêta-carotène et le lycopène étaient présents dans les cynorrhodons de l'églantier. (51) Les valeurs trouvées ne sont pas semblables : la même équipe avait un an plus tôt conclu sur des valeurs plus basses (1,29 mg de bêta-carotène et 0,51 mg de lycopène pour 100 grammes de matière sèche). Cependant, cette étude de 2009 se basait sur une méthode de détection mise au point par Nagata et Yamashita de 1992 (55) alors que la plus récente était basée sur une méthode mise au point par Barros, Carvalho et Ferreira de 2011. (56)

Une autre étude a permis de mettre en évidence cette différence de résultats suivant les méthodes de détection utilisées : Teodor Hodisan et son équipe ont ainsi analysé la composition en caroténoïdes de *Rosa canina* en utilisant la chromatographie sur couche mince (CCM) ou l'HPLC. Les principaux caroténoïdes retrouvés par la CCM ont été le bêta-carotène, le lycopène, la rubixanthine, la bêta-cryptoxanthine et la zéaxanthine. Ils ont ainsi pu révéler le pourcentage, mais pas les valeurs absolues des composés. L'étude par HPLC a révélé les mêmes composés, mais un pourcentage plus bas de lycopène que celui révélé par CCM : cela montre que les résultats sont influencés par les méthodes d'analyse utilisées, car les échantillons étudiés étaient les mêmes. Une autre explication serait que la moins grande stabilité du lycopène par rapport aux autres caroténoïdes. Les chercheurs



ont ainsi montré dans cette étude une meilleure résolution des pics obtenus avec le système HPLC, qui permet de donner des résultats plus fiables qu'à partir de la CCM. (54)

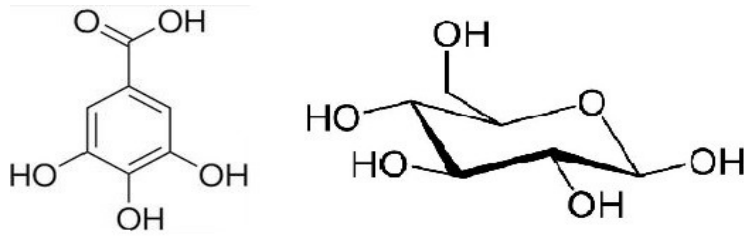
Enfin, les méthodes d'extraction sont très importantes : en comparaison à l'étude précédente de Hodisan et Al., une autre étude, menée par Siti Machmudah, a mis en évidence les différences de résultats suivant les principes d'extraction. Cette étude a permis de montrer l'effet de la pression, de la température ou du débit de CO<sub>2</sub>. On retrouve plus de lycopène lors de l'augmentation de la pression et de la température car la solubilité des caroténoïdes augmente. Cette dernière étude a ainsi pu mettre en évidence des conditions optimales d'extraction, qu'ils ont déterminés pour 80°C, 450 bar et un débit de CO<sub>2</sub> de 3ml/min pour le lycopène. Ces facteurs environnementaux ne seront pas les mêmes pour les autres caroténoïdes, comme le bêta-carotène par exemple, qui a besoin d'une température plus basse. (57)

### 3.3. Tanins et acides phénols

#### 3.3.1. Description générale

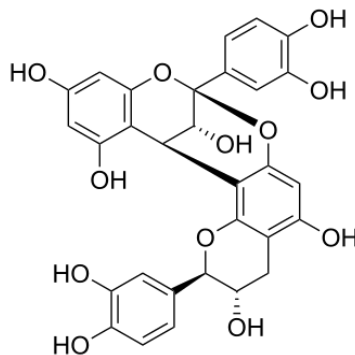
Les tanins, comme les flavonoïdes, font parti de la grande famille des composés phénoliques. Leur caractéristique commune est de posséder au moins un noyau de type benzène, avec une liaison directe à un groupement hydroxyle. Tous les composés phénoliques sont issus de 2 grandes voies de biosynthèse via l'acide shikimique ou le métabolisme d'un polyacétate. (35) Les composés phénoliques non-flavonoïdes sont reliés par des liaisons C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub> ou C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>. Les tanins sont différents des autres polyphénols par leur aptitude à précipiter certaines molécules comme la gélatine ou les alcaloïdes. C'est cette propriété qui leur a donné leur nom de « tanin » : en effet, ils ont un effet tannant sur la peau, ils la transforment en cuir via ces réactions de précipitation. Les tanins sont divisés en 2 groupes : les tanins hydrolysables et les tanins condensés.

Les tanins hydrolysables proviennent de la liaison entre plusieurs sucres (glucose le plus souvent) et des molécules d'acide-phénol (acide gallique pour les tanins galliques, acide hexahydroxydiphénique ou HHDP pour les tanins ellagiques).



**Figure 28** : Acide gallique et D-glucose, principaux précurseurs des tanins hydrolysables

Les tanins condensés sont plus connus sous la dénomination proanthocyanidols. Ce ne sont pas des polymères d'oses et acides-phénol mais des polymères flavaniques. Ils sont composés de structures flavan-3-ols : le catéchol et l'épicatéchol, le gallocatéchol et l'épigallocatéchol. Ces structures simples sont en réalité issus du métabolisme des flavonoïdes, que nous aborderons plus loin dans ce chapitre. On peut retrouver des dimères, des oligomères ou des polymères formés à partir des flavan-3-ols.



**Figure 29** : Exemple de dimère, le proanthocyanidol A-1 (35)

Les acides phénols sont des composés entrant dans la formule des tanins, mais peuvent aussi se retrouver de façon isolée. Ils contiennent tous une fonction carboxylique et un hydroxyle phénolique. Les acides phénols peuvent être dérivés de l'acide benzoïque comme l'acide salicylique ou l'acide gallique. D'autres sont dérivés de l'acide cinnamique comme l'acide caféique, coumarique ou chlorogénique. Les propriétés biologiques intrinsèques à ces composés sont peu étudiés, mais ils possèdent une action anti-inflammatoire (notamment avec l'acide salicylique bien démontré) et un effet anti-oxydant.

Les tanins ont des propriétés biologiques importantes, essentiellement liées à leur faculté de liaison aux protéines. Cette liaison peut être réversible et entraîner la précipitation des protéines, comme certaines enzymes digestives, le collagène et des protéines salivaires. Cependant, les tanins pourraient ne pas être directement la cause de ces effets biologiques car ce serait plutôt leurs métabolites. Leur biodisponibilité est en effet très faible : les tanins sont peu absorbés par l'organisme car leur masse moléculaire est très importante. Trop peu d'études ont à ce jour été réalisées afin de conclure sur les relations de cause à effet avec les acides phénols, métabolites actifs. Une de leurs propriétés largement démontrée est leur action astringente : cela est dû à la grande affinité des tanins pour les protéines. Ces propriétés sont largement utilisées dans le traitement des diarrhées et des blessures superficielles car ils vont permettre de réduire la perte de fluides. Ils ont aussi un effet antiseptique. De plus, ils possèdent une activité anti-oxydante, que l'on retrouve chez les tanins hydrolysables (surtout ceux formés à partir du HHPD). Ils vont agir comme des piègeurs de radicaux libres et empêcher la formation de l'ion superoxyde. C'est cet effet qui a permis de conclure à une action préventive du vin rouge (particulièrement riche en tanins hydrolysables) sur l'homme dans les maladies cardiovasculaires par une consommation quotidienne mais faible. (25) De nombreuses espèces de *Rosaceae* sont connues pour leur haute teneur en tanins : l'aigremoine, le rosier (*Rosa gallica* L.), la tormentille ou la canneberge à gros fruits (cranberry). En effet, l'action inhibitrice sur l'adhésion des bactéries sur l'épithélium urinaire est liée aux tanins présents dans les fruits.

Les tanins peuvent, lorsqu'ils sont consommés en trop grande quantité, avoir un effet chélateur avec certaines minéraux. Le thé, riche en tanins, va pouvoir s'associer au fer. Il ne sera donc pas absorbé par l'organisme. Cela peut conduire à des anémies, notamment dans les pays de la Méditerranée, grands consommateurs de thé. La dose journalière recommandée a été fixée à 0,5 gramme par jour de tanins. (39)

### 3.3.2. Présence dans le cynorrhodon

Le contenu phénolique total du cynorrhodon a été analysé dans plusieurs études. Cependant, peu d'entre elles séparent les différentes classes de phénols, comme les acides-phénols et les flavonoïdes par exemple. Ainsi, une étude sortant en 2016 de Nadpal et son équipe ont mis en évidence le profil phénolique du cynorrhodon, mais aussi ses composants, dans divers extraits. Ils ont ainsi défini un

contenu phénolique de 96,2 mg d'équivalents d'acide gallique par gramme de poids sec, pour un extrait de purée de cynorrhodons. Celui possédait la plus haute teneur en phénols. (58)

**Tableau 5 :** Contenu en phénols totaux, en flavonoïdes et en vitamine C dans des extraits de *R.canina*

Extracts	Content <sup>a</sup>		
	Total phenolics (mg GAE/g of dw)	Total flavonoid (mg QE/g of dw)	Vitamin C (mg/g of dw)
<i>R. canina</i>			
WF	74.6 ± 3.08 b	1.22 ± 0.02 f	1.96 ± 0.18 b
WD	61.0 ± 3.37 c	1.14 ± 0.04 fg	2.09 ± 0.20 b
MF	50.9 ± 3.60 c	0.65 ± 0.03 h	1.87 ± 0.14 b
MD	50.3 ± 2.26 c	0.63 ± 0.04 h	1.83 ± 0.17 b
P	96.2 ± 4.35 a	2.94 ± 0.02 b	3.73 ± 0.03 a
J	11.9 ± 0.84 ef	0.61 ± 0.03 h	0.56 ± 0.05 c

(WF : extrait aqueux de cynorrhodons frais, WD : extrait aqueux de cynorrhodons séchés, MF : extrait alcoolique de cynorrhodons frais, MD : extrait alcoolique de cynorrhodons séchés, P : extrait de purée, J : confiture)

Cette même étude a mis en évidence la présence des acides-phénols dans les cynorrhodons dans des extraits obtenus avec du méthanol ou de l'eau et dans les extraits frais ou séchés. L'acide gallique et protocatéchique étaient présents dans tous les extraits de cynorrhodon. La purée préparée à partir des faux fruits de *Rosa canina* était celle qui contenait la plus grande variété d'acides-phénols avec l'acide para-hydroxybenzoïque ou l'acide vanillique présents en plus. Ici, les acides caféiques ou féruliques n'ont pas été retrouvés bien que d'autres études aient permis de les mettre en évidence dans les cynorrhodons. (59) Les chercheurs ont expliqué que les différences entre les facteurs environnementaux et les stades de maturité du fruit peuvent influencer le métabolisme de ces composés. Demir et al. n'obtiennent pas tous à fait les mêmes résultats, néanmoins ces derniers restent cohérents avec l'étude la plus récente. L'acide gallique y est présent en quantité importante, mais également l'acide caféique (produit de l'hydrolyse de l'acide chlorogénique). (59)

De plus, des dérivés de la procyanidine ont été détectés dans *Rosa canina* par spectrométrie de masse et HPLC sous forme de dimère ou trimère conjugués avec des osides. (50) Ils sont formés de sous-unités de type catéchol ou épicatechol.

### 3.3.3. Variation de la teneur en fonction des facteurs extérieurs

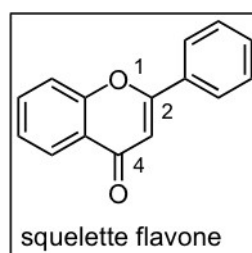
La méthode de préparation des extraits permet de mettre en évidence différents composés. La purée de cynorrhodon, dans l'étude menée par Nadpal, est non seulement l'extrait se trouve le plus grand nombre d'acides-phénols, mais aussi l'extrait où ils sont en plus grande concentration. Par exemple, on a retrouvé environ 72 microgrammes (par gramme d'extrait sec) d'acide gallique dans la purée contre seulement 22 microgrammes dans la confiture ou encore 11 microgrammes dans l'extrait aqueux de cynorrhodons frais. (58)

Demir et al. ont comparé les résultats obtenus sur *Rosa canina* avec ceux d'une autre étude datée de 2007. Les résultats n'étaient pas strictement identiques. Les variations peuvent s'expliquer par des différences de climats, de facteurs environnementaux comme la luminosité et la maturité du fruit. En effet, les périodes de récolte n'étaient pas exactement les mêmes. Tout ceci peut affecter le métabolisme du cynorrhodon, et comme vu précédemment, l'hydrolyse des tanins en acides-phénols. (59)

## 3.4. Flavonoïdes

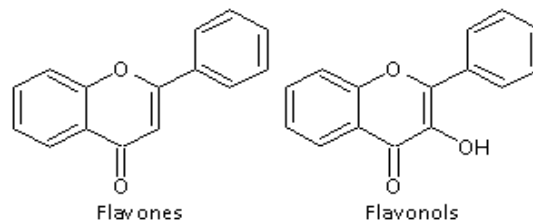
### 3.4.1. Description générale

Dans cette partie, nous allons voir les flavonoïdes au sens large du terme, décrits comme des pigments végétaux hydrosolubles. Cette famille comprend plusieurs branches suivant leurs propriétés : les flavonoïdes *stricto sensu* (flavones, flavonols...) et les anthocyanosides. Les tanins peuvent être considérés comme faisant parti de la famille des flavonoïdes l.s., mais ils possèdent des propriétés particulières. Les flavonoïdes l.s. sont souvent responsables de la coloration du végétal, comme les anthocyanosides rouges ou les flavonoïdes jaunes. C'est un groupe très vaste avec plusieurs milliers de structures décrites. Il a pour origine biosynthétique commune le noyau 2-phénylchromane. (35)



**Figure 30** : 2-phénylchromane, squelette de base des flavonoïdes (61)

Les flavonoïdes s.s. se composent des flavones et flavonols, groupe le plus important en nombre des flavonoïdes (plus de 1100 structures décrites, sans compter les hétérosides). Ces molécules sont souvent estérifiées sur leurs hydroxyles. Elles peuvent aussi subir des étherifications ou se lier avec un ose. On met en évidence également des hétérosides flavonoïques, dont la partie osidique est un mono ou un disaccharide. Cette partie osidique est souvent le D-glucose, comme chez les tanins.

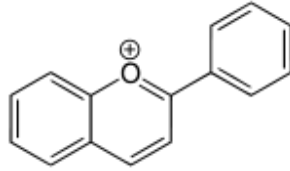


**Figure 31** : Flavones et flavonols, 2 grands groupes de flavonoïdes

Les flavonoïdes s.s. ont des propriétés veinotoniques : ils ont une action au niveau des capillaires sanguins en augmentant leur résistance à la pression et en diminuant leur perméabilité. Ils sont encore largement utilisés en France dans l'insuffisance veineuse chronique. Cette pathologie se manifeste par des sensations de jambes lourdes et/ou des hémorroïdes. Des études plus récentes tendent à montrer que les flavonoïdes auraient un rôle anti-oxydant, en piégeant les radicaux libres qui sont formés par exemple lors d'une inflammation. En effet, il existe un phénomène de piégeage des anions superoxyde, produits par une enzyme de la membrane des leucocytes activés, ou du radical hydroxyle  $\text{OH}^\bullet$ . Ces composés sont libérés dans l'organisme et peuvent altérer les phospholipides membranaires de structures ou des acides nucléiques et engendrer des mutations. Les flavonoïdes sont des inhibiteurs enzymatiques. Cette inhibition va participer également à l'activité veinotonique : inhibition de l'enzyme hyaluronidase, notamment par les flavones, empêchant la destruction d'une partie de la gaine des vaisseaux. (25) De plus, ils auraient aussi une activité anti-inflammatoire, via l'interaction avec le métabolisme de l'acide arachidonique mais aussi une activité antibactérienne et anti-allergique. (62)

Les anthocyanosides sont responsables de la coloration des fleurs et des fruits qui les contiennent (coloration rouge, mauve, violette). Ce sont donc des acteurs majeurs dans la pollinisation car ils vont attirer les insectes. Ils sont présents en grande quantité dans les fruits rouges et notamment dans le raisin. Ils sont dérivés d'un cation (appelé flavylum ou 2-phénylbenzopyrylium) et d'oses (simples ou complexes). Divers anthocyanidols composent la partie non osidique des anthocyanosides : la

cyanidine, pélargonidine ou encore la malvidine. Les anthocyanidols sont assez peu stables et sont réactifs aux nucléophiles seuls, mais l'addition d'un ose suffit généralement à les stabiliser.



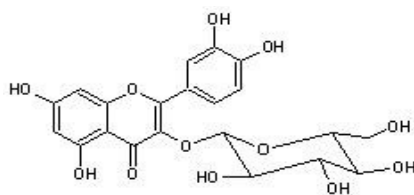
**Figure 32** : Cation *flavylum*, structure de base des anthocyanosides

Les propriétés des anthocyanosides seraient très proches de celles des flavonoïdes. L'absorption des anthocyanosides par l'organisme serait assez faible (moins de 0,1% de la quantité ingérée) et dépendrait beaucoup de la nature du sucre qu'ils contiennent. (62) L'action des dérivés des anthocyanosides reste encore à préciser. (29) Certaines études tendent à prouver que l'effet anti-oxydant des flavonoïdes serait 4 à 5 fois supérieur à celui de la vitamine C (tests *in vitro*).

#### 3.4.2. Présence dans le cynorrhodon

Le contenu en flavonoïdes totaux des faux-fruits de *Rosa canina* a été analysé par Lillian Barros et son équipe dans une étude de 2010. Elle a démontré que les flavonoïdes représentent 31,05 mg d'équivalents catéchine (CE) par gramme d'extrait (sur un total de 143,17 mg GAE = équivalents d'acide gallique par gramme d'extrait). (51)

Une étude publiée en 2013 a permis de mettre en avant la composition phénolique des faux-fruits de *Rosa canina*. Chaque extrait de fruit, récolté dans le nord-est du Portugal, a été traité suivant la même méthode : extraction par un mélange méthanol-eau (80/20) puis purification de la phase aqueuse et méthanolique et enfin détection des composés par un spectromètre de masse couplé à un système HPLC (analyse de leur spectre UV et de masse ainsi que du temps de rétention). Guimaraes et al. ont ainsi pu constater la présence de nombreux flavonols, sous-classe de flavonoïdes. (50) Des dérivés de quercétine ont ainsi été découverts, comme la quercétine-3-O-rutinoside, la quercétine-3-O-glucoside (ou isoquercétine), de la taxifoline (ou dihydroquercétine) et des pentosides de quercétine.



**Figure 33 : Quercétine-3-O-glucoside (63)**

La quercétrine, l'isoquercétrine et d'autres pentosides de quercétine ont été détectés par HPLC dans une étude de 2008, sur des extraits méthanoliques. L'identification précise du quercétine-3-O-glucoside avait alors été rendu possible par spectrométrie de masse. (33) Dans cette étude, les auteurs se sont avant tout préoccupés de l'analyse qualitative des composés et non pas de leur quantification.

Du kaempférol, autre flavonol, a également été décelé. C'est un pigment jaune, présent aussi dans les fraises ou encore les brocolis. Il est ici observé sous la forme d'un hétéroside, comme c'est souvent le cas (hexoside). Il a été quantifié à 0,09 mg pour 100 grammes de matière sèche. Il a également été détecté dans une autre étude de Nadpal et al. de 2016 (sous forme kaempférol-3-O-glucoside), dans les extraits méthanoliques de cynorrhodons frais et séchés (mais non détectés dans les extraits aqueux car non solubles dans l'eau). Il a été quantifié à la dose d'environ 1,77 à 3,04 microgrammes par gramme de matière sèche. Ces différences de quantification s'expliquent notamment par la différence de procédures, d'extractions et de méthodes utilisées pour la détection. (48) Il a été mis en évidence, sans quantification, dans une étude de Wenzig et al de 2008, sous forme de kaempférol-3-O-glucoside. (43)

De plus, il a été détecté d'autres espèces de flavonoïdes, comme l'ériodyctiol qui est une flavonone. Il se différencie des flavonols par la présence de centres d'asymétrie dans sa structure et l'absence de double liaison en position 2,3. Ce composé est notamment connu pour sa propriété à masquer l'amertume d'un produit. (64) Divers hexosides ont été identifiés, avec des temps de rétention différents (16,9 et 17,9 minutes), différentes absorptions maximales dans l'UV (294 et 290 nanomètres) et différentes concentrations (0,15 et 0,5 mg pour 100 grammes de matière sèche). (60)

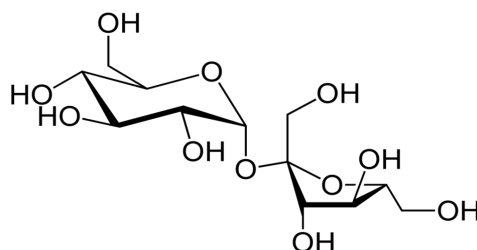
L'étude de Guimaraes et al. a mis en évidence un anthocyanoside : le cyanidine-3-O-glucoside, vu précédemment. Il a été détecté à une longueur d'onde de 516 nanomètres, et quantifié à 0,68 microgrammes pour 100 grammes de matière sèche. (60)



### 3.5. Sucres

#### 3.5.1. Description générale

Les sucres, ou glucides, sont des composés du métabolisme primaire. On distingue les oses simples et les osides. Les oses simples ont une formule générale de type  $C_n (H_2O)_n$  et possèdent une fonction aldéhyde (aldoses) ou cétone (cétoses) et des fonctions alcools. Les plus courants sont des hexoses ou des pentoses (5 ou 6 atomes de carbones). Les osides sont des combinaisons de plusieurs oses simples (holosides) ou la combinaison d'oses simples avec des parties non glucidiques (hétérosides). On ne parlera ici que des oses simples et des holosides, car les hétérosides sont inclus dans les autres familles de composés. Le plus connu des oses simples est le D-glucose. « D » signifie dextrogyre, contrairement au lévogyre. Ces dénominations permettant de différencier le glucose selon l'orientation de son centre d'asymétrie. Beaucoup d'oses simples existent : le galactose, le fructose, l'allose, le xylose, le sorbitol entre autres. Le D-fructose, ose très abondant dans les fruits, provient du clivage de son polysaccharide : le saccharose (glucose et fructose). Ils font tous parti de la famille des macronutriments, avec les lipides et les protéines. (39)



**Figure 34 :** Molécule de saccharose (35)

De nombreux oses sont utilisés en pharmacie et sont inscrits à la Pharmacopée européenne. Le glucose est indiqué dans la prévention ou le traitement des déshydratations (lorsqu'il est amené par voie parentérale dans une solution aqueuse) ou dans le traitement des hypoglycémies. Le fructose a les mêmes indications, mais peut aussi être utilisé en alimentation comme édulcorant. Il a un pouvoir édulcorant supérieur au sucre classique, le saccharose, mais avec un apport énergétique inférieur. Il ne déclenche pas de sécrétion d'insuline. Le mannitol a des propriétés diurétiques.

Les glucides représentent, avant tout, une part non négligeable d'apport énergétique total pour l'organisme. Ils sont indispensables à la survie de l'organisme par la production d'ATP. Les glucides sont stockés dans l'organisme sous forme de glycogène, qui peut être redivisé en glucides en cas de besoin. Les glucides jouent un rôle majeur dans le diabète. En effet, ils entraîneraient, notamment fructose et saccharose, une diminution de la sensibilité à l'insuline dans le diabète de type II. Les sucres peuvent aussi avoir une capacité de réduction quand une fonction aldéhyde est libre : c'est le cas du glucose, du galactose ou encore du disaccharide lactose. Le saccharose a, en revanche, peu de capacité de réduction : aucun de ses cycles n'a la capacité de s'ouvrir pour former une fonction réductrice. Cela peut aussi être à l'origine d'une activité anti-oxydante.

### 3.5.2. Présence dans le cynorrhodon

Barros et son équipe ont mis évidence des quantités de sucres plus importantes dans les fruits mûrs, comparés à ceux n'étant pas arrivés à maturité. C'est le fructose qui a été détecté en plus grande quantité (8,89 grammes/100 grammes de drogue sèche), suivi du glucose (7,46 grammes) et du saccharose (3,77 g) dans les fruits mûrs. La quantité de saccharose dans les fruits non mûrs était comparable à celle du glucose. Mais lors de la maturation, le glucose a augmenté de façon plus importante. (41) Une quantité de saccharose importante donne aux fruits mûrs leur goût sucré. Une étude postérieure a démontré des taux encore supérieurs : 17,11 grammes de glucose et 18,84 grammes de fructose. (59) Ces données sont en accord avec l'utilisation traditionnelle faite des cynorrhodons : leur forte teneur en sucre représente un intérêt pour la réalisation de confitures ou sirops.

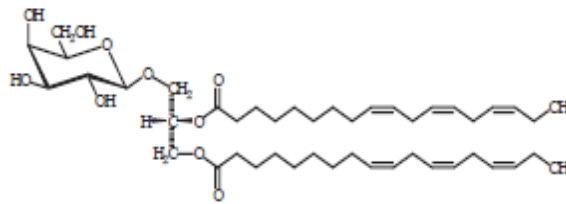
### 3.6. Autres composants chimiques

Les cynorrhodons contiennent d'autres substances moins étudiés et parfois en quantité nettement inférieure. Les acides gras sont présents sous de nombreuses formes. Une étude en a par exemple identifié 23 différents, dont les plus importants étaient l'acide linoléique et l'acide alpha-linolénique. Ce sont des acides gras à 18 atomes de carbone et polyinsaturés. L'étude a aussi mis en évidence l'acide palmitique, surtout dans les fruits mûrs. (41) Ce sont les fruits immatures qui possèdent un taux plus important d'acides gras polyinsaturés. Les acides gras sont essentiels pour l'organisme car il

ne peut pas les synthétiser. De plus, ils sont connus pour jouer un rôle inhibiteur de COX-1 et COX-2, enzymes présentes dans le mécanisme inflammatoire.

De nombreux minéraux ont aussi été mis en évidence dans différentes études : sodium, potassium, phosphore, fer, zinc, manganèse, magnésium et calcium ont ainsi été identifiés par Demir et Ozcan en 2001. Il existe des différences suivant les régions dans lesquelles les faux-fruits ont été récoltés. (44) Des taux élevés de phosphore (environ 2000 mg/kg) et de potassium (de 890 à 1024 mg/kg) ont été notamment identifiés.

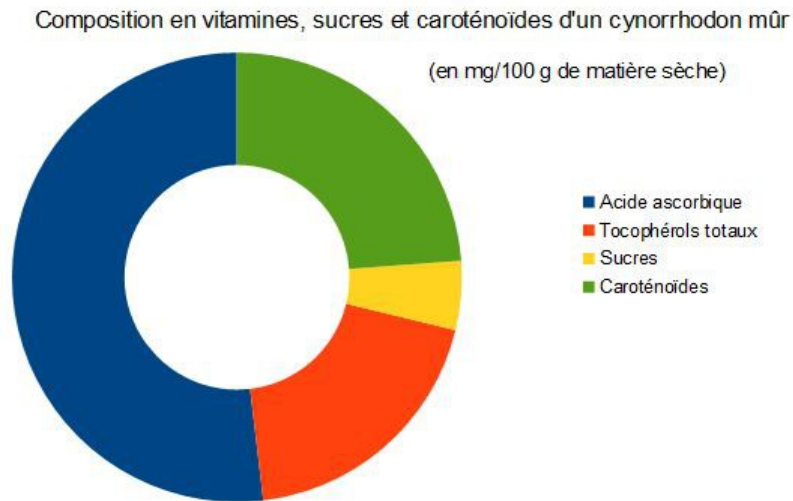
Une étude a permis de mettre en évidence un composé actif, dénommé GOPO qui est un galactolipide. Sa dénomination entière est : (2S)-1, 2-di-O-[(9Z, 12Z, 15Z)-octadeca-9, 12, 15-trienoyl]-3-O-B-D-galactopyranosyl glycérol. Il a été démontré qu'il inhibait la chimiotaxie et la réponse des leucocytes polynucléaires à l'oxydation, qui sont mises en place normalement lors d'une inflammation. (65) Ce composé semble jouer un rôle important dans l'activité même si lui seul ne peut en être pleinement responsable.



**Figure 35:** Structure du GOPO

Le cynorrhodon possède de nombreux composants susceptibles de lui donner son activité anti-rhumatismale. Les anti-oxydants jouent sans doute un rôle important dans l'activité pharmacologique, grâce à l'acide ascorbique retrouvé en quantité importante (taux minimum de 0,3% imposé par la Pharmacopée Européenne) et aux autres anti-oxydants comme la vitamine E, les caroténoïdes ( $\beta$ -carotène ou lycopène) ou les sucres à un plus faible niveau. Les études présentées ci-dessus donnent des résultats peu homogènes sur la quantité de ces composants dans le faux-fruit.

C'est pourquoi le diagramme ci-dessous a été réalisé à partir d'une seule étude basée sur ces 4 classes de molécules. L'équipe de Lillian Barros a réalisé cette quantification en 2011 à partir d'un cynorrhodon mûr (où les teneurs en sucres sont plus élevés).



**Figure 36 :** Composition en vitamines, sucres et caroténoïdes d'une cynorrhodon mûr

La grande famille oubliée dans cette étude est celle des flavonoïdes et tanins. Ces composés ont aussi un rôle anti-oxydant mais également une activité anti-inflammatoire intéressante dans la pathologie rhumatismale. Leur concentration dans le cynorrhodon a été étudiée en 2010 par Barros et al, mais sur des extraits méthanoliques ce qui n'est pas comparable à la poudre séchée de cynorrhodons. Une étude globale sur les compositions de ces différentes familles de molécules dans les extraits méthanoliques et dans la poudre séchée permettrait de déterminer plus précisément l'intérêt de chacune de ces formes.

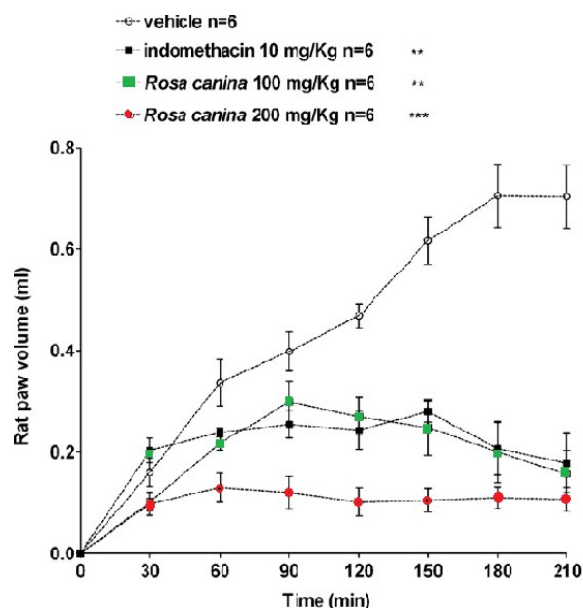
#### 4. Apport de l'églantier dans la phytothérapie des pathologies rhumatismales

Les cynorrhodons de *Rosa canina* contiennent un grand nombre de composés permettant en théorie d'obtenir une action synergique anti-oxydante et anti-inflammatoire. Afin de mettre en évidence l'action de ces composants sur les pathologies rhumatismales, il est nécessaire de rechercher les études réalisées *in vitro* et *in vivo*. Nous allons voir dans un premier temps l'effet anti-inflammatoire, par mise en évidence d'une inhibition de l'œdème chez le rat notamment. Dans une seconde partie, l'activité anti-oxydante sera mise en avant, surtout *in vitro*, par différentes méthodes. Nous verrons ensuite que certaines études tentent de déterminer un effet anti-ulcérogène de *Rosa canina*. Pour finir, nous analyserons des études réalisées *in vivo*, souvent réalisées contre placebo et en double aveugle, afin de déterminer si la poudre de cynorrhodon d'églantier a un impact sur le ressenti de la maladie par les patients et sur les différents symptômes associés à la pathologie.

##### 4.1. Étude des effets pharmacologiques de l'églantier

###### 4.1.1. Effet anti-inflammatoire

En 2011, Lattanzio et all. ont cherché à démontrer la capacité anti-inflammatoire de *Rosa canina* en testant un extrait brut hydroalcoolique sur des rats. Pour cela, ils ont divisés les rats mâles en 4 groupes, qui ont été suivis dans des conditions d'expérimentation similaires (stress environnemental, humidité, nourriture,...) : 2 groupes ont été traités respectivement avec 100 et 200 mg/kg d'extrait de *Rosa canina per os*, un groupe témoin positif a reçu de l'indométacine à la dose de 10 mg/kg (AINS du groupe des indoliques, inhibant la synthèse des prostaglandines) et un groupe témoin négatif a reçu seulement le véhicule salin. On a injecté après 30 minutes de la carragénine dans la patte arrière gauche des rats : cette molécule provient d'un extrait d'algues rouges et permet en expérimentation animale d'induire des foyers inflammatoires et un œdème. L'œdème de la patte alors était différent suivant les groupes : dans le groupe témoin négatif, il a commencé quelques minutes après l'injection et a atteint son maximum en 3 heures. Les résultats pour les autres groupes ont montré une diminution significative de l'œdème, avec un effet similaire dans les groupes traités à l'indométacine et à l'extrait dosé à 100 mg/kg, mais un effet plus important chez le groupe traité par l'extrait de *Rosa canina* à 200 mg/kg, comme le montre le graphique suivant. (66)



**Figure 37 :** Évolution de l'effet anti-inflammatoire de l'extrait de *R. canina* sur l'œdème de la patte

La carragénine induit un mécanisme inflammatoire en 2 phases : une première qui dure environ une heure avec une vasodilatation et un changement de la perméabilité vasculaire, puis une deuxième phase avec une progression de l'œdème. Comme le montre la figure ci-dessus, l'effet de l'extrait est plus marqué après 60 min, la différence avec la courbe montrant l'évolution de l'œdème chez le groupe témoin devient de plus en plus importante. On peut supposer que l'effet de l'extrait de *Rosa canina* est plus marqué pendant la deuxième phase du mécanisme inflammatoire qui est sous le contrôle des prostaglandines principalement (phase sensible aux médicaments anti-inflammatoires allopathiques). Pour Lattanzio et al., cela est également démontré par la similarité des courbes pour l'indométacine, anti-inflammatoire non stéroïdien affectant le mécanisme de l'acide arachidonique et l'extrait de *Rosa canina*. Selon ces auteurs, cette étude a ainsi permis de démontrer un effet anti-inflammatoire comparable à celui d'un AINS sur un modèle animal *in vivo*.

Une autre étude s'est également servie de ce modèle d'œdème afin de démontrer l'effet anti-inflammatoire d'un extrait de *Rosa canina*. (67) Comme l'étude précédente, Deliorman Orhan et al. ont choisi d'administrer les extraits *per os* et la suspension de carragénine était injectée dans le tissu sous-plantaire de la patte arrière droite 60 min après (contre 30 minutes pour l'étude de Lattanzio). L'équipe a ensuite choisi de mesurer les épaisseurs des coussinets plantaires des pattes arrières toutes les 90 minutes pendant 6 heures avec un compas d'épaisseur. Un pourcentage d'inhibition de l'œdème a ainsi pu être calculé par rapport au groupe contrôle, dont l'œdème induit par la

carragénine s'est développé sans aucun obstacle. De plus, contrairement à la première étude, ils ont choisi de différencier les extraits aqueux et éthanoliques obtenus à partir des faux-fruits de *Rosa canina*. Ils ont pu démontrer que l'extrait éthanolique avait un pouvoir d'inhibition de l'œdème plus important que l'extrait aqueux (22,6% d'inhibition de l'œdème pour l'extrait éthanolique contre 3,7% pour l'extrait aqueux après 90 minutes, 24,5 % contre 20,8% d'inhibition à 360 minutes). Partant de ce résultat, ils ont choisi de diviser l'extrait éthanolique et d'administrer les fractions obtenus. Ils en ont déduit un effet plus important des extraits d'acétate d'éthyle et de n-Butanol, lorsqu'ils sont administrés à la dose de 919 mg/kg (voir tableau ci dessous).

**Tableau 6 : Effet des extraits aqueux et éthanoliques, et de leurs fractions, de *Rosa canina* sur l'œdème induit par la carragénine (68)**

Material	Dose (mg/kg)	Mean swelling thickness ( $10^{-2}$ mm) $\pm$ S.E.M. (%inhibition)			
		90 min	180 min	270 min	360 min
Control		44.3 $\pm$ 3.3	49.0 $\pm$ 3.3	54.2 $\pm$ 3.4	58.7 $\pm$ 3.6
H <sub>2</sub> O extract (acute administration)	3496	42.7 $\pm$ 3.3 (3.7)	45.2 $\pm$ 3.0 (8.2)	47.2 $\pm$ 3.3 (12.9)	46.5 $\pm$ 2.9 (20.8)
H <sub>2</sub> O extract (subacute administration)	3496	36.5 $\pm$ 3.0 (17.6)	41.3 $\pm$ 2.9 (16.5)	44.8 $\pm$ 2.9 (17.3)	46.7 $\pm$ 2.4 (20.4)
EtOH extract (acute administration)	2628	34.3 $\pm$ 2.9 (22.6)	39.4 $\pm$ 3.0 (19.8)	42.9 $\pm$ 3.7 (20.8)	44.3 $\pm$ 3.7 (24.5)**
EtOH extract (subacute administration)	2628	36.4 $\pm$ 2.9 (17.8)	40.8 $\pm$ 2.7 (17.1)	41.9 $\pm$ 2.6 (22.7)*	42.2 $\pm$ 2.3 (28.2)**
Hexane Fr.	106	47.3 $\pm$ 3.1	51.8 $\pm$ 3.3	55.5 $\pm$ 3.3	59.3 $\pm$ 3.0
CHCl <sub>3</sub> Fr.	50	47.8 $\pm$ 3.8	51.8 $\pm$ 3.8	55.2 $\pm$ 3.7	58.7 $\pm$ 3.7
EtOAc Fr.	459	44.3 $\pm$ 5.5	45.0 $\pm$ 4.5 (8.2)	47.7 $\pm$ 4.3 (11.9)	51.5 $\pm$ 4.7 (12.3)
	919	38.5 $\pm$ 2.9 (13.1)	41.5 $\pm$ 2.7 (15.3)	45.3 $\pm$ 3.1 (16.4)	46.3 $\pm$ 2.4 (21.1)*
n-BuOH Fr.	459	44.9 $\pm$ 4.3	45.3 $\pm$ 5.2 (7.6)	48.1 $\pm$ 5.4 (11.3)	51.9 $\pm$ 5.7 (11.6)
	919	41.5 $\pm$ 5.1 (6.3)	40.8 $\pm$ 4.5 (16.7)	42.5 $\pm$ 2.1 (21.6)*	43.8 $\pm$ 3.1 (25.4)
Remaining H <sub>2</sub> O Fr.	3534	45.2 $\pm$ 3.2	48.0 $\pm$ 3.2 (2.0)	52.5 $\pm$ 2.9 (3.1)	57.2 $\pm$ 2.9 (2.6)
Indomethacin	10	31.3 $\pm$ 1.5 (32.7)*	35.0 $\pm$ 1.9 (32.0)**	35.3 $\pm$ 2.5 (38.9)***	37.7 $\pm$ 2.1 (44.7)***

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$  significant from control.

La dose administrée pour les fractions d'acétate d'éthyle ou de butanol a été choisie en fonction de leur rapport initial dans l'extrait éthanolique. Comme pour l'étude de Lattanzio et all., ils ont constaté un effet plus marqué lors de la deuxième phase de l'inflammation, induite par les prostaglandines ou d'autres substances dérivées des kinines. Ils ont confirmé cette hypothèse en cherchant à démontrer l'efficacité des extraits et fractions éthanoliques sur un œdème induit par la prostaglandine E1 (PGE1). (67) Également connue sous le nom d'alprostadil, cette prostaglandine possède des fonctions vasodilatatrices intéressantes car elle va produire un œdème qui sera sans autre origine. Le même protocole opératoire sera suivi, en injection directe dans la patte arrière droite puis mesure de l'épaisseur des coussinets plantaires. Comme pour la première expérience, l'extrait éthanolique et les fractions d'acétate d'éthyle et de butanol sont plus actifs sur l'inhibition de l'œdème, ce qui maintient l'hypothèse de l'action de *Rosa canina* sur les prostaglandines et la métabolisme de l'acide

arachidonique. Enfin, ils ont cherché à écarter l'action de *Rosa canina* sur les leucotriènes : pour cela, ils ont utilisés le TPA (12-*O*-tétradécanoylphorbol 13-acétate), qui permet de produire une inflammation grâce aux lipoxgénases et donc aux leucotriènes. Ils se sont servis de l'œdème de l'oreille en utilisant 2 méthodes : différence d'épaisseur de l'oreille et différence de poids entre des disques découpés dans l'oreille des souris. Les extraits n'ont pas montré d'effet significatif, par rapport à l'indométacine utilisé comme référence qui inhibe de 53 à 69% de l'œdème. L'activité anti-inflammatoire obtenu n'a pas de lien avec une inhibition de synthèse des leucotriènes.

Cependant, on remarque que cette étude montre un effet anti-inflammatoire très tardif par rapport à l'étude de Lattanzio et al., qui pourrait s'expliquer par les différences de protocole utilisé. Même si le modèle d'œdème utilisé était le même, les paramètres de l'étude laissent voir quelques différences : l'utilisation de souris par rapport aux rats (de plus petite taille, donc avec une évaluation plus difficile de l'œdème sur la patte) ou encore la mesure par un compas d'épaisseur moins précis.

Dans cette étude, l'effet antinociceptif a été évalué en étudiant le nombre de contractions abdominales après injection de para-benzoquinone, chez les souris ayant reçu les différents extraits, la solution témoin ou encore le médicament de référence (ici l'acide acétylsalicylique). (67) Comme pour l'activité anti-inflammatoire, ce sont les extraits éthanoliques, notamment d'acétate d'éthyle et de butanol qui ont montré la plus grande activité anti-nociceptive. L'activité était légèrement moindre par rapport à l'acide acétylsalicylique (environ 31 à 34% d'inhibition par rapport au contrôle, contre 54% pour l'acide acétylsalicylique), mais ces fractions présentent l'avantage de ne pas induire de dommages gastriques. Tout porte à croire que les composants actifs se retrouvent principalement dans les extraits éthanoliques de faux fruits de *Rosa canina*, notamment de butanol et d'acétate d'éthyle et sont donc lipophiles. Les essais pour isoler ces composants ont échoués dans cette étude et les chercheurs envisagent notamment la piste d'une action synergique de différents composés comme les flavonoïdes, les tanins ou les sucres retrouvés en quantité importante dans les fractions actives.

Dans une étude datant de 2008, une équipe a isolé un composé qu'elle a déterminé comme étant actif : le GOPO® (cf partie III). Ils ont mis en évidence ce composé à partir de poudre de fruits séchés, en réalisant des extractions successives avec du n-hexane, du dichlorométhane, du méthanol et de l'eau. Il a ainsi été constaté que l'activité était présente dans l'extrait de dichlorométhane. Cette



étude a également permis de démontrer *in vitro* (contrairement aux 2 premières études présentées qui se déroulaient *in vivo*) l'effet anti-inflammatoire de la poudre de cynorrhodon. C'est en montrant l'inhibition de la chimiotaxie et la chimioluminescence des polynucléaires neutrophiles qu'ils ont pu le démontrer. Ces 2 paramètres sont fortement diminués lorsque les polynucléaires sont préalablement en contact avec différentes solutions de poudre de cynorrhodons. Les cellules relarguent moins de radicaux oxygénés responsables en autres de la chimioluminescence et expriment moins de récepteurs aux molécules chimio-attractives. (65) Afin de montrer que l'effet anti-inflammatoire n'est pas du à la destruction des polynucléaires par le GOPO® et donc à sa toxicité, ils ont réalisé un test avec un colorant, afin de déceler des cellules mortes, qui n'ont pas été retrouvées. Des essais à différentes concentrations ont montré une augmentation de l'activité avec la concentration, devenant maximale pour une solution de 50 µg/ml (99% inhibition du chimiotactisme).

**Tableau 7 : Effet du GOPO® sur la chimiotaxie et la chimioluminescence des polynucléaires**

GOPO® concentrations (µg/ml)	Chemotaxis (% Inhibition)	Chemiluminescence (% Inhibition)	Cell viability (% Viable cells)
50	99	37	99
25	52	19	100
10	62	13	99
1	64	NC	NC
0.1	7	NC	NC
0	0	0	100

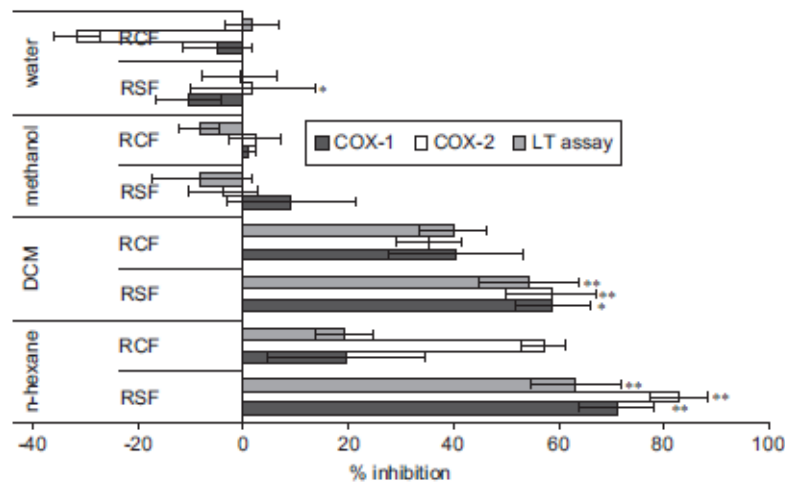
NC: not completed.

On peut donc supposer une corrélation entre concentration de la solution en GOPO et activité anti-inflammatoire.

Une autre étude, plus récente, vient corroborer celles menées Lattanzio et Deliorman sur l'activité anti-inflammatoire d'un extrait de *Rosa canina*. Cependant, comme pour l'étude sur le GOPO®, Nadpal et son équipe ont choisi d'évaluer l'action anti-inflammatoire des différents extraits *in vitro*. (58) Ils ont cherché à démontrer l'inhibition provoquée par les extraits testés sur le métabolisme de l'acide arachidonique, produisant des métabolites *via* la COX-1 et la LOX-12. La présence de plusieurs métabolites inflammatoires a été quantifiée : 12-HHT (acide 12-(*S*)-hydroxy-(5*Z*, 8*E*, 10*E*)-heptadecatriénoïque), TXB 2 (thromboxane B2), PGE2 (prostaglandine E2) et 12-HETE (acide 12-(*S*)-hydroxy-(5*Z*, 8*Z*, 10*E*, 14*Z*) eicosatétraénoïque), et cela avant et après l'exposition aux extraits de *Rosa canina*. Une diminution de la production de PGE2 par les cyclo-oxygénases et du 12-HETE par les lipoxygénases a été démontré pour l'extrait méthanolique et la purée réalisés à partir des cynorrhodons de *Rosa canina*. Les autres extraits, notamment aqueux, n'ont pas montré d'efficacité.

Cela vient donc corroborer le fait que les principes actifs sont essentiellement présents dans les extraits méthanoliques.

Wenzig et son équipe ont cherché à déterminer l'activité pharmacologique et surtout anti-inflammatoire *in vitro* de différents extraits de *Rosa canina*. (43) Des essais d'inhibition de la COX-1 et de la COX-2 ainsi que l'inhibition de la formation des leucotriènes (LT) ont été effectués. Les résultats sont donnés sous forme d' $IC_{50}$ , concentration nécessaire afin d'inhiber le mécanisme de ces différentes enzymes. Les chercheurs ont choisi de différencier deux matières premières différentes : une poudre fine contenant le cynorrhodon mais sans les fruits (c'est à dire les akènes) qu'ils ont appelé extrait RSF (*Rosae pseudofructus sine fructibus*) et une poudre de cynorrhodon contenant encore les akènes appelé extrait RCF, encore appelé sous le nom commercial Litozin® dans plusieurs pays européens. À une concentration donnée, ils ont déterminés que les extraits aqueux et méthanoliques ne présentaient pas ou peu d'activité inhibitrice envers les COX et la formation des LT, contrairement aux extraits réalisés à partir de n-hexane et de dichlorométhane, comme le montre la figure ci-dessous.



**Figure 38** : Activité inhibitrice envers les COX-1 et 2 et la formation des LT des différents extraits de RCF et RSF (43)

En comparant les extraits de RCF et RSF, on peut mettre en évidence une inhibition plus importante par les extraits RSF : ce sont ces derniers qui ont montré les  $IC_{50}$  les plus faibles avec par exemple une  $IC_{50}$  pour l'extrait réalisé par le n-hexane de 22,9  $\mu\text{g}/\text{ml}$  alors que l'extrait de RCF de n-hexane présente une  $IC_{50}$  non quantifiable dans l'étude car trop importante (supérieure à 125  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ). Il en

est de même pour les tests d'inhibition de la COX-2 ou de formation des LT. Cependant, ces résultats sont en désaccord avec ceux trouvés par Jäger et al en 2007 (68) : ils ont constaté une activité plus prononcée de l'extrait méthanolique par rapport aux extraits de *n*-hexane ou DCM, contrairement à ce qui a été déterminé ici. Wenzig explique cette différence de résultats par un protocole opératoire différent : les extraits n'ont pas été obtenus par des solvant de polarité croissante, mais préparés individuellement, ce qui rendrait leurs travaux non comparables. Wenzig et al. ont donc mis en évidence une activité accrue des extraits lipophiles, comme dans les autres études, mais ont également suggéré que le cynorrhodon débarrassé de ses akènes (comme c'est le cas dans la Pharmacopée Européenne (31)) pourrait avoir un impact anti-inflammatoire plus intéressant. Ils ont également cherché à évaluer la part d'action des acides gras et des acides triterpénoïques dans l'action anti-inflammatoire. Les résultats n'évoquent pas une réelle action des acides gras (comme l'acide linoléique, acide alpha-linolénique, ou acide oléique), car leur concentration dans les extraits actifs est bien inférieure à l'IC<sub>50</sub> déterminée pour leurs extraits purs. Des conclusions similaires ont été rendus pour les acides triterpénoïques comme l'acide ursolique, oléanolique ou bétulinique, pour lesquels les concentrations étaient trop faibles dans les extraits pour contribuer de manière significative à l'activité des COX ou de formation des LT. Les auteurs ont donc au final distinguer une localisation des principes actifs plutôt dans les pelures charnues des cynorrhodons sans fruits, mais en l'absence de corrélation claire avec les acides gras insaturés et les acides triterpénoïques, ils suggèrent la présence d'autres constituants non encore identifiés ayant un caractère anti-inflammatoire ou une action synergique des différentes molécules.

La protéine C-Réactive (CRP) est un des marqueurs biologiques importants de l'inflammation. Des études ont cherché à mettre en évidence l'efficacité de *Rosa canina* sur l'inflammation via la diminution de ce marqueur. Cependant, ces études offrent souvent des résultats contradictoires. Winther et ses équipes au Danemark trouvent des résultats sensiblement différents sur la CRP suivant le mode opératoire utilisé : une cure de poudre de cynorrhodons de 2,2 g par jour ne fait pas baisser significativement la CRP, alors qu'un apport de 5 grammes pendant 3 semaines, puis de 2,5 grammes pendant 9 semaines permet un recul significatif de ce marqueur biologique. (67) (70)

D'autres études se sont intéressés aux mécanismes biochimiques afin de mettre en évidence l'activité anti-inflammatoire d'un extrait de *Rosa canina*. Par exemple, on retrouve une activité

modérée de l'extrait méthanolique de *Rosa canina* (débarrassé de ses tanins afin d'éviter les interférences) qui concerne l'activation de PPAR (Peroxisome Proliferator – Activated Receptors ), qui vont donc réprimer la transcription de gènes et interférer négativement avec les voies de signalisation de l'inflammation NF-κB et en antagonisant la cytokine TNFα pro-inflammatoire. L'activation des PPARs va donc permettre au final une action anti-inflammatoire. (71) Les chercheurs ont réussi à déterminer une inhibition de la libération d'interleukine-6, cytokine pro-inflammatoire associée à la phase aiguë de l'inflammation (avec IL-1 et TNFα) par l'extrait réalisé à partir de dichlorométhane, ainsi que par certains composants isolés à partir de ce dernier (acide oléanolique et acide ursolique). L'IL-6 est une molécule importante de l'inflammation, ciblé par une thérapie (anticorps monoclonal dirigé contre les récepteurs d'IL-6), dans la polyarthrite rhumatoïde. Ces 2 paramètres permettent de déduire une activité anti-inflammatoire de certains extraits de *Rosa canina* (notamment le dichlorométhane).

De la même façon, Joseph Scwager et son équipe ont étudié la production de médiateurs pro-inflammatoires (NO, PGE2) ou des cytokines (TNF-α, l'IL-6 ou 12) dans des leucocytes de sang périphérique ou des cellules spécifiques. (71) Ils ont stimulé des macrophages murins avec du LPS (lipopolysaccharide) afin de permettre la production de cytokines pro-inflammatoires. Ils ont constaté que les macrophages également mis en contact avec de la poudre de cynorrhodon (ou RHP comme Rose Hip Powder) produisent moins de NO et sécrètent moins de PGE2, ce qui a également été constaté pour le GLGPG ou GOPO® (comme vu sur le tableau ci dessous).

**Tableau 8 : Effet du RHP et du GLGPG sur la production de NO et PGE2 dans les cellules RAW264.7**

Substance	IC <sub>50</sub> ± SEM (NO) [mg/L]	IC <sub>50</sub> ± SEM (PGE <sub>2</sub> ) [mg/L]
GLGPG <sup>a</sup>	28.6 ± 4.6 (N = 6)	> 38.7 <sup>c</sup> (N = 6)
RHP <sup>b</sup>	796.9 ± 36.9 (N = 15)	594 ± 43 (N = 14)

Ces résultats montrent l'effet anti-inflammatoire des 2 préparations (poudre entière ou uniquement GOPO) et la viabilité des cellules n'a pas été altérée par les concentrations testées. Ces préparations ont également un effet au niveau génique, en diminuant considérablement l'expression de certains gènes inflammatoires, notamment ceux de phases précoces. RHP et GLGPG ont diminué les niveaux d'ARNm de iNOS (oxyde nitrique synthase inductible), enzyme qui produit le monoxyde d'azote, ainsi que les niveaux de la prostaglandine E synthase (PGES) qui produit le PGE2. Cette inhibition de production est dose-dépendante. De nombreux autres gènes sont ainsi inhibés, mais pas ceux de la COX-2 (voir tableau ci-dessous avec le niveau d'expression des gènes dans les cellules stimulées par le LPS, sans aucune préparation testée et avec ajout de RHP pi GLGPG).

**Tableau 9 : Modulation de l'expression génique dans les cellules par RHP et GLGPG (71)**

Gene	C <sub>T</sub> <sup>a</sup>	LPS		LPS + RHP (250 mg/L)		LPS + GLGPG (9.7 mg/L)	
		fold change	fold change	p value <sup>b</sup>	fold change	p value <sup>b</sup>	
TNF- $\alpha$	22.9	29.6	21.8	0.0001	20.4	0.002	
COX-2	27.5	247	203.3	0.347	217	0.660	
PGES	33.0	2.2	1.6	0.0107	2.0	0.214	
iNOS	29.9	197	239.4	0.041	224	0.357	
IL-1 $\alpha$	33.7	22081	8128	0.0115	18501	0.087	
IL-10	38.3	66.8	176	< 0.0001	78.6	0.074	
CCL5/RANTES	29.7	515	121	< 0.0001	403	0.003	
CXCL10/IP-10	27.2	342	65.4	0.0001	239	0.021	
NF- $\kappa$ B1	24.8	6.3	2.1	0.0002	6.0	0.366	
NF- $\kappa$ B49	25.3	4.1	1.5	0.0028	3.7	0.028	
NF- $\kappa$ Bp65	23.6	1.2	0.4	0.0045	1.1	0.126	
I- $\kappa$ B $\alpha$	24.4	5.5	2.0	0.0004	5.7	0.391	
CD14	24.9	1.0	0.5	0.198	1.4	0.012	
MMP-9	29.0	6.8	3.0	0.0498	7.8	0.145	

Au contraire, certains gènes voient leur expression augmentée lors de la mise en contact des cellules avec RHP ou GLGPG. C'est le cas du gène codant pour IL-10, cytokine anti-inflammatoire. Ils ont réalisé sensiblement les mêmes essais sur les leucocytes du sang périphérique (avec stimulation par LPS ou INF- $\gamma$ ) et ont ainsi démontré que les substances montraient un effet sur la transcription des gènes plutôt qu'au niveau post-transcriptionnel. Par exemple, IL-6 et IL-10 sont peu modifiés par la poudre de cynorrhodon, tandis que le composé GLGPG les diminue profondément. Cette étude a permis de démontrer que la poudre entière de cynorrhodon ainsi qu'un des constituants, le GOPO, modulent la réponse anti-inflammatoire en jouant sur les paramètres cellulaires, en mesurant la production de chimiokines et cytokines des macrophages et leucocytes stimulés. Cette étude est particulière car elle est l'une des seules s'intéressant aux mécanismes cellulaires et moléculaires de l'effet de la poudre de cynorrhodon. Elle donne ainsi une base biochimique aux effets relevés *in vivo* de cette substance, en montrant l'incidence sur la production de monoxyde d'azote et IL-1b qui est revue à la baisse tout comme les chimiokines permettant le chimiotactisme des neutrophiles du sang périphérique, mécanisme important de l'inflammation. De plus, les substances étudiées ont montré avoir un effet favorable dans l'homéostasie des cytokines en privilégiant celles anti-inflammatoires atténuant ainsi les symptômes de l'inflammation. (71)

Comme nous venons de le voir, de nombreuses études montrent un intérêt de l'églantier par son activité anti-inflammatoire, démontrée *in vitro* ou *in vivo*, et même au niveau biochimique. Cependant, d'autres essais plus rares ne montrent pas cet effet.

Kirkeskov et son équipe dans une étude de 2011 (72) ont testé la poudre de cynorrhodon de *Rosa canina* standardisée (commercialisée notamment au Danemark sous le nom de Litozin®) sur 20 femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde et 10 femmes saines utilisées comme contrôle. 10,5 grammes de poudre ont été administrés par jour pendant 28 jours et des analyses sanguines ont été effectuées à l'inclusion dans l'étude ainsi que pendant le suivi. Ils n'ont pas noté de changements significatifs dans la concentration de la CRP : les auteurs tentent d'expliquer ce résultat contraire aux autres études par une dose journalière plus faible de Litozin® (10,5 grammes dans cette étude contre 45 grammes dans des études de Winther) et des taux de CRP à l'inclusion dans l'étude plus faible chez les patients atteints de PR (ce qui réduit la possibilité de baisse), ces derniers devant être traités efficacement avant leur inclusion. Une autre étude avec 2,2 grammes par jour (dont 10% de graines de *Rosa canina* et le reste de cynorrhodons) a été réalisée et aucun changement dans la CRP n'a été vu, par rapport au placebo, ce qui vient corroborer le fait qu'un dosage trop faible de substance active est en cause. (67)

De nombreuses études se sont ainsi intéressées à l'activité anti-inflammatoire de *Rosa canina*. La grande majorité semble démontrer un effet anti-inflammatoire marqué et les quelques résultats contraires semblent dus à une trop petite quantité d'extrait administrée. Les études citées ont utilisées des protocoles parfois très différents. *In vivo*, les tests d'inhibition de l'œdème provoqué chez des souris ou des rats ont montré un caractère anti-inflammatoire des extraits aussi important qu'un AINS classique. Les extraits éthanoliques ont montré une supériorité d'efficacité (notamment acétate d'éthyle et n-butanol) surtout sur la deuxième phase de l'inflammation contrôlée par les prostaglandines. Une activité *in vitro* sur la chimiotaxie des polynucléaires neutrophiles a été mise en évidence et des tests d'inhibition (sur les COX et la formation des leucotriènes) se sont avérés concluants avec les extraits de n-hexane et dichlorométhane. Cependant, les composés actifs restent difficiles à isoler (seulement le GOPO® pour l'instant), mais l'effet serait plus vraisemblablement dû à une synergie d'action d'une partie des composants comme les flavonoïdes ou tanins.

#### 4.1.2. Effet antioxydant

Complémentaire de l'effet anti-inflammatoire, l'activité anti-oxydante peut permettre de diminuer l'inflammation chronique souvent entretenue par des oxydants présents au sein de l'articulation comme le NO. Quelques études se sont intéressées à l'effet antioxydant de *Rosa canina*, mais les méthodes diffèrent beaucoup ainsi que les résultats même si elles sont nombreuses à démontrer une forte activité antioxydante.

Lattanzio (66) a utilisé une méthode de mesure de l'activité antioxydante qui a l'avantage de se dérouler au pH gastrique humain, environ pH 2. Cette méthode est basée sur la réaction de Briggs-Rauscher, qui est une réaction oscillante (réaction se produisant plusieurs fois à la suite), avec ajout de l'échantillon à tester. Il a ainsi détecté une activité antioxydante relative de 0,036 +/- 0,002 mg d'équivalents de 2,6-DHBA (acide 2,6-dihydroxybenzoïque), ce qui équivaut à 0,026 +/- 0,001 mg d'équivalents de résorcinol (dont la comparaison est plus aisée avec les autres données). Dans la même étude, il a évalué l'activité antioxydante par le test TEAC (Trolox equivalent antioxidant capacity), par détermination de l'inhibition du radical ABTS<sup>•+</sup> par comparaison à un analogue de la vitamine E : le Trolox<sup>®</sup> (acide 6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-carboxylique). Elle a été quantifiée à 0,94 +/- 0,03 mmol d'équivalents Trolox<sup>®</sup>. L'auteur note que ces valeurs semblent élevées par rapport à d'autres études, mais les conditions ne sont pas les mêmes (culture, environnement, méthode d'extraction). Ici, un extrait brut hydroalcoolique de cynorrhodon séché sans graines a été utilisé. Ce haut pouvoir anti-oxydant montré dans cette étude est impliqué dans les mécanismes à la base des processus anti-inflammatoires (avec le stress oxydatif). L'extrait possède donc un pouvoir anti-inflammatoire propre, mais également un pouvoir antioxydant (corrélé au haut contenu phénolique de l'extrait : 0,08 +/- 0,002 mg d'équivalents d'acide gallique).

D'autres auteurs, comme Wenzig et ses confrères (43), ont choisi d'évaluer l'activité antioxydante en démontrant l'activité de piégeage des radicaux libres DPPH (activité antiradicalaire DPPH). Ces radicaux DPPH<sup>•</sup> (diphényl-picrylhydrazyle) sont visibles à une certaine longueur d'onde et leur réduction par un antioxydant les font apparaître à une longueur d'onde différente. C'est cette différence d'absorbance qui va être mesurée selon la concentration de l'extrait et permettre de définir l'activité antioxydante de l'échantillon testé. Ils ont utilisé la quercétine comme témoin positif qui est un flavonoïde connu pour son excellente capacité antioxydante. Ils ont déterminé que l'activité de piégeage des radicaux DPPH était la plus élevée pour l'extrait méthanolique pour *Rosa sin fructicobus*, qui avait une valeur de CE<sub>50</sub> la plus faible (13,7 ug/ml). Comme ce même extrait n'avait montré aucun effet inhibiteur sur les COX 1 et 2 et sur la formation des leucotriènes, les

auteurs en ont déduit que des principes actifs différents étaient à l'origine des activités anti-inflammatoires et antioxydantes. Ils ont donc mis en relation la teneur en phénols à l'activité antiradicalaire et on trouvé une très bonne corrélation (voir tableau 10). De plus, ils ont démontré que l'acide ascorbique ne contribue pas significativement à l'effet antioxydant, car il est présent dans des concentrations dans les extraits bien inférieures à la CE<sub>50</sub> de l'acide ascorbique pur. Ils ont donc conclu à un effet antioxydant des composés phénoliques en priorité, avec un effet plutôt mineur de la vitamine C.

**Tableau 10** : Activité antiradicalaire DPPH et contenu phénolique total des extraits RSF et RCF

Extract	DPPH radical scavenging activity (EC <sub>50</sub> , µg/ml)		Total phenolic content (µg GAE/mg dry extract ± S.D.)	
	RSF	RCF	RSF	RCF
Water	364	988	3.7 ± 0.2	2.7 ± 0.1
Methanol	13.7	25.0	133.1 ± 1.3	82.2 ± 1.4
DCM	92.2	125	21.4 ± 0.4	26.4 ± 1.7
<i>n</i> -Hexane	70.3	693	14.2 ± 0.9	1.5 ± 0.04

Une autre étude a utilisé la méthode d'évaluation de l'activité antiradicalaire DPPH, en la comparant au contenu phénolique, mais également à la teneur en flavonoïdes. De plus, 3 autres méthodes ont été utilisées comme le pouvoir de réduction, l'inhibition du blanchiment du bêta-carotène ou encore l'inhibition des TBARS (inhibition de la peroxydation lipidique). (41) Les tests ont été effectués sur des cynorrhodons à 2 stades de maturité différents (immatures et matures). Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 11** : Activité antioxydante (valeurs CE<sub>50</sub>) et composition en composés phénoliques et flavonoïdes de *Rosa canina* (41)

	Unripe hips	Ripened hips
Extraction yields (%)	37.90 ± 1.22	43.19 ± 2.34
DPPH scavenging activity (mg/mL)	0.49 ± 0.02 <sup>a</sup>	0.75 ± 0.05 <sup>d</sup>
Reducing power (mg/mL)	0.23 ± 0.00 <sup>c</sup>	0.18 ± 0.03 <sup>d</sup>
β-carotene bleaching inhibition (mg/mL)	0.12 ± 0.00 <sup>bc</sup>	0.10 ± 0.00 <sup>bc</sup>
TBARS inhibition (mg/mL)	0.06 ± 0.00 <sup>d</sup>	0.03 ± 0.00 <sup>e</sup>
Phenolics (mg GAE/g extract)	104.73 ± 1.28 <sup>d</sup>	149.35 ± 6.64 <sup>e</sup>
Flavonoids (mg CE/g extract)	7.42 ± 0.14 <sup>d</sup>	9.80 ± 0.21 <sup>e</sup>

La comparaison avec le standard utilisé (le Trolox®) montre que l'activité antiradicalaire DPPH est présente dans les deux types de cynorrhodons, avec un effet plus marqué chez les faux-ruits mûrs (CE<sub>50</sub> pour le Trolox® de 43 µg/ml pour des valeurs ici d'au moins 0,49 mg/ml). La comparaison avec le Trolox® dans les autres méthodes d'évaluation montre également des activités antioxydantes



marquées : valeurs de  $CE_{50}$  allant de 0,18 à 0,23 mg/ml pour le pouvoir réducteur (contre 30  $\mu\text{g}/\text{ml}$  pour le standard), de 0,10 à 0,12 mg/ml pour l'inhibition du blanchiment du bêta-carotène (contre 3  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) et valeurs de 0,03 à 0,06 mg/ml pour l'inhibition des TBARs contre 4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ). La méthode du pouvoir réducteur cherche à mesurer l'aptitude à la réduction du fer  $\text{Fe}^{3+}$  en  $\text{Fe}^{2+}$ , la méthode du blanchiment du bêta-carotène consiste à mesurer l'inhibition de la dégradation oxydative du bêta-carotène, qui se décolore par des dérivés oxydatifs de l'acide linoléique, et enfin la méthode de l'inhibition des TBARs (substances réactives à l'acide thiobarbiturique) qui est une méthode spectrophotométrique permettant d'évaluer la quantité de MDA (malonyldialdéhyde) présent, produit terminal de l'oxydation des lipides membranaires (le complexe MDA avec l'acide thiobarbiturique va former un complexe coloré rouge). Cette étude montre donc grâce à différentes méthodes la capacité antioxydante d'un extrait méthanolique de *Rosa canina*, mais contrairement à l'étude de Wenzig (43), elle ne conclut pas à une corrélation de l'activité antioxydante avec les teneurs en flavonoïdes et composés phénoliques. Les auteurs supposent donc la présence d'autres composés possédant une activité antioxydante dans l'échantillon testé, comme l'acide ascorbique, dont on connaît une teneur élevée.

Le même auteur a analysé dans une seconde étude les activités antioxydantes de *Rosa canina* (et également de 2 autres plantes), ainsi que ses composants. (51) Les résultats trouvés avec les méthodes d'évaluation sont sensiblement les mêmes. Les valeurs de  $CE_{50}$  sont de 0,428 mg/ml (contre 0,49-0,75mg/ml dans l'étude décrite précédemment) pour l'activité antiradicalaire DPPH, 0,171mg/ml pour le pouvoir réducteur (contre 0,18-0,23 mg/ml), 0,396 mg/ml pour l'inhibition du blanchiment du bêta-carotène (contre 0,1-0,12 mg/ml) et enfin de 0,087 mg/ml pour l'inhibition des TBARs (contre 0,03 à 0,06 mg/ml). Tous les échantillons ont donc encore une fois révélé une haute capacité antioxydante, et elle a été mesurée comme plus élevée que dans les fruits de l'arbousier et du prunellier (également étudiés).

Une étude plus récente a mis en évidence la capacité antioxydante totale (ou encore appelée TAC) par plusieurs procédés (59) : la capacité de réduction ferrique ou pouvoir réducteur (FRAP ou *ferric reducing ability of plasma*), l'activité antiradicalaire DPPH et également une autre méthode se rapprochant de l'activité anti-DPPH : le piégeage des radicaux ABTS. La capacité antioxydante sera reflétée par la capacité à inhiber les radicaux  $\text{ABTS}^{\bullet+}$ , qui proviennent d'une solution d'ABTS. Ces radicaux, en présence d'un composé donneur de  $\text{H}^{\bullet}$ , donnent des complexes  $\text{ABTS}^+$  et provoquent

une décoloration de la solution mesurable par spectrophotométrie. Cette étude avait pour but de comparer les cynorrhodons de différentes espèces de *Rosa* (étude réalisée en Turquie).

**Tableau 12** : Capacité antioxydante et teneur en phénols, flavonoïdes et esters tartariques des cynorrhodons de *Rosa canina* (59)

	<i>R. canina</i>
Total phenolic	31.08 ± 0.19 <sup>a</sup>
Total flavonols	9.48 ± 0.94
Tartaric esters	2.24 ± 0.51
ABTS <sup>•+</sup> (TEAC)	35.51 ± 0.00
FRAP (Fe (II))	301.80 ± 0.00 <sup>a</sup>
FRAP (TE)	103.56 ± 0.00 <sup>a</sup>
DPPH <sup>•</sup> (SC <sub>50</sub> )	278.90 ± 5.60 <sup>b</sup>

On note que l'activité antiradicalaire DPPH est mesurée à 278,90 µg/ml d'extrait méthanolique. De plus, toutes les méthodes testées démontrent une réelle activité antioxydante, en accord avec les autres études. La valeur de TEAC (35,51 µmol d'équivalents Trolox<sup>®</sup> /g) est inférieure à celle trouvée par Lattanzio et al (environ 0,94 mmol soit 940 µmol d'équivalents Trolox<sup>®</sup>/g). (66)

Enfin, l'étude la plus récente menée par l'équipe de Nadpal en 2015 (58) a également mis en évidence une activité antioxydante considérable, dépendante de la concentration. Ils ont réalisés des comparaisons avec des antioxydants de synthèse comme le BHT ou hydroxytoluène butylé, ou encore le PG (gallate de propyle, antioxydant alimentaire connu sous l'abréviation E310) et entres différentes formes d'extraits (purée, confiture, extraits méthanoliques ou aqueux...). La plus forte activité antioxydante pour l'activité antiradicalaire DPPH a été enregistrée pour la purée (avec un IC<sub>50</sub> légèrement inférieur à celle du BHT) et l'activité antiradicalaire O<sub>2</sub><sup>-</sup> était même supérieure à celle de l'antioxydant synthétique du propyle de gallate. La corrélation entre l'activité antioxydante et les composés étudiés dans cette étude n'a pas été rapportée : les résultats semblent indiquer un effet synergique des composés tels que les flavonoïdes, phénols et vitamine C trouvés en grande concentration dans le cynorrhodon, mais également d'autres composés non encore étudiés.

À l'inverse, une étude n'a pas démontrée d'activité anti-oxydante des extraits de *Rosa canina*. (72) Elle a été réalisée *in vivo*, sur un panel de femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde et de femmes

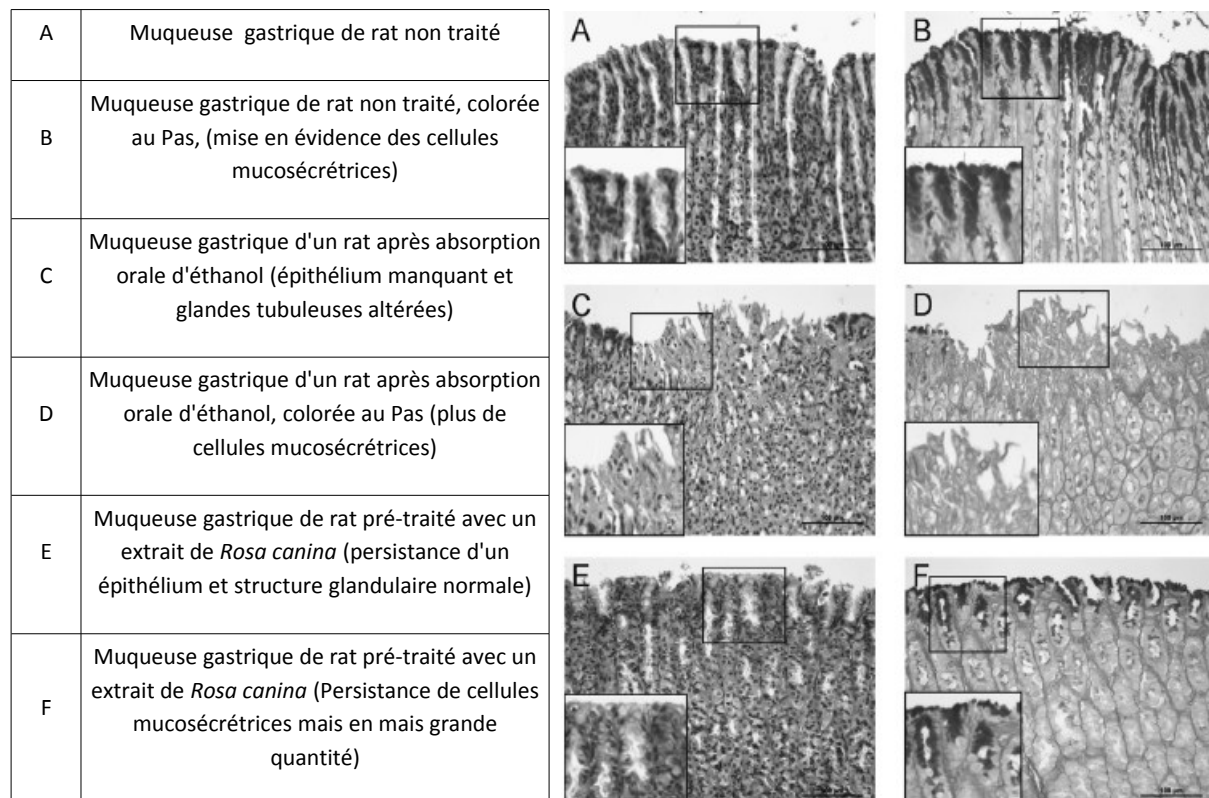
« contrôle ». Elles ont reçues deux gélules par jour de 750 mg de cynorrhodon (spécialité Litozin® réalisée à partir des faux-fruits avec les graines), pendant 28 jours. Une méthode inédite a été utilisée : ils se sont servis de l'activité d'enzymes anti-oxydantes pour quantifier l'activité antioxydante, dans des échantillons de sang. Ils ont notamment quantifié : SOD (superoxyde dismutase), GPx (glutathion peroxydase), GR (glutathion réductase) et la catalase. Pour rappel, la superoxyde dismutase est une métalloprotéine permettant de catalyser la transformation du superoxyde  $O_2^-$  en dioxygène ( $O_2$ ) et peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ). La glutathion peroxydase permet de transformer des composés hyperoxydes tels que ROOH (toxiques) en composés assimilable (ROH). Lors de cette transformation, le glutathion s'oxyde et forme à son tour un radical. C'est la glutathion reductase qui lui permet de retrouver une forme non toxique. Enfin, la catalase permet de transformer le peroxyde d'hydrogène en eau et en dioxygène. Les résultats obtenus ont été comparés avec les activités de base avant la prise du traitement. Aucune différence notable n'a été démontrée dans l'activité de ces 4 enzymes. Seulement, cette méthode d'approche peut être critiquée, car il n'a jamais été clairement démontrée que les activités étaient changées lors d'une atteinte par la polyarthrite rhumatoïde, par rapport aux témoins. Elles ne sont sans doute pas un marqueur fiable pour refléter l'activité antioxydante.

En conclusion, l'activité antioxydante des extraits de *Rosa canina* a été plusieurs fois démontrée, même si des disparités apparaissent dans les résultats. Le seul résultat négatif pourrait être du à une mauvaise sensibilité du marqueur étudié. De plus, les variations entre les différentes études peuvent être assez aisément expliquées par les différences de méthodes. L'activité antioxydante, influencée par la composition chimique, est donc soumise aux différences de zones géographiques, de méthodes d'extraction et de préparation des extraits, des conditions de culture des plantes (climat, saisons, ...), des niveaux de maturité des faux-fruits au moment de leur récolte, et aussi comme on vient de le voir des méthodes d'évaluation de l'activité antioxydante et des standards de comparaison.

#### 4.1.3. Effet anti-ulcérogène

Peu d'études se sont intéressées à l'activité anti-ulcérogène de *Rosa canina*, pourtant intéressant dans le cadre d'un traitement pour les pathologies rhumatismales. En effet, les personnes souffrant de rhumatismes sont souvent consommatrices d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, médicaments connus pour donner des lésions gastriques voir des ulcères. L'activité anti-ulcérogène pourrait donc

être un effet complémentaire de l'activité anti-inflammatoire et anti-oxydant très utile. Une de ces études à chercher à démontrer la protection gastrique offerte par *Rosa canina*, en comparant l'activité de son extrait hydroalcoolique à un groupe témoin ayant reçu uniquement de la solution saline. (66) L'ulcère aigu de l'estomac a été induit par administration orale d'éthanol à 96% comme agent nécrosant, 30 minutes après que les rats aient reçu par voie gastrique l'extrait de solution saline ou de *Rosa canina* (200mg/kg). Après dissection, les estomacs des rats pré-traités avec l'extrait de *Rosa canina* indiquent un degré similaire d'érosion par rapport aux autres rats, mais avec cependant une absence d'ulcération hémorragique. C'est au niveau histologique que l'on remarque de réelles différences : l'épithélium cylindrique de la muqueuse de l'estomac a été partiellement conservé grâce à l'extrait de *Rosa canina*, ainsi que les glandes qui le compose, alors que les animaux n'ayant reçu que de la solution saline ont vu une disparition totale de l'épithélium et une exposition du réseau capillaire. Cela a été révélé par le Pas, l'acide periodique de Schiff, colorant permettant la mise en avant de la production de mucus par les cellules muqueuses de surface et celles des glandes gastriques principales.



**Figure 39:** Aspects de la muqueuse gastrique chez les différents groupes de rats

L'efficacité partielle obtenue dans cette étude est possiblement due à une dose insuffisante d'extrait, comme le suppose les auteurs. En effet, la dose testée peut être suffisante pour l'obtention d'un effet anti-inflammatoire mais insuffisante pour l'activité anti-ulcérogène.

Une étude plus ancienne avait étudié l'efficacité anti-ulcéreuse d'un extrait aqueux de *Rosa canina*, sur des rats blessés au niveau gastrique par de l'éthanol. (73) Les protocoles d'expérimentation de ces 2 études sont assez proches, cependant l'effet est comparé à celui du misoprostol, médicament cytoprotecteur et les résultats sont exprimés dans un score plus arbitraire dénommé indice d'ulcère (IU), qui reflète la somme de la longueur des lésions dépistées. L'extrait aqueux de *Rosa canina* a montré un pourcentage d'inhibition du développement de l'ulcère de 100% (test réalisé sur 6 rats), score comparable à celui du misoprostol dans cette étude. Du point de vue histologique, la muqueuse gastrique des rats traités avec *Rosa canina* semblait conservée par rapport au groupe contrôle (peu d'œdème, d'infiltration de cellules inflammatoires et de changements dégénératifs), et était comparable à celle des rats ayant reçu le misoprostol. Cependant, ce classement a été effectué sur 6 rats de chaque groupe et selon des critères assez généraux (sévère, moyen, léger ou nul), ce qui laisse penser qu'une étude sur un plus grand nombre de rats et avec des indices de comparaison plus précis serait utile. De plus, comme vu dans les parties précédentes, les composés actifs au niveau de l'inflammation et de l'oxydation semblent être plutôt contenus dans les extraits méthanoliques qui n'ont pas été étudiés ici.

Ces 2 études ne sont que des ébauches d'essais pour déterminer l'activité anti-ulcérogène de *Rosa canina*. Il semble important de tester l'extrait méthanolique dans des concentrations plus importantes et sur un plus grand nombre de rats, afin d'obtenir des résultats statistiquement plus fiables.

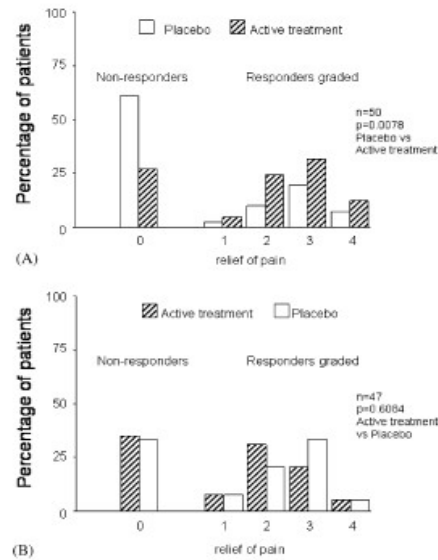
#### 4.1.4. Impact sur les symptômes et les différents scores des pathologies rhumatismales

Une autre approche d'étude consiste à analyser les effets de *Rosa canina*, via des questionnaires qui seront remplis par les patients inclus dans l'étude. La nature des questions peut être variée comme les formes de réponses : réponse oui/non, échelle visuelle ou échelle numérique. Nous allons voir 3 études principales ayant utilisé cette méthode, suivi d'une méta-analyse réalisée à partir de celles-ci.

Une étude menée par Rein, Kharazmi et Winther (74) s'est intéressée à l'effet d'une poudre standardisée de cynorrhodon de *Rosa canina*, commercialisée dans les pays scandinaves sous le nom

de Litozin®. Au total, 112 patients ont intégré cette étude, tous diagnostiqués comme souffrant d'arthrose (vérifié par un scanner) depuis au moins 12 mois. Certaines personnes ont été écartées de l'étude car porteuses d'une maladie rénale ou hépatique, d'un cancer, de polyarthrite rhumatoïde, ou encore ceux ayant reçus des injections intra-articulaires d'acide hyaluronique ou de glucocorticoïdes dans les 6 semaines précédant l'étude. Ils ont ensuite été randomisés, c'est à dire séparés de façon aléatoire en 2 groupes et aucune différence significative n'a été détectée entre ces groupes (indice de masse corporelle, gravité de l'arthrose par exemple). Après 14 jours de rodage, le groupe A a reçu pendant 3 mois un traitement par placebo et le groupe B a reçu le traitement actif par la poudre de cynorrhodon de *Rosa canina* standardisée à raison de 5 capsules de 0,5 grammes matin et soir. À la fin de cette période de 3 mois, les traitements ont été échangés et le groupe A a été traité par Litozin® tandis que le groupe B recevait le placebo. Cette étude a été réalisée en double aveugle : pas de connaissance du traitement administré par les patients ainsi que par l'équipe de recherche. Tout au long de l'étude, les patients ont été invités à transcrire les effets ressentis sur la douleur (sur une échelle allant de 0 : pas de changement à 4 : soulagement presque total de la douleur) et la consommation de médicaments « de secours » (donnés en équivalents de paracétamol). Ces 2 paramètres sont les paramètres d'efficacité primaires. D'autres composants ont aussi été expérimentés (paramètres d'efficacité secondaires) : la rigidité articulaire (échelle de 0 : pas de changement à 4 : exonération presque totale du symptôme), l'état de bien être, le sommeil, l'énergie ou l'humeur à travers un journal tenu quotidiennement par les patients. A la fin de l'essai, les patients devaient indiquer le traitement qu'ils avaient préféré.

Au niveau de la douleur, ils ont noté une différence notable entre les groupes A et B (évaluée sur une échelle numérique allant de 0 à 4). Le groupe A ayant reçu le placebo en premier, montre une amélioration de la douleur lors du traitement par Litozin® : le score de la douleur est passé de 1,02 +/-1,45 après les 3 mois de traitement avec le placebo à 1,91+/-1,43 après les 3 mois de traitement actif (soit une amélioration de près de 50%), avec une valeur statistique de  $p < 0,0078$  (significative car inférieure à 0,05). Cependant, cette différence remarquée avec le traitement actif n'a pas été retrouvé dans le groupe B qui a reçu Litozin® en premier. Les auteurs supposent un effet de report de l'action de Litozin®, lorsque les patients recevaient le placebo. Seulement, en réunissant les 2 groupes pour une analyse, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 traitements. Comme le montre l'histogramme présenté ci-dessous, les patients du groupe A ont montré des différences marquées entre les 2 traitements, à tous les degrés de réponse au niveau de la douleur, tandis que le groupe B n'a pas montré de différence significative.



**Figure 40 :** Histogramme représentant les différences de réponse aux traitements (placebo ou traitement actif par Litozin®) entre les groupes A et B

L'utilisation de médicaments dits « de secours », comme des AINS, de l'aspirine ou de la codéine, a subi une baisse lors du traitement actif chez les 2 groupes (en 1ère phase dans le groupe B et en 2ème phase dans le groupe A). Dans le groupe A, ce déclin a été significatif avec une baisse de 227,4 grammes d'équivalents de paracétamol à une consommation de 127,9 grammes après 3 mois de Litozin®, une diminution d'environ 44% (baisse significative avec  $p < 0,0024$ ). Lorsque les 2 branches de l'essai ont été regroupées pour analyse, les chercheurs n'ont pas observé de changement significatif. La diminution a cependant été observée pour les 2 premières et les 2 dernières semaines de traitement actif par rapport au placebo (changement significatif avec  $p < 0,006$ ).

Pour les paramètres secondaires, la rigidité articulaire suit le même modèle d'efficacité que la douleur. Le groupe A montre une amélioration assez nette lors du traitement actif, tandis que le groupe B ne montre pas de différence significative entre les 2 traitements. En réunissant tous les patients, aucune valeur statistique significative n'a pu être trouvée. Il en est de même pour les autres paramètres tels que le bien être, l'humeur, l'énergie et la qualité du sommeil, qui se sont révélés améliorés lors du traitement par Litozin® lorsque ce dernier était administré en premier, mais lorsqu'il était administré à la suite du placebo, les résultats se sont révélés moins discernables. À la fin de l'étude, les patients ont été interrogés pour connaître le traitement qu'ils avaient préféré : dans le groupe A, 24 ont exprimés une opinion favorable sur le traitement actif contre 8 pour le placebo et 9 qui ne se sont pas exprimés. Dans le groupe B, 12 patients ont préféré le traitement

actif, 20 le placebo et 8 estiment ne pas avoir de préférence. En comparant les groupes A et B, on trouve une valeur significative en faveur du traitement par la poudre de cynorrhodon ( $p < 0,004$ ).

Lors d'un essai croisé, l'avantage est que les patients inclus dans l'étude ne sont pas préoccupés par le traitement qui va leur être administré, puisqu'ils vont recevoir pendant les 6 mois le traitement actif ainsi que le placebo. Cela permet de supprimer un biais potentiel de l'étude. Seulement ici, on remarque que le bras de l'étude où la substance active a été donnée en premier ne montre pas de différence significative dans aucun des paramètres (contrairement à l'autre groupe). Ceci peut être dû à un effet de report de la substance active, surtout qu'une période de « wash out » n'a pas été intégrée au protocole. Mais cela ne justifie pas tous les résultats, car même en ne prenant pas en compte les données après le point de croisement, on ne trouve pas de résultats probants. Une autre raison est donc à suspecter comme par un exemple une activité retardée du médicament au début de l'administration. Les résultats de cette étude, bien que incomplets, montre toutefois un effet modéré sur les douleurs articulaires, ainsi que le bien être général, la qualité du sommeil et l'humeur chez les patients souffrant d'arthrose. Cependant, ces résultats méritent d'être approfondis dans une étude à plus grande échelle, également réalisée en double aveugle, randomisée, contrôlée contre placebo et de durée plus longue que celle-ci (et en intégrant une période de non-prise de traitement entre les 2 périodes afin d'éliminer tout effet de report).

Une autre étude, menée par Winther (75), chercheur déjà présent dans la première étude présentée, a été menée de la même manière. 2 périodes de traitement avec soit le placebo soit le traitement actif se sont succédées, après une période de 14 jours de rodage. La préparation testée était également la poudre de cynorrhodon standardisée Litozin® (HybenVital®) et la même quantité a été administrée (5 capsules de 0,5 grammes matin et soir). La différence par rapport à la précédente étude est que les patients étaient invités à réduire leur consommation d'analgésiques complémentaires au traitement après les 3 premières semaines des 2 périodes de 3 mois. De plus, les résultats ont été mesurés via un questionnaire spécifique : le WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) (76), qui est un index de sévérité symptomatique de l'arthrose des membres inférieurs portant sur la gravité des douleurs articulaires, la rigidité, la limitation de la fonction physique et une évaluation globale par le patient de la gravité de sa maladie (évaluation sur une échelle visuelle analogique de 100 mm).

***Voir Annexe 2 : WOMAC : index de sévérité symptomatique de l'arthrose des membres inférieurs***



94 patients ont été inclus dans cette étude et randomisés afin d'obtenir 2 groupes homogènes de 47 personnes (pas de différence significative sur le sexe, l'âge ou la gravité de l'arthrose). Les médicaments pris par les patients ont été recensés au début de l'étude et cette consommation a été régulièrement suivie. Les résultats du WOMAC sont donnés ci-dessous.

**Tableau 13** : Scores WOMAC pour la douleur, rigidité, les activités quotidiennes et l'évaluation de la sévérité de la maladie.

		Start	3 weeks	Delta value	3 months	Delta value	p-value placebo vs. active	
							3 weeks	3 months
Pain	Placebo	33.7 (19.4)	35.3 (21.5)	2.1 (16.8)	35.6 (20.4)	5.1 (18.3) <sup>1</sup>	0.014	0.125
	Active	33.7 (19.4)	29.4 (18.3)	7.4 (14.9) <sup>2</sup>	32.8 (20.6)	7.0 (19.7) <sup>3</sup>		
Stiffness	Placebo	39.2 (24.4)	40.0 (24.2)	3.3 (19.0)	41.2 (24.1)	5.0 (23.2)	0.198	0.038
	Active	39.2 (24.4)	34.0 (20.5)	7.5 (16.7) <sup>4</sup>	36.8 (23.7)	8.0 (21.6) <sup>5</sup>		
ADL	Placebo	35.3 (21.6)	39.7 (25.3)	-0.7 (-21.4)	41.9 (27.5)	-0.2 (25.5)	0.165	0.018
	Active	35.3 (21.6)	35.9 (27.7)	2.2 (22.7) <sup>6</sup>	35.0 (20.7)	6.4 (17.5) <sup>7</sup>		
PGAD	Placebo	43.9 (24.4)	42.3 (21.2)	8.2 (25.1) <sup>8</sup>	45.2 (22.8)	7.8 (28.8) <sup>9</sup>	0.682	0.035
	Active	43.9 (24.4)	39.2 (22.4)	8.2 (22.6) <sup>10</sup>	41.2 (32.1)	14.1 (28.1) <sup>11</sup>		

On note une réduction plus importante de la douleur après 3 semaines dans le groupe traité par le traitement actif (réduction de 7,4 +/- 14,9 mm) par rapport au groupe ayant reçu le placebo (2,1 +/- 16,8 mm), changement qui est statistiquement significatif. Cette tendance a été retrouvée après 3 mois de traitement, même si elle n'était alors pas significative. Le nombre de patients répondeurs au traitement était plus important dans le groupe avec le traitement actif après 3 semaines de traitement (changement significatif, avec  $p < 0,004$ ). Après 3 mois de traitement, le pourcentage de répondeurs était toujours en faveur du groupe recevant Litozin® mais la différence n'était pas significative. La consommation de paracétamol a baissé d'environ 40% à la suite du traitement actif (réduction significative sur une période de 2 semaines seulement par rapport au placebo). Pour les critères secondaires tels que la rigidité, les activités de la vie quotidienne ou l'évaluation de la sévérité, on observe une amélioration des scores lorsque le traitement actif a été donné. Cependant, en comparant les patients atteints d'arthrose de la hanche et du genou, aucune différence n'a été constatée. Tout comme dans l'étude précédente, un effet report est à craindre et est peut-être visible dans le groupe B qui a reçu le traitement actif en premier. En effet, les scores pour la douleur, la raideur et la sévérité globale ne sont pas revenues aux niveaux auxquels ils étaient avant l'étude lorsque le placebo a été donné. En général, on constate encore un effet bénéfique de la poudre

standardisée de cynorrhodon (82 % des patients sous traitement ont déclaré une réduction de la douleur contre 49% pour le groupe placebo). Les auteurs supposent que ce score élevé du groupe placebo aurait pu être diminué si l'étude avait eu lieu sur une plus longue période de temps. Toutes les améliorations constatées ont été statistiquement significatives après 3 semaines de traitement, mais pas à la fin de chaque période de 3 mois. Selon les auteurs, cela s'explique par le fait que les patients étaient incités après les 3 premières semaines à diminuer leur consommation d'analgésiques traditionnels (paracétamol, opioïdes), car les critères secondaires restaient sensiblement améliorés. Comme pour la première étude, la conclusion des auteurs est que cet essai incite à d'autres études plus longues sur la poudre standardisée de cynorrhodon, pour vérifier la persistance des symptômes à long terme, si la dose est optimale et enfin que des effets indésirables plus importants n'apparaissent pas (pas d'effets secondaires majeurs dans cette étude).

Une étude plus ancienne de Warholm (77), réalisée en Norvège concerne la douleur (comme les 2 premières études) mais également la mobilité des articulations de la hanche et du genou chez des patients souffrant d'arthrose. Cet essai s'est déroulé en double aveugle et contre placebo. 100 patients atteints d'arthrose depuis plus de 6 mois et placés sur liste d'attente pour une chirurgie de la hanche ou du genou ont été inclus dans cette étude. Le même dosage de poudre standardisée de cynorrhodon leur a été administré (5 capsules de 0,5 grammes de Litozin® matin et soir) mais pendant 4 mois (ou la même quantité de placebo pendant 4 mois). Cependant, cette étude n'a pas prévu de changement de traitement à la moitié de l'essai. Les mesures de mobilité ont été enregistrés au début de l'étude et sont réalisées par le même chercheur afin d'éviter toute variance (et les résultats exprimés sont des moyennes de 3 épisodes de test). Les critères secondaires incluent l'exécution des activités de la vie quotidienne, la douleur articulaire (échelle de 0 = pas d'amélioration à 4 = soulagement presque totale de la douleur et un questionnaire oui/non).

Les résultats de cette étude sur les mouvements des articulations ont été significatifs dans les mouvements de flexion et rotation passive de la hanche chez les patients recevant la poudre standardisée de cynorrhodon (le groupe placebo a également montré une amélioration significative dans la rotation passive de la hanche). En comparant les 2 groupes, on trouve une différence statistiquement significative dans la flexion passive de la hanche ( $p= 0,033$ ). Les autres mouvements testés, surtout ceux du genou, n'ont pas donné de résultats aussi convaincants. L'évaluation de la difficulté de performance dans les activités de la vie quotidienne a donné des résultats peu probants lors des premiers tests réalisés à 1 et 2 mois de traitement (en effet, le groupe placebo et le groupe

traité montraient des améliorations). À 4 mois de traitement, seul le groupe traité par Litozin® a montré des changements significatifs dans la plupart des activités de la vie quotidienne par rapport aux résultats pré-traitement. De plus, la douleur a été sensiblement réduite dans ce groupe : 31 des 48 patients ont rapporté un effet allant jusqu'au soulagement presque total contre 21 dans le groupe placebo (17 n'ont rapporté aucun effet dans le groupe traité contre 27 dans le groupe placebo).

Cette étude a permis de mettre en lumière l'intérêt d'une poudre de *Rosa canina* dans l'amélioration de la capacité fonctionnelle de la hanche. Cependant, aucune amélioration n'a été trouvée au niveau du genou, ce qui reste non expliqué. L'extrait augmente les capacités fonctionnelles dans les activités de la vie quotidienne et réduit la douleur. Les auteurs mettent malgré tout en garde contre une surestimation des résultats et estiment nécessaire (comme pour les autres études) une étude clinique à plus long terme.

En 2008, une méta-analyse a été réalisée à partir de ces 3 études afin d'estimer l'efficacité de la poudre standardisée de cynorrhodon de *Rosa canina* contre la douleur. (78) Ces 3 études ont été choisies car elles répondaient à des critères bien précis : randomisation des patients, réalisation en double aveugle, contre placebo avec la même poudre de cynorrhodon standardisée provenant du fabricant HybenVital®. Elles avaient une durée moyenne de 3 mois et ont inclus au total 287 patients, dont le diagnostic d'arthrose avait été confirmé cliniquement et radiologiquement. Afin d'éviter tout biais, notamment du à un possible effet de report, les auteurs de cette étude ont choisis de ne conserver que les données issues de la première période de traitement de chaque étude, avec pour unique critère de jugement l'ampleur de réduction de la douleur.

**Tableau 14 : Résumé des caractéristiques de tous les participants dans les études éligibles (78)**

Study	Year	QS	Intervention	Design	Duration (months)	ITT	Women (%)	Joint affected	Age (years)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Definite sample size	
											N <sub>E</sub>	N <sub>C</sub>
Warholm	2003	4	Hyben-Vital®, 2 × 5 × 0.5 g/day = 5 g/day	PG	4	100	65 (65.0%)	K: 56, H: 44 (56% KOA)	65.2 ± 11.1	n.a.	48	48
Rein	2004	4	Hyben-Vital®, 2 × 5 × 0.5 g/day = 5 g/day	CO	3	112	71 (63.4%)	K: 59, H: 46, N: 18, S: 14, Ha: 40 (53% KOA)	67.0 ± 11.7	27.3 ± 5.0	50	47
Winther	2005	5	LitoZin®, 2 × 5 × 0.5 g/day = 5 g/day	CO	3	94	54 (57.4%)	K: 58, H: 21, K&H: 15 (78% KOA)	65.6 ± n.a. [range: 38–92]	27.0 ± n.a. [range: 19–41]	47	47
Overall		Median: 4, Mean: 4.3, SD: 0.5	5 g Rosehip powder/day	32.7% PG	Median: 3, Mean: 3.3, SD: 0.5	306	190 (62.1%)	K: 188 (61.4% KOA)	Median: 65.6	n.a.	145	142

La méta-analyse inclus donc 145 patients qui ont été exposés à la poudre de cynorrhodon standardisée contre 142 exposés au placebo, avec un peu plus de 60% de femmes, souffrant principalement d'arthrose du genou. Il convient de noter ici que les 3 études étaient soutenues par HybenVital International®, société produisant le produit testé ici.

La méta-analyse montre des changements dans les scores de douleur qui sont statistiquement significatifs ( $p=0,0019$ ), avec un ES (*effect-size*, ou taille de l'effet) de 0.37 en faveur de la poudre de *Rosa canina* par rapport au placebo. Afin de prouver que les 3 études sont réellement semblables, un test d'homogénéité a été effectué qui s'est révélé positif. Les auteurs ont donc pu conclure que les 3 études bien qu'indépendantes présentent le même effet de réduction de la douleur. L'utilisation de médicaments de secours a été réduite dans les groupes ayant reçu le traitement actif, ce qui se retrouve significativement dans la méta-analyse ( $p=0,018$ ). Bien sur, des différences ont tout de même été observées entre les études : la consommation n'a pas été diminuée dans l'étude de Warholm (77), contrairement à celle de Winther (75) où le nombre d'analgésiques consommés a été revu à la baisse.

Les auteurs de la méta-analyse ont conclu à une efficacité faible à modérée à court terme de la préparation standardisée de cynorrhodons de *Rosa canina*. Cependant, ils estiment encore trop faible le nombre de données disponibles (seulement 3 essais cliniques) pour évaluer correctement son efficacité. Il convient d'être prudent car des biais, même s'ils ont cherché à être évités, peuvent être présents : les auteurs des 3 études se connaissent et ont travaillé ensemble, ce qui laisse supposer qu'ils aient pu avoir accès à des données des autres publications. L'ampleur de l'effet a été évalué à 0,4 ce qui correspond sur une échelle analogique de 100 mm, à 6 mm soit une réduction de la douleur d'environ 10%. Il permet de diminuer la consommation d'analgésiques supplémentaires. Ils ont également calculé le nombre de répondeurs au traitement soit 6 patients, avec un ES de 0,43. Ceci serait plus important que l'analgésique de référence (le paracétamol) qui a un ES de 0,13 selon les auteurs. Afin de donner plus de poids à ces conclusions, il conviendrait d'effectuer les mêmes essais avec des produits provenant d'autres fabricants ou mieux de réussir à isoler et tester le composé actif, même si jusqu'à aujourd'hui, l'efficacité de la préparation semble plutôt due à un effet synergique des composés.

Au contraire, d'autres études n'ont pas montré d'effet sur la douleur. Ces études ont été menées différemment : elles concernaient des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (patients exclus des précédentes études). Dans l'étude menée par Kirkeskov en 2011 (72), le Litozin® a également été testé sur 20 femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde et 10 femmes « témoins », pendant 4 semaines. C'était une étude ouverte et elles ont reçues une plus grande quantité de traitement (10,5 grammes par jour soit 2 prises de 7 gélules par jour). L'étude semble de moins bonne qualité, car elle n'est pas conçue comme une étude croisée, ni en double aveugle, même si elle est faite contre placebo. De plus, le nombre de patients inclus dans cette étude semble assez faible. La douleur a été évaluée sur une échelle visuelle analogique de 100 mm, tout comme l'évaluation de la gravité de la maladie par les patients. À la fin de l'étude, aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée pour ces scores ( $p=0,871$  pour la douleur et  $p=0,182$  pour l'évaluation de la sévérité). Aucune différence n'a été observée pour le questionnaire HAQ (Health Assessment Questionnaire) (79) qui est une référence pour l'observation de la capacité fonctionnelle dans la polyarthrite rhumatoïde notamment.

***Voir annexe 3 : Questionnaire HAQ***

Comme énoncé plus haut, cette étude n'a pas été menée sur un échantillon totalement représentatif des patients : uniquement des femmes étaient présentes dans cet essai et les individus contrôles ont été choisis dans la clinique où se déroulait l'étude (ils étaient donc du domaine médical). L'effet dans une plus grande étude sur des individus mieux représentatifs (en prenant notamment en compte des fumeurs, des personnes plus âgés) serait peut être sensiblement différent. De même, une étude à plus long terme devrait être menée, car 4 semaines est peut être une durée trop courte pour l'installation de l'efficacité de la poudre de cynorrhodon standardisée.

Une autre étude menée sur une population souffrant de polyarthrite rhumatoïde a constatée des résultats similaires. (80) Elle s'est déroulée pendant un laps de temps plus long (6 mois) et le même produit Litozin® a été testé, au même dosage. Cette étude était randomisée, contrôlée contre placebo et réalisée en double aveugle. Le critère principal d'évaluation était le HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) qui est un indicateur du retentissement de la maladie sur la vie quotidienne, comprenant 8 sous-échelles (par exemple, se lever, s'habiller ou encore la marche). Un score élevé indique un handicap plus important. D'autres scores ont été mesurés

comme le DAS-28 ou Disease activity Score 28 (représentatif de la douleur et du nombre de synovites sur 28 articulations répertoriées ou encore de la vitesse de sédimentation globulaire) ou encore le SF-12 (échelle de la qualité de vie pouvant être utilisée dans plusieurs pathologies, avec une composante physique et une composante mentale). Le principal résultat de cette étude est que la variation moyenne du score HAQ-DI s'est améliorée (le score a diminué numériquement) dans le groupe de traitement actif, alors qu'il s'est empiré dans le groupe placebo (dans le groupe traité par Litozin®, il est passé de 1,13 à l'inclusion dans l'étude à 1,00 au bout de 3 mois de traitement et 1,03 au terme des 6 mois,  $p=0,014$ ). La même amélioration a été montrée dans le score DAS-28, cependant la prise de médicaments contre la douleur est restée inchangée. Même si ces changements paraissent significatifs, cette étude n'apporte que peu de preuves de l'efficacité de la poudre standardisée d'églantier. En effet, réalisée sur un petit effectif (89 personnes), elle a donc peu de pouvoir et ces résultats doivent être pris avec précaution. Les auteurs considèrent qu'une étude à plus grande échelle serait nécessaire afin de compléter leurs résultats avant d'en tirer une conclusion fiable.

En conclusion, ces études montrent une amélioration de la douleur, même si elle n'est que modérée. La poudre standardisée de cynorrhodons de *Rosa canina* a aussi pour intérêt de diminuer la consommation de médicaments analgésiques et d'améliorer la raideur et la flexibilité articulaire. Les études basées sur des personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde ne donnent pas les mêmes résultats mais sont réalisées sur un plus petit panel de patients. Il serait donc utile de réaliser des études à plus grande échelle, sur des patients atteints d'arthrose et de polyarthrite rhumatoïde (séparément et simultanément).

## 4.2. Utilisation courante de préparations à base d'églantier

### 4.2.1. Différentes utilisations traditionnelles

*Rosa canina* a été longtemps utilisée comme porte-greffe pour la culture de rosiers ornementaux, elle servait de support pour la reproduction d'une autre espèce. C'est sa facilité de multiplication, sa bonne résistance et sa tolérance aux sols calcaires qui ont permis cette utilisation. Cependant, seules 2 variétés sont encore utilisées aujourd'hui : *Rosa canina inermis* (variété sans épines) et *Rosa canina Pfänder* (meilleure rentabilité pour la greffe). Moins utilisé pour l'ornement que les rosiers cultivés de nos jours, l'églantier reste toutefois souvent utilisé dans les talus afin d'agrémenter le paysage.

Au niveau culinaire, les cynorrhodons sont souvent préparés en compote ou en marmelade, notamment lorsqu'ils sont récoltés après les premières gelées qui les rendent plus déliquescents. Pour les préparer, on retire les akènes ainsi que les poils irritants. La compote a l'avantage de garder une haute teneur en vitamine C par rapport à la confiture (la vitamine C tend à disparaître par oxydation). Pour préparer la compote, on utilise des cynorrhodons frais, dont on enlève soigneusement les poils et les akènes, puis on les mixe. On peut également en préparer une boisson alcoolisée, via la fermentation des cynorrhodons.

Les fleurs d'églantier sont parfois utilisées comme celles des rosiers à essence, afin de produire de l'eau ou de l'essence de rose. On peut notamment préparer une infusion à base de pétales (10 g dans 500 ml d'eau bouillante) afin de produire une solution décongestionnante pouvant s'appliquer sur les yeux à l'aide de compresses. Cette solution peut être également utilisée sur la peau du visage en cas d'état inflammatoire (comme l'acné). Les pétales contribuent à l'élaboration d'un parfum car elles contiennent une substance odorante appelée églantine. Aujourd'hui, on utilise cependant davantage la rose musquée que l'églantier dans ce domaine. (33)

En phytothérapie, ils sont utilisés majoritairement comme antiscorbutiques du fait de la présence de vitamine C. Ils ont des effets diurétiques ou anti-diarrhéiques grâce aux tanins. (30) Les cynorrhodons sont aujourd'hui généralement employés pour prévenir les infections grippales ou les affections hivernales, mais aussi pour soigner et aider à renforcer les défenses de l'organisme suite à une

infection ou une fatigue générale. On les prépare sous forme d'infusion (50g par litre d'eau), de décoction ou de poudre de cynorrhodons séchés. De façon traditionnelle, le faux-fruit était utilisé afin d'apaiser les inflammations gastriques. (17) Le cynorrhodon est aujourd'hui inscrit à la Pharmacopée Européenne avec pour seule indication la correction de la saveur des mélanges pour infusion. Pour ce qui nous intéresse ici, le cynorrhodon a notamment prouvé ces dernières années qu'il avait une action contre l'arthrose ou contre les douleurs rhumatismales ainsi qu'une activité anti-oxydante.

La feuille peut également être infusée. Son utilisation concerne surtout le traitement des diarrhées. (19) Les fleurs sont traditionnellement utilisées comme laxatifs légers. Les poils qui entourent les akènes dans les cynorrhodons (à l'origine du poil à gratter) étaient utilisés comme vermifuge (30 centigrammes dans du miel).

#### 4.2.2. Posologie et toxicité

Comme vu dans de nombreuses études, la forme la plus couramment employée de l'églantier est la poudre de cynorrhodons. (72) (65) (75) En effet, cela permet une bonne conservation, sans doute la mieux adaptée à une mise sur le marché de grande ampleur. Des extraits hydroalcooliques (68) ont également été testés et ont prouvé avoir une activité anti-inflammatoire significative. Enfin, une étude s'est intéressée à la différence de composition entre les extraits aqueux, alcooliques ainsi que les confitures et purées de *Rosa canina* (ces 2 dernières formes étant depuis longtemps utilisées dans la médecine traditionnelle). Elle a eu pour conclusion la présence d'une activité anti-inflammatoire dans la purée ainsi que dans l'extrait méthanolique des faux-fruits séchés à l'air et la présence d'une forte activité anti-oxydante dans la plupart des extraits testés. La poudre de cynorrhodons de *Rosa canina* ayant été la plus étudiée, elle accumule le plus de preuves d'efficacité dans les pathologies rhumatismales et semble donc la plus fiable. D'autres études pourraient être menées notamment sur les extraits alcooliques afin de déterminer avec plus de précision leurs effets, notamment *in vivo* où peu d'études ont été réalisées.



La plupart des études dont le matériel était la poudre de cynorrhodons de *Rosa canina* ont été supervisées par le laboratoire HybenVital®, qui commercialise ce produit. (74) (77) (75) Toutes les études ont été menées avec la posologie recommandée par le laboratoire de 5 grammes par jour. Cette dose a montré peu d'effets indésirables, il semblerait intéressant d'étudier ces effets aux dosages supérieurs, afin d'observer si une corrélation entre la posologie et les effets est présente. Des études de biodisponibilité et pharmacocinétique pourraient venir compléter les informations récoltées.

L'effet indésirable retrouvé le plus fréquemment dans les études a été la survenue de régurgitations acides. On le retrouve dans l'étude de Rein et al. (65) au cours de laquelle il s'est manifesté une fois dans le groupe placebo et une fois dans le groupe traité par le principe actif obligeant les personnes concernées à arrêter l'expérimentation. L'effet s'étant également manifesté dans le groupe placebo, on ne peut pas imputer uniquement l'excès d'acidité à la poudre standardisée d'égphantier. Dans cette même étude, ont été rapportés : des envies mictionnelles fréquentes, pyrosis, diarrhée ou encore constipation. Mais aucun effet indésirable majeur n'est survenu dans l'ensemble du groupe. Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'étude de Winther (75), où une personne prenant le traitement actif a arrêté l'étude à cause de régurgitations acides. Les mêmes légers effets indésirables ont été retrouvés chez les autres personnes qui ont pu continuer l'étude (diarrhée, constipation, léger urticaire et mictions fréquentes). Un seul événement grave a été rapporté dans une étude (80), nécessitant de briser le secret de l'étude pour un patient : un cas de vascularite allergique dans le groupe prenant le traitement actif. Cependant, les chercheurs n'ont pas pu relier cet événement au traitement car cette personne prenait d'autres médicaments.

Les essais réalisés ne se sont pas intéressés aux interactions médicamenteuses. Cependant, les patients inclus dans ces études avaient généralement un traitement de base contre l'arthrose et la consommation d'antalgiques et d'AINS était suivie. On peut donc supposer qu'il n'existe pas d'interactions avec ces traitements. Il serait intéressant d'inclure des patients avec des traitements plus sensibles comme des anticoagulants.

#### 4.2.3. Spécialités à base d'églantier

En France, seul le laboratoire Naturactive® commercialisait un complément alimentaire à base de cynorrhodons de *Rosa canina* qui n'est cependant plus disponible. Il existe quelques compléments alimentaires comportant des extraits de cynorrhodons mais ces produits ne se prévalent pas d'une efficacité contre l'arthrose ou les pathologies rhumatismales mais très souvent utilisent le cynorrhodon de *Rosa canina* dans un complexe vitaminique. En effet, ce sont ses atouts stimulants, notamment du à sa grande richesse en vitamine C qui sont régulièrement mis en avant. On retrouve notamment l'églantier dans les compléments alimentaires tels que Dosatonic® du laboratoire Les 3 Chênes, destinés à être un stimulant physique et intellectuel. *Rosa canina* y est associé à d'autres produits phytothérapeutiques tels que le gingembre, l'acérola mais aussi du magnésium ou du coenzyme Q10. Il est également associé à de l'acérola dans la spécialité Acérola premium® du laboratoire Herbesan, où l'on retrouve les mêmes indications.

Dans les pays scandinaves, est depuis longtemps commercialisé le Litozin®, poudre de cynorrhodon standardisée, commercialisée par le laboratoire HybenVital®. C'est sur ce produit que se sont basés de nombreuses études citées auparavant. Il est fabriqué à partir des faux-fruits contenant les graines et les coques d'un sous-type précis de *Rosa canina* (*R. canina* L.). Les plantes ont été cultivées selon les bonnes pratiques agricoles en Suède et au Danemark, lorsque les fruits étaient matures (après cueillette, ils sont immédiatement congelés). Les conditions de préparation de la poudre sont scrupuleusement surveillées (notamment la température qui n'excède jamais 40°C). Elle est au final standardisée de manière à contenir les éléments suivants (74) : au moins 500 mg de vitamine C pour 100 grammes de poudre, pectines (58 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/100g), magnésium (170mg/100g), zinc (1mg/100g), cuivre (10,9 ug/100g) et des flavonoïdes non quantifiés. Au sein d'une même étude, les capsules utilisées étaient très souvent issues du même lot, afin d'éviter toute variation. Ce produit n'est pas considéré comme un médicament mais un complément alimentaire.

## Conclusion

L'arthrose et l'ensemble des pathologies rhumatismales représente un enjeu majeur de santé publique. Cette pathologie, bien que ne mettant pas en jeu le pronostic vital du patient, est source de nombreux handicaps et d'un confort de vie amoindri. En France, le déremboursement des AASAL depuis le 1er mars 2015 par la Sécurité Sociale a sans doute conduit les médecins à prescrire plus fréquemment des AINS ou des injections intra-articulaires de glucocorticoïdes. En effet, il fait suite à un avis de la Haute Autorité de Santé estimant que ces traitements sont peu efficaces et provoquent trop d'effets indésirables. Les AINS sont responsables d'effets secondaires potentiellement graves, d'origine gastrique ou rénale. Les patients recherchent donc des traitements plus « doux » et se tournent vers la phytothérapie.

L'églantier, bien que son utilisation soit minime en France en tant que traitement de phytothérapie, est mieux connu dans les pays scandinaves. Les activités anti-inflammatoire et antioxydante sont en corrélation avec sa composition chimique. Cependant, l'efficacité de la plante n'a été démontrée que de manière faible à modérée dans les études. Les vitamines C et E (anti-oxydantes), les phénols (comprenant les tanins), les flavonoïdes (anti-inflammatoire et anti-oxydant) semblent responsables d'une action synergique. Aujourd'hui, aucune étude n'a réussi à déterminer l'action d'un seul composé actif (le GOPO®, mis en évidence dans une étude, n'agirait pas seul). Or, la spécialité étudiée le plus fréquemment, Litozin®, est une préparation de poudre de cynorrhodons de *Rosa canina* dont la teneur en flavonoïdes n'est pas définie précisément, tout comme la teneur en GOPO®. De plus, peu d'études *in vivo* ont utilisé des préparations autres que la poudre de cynorrhodons bien que des extraits éthanoliques ont montré par exemple des teneurs élevées en composés actifs.

Des études basées sur des extraits éthanoliques seraient-elles plus concluantes ? Face aux nombreuses plantes déjà présentes sur le marché pour le traitement des douleurs rhumatismales, l'églantier apporte-t-il une aide supplémentaire ? Des études de plus grande échelle montreraient-elles une diminution plus marquée de la douleur et de la consommation de médicaments de secours chez les patients arthrosiques ?

# Bibliographie

1. Caulin C. Vidal Recos (Recommandations en pratique). Vidal. 2012. 2220 p.
2. Villiger PM, Seitz M. Livre de poche de rhumatologie. Médecine-Sciences Flammarion. 2008. 265 p.
3. Bontoux D, Debais F, Azais I. Rhumatologie 2ème édition. Lavoisier, Médecine-Sciences. 2015. 664 p.
4. Société française de rhumatologie. Dossier Arthrose. 2005. 16 p.
5. Baron D. L'arthrose, de la clinique au traitement. Med'Com. 2011. 282 p.
6. Rhumatologie (Cofer), 4ème édition. Elsevier Masson; 2011. 544 p.
7. Musculoskeletal - Hematology 101 with Raphael at New York University School of Medicine [Internet]. StudyBlue. [cited 2015 Dec 17]. Available from: <https://www.studyblue.com/notes/n/musculoskeletal/deck/8779310>
8. Hopitaux de Toulouse. L'arthrose, hôpitaux de Toulouse [Internet]. Available from: <http://www.chu-toulouse.fr/-l-arthrose->
9. Talbert, Willoquet, Gervais. Guide Pharmaco Clinique 2011. Le moniteur des pharmacies. 2011. 1729 p.
10. Dorosz P. Guide pratique des médicaments. Maloine. 2014. 1908 p.
11. PERONNET A. France métropolitaine [Internet]. Tela Botanica. 2015 [cited 2015 Feb 24]. Available from: <http://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-56619-synthese>
12. Société des gens de lettres. Rosa canina - Rosier des chiens, églantier des chiens [Internet]. Jardin ! l'encyclopédie; 2000 [cited 2015 Feb 24]. Available from: [http://nature.jardin.free.fr/arbuste/mc\\_rosa\\_canina.htm](http://nature.jardin.free.fr/arbuste/mc_rosa_canina.htm)
13. Vignes. L'herbier des plantes sauvages. Édition Larousse. 2011. 592 p.
14. Masure P. Guide des rosiers sauvages. Édition Delachaux et Niestlé. 2013. 254 p.
15. Bernard B. De mémoire d'églantine ou les secrets ethnobotaniques des roses sauvages. Le compagnon végétal. 2005. 192 p.
16. Tarbouriech M-F. Des églantiers et des roses [Internet]. INRA; 2001 [cited 2015 Feb 24]. Available from: <http://www7.inra.fr/dpenv/pdf/tarbod21.pdf>
17. Larousse des plantes médicinales. Larousse. 2001. 335 p.
18. Mulot MA. Secrets d'une herboriste : 300 plantes médicinales pour 115 maladies les plus courantes. Edition du Dauphin. 1999. p. 180-182 p.

19. Bezanger-Beauquesne L, Pinkas M, Torck M, Trotin F. Plantes médicinales des régions tempérées, 2ème édition. Edition maloine. p.182 p.
20. Arbre phylogénétique simplifié des angiospermes [Internet]. 2004. Available from: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Classification\\_phylogenetique1.png](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Classification_phylogenetique1.png)
21. PERONNET A. angiospermes [Internet]. Tela Botanica. 2015 [cited 2015 Mar 22]. Available from: <http://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-101135-synthese>
22. Botineau M. Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs. Tec et Doc. 2010. 1335 p.
23. W. Chase M, L. Reveal J. A phylogenetic classification of the land plants to accompany APG III. Bot J Linn Soc. 2009 Sep 7;(161):122–7.
24. La Rose, un chemin dans le monde - Societe Nantaise d'Horticulture [Internet]. 2015 [cited 2015 Apr 4]. Available from: <https://sites.google.com/site/societenantaisedhorticulture/activites/conferences/programme-2013-2014/la-Rose-un-chemin-dans-le-monde>
25. FLORE COSTE [Internet]. 2015 [cited 2015 Apr 4]. Available from: <http://www.flora-electronica.com/content/flore-coste>
26. PERONNET A. tela-botanica [Internet]. Tela Botanica. 2015 [cited 2015 Apr 4]. Available from: <http://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-56619-illustrations>
27. Wichtl M, Anton R. Plantes thérapeutiques : traditions, pratiques officinales, science et thérapeutique. 2ème édition. Tec et Doc. 2003. 689 p.
28. Rosa canina, une rose qui a du chien [Internet]. La roseraie du Val-de-Marne. 2011. Available from: [http://www.roseraieduvaldemarne.fr/roseraie\\_internet\\_2010/spip.php?page=rosedumois&id\\_rubrique=181&id\\_article=1199&lang=fr&annee=2011](http://www.roseraieduvaldemarne.fr/roseraie_internet_2010/spip.php?page=rosedumois&id_rubrique=181&id_article=1199&lang=fr&annee=2011)
29. Blamey M, Grey-Wilson C. La flore d'Europe Occidentale. Flammarion. 2003. 544 p.
30. Fournier P-V. Dictionnaire des plantes médicinales et vénéneuses de France. Omnibus. 2010. 1048 p.
31. Service européen de la qualité du médicament. Pharmacopée Européenne, vol 7. 2011.
32. Roseraie de Berty [Internet]. Roseraie de Berty. Available from: <http://www.roseraie-de-berty.com/catalogue/23/variete/>
33. Cecchini T. Les plantes médicinales. Edition de Vecchi. 2008. 357 p.
34. Andriane P. la gemmothérapie : médecine des bourgeons. Amyris. 2002. 208 p.
35. Bruneton J. Pharmacognosie (Phytochimie, plantes médicinales) 4ème édition. Tec et Doc. 2009.
36. ChemIDplus - A toxNet Database. Ascorbic acid [Internet]. [cited 2015 Jun 20]. Available from: <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/50-81-7>

37. Nojavan S, Khalilian F, Kiaie FM, Rahimi A, Arabanian A, Chalavi S. Extraction and quantitative determination of ascorbic acid during different maturity stages of *Rosa canina* L. fruit. *J Food Compos Anal*. 2008 Jun;21(4):300–5.
38. Chepda T, Perier C, Chamson A, Frey J. Effets pro- et antioxydants de l'ascorbate. *Nutr Clin Métabolisme*. 1999 Jun;13(2):115–20.
39. Basdevant A, Laville M, Lerebours E. *Traité de nutrition clinique de l'adulte*. Médecine-sciences Flammarion. 2001. 723 p.
40. Fain O. Carences en vitamine C. *Rev Médecine Interne*. 2004 Dec;25(12):872–80.
41. Barros L, Carvalho AM, Ferreira ICFR. Exotic fruits as a source of important phytochemicals: Improving the traditional use of *Rosa canina* fruits in Portugal. *Food Res Int*. 2011 Aug;44(7):2233–6.
42. Cunja V, Mikulic-Petkovsek M, Zupan A, Stampar F, Schmitzer V. Frost decreases content of sugars, ascorbic acid and some quercetin glycosides but stimulates selected carotenes in *Rosa canina* hips. *J Plant Physiol*. 2015 Apr 15;178:55–63.
43. Wenzig EM, Widowitz U, Kunert O, Chrubasik S, Bucar F, Knauder E, et al. Phytochemical composition and in vitro pharmacological activity of two rose hip (*Rosa canina* L.) preparations. *Phytomedicine*. 2008 Oct 17;15(10):826–35.
44. Demir F, Özcan M. Chemical and technological properties of rose (*Rosa canina* L.) fruits grown wild in Turkey. *J Food Eng*. 2001 Mar;47(4):333–6.
45. Erenturk S, Gulaboglu MS, Gultekin S. The effects of cutting and drying medium on the vitamin C content of rosehip during drying. *J Food Eng*. 2005 Jun;68(4):513–8.
46. ChemIDplus - alpha Tocopherol - GVJHHUAWPYXKBD-IHMCZWCLSA-N - alpha-Tocopherol - Similar structures search, synonyms, formulas, resource links, and other chemical information. [Internet]. [cited 2015 Jul 7]. Available from: <http://www.chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/name/startswith/alpha%20tocopherol>
47. Vasson M-P, Jardel A. *Principes de nutrition pour le pharmacien*. Lavoisier. 2005. 474 p.
48. Ambroise M. *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*. Ed. Tech et Doc; 2001. 605 p.
49. Sablonnière B. *Chimie, biochimie et biologie moléculaire*. 2ème édition. Omniscience; 2010. 701 p.
50. Jacob V. *La chromatographie liquide haute performance (HPLC)*. IUT de chimie de Grenoble; 2010.
51. Barros L, Carvalho AM, Morais JS, Ferreira ICFR. Strawberry-tree, blackthorn and rose fruits: Detailed characterisation in nutrients and phytochemicals with antioxidant properties. *Food Chem*. 2010 May 1;120(1):247–54.

52. Information NC for  $\beta$ -Carotene, Medicine USNL of, Pike 8600 Rockville, Bethesda, MD20894, USA.  $\beta$ -carotene | C<sub>40</sub>H<sub>56</sub> - PubChem [Internet]. [cited 2015 Aug 23]. Available from: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280489#section=Top>
53. Lim JY, Kim Y-S, Kim K-M, Min SJ, Kim Y.  $\beta$ -Carotene inhibits neuroblastoma tumorigenesis by regulating cell differentiation and cancer cell stemness. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Aug 8;450(4):1475–80.
54. 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 Pharm Biomed Anal*. 1997 Nov;16(3):521–8.
55. NAGATA M, YAMASHITA I. Simple Method for Simultaneous Determination of Chlorophyll and Carotenoids in Tomato Fruit. *Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi*. 1992;39(10):925–8.
56. Barros L, Carvalho AM, Ferreira ICFR. Comparing the composition and bioactivity of *Crataegus Monogyna* flowers and fruits used in folk medicine. *Phytochem Anal*. 2011 Mar 1;22(2):181–8.
57. Machmudah S, Kawahito Y, Sasaki M, Goto M. Process optimization and extraction rate analysis of carotenoids extraction from rosehip fruit using supercritical CO<sub>2</sub>. *J Supercrit Fluids*. 2008 Apr;44(3):308–14.
58. Nađpal JD, Lesjak MM, Šibul FS, Anačkov GT, Četojević-Simin DD, Mimica-Dukić NM, et al. Comparative study of biological activities and phytochemical composition of two rose hips and their preserves: *Rosa canina* L. and *Rosa arvensis* Huds. *Food Chem*. 2016 Feb 1;192:907–14.
59. Demir N, Yildiz O, Alpaslan M, Hayaloglu AA. Evaluation of volatiles, phenolic compounds and antioxidant activities of rose hip (*Rosa* L.) fruits in Turkey. *LWT - Food Sci Technol*. 2014 Jun;57(1):126–33.
60. Guimarães R, Barros L, Dueñas M, Carvalho AM, Queiroz MJRP, Santos-Buelga C, et al. Characterisation of phenolic compounds in wild fruits from Northeastern Portugal. *Food Chem*. 2013 Dec 15;141(4):3721–30.
61. Académie Nationale de Pharmacie. Flavone - Pharmacognosie [Internet]. Available from: <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Flavone>
62. Amiot M-J. Les phytomicronutriments. Tec et Doc. 2012. 386 p.
63. Erlund I. Review of the flavonoids quercetin, hesperetin, and naringenin. Dietary sources, bioactivities, bioavailability, and epidemiology. *Nutr Res*. 2004 Oct;24(10):851–74.
64. 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 Spectrom RCM*. 2002;16(7):655–62.
65. Kharazmi A. Laboratory and preclinical studies on the anti-inflammatory and anti-oxidant properties of rosehip powder – Identification and characterization of the active component GOPO®. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Apr;16, Supplement 1:S5–7.

66. Lattanzio F, Greco E, Carretta D, Cervellati R, Govoni P, Speroni E. In vivo anti-inflammatory effect of *Rosa canina* L. extract. *J Ethnopharmacol.* 2011 Sep 1;137(1):880–5.
67. Winther K. Shells from rose-hip (*Rosa canina*) do not reduce symptom scores or improve anti-inflammatory property in patients with osteoarthritis – a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014 Apr 1;22:S321.
68. Deliorman Orhan D, Hartevioğlu A, Küpeli E, Yesilada E. In vivo anti-inflammatory and antinociceptive activity of the crude extract and fractions from *Rosa canina* L. fruits. *J Ethnopharmacol.* 2007 Jun 13;112(2):394–400.
69. Jäger AK, Eldeen I m. s., van Staden J. COX-1 and -2 activity of rose hip. *Phytother Res.* 2007 Dec 1;21(12):1251–2.
70. Winther K. Low-dose seed and shell powder from rose-hip (*Rosa canina*) can alleviate symptoms of osteoarthritis and reduce c-reactive protein in patients suffering from osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014 Apr 1;22:S321–2.
71. Schwager J, Hoeller U, Wolfram S, Richard N. Rose hip and its constituent galactolipids confer cartilage protection by modulating cytokine, and chemokine expression. *BMC Complement Altern Med.* 2011;11:105.
72. Kirkeskov B, Christensen R, Bügel S, Bliddal H, Danneskiold-Samsøe B, Christensen LP, et al. The effects of rose hip (*Rosa canina*) on plasma antioxidative activity and C-reactive protein in patients with rheumatoid arthritis and normal controls: A prospective cohort study. *Phytomedicine.* 2011 Aug 15;18(11):953–8.
73. Gürbüz İ, Üstün O, Yesilada E, Sezik E, Kutsal O. Anti-ulcerogenic activity of some plants used as folk remedy in Turkey. *J Ethnopharmacol.* 2003 Sep;88(1):93–7.
74. 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 Jul 20;11(5):383–91.
75. 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 Aug;34(4):302–8.
76. American college of rheumatology. Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) [Internet]. Available from: <http://www.rheumatology.org/>
77. Warholm O, Skaar S, Hedman E, Mølmen HM, 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 Clin Exp.* 2003 Jan;64(1):21–31.
78. Christensen R, Bartels EM, Altman RD, Astrup A, Bliddal H. Does the hip powder of *Rosa canina* (rosehip) reduce pain in osteoarthritis patients? – a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008 Sep;16(9):965–72.
79. Questionnaire HAQ, rhumato.info [Internet]. Available from: <http://www.rhumato.info/>



80. Willich SN, Rossnagel K, Roll S, Wagner A, Mune O, Erlendson J, et al. Rose hip herbal remedy in patients with rheumatoid arthritis – a randomised controlled trial. *Phytomedicine*. 2010 Feb;17(2):87–93.

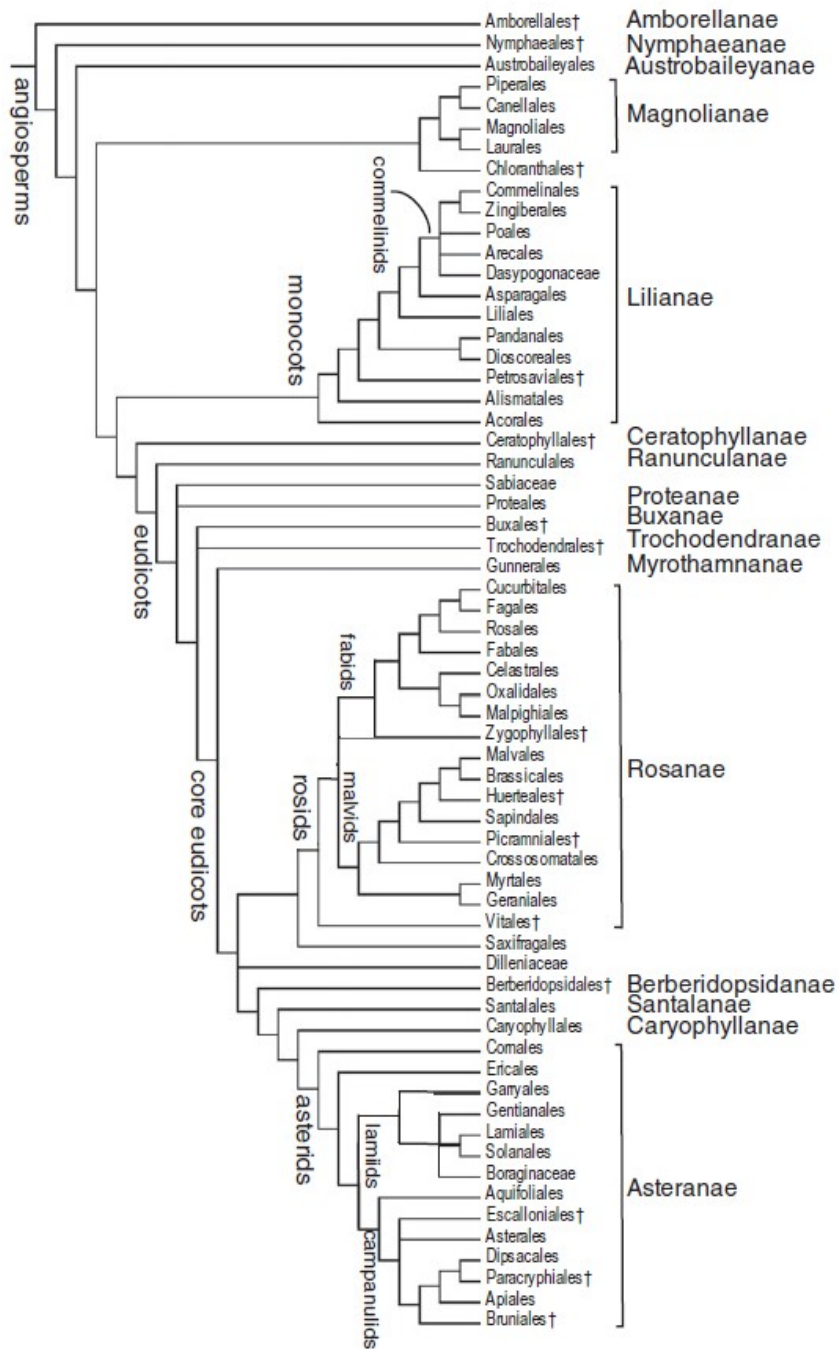
# Annexes

**Annexe 1 :** Classification phylogénétique au sein du clade des angiospermes jusqu'à l'ordre des  
Rosales

**Annexe 2 :** WOMAC : index de sévérité symptomatique de l'arthrose des membres inférieurs

**Annexe 3 :** Questionnaire HAQ

**Annexe 1 :** Classification phylogénétique au sein du clade des angiospermes jusqu'à l'ordre des Rosales



## **Annexe 2 : WOMAC : index de sévérité symptomatique de l'arthrose des membres inférieurs**

Le WOMAC est l'index validé dans l'évaluation d'une arthrose des membres inférieurs. Il existe 2 systèmes de cotation des réponses aux questions : soit l'échelle de Lickert avec 5 réponses possibles (nulle = 0 ; minime = 1 ; modérée = 2 ; sévère = 3 ; extrême = 4), soit une échelle visuelle analogique de 100 mm. Il est possible de calculer les scores dans chaque domaine ou pour l'ensemble du WOMAC

### ***WOMAC Domaine douleur : quelle est l'importance de la douleur ?***

1. Lorsque vous marchez sur une surface plane ?
2. Lorsque vous montez ou descendez les escaliers ?
3. La nuit, lorsque vous êtes au lit ?
4. Lorsque vous vous levez d'une chaise ou vous asseyez ?
5. Lorsque vous vous tenez debout ?

### ***WOMAC Domaine raideur***

1. Quelle est l'importance de la raideur de votre articulation lorsque vous vous levez le matin ?
2. Quelle est l'importance de la raideur de votre articulation lorsque vous bougez après vous être assis, couché ou reposé durant la journée ?

### ***WOMAC Domaine fonction : quelle est l'importance de la difficulté que vous éprouvez à :***

1. Descendre les escaliers ?
2. Monter les escaliers ?
3. Vous relever de la position assise ?
4. Vous tenir debout ?
5. Vous pencher en avant ?
6. Marcher en terrain plat ?
7. Entrer et sortir d'une voiture ?
8. Faire vos courses ?
9. Enfiler collants ou chaussettes ?
10. Sortir du lit ?
11. Enlever vos collants ou vos chaussettes ?
12. Vous étendre sur le lit ?
13. Entrer ou sortir d'une baignoire ?
14. Vous asseoir ?
15. Vous asseoir et vous relever des toilettes ?
16. Faire le ménage "à fond" de votre domicile ?
17. Faire l'entretien quotidien de votre domicile ?

**Référence** : Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LWJ. Validation of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. J Rheumatol 1995; 15: 1833-40

## INDICE FONCTIONNEL : HAQ

### (Health Assessment Questionnaire)

Veuillez indiquer d'une croix la réponse qui décrit le mieux vos capacités au cours des 8 derniers jours.

	Sans aucune difficulté	Avec quelque difficulté	Avec beaucoup de difficulté	Incapable de le faire
<b>Habillement, soins corporels</b>				
Etes-vous capable de :				
-				
Vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?				
-				
Vous laver les cheveux ?				
<b>Se lever</b>				
Etes-vous capable de :				
-				
vous lever d'une chaise				
-				
vous mettre au lit et vous lever du lit				
<b>Les repas</b>				
Etes-vous capable de :				
-				
couper votre viande				
-				
porter à votre bouche 1 tasse ou 1 verre bien plein ?				
-				
ouvrir une brique de lait ou de jus de fruit ?				
<b>La marche</b>				
Etes-vous capable de :				
-				
marcher en terrain plat à l'extérieur ?				
-				
monter 5 marches ?				
<b>Hygiène</b>				
Etes-vous capable de :				
-				
vous laver et vous sécher entièrement ?				
-				
prendre un bain ?				
-				
vous asseoir et vous relever des toilettes ?				
<b>Attraper</b>				
Etes-vous capable de :				
-				
prendre un objet pesant 2.5 kg situé au-dessus de votre tête ?				
-				
vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?				
<b>Préhension</b>				
Etes-vous capable de :				
-				
ouvrir une porte de voiture ?				
-				
dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?				
-				
ouvrir et fermer un robinet ?				
<b>Autres activités</b>				
Etes-vous capable de :				
-				
faire vos courses ?				
-				
monter et descendre de voiture ?				
-				
faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage.				

**Cocher toute aide technique utilisée pour n'importe laquelle de ces activités :**

Canne	Accessoires pour s'habiller (crochet à bouton ou fermeture-éclair, chausse-pied à long manche,...)
Déambulateur	Ustensiles spécialement adaptés
Béquilles	Chaise spécialement adaptée
Fauteuil roulant	
Autres, préciser.....	Autres, préciser.....

**Cocher toutes catégories pour lesquelles vous avez besoin de l'aide d'une tierce personne :**

S'habiller et se préparer	Manger
Se lever	marcher

**Veillez indiquer d'une croix si vous utilisez habituellement un de ces appareils ou accessoires pour effectuer ces activités :**

Siège de WC surélevé	Poignée ou barre de baignoire
Siège de baignoire	Instrument à long manche pour attraper les objets
Ouvre-pots (pour les pots déjà ouverts)	Instrument à long manche
Autres, préciser.....	

**Veillez indiquer les activités pour lesquelles vous avez besoin de l'aide de quelqu'un :**

Hygiène	Saisir et ouvrir des objets
Atteindre et attraper	Courses et tâches ménagères

---

**Méthode de calcul :**

A chaque question est allouée la note suivante :

- 0 = sans aucune difficulté
- 1 = avec quelque difficulté
- 2 = avec beaucoup de difficulté
- 3 = incapable de le faire

La cotation pour chacun des 8 domaines est celle correspondant à plus forte note des questions de ce domaine. S'il existe une donnée manquante à une ou plusieurs questions d'un domaine particulier, la cotation est celle correspondant à la plus forte note des questions comportant une réponse (on ne tient pas compte des données manquantes).

La notion sur la nécessité de l'aide d'une tierce personne et / ou du recours à des appareils peut modifier ce système de cotation. Dans ce cas le score pour le domaine concerné doit être au moins égal à 2 (on attribue le score de 3 si la plus forte note est égale à 3 : dans tous les autres cas on attribue le score de 2).

L'indice fonctionnel est la somme des cotations des divers domaines divisée par le nombre de domaines évalués (normalement 8, mais moins en cas de données totalement manquantes pour un domaine particulier).

Le score ainsi obtenu est compris entre 0 et 3.

**Références bibliographiques :**

FRIES J.F., SPITZ P., KRAINES R.G., HOLMAN H.R. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980, 23, 137-145.

GUILLEMIN F., BRIANCON S., POUREIL J. Mesure de la capacité fonctionnelle dans la polyarthrite rhumatoïde : Adaptation française du Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Rev Rhum* 1991, 58, 459-465.

Magnier Pauline

# Intérêt de l'églantier dans la prise en charge des pathologies rhumatismales chez l'adulte

Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

Université Picardie Jules Verne

2016

## Mots clefs :

églantier, cynorrhodon, *Rosa canina*, arthrose, acide ascorbique, caroténoïdes, flavonoïdes

## Résumé :

L'arthrose est une pathologie rhumatismale qui touche 10 millions de personnes en France. Elle est source de handicap chez les patients, qui la perçoivent comme une des conséquences « habituelles » de la vieillesse. Aujourd'hui, aucun traitement ne la guérit. Les médicaments peuvent néanmoins soulager la douleur et aider le patient à retrouver une plus grande mobilité articulaire. La phytothérapie constitue une alternative intéressante dans la prise en charge symptomatique de ces patients. En effet, l'églantier, plante méconnue du grand public, possède un potentiel thérapeutique important, via ses activités anti-inflammatoires et anti-oxydantes, dans le traitement de cette pathologie, ainsi que des effets indésirables moindres en comparaison des traitements actuels.

Osteoarthritis is a rheumatic disease that affects 10 million people in France. It is a source of disability in patients who perceive it as one of the "usual" effects of old age. Today, no treatment cures. Medications can nevertheless relieve pain and help patients regain greater joint mobility. Phytotherapy is an interesting alternative in the symptomatic management of these patients. Indeed, rosehips, underestimated plant by the general public, has significant therapeutic potential, through its anti-inflammatory and antioxidant activity, in the treatment of this pathology, as well as fewer side effects than current treatments.

## Jury :

Président du jury : Professeur Théodora POPOVICI

Membres : Professeur Roland MOLINIE, Docteurs Carole DETHOOR et Julien VILLANUEVA