



HAL
open science

L'huile de graines de bourrache

Sophie Santé

► **To cite this version:**

| Sophie Santé. L'huile de graines de bourrache. Sciences pharmaceutiques. 1993. dumas-02444290

HAL Id: dumas-02444290

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02444290>

Submitted on 17 Jan 2020

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

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

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

Neelsen Jan

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER GRENOBLE I

SCIENCES TECHNOLOGIE MEDECINE

U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE 1993

N° d'Ordre : 7025

L'HUILE DE GRAINES DE BOURRACHE

THESE

Présentée à l'Université Joseph Fourier - GRENOBLE I
pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE

par :

Sophie SANTE

[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 7 Juin 1993 devant :

Mme A.M. MARIOTTE, Professeur, Président du Jury

Mme A.M. ROUSSEL, Professeur

Mr.X. CHABOUD, Pharmacien



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER GRENOBLE I

SCIENCES TECHNOLOGIE MEDECINE

U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE 1993

N° d'Ordre :

L'HUILE DE GRAINES DE BOURRACHE

THESE

Présentée à l'Université Joseph Fourier - GRENOBLE I
pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE
par :

Sophie SANTE

[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 7 Juin 1993 devant :

Mme A.M. MARIOTTE, Professeur, Président du Jury

Mme A.M. ROUSSEL, Professeur

Mr.X. CHABOUD, Pharmacien



115 012463 8



PLAN

	<u>Pages</u>
INTRODUCTION	4
I - BOTANIQUE	6
1 - Classification	6
2 - Description de la plante	7
3 - Origine	12
4 - Falsifications	12
5 - Culture	12
II - CHIMIE DE L'HUILE	16
1 - Les sources d'acide γ -linoléinique dans le règne végétal	16
2 - Extraction de l'huile de Bourrache	17
3 - Teneur en huile des graines de Bourrache	18
4 - Composition de l'huile de Bourrache	18
4.1. Composition en acides gras	19
4.2. Composition de l'insaponifiable	21
5 - Caractères physicochimiques de l'huile	24
III - PHARMACOLOGIE	30
1 - Définition des acides	30
2 - Classification	30
3 - Nomenclature	31
4 - Les acides gras essentiels	32
I - UTILISATIONS ET PERSPECTIVES D'UTILISATION DE L'HUILE DE BOURRACHE	43
<u>A - L'acide γ-linoléinique en dermatologie</u>	43
A.1. Sécheresse cutanée, vieillissement cutané	43
A.2. Dermatite atopique	45
A.3. Psoriasis	47

<u>B. L'acide γ-linoléinique et la prévention des maladies cardiovasculaires</u>	49
B.1. L'acide γ -linoléinique et cholestérolémie	49
B.2. Acide γ -linoléinique et hypertension	51
B.3. Acide γ -linoléinique et agrégation plaquettaire	52
<u>C. L'acide γ-linoléinique et maladies inflammatoires</u>	54
<u>D L'acide γ-linoléinique en gynécologie</u>	59
<u>E - L'acide γ-linoléinique dans l'alcoolisme</u>	60
<u>F - L'acide γ-linoléinique et diabète</u>	63
<u>G - L'acide γ-linoléinique et prévention contre les radicaux libres</u>	63
CONCLUSION	66
BIBLIOGRAPHIE	68

A notre Président de thèse, Madame A.M. MARIOTTE, Professeur de Pharmacognosie qui a accepté de diriger et de juger ce travail ; pour vos précieux conseils, votre gentillesse et le temps que vous nous avez consacré, nous vous exprimons toute notre reconnaissance et nos remerciements.

A Madame A.M. ROUSSEL, Professeur de Biochimie, trouvez ici, Madame l'expression de notre sincère gratitude, pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail, votre accueil et vos encouragements.

A Monsieur X. CHABOUD, Pharmacien qui nous a fait l'honneur de nous accepter comme stagiaire et de siéger dans notre jury de thèse.

Pour votre disponibilité et l'expérience professionnelle dont vous nous avez fait bénéficier, trouvez ici notre profonde reconnaissance.

Je remercie mes parents pour l'affection et le soutien qu'ils m'ont toujours portés au cours de mes études, je leur dédie ce travail.

A mon frère Damien, avec toute ma tendresse.

A François, avec tout mon amour, merci pour ton soutien.

A mes Grand -Parents, pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail.

A ma famille.

A mes amis.

A ceux qui m'ont fait profiter de leur expérience professionnelle, un grand merci.

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La Bourrache, du mot arabe "abou rach" : père de la sueur , est une plante originaire d'Asie Mineure, répandue aujourd'hui dans les lieux incultes de l'Europe Centrale et méridionale et en Afrique du Nord (53) (27).

De tout temps, la Bourrache a été employée comme diaphorétique :

J. BAUHIN recommande de conserver les fleurs pour le traitement des fièvres et pour purifier le sang. DOM ALEXANDRE prescrivait un verre de son suc aux pleurétiques "pour exciter la sueur qui les guérit" (27).

A la fin du siècle dernier, le docteur E. BARUCK avait constaté les vertus étonnantes de cette plante. Il a écrit combien il avait été frappé, lors d'un voyage dans le midi, par la jeunesse de visage des Méridionales. Il raconte les avoir vu se passer de l'huile de graine de Bourrache sur le visage et en ajouter à leur alimentation (3).

L'herbe de Bourrache s'emploie traditionnellement en médecine populaire comme émollient pour la toux, du fait de la richesse de la plante en mucilages, contenus principalement dans la tige et les feuilles. Elle doit ses légères propriétés diurétiques à la présence de nitrate de potassium.

Légèrement astringente et antiinflammatoire, elle est employée dans les affections des reins et de la vessie. Les fleurs sont pectorales et diaphorétiques, elles sont parfois utilisées pour favoriser la cicatrisation (27).

Le Ministère des Affaires Sociales et de la Solidarité reconnaît à la plante, deux indications : traditionnellement utilisée pour favoriser l'élimination rénale d'eau et utilisée au cours des affections bronchiques aiguës bénignes (6).

Les feuilles sont employées dans certains pays en salades ou dans certaines boissons fraîches pour leur saveur proche de celle du concombre (14). Les fleurs sèches considérées comme aphrodisiaques au Liban, sont consommées en mélange dans des boissons alcoolisées (vins, gin) dans les jus de fruits et dans les confitures (2).

Les plantes de la famille des Borraginacées sont connues pour contenir de fortes quantités d'alcaloïdes pyrrolizidiniques, puissants toxiques hépatiques, ce qui restreint leur utilisation et suscite, à leur égard une certaine méfiance. Cependant, DODSON (20) montre sur trois échantillons que l'huile de Bourrache ne contient pas d'alcaloïdes pyrrolizidiniques.

En Europe, la Bourrache est parfois cultivée dans les jardins comme plante ornementale. Depuis quelques années, la culture de l'espèce s'est développée pour la production de l'huile extraite de la graine.

Il nous a semblé intéressant de conduire une étude bibliographique concernant la Bourrache afin de préciser les données récentes.

Dans une première partie, nous nous attacherons à présenter la plante, avec une étude botanique détaillée de l'espèce *Borago officinalis*. Puis, nous étudierons la composition chimique de l'huile extraite de la graine, dont la principale particularité tient à sa richesse en acide γ -linoléinique.

La troisième partie de ce travail décrit l'activité de l'acide γ -linoléinique au niveau pharmacologique. Pour finir, nous nous proposons de préciser l'intérêt de l'administration de l'huile de Bourrache chez l'homme, en exposant ses principales indications et ses perspectives d'utilisations.

BOTANIQUE

I. BOTANIQUE

1. - CLASSIFICATION

a) Situation des plantes dans les grandes divisions du règne végétal (3) (16)

- PROCARYOTES :

- bactéries
- cyanophiles
- actinomycètes

- EUCARYOTES :

Ils sont plus ou moins organisés en tissus et en organes différents.

- thallophytes : espèces avec un appareil végétatif indifférent appelé : thalle :

- . algues
- . champignons
- . lichens

- cormophytes : 3 embranchements en fonction de l'alternance des générations :

- . bryophytes
- . ptéridophytes : les fougères
- . spermatophytes : les plantes à graines ou plantes à reproduction visible :
 - *gymnospermes
 - *angiospermes

Aspermatophytes ou cryptogames

Phanérogames

b) Situation de *Borago officinalis* dans la classification (16)

- Embranchement des Phanérogames :
 - groupement en fleur des organes reproducteurs
- Sous-embranchement des Angiospermes :
 - les ovules sont protégés

- **Classe des Dicotyledones :**
le proembryon se divise en deux embryons
- **Sous-classe des Gamopétales :**
le périanthe est double et les pétales sont soudés entre eux
- **Série des Hypogynes :**
l'ovaire est supère.
- **Sous-série des Isostémonés :**
avortement d'un verticille d'étamines
- **fleurs actinomorphes :**
les fleurs sont symétriques par rapport à un axe
- **Ordre des Polémoniales**
- **Famille des Boraginacées**
- **Tribu des Borragées**
- **Genre Borago**
- **Espèce *Officinalis***

2 - DESCRIPTION DE LA PLANTE (27) (53)

La Bourrache est une plante annuelle très commune : originaire du Levant, très répandue sur les décombres, dans les terrains incultes et sur les bords des chemins, elle se plaît sur les sols riches en azote et peut se trouver sur des lieux cultivés, au voisinage des habitations ou des champs.

C'est une plante hérissée de poils raides et presque piquante.

a - La tige

Creuse, épaisse, abondamment ramifiée, la tige peut atteindre 50 cm de hauteur. Elle renferme un suc mucilagineux.

b - Les feuilles

Elles sont alternes, sans stipules plus ou moins ridées et rudes au toucher.

Celles de la partie inférieure de la tige, plus grandes et pétiolées, ont un limbe au contour ovale. Celles de la partie supérieure, sessiles, embrassent la tige.

Le jus a le goût et l'odeur du concombre d'où parfois l'emploi des feuilles confites dans du vinaigre, comme hors d'oeuvre.



Fig. 1 : *Borago officinalis* (d'après STORCHOVA, 1992) (55).

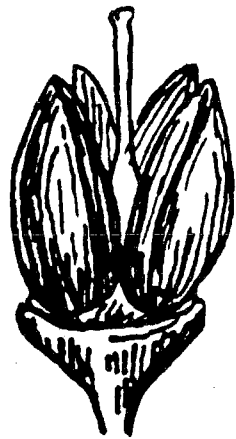
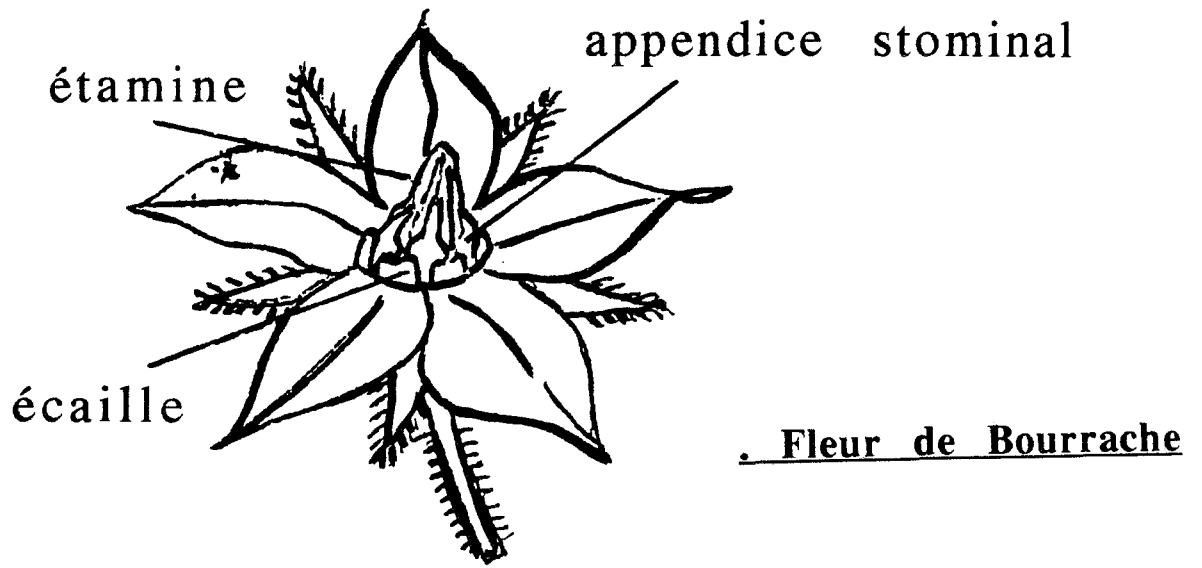


Fig. 2 : (d'après GRANIER, 1983) (27).





Fig. 3 : Graines de Bourrache (d'après STORCHOVA, 1992) (55).

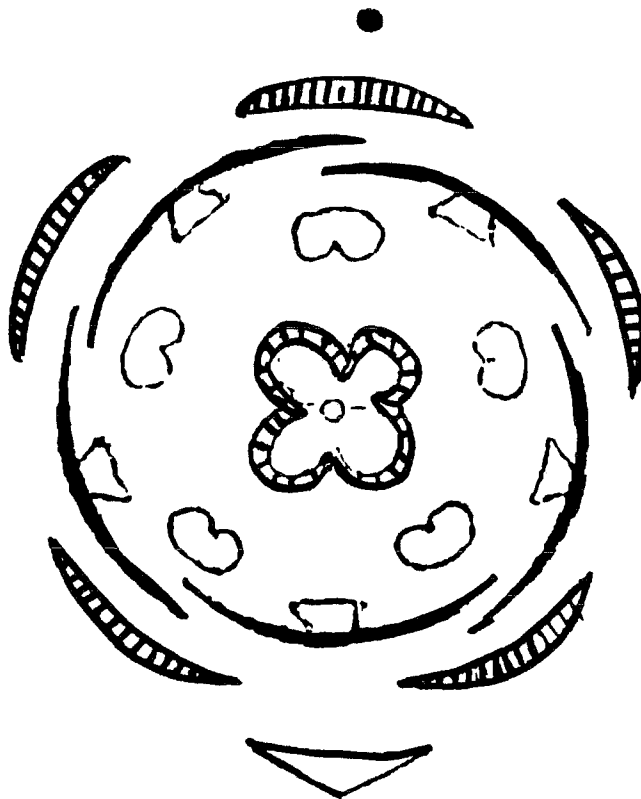


Fig.4 : Diagramme Floral d'après CRETE (1965) (16)

c - Les fleurs

Les fleurs, bleues rarement blanches ou purpurines, sont disposées en cymes terminales, scorpioïdes. Elles sont régulières et hermaphrodites.

L'épanouissement se produit d'avril à septembre.

Le calice est constitué de 5 sépales verts, triangulaires, très velus, légèrement soudés à la base, persistant après la floraison.

La corolle rotacée, gamopétale, présente 5 grands lobes aigus étalés et réunis entre eux par leur base en formant un tube court. Chaque lobe est pourvu d'une écaille creuse, saillante en dessus, blanchâtre.

L'androcée est constituée de 5 étamines à anthères noires, très rapprochés les unes des autres formant un cône aigu au centre de la fleur.

L'ovaire comprend 2 carpelles qui renferment chacune 2 ovules anatropes, une fausse cloison divise chaque lobe en 2 logettes uniovulées.

d - Les fruits

Il s'agit d'un tétrakène comme chez tous les Borraginacées. Chacune des 4 parties du fruit (appelées nucules) renferme une graine.

e - Les graines

Elles sont dépourvues d'endosperme et renferment des cotylédons planconvexes.

La graine de Bourrache est de forme légèrement ovoïde, mesure 6 mm de long et 3 mm de large environ.

La surface externe de la cuticule est marron foncé et pourvue de nombreuses aspérités.

La partie inférieure, légèrement évasée, entoure la base de l'aréole qui fait légèrement saillie et qui correspond au point d'insertion du style.

Sous la cuticule se trouve l'embryon blanc crème, l'albumen étant réduit à son assise protéique.

3 - ORIGINE (53)

La Bourrache est vraisemblablement originaire du proche Orient. On la retrouve très fréquemment en Europe et en Afrique du Nord où elle affecte les terres riches en azote : décombres, bords de chemins et proximité de jardins potagers.

Introduite dans plusieurs régions tempérées, elle est souvent cultivée en France dans les jardins.

4 - FALSIFICATIONS (27) (39) (53)

A la Bourrache, on peut substituer trois plantes de la même famille.

Il s'agit de :

– la Buglosse : *Anchusa officinalis* L. : Plante bisannuelle herbacée portant des grappes de fleurs compactes roses bleues ou blanches, caractérisées par des poils écailleux appendiculaires obstruant la gorge de la corolle.

– La Lycopside : *Lycopsis arvensis* L.: Herbe annuelle hérissée, à feuilles sinuées, ondulées et fleurs bleues.

– La Vipérine : *Echium vulgare* L.: Grande plante bisannuelle, hérissée à feuilles sessiles lancéolées, les fleurs se reconnaissent facilement par la corolle irrégulière à gorge nue en forme de cornet à deux lèvres obliques avec étamines et style saillants.

5 - CULTURE (39)

a - Sol

On réserve à la Bourrache les sols légers, riches et humifères profonds, bien exposés et drainés. Un labour d'automne est indispensable avant la mise en place de la culture.

b - Multiplication

Elle est pratiquée uniquement par semis direct en place. Deux dates de semis sont préconisées :

- . semis d'automne : il convient aux sols propres dès octobre-novembre.
- . semis de printemps : pratiqués en février-mars selon les régions lorsque le semis d'automne n'est pas réalisable.

Il est possible de faire un semis en pépinière et de repiquer dès que les plantules atteignent le stade de 3 à 4 feuilles.

Cette méthode est peu pratiquée du fait de son prix de revient et n'est valable que pour de petites surfaces.

On compte environ 10 kg/ha de graines pour un semis direct.

c - Espacement

Le semis direct est fait en lignes continues, en laissant tomber 1 ou 2 graines tous les 5 à 10 cm. Cependant l'espacement doit être plus important si la culture est destinée à la production de fleurs ou sommités.

En règle générale, on espace les rangs de 60 à 70 cm et les pieds de 25 à 35 cm..

La densité optimale est alors de 500.000 pieds par hectare.

d - Fertilisation

L'apport de fumier décomposé ou de matière organique est indispensable en cas de sols défaillants, lors du labour d'automne.

La fertilisation minérale est assurée en épendant, lors de la préparation superficielle avant semis :

- 50 à 60 unités d'azote
- 60 à 80 unités d'acide phosphorique
- 80 à 100 unités de potasse.

L'azote doit être limité pour ne favoriser la production exagérée de feuillage.

e - Entretien

Il se borne à des sarclages, binages répétés afin de préserver la culture des mauvaises herbes.

f - Maladies

On ne connaît pas de maladies affectant la Bourrache.

g - Récoltes

On récolte selon la demande, feuilles et fleurs, sommités fleuries ou graines.

La récolte se fait en début de floraison, avant le complet épanouissement des fleurs.

On coupe alors les grappes de fleurs avec une plus ou moins grande longueur de tige.

La date de la récolte est en fait conditionnée par celle du semis.

Les feuilles sont récoltées pendant la végétation, lorsqu'elles ont une dimension acceptable, le séchage doit intervenir dans les heures qui suivent.

Du fait de la floraison étalée sur 2 mois, toutes les graines n'arrivent pas à maturité en même temps. On ne pratique donc pas un ramassage classique par battage mécanique si l'on veut avoir un rendement convenable (37).

Les graines lorsqu'elles arrivent à maturité se détachent de leur réceptacle et tombent. Deux procédés sont utilisés à l'heure actuelle :

- récupération des graines au fur et à mesure qu'elles tombent sur des toiles en plastique disposées entre les raies de culture.
- de petits wagonnets circulant entre les raies, rabattent la plante au-dessus d'un réceptacle, et par un système de vibration qui entraîne leur chute, récoltent les graines mures.

h - Rendement

On compte que 4 à 6 tonnes de sommités fleuries, après séchage donnent 1 à 1,5 tonnes pour un hectare. Le rendement des feuilles est à peu près équivalent.

Des essais récents de culture dans l'Est de la France ont conduit à une production de près de 600 kg de graines par hectare (59).

Une modernisation des méthodes de récolte pourrait permettre d'atteindre plusieurs dizaines de tonnes.

i - Production industrielle de l'huile (1).

Les huiles de Bourrache retrouvées actuellement sur les marchés français et européen sont :

- soit de qualité dite "vierge", c'est à dire obtenue par pression à froid ;

- soit "raffinée" (selon le décret du 12 février 1973 qui précise les opérations et les produits autorisés).

Seul un raffinage "spécifique" garantit la stabilité de l'huile en fonction du temps, ses qualités organoleptiques et l'absence de contaminants (pesticides, défoliants). Ce raffinage spécifique correspond à un soin particulier lors de la désodorisation (réalisée à basse température pour éviter la formation d'isomères *trans* et la perte en tocophérols), ainsi qu'à une saturation à l'azote avant, pendant et après la désodorisation afin d'obtenir un taux d'oxygène dissous inférieur à 0,5 ppm.

L'huile de Bourrache "vierge", convenablement pressée à froid, doit provenir de graines fraîches, pures et sans contaminants. Si non, on retrouvera inévitablement dans l'huile, la pollution, si elle existe, de la graine.

CHIMIE

II - CHIMIE DE L'HUILE DE BOURRACHE

1 - LES SOURCES D'ACIDE γ -LINOLENIQUE DANS LE REGNE VEGETAL

(26) (45) (59)

L'intérêt d'une source végétale en acide γ -linoléique est fonction de la teneur en huile de la graine et de la teneur de l'acide gras dans l'huile.

On tient compte également des facilités de culture, de récolte, d'extraction de l'huile, des rendements et des prix de revient.

Quatre familles retiennent l'attention des auteurs :

- la famille des **Borraginacées**
- la famille des **Saxifragacées**
- la famille des **Onagracées**
- la famille des **Scrofulariacées**

Trois plantes sont particulièrement intéressantes dû fait de la teneur élevée en acide γ -linoléique de leur huile :

. L'Onagre (*Oenothera biennis*) de la famille des Onagracées, est la plante la plus étudiée.

Sa culture est largement développée et la connaissance des propriétés de l'huile et leurs applications sont bien connues depuis longtemps. Cependant l'huile ne contient que 8 à 11 % en moyenne d'acide γ -linoléique pour une teneur en huile en moyenne de 20 %.

Sa culture est relativement difficile et son cycle biennal ne permet qu'une récolte tous les deux ans.

Dans la même famille, l'*Oenothera lamarckiana* constitue également une source commerciale d'acide γ -linoléique, mais à des teneurs légèrement inférieures.

. Les Pépins de Cassis, de la famille des Saxifragacées, constituent également une source intéressante d'acide γ -linoléique, puisque la composition de l'huile fait apparaître une teneur en acide γ -linoléique variant entre 14 et 19 %.

La variété généralement utilisée pour l'extraction de l'huile des pépins, est *Ribes nigrum*. Une série de brevets décrit des applications de l'huile en cosmétologie, dermatologie, et en diététique.

. La Bourrache (*Borago officinalis*) est la source végétale connue la plus riche en acide γ -linoléique, avec une teneur égale en moyenne à 23 % des acides gras de l'huile, c'est-à-dire près de deux fois plus que celle de l'huile d'Onagre.

Sa culture est relativement aisée bien que la récolte soit délicate.

Celle-ci est annuelle et l'extraction de l'huile est plus aisée que l'huile d'Onagre.

Tableau I : Composition comparée entre les principaux acides gras (%) d'après UZZAN (59)

ACIDES GRAS/HUILE		ONAGRE	P. CASSIS	BOURRACHE
Palmitique	C16	5-6	6-7	9-12
Stéarique	C18	1-2	1-2	3-4
Oléique	C18 : 1 n-9	8-12	9-10	15-19
Linoléique	C18 : 2 n-6	70-79	45-49	36-36
α -Linoléique	C18 : 3n-3	0,1-0,4	12-14	1-2
γ -Linoléique	C18 : 3n-6	8-11	14-19	18-25
Stéaridonique	C18 : 4n-3	-	2 à 4	0,1
\geq C 20		1-2	1	1,5-2,5

2 - EXTRACTION DE L'HUILE DE BOURRACHE (9) (37)

En vue de l'analyse chimique, il existe plusieurs méthodes d'extraction de l'huile des graines de Bourrache.

Elle peut être réalisée :

- par expression.
- par extraction à l'aide d'un solvant. Cette méthode présente des avantages de mise en oeuvre et permet l'utilisation de faibles quantités de matières premières.

LAURENT (37) au cours de ces travaux sur l'huile de Bourrache, décrit deux méthodes d'extraction :

- **l'extraction à chaud** : Pour éviter l'altération de l'huile par des hautes températures, LAURENT utilise des solvants à point d'ébullition bas comme l'éther de pétrole (pt. éb. 45 à 60°C) ou le dichloroéthane (pt. éb. 82 à 84°C). Le solvant est évaporé sous pression réduite à une température de 50°C environ. Le résidu obtenu est constitué par l'huile.

- **l'extraction à froid** : Après broyage au mortier des graines jusqu'à obtention d'une poudre grossière, l'extraction est réalisée à l'aide de solvants.

3 - TENEUR EN HUILE DES GRAINES DE BOURRACHE

Une équipe de chercheurs de Clermont-Ferrand (9) a déterminé la teneur en huile des graines de Bourrache à différents stades de maturité.

Les résultats montrent des teneurs très différentes selon que la graine est plus ou moins mûre, selon le type de solvant employé et selon la température lors de l'extraction.

Pour des graines mûres, le pourcentage d'huile obtenue varie de 28,4 % à 33 %.

Pour des graines vertes, non mûres le résultat se situe entre 13 et 18 %

Lorsque l'on procède à un stockage des graines vertes afin de parfaire leur mûrissement, on n'obtient jamais la même teneur en huile que pour les graines récoltées à complète maturité.

4 - COMPOSITION DE L'HUILE DE BOURRACHE

L'analyse chimique a été étudiée en 1988 par l'équipe de MARINI (40). L'huile est obtenue par pression à froid dans des conditions très douces pour éviter l'altération des constituants.

La composition de l'huile, d'après les résultats de MARINI est la suivante :

- 97,5 % de triglycérides
- 1,6 % de matières insaponifiables
- 0,7 % de lipides polaires

4.1 - Composition en acides gras

4.1.1 - Conditions d'analyse

La méthode d'analyse des acides gras de l'huile de Bourrache, décrite par LAURENT (37), utilise la chromatographie en phase gazeuse après transformation en esters méthyliques.

Les échantillons sont préparés en deux étapes :

- une saponification, qui libère les acides gras des glycérides par la soude.
- une estérification par l'alcool méthylique en présence d'acide chlorhydrique.

Cette dérivation permet de rendre ces acides gras plus volatils et de diminuer leur polarité, ce qui influe sur leurs temps de rétention.

Le chromatographe utilisé par LAURENT, est équipé d'un détecteur à ionisation de flamme.

Les différents pics de chromatogramme sont identifiés par LAURENT par chromatographie comparative des témoins d'acides gras purs.

LAURENT constate que le pourcentage des acides gras de l'huile de Bourrache ne varie pas de manière significative avec la méthode d'extraction utilisée.

Des méthodes plus récentes (1990) utilisent la chromatographie gazeuse capillaire couplée à la spectrométrie de masse pour l'identification des acides gras sous forme d'esters picoliniques.

4.1.2 - Résultats

LAURENT et son équipe (37) obtiennent dans les conditions d'analyse décrites précédemment les résultats suivants :

Acide palmitique C16	12 %
Acide stéarique C18	4,7 %
Acide oléique C18 : 1	18 %
Acide cis-linoléique C18 : 2	38 %
Acide γ -linoléique C 18 : 3	20 %
Acide α -linoléique C18 : 3	trace
Acides Gras non identifiés	7,3 %

On peut noter la prédominance d'acide gras insaturés dans l'huile, en particulier oléique, cis-linoléique et γ -linoléique, qui ensemble représentent près de 76 % des acides gras. Les pourcentages en acide gras étant exprimés, ici par rapport au total des acides gras de l'huile.

Parmi les acides gras non identifiés par LAURENT, se trouve l'acide érucique (22 : 1, 13 w 9 ou cis-13-docosénoïque), un acide gras connu pour être nocif en grande quantité.

Il a été très étudié dans les huiles de graines de moutarde et de colza.

GALWEY (26) montre, au cours de ses travaux que l'huile, de Bourrache présente l'inconvénient par rapport à d'autres sources végétales d'acide γ -linoléique (comme l'Onagre) d'avoir une teneur relativement élevée en acide érucique : entre 1 et 2 %.

4.1.3 - Variations

GALWEY (26) dans son analyse chimique de l'huile obtient des résultats très proches, mais note des variations selon l'origine géographique et génétique de la plante.

Ainsi l'huile des graines de Bourrache à fleurs blanches serait plus pauvre en acide γ -linoléique que celle de Bourrache à fleurs bleues.

MUUSE (45) met en évidence une relation entre le contenu en acide γ -linoléique de l'huile et le contenu en huile de la graine reposant sur l'équation :

$$G = 0,323 F - 2,876$$

où F correspond au contenu en huile dans la graine (en moyenne 30,82 % d'après les résultats de MUUSE) et G au contenu en acide γ -linoléique dans la graine (résultats obtenu : 7,1 % en moyenne).

GALWEY (26) montre que le taux d'acide érucique varie avec :

- l'origine de la plante : les plants à fleurs blanches auraient des huiles moins riches en acide érucique que les plants à fleurs bleues.
- le contenu en acide γ -linoléique de l'huile : plus l'huile est riche en acide γ -linoléique plus la teneur en acide érucique est élevée.

Ces variations sont importantes à connaître car le but recherché est d'obtenir une huile dont la teneur en acide γ -linoléique est la plus

importante possible et un taux d'acide érucique minimum sachant que l'acide gras est nocif à forte dose.

4.2 - Composition de l'insaponifiable

4.2.1 Méthodologie

a/ Extraction

Les matières insaponifiables dans l'étude de MARINI (40) et LAURENT (37) sont déterminées après saponification de l'huile par une solution alcoolique de potasse et par extraction soit par l'éther éthylique soit par l'hexane.

b/ analyse

Les constituants de l'insaponifiable sont séparés par chromatographie sur couche mince de silice seule ou imprégnée de nitrate d'argent.

les différentes fractions (stérols, triterpènes, alcools et tocophérols) sont révélées sous U.V puis extraites par l'éther éthylique et pesées.

Les stérols et tocophérols sont déterminés par chromatographie gazeuse après transformation en dérivés acétylés par comparaison avec les produits de référence.

La structure des tocophérols est confirmée par RMN du proton.

4.2.2 - Résultats

a/ Les Stérols

D'après l'analyse chimique de l'insaponifiable de MARINI (40), les stérols représentent près de 51 % de l'insaponifiable.

L'analyse de la fraction stérolique de l'huile de graine de Bourrache par IATRIDES (34) et ARTAUD (1) montre l'existence d'une composition inhabituelle pour une huile végétale.

Cette composition originale fait de l'analyse des stérols un moyen de choix pour caractériser l'huile de Bourrache.

IATRIDES et ARTAUD, montrent que la principale caractéristique réside en un taux élevé en méthylène-24 cholestérol. Ce stérol est fréquemment rencontré dans les huiles végétales mais son taux est généralement faible. Les teneurs en méthylène-24 cholestérol déterminées par IATRIDES et

ARTAUD sont respectivement de 23,9 % et 24,5 %. La deuxième particularité est la présence de stérols courants mais à des taux inhabituels (notamment le sitostérol). Les résultats de l'analyse de la fraction stérolique d'après les données de ARTAUD sont reportés dans le tableau n°II.

Tableau II: Composition en % des stérols^a d'huiles riches en acide γ -linoléique (1).

STEROLS	TRR ^b	BOURRACHE ^c	CASSIS	ONAGRE
Cholestérol	1,00	< 1	trace	trace
Campestérol	1,28	30,1	7,9	11,8
Méthylène-24cholestérol	1,33	24,5	-	trace
Stigmastérol	1,37	1,4	trace	<1
Sitostérol	1,54	23,2	79,3	84,5
Δ 5-Avénaatérol	1,71	19,8	3,4	2,6
Δ 7-Stigmastérol	1,79	trace	5,9	trace
Δ 7-Avénaatérol	1,98	trace	3,6	trace

a - sous forme acétate

b -TRR/acétate de cholestérol sur colonne de DB 17

c -moyenne de deux échantillons

b/ Les Tocophérols

ARTAUD (1) met en évidence 4 fractions principales, mais il apparaît que le δ -tocophérol est le tocophérol majoritaire (plus de 80 % de l'huile de Bourrache).

Ce résultat constitue un critère supplémentaire de distinction de l'huile de Bourrache des autres huiles riches en acide γ -linoléique.

L'huile de Bourrache est particulièrement riche en tocophérols pour une huile de graine puisque la teneur de l'huile en tocophérols totaux est d'environ 1500 ppm.

Cette teneur élevée et la présence en majorité de δ -tocophérol explique la bonne stabilité à l'oxydation de l'huile de Bourrache par rapport aux autres huiles riches en acide γ -linoléique, le δ -tocophérol étant considéré comme le tocophérol dont le pouvoir antioxydant est le plus élevé (1).

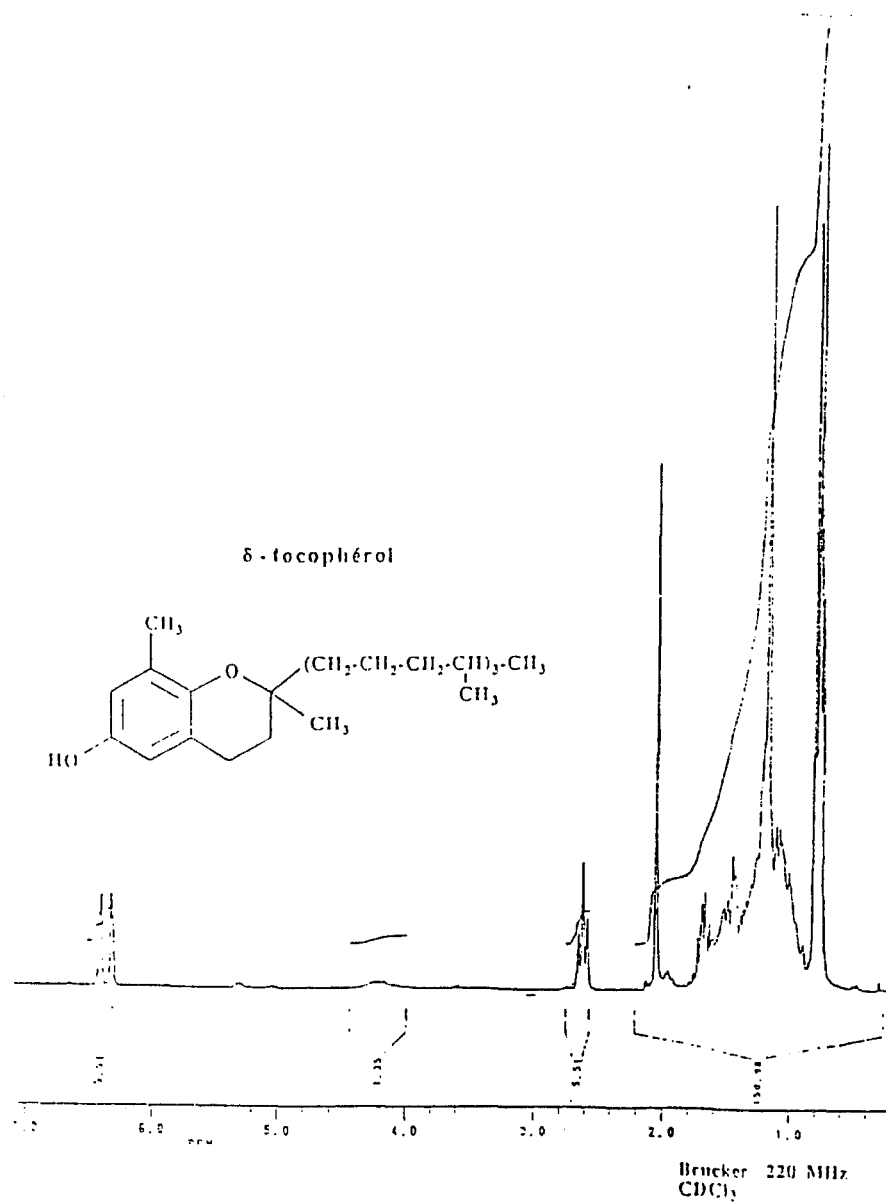


Fig. 5 : Spectre RMN ¹H du σ-tocophérol (d'après ARTAUD, 1992) (1).

c/ Les autres constituants de l'insaponifiable

D'après les résultats de l'analyse chimique de l'huile de Bourrache par l'équipe de MARINI (40) en 1988, il apparaît que la part des alcools triterpéniques dans l'insaponifiable représente 15 % et que l'ensemble tocophérols, hydrocarbures et alcools aliphatiques constitue 34 % de l'insaponifiable.

L'analyse chimique de l'huile de Bourrache a révélé que sa composition présentait un certain nombre de particularités pour une huile végétale.

L'étude de la composition des acides gras montre la grande richesse de l'huile en acides gras polyinsaturés, en particulier en acide cis-linoléique (38 % des acides gras totaux) acide gras essentiel et chef de file des acides gras en w6. La teneur exceptionnelle en acide γ -linoléique fait de l'huile de Bourrache la première source végétale en cet acide gras.

Mais la présence d'acide érucique à des taux non négligeables présente un inconvénient.

Les teneurs en acides gras sont cependant soumises à variations selon le degré de maturité de la graine, son origine géographique et génétique. C'est pourquoi les teneurs en acide γ -linoléique varient selon les auteurs de 17,5 à 25,6 %, celle de l'acide cis-linoléique de 32,1 à 42,4 %, l'origine botanique de l'huile étant le plus souvent la cause de ces variations.

L'étude de la composition stérolique de l'huile révèle l'originalité de l'huile de Bourrache par rapport aux autres sources végétales d'acide γ -linoléique, ce qui permet sa caractérisation.

La richesse en tocophérols et les proportions élevées en δ -tocophérol constituent également un caractère distinctif de l'huile permettant sa mise en évidence.

5 - CARACTERES PHYSICOCHIMIQUES DE L'HUILE (9) (49)

a) Indice de réfraction

Cet indice correspond au changement de direction d'une onde passant d'un milieu dans un autre. L'indice de réfraction de l'huile de Bourrache quelque soit la méthode d'extraction est voisin de 1,475 à 20°C.

b) Densité

Elle est égale au rapport de la masse d'un certain volume d'un corps à celle du même volume d'eau. Pour l'huile de Bourrache à 20°C = 0,890.

c) Indice d'iode

L'indice d'iode I_I est le nombre qui exprime en grammes la quantité d'halogène, calculée en iode, susceptible d'être fixée, dans les conditions précisées, par 100 g de substance ; pour l'huile de Bourrache : $I_I = 135$.

d) Indice d'acide

L'indice d'acide I_A est le nombre qui exprime en milligrammes, la quantité d'hydroxyde de potassium nécessaire à la neutralisation des acides libres présents dans 1 g de substance.

Pour l'huile de Bourrache, $I_A = 5$.

e) Indice de saponification

Pour l'huile de Bourrache, l'indice I_s déterminé par la méthode AFNOR est égal à 202.

f) Indice de peroxyde

L'indice de peroxyde I_p est le nombre qui exprime en milli-équivalents d'oxygène actif la quantité de peroxyde contenue dans 100 g de substance, déterminé par la méthode décrite dans la Pharmacopée :

- huile fraîchement extraite : $I_p = 6$
- huile conservée 1 an à + 4°C et à l'obscurité : $I_p = 95$.
- huile conservée 1 an à 22-23°C et à la lumière du jour :
 $I_p = 835$.

La mesure des indices de peroxyde montre que l'huile de Bourrache est facilement oxydable.

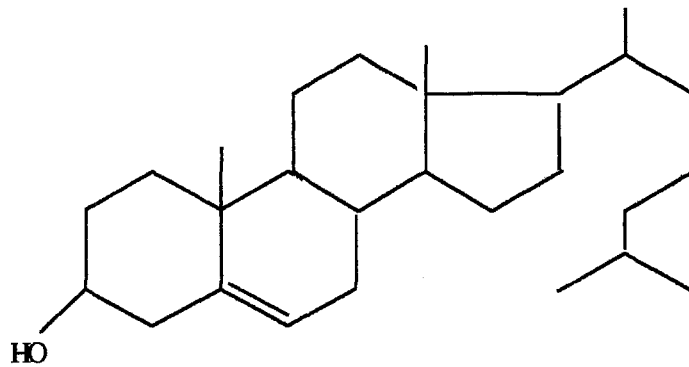
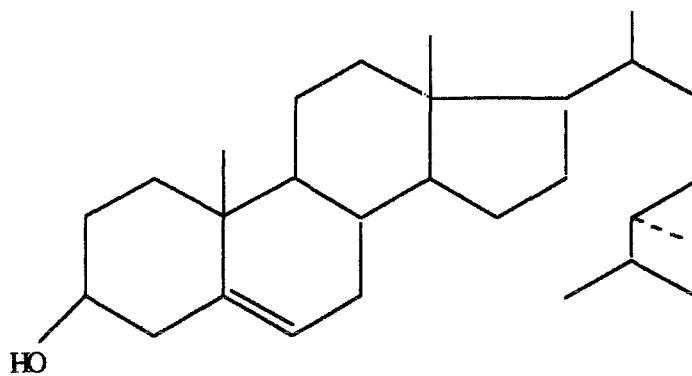
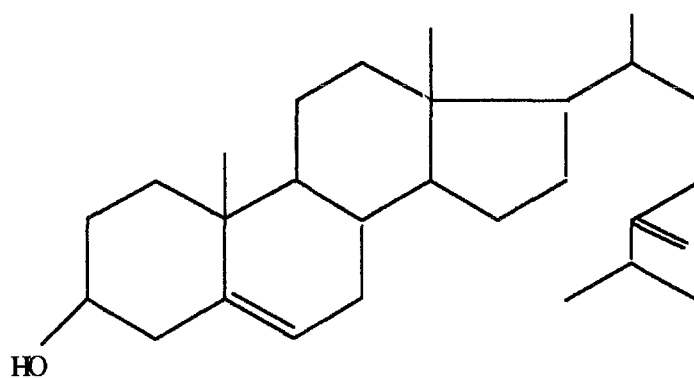
Il est de ce fait absolument recommandé de conserver l'huile au froid et à l'obscurité pour éviter toute altération.

Même si dans ces conditions l'indice de peroxyde augmente la composition en acides gras est peu modifiée au bout d'un an.

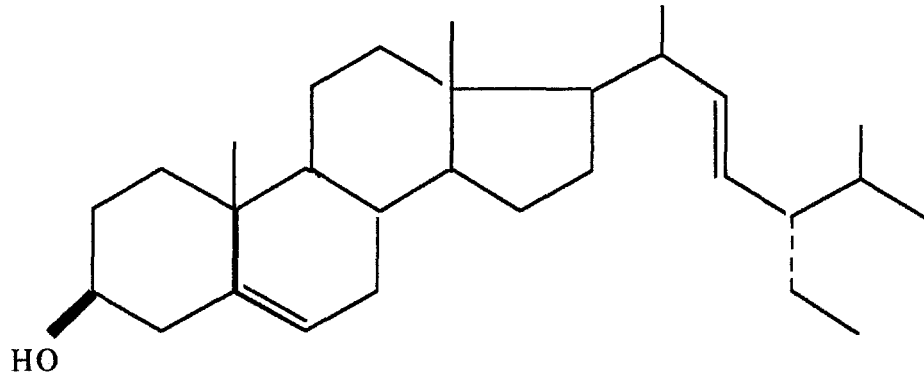
Par contre, si on la conserve sans précautions particulières, elle s'oxyde de manière très importante (odeur de rance, indice de peroxyde très élevé, début de polymérisation).

La chromatographie en phase gazeuse des esters méthyliques d'acides gras montre une baisse très importante des acides insaturés, principalement linoléique et γ -linoléique, dont la teneur est de l'ordre de 5 % dans ces conditions de conservation.

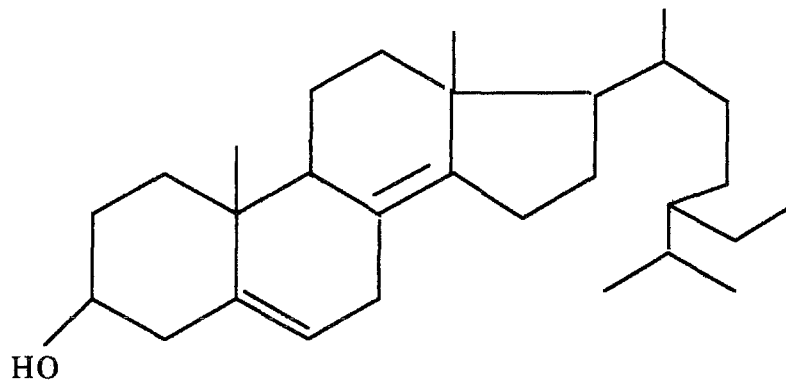
Les capsules et les gélules scellées sous azote sont une excellente forme galénique pour éviter cette peroxydation (9) (53).

Formules d'après DEVON (19)Cholestérol C₂₇H₄₆O :Campestérol C₂₈H₄₈O :Méthylène-24 Cholestérol C₂₈H₄₆O :

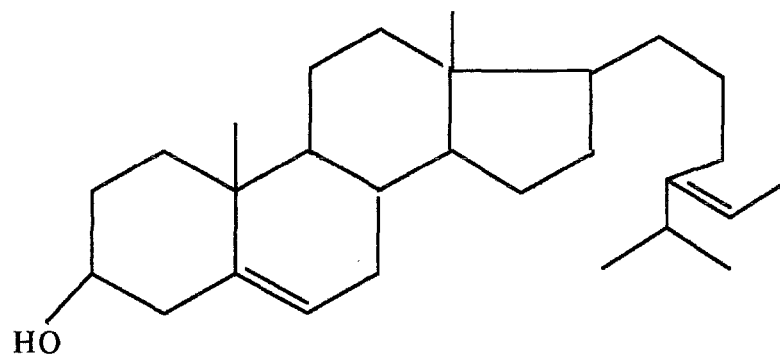
Stigmastérol C₂₉H₄₈O :



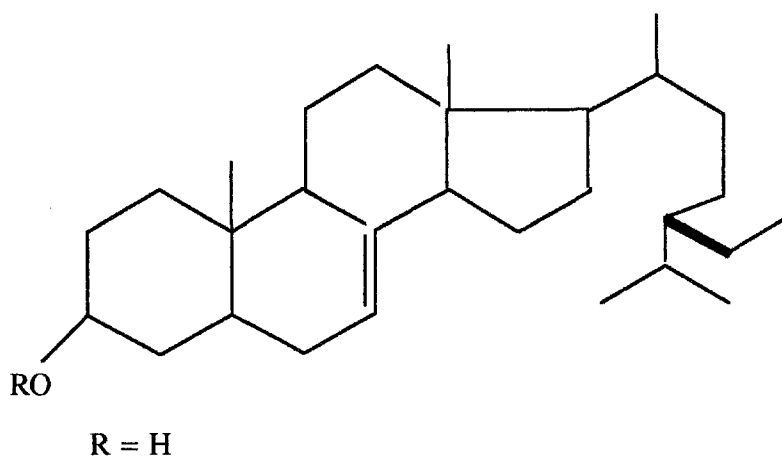
Sitostérol C₂₉H₄₈O :



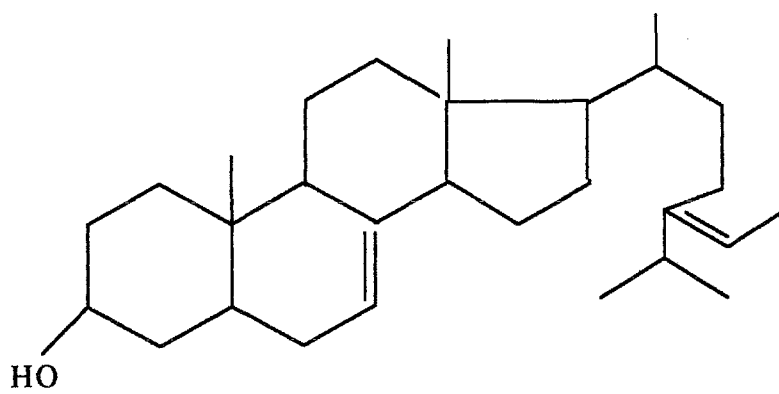
Δ^5 -Avénastérol C₂₉H₄₈O :



Δ^7 -Stigmastérol $C_{29}H_{50}O$:



Δ^7 -Avenastérol $C_{29}H_{48}O$:



PHARMACOLOGIE

III - PHARMACOLOGIE

1 - DEFINITION DES ACIDES GRAS (28)

Il s'agit d'acides carboxyliques aliphatiques, principaux constituants des huiles, graisses alimentaires et les graisses de dépôt chez l'homme et l'animal.

Ils sont présents sous trois formes :

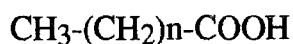
- principalement sous forme de triglycérides (esters d'acides gras et de glycérol) qui ont un rôle énergétique.
- sous forme de phospholipides qui ont un rôle structural plastique et physiologique au niveau des membranes cellulaires.
- à l'état libre, mais ils sont peu abondants sous cette forme.

Les acides gras contiennent un nombre pair de carbones disposés en chaîne droite plus ou moins longues. Cette chaîne peut être saturée (absence de double liaison) ou non saturée (présence d'une ou de plusieurs doubles liaisons).

2 - CLASSIFICATION (4)

a) Série des acides gras saturés

La série commence par l'acide butyrique en C₄.
Ces acides gras répondent à la formule :



A partir de C₈, les acides gras saturés sont solides à température ambiante et leur point de fusion augmente régulièrement avec la longueur de la chaîne grasse.

b) Série des acides gras non saturés

Ces acides gras diffèrent des précédents par la présence de doubles liaisons en nombre et en position variables sur la chaîne grasse.

Ils répondent à certains caractères fondamentaux :

- La présence d'une seule double liaison et à plus forte raison de plusieurs, abaissent considérablement le point de fusion : tous sont liquides à température ambiante.
 - Toute double liaison dans une chaîne grasse introduit une isomérisation géométrique, qui implique dans la cellule vivante, le choix entre l'isomère *cis* ou *trans*. Sauf très rares exceptions, l'isomère naturel est toujours *cis*.
 - Lorsque l'acide gras possède plusieurs doubles liaisons, celles-ci sont toujours séparées par un et un seul maillon $-\text{CH}_2-$.
 - Certaines acides gras polyinsaturés ne sont pas synthétisables par les cellules de l'homme et sont de ce fait indispensables et obligatoirement apportés par l'alimentation.
- Ils sont au nombre de 2 : l'acide *cis*-linoléique et l'acide α -linoléique.

3 - NOMENCLATURE (28)

Suivant la nomenclature la plus fréquemment utilisée, on nomme l'acide gras d'après l'hydrocarbure contenant le même nombre de carbone : le suffixe **-OIQUE** étant substitué à l'E final dans le nom de l'hydrocarbure. Ainsi les acides gras saturés se terminent par **-ANOIQUE** et les acides insaturés par **-ENOIQUE**.

La numération part du carbone du groupement carboxylique : le carbone n°1. Le carbone adjacent : n°2 est connu comme étant le carbone α .

Le carbone n°3 est le carbone β .

Le carbone méthylique terminal est connu sous le nom de carbone ω ou carbone n.

Divers conventions sont utilisées pour indiquer le nombre et la position des doubles liaisons exemples :

- $\Delta-9$ indique une double liaison entre les atomes 9 et 10 de l'acide gras.
- $w9$ indique une double liaison sur le neuvième carbone en comptant à partir du carbone w.

Exemple de l'acide γ -linoléique :

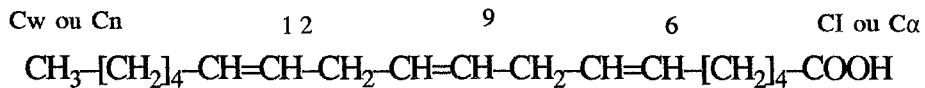
D'après les conventions les plus utilisées, on nomme l'acide γ -linoléique :

$C_{18} : 3(n-6,9,12)$.

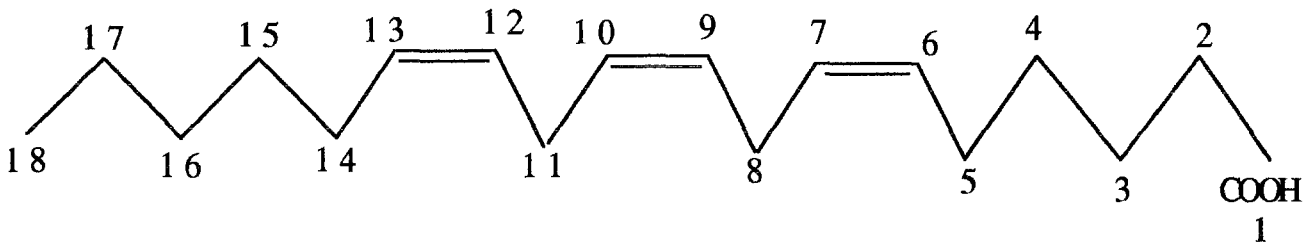
C_{18} indique 18 carbones au total.

$3(n-6,9,12)$ indique la présence de trois doubles liaisons situées entre C_6 et C_7 à partir du groupe méthyle, entre C_9 et C_{10} et entre C_{12} et C_{13} .

Deux types de représentations sont possibles :



ou bien :



Remarque :

L'acide γ -linoléique possède de nombreux isomères, en déplaçant le bloc des 3 doubles liaisons toujours séparées par un $-CH_2-$ vers l'extrémité carboxylique.

Par exemple : l'acide α -linoléique : $C_{18} : 3(n-3,6,9)$.

4 - LES ACIDES GRAS ESSENTIELS

a) Définition

BURR G.O. et BURR M.M. (9) ont mis en évidence en 1929 une diminution du taux de croissance et des anomalies cutanées chez des rats nourris par un régime purifié, dépourvu de tout lipide, mais non de vitamines A et D.

Poursuivant leurs travaux, ils ont montré que parmi les acides gras qui composent les graisses alimentaires, un groupe peut être mis à part on a qualifié ces acides gras, d'acides gras essentiels.

Les acides gras essentiels sont des acides gras dont l'organisme des animaux supérieurs ne peut réaliser la synthèse et dont l'absence conduit chez l'animal à des troubles divers.

Les eicosanoïdes (prostaglandines, leucotriènes et thromboxanes) sont des substances physiologiquement et pharmacologiquement actives qui dérivent des acides gras.

Les acides gras essentiels participent à l'édification de divers structures cellulaires et assurent le maintien de l'intégrité structurale de la membrane mitochondriale.

Dans les déficiences en acides gras essentiels, les acides polyenoïques non essentiels de la série w_9 remplacent les acides gras essentiels dans les phospholipides et autres lipides complexes des membranes.

Il existe des tests parfaitement codifiés permettant de reconnaître le caractère essentiel des acides gras :

- test de THOMASSON basé sur les troubles du métabolisme de l'eau provoqués par la carence.
- test de croissance : il existe une relation linéaire entre le gain de poids des animaux et le logarithme de la dose d'acides gras essentiels administrée au cours d'un régime entièrement carencé par ailleurs.

b) Classification (7) (38)

On distingue deux familles d'acides gras essentiels :

- la famille de l'acide cis-linoléique .

L'acide cis-linoléique est le chef de file de la série des acides gras essentiels en w_6 c'est-à-dire des acides gras polyinsaturés dont la première double liaison est située entre C_6 et C_7 .

Les animaux et l'homme sont incapables de désaturer en position w_6 donc ne peuvent synthétiser ces acides gras essentiels, c'est pourquoi la ration alimentaire doit en contenir en quantité suffisante.

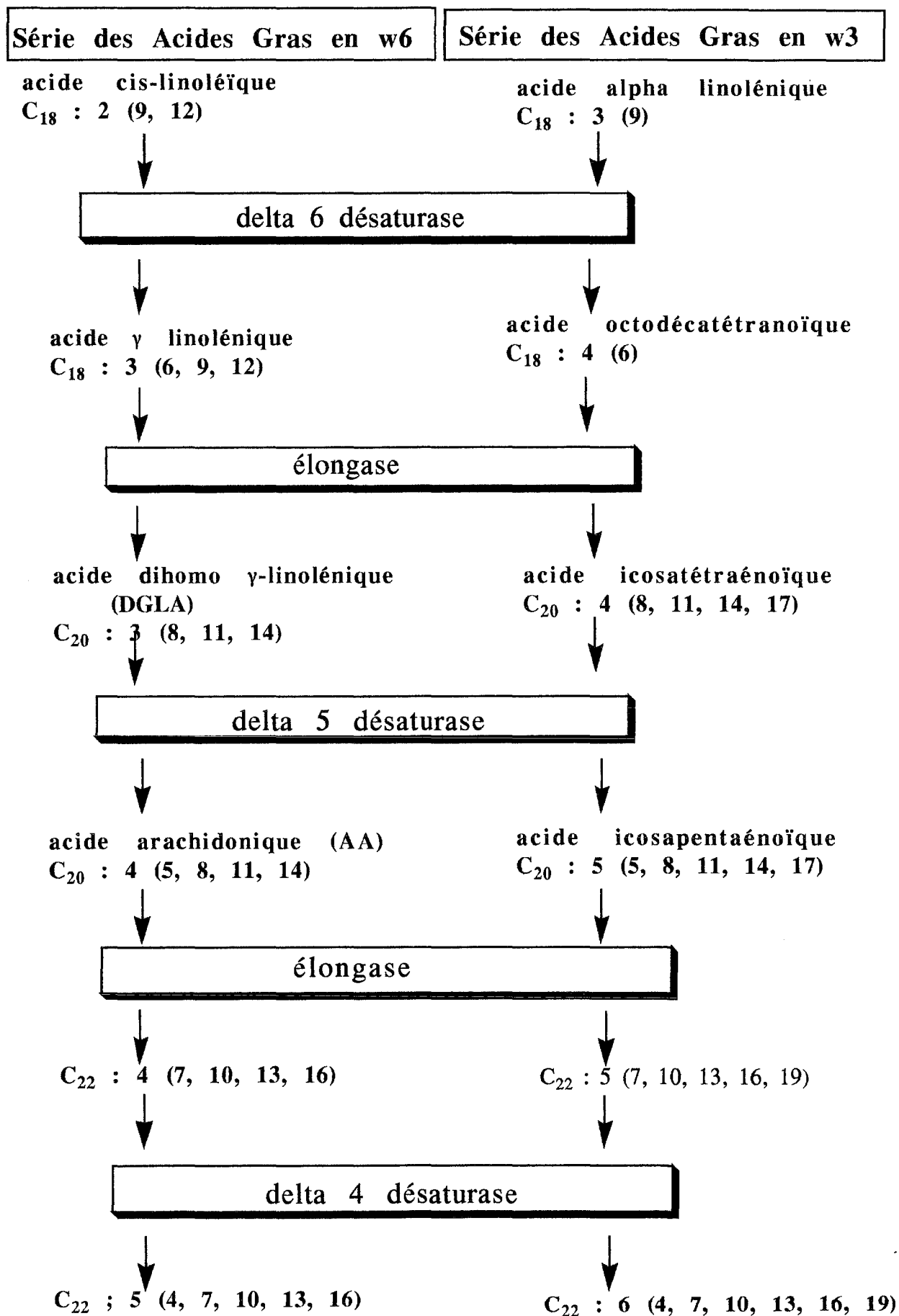
L'acide γ -linoléique fait partie de cette famille.

Il faut noter que chez les mammifères toutes les doubles liaisons présentes dans les acides gras insaturés naturels sont de configuration cis.

- La famille de l'acide α -linoléinique.

L'acide α -linoléinique est le chef de file de la série des acides gras en w_3 , c'est-à-dire que la première double liaison se trouve entre le C₃ et C₄.

Tableau I (2)



c) Métabolisme (28) (56)

La synthèse des acides gras monoinsaturés se réalise dans plusieurs tissus à partir d'acides gras saturés.

La première double liaison introduite l'est presque toujours à la position $\Delta 9$ grâce, à un système enzymatique présent dans le réticulum endo-plasmique: la $\Delta 9$ désaturase.

Chez les animaux, des doubles liaisons additionnelles peuvent être introduites entre la double liaison existante et le groupe carboxyle, chaque double liaison doit être séparée d'une autre par un groupement méthylène.

Ainsi, parce qu'il possèdent une $\Delta 9$ désaturase, les animaux et l'homme peuvent synthétiser complètement la série w_9 des acides gras insaturés en combinant élongations et désaturations de la chaîne, mais ils sont incapables de synthétiser de novo la série w_6 et la série w_3 parce qu'ils n'ont pas les désaturase requises.

Voilà donc pourquoi il est nécessaire d'apporter dans la ration alimentaire au moins les acides cis-linoléique et α -linoléique, pour permettre par l'intermédiaire des enzymes (désaturases et élongases) la synthèse des autres membres des séries w_6 et w_3 des acides gras insaturés.

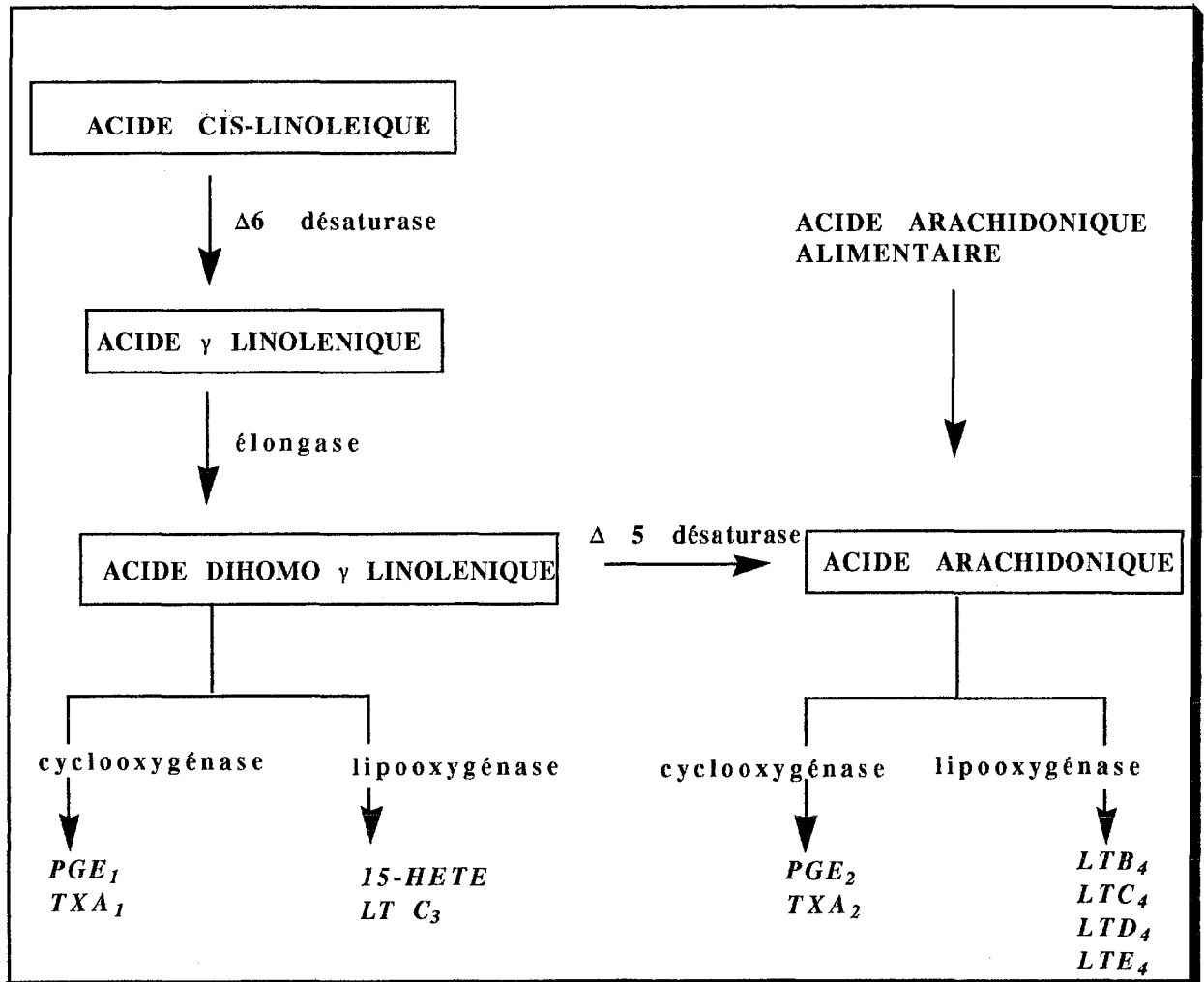
Il est important de noter que les deux familles d'acides gras ne sont pas interchangeables même si les enzymes responsables des métabolismes des acides gras essentiels des deux familles sont les mêmes (Tableau I).

Ces enzymes, élongases et désaturases sont localisées dans le réticulum endoplasmique des cellules de tous les tissus, principalement le foie.

* Les eicosanoïdes

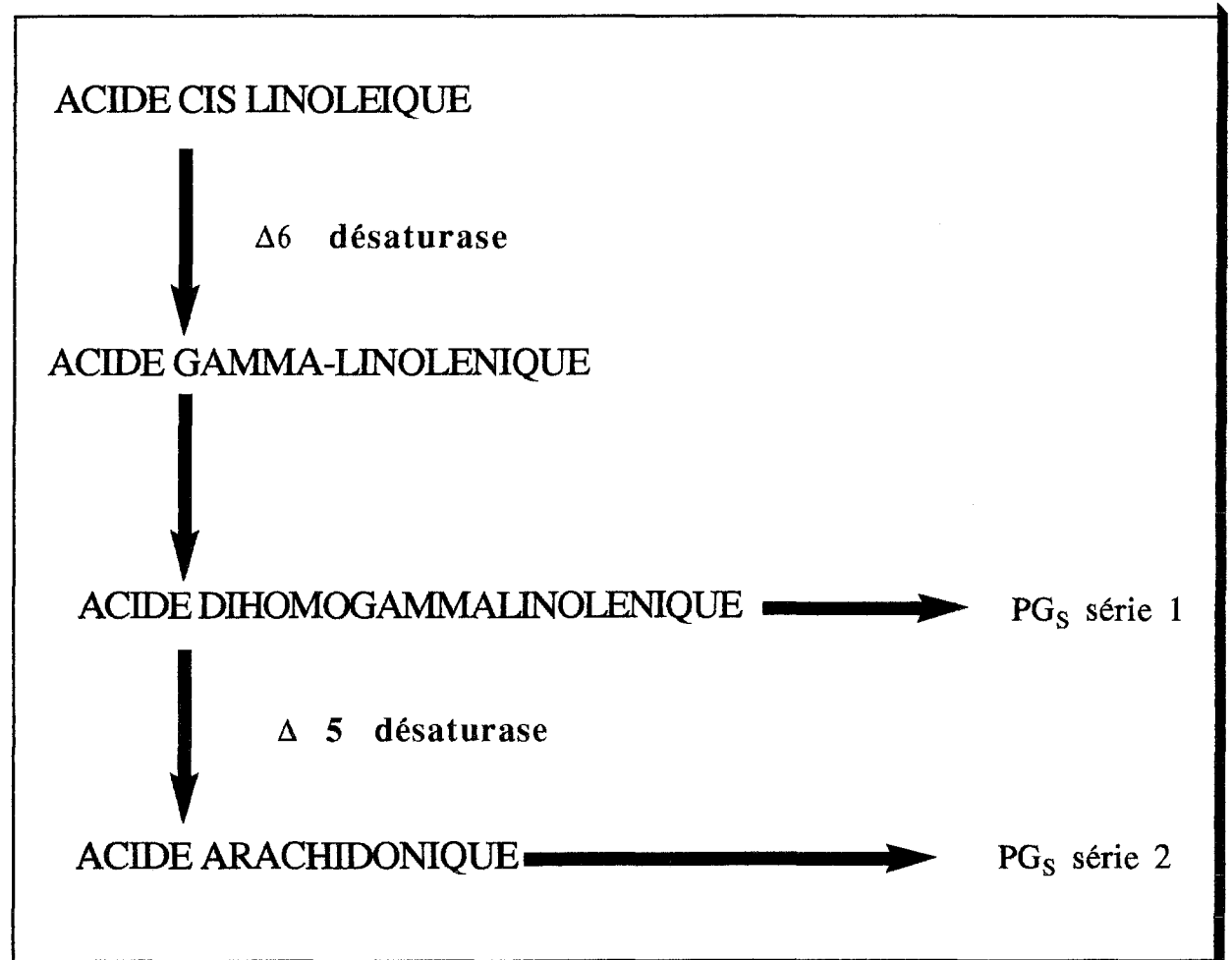
Les prostaglandines et les leucotriènes sont des substances de type eicosanoïde, à 20 atomes de carbone, qui jouent le rôle de régulateurs cellulaires en des sites d'action multiples.

Synthétisées à partir des acides gras essentiels, elles sont constituées de séries et de familles d'activité différente.

Tableau II: Métabolisme ds acides gras en w6

Présents à tous les niveaux de l'organisme en quantités très faibles, les eicosanoïdes exercent des effets métaboliques puissants qui participent à l'équilibre biologique avant d'être rapidement transformés en produits de dégradation.

Dans la série des acides gras en w6, on peut considérer deux voies métaboliques bien distinctes à partir de l'acide cis-linoléique, qui conduisent chacune à la formation de différents eicosanoïdes (Tableau III) :

Tableau III: Schéma du métabolisme des acides gras en w6

- La voie faisant intervenir l'acide dihomo-γ-linolénique qui aboutit à la formation des prostaglandines de la série E1 (PGE₁) qui ont montré depuis longtemps leur effet puissant antiinflammatoire antihypertensif, anti-agrégant..

- La voie faisant intervenir l'acide arachidonique, qui conduit à la synthèse de nombreux dérivés dont certains jouent un rôle important dans le processus inflammatoire, en particulier les PGE₂.

Chez l'homme adulte, l'apport en acides gras essentiels est assuré par l'alimentation quotidienne : les huiles végétales apportant l'acide cis-linoléique et les tissus animaux (viande, foie de veau, oeufs) l'acide arachidonique .

Dans nos pays occidentaux, où la consommation de viande est importante, la voie de l'acide arachidonique est très sollicitée, alors que celle de l'acide dihomo- γ -linoléique l'est souvent moins.

Chez certaines personnes, la transformation de l'acide cis-linoléique en acide γ -linoléique n'est plus assurée, car le $\Delta 6$ désaturation est déprimée (voir plus loin)..

Il se produit alors un blocage de la synthèse de l'acide dihomo- γ -linoléique, précurseur des PGE_1 , alors que l'acide arachidonique, apporté par l'alimentation continue à être transformé en PGE_2 . On aboutit alors à un déséquilibre du rapport $\frac{PGE_1}{PGE_2}$ que l'on peut mettre en cause dans différentes pathologies, en particulier dans le développement de thromboses.

Deux enzymes désaturases jouent un rôle fondamental dans l'équilibre de ce rapport :

* Les désaturases

- La $\Delta 6$ désaturase : (33) (57) (58) (42)

Cette enzyme permet la conversion de l'acide cis-linoléique apporté par l'alimentation en acide γ -linoléique.

La $\Delta 6$ désaturase constitue une étape limitante dans le métabolisme des acides gras essentiels car son activité peut être modifiée par de nombreux facteurs.

L'activité de la $\Delta 6$ désaturase a été très étudiée chez le rat.

Ainsi ULMANN (58) montre que l'activité de la $\Delta 6$ désaturase varie avec l'âge du rat, elle serait très importante entre 3 et 6 mois.

Chez l'homme, on observe une diminution de l'activité de la $\Delta 6$ désaturase au cours du vieillissement.

Des variations saisonnières ont été mise en évidence dans l'activité de la $\Delta 6$ désaturase (généralement plus active l'hiver).

On considère que l'activité de la $\Delta 6$ désaturase est diminuée dans les situations suivantes :

- vieillesse
- diabète
- cirrhose alcoolique
- stress
- jeûn
- alimentation très pauvre en protéines
- consommation de graisses saturées
- consommation d'acides gras de configuration trans.

L'enzyme requiert pour son fonctionnement normal le zinc et le magnésium. Lorsque l'un de ces facteurs est déficient, l'activité de l'enzyme peut être réduite.

A l'inverse l'insuline et les régimes hyperprotidiques vont majorer l'activité de cette enzyme (44).

Tous les facteurs réduisant l'activité de l'enzyme vont influencer la disponibilité des acides gras essentiels dans l'organisme.

Lorsque l'enzyme est défaillante, même une surcharge alimentaire en acide cis-linoléique ne permettrait pas le déroulement des réactions aboutissant aux PGE₁.

La seule solution pour rétablir la chaîne métabolique est de contourner l'étape critique, en apportant les acides gras supérieures : l'acide γ -linoléique ou l'acide dihomog γ -linoléique.

Ces acides gras se trouvant en très faibles quantités dans l'alimentation, une supplémentation spécifique est donc nécessaire. Une supplémentation en huile de Bourrache fait partie des solutions puisqu'elle apporte l'acide γ -linoléique.

- La $\Delta 5$ désaturase

Cette enzyme contrôle la conversion de l'acide dihomog γ -linoléique en acide arachidonique.

L'activité de la désaturase est très variable selon les espèces.

Alors que l'enzyme est très active chez le rat, elle est absente chez le chat (56).

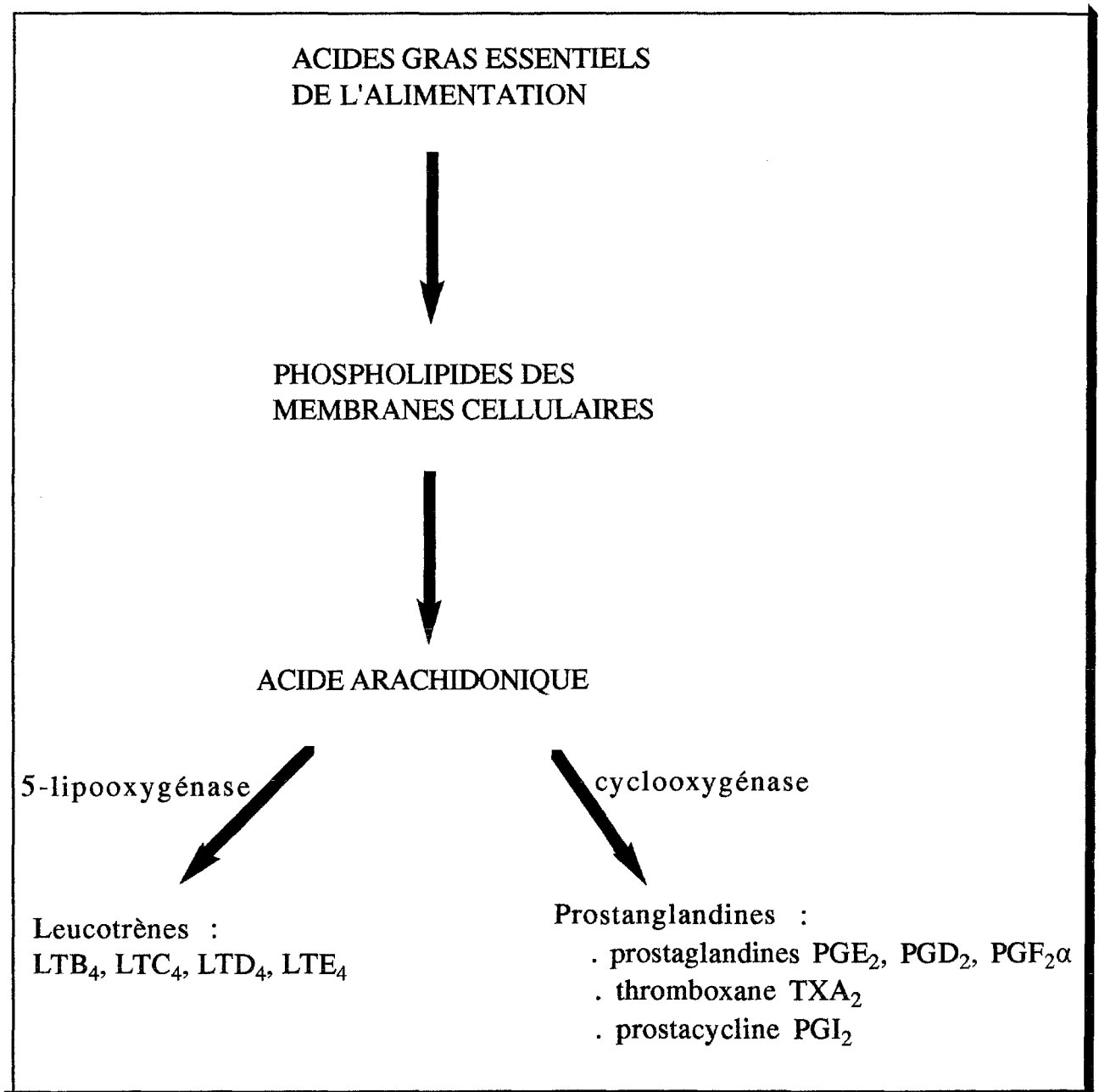
Chez l'homme, la $\Delta 5$ désaturase est très peu active.

On peut considérer dû fait de la faiblesse d'activité de la $\Delta 5$ désaturase humaine, que la production des prostaglandines des séries 1 et 2 est très influencée par le régime alimentaire. Ainsi les régimes riches en acide cis-linoléique conduisent préférentiellement aux PGE_1 alors qu'une alimentation carnée produit surtout des PGE_2 .

L'équilibre du rapport $\frac{PGE_1}{PGE_2}$ repose sur une alimentation diversifiée (57).

Mais chez certaines personnes la production de PGE_1 ne peut être assurée correctement malgré une diversité alimentaire. Chez ces personnes une supplémentation diététique spécifique est nécessaire.

Tableau IV : Synthèse des eicosanoïdes à partir des acides gras en $\omega 6$ d'après CARRON (8).



**UTILISATIONS ET
PERSPECTIVES**

IV - UTILISATIONS ET PERSPECTIVES D'UTILISATION DE L'HUILE DE BOURRACHE

A - L'ACIDE γ -LINOLENIQUE EN DERMATOLOGIE

INTRODUCTION

La peau, de part les fonctions essentielles qu'elle exerce (protection, thermorégulation...) est un organe d'importance vitale. Elle comporte trois structures principales :

- l'épiderme
- le derme
- l'hypoderme

Le maintien de l'intégrité de chacun des constituants de la peau est capital, toute altération modifie ses qualités et ses fonctions.

Les acides gras essentiels ont, au niveau de la peau un double rôle, structural d'une part puisqu'ils sont des constituants des lipides membranaires et fonctionnels d'autre part en participant au fonctionnement des lipoprotéines et à la synthèse des eicosanoïdes (44).

Dans la peau, le métabolisme des acides gras essentiels est très limité car l'épiderme ne contient ni $\Delta 6$ désaturase, ni $\Delta 5$ désaturase.

Par ailleurs dû fait du turn-over épidermique, les capacités de stockage des acides gras essentiels sont extrêmement limitées. En conséquence, l'épiderme est directement dépendant de la synthèse hépatique des acides gras et de l'acheminement des acides gras essentiels par voie sanguine jusqu'à la peau (44).

A.1 - Sécheresse cutanée - vieillissement cutané

Le vieillissement cutané est un phénomène qui, de nos jours préoccupe beaucoup l'industrie cosmétique, qui s'est fixé comme objectif de prévenir et de ralentir le vieillissement.

Physiologiquement une peau qui vieillit se traduit par une surface sèche, une diminution de l'hydratation et de la teneur en lipides. Les structures du derme s'altèrent et s'effondrent, les propriétés biomécaniques et l'élasticité diminuent.

Le degré d'hydratation de la couche cornée de l'épiderme et sa souplesse sont en partie assurée par l'existence au niveau des fibres et des

cellules à kératine du NMF (Natural Moistering Factor) possédant un fort pouvoir hygroscopique. Avec l'âge, il se produirait une fuite du NMF liée à une altération de certains acides gras (50).

Si le vieillissement cutané est un phénomène physiologique contre lequel on ne peut s'opposer, il existe des moyens luttant contre la sécheresse cutanée qui permettent d'obtenir un ralentissement de son apparition.

G.O. BURR et M. BURR (7) montrent chez des animaux carencés en acides gras essentiels que les premières manifestations de la carence s'expriment au niveau cutané avec des déperditions hydriques importantes, une perte de la souplesse et de l'élasticité de la peau, une xérodémie et une desquamation exagérée.

On observe parfois un retard de cicatrisation, un purpura par fragilité capillaire et des cas d'alopecie tardive (44) (48).

Les mêmes symptômes sont observés chez des sujets soumis à une alimentation parentérale prolongée lipidoprive ou chez des opérés ayant subi une résection importante du grêle (48).

WIESE signale chez des enfants dont le régime lacté contient moins de 0,1 % d'acide cis-linoléique des altérations cutanées avec un épiderme épaissi et parakératosique (44).

Des troubles de même nature sont observés chez des nourrissons alimentés au seul lait de vache demi-écrémé, dont les teneurs en acides gras sont très inférieures à celles du lait de femme (0,5 % contre 5 %) (48).

G.O. BURR et M. BURR (7) montraient dès 1929 que, ces phénomènes sont réversibles et disparaissent rapidement dès la réintroduction d'acides gras essentiels dans l'alimentation, en particulier l'acide cis-linoléique, chef de file des acides gras en w6.

Or, nous l'avons vu précédemment, dû fait des conditions d'activité limitante de la $\Delta 6$ désaturase, l'apport d'acide γ -linoléique est souvent plus avantageux que celui d'acide cis-linoléique, permettant un shunt de l'enzyme défaillante.

La réintroduction des acides gras en w6 par l'acide γ -linoléique peut se faire :

- voie parentérale ou orale :

L'apport d'acide γ -linoléique chez des animaux d'expérience et des humains carencés, efface le trouble de kératinisation, diminue la perte d'eau trans-épidermique et ramène à la normale les taux sériques des acides gras en w6.

- voie percutanée

L'absorption percutanée d'acide γ -linoléique a été démontrée par COSTEDOAT (15) *in vivo* sur des peaux de rats et de peaux humaines.

COSTEDOAT montre que l'absorption est plus importante chez les rats carencés en acides gras essentiels que chez rats non carencés. Les données pharmacocinétiques obtenues par COSTEDOAT apportent une justification à l'utilisation par voie percutanée de l'acide γ -linoléique en thérapeutique et en cosmétologie.

Si on compare les effets réparateurs de différentes huiles végétales sur les peaux de sujets carencés en acides gras essentiels, on constate que les applications d'huiles pauvres en acides gras en w6 (exemple : l'huile d'olive avec 4 % de linoléate) n'améliorent pas une peau squameuse de carence alors que l'utilisation d'une huile de tournesol (61,5 % de linoéate et 1 % de linoléate) diminue la perte d'eau cutanée et restaure en une semaine l'épiderme.

L'huile de Bourrache dû fait de sa teneur exceptionnelle en acide γ -linoléique est proposée dans la sécheresse cutanée et la lutte contre l'apparition du vieillissement. Elle est proposée selon le laboratoire sous forme de gélules destinées à la voie orale (ARKOPHARMA, GAMALINE....) ou sous forme de préparations cosmétiques à base d'huile (savons, lait, crème.....).

L'huile de Bourrache est également conseillée dans les troubles des phanères.

A-2 - Dermatite atopique

La dermatite atopique ou eczéma constitutionnel est une affection très fréquemment rencontrée en dermatologie pédiatrique, associant des lésions d'eczéma et un contexte héréditaire particulier dit "atopique".

Bien que la dermatite atopique ne soit pas une maladia grave, elle peut considérablement gêner l'enfant dans sa vie quotidienne.

Les tentatives thérapeutiques de l'eczéma atopique sont très décevantes et restent limitées aux traitements symptomatiques lors des poussées.

En 1933, il avait été rapportée chez des enfants souffrant d'eczéma atopique des taux sanguins en acides gras insaturés particulièrement bas. Différents travaux avaient décrits des résultats thérapeutiques encou-

rageants lors de suppléments en certains acides gras chez ces enfants (7).

HANSEN constate que les patients atopiques sont améliorés par l'absorption de grandes quantités d'acide cis-linoléique, les taux sériques de cet acide gras se normalisent alors que celui de l'acide arachidonique reste bas, ce qui laissait déjà présager un déficit de la $\Delta 6$ désaturase (54).

En 1955, un essai avait montré les effets bénéfiques d'une dose quotidienne par voie orale d'acide cis-linoléique et γ -linoléique.

Les résultats pourtant encourageants de ces travaux sont par la suite tombés dans l'oubli lors de l'essor des stéroïdes anti-inflammatoires qui ont révolutionnés le traitement de la dermatite atopique.

Cependant, récemment des travaux ont confirmé le réel intérêt de certains acides gras polyinsaturés dans le traitement de l'atopie.

Ainsi, LOVEL (38) a étudié sur 17 enfants et 15 adultes souffrants d'eczéma depuis au moins 6 mois, le bénéfice apporté par une supplémentation de 500 mg d'huile d'onagre (soit 45 mg d'acide γ -linoléique) sur l'évolution de leur eczéma.

L'étude est conduite en double aveugle, les témoins recevant de l'huile de paraffine.

Il apparaît, à l'issue de l'expérimentation une amélioration modeste mais significative de l'eczéma des patients ayant reçu 45 mg d'acide γ -linoléique quotidiennement .

L'étude de P. MARTIN-PRIVAT, réalisée sur 100 nourrissons démontre l'intérêt de l'acide γ -linoléique dans l'atopie.

Chaque nourrisson reçoit 0,308 ml d'huile de Bourrache, deux fois par jour pendant 1 mois.

Au terme de l'expérimentation P. MARTIN-PRIVAT enregistre plus de 80 % de résultats très positifs, 15 % de résultats moyens et 5 % d'échecs (59).

Le NIOLEOL^R crème dermatologique dosée à 10 % d'huile d'onagre a montré que son utilisation diminue les démangeaisons et restaure la barrière cutanée des peaux atopiques.

Il a été prouvé que la crème permettrait d'espacer les crises d'eczéma. Son efficacité est liée à sa teneur élevée en acide γ -linoléique.

On sait maintenant que chez les atopiques, la sécheresse cutanée est en liaison avec une activité enzymatique réduite de la désaturation en $\Delta 6$.

Des dosages récents chez l'atopique ont pu confirmer cette hypothèse (44). A partir de ce déficit en $\Delta 6$ désaturase, la cascade physiopathologique serait la suivante :

- diminution de la production de l'acide dihomog- γ -linoléique
- déficit de synthèse de PGE₁
- réduction de la production d'AMP cyclique → augmentation de la dégranulation des mastocytes et des basophiles (42).

La baisse de production de PGE₁ serait au centre des mécanismes physiopathologiques de l'eczéma atopique.

Sur la base de ces hypothèses pathogéniques, différents essais thérapeutiques ont été entrepris en apportant les acides gras essentiels situés en aval du blocage enzymatique.

En 1981, BURTON montre au cours d'une étude en double aveugle, avec cross-over, la supériorité d'une supplémentation orale en acide γ -linoléique et dihomog- γ -linoléique par rapport au placebo (38).

Ainsi, un apport quotidien par voie orale d'acide γ -linoléique pourrait constituer un traitement utile et bien toléré de la dermatite atopique.

Il pourrait être intéressant de la proposer en période néo-natale puisque l'anomalie en acides gras essentiels présente dès la naissance, prédisposerait à la sensibilisation du système immunitaire à différents antigènes.

L'utilisation de l'huile de Bourrache dans l'atopie est préconisée par voie orale mais aussi par application des préparations cosmétiques à base d'huile de Bourrache directement sur la peau.

A-3 - Psoriasis

Le psoriasis est une dermatose érythémato-squameuse d'évolution chronique, bénigne, elle est cependant très gênante.

Plus d'un million de patients en France en sont atteints.

Elle a longtemps été considérée comme l'exemple même de l'échec thérapeutique.

La plupart des grands traitements antipsoriasiques joue à la fois sur la composante antiinflammatoire et sur la composante proliférante de la maladie.

S'il n'existe pas encore de traitement qui soit à la fois parfaitement efficace, commode et sans effets secondaires, les associations et les successions de traitements permettent actuellement un meilleur confort pour le malade.

Intriguée par la quasi inexistence de psoriasis dans les populations Esquimaux, grands consommateurs de poissons, une équipe a montré que l'administration de certains acides gras essentiels pouvait interférer avec le métabolisme des PG et moduler la production de LTB₄ proinflammatoires, ces

constatations ont permis d'expliquer les améliorations cliniques des lésions psoriasiques de patients recevant de l'huile de poisson quotidiennement par voie orale (30).

La lésion psoriasique se caractérise par l'accumulation de polynucléaires neutrophiles et de LTB₄ proinflammatoires.

En bloquant expérimentalement la production de LTB₄ par le benoxaprofen (inhibiteur de la 5-lipoxygénase) localement, on obtient une amélioration de l'aspect inflammatoire du psoriasis. Ce qui suggère la participation étroite des LTB₄ dans la pathologie de la maladie (61).

ZIBOH (61) montre que la production de LTB₄ par la production de LTB₄ par les polynucléaires neutrophiles peut être fortement diminuée chez des adultes sains supplémentés pendant 4 semaines par de l'huile de Bourrache (à la dose de 0,48 g d'acide γ -linoléique/jour).

ZIBOH observe qu'il existe une relation entre la quantité d'acide γ -linoléique ingérée et le degré de suppression des LTB₄ produits par les polynucléaires neutrophiles.

La réduction de production des LTB₄ serait le résultat de l'inhibition de la 5-lipoxygénase.

Outre, la réduction de la production des dérivés inflammatoires, un apport en acide γ -linoléique produit une augmentation des concentrations tissulaires de PGE1 connues pour ses propriétés antiinflammatoires (42) (43) (51) (61).

ZIBOH (61) et MILLER (42) suggèrent au vu de leurs résultats qu'un apport en acide γ -linoléique pourrait agir comme modulateur de l'inflammation et pourrait apporter un véritable bénéfice aux patients souffrant de psoriasis.

Malheureusement les études sur l'acide γ -linoléique et le psoriasis sont trop peu nombreux pour affirmer le véritable bénéfice thérapeutique de l'acide gras.

Il est encore difficile d'apprécier l'impact exact des acides gras essentiels en $\omega 6$ dans le psoriasis et des études en double aveugle devront préciser les taux de réponse, les schémas thérapeutiques et les possibilités d'association avec les autres traitements du psoriasis.

Il est possible également que des suppléments combinant des acides gras essentiels : n-3 et n-6 donnent des résultats intéressants puisque une étude récente montre 60 % d'amélioration avec une telle association, et la tolérance à court terme apparaît excellente (30).

B - L'ACIDE γ -LINOLENIQUE ET LA PREVENTION DES MALADIES CARDIO-VASCULAIRES

INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires constituent dans nos pays industrialisés un véritable fléau.

En 1986, les affections cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité en France avec 35,9 % des causes de décès.

Aux USA, la mortalité par insuffisance coronaire est en nette déclin depuis le milieu des années 60.

Si ce résultat doit être attribué aux changements du mode de vie et aux efforts de santé, une des grandes causes de ce déclin est l'augmentation de la consommation d'acides gras polyinsaturés (35) (36).

On sait depuis longtemps que la consommation de graisses saturées est étroitement liée à la maladie coronarienne.

La cause de l'athérosclérose est mal connue mais on sait que de nombreux facteurs contribuent à augmenter le risque en particulier l'intoxication tabagique, l'hypertension artérielle, mais surtout l'hypercholestérolémie.

L'une des complications de l'athérosclérose est la thrombose artérielle.

Sur la base de nombreux travaux on peut raisonnablement penser que la consommation quotidienne d'huiles riches en acides gras en w6 en particulier en acide γ -linoléni- que, présente un intérêt dans la lutte contre le risque athéroscléroseux.

B-1. L'acide γ -linoléni- que et cholestérolémie

Le cholestérol total plasmatique est le meilleur prédicteur du risque de la maladie cardiaque coronarienne dans une population.

On peut améliorer cette valeur prédictive en considérant le rapport $\frac{LDL}{HDL}$.

Plus ce rapport est élevé et plus le risque athéromateux est important.

(LDL = low density lipoproteins cholesterol.) - (HDL = high).

YARI (60) démontre que le taux de cholestérol total sérique est proportionnel au risque de décès par insuffisance coronarienne.

Plusieurs études réalisées chez l'homme et chez l'animal ont montré que la consommation de graisses saturées ou polyinsaturées avait des effets très différents sur les taux plasmatiques de cholestérol total.

Il est montré qu'un apport excessif en acides gras saturés était étroitement lié à un excès de cholestérol sur les parois vasculaires.

KEYS (38) montre qu'une augmentation de la consommation d'acides gras polyinsaturés égale à 1 % de la totalité des calories ingérées, pouvait produire une chute du taux de cholestérol total sérique de près de 1,31 mg pour 100 ml.

BECKER (38) en comparant trois régimes d'acides gras polyinsaturés différents, montre que le meilleur rapport d'athérogénéicité $\frac{LDL}{HDL}$ est obtenu avec les acides gras polyinsaturés en w6.

HORROBIN (33) a réalisé une étude sur 84 patients dont certains souffraient d'hypercholestérolémie (de 5 mmol/l à plus de 8 mmol/l) et d'autres pas (moins de 5 mmol/l), dans le but d'étudier les conséquences d'une supplémentation orale quotidienne en acide γ -linoléinique sur leur cholestérolémie.

L'étude est réalisée en double aveugle avec placebos.

Les taux sériques de cholestérol total sont mesurés avant, pendant et à la fin de l'étude.

Il apparaît des modifications significatives des taux sanguins de cholestérol chez les patients recevant l'acide γ -linoléinique par rapport aux placebos.

HORROBIN observe un abaissement des taux sériques de cholestérol chez les patients recevant l'acide γ -linoléinique, mais uniquement chez ceux dont le taux initial dépassait 5 mmol/l.

L'étude montre que l'effet est dose-dépendant, les modifications sont d'autant plus importantes que les doses ingérées étaient élevées.

Chez 54 patients, les taux de HDL et LDL ont été mesurés séparément. Les résultats montrent que l'activité hypocholestérolémiant de l'acide γ -linoléinique se porte uniquement sur la fraction des LDL, alors qu'aucun effet sur les HDL n'est observé.

Ceci conduit à un abaissement souhaitable du rapport $\frac{LDL}{HDL}$, même si le taux sérique des lipoprotéines HDL n'est pas augmenté, l'acide γ -linoléinique constitue un moyen efficace pour abaisser le taux de cholestérol total.

Cependant CHANTREUIL (10) montre que l'apport oral d'acide γ -linoléinique doit être très important pour obtenir ce résultat.

D'après les travaux de CHANTREUIL (10) 2 grammes quotidiens par voie orale serait nécessaire, les doses inférieures n'ayant donné aucun résultat favorable.

D'après HORROBIN (33) l'acide γ -linoléique aurait un pouvoir hypocholestérolémiant 170 fois plus important que l'acide cis-linoléique dans le groupe de patients dont les taux sériques se situent entre 5 et 8 mmol/l. Mais lorsque les taux sériques de cholestérol total initiaux sont supérieurs à 8 mmol/l, l'acide γ -linoléique aurait un effet 700 fois plus puissant que celui de l'acide cis-linoléique.

L'apport oral quotidien d'acides gras en w6, et plus particulièrement d'acide γ -linoléique semble être un moyen efficace pour abaisser des taux de cholestérol totaux élevés mais l'apport d'acide γ -linoléique doit être très important pour être efficace, ce qui limite son intérêt.

B-2. GLA et Hypertension

En France, les médicaments de l'hypertension artérielle constituent le premier poste de dépense en produits pharmaceutiques de l'Assurance maladie.

L'hypertension artérielle peut être aggravée ou induite par un certain nombre de facteurs diététiques ou médicamenteux, en particulier la surcharge pondérale, la surconsommation de chlorure de sodium, le tabac, les antiinflammatoires non stéroïdiens, la pilule, les anorexigènes.

Des études réalisées chez l'homme et chez l'animal ont suggéré qu'une supplémentation diététique en acide γ -linoléique associé à l'acide eicosapentaénoïque (présent dans l'huile de poisson) pouvait réduire sensiblement la pression artérielle chez des individus hypertendus (36).

L'association des deux acides gras serait capable d'atténuer la réponse tensionnelle aux stimuli aigus ou chroniques tels que surcharge sodée, stress.

Une étude a montré que l'atténuation de la réponse tensionnelle à un stress de 4 semaines chez l'animal (provoqué par un isolement social) est accompagné d'une réduction de la fréquence cardiaque et du taux plasmatique circulant de noradrénaline (33).

Chez l'homme, une étude a prouvé que le taux d'acide linoléique du tissu adipeux est inversement proportionnel au niveau de la pression sanguine, ce qui suggère qu'une carence en acides gras essentiels pourrait être en cause dans le développement de l'hypertension (13).

MILLER (41) montre sur des sujets en bonne santé, normotendus que la réponse à un test de pression est différente chez les sujets qui reçoivent dans leur alimentation habituelle un apport d'acide γ -linoléique. Les réponses de vasodilatation et de vasoconstriction sont nettement diminuées ainsi que les taux de noradrénaline plasmatique circulant. D'après MILLER, l'apport d'acide γ -linoléique aurait la capacité de modifier la sensibilité du baroréflexe.

On sait depuis longtemps, par des expérimentations animales et humaines que les PGE₁ possèdent une activité antihypertensive. Leur utilisation en clinique dans l'hypertension n'est pas possible actuellement, leur dégradation étant trop importante et trop rapide, de plus, les effets secondaires sont importants : fortes douleurs abdominales et nausées. Ces constatations ont conduit à l'étude des effets produits par un apport alimentaire en acide γ -linoléique chez l'hypertendu. Les résultats semblent intéressants mais les études en cliniques sont insuffisantes et ne permettent pas encore de connaître les doses d'acide γ -linoléique permettant de réduire l'hypertension.

B-3. - Acide γ -linoléique et Agrégation plaquettaire

La coagulation est un phénomène physiologique normal. La thrombose constitue une perturbation du phénomène physiologique.

Depuis plusieurs années, on sait que les fonctions plaquettaires peuvent être modifiées par l'ingestion de certaines graisses alimentaires.

RENAUD (52) montre que des rats soumis à un régime riche en beurre présentent une prédisposition marquée pour les thromboses initiées par l'endotoxine par rapport aux groupes de rats alimentés par des régimes contenant des graisses insaturées. Cette sensibilité aux thromboses était précédée d'une hypercholestérolémie, une hypercoagulabilité et d'une susceptibilité augmentée des plaquettes à l'agrégation induite par la thrombine. Les rats soumis à une alimentation contenant les acides oléique ou linoléique n'ont pas présenté cette prédisposition.

Nous le savons, la $\Delta 6$ désaturase, enzyme responsable de la conversion de l'acide cis-linoléique en acide γ -linoléique, peut être défaillante dans de nombreuses circonstances particulièrement au cours du vieillissement. Il y a alors blocage de la synthèse de l'acide dihomoy-linoléique, précurseur des PGE₁, alors que l'acide arachidonique alimentaire continue à être transformé en PGE₂. Cette situation entraîne un déséquilibre du rapport

PGE₁/PGE₂ qui serait rendu responsable des troubles de l'agrégation plaquettaire.

L'acide γ -linoléique, précurseur des PGE₁ antiagrégante, peut donc à priori diminuer l'agrégabilité plaquettaire.

En effet, des études révèlent des modifications antithrombotiques puissantes dans les fonctions plaquettaires après l'administration, par voie orale d'acide γ -linoléique chez l'homme.

DARCET a conduit une étude sur 33 hommes âgés en moyenne de 72 ans, classés en normoagrégants ou en hyperagrégants en fonction d'un indice d'agrégation déterminé après l'administration d'adrénaline, de collagène et d'ADP (18).

Chaque homme reçoit 200 mg d'acide γ -linoléique quotidiennement pendant 5 semaines sans modifier son alimentation habituelle. Aucune modification de l'indice d'agrégation n'est apparue chez les normoagrégants au bout des 5 semaines.

Par contre, l'indice d'agrégation au collagène et à l'adrénaline chez les hyperagrégants a très significativement régressé, puisqu'il passe de 43,3 à 32,2 après ingestion de l'huile.

Ce résultats est accompagné d'une élévation du taux sérique d'acide dihomoy-linolénique, ce qui laisse penser que le régime a permis la disponibilité de l'acide dihomoy-linolénique pour la synthèse de PGE₁.

RENAUD (52) montre chez des rats qu'un apport en acide cis-linoléique peut inhiber l'effet potentiellement thrombogène du cholestérol et même celui du beurre.

L'acide cis-linoléique, chef de file des acides gras en w6 constituerait un moyen de prévention des thromboses.

STONE (56) montre que ces changements au niveau des fonctions plaquettaires sont liés à l'augmentation des capacités des plaquettes à produire PGE₁.

L'acide γ -linoléique présente l'avantage de contourner l'étape critique de la $\Delta 6$ désaturase, défailante au cours du vieillissement, son apport est particulièrement intéressant chez la personne âgée hyperagrégante.

Cependant, l'acide dihomoy-linolénique semble avoir des propriétés antiagrégantes supérieures à celle de l'acide γ -linoléique.

En effet, SIM (56) montre sur du plasma frais humain que l'acide dihomoy-linolénique est deux fois plus antiagrégant que l'acide γ -linoléique.

C - ACIDE γ -LINOLENIQUE ET MALADIES INFLAMMATOIRES

INTRODUCTION

Le processus inflammatoire est connu depuis l'Antiquité : on rapporte à Celsius (30 ans avant J.C.) la description d'un processus morbide associant rougeur, chaleur, douleur et tumeur.

GALIEN au II^e siècle, ajoute la notion d'impotence fonctionnelle.

Vers 1936, MENKIN démontre l'existence de "médiateurs" de l'inflammation.

L'inflammation est un processus général de défense et d'adaptation de l'organisme à toute forme d'agression susceptible de perturber son équilibre biologique.

Les agents phlogogènes (de phlocos = feu), terme évocateur de la rougeur et de la chaleur du foyer inflammatoire peuvent être de différentes natures, mais quelque soit la cause, le résultat des agressions est le même : destruction et altération tissulaire.

Les médiateurs de l'inflammation, appelés eicosanoïdes, sont retrouvés en abondance dans toutes les formes d'inflammation.

Ces produits sont élaborés en plusieurs étapes à partir d'un pool d'acides gras à 20 carbones membranaires.

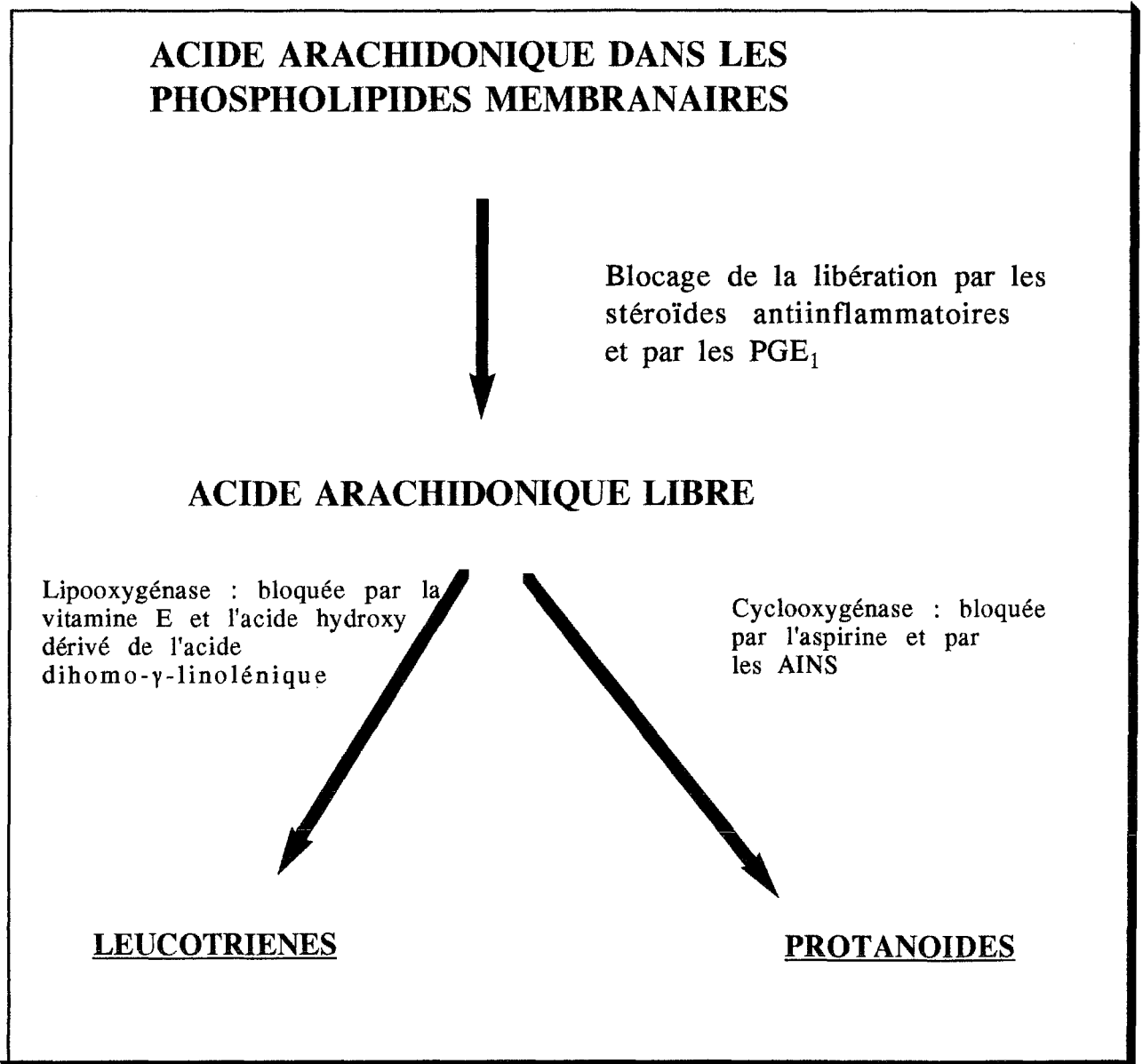
Dans nos populations occidentales, les eicosanoïdes dérivent de l'acide arachidonique, l'acide gras majoritairement représenté dans les membranes cellulaires.

Les eicosanoïdes produits à partir de l'acide arachidonique, sont les PGE₂ et LTB₄ tous deux puissants agents de l'inflammation.

Les médicaments traditionnellement utilisés dans l'inflammation bloquent le métabolisme de l'acide arachidonique à deux niveaux possibles :

- l'aspirine et les antiinflammatoires non stéroïdiens, en bloquant la cyclo-oxygénase, inhibent la production des PGE₂ et du thromboxane, mais la synthèse des leucotriènes est conservée.

- les stéroïdes antiinflammatoires agissent en amont, en bloquant la mobilisation de l'acide arachidonique libre, leur action antiinflammatoire est plus efficace que l'aspirine. Les synthèses de prostaglandines et leucotriènes inflammatoires sont bloquées (Tableau V).

Tableau V :Point d'impact des médicaments antiinflammatoires**INTERET DE L'ACIDE γ -LINOLENIQUE EN CLINIQUE**

Des études ont prouvé que la nature des eicosanoïdes produits peut être modifiée par des graisses alimentaires spécifiques.

Les acides gras contenus dans l'huile de poisson ont fait l'objet de très nombreuses études qui ont révélé l'intérêt d'une supplémentation alimentaire en cette huile dans certaines pathologies, on lui attribue en

particulier la propriété d'atténuer fortement les inflammations chez des modèles animaux expérimentaux et chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde (51).

Moins d'attention a été portée sur les huiles végétales riches en acides γ -linoléniqes, il semble pourtant d'après les études qu'elles présentent également un intérêt dans le traitement de certains désordres inflammatoires en modifiant la nature des eicosanoïdes synthétisés.

CHAPKIN (12) (13) montre dans une étude sur des souris, qu'une supplémentation de 4 semaines par de l'huile de Bourrache, représentant 10 % du poids total de l'alimentation quotidienne, peut modifier fortement la composition en acides gras des phospholipides des macrophages péritonéaux.

Les macrophages jouent un rôle central dans le système immunitaire et dans l'inflammation.

CHAPKIN suggère que l'huile de Bourrache en modifiant la composition en acides gras des phospholipides des macrophages peut modifier la production des eicosanoïdes au cours de l'inflammation.

En effet, MILLER (42) constate chez des animaux alimentés pendant 8 semaines avec un régime riche en huile de Bourrache, une augmentation marquée de certains eicosanoïdes en particulier : PGE_1 et (15-OH-20 : 3 n-6) ou (15-HETE), ces deux substances sont connues pour leur fort pouvoir antiinflammatoire.

TATE (57) décrit une action antiinflammatoire des PGE_1 similaire à celle des stéroïdes antiinflammatoires, c'est-à-dire un blocage de la libération de l'acide arachidonique des réserves membranaires.

ORMEROD (47) démontre que la consommation d'huile de Bourrache induit une inhibition de la mobilisation de l'acide arachidonique par les PGE_1 qu'elle produit.

ORMEROD montre que le 15-HETE exerce son activité antiinflammatoire par un blocage de la 5-lipooxygénase, ce qui inhibe la production de leucotriènes.

Les travaux de ZURIER (38) montre qu'un traitement par les PGE_1 peut supprimer la réaction vasculaire inflammatoire provoquée par un complexe immun.

Une injection de 250 μ g de PGE_1 , en sous-cutanée une heure avant la réaction antigène-anticorps, supprime la réponse inflammatoire aigüe chez le rat.

Les neutrophiles périphériques isolés chez ces animaux présentent un chimiotactisme réduit de 32 % face à une substance synthétique attractive en comparaison avec celui des neutrophiles d'animaux témoins non traités.

La capacité de réponse à un agent chimiotactique attracteur de neutrophiles isolées chez des animaux supplémentés avec 0,75 ml d'huile d'Onagre par jour a été étudié :

- Il a été observé une réduction de près de 60 % chez ces animaux après 2 semaines de supplémentation.

Ce résultat est expliqué par une augmentation de la production de PGE₁, après l'ingestion d'acide γ -linoléinique.

MILLER (41) a étudié les variations de composition en acides gras des phospholipides de l'épiderme chez des Porcs de Guinée.

Les animaux reçoivent pendant 8 semaines un régime enrichi en huile de Bourrache.

Au bout de 8 semaines, MILLER constate :

- La composition en acides gras des phospholipides de l'épiderme est le reflet du contenu en acides gras de l'huile ingérée.

Ainsi le taux d'incorporation en acide dihomog γ -linoléinique élevé, correspond à l'élongation de l'acide γ -linoléinique ingéré.

- Une production et une accumulation de 15-HETE, produit antiinflammatoire.

MILLER démontre que le 15-HETE exerce une activité inhibitrice, dose-dépendante sur l'activité de la 5-lipooxygénase.

Le 15-HETE a donc la capacité de réduire la production de LTB₄ proinflammatoire au niveau cutané.

D'après MILLER, ces résultats expliquent les améliorations cliniques constatées chez des patients souffrant d'inflammation cutanée, en particulier dans l'eczéma et le psoriasis, après une supplémentation orale ou une application cutanée de préparations à base d'acide γ -linoléinique.

TATE (57) a étudié sur des modèles animaux expérimentaux d'inflammation, aussi bien aïgue que chronique, l'intérêt d'une supplémentation en huile de Bourrache par rapport à d'autres huiles.

Le degré de l'inflammation produite était quantifié en mesurant le volume et la concentration cellulaire de l'exsudat inflammatoire, la concentration en protéines, en PGE₂, en LTB₄ et l'activité lysosomiale.

TATE montre, uniquement chez les animaux supplémentés par l'huile de Bourrache :

- un enrichissement des cellules de l'exsudat en acide

γ -linoléinique et acide dihomo- γ -linoléinique.

- un abaissement net des taux d'enzymes lysosomiales en circulation.
- une altération significative de l'activité chimiotactique des leucocytes polynucléaires.
- une forte réduction des concentrations en PGE₂ et LTB₄ de l'exsudat.

TATE conclue de son étude que l'acide γ -linoléinique contenu dans l'huile de Bourrache peut réduire sensiblement l'inflammation aussi bien chronique que aïgue.

D'ailleurs dans l'arthrite à adjuvant (= modèle animal très utilisé pour l'arthrite rhumatoïdale de l'homme), des injections en sous-cutanée d'acide γ -linoléinique pendant le phénomène d'induction du conflit immunologique phlogogène, ont montré une efficacité significative dans la prévention de l'inflammation (57).

L'équipe de PULLMAN-MOOAR (51) a étudié sur 7 patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde et 7 témoins, l'intérêt d'une supplémentation en acide γ -linoléinique sur les malades, pendant 12 semaines à la dose de 1,1 g d'acide γ -linoléinique par jour sous forme de capsules destinées à la voie orale d'huile de Bourrache.

Le traitement par l'acide γ -linoléinique s'est soldé au bout de 6 semaines par une nette amélioration clinique de 6 malades sur 7, avec une réduction des douleurs.

Les résultats biologiques ont montré la réduction de production en LTB₄, LTC₄ par les monocytes ainsi qu'une baisse du taux de PGE₂. Aucun effet secondaire n'a été enregistré.

La possibilité d'associer des acides gras essentiels en w6 avec les traitements médicamenteux classiques paraît très probable dans les maladies inflammatoires cutanées et l'arthrite.

D - L'ACIDE γ -LINOLENIQUE EN GYNECOLOGIE

D.1.SYNDROME PREMENSTRUEL

Le syndrome prémenstruel inclue un ensemble de symptômes apparaissant 5 à 10 jours avant les règles chez certaines femmes.

Les signes les plus couramment observés sont :

- . gonflement abdominal
- . tension mammaire
- . céphalées
- . irritabilité
- . prise de poids parfois associé à des oedèmes

HORROBIN (32) montre que la plupart des caractères distinctifs du syndrome prémenstruel peut être reproduit par l'injection de prolactine. C'est pourquoi HORROBIN avait pensé que le syndrome prémenstruel était lié à un taux excessif en prolactine.

Or, certaines femmes souffrant de syndrome prémenstruel sévère, ont des taux en prolactine normaux.

Ces mêmes femmes ont montré une grande amélioration au traitement par la bromocriptine (= drogue inhibant la production de prolactine).

HORROBIN en conclue que le syndrome prémenstruel serait dû à une sensibilité tissulaire particulière à la prolactine certainement liée à un déficit en acides gras essentiels, en particulier en acide γ -linoléinique .

Ce déficit en acide γ -linoléinique est responsable d'une insuffisance en PGE₁, dont l'un des rôles biologiques est d'atténuer les effets de la prolactine lorsque celle-ci est sécrétée en trop grande quantité.

Si les PGE₁ diminuent, la prolactine peut exercer ses effets même en très faible quantité.

Plusieurs études visant à étayer l'hypothèse d'HORROBIN selon laquelle une baisse de synthèse de PGE₁ est responsable du syndrome prémenstruel ont été réalisées : en corrigeant le déficit en PGE₁, on peut atténuer les effets biologiques de la prolactine et soulager les femmes souffrant de syndrome prémenstruel (5).

Une supplémentation par voie orale en acide γ -linoléinique a été envisagée, puisqu'il semblerait que l'origine du déficit en PGE₁, s'explique par un trouble du fonctionnement de la $\Delta 6$ désaturase.

Ainsi, au cours de 5 essais cliniques, HORROBIN montre qu'un apport 2 à 4 fois par jour selon l'intensité des symptômes ressentis chez des femmes volontaires pouvait considérablement améliorer le syndrome prémenstruel, même chez des femmes résistantes à toute autre forme de traitement. Pour la plupart des femmes, les symptômes ont totalement disparu, pour les autres ils sont réduits (61).

D-2. LA MALADIE FIBROKYSTIQUE DU SEIN

La maladie fibrokystique du sein est une affection bénigne très fréquente.

Si le traitement de la maladie fibrokystique est rarement nécessaire, les kystes peuvent être à l'origine d'une douleur et d'une tension mammaire prémenstruelle.

Deux études en double aveugle, contre placebo ont été entreprises dans des hôpitaux écossais sur des femmes souffrant de maladie fibrokystique. La moitié des volontaires reçoit 45 mg d'acide γ -linoléinique 8 fois par jour pendant 3 mois, l'autre moitié reçoit un placebo.

On a pu constaté un soulagement net des douleurs, une réduction de l'engorgement et de l'aspect nodulaire des seins chez des femmes supplémentées en acide γ -linoléinique.

Chez les femmes ayant poursuivi plusieurs mois le traitement on observe la permanence de la réponse.

L'acide γ -linoléinique pourrait soulager les symptômes subjectifs et objectifs de la maladie fibrokystique.

E- L'ACIDE γ -LINOLENIQUE DANS L'ALCOOLISME

La maladie alcoolique, par sa fréquence constitue dans notre pays un gros problème de santé publique tant par ses conséquences médicales que sociales.

Il semblerait d'après les résultats de plusieurs études qu'un apport d'acide γ -linoléinique puisse présenter un réel intérêt dans la maladie alcoolique.

Différentes études ont montré chez l'homme et l'animal que le métabolisme des PGE_1 pouvait être perturbé par l'éthanol à plusieurs niveaux :

- l'éthanol favorise la conversion de l'acide dihomoy-linolénique en PGE_1 , donc induit dans un premier temps, une augmentation accrue de

PGE₁, celle-ci est responsable de l'action initiale de l'alcool sur le comportement : la somnolence.

L'administration de drogues bloquant la formation de prostaglandines réduit la durée du sommeil induit par l'alcool. La production accrue de PGE₁ est responsable d'une réduction des réserves d'acide γ -linoléique, c'est pourquoi on observe, dans un deuxième temps chez l'alcoolique, une chute des taux de PGE₁ et une carence fonctionnelle en acides gras essentiels en w6.

- l'éthanol est capable d'inhiber les désaturases, ces blocages ont plusieurs conséquences.

Le blocage de la $\Delta 6$ désaturase aggrave les carences en acides gras essentiels en w6 et en PGE₁. L'inhibition de la $\Delta 5$ désaturase conduit à une carence en acide arachidonique dans la plupart des tissus.

En effet, des études ont montré que l'administration chronique d'alcool chez l'animal résulte en une diminution en acide arachidonique dans la majeure partie des organes dont le foie, le pancréas, le coeur, mais aussi dans les érythrocytes et les plaquettes.

Des réductions sévères en acide arachidonique et autres acides gras poly-insaturés ont été observées dans les cirrhoses alcooliques, cette déficience peut être considérée comme l'une des causes de la maladie hépatique liée à l'abus d'alcool.

Une étude réalisée sur des rats a montré que l'administration d'acide arachidonique protège contre l'apparition de la stéatose hépatique (17).

CRONHOLM (17) montre que la consommation chronique d'alcool chez le rat modifie profondément la composition en acides gras des phosphatidyls inositols pancréatiques. CRONHOL (17) considère cette modification comme pouvant être en relation avec le processus pathologique de la pancréatite alcoolique. En effet, il montre qu'un apport par voie orale chez des rats d'huile de Bourrache peut, en restaurant la composition en acides gras des phosphatidyls inositols protéger des effets de l'alcool au niveau membranaire.

Des altérations dans le métabolisme des acides gras liées à l'abus d'alcool pourraient être aussi responsables d'un grand nombre de séquelles pathologiques observées au niveau cardio-vasculaire.

ENGLER montre dans une étude sur 48 rats mâles rendus alcooliques, qu'un régime enrichi en huile de Bourrache pouvait prévenir les altérations induites par l'alcool dans la composition en acides gras plaquettaires (22).

Des essais cliniques ont indiqués qu'une supplémentation diététique en huile d'Onagre (9 % d'acide γ -linoléinique) restaure partiellement les pertes en acide arachidonique dans les érythrocytes de patients alcooliques (22).

Le syndrome d'abstinence alcoolique a été étudié par ROTROSEN sur des souris mâles recevant comme boisson uniquement de l'alcool pendant 36 jours. Lors de la suppression de la boisson alcoolique, les signes d'abstinence apparaissent au bout d'une heure. ROTROSEN montre que l'administration de PGE₁ en sous-cutané réduit significativement les signes de sevrages. La PGE₁ améliore tous les symptômes : tremblements, hyperactivité, irritabilité et la fréquence des convulsions est réduite (38).

Sur l'homme, une étude clinique révèle que l'administration d'huile d'Onagre chez des patients en cure de désintoxication alcoolique permettrait de réduire la sévérité des signes du syndrome d'abstinence et de diminuer les doses de sédatifs (38).

Un apport en acide γ -linoléinique a montré son intérêt chez la rate gravide, chez qui l'embryotoxicité de l'alcoolisme chronique a été fortement réduite.

Chez les rates soumises au régime alcool + acide γ -linoléinique, le développement embryonnaire est quasiment normal au niveau de la taille de l'embryon et des coupes morphologiques alors que chez les rates soumises à l'alcool seul les dommages foetaux sont importants (31).

Il semble intéressant d'apporter à l'alcoolique une dose quotidienne d'acide γ -linoléinique dès le début de sa maladie, car nous l'avons vu les carences apparaissent très vite et les perturbations du métabolisme des acides gras en w6 contribuent aux effets pathologiques de l'alcool. L'apport d'acide γ -linoléinique pourrait constituer une aide précieuse aux traitements classiques des cures de désintoxication alcoolique.

F - L'ACIDE γ -LINOLENIQUE ET DIABETE

Le modèle expérimental de diabète chez l'animal a permis d'établir clairement que l'activité de la $\Delta 6$ désaturase est fortement réduite dans le diabète.

En effet, des études chez le rat ont montré que le déficit en insuline inhibait partiellement la conversion de l'acide cis-linoléique en acide γ -linoléique.

Cette inhibition serait responsable de modifications au niveau de la composition en acides gras de phospholipides de nombreux tissus.

FAAS montre au niveau de préparation microsomiales de rat, que ces perturbations de composition en acides gras sont dues à une inhibition des $\Delta 9$, $\Delta 5$ et $\Delta 6$ désaturases.

FAAS montre que la restauration de l'activité de la $\Delta 6$ désaturase est possible par un traitement d'au moins 2 jours par l'insuline (23).

HOUSTMULLER (38) a prouvé au cours d'une étude sur des sujets diabétiques pendant 5 ans que les complications du diabète, particulièrement les rétinopathies et les macroangiopathies, peuvent être réduites par un apport important d'acide cis-linoléique quotidiennement.

Sachant que la carence insulinique inhibe en partie l'activité de la $\Delta 6$ désaturase, on peut penser qu'un apport alimentaire en acide γ -linoléique chez le diabétique peut conduire à des résultats similaires voir supérieurs, tout en restaurant les carences en acides gras en $w6$ constatées chez le diabétique.

G- POTENTIALITE D'UNE ACTION ANTIOXYDANTE

L'oxygène fait partie de notre environnement, il est indispensable à la survie de l'homme et des animaux aérobies. Cependant l'oxygène peut paradoxalement s'avérer très toxique.

Les radicaux libres dérivés de l'oxygène sont produits de façon physiologique dans l'organisme et participent aux phénomènes inflammatoires et à l'action bactéricide.

Mais, en raison de leur structure les radicaux libres sont hautement réactifs et peuvent entraîner des lésions au niveau des lipides membranaires, des protéines et des acides nucléiques.

C'est ainsi que les radicaux libres oxygénés interviennent dans de nombreux phénomènes pathologiques : ischémies, lésions pulmonaires, digestives...

Les phospholipides membranaires constitue des cibles privilégiées à la peroxydation. La peroxydation lipidique peut être décrite comme une oxydation destructive des acides gras polyinsaturés, elle résulte de l'attaque des phospholipides membranaires par les radicaux libres dérivés de l'oxygène.

Les acides gras polyinsaturés sont la principale cible de la peroxydation lipidique car ils possèdent des doubles liaisons. La richesse des membranes en acides gras polyinsaturés explique pourquoi la peroxydation s'exerce à ce niveau, toutefois, la présence de molécules de cholestérol ou de protéines dans la membrane empêchent par effet mécanique de la propagation radicalaire et constitue un mécanisme de protection.

La peroxydation lipidique résulte en une perte des propriétés et des fonctions membranaires aboutissant à la mort cellulaire.

La peroxydation lipidique est vraisemblablement en cause, dans de nombreuses maladies dégénératives (telle que la maladie d'Alzheimer), la peroxydation des lipides sanguins (en particulier le cholestérol) intervient dans le risque athérogène. De nombreuses pathologies semblent être à relier à la peroxydation lipidique.

La libération de radicaux libres toxiques en quantité infime mais de façon continue au cours de la vie, est peut-être à l'origine du phénomène de vieillissement cellulaire normale.

Face à la toxicité des radicaux libres, l'organisme dispose d'un certain nombre de moyens de défense naturelle, en particulier de mécanismes enzymatiques antioxydants qui transforment les radicaux libres en oxygène moléculaire ou en eau par réduction. D'autres systèmes empêchent la diffusion des radicaux libres de la cellule au secteur extracellulaire.

Cependant, il existe des systèmes protecteurs non enzymatiques, appelés "Free radical scavengers" présentes dans les cellules, ces substances ont la propriété de bloquer et de détruire les radicaux libres oxygénés.

Parmi eux on note en particulier :

- le glutathion
- la vitamine E (α -tocophérol)
- la vitamine C
- les béta- carotène

Or, nous l'avons vu lors de l'analyse chimique, l'huile de Bourrache, a une teneur en vitamine E particulièrement élevée, c'est ce qui permet sa bonne conservation. On peut penser que l'huile de Bourrache consommée quotidiennement présente un intérêt dans la lutte contre les radicaux libres. C'est ce que laisse supposer l'étude de ZIBOH (61). La production des radicaux libres par des polynucléaires neutrophiles de porcs serait diminuée après une supplémentation diététique de 12 semaines par l'huile de Bourrache par rapport à des animaux recevant de l'huile d'olive dans les mêmes conditions d'étude.

Encore très peu d'études se sont intéressées à cet aspect de l'huile de Bourrache, c'est pourquoi nous ne pouvons conclure et nous devons attendre d'autres résultats avant de pouvoir établir l'action antioxydante de l'huile.

CONCLUSION

CONCLUSION

Ce travail rassemble les données bibliographiques de l'huile extraite des graines de Bourrache (*Borago officinalis*).

Comme toutes les huiles végétales, l'huile de Bourrache est riche en acides gras insaturés. Mais elle doit sa particularité à une teneur élevée en acide γ -linoléinique.

L'huile de Bourrache est la source végétale connue la plus riche de cet acide gras, devant l'huile d'Onagre et l'huile de Pépin de Cassis.

Elle présente également l'avantage d'être facilement cultivée en France malgré des méthodes de récolte délicates.

Les recherches sur les acides gras et particulièrement sur l'acide γ -linoléinique sont en pleine expansion depuis la fin des années 1980.

Il apparaît que l'acide γ -linoléinique, intermédiaire dans la biosynthèse des prostaglandines, présente un intérêt dans certaines pathologies. C'est pourquoi les possibilités d'utilisation de l'huile de Bourrache, de part sa richesse en acide γ -linoléinique sont nombreuses et diversifiées.

En dermatologie, les résultats de différentes études ont montré le réel bénéfice apporté par une supplémentation orale quotidienne en huile de Bourrache chez des patients souffrant d'eczéma atopique ou de psoriasis.

Parce que l'huile de Bourrache réduit la sécheresse cutanée et ralentirait les effets du vieillissement cutané, elle est actuellement largement utilisée en dermocosmétologie.

L'administration orale quotidienne d'acide γ -linoléinique a permis une diminution du risque athéromateux, une réduction sensible de l'agrégation plaquettaire et un abaissement de la tension chez les hypertendus. Les résultats sont intéressants.

On sait que l'hypertension et l'hypercholestérolémie sont des facteurs de risque importants de l'athérosclérose et de ses complications. Ces affections ont des conséquences graves dont les traitements restent difficiles.

C'est pourquoi la prévention est capitale. Au vu des résultats expérimentaux on peut raisonnablement penser que l'huile de Bourrache est un moyen de prévention efficace contre les maladies cardiovasculaires.

Les propriétés antiinflammatoires de l'huile de Bourrache présentent un grand intérêt dans certaines arthrites inflammatoires chroniques. La possibilité de coupler certains traitements médicaux classiques avec des acides gras est déjà fortement envisagée.

Chez les femmes souffrant de syndrome prémenstruel sévère, des études ont montré qu'un apport d'huile de Bourrache 2 à 4 fois par jour en fonction de l'intensité des symptômes, réduit considérablement les douleurs et évite souvent le recours aux thérapeutiques classiques.

Chez les cirrhotiques, l'apport quotidien d'huile de Bourrache apporte une solution à la carence endogène en acides gras en w6.

D'autre part, les études conduites chez l'homme et l'animal montrent que la prise orale d'acide γ -linoléinique facilite le syndrome de sevrage et permettait de réduire la stéatose hépatique, chez la rate gravide les dommages foetaux sont nettement diminués par rapport au rates témoins.

Chez le diabétique, un apport nutritionnel en acide γ -linoléinique corrige la carence en acides gras en w6 et permet de diminuer l'apparition de certaines complications liées au diabète.

Il est probable que d'ici quelques années, on puisse établir clairement l'activité antioxydante de l'huile de Bourrache. L'analyse chimique de l'huile et les premiers résultats d'expérience nous permettent sérieusement de l'envisager.

L'huile de Bourrache apparaît véritablement comme, une huile pleine d'avenir. En dépit de son prix élevé (de 80 à 150 francs la boîte de 60 gélules dosées à 500 mg d'huile soit plus de 3000 francs le kilo d'huile), l'huile de Bourrache connaît un véritable engouement auprès du public.

Il est probable que l'on voit apparaître d'ici quelques années, si le prix baisse, des préparations alimentaires à base d'huile de Bourrache.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- (1) ARTAUD J.
Identification d'huiles riches en acide γ -linoléique.
Ann. Fals. Exp. Chim., 1992, 85, (909), 231-40.
- (2) AUSSEL C.
Biosynthèse des acides gras insaturés.
Moniteur Internat, 1991, 19, 15-24.
- (3) BARUCKE E.
De quelques plantes médicinales.
Edition St Denis, 1897, Paris.
- (4) BERNARD S.
U.E.R. Médecine et technique Médicale.
Polycopié Chimie-Biochimie PCEM1,
Université de Nantes, 1986.
- (5) BRUSH M.G., WATSON S.J., HORROBIN D.F., MANKU M.S.
Abnormal essential fatty acid levels in plasma of women with
premenstrual syndrome.
Am. J. Obstet. Gynecol., 1984, 150 (4), 363-6.
- (6) BULLETIN OFFICIEL N°90/22 BIS
Médicaments à base de plantes.
*Avis aux fabricants concernant les Demandes d'Autorisation de Mise
sur le Marché.*
- (7) BURR G.O., BURR M.M.
A New deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat
from the diet.
J. Biol. Chem.; 1929, 82, 345-67.
- (8) CAPRON L.
Huiles marines et prévention des maladies cardiovasculaires.
Rev. Prat., 1993, 43 (2), 164-9
- (9) CARNAT A.P., LAURENT P., LAMAISON J.L.
L'huile de graine de Bourrache : une source intéressante d'acide γ -
linoléique.
J. Pharm. Belg., 1983, 43 (5), 359-63.

- (10) CHAINTREUIL J., MONNIER L., COLETTE C., GRASTES DE PAULET P., ORSETTI A., SPIELMANN D., MENDY F.
Effets of dietary γ -linolenate supplementation on serum lipids and platelet function in insulin dependent diabetic patients.
Human Nutr. Clin., Nutr., 1984, 38 (2), 121.
- (11) CHAPKIN R., CARMICHAEL S.
Effets of Dietary n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids on Macrophage Phospholipid classes and subclasses.
Lipids, 1990, 25 (12), 827-33.
- (12) CHAPKIN R., SOMERS S., ERICKSON K.
Dietary manipulation of Macrophage Phospholipid classes : Selective Increase of Dihomo γ linolenic Acid. *Lipids*, 1988, 23, 8., 766-70
- (13) CHAPKIN R., SOMERS S., SCHUMACHER L., ERICKSON K.
Fatty Acid composition of Macrophage Phospholipids in mice fed fish or Borage oils.
Lipids, 1988, 23 (4), 380-2
- (14) CLINTOCK D., FIFTER R., FAVARGERS S.
Guide des plantes à fleurs de l'Europe occidentale. Edition Delachaux et Niestlé, Paris, 1976, 4e édition.
- (15) COSTEDOAT M., ROLEZ S., WEPIERRE J.
Absorption et distribution de l'acide γ -linoléique ^{14}C administré par voie percutanée chez le rat et l'homme.
Int. J. Cosm. Sci., 1981, 3, 83-93.
- (16) CRETE P.
Précis de Botanique.
Edition Masson, Paris, 1965, Tome II.
- (17) CRONHOLM T., NERI A., KARPE F., CURSTED T.
Influence of Dietary Fats on Pancreatic Phospholipids of Chronically Ethanol-treated Rats.
Lipids, 1988, 23 (9), 841-6.
- (18) DAR CET P., DRISS F., MENOY F., DELHAYE N.
Exploration du métabolisme des acides gras des lipides totaux plasmatiques et de l'agrégation plaquettaire d'une population d'hommes âgés à l'aide d'une alimentation enrichie en acides gras.
Ann. Nutr. Alim., 1980, 34, (2), 277-90.

- (19) DEVON T.K., SCOTT A.I.
Handbook of Naturally occurring compounds.
Academic Press, New-York, 1972.
- (20) DODSON C.D., STERMITZ F.R.
Pyrrolizidine alkaloids from borage seed and flowers.
J. Nat. Prod., 1986, 49 (4), 727-8.
- (21) DUKE J.
CRC Handbook of Medicinal Herbs.
CRC Press. Inc. Boca Raton Florida, 1986, 3e édition.
- (22) ENGLER M., KARANIAN J., SALEM N.
Ethanol Inhalation and dietary n-6, n-3 and n-9 fatty acids in the Rat : effet on Platelet and Aortic fatty Acid Composition.
Alcohol Clin. Exp. Res., 1991, 15 (3), 483-8.
- (23) FAAS F., CARTER W.
Altered Acid Desaturation and Microsomal Fatty Acid Composition in the Streptozotocin Diabetic rat.
Lipids, 1980, 15 (11), 953-61.
- (24) FLETCHER M., ZIBOH V.
Effets of dietary supplementation with eicosapentaenoic acid or γ -linolenic acid on neutrophil phospholipid fatty acid composition and activation responses.
Inflammation, 1990, 14 (5), 585-97.
- (25) FLORAS J., HASSAN M., JONES J., OSIKOWSKA B., SEVER S., SLEIGHT P.
Consequences of impaired arterial baroreflexes in essential hypertension.
J. Hypertens., 1988, 6, 525-35.
- (26) GALWEY N.W., SHIRLIN A.J.
Selection of Borage as a seed crop for pharmaceutical uses.
Heredity, 1990, 65, 249-57.
- (27) GRANIER G., BEZANGER-BEAUQUESNE L., DEBRAUX G.
Ressources médicinales de la flore française.
Edition Vigot, 1961, Paris.
- (28) GRANIER, MAYES, MURRAY, RODWELL.
Précis de Biochimie.
Harper, 1989, Paris.

- (29) GUIGNARD J.L.
Abrégé de botanique.
Edition Masson, 1983, Paris, 5e Edition.
- (30) GUILHOU J.J.
Psoriasis : physiopathologie et cibles thérapeutiques.
Rev. Prat., 1991, 22, 2145-8.
- (31) HOARAU C.
L'huile de Bourrache et acide γ -linoléinique.
Thèse d'Etat de Docteur en Pharmacie., Montpellier I, 1988.
- (32) HORROBIN D.F.
The Role of Essential Fatty Acids and Prostaglandins in the
Premenstrual Syndrome.
J.Reprod. Medi., 1983, 28 (7), 465-8.
- (33) HORROBIN D.F., MANKU M.
How do polyunsaturated Fatty Acids lower plasma cholesterol
levels ?
Lipids, 1983, 18 (8), 558-61.
- (34) IATRIDES M.C., ARTAUD J.
Coexistence de deux alkenyl-24 stérols avec leur alkyl-24
homologue dans l'huile de Bourrache.
Rev. Fse Corps Gras, 1989, 6, 279-82.
- (35) KATAN M., BEYNEN A.
Linoleic Acid consumption and coronary heart disease in the
USA and UK.
the Lancet, 1981, 2, 371.
- (36) LANCET EDITORIAL
Why the amelioration decline in coronary heart disease ?
Lancet, 1981, 1, 183-4.
- (37) LAURENT P.
La graine de Bourrache, source d'acide γ -linoléinique.
Thèse d'Etat de Docteur en Pharmacie., Clermont-Ferrand, 1986.
- (38) LE QUERE J.F.
Au sujet de l'acide γ -linoléinique.
Thèse d'Etat de Docteur en Pharmacie., Bordeaux II, 1986.

- (39) MAGHANI P.
Culture et cueillette des plantes médicinales.
Edition Hachette, 1979, Paris.
- (40) MARINI D.
Borage : seed and oil.
Prod. Chim. Aerosol. sel., 1988, 29, (7-8), 50-3.
- (41) MILLER C., TANG W., ZIBOH V., FLETCHER M.
Dietary supplementation with Ethyl Ester concentrates of fish oil (n-3) and Borage oil (n-6) polyunsaturated fatty acids.
J. Invest. Dermatol., 1991, 96 (1), 98-103.
- (42) MILLER C., ZIBOH V.
Gamma-linolenic acid-enriched diets alters cutaneous eicosanoïds.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 1988, 154 (3), 967-74.
- (43) MILLER C., ZIBOH V., WONG T., FLETCHER M.
Dietary supplementation with oils rich in (n-3) and (n-6) fatty acids influences in vivo levels of Epidermal Lipooxygenase products in Guinea Pigs.
J. Nutr., 1990, 120, 36-44.
- (44) MONPOINT S., GUILLOT B., TRUCHETET F.
Acides gras essentiels en dermatologie.
Ann. Dermatol. Venerol., 1992, 119, 223-9.
- (45) MUUSE B.G., ESSERS M.L., VAN SOEST L.
Oenothera species and *Borago officinalis* source of γ -linolenic acid.
Netherlands journal of agricultural Sciences, 1988, 36 (4), 357-63.
- (46) NICOLAS B.
Radicaux libres oxygénés, peroxydes lipidiques et pathologies.
Thèse d'Etat de Docteur en Pharmacie., Bordeaux II, 1991.
- (47) ORMEROD L.D., GARSD A., ABELSON M.B., KENYON K.R.
Effets of Altering the Eicosanoïd Precursor pool on Neovascularization and Inflammation in the Alkali-burned Rabbit cornea.
Am. J. Pathol., 1990, 137 (5), 1243-51.

- (48) PACCALIN J., SIMONEAU L.
Place de l'acide γ -linoléinique dans l'équilibre des acides gras essentiels chez l'homme.
Le Pharmacien de France, 1983, 6, 320-2.
- (49) PHARMACOPEE FRANCAISE.
Xe édition, Chap. V.3-4., Janvier 1983.
- (50) POLAK E.
L'acide γ -linoléinique permet de conserver l'hydratation de la peau.
Quotid. Med., 1983, 3030, 15.
- (51) PULLMAN-MOOAR S., LAPOSATA M., LEM D., HOLMAN R., LEVENTHAL L. DEMARCO D., ZURIER R.
Alteration of the cellular fatty acid profile and the production of eicosanoïds in human monocytes by γ -linolenic acid.
Arthritis and Rheumatism., 1990, 33 (10), 1526-32.
- (52) RENAUD S., KUBA K., GOULET C., LEMIRE Y., ALLARD C.
Relationship between Fatty Acid composition of Platelets and Platelet Agregation in Rat and Man.
Circulation Research, 1970, XXVI, 553-63.
- (53) ROMBI M.
Cent plantes médicinales.
Edition Romart, 1991, Nice.
- (54) SIMONEAU L.
L'huile d'Onagre, propriétés, applications.
Phytotherapy, 1985, 13, 46-7.
- (55) STARY F., DUBOURG M.J., STORCHOVA H.
Plantes Médicinales, Edition Gründ, Paris, 1992.
- (56) STONE K., WILLIS A., KIRTLAND S. KERNOFF P., NICOL G.
The metabolism of Dihomoy-linolenic acid in Man.
Lipids, 1979, 14, 174-80.
- (57) TATE G., MANDELL B., LAPOSATA M., OHLIGER D., BAKER D., SCHUMACHER H., ZURIER R.
Suppression of acute and chronic inflammation by dietary γ -linolenic acid.
J. Rheumatol. 1989, 16, 729-34.

- (58) ULMANN L., BLOND J.P., MANIONGUI C., POISSON J.P., DURAND G.,
BEZARD J., PASCAL G.
Effets of age and dietary essential fatty acids on desaturase activities
and on fatty acid composition of liver microsomal phospholipids of
Adults Rats.
Lipids, 1991, 26 (2), 127-33.
- (59) UZZANA A.
L'huile de Bourrache : une huile pleine d'avenir.
Rev. Fse. Corps Gras, 1986, 10, 385-9.
- (60) YAARI S., GOLDBOURT V., EVEN-ZOHAR S., NEUFELD H.
Associations of serum high density lipoprotein and total
cholesterol with total cardiovascular and cancer mortality in a 7-
year prospective study of 10 000 men.
Lancet, 1981, 1, 1011-4.
- (61) ZIBOH V.A., FLETCHER M.P.
Dose response effects of dietary γ -linolenic acid enriched oils on
human polymorphonuclear-neutrophil biosynthesis of
leukotriene B₄.
Am. J. Clin. Nutr., 1992, 55, 39-45.



AUTORISATION D'IMPRESSION ET DE SOUTENANCE



De la Thèse dont l'intitulé est : _____

d'huile de graines de Bourrache

CANDIDAT : M elle Sophie Saute

VU

GRENOBLE, le 2/04/1993

Le Président du Jury

Marionette

VU

GRENOBLE, le 2 avril 1993

P/Le Président de l'Université
Joseph FOURIER GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine

~~Le Directeur de l'UFR de Pharmacie~~

J. ROCHAT

