

THESE
pour le
DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Marion CHEVRIER

Née le 11 février 1983

Présentée et soutenue publiquement le 19 décembre 2007

**L'HUILE D'ONAGRE :
LA PLANTE, SON HUILE ET SES
INTERETS THERAPEUTIQUES**

Président : M^r Gilles BARNATHAN, Professeur de
Chimie Minérale
Membres du Jury : M^{lle} Karina PETIT, Maître de Conférences de
Pharmacognosie M^r Valery BRAUN, Pharmacien d'Officine

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES.....	6
TABLE DES TABLEAUX.....	7
INTRODUCTION.....	8
PARTIE 1 : <i>OENOTHERA BIENNIS</i>	9
<i>I) DEFINITION</i>	<i>10</i>
<i>II) L'HISTOIRE DE L'ONAGRE</i>	<i>12</i>
<i>III) L'ASPECT BOTANIQUE</i>	<i>15</i>
<i>III.1) SA PLACE DANS LA CLASSIFICATION</i>	<i>15</i>
<i>III.2) LA PARTICULARITE GENETIQUE DES OENOTHERES</i>	<i>18</i>
<i>III.3) DESCRIPTION D'OENOTHERA BIENNIS</i>	<i>19</i>
<i>III.4) SON HABITAT</i>	<i>25</i>
<i>III.5) SA REPARTITION GEOGRAPHIQUE</i>	<i>25</i>
<i>III.6) LA CULTURE D'OENOTHERA BIENNIS</i>	<i>26</i>
<i>IV) LES UTILISATIONS TRADITIONELLES</i>	<i>30</i>
PARTIE 2 : <i>DE LA PLANTE A L'HUILE</i>	32
<i>I) RAPPEL SUR LES ACIDES GRAS</i>	<i>33</i>
<i>I.1) STRUCTURE DES ACIDES GRAS</i>	<i>33</i>
<i>I.2) LES ACIDES GRAS ESSENTIELS</i>	<i>35</i>

<i>I.3) ROLE DES ACIDES GRAS ESSENTIELS</i>	37
<i>I.3.A) ROLE ENERGETIQUE</i>	37
<i>I.3.B) ROLE STRUCTURAL</i>	37
<i>I.3.C) ROLE FONCTIONNEL</i>	38
<i>I.4) BESOINS EN ACIDES GRAS ESSENTIELS</i>	40
<i>I.5) SOURCES D'ACIDES GRAS ESSENTIELS</i>	41
<i>II) LA MATIERE PREMIERE : COMPOSITION DES GRAINES</i>	42
<i>II.1) LA COMPOSITION DES FIBRES DE LA GRAINE</i>	44
<i>II.2) LA COMPOSITION DES PROTEINES DE LA GRAINE</i>	44
<i>II.3) LA COMPOSITION DES CENDRES DE LA GRAINE</i>	45
<i>III) L'EXTRACTION DE L'HUILE</i>	46
<i>III.1) EXTRACTION MECANIQUE PAR PRESSION</i>	46
<i>III.2) EXTRACTION CHIMIQUE PAR SOLVANTS</i>	47
<i>III.3) LES AUTRES TRAITEMENTS</i>	47
<i>III.3.A) LE RAFFINAGE</i>	47
<i>III.3.B) L'HYDROGENATION</i>	48
<i>IV) LES CARACTERISTIQUES DE L'HUILE D'ONAGRE...</i>	50
<i>IV.1) SES PROPRIETES PHYSICOCHEMIQUES</i>	50
<i>IV.2) SA COMPOSITION</i>	51
<i>IV.2.A) SA COMPOSITION EN TRIGLYCERIDES</i>	51
<i>IV.2.B) SA COMPOSITION EN MATIERE INSAPONIFIABLE</i>	53
<i>IV.2.C) SA COMPOSITION EN AUTRES LIPIDES</i>	54
<i>IV.3) LES CONTROLES REALISES</i>	55
<i>IV.3.A) CARACTERES DE L'HUILE</i>	56
<i>IV.3.B) IDENTIFICATION</i>	56
<i>IV.3.C) ESSAI</i>	56
<i>IV.3.D) CONSERVATION</i>	58
<i>IV.3.E) ETIQUETAGE</i>	58
<i>IV.3.F) AUTRES CONTROLES POSSIBLES</i>	59
<i>IV.4) L'ACIDE γ-LINOLENIQUE</i>	60
<i>IV.4.A) DESCRIPTION</i>	60
<i>IV.4.B) AUTRES SOURCES D'ACIDE Γ-LINOLENIQUE</i>	62
<i>IV.4.C) L'ACIDE Γ-LINOLENIQUE DANS LE CORPS HUMAIN</i>	64
<i>IV.4.D) LES PROPRIETES DE L'ACIDE Γ-LINOLENIQUE</i>	66

PARTIE 3 : L'HUILE D'ONAGRE ET SES INTERETS EN THERAPEUTIQUE 68

II) LES INTERETS THERAPEUTIQUES 69

II.1) ONAGRE ET GYNECOLOGIE 69

II.1.A) SYNDROME PREMENSTRUEL 69

II.1.B) TROUBLES DE LA MENOPAUSE 72

II.1.C) MASTALGIES..... 75

II.1.D) TUMEURS BENIGNES MAMMAIRES..... 78

II.2) ONAGRE ET GROSSESSE 80

II.2.A) PRE-ECLAMPSIE 80

II.2.B) MATURATION DU COL DE L'UTERUS..... 81

II.3) ONAGRE ET TROUBLES PSYCHIATRIQUES 83

II.3.A) SCHIZOPHRENIE..... 83

II.3.B) TROUBLES DEFICITAIRES DE L'ATTENTION (HYPERACTIVITE) 85

II.3.C) DYSLEXIE-DYSPRAXIE 86

II.4) ONAGRE ET MALADIES AUTO-IMMUNES 87

II.4.A) POLYARTHRITE RHUMATOÏDE 87

II.4.B) SYNDROME DE SJÖGREN..... 90

II.4.C) SCLERODERMIE 91

II.5) ONAGRE ET SCLEROSE EN PLAQUES..... 93

II.6) ONAGRE ET PEAU 97

II.6.A) ECZEMA OU DERMATITE ATOPIQUE..... 97

II.6.B) PSORIASIS 100

II.6.C) VIEILLISSEMENT CUTANE ET CONFORT DE LA PEAU 102

II.7) ONAGRE ET TROUBLES METABOLIQUES 102

II.7.A) OBESITE 102

II.7.B) ALCOOLISME..... 103

II.7.C) TROUBLES LIPIDIQUES..... 104

II.7.D) DIABETE..... 106

II.8) ONAGRE ET ONCOLOGIE 108

II.9) ONAGRE ET TROUBLES DIGESTIFS 109

II.9.A) RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE 109

II.9.B) ULCERE GASTRIQUE..... 110

II.10) ONAGRE ET AUTRES MALADIES 111

II.10.A) OSTEOPOROSE..... 111

II.10.B) ASTHME..... 113

II.10.C) SYNDROME DE RAYNAUD..... 115

II.10.D) HYPERTENSION ARTERIELLE 116

II) L'HUILE D'ONAGRE EN PRATIQUE 117

<i>II.1) LES DOSES UTILISEES</i>	117
<i>II.2) LES EFFETS INDESIRABLES</i>	117
<i>II.3) LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES</i>	118
<i>II.4) LES CONTRE-INDICATIONS</i>	118
<i>II.5) LES SPECIALITES PHARMACEUTIQUES A BASE D'HUILE D'ONAGRE</i>	118
<i>II.5.A) LES COMPLEMENTS ALIMENTAIRES</i>	118
<i>II.5.B) LES ALIMENTS DIETETIQUES DESTINES A DES FINS MEDICALES</i>	120
<i>II.5.C) LES COSMETIQUES</i>	120
<i>II.5.D) LES PRODUITS VETERINAIRES</i>	121
 CONCLUSION	 122
 ANNEXES	 123
 BIBLIOGRAPHIE	 136
 BIBLIOGRAPHIE ELECTRONIQUE ..	 150

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Planche de dessin d' <i>Oenothera biennis</i> (fr.wikipedia.org).	11
Figure 2 : Cladogramme des Angiospermes selon l'APG II (Angiosperm Phylogeny Group) (APG II, 2003).	16
Figure 3 : Photographie au microscope électronique de grains de pollen d' <i>Oenothera biennis</i> (www.zal.tu-cottbus.de).	18
Figure 4 : Photographie d'une feuille d' <i>Oenothera biennis</i> (www.kuleuven.be).	20
Figure 5 : Photographie d'une fleur d' <i>Oenothera biennis</i> (fr.wikipedia.org).	20
Figure 6 : Photographie d'une gousse d' <i>Oenothera biennis</i> (fr.wikipedia.org).	21
Figure 7 : Schéma d'une fleur d'onagre (montana.plant-life.org).	21
Figure 8 : Photographie d'une coupe d'une fleur d' <i>Oenothera biennis</i> (www.washington.edu).	22
Figure 9 : Diagramme floral d' <i>Oenothera biennis</i> (fr.wikipedia.org).	22
Figure 10 : Schéma des stades de la croissance d' <i>Oenothera biennis</i> , par Rita Greer (MECKERT R., 1995).	24
Figure 11 : Carte de France de la répartition d' <i>Oenothera biennis</i> (www.tela-botanica.org). ...	26
Figure 12 : Variation dans le temps (sur 3 années) de la teneur en acide γ -linoléinique (GLA) de l'huile d'onagre, en fonction de la température de la culture d'une part et son ensoleillement d'une autre part (PAR) (FIELDSEND F. et MORISON J.I.L., 2000).	28
Figure 13 : Formule développée d'un acide gras saturé (HOUIS PAPIN I., 1993).	33
Figure 14 : Formule développée d'un acide gras insaturé en configuration TRANS (HOUIS PAPIN I., 1993).	33
Figure 15 : Formule développée d'un acide gras insaturé en configuration CIS (HOUIS PAPIN I., 1993).	34
Figure 16 : Biosynthèse des acides gras polyinsaturés par désaturation et élongation de chaîne (HOUIS PAPIN I., 1993).	36
Figure 17 : Métabolisme des éicosanoïdes (leucotriènes, prostaglandines et thromboxanes) à partir des acides gras essentiels (BELCH J.J. et HILL A., 2000).	38
Figure 18 : Photographie de graines d'onagre (www.maredret.be).	42
Figure 19 : Variation dans le temps de la composition en acides gras des graines d' <i>Oenothera biennis</i> (FIELDSEND F. et MORISON J.I.L., 2000).	43
Figure 20 : Composition des graines d' <i>Oenothera biennis</i> (HUDSON B. J. F., 1984).	44
Figure 21 : Teneur des différents éléments chimiques dans les graines d'onagre (HUDSON B. J. F., 1984).	45
Figure 22 : Réaction de saponification et méthylation des triglycérides (transformation des acides gras en esters méthyliques) (HOUIS PAPIN I., 1993).	51
Figure 23 : Formule développée de l'acide gamma-linolénique (HOUIS PAPIN I., 1993).	60
Figure 24 : Structure d'un triglycéride avec les positions des acides gras sur le glycérol (biogassendi.ifrance.com).	61
Figure 25 : Circuit de digestion des acides gras de l'alimentation dans le corps humain (HOUIS PAPIN I., 1993).	64
Figure 26 : Résultats de l'étude de CRAWFORD sur l'effet de l'huile d'onagre selon les patients atteints de sclérose en plaques (CRAWFORD M. A. <i>et al.</i> , 1979).	94
Figure 27 : Résultats de CRAWFORD sur les degrés de satisfaction des patients ayant trouvé une certaine amélioration de leurs symptômes avec l'huile d'onagre (CRAWFORD M. A. <i>et al.</i> , 1979).	95

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Evolution de la quantité d'huile et de son contenu en acide γ -linoléique en fonction des saisons de culture (FIELDSEND F. et MORISON J.I.L., 2000).....	27
Tableau 2 : Composition en acides aminés des graines d'Oenothera biennis (HUDSON B. J. F., 1984).....	45
Tableau 3 : Caractéristiques physico-chimiques de l'onagre (MECKERT R., 1995).	50
Tableau 4 : Teneur en acides gras de l'huile d'onagre analysée par CPG (COURT et al., 1993).	52
Tableau 5 : Composition et teneur des composants de la partie insaponifiable de l'huile d'onagre, par CPG (HUDSON B. J. F., 1984).....	53
Tableau 6 : Teneur de chaque stérol en fonction de la teneur totale en stérol de l'huile d'onagre analysée par CPG (HUDSON B. J. F., 1984 et ARTAUD J., 1992).	53
Tableau 7 : Concentration des tocophérols dans l'huile d'onagre en $\mu\text{g/g}$ d'huile par CPG (HUDSON B. J. F., 1984 et UZZAN et al., 1992).	54
Tableau 8 : Composition en phospholipides de l'huile d'onagre et teneur de ceux-ci en fonction des phospholipides totaux, par CPG (LOTTI G. et QUARTACCI M.F., 1990).	54
Tableau 9 : Position préférentielle des acides gras sur le triglycéride (REDDEN et al., 1995). L'acide γ -linoléique correspond à la notation C18:3, n-6.....	62
Tableau 10 : Teneur en acide γ -linoléique (en % de la teneur totale en acides gras) dans certaines familles et espèces végétales (HUANG Y.S. et al., 1996).....	63

INTRODUCTION

Depuis plusieurs années, les acides gras essentiels, les omégas 3 et les omégas 6, ont pris une place importante dans la nutrition et leurs intérêts ont été appliqués dans de nombreux domaines médicaux.

Les traditions et habitudes ancestrales avaient déjà pris en compte leurs effets bienfaisants et ceci bien avant que l'on découvre et que l'on prenne conscience du rôle qu'ils ont à jouer sur l'organisme humain. Ainsi, l'huile d'onagre était utilisée en cataplasme à la cour des rois européens. Le roi Moctezuma faisait parvenir du poisson frais jusqu'à son palais de Mexico grâce à un relais de coureurs qui consommaient de la spiruline, riche en acides gras. De même, les mères de famille ont depuis longtemps cru aux vertus de l'huile de foie de morue.

C'est seulement depuis les années 1980 que se sont multipliés les travaux de recherche sur les propriétés des acides gras. En effet, une étude a mis en avant leurs pouvoirs. Deux populations géographiquement très éloignées (les esquimaux et les japonais) sont préservées des maladies cardio-vasculaires et de certains cancers. Leur point commun : une forte consommation de poisson, riche en acides gras essentiels.

Bien que peu de gens aient entendu parler de l'huile d'onagre, cette huile, contenant des acides gras essentiels pour le corps humain, est une voie de recherche importante.

L'histoire de l'huile d'*Oenothera biennis* pourrait bien devenir une des plus extraordinaires des plantes médicinales.

De plus, à la différence de ces produits naturels, dont l'action est dans l'ensemble bien spécifique, l'huile d'*Oenothera biennis* peut rendre service dans des maladies plus diverses.

Pour bien comprendre l'utilité de cette huile, nous décrirons dans un premier temps la plante qui la contient. Nous verrons ensuite son extraction et sa composition, notamment l'importance de l'acide γ -linoléique. Enfin, nous étudierons les multiples publications scientifiques réalisées sur les effets thérapeutiques de l'huile d'onagre.

PARTIE 1 : *Oenothera biennis*

I) DEFINITION

On attribue plusieurs définitions au mot « onagre » :

- Etymologiquement, le nom masculin « onagre » est issu du grec « *onos agrios* », qui veut dire âne sauvage. Mais la première utilisation de ce mot remonte au XII^{ème} siècle sous le terme latin « *onager* ». L'onagre est d'abord un âne sauvage de grande taille dont le nom scientifique est *Equus onager* ou *Aquus hemionus* (Hémione). Il s'agit d'une espèce d'équidé répandue de la Sibérie à la Mongolie, en voie de disparition, vivant dans les zones semi-arides de plaine ou de montagne (www.encyclopedie-universelle.com).
- Au XVI^{ème} siècle, par analogie avec la ruade de l'animal est apparue une autre signification. Le mot onagre désigne alors une machine de guerre, sorte de baliste ou de catapulte, dont se servaient les anciens pour lancer des pierres ou des poutres (fr.wikipedia.org).
- Enfin, l'onagre est une plante, mot féminin, synonyme d'Oenothère. Il est issu du grec « *oïonos* » (vin) et « *thera* » (bête) car une vieille légende lui attribue le pouvoir d'appivoiser les animaux sauvages si on infusait la plante dans du vin (GRAHAM J., 1985).

L'onagre est également appelée « l'Herbes aux ânes ». En effet, c'est un botaniste français qui baptisa ainsi la plante en raison de ses feuilles en forme d'oreilles d'âne.

On la connaît aussi sous le nom de « Raiponce rouge » ou « Jambon du jardinier », ce qui rappelle son passé de légume.

On lui donne encore les noms de « belle du soir » ou « primevère du soir » (d'où « evening primrose » son nom anglais et « nachtkerze » son nom allemand) parce que ses fleurs, d'un jaune vif, ont la couleur de vraies primevères et qu'elles s'ouvrent le soir (MECKERT R., 1995) (VALATX C., 1986).

C'est cette dernière définition de l'onagre qui nous intéresse ici.



Figure 1 : Planche de dessin d'*Oenothera biennis* (fr.wikipedia.org).

II) L'HISTOIRE DE L'ONAGRE

On pense que l'onagre a eu son origine sur le continent américain il y a quelques 70 000 années et qu'elle a résisté aux périodes glaciaires.

Elle était déjà bien connue des tribus indiennes Ojibwé de la région des Grands Lacs au Canada, pourvues d'un savoir botanique extraordinaire, il y a 1000 ans environ.

Ce n'est qu'au XVII^{ème} siècle (vers 1614) que les premiers colons rapportèrent des semences de leurs expéditions américaines afin d'étudier les plantes inconnues des botanistes européens (GRAHAM J., 1985).

Des documents attestent l'existence de cette petite plante en 1619 dans le jardin botanique de Padoue (Italie). Ce jardin créé en 1545 pour la culture des plantes médicinales est à l'origine de la plupart des jardins botaniques du monde ; il est sans doute le plus ancien connu (STICHMANN W., 2000).

Cependant, les variétés d'onagre arrivèrent sur le sol européen essentiellement au XVIII^{ème} siècle par la Grande-Bretagne. Importée fortuitement dans les navires, elle allait devenir le joyau de la pharmacopée moderne. En effet, les navires transportant du coton entre les deux continents complétaient souvent la cargaison avec de la terre du sol américain de manière à ballaster les bateaux. Cette terre contenait, entre autres, des graines d'Oenothères qui ne tardaient pas à germer une fois déchargées sur le sol européen. L'onagre s'est donc d'abord développée à proximité des grands ports où étaient déchargés les tas de terre, puis s'est étendue à toute l'Europe. C'est pourquoi on retrouve encore de nos jours des zones entières envahies par la primevère du soir aux alentours des villes portuaires comme Liverpool, Southport ...

En Europe, les guérisseurs découvrirent vite les propriétés médicinales de cette plante, qui fut alors surnommée la « Panacée du roi » (GRAHAM J., 1985).

On répertorie d'ailleurs de nombreux documents de cette époque ayant des planches de l'Oenothère.

C'est le cas du naturaliste Jean-Henri JAUME SAINT HILAIRE (1772-1845) dans son œuvre « La flore et la pomone françaises : histoire et figure en couleur, des fleurs et des fruits de France ou naturalisés sur le sol français » (www.meemelink.com). (ANNEXES 1 et 2).

James Edward SMITH (1759-1828), botaniste britannique, inclut également l'onagre dans « English botany or coloured figures of British plants » (www.meemelink.com). (ANNEXE 3).

On sait aussi que Jean-Jacques ROUSSEAU (1712-1778) dessina cette plante dans son « Recueil de plantes coloriées pour servir à l'intelligence des lettres élémentaires sur la botanique » (ROUSSEAU J.J., 1789). (ANNEXES 4 et 5).

En 1847, François-Joseph CAZIN propose l'huile d'onagre comme « maturatif » des abcès froids dans son « Traité pratique et raisonné des plantes médicinales indigènes » (Article ABCES de l'encyclopédie de Diderot et D'Alembert) (www.encyclopedie-universelle.com).

Mais pendant le siècle suivant, l'onagre pousse où bon lui semble sans que personne ne s'en souciât. Elle servait alors d'ornements sur les talus et les voies ferrées.

Ce n'est qu'au début du XX^{ème} siècle que fut entreprise l'étude pharmacologique systématique de l'onagre.

L'onagre a d'abord été le matériel expérimental dont s'est servi le grand botaniste et généticien hollandais Hugo Marie DE VRIES (1848-1935) pour redécouvrir les lois de Johann Gregor MENDEL et avancer les bases de la génétique des plantes. Ses travaux furent publiés en 1900.

En 1917, un chercheur allemand, UNGER, étudia cette plante et découvrit que ses graines contenaient 15% d'une huile extractible grâce à un pétrole léger (GRAHAM J., 1985)

En 1919, « Archives of Pharmacology » publièrent une étude de HEIDUSHKA et LUFT qui furent les premiers à réaliser une analyse détaillée de cette huile, dont ils en extraient 14% grâce à l'éther. Ils découvrent alors deux acides gras : l'acide oléique et l'acide linoléique (composants de la plupart des huiles), ainsi qu'un nouvel acide gras qu'ils baptisèrent acide γ -linoléique (HEIDUSHKA et LUFT, 1919).

En 1927, EIBNER, WIDENMEYER et SCHILD, trois chimistes allemands continuèrent les expériences et parvinrent à décrire la structure chimique de l'acide γ -linoléique (EIBNER A. *et al.*, 1927).

En 1950, RILEY, biochimiste anglais parvint à isoler l'acide γ -linoléique de l'huile, grâce à des techniques plus modernes (RILEY J.P., 1949).

Vers 1960, on suspecta l'acide γ -linoléique d'être à l'origine des vertus curatives de la plante et on commença à étudier scientifiquement ses effets. Une première expérience montra que des rats soumis à un régime pauvre en acides gras essentiels, souffraient rapidement de maladies de peau et perdaient leurs poils. Traités à l'acide γ -linoléique, ils retrouvaient la santé, et ce, bien plus vite que lorsqu'ils étaient traités à l'acide linoléique. Le succès de cette première étude encouragea les autres chercheurs à poursuivre les travaux sur cette huile aux qualités exceptionnelles.

D'autres expériences, effectuées sur des lapins soumis à un régime riche en graisses, établirent l'effet hypocholestérolémiant de cet acide gras (GRAHAM J., 1985).

Nombreux chercheurs entreprirent alors de percer les secrets de cet acide γ -linoléique aux propriétés pharmacologiques si prometteuses. C'est le cas du biochimiste John WILLIAMS, sans lui, l'huile d'onagre serait sans doute oubliée à l'heure actuelle. Il créa la société « Bio Oil Research Ltd » quand le laboratoire pharmaceutique, dans lequel il travaillait, fut racheté par un grand groupe qui décida d'arrêter le secteur des produits naturels. « Bio Oil Research Ltd » est alors la première entreprise à commercialiser des capsules d'huile d'onagre sous le nom de NAUDICELLE® depuis plus de 25 ans (WILLIAMS J., 1977).

La découverte, dans les dernières années, du rôle physiologique des acides gras essentiels a mis l'huile d'onagre en vedette. Ces travaux suscitèrent l'intérêt des chercheurs de multiples domaines.

On notera les interventions des docteurs anglais Ahmed HASSAM et Michael CRAWFORD, dans les années 1970, qui démontrèrent que l'acide γ -linoléique avait une efficacité biologique dix fois supérieure à celle de l'acide linoléique (HASSAM A. *et al.*, 1977).

La première maladie traitée grâce à l'huile d'onagre fut la sclérose en plaques, en Angleterre. Sur les conseils du Pr. FIELD de Newcastle, de nombreuses personnes atteintes de cette pathologie se mirent à prendre des gélules d'huile d'onagre dès 1974. Les résultats, très satisfaisants, ont alors encouragés les essais cliniques sur les propriétés de cette huile (GRAHAM J., 1985).

Le plus passionné par cette huile fut sans doute l'anglais David HORROBIN (1939-2003), fondateur de la société « Scotia Pharmaceuticals » et des revues « Medical Hypotheses » et « Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids ». « Scotia Pharmaceuticals » a pu, grâce à ses recherches sur l'onagre, obtenir des permis médicaux pour la commercialisation de trois produits : EFAMAST® pour la douleur bénigne du sein, EFALITH® pour la dermatite séborrhéique, et EPOGAM® pour l'eczéma atopique. Ce docteur en médecine, assistant de physiologie à la faculté de médecine de Newcastle, s'intéressa aux rôles importants des acides gras essentiels. Quand la découverte des prostaglandines provoqua un centre d'intérêt de recherches, HORROBIN réalisa qu'elles étaient synthétisées à partir de l'acide γ -linoléique, le même que celui contenu dans l'huile d'*Oenothera biennis*. En 1979, il crée le centre « Efamol Research Institute » afin d'explorer les utilisations médicinales de l'onagre et de la lancer sur le marché. Ensuite, il fonda une nouvelle compagnie « Laxdale Ltd », spécialisée dans la recherche sur les pathologies psychiatriques (schizophrénie essentiellement) et neurodégénératives. Ce chercheur pilote dans le domaine des acides gras était un défenseur fort des avantages d'*Oenothera biennis* (RICHMOND C., 2003).

D'autres chercheurs sont à l'origine de publications sur l'huile d'onagre : M.S. MANKU, David E. MILLS et Yung-Sheng HUANG, ... qui se sont largement intéressés aux fonctions des acides gras.

Voilà donc la situation actuelle : l'onagre fait l'objet de multiples études scientifiques (plus de 300 depuis les 10 dernières années) et plusieurs sociétés la produisent et la commercialisent de par le monde.

III) L'ASPECT BOTANIQUE

III.1) SA PLACE DANS LA CLASSIFICATION

Dans la nomenclature binaire botanique, l'onagre étudiée ici se définit par :

- son genre : *Oenothera*,
- son espèce : *biennis*,
- le nom du premier botaniste l'ayant décrite (en 1740) : Linné.

Soit *Oenothera biennis* L..

Selon la classification cladistique, *Oenothera biennis* L. est à la base un Embryophyte (plante terrestre), un Trachéophyte (plante vasculaire), puis un Spermatophyte (plante à graines).

Elle rejoint ensuite l'embranchement des Angiospermes (plantes à ovaires) qui se différencient des Gymnospermes (plantes à ovules nus).

Les Angiospermes sont fondamentalement définis par trois caractères :

- Des carpelles qui forment un ovaire entourant les ovules, se transformant en fruit après la fécondation.
- Des organes reproducteurs regroupés en fleurs bisexuées.
- Une double fécondation.

On distingue trois ensembles au sein des Angiospermes :

- Les Paléodicots : pollen monoaperturé (un seul aperture au pôle ventral) et deux cotylédons.
- Les Monocots : pollen monoaperturé et un cotylédon.
- Les Eudicots : pollen triaperturé (trois sorties possibles qui facilitent la germination du tube pollinique) et deux cotylédons.

Oenothera biennis L. fait partie de la dernière classe, celle des Eudicotylédones. Au sein de celle-ci, elle appartient à la sous-classe des Eurosidiées qui se différencie en plusieurs ordres. On distingue les Eurosidiées de type I (Brassicales, Malvales, Sapindales) d'une part, les Eurosidiées de type II (Fabales, Cucurbitales, Rosales, ...) d'autre part, et enfin d'autres types : les Géraniales, les Crossosomatales et les Myrtales. C'est dans ce dernier ordre que l'on trouve *Oenothera biennis* L. (GUIGNARD *et al*, 2004).

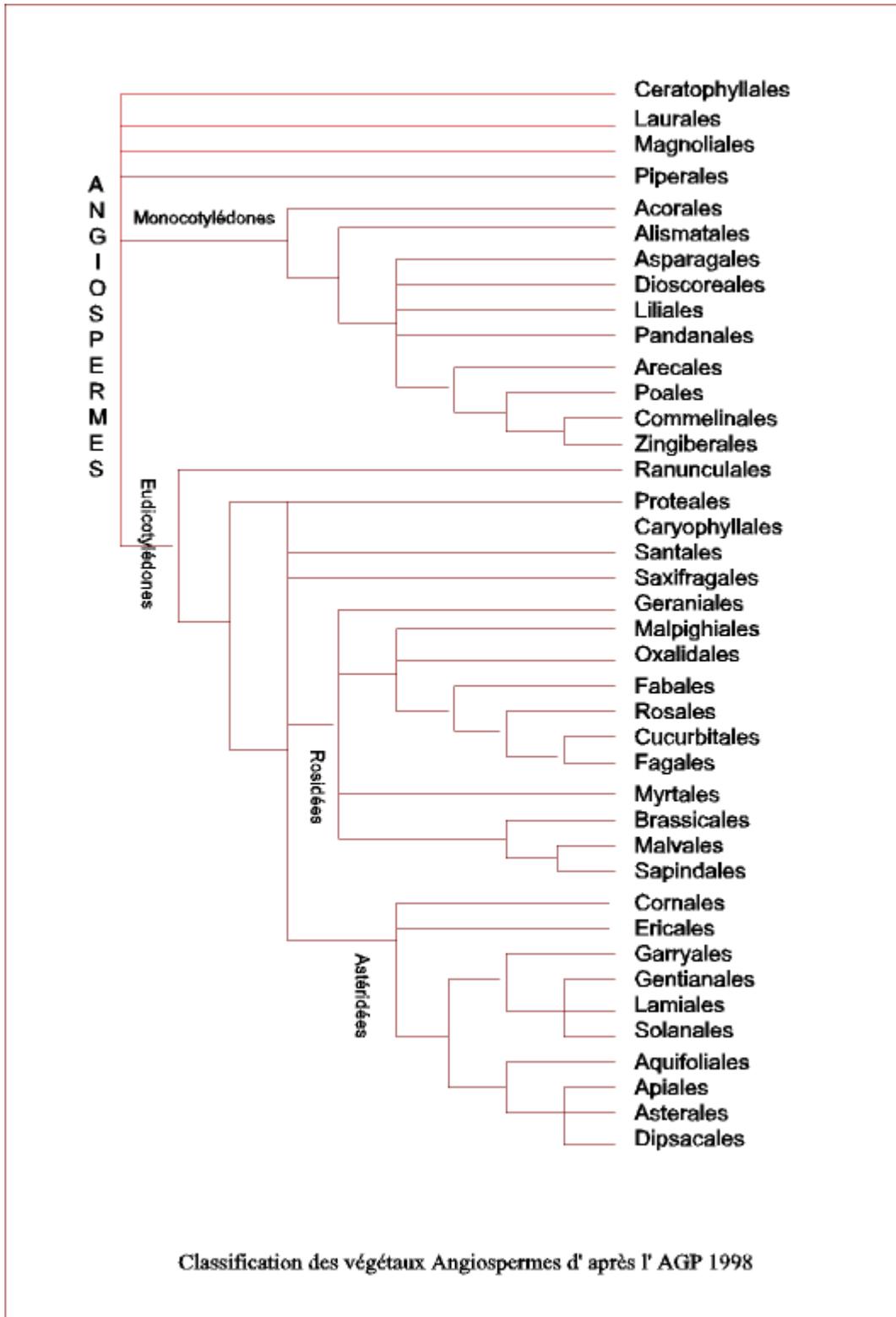


Figure 2 : Cladogramme des Angiospermes selon l'APG II (Angiosperm Phylogeny Group) (APG II, 2003).

Les Myrtales (environ 9000 espèces) correspondent à un groupe tropical évolué qui rassemble notamment des espèces intéressantes pour le pharmacien par leurs essences contenues dans des poches sécrétrices schizogènes : eucalyptus, girofler, melaleuca, ...

On y retrouve notamment la famille des Oenothéracées (ou Onagracées), qui sont des plantes herbacées ou arbustes des régions tempérées et tropicales du globe, telles que le fuschia, la circée de Paris (*Circaea lutetiana*), les épilobes (*Epilobium spicatum*, *E. hirsutum*, *E. parviflorum*, ...) et l'onagre.

Cette famille comprend plus de 25 genres et 650 espèces. *Oenothera biennis* L. appartient au genre *Oenothera* qui a environ 80 espèces, très proches les unes des autres (COUPLAN F., 2001).

Le monophylétisme des Oenothéracées est attesté par la morphologie et les séquences de l'ADN réalisées par de nombreux chercheurs. On range ainsi, au sein de cette famille, 18 genres, dont *Oenothera*, composés de multiples espèces (environ 650) (JUDD *et al.*, 2002).

Les principales espèces et sous espèces d'*Oenothera* sont, selon l'ITIS (Integrated Taxonomic Information System) (www.itis.usda.gov) :

Oenothera ammophila Focke, onagre muriquée

Oenothera angustissima R.R.Gates

Oenothera biennis L., onagre bisannuelle (extrémités des sépales accolées les unes aux autres, inflorescence dressée)

Oenothera chicaoensis Renner ex Cleland & Blakeslee, onagre de Chicago (terminaison de l'inflorescence verte, bractées ovales fortement dentées)

Oenothera cruciata Nutt. ex G.Don, onagre à fleurs en croix

Oenothera ersteinensis Linderman & R.Jean

Oenothera falfurriae W. Dietr. & W.L. Wagner, onagre royale

Oenothera flava Garrett., onagre jaune

Oenothera glazioviana Micheli, onagre de Glaziou

Oenothera grandiflora L'Hér. ex Aiton, ou *Oenothera grandis* Smyth ex Britt., onagre à grandes fleurs

Oenothera humifusa Nutt.

Oenothera indecora Cambess.

Oenothera issleri Renner ex Rostanski, onagre d'Issler

Oenothera italica Rostanski & Soldano, onagre d'Italie

Oenothera laciniata Hill, onagre laciniée

Oenothera latifolia Rydb. ex Munz., onagre des montagnes

Oenothera longiflora L., ou *Oenothera affinis* Comb., onagre à longues fleurs (feuilles caulinaires ovales, allongées ou largement lancéolées, plus ou moins tronquées à la base, plante hispide)

Oenothera mexicana Spach., onagre du Mexique

Oenothera nuda Renner ex Rostanski, onagre nue

Oenothera oakesiana (A.Gray) S.Watson & Coult., onagre d'Oakes

Oenothera oehlkersi Kappus, onagre d'Oehlkers

Oenothera paradoxa Hudziok

Oenothera parodiana Munz

Oenothera parviflora L., onagre de Nouvelle-Écosse (extrémités des sépales qui s'écartent dans le bouton floral, inflorescence pendant vers les anthères)

Oenothera pedemontana Soldano

Oenothera rosea L'Hér. ex Aiton, onagre rosée (pétales roses à violet rougeâtres, fleurs s'ouvrant vers le lever du soleil)

Oenothera rubricalyx R.R.Gates (terminaison de l'inflorescence rougeâtre, bractées lancéolées faiblement dentées)

Oenothera rubricaulis Kleb.

Oenothera speciosa Nutt.

Oenothera stricta Ledeb. ex Link, onagre striée (capsule élargie visiblement, graines pendantes)

Oenothera stuchii Soldano

Oenothera suaveolens Desf. ex Pers., onagre à odeur suave

Oenothera subterminalis R.R.Gates, onagre de Silésie

Oenothera villosa Thunb., onagre velue

Attention, *Oenothera biennis* L. n'est cependant pas l'espèce la plus productive en acide γ -linoléinique et certaines espèces du genre n'en contiennent pas (PINA M. *et al*, 1984).

A la suite de mutations et d'hybridations, de nouvelles « espèces » ont pris naissance ; cette liste n'est donc pas exhaustive.

De plus, la barrière d'interstérilité n'est pas un critère spécifique car les diverses espèces sont interfécondes (les hybrides féconds réalisent des combinaisons nouvelles qui peuvent donner naissance à des espèces nouvelles).

Le traitement taxonomique du genre *Oenothera* est donc difficile car le nombre de taxons reconnus et leurs niveaux hiérarchiques sont très différents d'un auteur à l'autre. Les espèces voisines se distinguent difficilement à l'aide des seuls critères morphologiques. Aussi, les critères fournis par la génétique et la caryologie doivent-ils être utilisés. La détermination complète requiert l'examen cytologique et l'observation du pollen ; de plus des croisements expérimentaux sont souvent nécessaires (VALATX C., 1986).

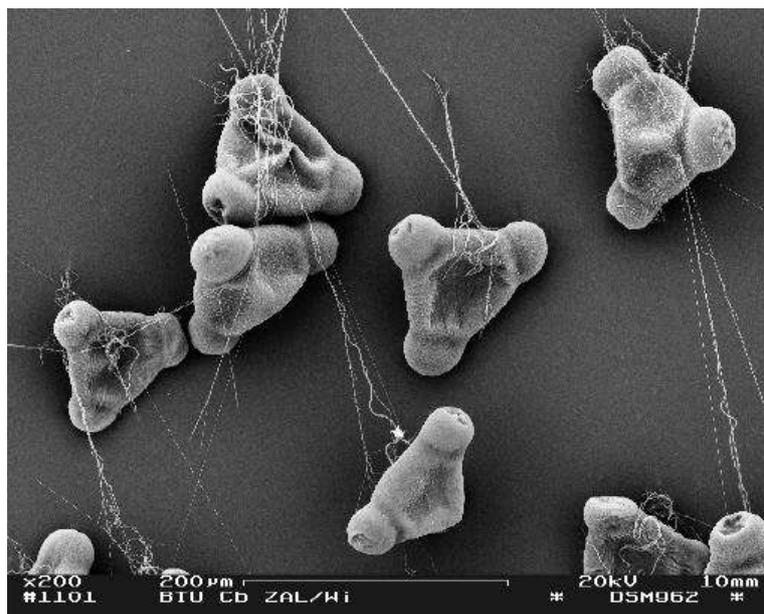


Figure 3 : Photographie au microscope électronique de grains de pollen d'*Oenothera biennis* (www.zal.tu-cottbus.de).

III.2) LA PARTICULARITE GENETIQUE DES OENOTHERES

La famille des Oenothéracées, et plus précisément l'onagre bisannuelle a fait l'objet de nombreuses études en génétique des végétaux supérieurs. En effet, elle possède un système génétique tout à fait particulier.

C'est au début du XX^{ème} siècle que les botanistes ont pensé que cette plante faisait exception aux lois sur l'hérédité découvertes par MENDEL quelques années auparavant. On notera notamment les travaux de Hugo Marie DE VRIES sur la complexité génétique de cette espèce.

Dans les espèces ordinaires, si l'on effectue un croisement de deux plantes, celles de la première génération sont identiques. Mais à la deuxième génération, elles donnent un hybride qui est intermédiaire entre les deux plants croisés. Et de nouvelles variantes apparaissent les générations suivantes.

Ce n'est pas le cas pour l'onagre. Si deux plants sont croisés, la première génération donne des plants hybrides de deux parents tout à fait différents des plants croisés. Ils sont aussi différents les uns des autres. La génération suivante ne donne pas lieu à un nouvel hybride, mais donne des plants identiques à leurs parents. Ce phénomène peut être observé sur de nombreuses générations sans exception.

La famille d'*Oenothera biennis* se compose donc d'au moins un millier de variétés. C'est là une des conséquences du système génétique propre à cette plante (GRAHAM J., 1985).

On peut obtenir une infinité de variétés, chacune parfaitement reproductible.

Lorsqu'on observe attentivement les onagres, on s'aperçoit qu'elles comportent d'infimes différences : taille des fleurs, pigments, reflets, nuances, hauteurs, moyens de pollinisation, ...

En effet, HUGO de VRIES en cultivant divers échantillons d'une espèce voisine *Oenothera Lamarckiana* L. (VALATX C., 1986).

DE VRIES a à son actif plusieurs contributions importantes : la première est bien sûr la redécouverte des lois de MENDEL en 1900 : alors qu'il croit mettre à jour certaines lois de l'hérédité, il s'aperçoit que MENDEL l'a devancé de plus de 35 ans ! Sa seconde contribution concerne une théorie de l'hérédité impliquant des particules élémentaires qu'il baptise « pangènes ». Cette théorie est plus proche de la réalité que toutes celles qui ont été proposées antérieurement.

Enfin, il développe une théorie de l'évolution par mutation, il cherche en particulier à déterminer si l'évolution est un phénomène graduel ou saltatoire. Pour cela, il met en culture un nombre considérable d'espèces de plantes herbacées, espérant ainsi observer chez l'une d'entre elles un changement brusque. C'est ce qu'il réussit finalement à observer chez *Oenothera lamarckiana* L.. Il obtint par mutation un certain nombre de formes d'*Oenothera* entièrement nouvelles et qui n'avaient jamais été observées dans la nature. DE VRIES assimile alors ce phénomène à l'apparition d'une nouvelle espèce, et qualifie de mutation ce processus (MAYR E., 1982).

Cette complexité génétique a été longuement étudiée. Par exemple CLELAND a publié un article sur le déroulement de la méiose extraordinaire d'*Oenothera biennis*. Il découvre qu'il s'agit en fait de chromosomes arrangés en modèle d'anneaux, qui peuvent traverser les générations sans recombinaisons (CLELAND R. E., 1925).

III.3) DESCRIPTION D'OENOTHERA BIENNIS

Il s'agit d'une grande plante bisannuelle de 50cm à 1m50 de hauteur, à splendide floraison jaune.

La racine est rougeâtre, épaisse et charnue, émettant la première année une rosette de feuilles radicales, pétiolées, ovales-oblongues, obtuses, à marge plus ou moins entière, appliquées au sol.

La hampe florale apparaît en Juin de la seconde année. Elle atteint 40cm à 1,50m de haut. Les hampes sont robustes, ordinairement simples, dressées, anguleuses dans leur partie supérieure. Elles sont vertes, couvertes de soies et de poils glanduleux clairsemés, densément feuillées.

Les feuilles caulinaires sont subsessiles, lancéolées-aiguës, faiblement dentées. Elles sont légèrement velues, d'un vert vif et possèdent une nervure médiane blanchâtre au début, rougissant par la suite. Les feuilles de la base sont pétiolées. Les feuilles sont en disposition alternée (MECKERT R., 1995).



Figure 4 : Photographie d'une feuille d'*Oenothera biennis* (www.kuleuven.be).

L'inflorescence est constituée d'une grappe terminale dense, dressée, multiflore et feuillée. Elle mesure environ 20cm de haut.

Les fleurs, épigynes, sont grandes (4 à 6cm de diamètre), jaune d'or ou jaune soufre, agréablement parfumées. Elles sont constituées :

- D'un calice à long tube grêle formé de 4 sépales triangulaires, oblongs, aigus, rabattus le long du tube et restant souvent soudés par leur pointe,
- De 4 pétales, plus larges que longs, légèrement échancrés en cœur au sommet et à base rétrécie en un court onglet,
- De 8 étamines en T,
- De 4 stigmates en croix.

L'ovaire est infère et comprend 4 carpelles soudés (MECKERT R., 1995).



Figure 5 : Photographie d'une fleur d'*Oenothera biennis* (fr.wikipedia.org).

Le fruit de cette fleur est une capsule loculicide (appelée gousse ou cosse), épaisse, dressée, mesurant 3cm de long. Il s'ouvre par 4 valves et contient de nombreuses graines exalbuminées (MECKERT R., 1995).

Une capsule contient aux alentours de 180 graines. On compte environ 140 capsules par plante (HALL I. V. *et al*, 1988).



Figure 6 : Photographie d'une gousse d'*Oenothera biennis* (fr.wikipedia.org).

La fleur d'Oenothère bisannuelle est donc schématisée ainsi :

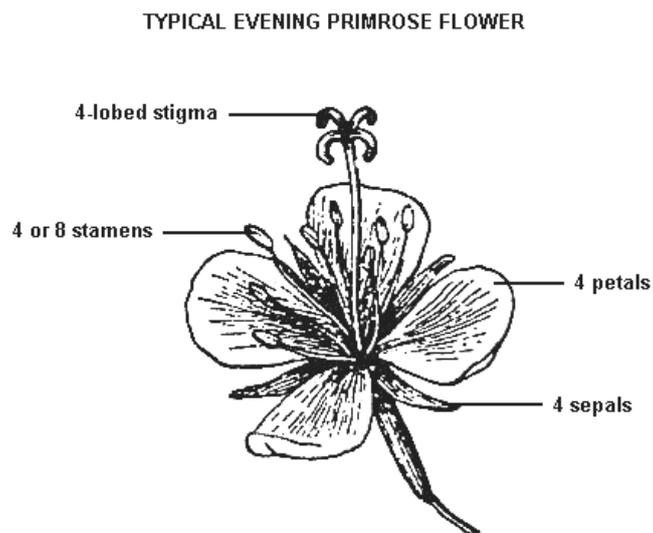


Figure 7 : Schéma d'une fleur d'onagre (montana.plant-life.org).

Légende :

- Stigma : stigmates.
- Stamens : étamines.
- Petals : pétales.
- Sepals : sépales.



Figure 8 : Photographie d'une coupe d'une fleur d'*Oenothera biennis* (www.washington.edu).

Soit le diagramme floral suivant :

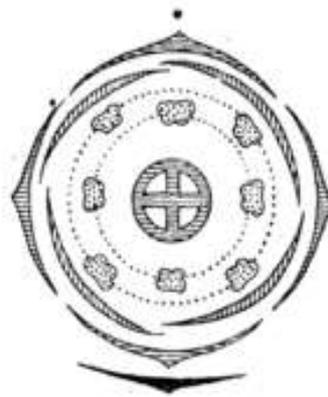


Figure 9 : Diagramme floral d'*Oenothera biennis* (fr.wikipedia.org).

La croissance de la plante est bien particulière :

L'onagre fleurit de Juin à Octobre. Elle peut être vivace parfois et même annuelle à l'occasion.

- La première année, la plante forme une rosette à partir de sa racine. Les feuilles sont alors elliptiques et s'étendent au sol.

- La deuxième année, une tige généralement poilue et tachetée de rouge émerge et porte des feuilles oblongues rougissant à la fin de la saison.

La floraison s'étale alors de Juillet à Septembre. Les fleurs sont d'un jaune éclatant qui devient doré avec l'âge.

C'est une plante qui fleurit en soirée et se referme au matin, d'où son nom anglais d'« evening primrose ».

C'est vers 21h que les pétales de couleur jaune soufre s'épanouissent en quelques secondes, brusquement libérés grâce à la rupture des sépales verts. Les fleurs ont une odeur douce et suave qui se répand à plusieurs mètres et qui attire les papillons de nuit et les autres insectes nocturnes (abeilles, papillons ...), particulièrement en début de floraison. Ces insectes pollinisateurs viennent aspirer le nectar offert par l'éclosion des nouvelles fleurs et contribuent ainsi à la pollinisation croisée.

Le lendemain, durant la journée, les pétales jaunes flétrissent en prenant progressivement une teinte jaune orangée. Le soir, vers 21h, a lieu l'éclosion des nouvelles fleurs. Après 2 ou 3 jours, les pétales desséchés se détachent et tombent.

Les fleurs sont produites tout le long de la tige sur des branches et au bout de la tige. La tige s'allonge constamment et la plante produit de nouvelles fleurs jusqu'à l'automne. Sur une même tige, par étage, il est donc possible de distinguer des fleurs à différents moments de maturité, les fleurs écloses le plus récemment étant situées au sommet de la tige, juste en dessous des boutons des futures fleurs.

En Septembre-Octobre, la tige principale et les tiges secondaires sont couvertes dans leur partie supérieure par des capsules de couleur verte virant ensuite au brun qui finiront par libérer une multitude de graines de couleur brun foncé et de forme polyédrique-anguleuse suite à l'ouverture des 4 valves.

Ces graines vont tomber dans le sol, germer puis pousser tout en restant à l'état de rosettes aux feuilles plus ou moins dressées durant toute l'année qui suit.

La dissémination des fruits capsulaires s'opère généralement par le vent et l'eau, ainsi que les oiseaux.

C'est en mai de l'année suivante qu'une tige dressée et robuste, garnie de feuilles alternes, va progressivement se développer au départ de la rosette.

Et le cycle de la floraison-fécondation va ensuite reprendre en été, offrant à nouveau ce spectacle extraordinaire de l'éclosion rapide, souvent même à vue d'œil, des pétales de couleur jaune soufre et de la diffusion de l'odeur agréable des onagres répandue durant la nuit (www.maredret.be).

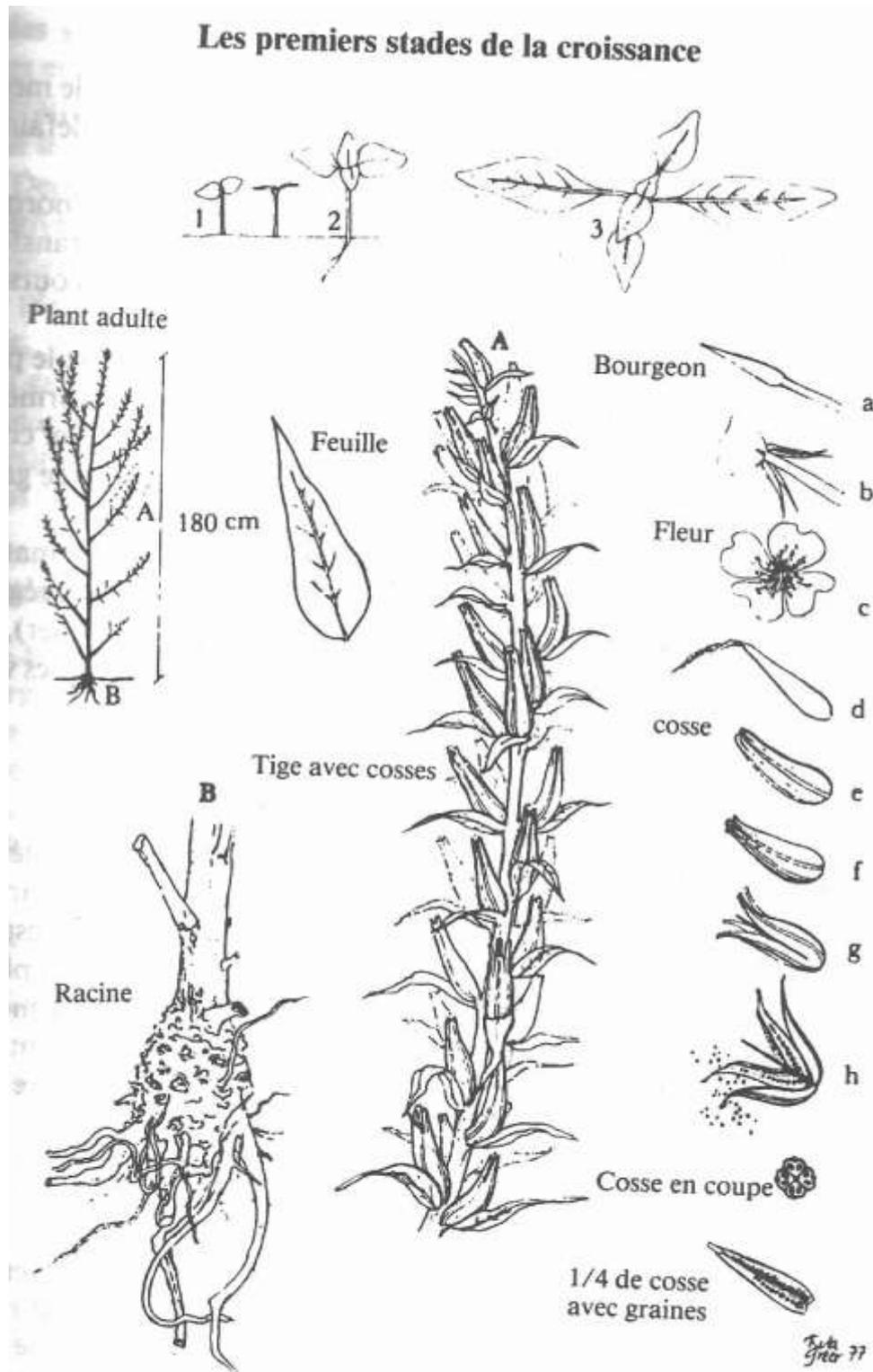


Figure 3 - Plant d'onagre bisannuelle (*Oenothera biennis*).
 1-3 : jeune plant avec 2, 4 et 6 feuilles.
 a-h : les différents stades du développement de la fleur, de la cosse et des graines (avec l'aimable autorisation de Rita Greer).

Figure 10 : Schéma des stades de la croissance d'*Oenothera biennis*, par Rita Greer (MECKERT R., 1995).

III.4) SON HABITAT

On retrouve *Oenothera biennis* dans des endroits assez communs ouverts : champs cultivés, champs abandonnés, rivages, bords de chemin et terrains perturbés (DIETRICH W. *et al*, 1997).

Parfois considérée comme une mauvaise herbe, l'onagre se rencontre en plusieurs lieux, particulièrement où le sol a été bouleversé. On la retrouve ainsi sur les terrains abandonnés, les rivages de lacs, les platières de rivière, les dunes, les rochers, les bords de route et parfois dans les champs de blé et de seigle d'hiver. Elle pousse naturellement dans les talus, dunes de sable et terrains vagues.

Comme cela a été dit précédemment, on la retrouve également souvent près des voies ferrées ou des zones portuaires (GRAHAM J., 1995).

C'est une plante que l'on peut rencontrer jusqu'à 1000m d'altitude et plutôt dans les zones tempérées (MECKERT R., 1995).

En raison de sa taille et de sa tendance à se reproduire de manière prolifique, et parce qu'elle préfère un sol sec et pauvre, l'onagre est bannie des bordures soignées de plantes vivaces, et plutôt reléguée aux prairies de fleurs sauvages, aux jardins de plantes indigènes et aux endroits où sa capacité de pousser dans des conditions difficiles est un atout.

III.5) SA REPARTITION GEOGRAPHIQUE

Les Onagracées se rencontrent sur tous les continents, avec une concentration particulière d'espèces dans toutes les régions tempérées.

Les espèces *Oenothera* (*Onagraceae*) sont originaires d'Amérique Centrale, du Nord et du Sud. La plupart sont naturalisées dans le monde entier et environ 70 taxons ont été répertoriés en Europe. Cependant, comme les auteurs américains ne distinguent pas les taxons pour séparer les espèces, par rapport aux auteurs européens, il est difficile d'évaluer exactement le nombre d'espèces mises en jeu dans ces échanges intercontinentaux (DIETRICH W. *et al*, 1997).

En Europe, on distingue deux statuts de l'arrivée de l'onagre sur le continent :

- Les espèces étrangères occasionnelles.
- Les espèces invasives ou naturalisées.

Les espèces *Oenothera* font, en majorité, partie de la deuxième section. En effet, elles sont maintenant largement considérées comme envahissantes dans des pays européens.

L'étude réalisée en 2006 en Europe centrale (sur 6 pays) montre bien cette invasion. La concurrence interspécifique a été étudiée sur 15 espèces végétales voisines. Son potentiel d'envahissement est lié à ses caractéristiques :

- Forte fécondité,
- Taux de croissance des graines,
- Capacité d'adaptation aux habitats et climats multiples (cycles de vie adaptés),
- Capacité concurrentielle vis-à-vis des autres plantes.

Certains scientifiques parlent d'un « maître de l'invasion » (MIHULKA S. *et al*, 2006).

Des cultures sont mentionnées dans de nombreux pays d'Europe, notamment en Hollande, en Angleterre. La production commerciale d'onagre a débuté en Hongrie et aux Pays-Bas.

Récemment, la culture a pris de l'importance dans certains états américains (Caroline du Nord et du Sud, Texas et Oregon) ainsi qu'en Nouvelle Zélande.

Mais, pour des raisons commerciales, la culture des graines d'onagre est essentiellement réalisée en Chine (75 à 80%) et en Europe de l'Est.

Au Canada, il s'est fait de la recherche sur la production commerciale de l'onagre en Nouvelle-Écosse, en Ontario, dans les Prairies canadiennes, et en Colombie. En Ontario, la culture de l'onagre a même été envisagée comme culture de remplacement pour les terres à tabac. Il y aurait quelques centaines d'hectares en culture d'onagre dans cette province, entièrement sous contrat pour une compagnie de vitamines (GUNSTONE F. D., 2003).

En France, *Oenothera biennis* est assez commune mais sa distribution est inégale.

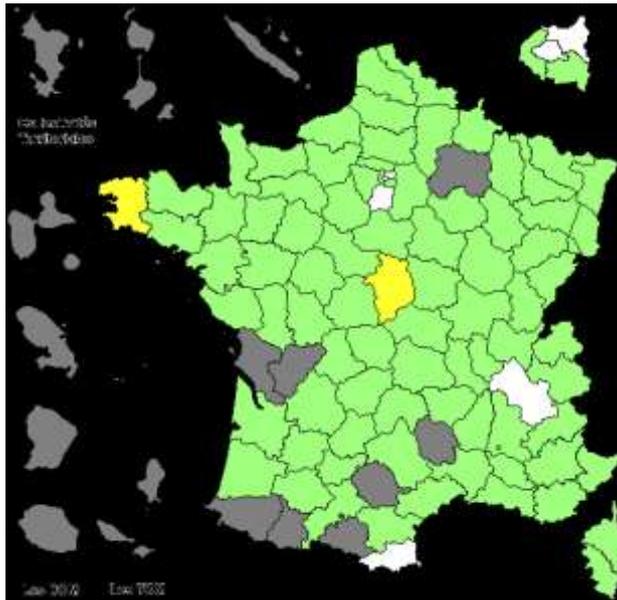


Figure 11 : Carte de France de la répartition d'*Oenothera biennis* (www.tela-botanica.org).

Légende :

Zone géographique non renseignée

Présence

Présence à confirmer

Présence non signalée

III.6) LA CULTURE D'OENOTHERA BIENNIS

A l'état naturel, l'onagre est une fleur sauvage. Ce n'est que récemment que les agronomes ont commencé à « l'appivoiser ».

L'onagre est cultivée, plutôt que récoltée dans la nature, la récolte restant modeste.

En raison des utilisations médicales et nutritionnelles de plus en plus nombreuses, la demande pour les graines d'onagre s'est accrue de 10 à 15 fois dans les derniers quinze ans au niveau mondial.

Bien que l'onagre pousse en quantité suffisante à l'état sauvage, les tentatives d'en faire une culture rentable ont eu des résultats mitigés. Les chercheurs s'efforcent toujours d'élaborer de nouvelles espèces et techniques de culture adaptées au climat et qui permettront d'obtenir davantage d'acide γ -linoléinique par hectare.

De plus un meilleur rendement est difficile à atteindre étant donné la diversité des caractères de l'onagre. La teneur en huile et la qualité de celle-ci peuvent changer considérablement d'une variété et d'une technique à l'autre.

Les programmes de recherche sont aussi consacrés à la production de nouveaux hybrides. La sélection de variétés à haut rendement, résistantes aux maladies, à gousses non éclatantes et à haut rendement en huile fait l'objet de recherches. On trouve maintenant la variété EP10, une variété à gousses non éclatantes et les cultivars « Peter » et cultivars « Merlin », qui peut réduire le risque de graines de mauvaise qualité (SIMPSON M.J.A. et FIELDSEND F., 1993).

Cependant, en plus du génotype, le contenu en huile des graines est connu pour être affecté par un certain nombre de facteurs environnementaux : nutrition azotée, température et périodes de culture, méthodes de production, ...

Temps de semis (FIELDSEND F. et MORISON J.I.L., 2000)

L'onagre peut être semée de trois façons : semis intérieur en serre avec transplantation au printemps, semis d'automne ou semis de printemps.

- Semis de printemps : le semis de printemps serait la moins bonne solution, occasionnant jusqu'à 80% de pertes.
- Semis intérieur et transplantation : le semis intérieur avec transplantation donnerait une plus grande quantité d'huile et un meilleur taux de germination mais exige plus de travail, ce qui rend cette option économiquement beaucoup moins intéressante pour la culture à grande échelle.
- Semis automnal : à grande échelle, le semis en août est le plus courant. On plante l'onagre en août de façon à ce que les plants se développent jusqu'au stade de petite rosette. L'onagre fleurira dès l'année suivante.

Selon des essais de FIELDSEND et MORISON en 2000 sur l'influence sur la teneur en huile et la qualité des conditions climatiques pendant la croissance des graines, on compare les récoltes semées à l'automne et celles au printemps. En toutes les années, les graines du semis d'automne ont contenu plus d'huile que les graines des cultures semées au printemps, mais la teneur en acide γ -linoléique dans l'huile était inférieure.

Tableau 1 : Evolution de la quantité d'huile et de son contenu en acide γ -linoléique en fonction des saisons de culture (FIELDSEND F. et MORISON J.I.L., 2000).

Année	Saison	Huile (%)	Acide γ-linoléique (%)
1	<i>automne</i>	24,6	8,02
	<i>printemps</i>	23	9,41
2	<i>automne</i>	27,8	8,7
	<i>automne</i>	25,1	7,68
	<i>printemps</i>	24,6	9,55
3	<i>automne</i>	26,3	9,02
	<i>début printemps</i>	27,1	9,02
	<i>fin printemps</i>	23,1	9,94

Mais, c'est surtout la température qui est le facteur déterminant d'une huile riche en acide γ -linoléique. De nombreuses expériences démontrent que les cultures les plus chaudes contiennent moins d'acide γ -linoléique (SIMPSON M.J.A. et FIELDSEND F., 1993) car la

désaturation des acides gras dans les huiles oléagineuses est inversement proportionnelle aux températures subies pendant la maturation des plants (CANVIN D.T., 1965).

Il faut également noté l'incidence de l'ensoleillement (PAR : Photosynthetically active radiation) sur la teneur en acide γ -linolénique. Selon les résultats de FIELDSEND et MORISON en 2000, il semblerait qu'un ensoleillement trop important soit défavorable à une concentration en acide γ -linolénique. Cependant, leurs essais restent limités car les expériences n'ont eu lieu que dans l'Est de l'Angleterre et les conditions climatiques y varient énormément d'une année à l'autre.

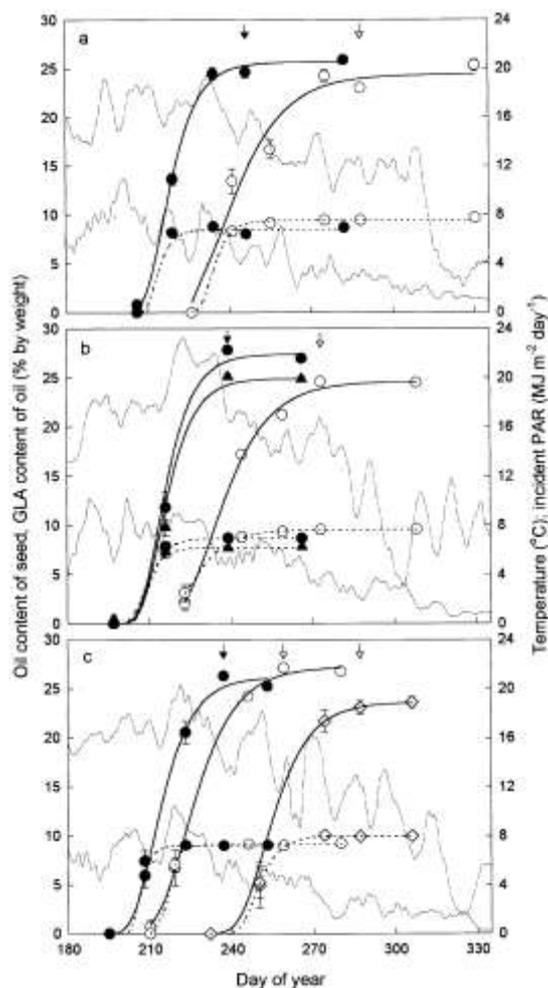


Figure 12 : Variation dans le temps (sur 3 années) de la teneur en acide γ -linolénique (GLA) de l'huile d'onagre, en fonction de la température de la culture d'une part et son ensoleillement d'une autre part (FIELDSEND F. et MORISON J.I.L., 2000).

Fertilisation

Il n'y a pas à notre connaissance de données sur la fertilisation de l'onagre avec des fertilisants organiques. La fertilisation ne serait nécessaire que pour les sols fortement carencés en azote.

Un étude menée par l'Institute of Soils Water and Environmental Sciences, montre que l'utilisation, sur les cultures, d'eau salée améliore la quantité et la qualité de l'huile d'onagre (augmentation d'environ 15% de teneur en acide γ -linolénique) (HEUER B. *et al*, 2002).

Maladies, insectes et vertébrés

Bien que peu de maladies attaque l'onagre, le mildiou est une maladie qui l'attaque fréquemment.

En Europe, les ascomycètes *Septoria* posent un problème sérieux.

Il existe également un mycète phytopathogène spécifique d'*Oenothera*, il s'agit de *Pestalotiopsis oenothera* qui peut atteindre et détériorer la plante (VENKATASUBBIAH P. *et al*, 1991).

Il n'y a pas d'insectes nuisibles importants pour l'onagre. Les oiseaux granivores peuvent occasionner des pertes.

Récolte

Comme les graines d'onagre ne mûrissent pas toutes en même temps, il est préférable de les récolter lorsqu'un grand nombre de graines sont mûres mais avant que celles-ci ne tombent. En conséquence, il existe un gaspillage élevé de graines dû à un éclatement prématuré de gousses ; ce qui pose un sérieux problème au niveau industriel.

Les graines trop mûres contiennent moins d'huile, il ne faut donc pas moissonner trop tôt mais un retard de moisson peut augmenter l'éclatement des cosses et donc une perte de graines. Selon une étude réalisée en Allemagne sur le temps et la méthode de moisson, les recommandations sont de 75 à 100 jours après la floraison (GHASEMNEZHAD A. et HONERMEIER B., 2007).

Les variétés dont les gousses ne s'ouvrent pas facilement qui ont été développées récemment permettent plus de flexibilité et moins de perte à la récolte (SIMPSON M.JA. et FIELDSEND F., 1993).

Les graines doivent être récoltées par andainage et battage pour éviter des pertes. La récolte directe à la moissonneuse-batteuse n'est possible que par l'application préalable d'un herbicide pour assécher mais donne des rendements inférieurs. La défoliation par herbicides semble plus efficace que par le feu. On peut aussi réaliser préalablement une dessiccation mais qui peut influencer le rendement et le contenu de l'huile (GHASEMNEZHAD A. et HONERMEIER B., 2007).

Rendement et revenus

Le rendement moyen en Amérique du Nord est d'environ 500kg de graines/ha. En Europe, on rapporte des rendements d'environ 1000kg/ha grâce à l'amélioration de la régie et des variétés. Par ailleurs cette plante possède un taux de reproduction élevé : 1kg de graines à un rendement de une tonne.

Pour les compagnies qui fabriquent des suppléments vitaminiques, qui sont les principaux acheteurs de graines d'onagre, le rendement en huile et en acide γ -linoléinique est plus important que le rendement en graines. Les plantes utilisées à l'heure actuelle donnent plus de 10% d'acide γ -linoléinique.

Le prix d'achat se situe autour de 4\$ le kilo de graines. Le prix de l'huile est passé de 45\$/kg à 17,5\$/kg de 1990 à 2000.

La production annuelle est estimée à 12000 tonnes d'onagre soit un rendement d'environ 1500 à 1800 tonnes d'huile (GUNDSTONE F.D., 2003).

IV) LES UTILISATIONS TRADITIONNELLES

L'Oenothère biennale était un remède folklorique utilisé pour toutes sortes de maux : allergie, cancer, toux, irritation de gorge, mal d'oreille, mal de tête, inflammation des sinus, douleurs pelviennes, cystites, ...

Les premières nations d'Amérique du Nord (comme les indiens Ojibwé, Cherokee, Iroquois, Potawatomi) et les colons utilisaient l'onagre à diverses fins médicinales.

Ils traitaient les plaies et les ecchymoses avec un cataplasme de feuilles et buvaient une tisane ou une infusion de la plante pour calmer la toux et soigner les troubles digestifs. Ils mâchaient les racines de cette plante ou l'appliquaient sur les muscles pour se rendre plus forts (GERSHWIN M. E., 2000).

En effet, l'onagre renferme un mucilage aux propriétés astringente et sédative. Elle était utilisée pour soigner les affections de la gorge (quintes de toux, maux de gorge) et de la peau (blessures, irritations et inflammations), l'asthme, les désordres gastro-intestinaux (irritation de l'estomac et de la vessie, dyspepsie, torpeur du foie, diarrhée chronique) et les douleurs menstruelles.

Les doses utilisées varient de 0,32 à 1,94 grammes. Pour les usages internes, on fait tremper deux cuillerées à soupe de fleurs dans deux tasses d'eau bouillante ou on infuse 1 cuillerée à thé d'écorce et de feuilles séchées par tasse d'eau. On boit l'infusion refroidie à raison de 1 tasse par jour. Pour les usages externes, on écrase une petite poignée de fleurs qu'on mélange à du blanc d'œuf ou on applique l'infusion refroidie (BAIRACLI-LEVY J., 1973).

Le Dr J. VALNET donne des formules à base d'onagre dans son guide de traitement par les plantes :

- Extrait fluide : 5g par jour
- Mixture contre les troubles entéro-rénaux :
 - Extrait fluide d'onagre
 - Extrait fluide de solidago
 - 1 cuillerée à café, 3 à 4 fois
- Mixture contre les entérites :
 - Extrait fluide d'onagre 20g
 - Extrait fluide de baies de myrtille 30g
 - 40 gouttes toutes les 2 heures

en parties égales
par jour

Il met en avant les propriétés antispasmodiques, antiphlogistiques et sédatives du pneumogastrique de cette plante.

Parallèlement, sur le continent américain, c'est plutôt l'odeur forte de l'onagre qui était mis à profit. En effet, elle était exploitée par les américains pour partir à la chasse. Ils frottaient leurs chaussures avec de l'onagre de manière à masquer leur odeur. Ainsi, ils pouvaient approcher plus facilement les animaux.

La plante peut également servir d'aliment. On trouve de multiples façons de la manger.

Les parties de la plante utilisées sont les fleurs, les feuilles, l'écorce, la racine et les graines. L'écorce et les feuilles sont prélevées en deuxième année avant la floraison et séchées.

Les racines peuvent être consommées à la fin de la première année de croissance de la plante, lorsqu'elles sont gonflées de réserves nutritives. On peut alors les manger pelées, tranchées, éventuellement râpées. Elles peuvent être crues ou cuites : à la façon de salsifis ou de panais que leur couleur blanche et leur saveur un peu sucrée rappelle, bouillies, frites, gratinées ou ajoutées aux soupes et ragoûts. Elles acquièrent assez rapidement un goût âcre et deviennent ligneuses dès que la hampe florale se développe.

On pourrait encore en préparer de la purée en les faisant cuire à l'eau puis en les passant au moulin à légumes.

La racine est décrite comme très nutritive dans le livre « Plantes médicinales et vénéneuses de France » (FOURNIER P., 1999). On y apprend qu'un vieux dicton allemand du XVIII^{ème} siècle prétendait qu'une livre de ces racines donnait plus de force qu'un quintal de bœuf !

En effet, elle contient du mucilage, du tanin, des sucres et diverses substances nourrissantes.

Les feuilles peuvent être cuites comme légumes. On les ramasse de préférence quand la plante est encore à l'état de rosette. On fait cuire les jeunes feuilles deux fois en changeant l'eau. La toute jeune hampe florale est bonne lorsqu'elle commence juste à se développer, elle devient vite ligneuse.

Les jeunes tiges sont parfois ajoutées aux salades ou utilisées comme condiment.

Les fleurs sont utilisées comme garniture pour les salades et les marinades.

Les jeunes fruits sont bouillis pour être mangés.

Les bourgeons mucilagineux et les graines sont aussi comestibles. On peut par exemple utiliser les graines partiellement broyées comme garniture en remplacement des graines de pavot dans des soupes, du pain, ...

Mais les diverses parties de l'onagre bisannuelle ont tendance à irriter la gorge, mêmes cuites, lorsqu'on les consomme seules. Il est toujours préférable de les manger avec d'autres végétaux.

Il faut cependant éviter les confusions possibles avec d'autres plantes avant toute ingestion. On identifie les Oenothères facilement. Comme la racine se récolte avant que la plante n'ait fleuri, les feuilles sont donc le seul point de repère. Leur forme, leur texture un peu molle, leur pilosité, leur limbe vert grisâtre à nervures rougeâtres sont les meilleurs critères.

La confusion peut avoir lieu aussi entre les différentes espèces d'onagre, que l'on distingue principalement les unes des autres grâce aux fleurs. La confusion serait de toutes façons sans danger car aucune de ces plantes n'est toxique (COUPLAN F. et STYNET E., 1994).

Cependant, c'est surtout à la graine que l'on s'intéresse et ceci à cause de l'huile qu'elle contient.

PARTIE 2 : *De la plante à l'huile*

I) RAPPEL SUR LES ACIDES GRAS

I.1) STRUCTURE DES ACIDES GRAS

Les acides gras sont les constituants caractéristiques des lipides (huiles et graisses alimentaires, ainsi que graisses de dépôt de l'homme et de l'animal).

Ils sont peu abondants à l'état libre. Ils sont essentiellement présents sous forme d'esters d'acides gras et de glycérol, formant alors des triglycérides. On peut également les retrouver sous forme de phospholipides, ce sont alors des esters de l'acide glycérophosphorique.

Ce sont des acides carboxyliques à chaîne carbonée qui comportent :

- Un nombre pair d'atomes de carbones (4 à 28).
- Une chaîne carbonée avec un groupement méthyle à une extrémité et un groupement fonctionnel carboxyle à l'autre extrémité.

En fonction de la longueur de la chaîne, ils peuvent être divisés en :

- Acide gras volatil (<6 atomes de carbone).
- Acide gras à chaîne courte (6 à 10 atomes de carbone).
- Acide gras à chaîne moyenne (12 à 16 atomes de carbone).
- Acide gras à longue chaîne (18 à 22 atomes de carbones).
- Acide gras à très longue chaîne (>22 atomes de carbone).

En fonction de la présence ou non de double(s) liaison(s), on les classe en acides gras saturés (pas de double liaison sur la chaîne carbonée) ou insaturés (1 à 6 double(s) liaison(s) sur la chaîne carbonée). La nomenclature détermine la terminaison des noms des acides gras saturés en « ANOÏQUES » et des acides gras insaturés en « ENOÏQUES » (MECKERT R., 1995).

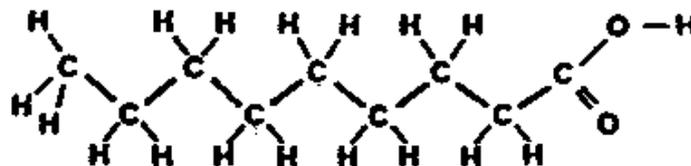


Figure 13 : Formule développée d'un acide gras saturé (HOUIS PAPIN I., 1993).

A partir du moment où il y a une ou plusieurs double(s) liaison(s), la molécule peut adopter une configuration TRANS (E) ou CIS (Z). Dans le cas de la configuration TRANS, les atomes de carbone se projettent de façon linéaire, dans la configuration CIS, la chaîne carbonée est recourbée (MECKERT R., 1995).

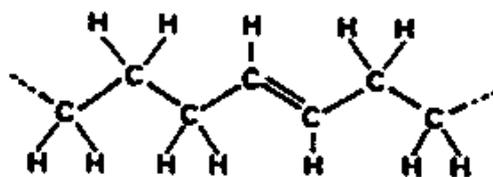


Figure 14 : Formule développée d'un acide gras insaturé en configuration TRANS (HOUIS PAPIN I., 1993).

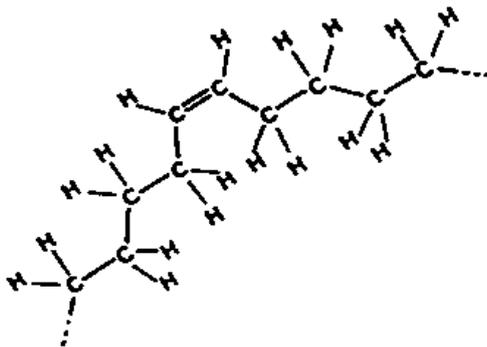
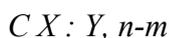


Figure 15 : Formule développée d'un acide gras insaturé en configuration CIS (HOUIS PAPIN I., 1993).

Pour les acides gras polyinsaturés, les doubles liaisons peuvent être chacune de géométrie soit CIS soit TRANS : les acides gras polyinsaturés pourront donc être soit tout CIS, soit tout TRANS, soit combinés CIS/TRANS.

Deux nomenclatures coexistent pour définir les acides gras polyinsaturés :

La première, conformément à la réglementation internationale, est valable uniquement pour les acides gras présentant des chaînes insaturées conventionnelles, c'est-à-dire avec les doubles liaisons séparées par un CH₂.



X est le nombre d'atomes de carbone de l'acide gras considéré.

Y est le nombre de double(s) liaison(s) sur la chaîne carbonée.

m est la place de la double liaison décomptée à partir du groupement méthyle terminal. Les autres positions des doubles liaisons se déduisent de celle-ci car il y a toujours 3 atomes de carbone entre deux doubles liaisons (structure divinylméthane).

n est donc le nombre d'atomes de carbone, qui diminué de m, permet de définir la place de la double liaison la plus éloignée du carboxyle.

Chez les acides gras insaturés, il existe une notion de famille : la double liaison la plus proche du groupement fonctionnel méthyle se situe toujours sur le même carbone. Ce qui a donné aussi une nouvelle notation, très prisée des biochimistes : on remplace $n-m$ par ωm (HOUIS PAPIN I., 1993).

D'où :

Famille n-6 (ou $\omega 6$)

Ex : C18:2, n-6 (acide linoléique)

C20:4, n-6 (acide arachidonique)

Famille n-9

Ex : C18:1, n-9 (acide oléique)

Famille n-7

Ex : C16:1, n-7 (acide palmitoléique)

Famille n-3 (ou $\omega 3$)

Ex : C18:3, n-3 (acide α -linoléique)

C20:5, n-3 (acide éicosapentaénoïque)

La deuxième nomenclature, alternative, localise les doubles liaisons à partir du carbone 1 du groupe carboxyle fonctionnel. Ainsi, l'acide C18:2, n-6 est alors désigné Δ 9,12-18:2, le delta étant facultatif. Cette nomenclature est précieuse pour tous les acides gras dont les insaturations sont séparées par plus d'un groupement CH_2 tel que le Δ 7,13,17-20:3, ou ne sont pas séparées (on parle de double(s) liaison(s) conjuguées). C'est le cas, par exemple, de l'acide Δ 9,11-18:2 (HECKETSWEILER B., 2004).

1.2) LES ACIDES GRAS ESSENTIELS

Les acides gras essentiels sont définis comme des acides gras que l'organisme ne peut synthétiser par lui-même, ou en quantité insuffisante. Ils doivent donc alors être apportés par l'alimentation.

Il existe deux familles d'acides gras essentiels : les ω 6 (famille n-6) et ω 3 (famille n-3).

La famille des ω 6 dérive de l'acide linoléique. Celui-ci est essentiel chez l'homme, qui n'est pas capable d'introduire de double(s) liaison(s) (ou désaturer) entre le 6^{ème} et le 7^{ème} carbone de la chaîne (à partir du groupement méthyle).

La famille des ω 3 dérive de l'acide α -linoléique. Celui-ci est essentiel car l'organisme humain ne peut désaturer en position 3-4. Cependant il n'est pas prouvé qu'une carence en acide α -linoléique puisse provoquer des troubles cliniques. En effet, au niveau des lipides tissulaires, les molécules dérivées de l'acide α -linoléique peuvent être remplacées par celles dérivées de l'acide linoléique.

Les deux autres familles d'acides gras (n-7 et n-9) ne sont pas essentielles car leurs précurseurs peuvent être biosynthétisés par l'organisme ou apportés par l'alimentation (MECKERT R., 1995).

Le métabolisme, essentiellement hépatique, des acides gras essentiels est capable de fabriquer des dérivés supérieurs à partir des acides linoléiques et α -linoléiques. Ceci se produit grâce à des processus d'élongation et de désaturation. L'élongation consiste en l'addition de deux unités carbonées et la désaturation correspond à la création d'une nouvelle double liaison en position malonique. Ces réactions ont lieu du côté COOH , de telle sorte qu'un acide gras d'une famille ne peut être transformé que par un acide gras, plus insaturé ou plus long, de la même famille. Toutes ces réactions sont catalysées par des enzymes spécifiques : les élongases et désaturases.

Le métabolisme des acides gras essentiels est donc le suivant :

- L'acide α -linoléique donne naissance à toute une série de dérivés dont l'acide éicosapentaénoïque et l'acide docosahexaénoïque.
- L'acide linoléique subit une première désaturation (par la Δ 6-désaturase) qui donne naissance à l'acide γ -linoléique, qui à son tour subit une élongation, ce qui conduit à la formation de l'acide di-homo- γ -linoléique. Une deuxième désaturation (par la Δ 5-désaturase) conduit à l'acide arachidonique (HOUIS PAPIN I., 1993).

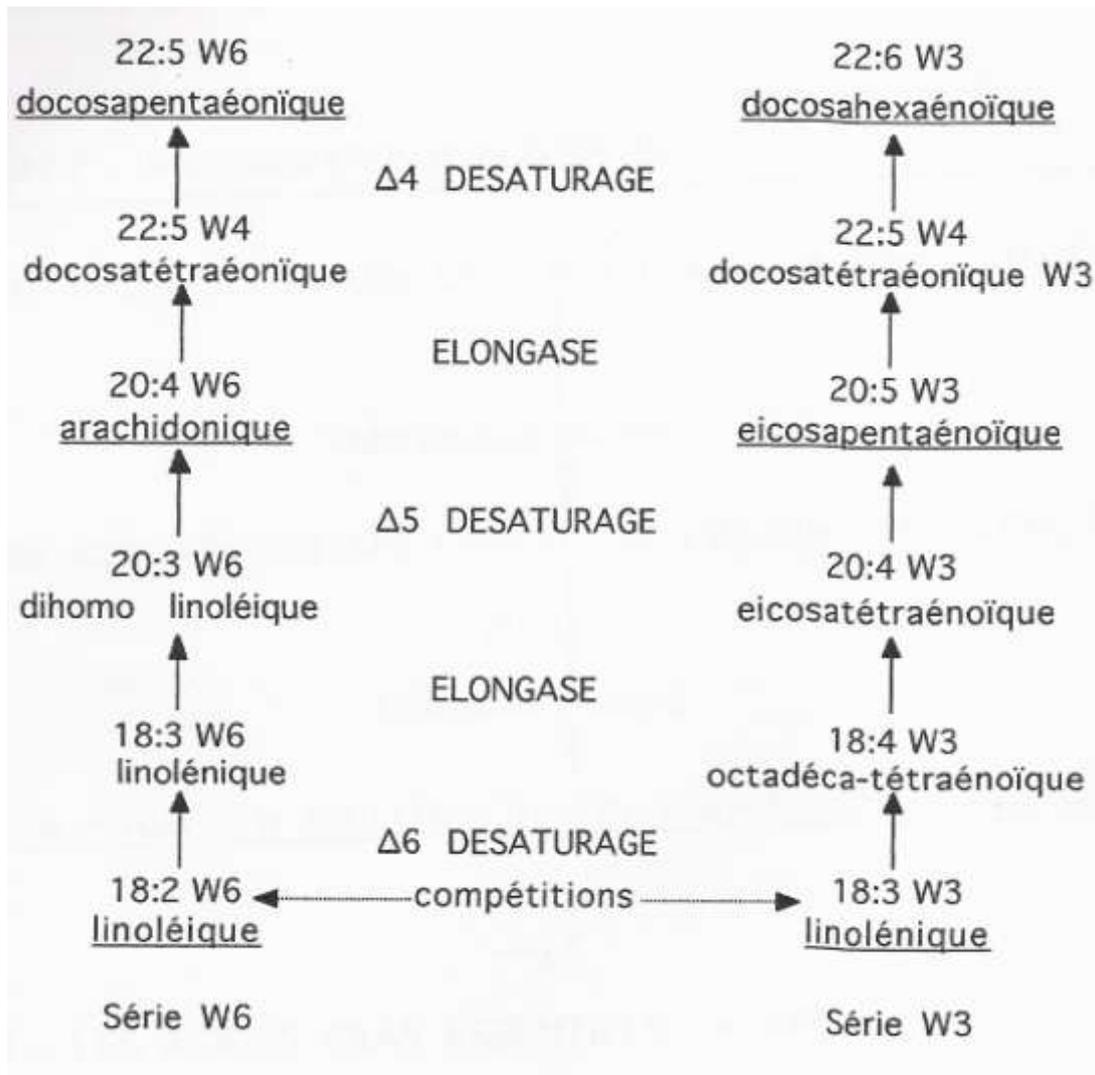


Figure 16 : Biosynthèse des acides gras polyinsaturés par désaturation et élongation de chaîne (HOUIS PAPIN I., 1993).

Une carence en acides gras essentiels $\omega 6$ se manifestera par une diminution des taux d'acides linoléique et arachidonique dans les lipides de l'organisme. Ces acides gras seront alors remplacés par l'acide oléique (C18:1, n-9) et ses dérivés. En effet, en l'absence d'acide linoléique, le métabolisme se fait à partir de l'acide stéarique (C18:0), abondant dans l'alimentation. Celui-ci donne naissance à l'acide éicosatriénoïque.

Ainsi, la connaissance du rapport acide éicosatriénoïque/acide arachidonique est un bon indicateur du déficit en acides gras essentiels.

Etant donné que les quatre chefs de famille (n-3, n-6, n-7 et n-9) sont les substrats de la même enzyme (la $\Delta 6$ -désaturase), il existe des compétitions entre les familles.

La $\Delta 6$ -désaturase est régulée par :

- Des facteurs hormonaux et nutritionnels : l'insuline et les protéines l'activent, alors que les glucides, l'adrénaline, le jeûne, l'acide α -linoléique l'inhibent.
- Des facteurs physiologiques : on note une baisse de l'activité de la $\Delta 6$ -désaturase avec l'âge.

- Des facteurs pathologiques : absence de l'enzyme chez les malades maintenus en vie artificielle, altération de l'enzyme chez les cirrhotiques, peu d'enzyme chez le dénutri et le diabétique insulino-dépendant (HUANG Y.S. *et al.*, 1996).

La connaissance des limites de la désaturation est fondamentale car, en cas de défaillance, l'alimentation doit apporter les dérivés supérieurs de l'acide linoléique, comme l'acide γ -linoléique, sinon une carence, puis un tableau pathologique s'installent.

I.3) ROLE DES ACIDES GRAS ESSENTIELS

I.3.a) Rôle énergétique

Les acides gras sous forme de triglycérides ont essentiellement un rôle énergétique. La dégradation des triglycérides en acides gras (lipolyse) produit une première fois de l'énergie pour les cellules. Les acides gras libérés sont ensuite dégradés dans la mitochondrie, selon un ensemble de réactions regroupées sous le terme d'hélice de Lynen (ou β oxydation des acides gras). A chaque « tour » de l'hélice de Lynen, l'acide gras « perd » deux carbones, sous la forme d'une molécule d'acétyl-CoA. Cette molécule d'acétyl-CoA entre alors dans le cycle de Krebs, d'où une production d'énergie (ATP). Les acides gras constituent de 35 à 45% des apports énergétiques de la ration alimentaire de l'homme (HECKETSWEILER B., 2004) (VANCE D., 1996).

I.3.b) Rôle structural

Les phospholipides, eux, ont un rôle plastique et physiologique au niveau des membranes cellulaires. Les phospholipides forment des micelles en phase aqueuse et participent à une organisation en double feuillet facile à reproduire expérimentalement, base de toutes les structures des membranes cellulaires (MECKERT R., 1995).

La membrane est une bicouche lipidique qui est définie comme une véritable mosaïque fluide.

La composition en acides gras, constituant du phospholipide, va ainsi moduler les propriétés de la membrane plasmique, en particulier la fluidité et la perméabilité qui conditionnent :

- Leur implication dans les transferts de matière,
- La réception et la transduction d'informations,
- L'adhésion et la reconnaissance intracellulaire.

La membrane plasmique constitue un instrument essentiel de la communication cellulaire.

La membrane plasmique est caractérisée par sa perméabilité sélective qui lui permet de contrôler de façon constante et stricte la nature des substances transférées.

C'est la présence de protéines membranaires particulières qui confère à chaque membrane ses fonctions spécifiques. Cette perméabilité différentielle des membranes s'avère essentielle à la spécialisation des organites et des cellules. Les modifications de la perméabilité membranaire permettent dans l'organisme des processus aussi complexes que le fonctionnement du système nerveux.

Les acides gras à double(s) liaison(s) présentent une certaine courbure de leur chaîne, et confèrent donc aux lipides les comportant, un encombrement stérique important. La présence des acides gras polyinsaturés introduit donc quelque désordre dans les structures biologiques et une certaine fluidité dans les arrangements moléculaires, ce qui influence bien sûr sur la perméabilité des membranes (HECKETSWEILER B., 2004) (VANCE D., 1996).

I.3.c) Rôle fonctionnel

La cascade du métabolisme des acides gras aboutit à la formation de multiples substances à activité physiologique importante : les éicosanoïdes.

L'acide arachidonique, mais également l'acide di-homo- γ -linoléique, sont les acides gras polyinsaturés importants des phospholipides membranaires, des triglycérides et des esters de cholestérol. Ils en sont libérés par une phospholipase A₂.

Ensuite interviennent deux voies de biosynthèse :

- Soit par des cyclooxygénases convertissant l'acide gras en endoperoxydes (PGH₂, PGG₂) qui sont à l'origine des prostaglandines, prostacycline et thromboxanes.
- Soit par des lipooxygénases entraînant la formation de dérivés linéaires hydroxylés : les leucotriènes, les lipoxines et les hépoxylines (moins connues).

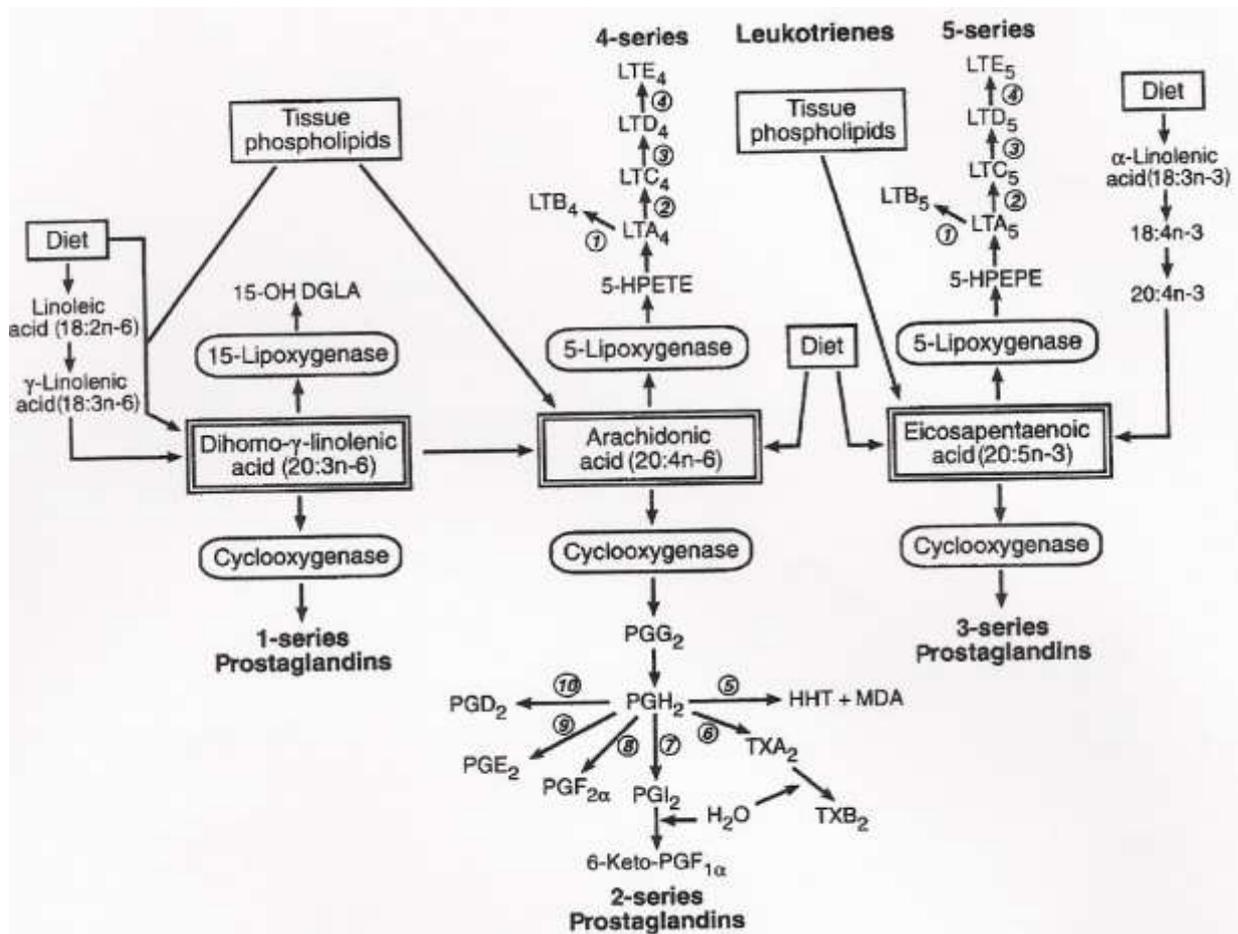


Figure 17 : Métabolisme des éicosanoïdes (leucotriènes, prostaglandines et thromboxanes) à partir des acides gras essentiels (BELCH J.J. et HILL A., 2000).

En réalité, on trouve les éicosanoïdes dans tous les organes et dans tous les tissus, où elles exercent une fonction de régulation, un rôle de médiateur dans l'activité des cellules au cours de nombreux processus comme la contraction des muscles lisses, l'agrégation plaquettaire et la sécrétion gastrique (les effets sont très divers). Elles sont donc considérées comme des hormones.

On sait que les prostaglandines, les thromboxanes et les leucotriènes exercent leurs effets en agissant sur des récepteurs liés aux protéines G par l'intermédiaire, soit de l'adénylcyclase qu'ils stimulent ou inhibent, soit de la phospholipase C (VANCE D., 1996).

Les effets des prostaglandines, des thromboxanes et des leucotriènes sont très complexes, chaque molécule a ses particularités et il est difficile de dresser un tableau de leur rôle respectif. Cependant, au risque de certaines inexactitudes, il faut retenir leurs propriétés essentielles, d'où découlent des applications thérapeutiques :

➤ Les leucotriènes

Les leucotriènes LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 et LTE_4 provoquent une agrégation plaquettaire, une augmentation de la perméabilité capillaire et un œdème, ainsi qu'une bronchoconstriction avec hypersécrétion bronchique. Ils interviennent dans le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles. Ils jouent aussi un rôle dans la physiopathologie de l'asthme, des manifestations rhumatismales et allergiques, dans les maladies inflammatoires coliques et le psoriasis. Ils joueraient un rôle dans le développement de certaines tumeurs (cancers du sein, du poumon, de la prostate).

Les leucotriènes de la série 4 dérivent de l'acide arachidonique, alors que les leucotriènes de la série 5 dérivent de l'acide éicosapentaénoïque et ceux de la série 3 de l'acide γ -linoléique (les deux dernières séries sont moins actives que les premières) (MAMAS S., 1997).

➤ Les thromboxanes

Le thromboxane A_2 (TXA_2) a un effet vasoconstricteur et un effet proagrégant plaquettaire, généralement néfastes. Il serait impliqué dans la pathogénie de l'asthme.

Il existe aussi le thromboxane B_2 (TXB_2) et le thromboxane A_3 (TXA_3) mais moins actifs au niveau biologique.

➤ La prostacycline

La prostacycline est produite naturellement par les cellules de l'endothélium par l'action de l'enzyme prostacycline synthétase sur la prostaglandine H_2 . Bien que la prostacycline soit considérée comme un médiateur indépendant, elle est appelée PGI_2 (prostaglandine I_2) dans la nomenclature des éicosanoïdes.

La principale action de la prostacycline est d'empêcher l'agrégation des plaquettes. C'est aussi un vasodilatateur efficace. La prostacycline a des effets opposés au thromboxane, ce qui suggère un mécanisme homéostatique entre ces deux hormones en réponse à une lésion d'un vaisseau sanguin. La PGI_2 réduirait ainsi la gravité de l'infarctus du myocarde par un effet cytoprotecteur de mécanisme mal connu. Elle s'opposerait également au développement de l'athérome.

➤ Les prostaglandines

Il existe 20 variétés réparties en neuf classes, dénommées de A à I : PGA, PGE, PGF, PGI, ... selon leur structure.

Le nom prostaglandine provient de prostate. La prostaglandine a été isolée pour la première fois dans le liquide séminal en 1935 par le physiologiste suédois VON EULER. On croyait alors qu'elle était sécrétée par la prostate (en réalité les prostaglandines sont produites par les vésicules séminales). Il a été montré plus tard que plusieurs autres tissus produisent des prostaglandines qui possèdent des effets variés.

Il existe 3 types de prostaglandines, dérivant chacun d'un acide gras différent :

Les prostaglandines de type 1 dérivent de l'acide γ -linoléinique (via l'acide di-homo- γ -linoléinique).

Les prostaglandines de type 2 dérivent de l'acide arachidonique.

Les prostaglandines de type 3 dérivent de l'acide éicosapentaénoïque (de la série des ω 3).

Les prostaglandines de type 2 (PG₂) sont les plus puissantes. La plupart d'entre elles favorisent des processus inflammatoires et l'agrégation plaquettaire. Elles provoquent ainsi des thromboses pouvant obturer les artères. Elles tendent à contracter les vaisseaux et à augmenter la pression artérielle. Certaines sont impliquées dans la préparation du col de l'utérus à l'accouchement et dans le déclenchement de l'accouchement (PGE₂ et PGF₂). Elles interviennent également dans la mobilité de l'intestin et de l'estomac, elles inhibent les sécrétions gastriques, elles peuvent provoquer une augmentation de la filtration rénale par augmentation du débit sanguin (PGH₂). On sait aussi que certaines entraînent une bronchodilatation et d'autres une bronchoconstriction (PGF₂). Elles jouent aussi un effet sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (PGE₂) et sur le sommeil (PGE₂ favoriserait l'éveil, PGD₂ favoriserait le sommeil) (MAMAS S., 1997).

Les prostaglandines de type 1 (PG₁) ont une action opposée à celle des PG₂. La PGE₁ provoque notamment de nombreux effets bénéfiques pour l'organisme : abaisse la tension artérielle, régule les contractions utérines, favorise l'action anti-agrégante plaquettaire, diminue les phénomènes d'œdèmes et d'inflammation. Elle stimule et renforce le système immunitaire. Elle exerce une action régulatrice sur les hormones sexuelles féminines (œstrogènes, progestérone et prolactine) et sur la libération de certains médiateurs cérébraux.

Les prostaglandines de type 3 interviennent dans l'équilibre des différentes prostaglandines par le biais de la compétition pour les mêmes enzymes. La PGE₃ apparaît comme non inflammatoire. Elle stimule la dilatation des vaisseaux et fluidifie le sang (MAMAS S., 1997) (MECKERT R., 1995).

Pour conclure, on peut dire que les éicosanoïdes interagissent avec de multiples systèmes de l'organisme humain :

- Le développement du système nerveux,
- La fonction plaquettaire,
- La fonction reproductive,
- La fonction épidermique,
- Le système immunitaire,
- La réponse inflammatoire,
- Les fonctions spécifiques de régulation de l'expression des gènes (maturation et différenciation cellulaire). (ANNEXE 7).

I.4) BESOINS EN ACIDES GRAS ESSENTIELS

Chez les nouveau-nés et les très jeunes enfants, la carence en acides gras essentiels se caractérise par un retard de développement du système nerveux se traduisant par une croissance ralentie, des capacités d'apprentissage réduites et des troubles de la vision par atteinte de la fonction rétinienne. Chez l'adulte, on observe des atteintes de la peau (dermatites), des retards de cicatrisation, une susceptibilité accrue aux infections et une résistance moindre aux irradiations.

Selon le rapport de la commission du Codex Alimentarius de la FAO/WHO (Food Agriculture Organisation/World Health Organization), différentes normes alimentaires ont pu être établies. Au total, il est recommandé que 7% de l'apport énergétique total, voire 10% au plus, (soit au maximum un tiers des acides gras totaux) soient sous la forme d'acides gras poly-insaturés, en proportions relatives adéquates (n-6/n-3 : 5 pour 1). (FAO/WHO, 1977). (ANNEXE 6).

Chez l'adulte et l'enfant, un apport minimal d'acide linoléique de 3 à 6% de l'apport énergétique total est recommandé ; chez l'adulte, cela correspond à 8 à 16g/j. Un apport minimal plus élevé (4,5 à 6% de l'apport énergétique) est recommandé pour les femmes enceintes et allaitantes. Chez les personnes âgées, la couverture des besoins, difficilement adaptable aux apports énergétiques qui sont très variables, est estimée à 5 à 8g/j. Le besoin du nouveau-né a été estimé en France à 2,7 à 5,4% de l'apport énergétique total.

Pour ce qui est de l'acide α -linoléique, les besoins des enfants et adultes sont couverts par des apports minimaux de 0,5 à 1% de l'apport énergétique, soit 1,4 à 2,7g/j. Compte tenu des faibles réserves dans l'organisme humain, la valeur recommandée pour la femme enceinte ou allaitante est de 1 à 1,2% de l'apport énergétique. Un apport de 0,7 à 1,2g/j devrait couvrir les besoins de la personne âgée. Chez le nouveau né, les besoins correspondent à un apport minimal de 0,3 à 1% de l'apport énergétique total.

On doit éviter des excès importants en l'un ou l'autre de ces acides gras essentiels pour deux raisons principales :

- La peroxydation que subissent les acides gras poly-insaturés, phénomène impliqué dans le caractère athérogène des lipoprotéines et dans l'hyperaggrégabilité plaquettaire.
- La compétition entre les acides gras dans les cascades métaboliques, soit au niveau des enzymes communes assurant les transformations des n-6 et n-3, soit par exemple entre l'acide arachidonique et son précurseur l'acide linoléique pour l'incorporation dans les phospholipides membranaires. Aussi, l'on préconise à l'heure actuelle un rapport n-6/n-3 de l'ordre de 5 à 10 pour 1 (GUESNET P., 1998).

I.5) SOURCES D'ACIDES GRAS ESSENTIELS

Dans notre alimentation, les huiles végétales constituent la forme majoritaire d'apport en acides gras essentiels (>40%) (GUESNET P., 1998).

Les acides gras apportés par l'alimentation, sous forme essentiellement de triglycérides (50 à 140g/j) et de beaucoup plus faibles quantités de phospholipides (2 à 4g/j), sont importants à beaucoup d'autres titres.

Les sources les plus importantes d'acide linoléique sont :

- Les graines et fruits oléagineux comme la noix, la noisette, l'amande, la cacahuète, la graine de tournesol ou de sésame, ...
- Les huiles : de carthame, de pépins de raisin, d'arachide, de colza, de maïs, de tournesol, de noix, ...

Les sources principales d'acide α -linoléique sont : l'huile de colza, les noix, les graines de lin, le poisson et certaines graisses animales.

En ce qui concerne les autres acides gras de la famille des ω 6, ils sont apportés par la consommation de produits animaux terrestres (viande, œufs) et de lait maternel. Pour ceux de la famille des ω 3, les poissons et autres produits animaux marins, le lait maternel et les produits animaux terrestres fournissent des quantités plus ou moins importantes (MECKERT R., 1995).

II) LA MATIERE PREMIERE : COMPOSITION DES GRAINES

Comme nous l'avons déjà expliqué, l'onagre est surtout utilisée au niveau médical et nutritionnel car elle contient, entre autre, une importante source d'acide γ -linoléinique.

Cependant, selon les analyses réalisées par FIELDSEND et MORISON, il y a un déficit en cet acide gras à tous les stades de croissance de la plante ; on ne voit apparaître des acides γ -linoléiniques que dans l'huile extraite des graines (FIELDSEND F. et MORISON J.I.L., 2000).

C'est donc pour cela que l'on utilise seulement les graines de cette plante.

L'huile extraite des graines d'*Oenothera lamarkiana* peut être aussi utilisée.

Les capsules de la fleur renferment à maturité des graines brunes de très petite taille. C'est à partir de ces graines desséchées qu'on extrait l'huile de l'onagre.

Les graines à maturité et sèches d'*Oenothera biennis* sont très petites (0,3 à 0,6mm sur 1 à 2mm), de couleur brun foncé et de forme polyédrique et anguleuse. On compte environ 200 graines par capsule et 2800 graines par gramme (MECKERT R., 1995).



Figure 18 : Photographie de graines d'onagre (www.maredret.be).

La récolte de celles-ci est difficile : les capsules sont déhiscentes et, pendant la maturation, la composition de l'huile évolue.

En effet, au cours de la maturation de la graine, les acides linoléique et γ -linoléinique augmentent dans les lipides totaux alors que l'acide oléique diminue. La biosynthèse de l'acide γ -linoléinique et α -linoléinique commence très tôt : 3 semaines après la floraison. A ce stade, les taux de ces deux acides sont presque les mêmes. Mais, au fur et à mesure de la maturation, l'acide α -linoléinique disparaît et l'acide γ -linoléinique s'accumule. Ceux-ci sont formés par désaturation de l'acide linoléique par les $\Delta 5$ et $\Delta 6$ désaturases (au cours de la maturation, l'activité de la $\Delta 6$

désaturase prédomine, ce qui engendre une augmentation de la synthèse de l'acide γ -linoléique) (FIELDSEND F. et MORISON J.I.L., 2000).

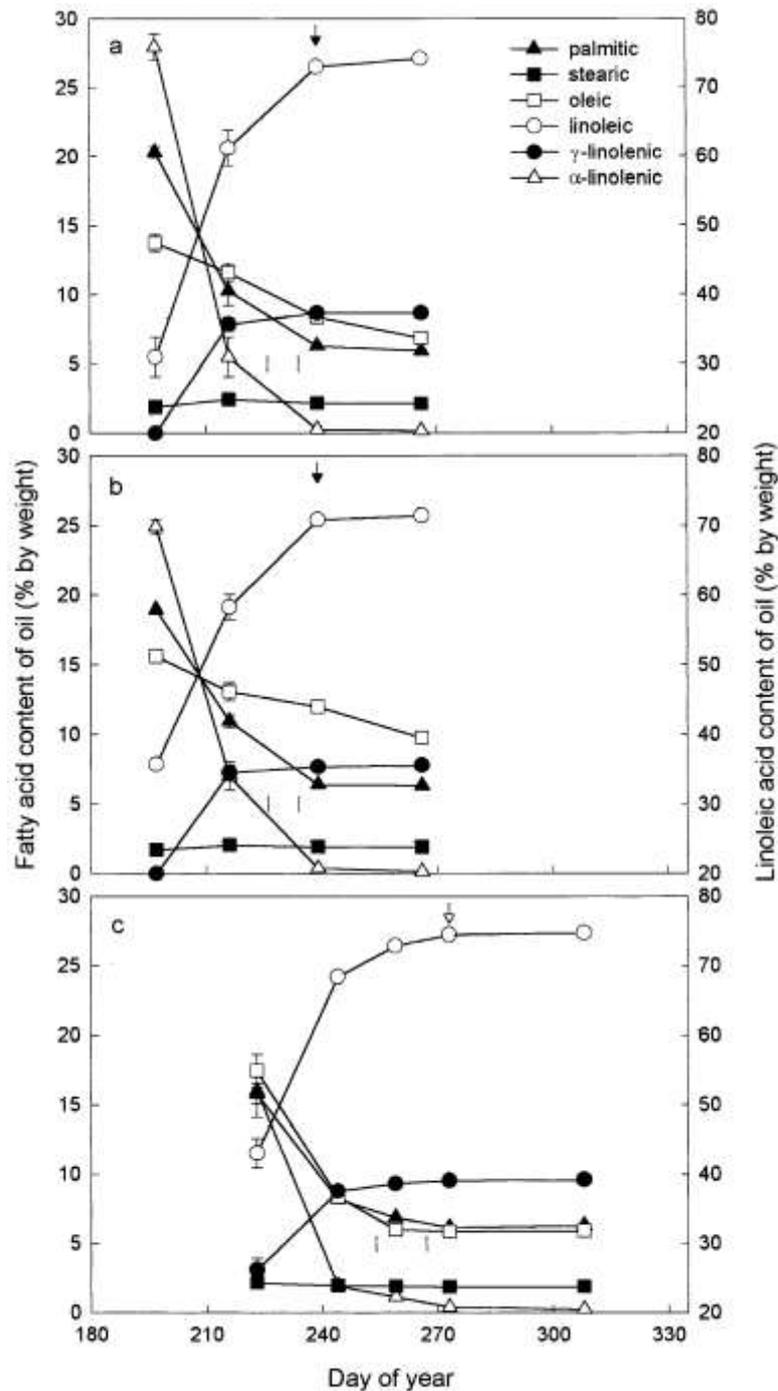


Figure 19 : Variation dans le temps de la composition en acides gras des graines d'*Oenothera biennis* (FIELDSEND F. et MORISON J.I.L., 2000).

Ainsi, la teneur en huile des graines d'Oenothère biennale change avec des facteurs tels que l'âge de la graine, le cultivar et la croissance. Cela conditionne la quantité d'huile extractible qui peut varier de 18 à 25% (HULAN *et al.*, 1987).

La composition des graines est la suivante :

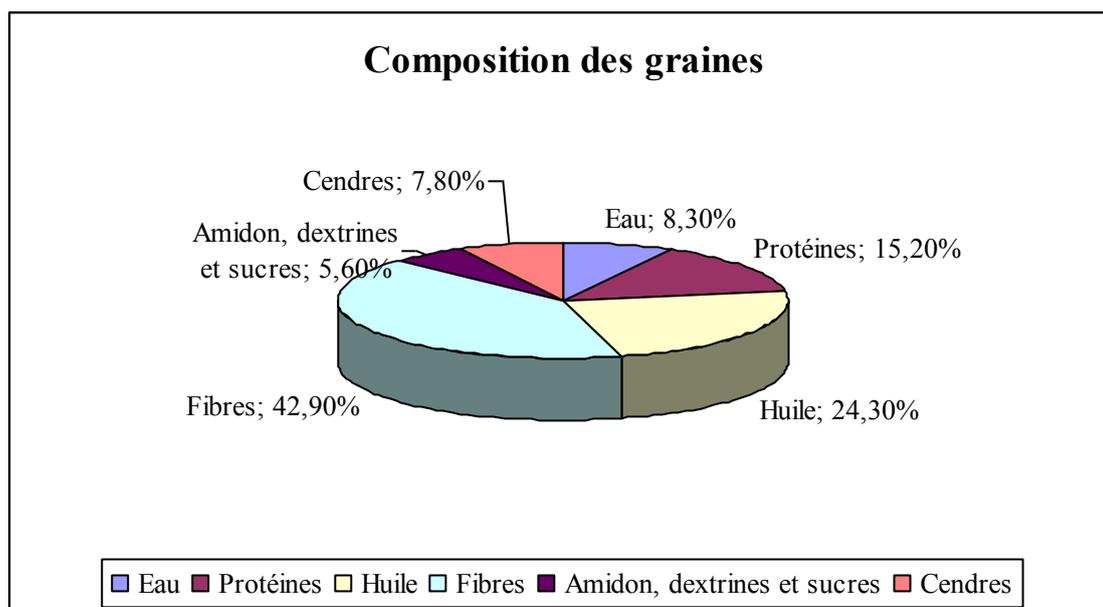


Figure 20 : Composition des graines d'*Oenothera biennis* (HUDSON B. J. F., 1984).

Remarque : le total est supérieur à 100% car les fibres et les protéines ont souvent tendance à être surestimées.

Les graines contiennent également des flavonoïdes (catéchol, épicatechol), des esters d'acides triterpéniques (acide bétulinique, acide oléanique), des polyphénols, de l'acide gallique, du gallate d'épicatechol et des tanins hydrolysables comme l'oenothéine (HUDSON B. J. F., 1984).

II.1) LA COMPOSITION DES FIBRES DE LA GRAINE

L'onagre est caractérisée par un contenu élevé en fibres (car une grande proportion de la graine est faite de son enveloppe, très riche en fibres).

Les fibres sont essentiellement constituées de cellulose (27%) et de lignine (16%) (HUDSON B. J. F., 1984).

II.2) LA COMPOSITION DES PROTEINES DE LA GRAINE

La fraction protéique a été identifiée à partir de son contenu en acides aminés.

Le tableau suivant (tableau 2) représente les principaux acides aminés, ayant un intérêt d'un point de vue biologique, présents dans la graine d'*Oenothera biennis*.

On peut constater que le profil des acides aminés est curieusement déséquilibré. Bien qu'il soit déficient en certains acides aminés, notamment la lysine, il est très riche en tryptophane et en acides aminés soufrés (cystine et méthionine). Ceci suggère que la farine peut être utile pour des concentrés de protéines qui en manquent. Par exemple, l'association avec la protéine de soja sera très intéressante car leurs compositions en acides aminés sont complémentaires (HUDSON B. J. F., 1984).

Tableau 2 : Composition en acides aminés des graines d'Oenothera biennis (HUDSON B. J. F., 1984).

ACIDES AMINES	En % de la graine entière	En % des protéines totales
Tryptophane	1,6	10,5
Lysine	0,31	2
Thréonine	0,35	2,3
Cystine/Méthionine	1,68	11
Valine	0,53	3,4
Isoleucine	0,41	2,7
Leucine	0,87	5,7
Tyrosine/phénylalanine	1,05	6,9

II.3) LA COMPOSITION DES CENDRES DE LA GRAINE

Les cendres correspondent à la poudre qui reste après combustion des graines.
Les composants des cendres sont indiqués dans le graphique suivant :

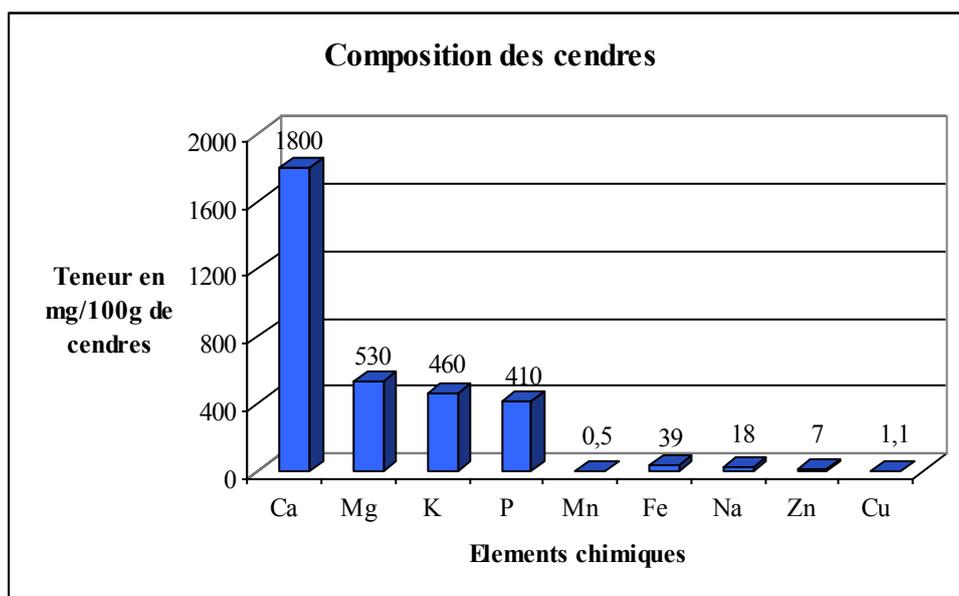


Figure 21 : Teneur des différents éléments chimiques dans les graines d'onagre (HUDSON B. J. F., 1984).

Cette étude révèle une contribution inhabituellement importante de calcium, fer et zinc (HUDSON B. J. F., 1984).

III) L'EXTRACTION DE L'HUILE

L'huile contenue dans une graine ou un fruit oléagineux en est extraite selon 2 méthodes : mécanique (à l'aide de presses) ou chimique (à l'aide de solvants). Les deux méthodes sont utilisées pour extraire l'huile de l'onagre.

III.1) EXTRACTION MECANIQUE PAR PRESSION

Cette technique s'avère coûteuse car l'extraction se fait avec un faible rendement. Pour donner un ordre d'idée, il faut environ 5000 graines pour extraire 500mg d'huile. Cependant, elle permet non seulement de conserver les constituants de l'huile tels quels mais également d'éviter l'opération d'élimination du solvant. Ce procédé s'avère donc respectueux de l'environnement (www.maredret.be).

Les graines oléagineuses sont précédemment soumises à différentes étapes : dépoussiérage, lavage, broyage, dépelliculage, décorticage, élimination des graines endommagées, stockage avec ventilation pour éviter échauffement et fermentation, et préchauffage modéré à la vapeur (à 40°C), ce qui facilite l'expression et évite donc un risque de surchauffe au moment du pressage.

Les graines peuvent subir différents traitements mécaniques pour rendre l'huile plus facile à extraire (aplatissage, broyage, expansion).

L'huile est exprimée après broyage à l'aide de presses à vis des graines. Celle-ci tourne à vitesse lente dans une cage à barreaux dont la sortie est réduite par un cône qui produit la pression. Le pas se resserre progressivement, ce qui permet d'augmenter graduellement la pression sans échauffement (jusqu'à 500Bars). La température est contrôlée en permanence, elle se situe environ entre 35°C et 45°C, mais peut être volontairement supérieure.

Les traitements ultérieurs à l'extraction sont une filtration et un séchage.

La filtration se déroule en deux temps.

- Une première filtration sur toile de coton pour éliminer les traces d'humidité et les déchets solides (des particules en suspension dans l'huile à la sortie des presses) suivie d'une décantation en cuves destinée à l'élimination des cires.
- Une deuxième filtration dite « de polissage » sur papier buvard pour supprimer les dernières cires et traces d'humidité. Elle donne à l'huile ses reflets brillants.

Une désodorisation à la vapeur d'eau sous vide peut ensuite avoir lieu pour certaines huiles. Elle permet de réduire à néant les dangers d'aflatoxines (toxines produites par des micromycètes) présentés par certaines huiles comme l'arachide et fait baisser l'acidité.

Le résidu de pressage est un agglomérat de matières organiques : « le tourteau », qui peut être utilisé comme aliment pour le bétail ou comme engrais. Il est constitué de fibres, protéines, amidon, mais aussi d'huile, car celle-ci ne peut être totalement extraite par première pression à froid (cette proportion de corps gras restant dans le tourteau est très variable selon le produit, de l'ordre de 5 à 15%).

Les huileries industrielles obtiennent un rendement maximal en chauffant largement, au-dessus de 1000°C, les produits oléagineux, avec parfois plusieurs opérations successives de chauffage-pressage d'un même lot. La chaleur, bien que permettant la stérilisation et la désactivation de

certaines enzymes, dénature fortement la composition en acides gras de l'huile. Il faut donc en prendre compte lors de l'extraction.

En effet, le fait de chauffer un corps gras modifie sa composition chimique. C'est le cas des acides gras insaturés. Ils sont instables et, sous l'effet de la chaleur, se saturent rapidement en corps inactifs, voire nocifs : par fixation d'hydrogène, cas le plus fréquent (l'huile saturée est dite hydrogénée, favorisant l'athérosclérose), ou par fixation d'oxygène avec formation de peroxydes, encore appelés « radicaux libres », favorisant le vieillissement cellulaire et à potentialité cancérogène (biogassendi.iffrance.com).

III.2) EXTRACTION CHIMIQUE PAR SOLVANTS

L'utilisation de solvants organiques permet aux huileries industrielles d'obtenir, avec la chaleur, un rendement d'extraction maximal. Produits oléagineux et tourteaux sont soumis à l'action de solvants provenant de la distillation du pétrole.

L'extraction par solvant consiste à solubiliser l'huile dans un solvant. Le plus utilisé est l'hexane (C_6H_{16}). L'hexane présente deux avantages majeurs : il ne demande pas beaucoup d'énergie pour être distillé et il n'est pas miscible dans l'eau. Etant apolaire, il a une grande affinité pour les lipides. L'huile d'onagre peut également être extraite par de l'isopropanol (CHRISTIE W. W., 1999).

Le principe de l'extraction est simple : on fait couler l'hexane sur le produit à extraire. Par diffusion, l'hexane se charge en huile. Le mélange d'hexane et d'huile que l'on récupère après extraction est séparé par distillation à 70°C environ. L'hexane sous l'effet de la température s'évapore et se sépare de l'huile. Les vapeurs sont condensées et le liquide récupéré est décanté pour séparer l'eau de l'hexane. Pour débarrasser l'huile des dernières traces de solvant et d'eau on la chauffe sous vide à une température supérieure à 100°C en injectant de la vapeur d'eau. La réglementation fixe la limite maximale de ce résidu à 1mg/kg, ce qui signifie que les huiles peuvent ne pas être exemptes de ce résidu (biogassendi.iffrance.com).

III.3) LES AUTRES TRAITEMENTS

Les huiles peuvent ensuite être soumises à différents traitements :

III.3.a) Le raffinage

L'extraction peut être suivie du raffinage proprement dit - ce qui est la règle dans les huileries industrielles. Le raffinage s'impose en effet après extraction par solvants, ou si les produits oléagineux sont issus de modes de culture intensive avec concentration de pesticides.

Le raffinage aboutit à une huile stable (donc facile à conserver). Le raffinage permet aussi d'éliminer de nombreux composés qui sont plus ou moins désirables (fibres, acides gras libres, composés organiques volatils, lécithines, ...). En effet, des substances peuvent nuire à la qualité du produit : les cires par exemple troublent la limpidité de l'huile, d'autres enfin, comme l'eau, sont des facteurs d'instabilité. Les acides gras libres, en particulier, sont très sensibles à l'oxydation et initient la dégradation de tout le produit.

Là encore, le raffinage fait appel à toute une série d'opérations physiques et surtout chimiques complexes (démucilagination, neutralisation, décoloration, désodorisation, ...).

Le procédé comprend trois étapes principales qui sont :

- La neutralisation. Lors de la neutralisation, les acides gras libres sont détruits par addition de soude. Ils sont alors transformés en savons et sont par la suite facilement éliminables.
- La décoloration (appelée blanchissement). Pendant la décoloration, l'huile est mélangée à des terres décolorantes telles que du charbon ou encore de la terre blanche. Les fibres sont ainsi retenues par les terres.
- La désodorisation. Enfin, la dernière étape se fait sous vide, à température élevée (180°C) de manière à faciliter l'évaporation des composés organiques volatils. Le fait d'opérer sous vide est une précaution contre le rancissement de l'huile. En effet, les triglycérides sont susceptibles de s'oxyder au contact de l'air (www.sheabutter.com) (biogassendi.iframe.com).

Comme on utilise des procédés faisant intervenir hautes températures et produits chimiques, on constate :

- Une modification qualitative de la composition de l'huile au préjudice des nutriments essentiels.
- Une destruction de la vitamine E anti-oxydante (essentielle à la prévention de l'oxydation du milieu intérieur et ses conséquences : athérosclérose, vieillissement accéléré et cancérisation).
- Une saturation d'une partie des acides gras insaturés, qui deviennent inactifs sur le plan biologique mais favorisent les maladies métaboliques de surcharge (troubles de l'équilibre des graisses du sang, athérosclérose, maladies cardio-vasculaires et surcharge pondérale ...). En effet, les acides gras saturés se combinant avec le cholestérol de l'organisme, formant des complexes insolubles qui se déposent sur les parois des vaisseaux.
- L'inversion de configuration spatiale de la molécule autour de la double liaison (forme CIS en forme TRANS). Or les acides gras TRANS d'origine technologique sont clairement associés à une augmentation du risque cardiovasculaire (une étude a démontré qu'une consommation d'acides gras TRANS à hauteur de 2% de l'apport énergétique total augmentait de 25% le risque cardiovasculaire). D'autres études suggèrent aussi des impacts sur le développement périnatal (mais sans réelle corrélation), l'insulinorésistance, une diminution des prostaglandines E₂, et sur la cancérogenèse (CHARDIGNY J. M. *et al*, 2007) (AFFSA, 2005).

Une étude récente a mis en évidence, dans une fraction d'huile d'onagre non raffinée, la présence de 3-O-trans-caffeoyl dérivés des acides betulinique, morolique et oléonique. Ces triterpènes pentacycliques lipophiles possèdent des capacités telles que la lutte contre les radicaux libres et l'inhibition de cyclooxygénases (intervenant dans la synthèse des prostaglandines proinflammatoires, du thromboxane et d'autres éicosanoides) et d'élastases neutrophiles (impliquées dans les processus inflammatoires), et sont donc considérés comme bénéfiques au niveau thérapeutique. Ces composés n'existant pas dans les huiles d'onagre qui ont été raffinées, il faut donc bien noter la différence de bénéfices que cela peut apporter. Cependant les analyses biochimiques suggèrent que ces antioxydants sont retrouvés seulement en traces dans les huiles étudiées (PURI B. K., 2004).

III.3.b) L'hydrogénation

L'huile peut aussi subir une opération d'hydrogénation afin de la rendre stable et apte à être conservée longtemps.

Mais l'hydrogénation transforme les acides gras essentiels en acides gras saturés qui favorisent l'athérosclérose. L'hydrogénation a également un autre effet nuisible : elle sature l'acide linoléique, le rendant inapte à se transformer en acide γ -linoléique (biogassendi.iframe.com).

Pour clarifier l'ensemble des méthodes qui existent pour extraire une huile, on attribue un qualificatif aux huiles en fonction des traitements qu'elles ont subis :

« *Huile vierge* » : signifie qu'une huile a été obtenue uniquement par des procédés mécaniques (pression), clarifiée seulement par des moyens physiques (filtration sur fibres textiles) ou mécaniques (centrifugation) et n'a subi aucun traitement chimique ni opération de raffinage. (Journal Officiel de la République Française JO 15-02-1973) (www.legifrance.gouv.fr).

L'expression « *huile brute* » désigne l'état d'une huile non raffinée, sans signifier pour autant qu'elle n'a pas subi de traitement chimique et thermique.

La mention « *première pression à froid* » signifie que l'huile a été obtenue par simple pression mécanique, à température contrôlée, et filtrée sur du papier buvard ou centrifugée. Aucun solvant ou produit chimique n'ont été utilisés. Pour la répression des fraudes, cette mention ne peut être employée que si l'huile a été « chauffée à température (comprise entre 25°C et 60°C) strictement nécessaire à son obtention ». Cependant, certaines graines subissent un préchauffage avant pressage et leur huile obtient néanmoins l'appellation de première pression à froid. Cela est possible, car aucune méthode ne permet de savoir si une huile a été chauffée à plus de 60°C.

Avec des termes tels que « *huile de première pression raffinée* », les industriels entretiennent le doute. En effet, il ne s'agit pas d'une huile pressée à froid, comme on pourrait peut-être l'imaginer, mais d'une huile raffinée, donc portée à haute température, dont les graines ont été pressées une seule fois et l'huile extraite sans solvant (biogassendi.ifrance.com).

IV) LES CARACTERISTIQUES DE L'HUILE D'ONAGRE

Toutes les caractéristiques énumérées ci-dessous ne sont pas inhérentes à l'huile, mais dépendent aussi, comme nous l'avons montrées auparavant, des graines utilisées et de la façon dont l'huile est extraite et traitée.

IV.1) SES PROPRIETES PHYSICOCHEMIQUES

Jusqu'à la température de 20°C, l'huile d'onagre est un liquide, de couleur paille ou jaune pâle (Gardner : 2 à 7). Cependant la couleur vire au jaune verdâtre si la proportion de graines immatures est grande.

Elle commence à se solidifier au dessous de 10°C.

Son point d'ébullition est proche des 250°C et son point de fusion de -10°C.

Son coefficient de partage est de 99% dans le n-octanol.

L'huile d'onagre est soluble dans l'éthanol, miscible avec l'éther, chloroforme, et les huiles et graisses (HUDSON B. J. F., 1984).

Cette huile est limpide ; elle développe une odeur aromatique se rapprochant de celle de l'œillette (MECKERT R., 1995).

Le tableau ci-dessous rassemble les caractéristiques chimiques de l'huile d'onagre :

Tableau 3 : Caractéristiques physico-chimiques de l'onagre (MECKERT R., 1995).

<i>Densité à 20°C</i>	0.923 +/- 0.003
<i>Indice de réfraction à 20°C</i>	1.477 +/- 0.002
<i>Indice de peroxyde</i>	< 1000g d'oxygène actif /g
<i>Indice d'acide</i>	< 1
<i>Indice de saponification</i>	180-200
<i>Indice d'iode</i>	130-160

Légende :

Indice d'acide : quantité (en mg) d'hydroxyde de potassium nécessaire à la neutralisation des acides libres dans 1g de substance.

Indice de peroxyde : quantité (en mEq d'O₂) de peroxyde contenue dans 1000g de substance.

Indice de saponification : quantité d'hydroxyde de potassium (en mg) nécessaire à la neutralisation des acides libres et à la saponification des esters présents dans 1g de substance.

Indice d'iode : quantité d'halogène (iode) susceptible d'être fixée, dans des conditions particulières, par 100g de substance.

D'une manière générale, la chaleur, l'air et la lumière favorisent l'oxydation du produit (production de peroxydes).

Il faut éviter le chauffage à plus de 180°C en usage alimentaire, à plus de 60°C en usage cosmétique.

On évitera également la présence de toutes substances oxydantes avec cette huile.

Avant ouverture, les huiles seront maintenues à l'abri de la lumière, de la chaleur et de l'humidité, dans un emballage totalement imperméable à l'oxygène (souvent sous couverture d'azote). Le verre étant le matériau le plus inerte, on le privilégiera, en choisissant, de préférence, du verre teinté.

Les huiles gardent ainsi toutes leurs valeurs nutritionnelles pendant 14 à 18 mois (CHRISTIE W. W., 1982, 1989).

IV.2) SA COMPOSITION

William W. CHRISTIE, chercheur au « Scottish Crop Research Institute », a réalisé une analyse fine de l'huile d'onagre. Ce sont ses données que nous allons exploiter ici.

Dans son expérience, l'extraction a lieu par un solvant (l'hexane ou l'isopropanol), dans un extracteur de soxhlet pendant 3h.

L'huile se compose de triglycérides (environ de 98%), avec un peu d'autres lipides (acides libres, diglycérides, phospholipides) et environ 1 à 2% de matière non saponifiable, dont les stérols et les tocophérols sont les plus importants (CHRISTIE W. W., 1999).

IV.2.a) Sa composition en triglycérides

Un triglycéride est constitué d'une molécule de glycérol estérifié par trois molécules d'acides gras semblables ou différents. Pour le dosage d'une huile, il faut donc préalablement hydrolyser les triglycérides, d'où séparation du glycérol et des acides gras, qui sont mis en présence de méthanol. Il y a alors formation d'esters méthyliques d'acides gras qui sont volatils et analysables.

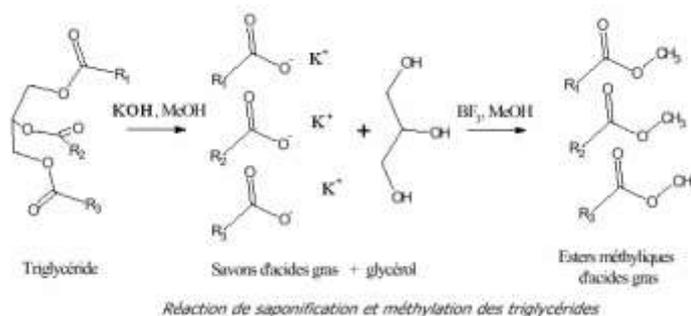


Figure 22 : Réaction de saponification et méthylation des triglycérides (transformation des acides gras en esters méthyliques) (HOUIS PAPIN I., 1993).

On étudie alors la composition en acides gras grâce à la chromatographie en phase gazeuse (CPG), sur un échantillon de l'huile. (ANNEXE 6).

La chromatographie en phase liquide haute performance (CLHP) ne permet pas de résultats aussi détaillés qu'avec la CPG capillaire. Mais la CLHP en phase inverse permet de détecter un plus grand nombre de fractions (environ 20 pics). (ANNEXE 7).

La chromatographie d'ion argenté est aussi une aide précieuse pour analyser les lipides de cette huile (séparation par degré d'insaturation).

Les analyses les plus complètes sont réalisées en associant ces différentes techniques, ainsi qu'à l'aide de la détection spectrométrique de masse, qui se complètent afin d'arriver à une bonne représentation des composants de cette huile.

W. W. CHRISTIE a aussi adapté la chromatographie sur ion argenté avec une CLHP. L'analyse semble donner des fractions plus propres que la Chromatographie sur couche mince (CCM). Elle ne donne pas autant de fractions que la CLHP en phase inverse mais il est plus facile de comprendre le chromatogramme. (ANNEXE 8).

Selon le chromatogramme, on peut distinguer les acides gras présents et leur teneur dans l'huile d'*Oenothera biennis*.

On remarque que les principaux acides gras de l'huile sont palmitique, stéarique, oléique, linoléique et γ -linoléique. Ils sont normalement présents dans les proportions énumérées dans le tableau, bien qu'il puisse y avoir des échantillons occasionnels dont les teneurs varient un peu.

On retrouve aussi des composants mineurs comme l'acide myristique, l'acide palmitoléique, l'acide vaccénique, l'acide linoléique, l'acide éicosanoïque et l'acide eicosénoïque (CHRISTIE W. W., 1999).

Tableau 4 : Teneur en acides gras de l'huile d'onagre analysée par CPG (COURT et al., 1993).

	ACIDES GRAS NOM USUEL	FORMULE SIMPLIFIEE	TENEUR
<i>SATURES</i>	acide laurique	C12:0	0,04%
	acide myristique	C14:0	0,07%
	acide pentadécyclique	C15:0	0,03%
	acide palmitique	C16:0	6,44%
	acide margarique	C17:0	0,06%
	acide stéarique	C18:0	1,81%
	acide arachidique	C20:0	0,31%
	acide béhénique	C22:0	0,12%
	acide lignocérique	C24:0	0,04%
<i>MONO INSATURES</i>	acide palmitoléique	C16:1, n-7	0,07%
	acide hexadécénoïque	C16:1, n-9	0,04%
	acide heptadécénoïque	C17:1, n-8	0,04%
	acide vaccénique	C18:1, n-7	0,84%
	acide oléique	C18:1, n-9	9,76%
	acide éicosadécénoïque	C20:1, n-9	0,23%
<i>DIINSATURES</i>	acide linoléique	C18:2, n-6	71,20%
	acide éicosadiénoïque	C20:2, n-6	0,03%
<i>TRIINSATURES</i>	acide α linoléique	C18:3, n-3	0,18%
	acide γ linoléique	C18:3, n-6	8,72%
<i>TETRAINSATURES</i>	acide arachidonique	C20:4, n-6	0,30%

IV.2.b) Sa composition en matière insaponifiable

L'insaponifiable est constitué de la matière liposoluble qui ne s'hydrolyse pas sous l'influence l'hydrolyse basique de l'huile.

L'huile d'onagre contient des matières insaponifiables dont les proportions des différents composants sont caractéristiques de l'huile étudiée. Elles fournissent un moyen d'identification. Il s'agit de seulement 1,5 à 2% de la teneur de l'huile (CHRISTIE W. W., 1999).

Parmi les huiles courantes, c'est à la matière insaponifiable de l'huile de coton que ressemble le plus celle de l'huile d'onagre.

On y retrouve des stérols, des alcools, et d'autres substances (hydrocarbures, alcools primaires et tocophérols). Leur teneur de chaque classe dans la composition de la matière insaponifiable est indiquée dans le tableau suivant :

Tableau 5 : Composition et teneur des composants de la partie insaponifiable de l'huile d'onagre, par CPG (HUDSON B. J. F., 1984).

<i>% de stérols</i>	<i>% de 4 méthyl stérols</i>	<i>% d'alcools triterpéniques</i>	<i>% d'autres matières</i>
44	8	13	35

Les alcools triterpéniques sont : la β amyryne, le c-arténol, le méthylène-c-arténol, l' α amyryne et d'autres substances non identifiées.

On note la présence de pigments (carotènes essentiellement), qui donnent la couleur à l'huile. Ils sont principalement éliminés si il y a une étape de raffinage de l'huile.

➤ Composition en stérols

Les stérols sont des molécules à plusieurs cycles, de poids moléculaire élevé, avec une fonction alcool : on les trouve à l'état libre ou estérifié par un acide gras.

La fraction des stérols est déterminée par CPG. Elle est détaillée dans le tableau qui suit :

Tableau 6 : Teneur de chaque stérol en fonction de la teneur totale en stérol de l'huile d'onagre analysée par CPG (HUDSON B. J. F., 1984 et ARTAUD J., 1992).

<i>β sitostérol</i>	<i>4 méthyl stérols</i>			<i>campésterol</i>
	<i>citrastadienol</i>	<i>obtusifoliol</i>	<i>gramistérol</i>	
89,80%	4%	1%	1,30%	8,00%

Les études ont également démontré la présence de traces de cholestérol.

L'huile d'onagre est notamment caractérisée par la très grande proportion du β sitostérol et l'absence de stigmastérol, par rapport aux autres huiles (HUDSON B. J. F., 1984 et UZZAN *et al.*, 1992).

➤ Composition en tocophérols

Les tocophérols sont constitués d'une chaîne carbonée associée à un groupement quinone.

La présence de tocophérols (isomères α , β , δ , γ qui prédomine largement) explique la résistance relative de l'huile brute à l'oxydation. En effet, les tocophérols sont des antioxydants forts.

Les taux (en $\mu\text{g/g}$ d'huile) sont répertoriés dans ce tableau. Ils sont déterminés à partir de la CPG mais peuvent être aussi bien, voire mieux, analysés par CLHP (HUDSON B. J. F., 1984 et UZZAN *et al.*, 1992).

Tableau 7 : Concentration des tocophérols dans l'huile d'onagre en $\mu\text{g/g}$ d'huile par CPG (HUDSON B. J. F., 1984 et UZZAN *et al.*, 1992).

<i>α tocophérol</i>	<i>β tocophérol</i>	<i>γ tocophérol</i>	<i>δ tocophérol</i>
76 $\mu\text{g/g}$	traces	187 $\mu\text{g/g}$	15 $\mu\text{g/g}$

Le profil des tocophérols n'est pas caractéristique de l'huile d'onagre.

L'acétate de tocophérol (ou vitamine E) peut être ajouté dans les huiles commercialisées comme antioxydant.

IV.2.c) Sa composition en autres lipides

Cette partie de l'huile correspond uniquement à 0,5 à 1% de l'huile extraite d'*Oenothera biennis*. Elle est faite de phospholipides, de diglycérides et d'acides gras libres.

Les diglycérides sont des monoesters ou diesters de glycérol et d'acides gras provenant de l'hydrolyse partielle des triglycérides.

Les phospholipides correspondent à seulement 0,05% de l'huile. Ce sont des esters de glycérol dont une fonction alcool est naturellement estérifiée par une molécule d'acide phosphorique, elle-même associée à une amine ou à un sucre (inositol) (LOTTI G. et QUARTACCI M.F., 1990).

Tableau 8 : Composition en phospholipides de l'huile d'onagre et teneur de ceux-ci en fonction des phospholipides totaux, par CPG (LOTTI G. et QUARTACCI M.F., 1990).

<i>phosphatidylcholine</i>	31,90%
<i>phosphatidyl-inositol</i>	27,10%
<i>phosphatidylethanolamine</i>	17,60%
<i>phosphatidylglycerol</i>	16,70%
<i>acide phosphatidique</i>	6,70%

On sait que les diglycérides et les acides libres contiennent à peu près les mêmes concentrations d'acide γ -linoléique que dans les triglycérides. Par contre, les phospholipides sont pauvres en cet acide gras (LOTTI G. et QUARTACCI M.F., 1990).

L'huile est surtout intéressante pour les trois constituants suivants :

- L'acide linoléique,
- L'acide γ -linoléique,
- L'acide oléique.

On remarque que l'huile d'onagre est particulièrement riche en acides gras essentiels (acide linoléique et γ -linoléique). La présence de ceux-ci revêt un intérêt remarquable si l'on tient

compte de l'importance du rôle physiologique qu'ils peuvent avoir dans l'organisme à différents niveaux. C'est ce rôle que nous précisons dans la partie suivante.

On peut également étudier l'huile essentielle de cette plante, mais qui n'aura pas les mêmes intérêts médico-nutritionnels. L'analyse de l'huile essentielle d'*Oenothera biennis* révèle la présence d'environ 79 constituants : terpènes, alcools aliphatiques, aldéhydes et différents composés aromatiques. Le composant le plus important est le furfural (MIYAZAWA M. *et al.*, 1978).

IV.3) LES CONTROLES REALISES

Etant donné les problèmes de conservation de cette huile et la nécessité de se procurer une huile de haute qualité, les contrôles sont d'une grande importance.

Dans un souci permanent d'ouverture et de transparence des marchés, la filière des corps gras a investi depuis longtemps dans le domaine de la normalisation, atout essentiel qui permet de répondre aux besoins des consommateurs et de faciliter les échanges économiques.

C'est pourquoi depuis 1985, l'Agence Française de Normalisation (AFNOR) a mis en place un système de normalisation : AFNOR T60C pour les corps gras. Les travaux se sont ensuite ouverts au niveau international avec la création de la norme ISO/TC34. Le comité CEN/307 « Oléagineux, corps gras d'origine végétale et animale et leurs co-produits, méthode d'échantillonnage et d'analyse », créé en 1992, a pour principal but d'harmoniser les méthodes européennes et les méthodes internationales, notamment en ce qui concerne les contrôles des huiles et leur traçabilité (www.afnor.org).

Des analyses sont donc nécessaires sur les spécialités à base d'huile d'onagre qui sont commercialisées.

Le contrôle de l'huile d'onagre est celui de toutes les drogues à huiles.

La teneur en huile peut être estimée par extraction à l'hexane et gravimétrie. La détermination de grandeurs physiques (densité relative, réfraction, viscosité) et chimique (indices d'acide, de saponification, de peroxydes) peut être complétée par l'évaluation quantitative de l'insaponifiable et la recherche de falsifications. L'analyse des esters méthyliques est réalisable par CPG, cette même technique permet si nécessaire, une analyse fine de l'insaponifiable. L'utilisation de la CCM sur plaques imprégnées de nitrate d'argent, de la CPG et de la CLHP permet d'identifier et de doser les triglycérides de l'huile.

La Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) exerce ainsi des analyses ponctuelles pour s'assurer de la pureté et l'honorabilité des huiles commercialisées. C'est le laboratoire interrégional de Strasbourg (PASTOR Rose-France) qui se charge de ces enquêtes. Il détermine la composition en acides gras de l'huile d'onagre par CPG après méthylation de acides gras. Les deux normes ISO prises en référence pour réaliser ces analyses sont :

- Norme ISO 5509 : préparation des esters méthylique d'acides gras.
- Norme ISO 5508 : analyse par chromatographie en phase gazeuse des esters méthyliques d'acides gras.

Pour le laboratoire PASTOR Rose-France, le pourcentage d'acide γ -linoléinique d'une huile pure par rapport aux acides gras totaux est de l'ordre de 10% (comm.pers).

La majorité des contrôles sont basées sur ceux de la monographie « huile d'onagre raffinée » de la 5^{ème} édition de la Pharmacopée Européenne (online.edqm.eu). (ANNEXE 11).

C'est donc sur ces critères que nous allons appuyer notre étude.

IV.3.a) Caractères de l'huile

➤ Aspect

L'huile doit être liquide, limpide, jaune clair ou jaune.

➤ Solubilité

Elle est pratiquement insoluble dans l'eau et l'éthanol à 96%, miscible à l'éther de pétrole (Eb : 40-60°C).

➤ Densité

La densité de l'huile d'onagre doit être d'environ 0,923.

➤ Indice de réfraction

Il est d'environ 1,478.

IV.3.b) Identification

On doit d'abord identifier la composition en acides gras de l'huile analysée (voir « ESSAI »).

L'huile d'onagre doit ensuite être comparée aux autres huiles grasses sur un chromatographe de CCM (méthode 2.3.2 de la Pharmacopée Européenne). (ANNEXE 12).

IV.3.c) Essai

➤ Indice d'acide

L'indice d'acide, décrit dans la partie 2.5.1. de la Pharmacopée Européenne, est le nombre qui exprime, en milligrammes, la quantité d'hydroxyde potassium nécessaire à la neutralisation des acides libres présents dans 1g de substance.

Il doit être, dans le cas de l'huile d'onagre raffinée, au maximum de 0,5. Si l'huile d'onagre est destinée à une forme pharmaceutique administrée par voie parentérale, au maximum 0,3.

Selon l'American Oil Chemist Society (AOCS, 1999), ce taux peut être déterminé par titration de l'huile dans une solution d'éthanol contre une solution de potasse (KOH). Le dosage doit se situer entre 2 et 6mg de KOH/kg d'huile ; mais des valeurs entre 0,5 et 12mg de KOH/kg peuvent être acceptées. (Méthode BS 684 Section 2.10 ; Cd officiel 3d-63) (CHRISTIE W. W., 1999).

Ce test permet de mesurer l'acidité due aux acides gras libérés. Ceux-ci se forment surtout lorsque les graines sont lésées (lipases végétales qui déclenchent l'hydrolyse des triglycérides libérant des acides gras libres). Cette analyse permet donc de savoir l'état des graines utilisées.

➤ Indice de peroxyde

L'indice de peroxyde, décrit dans la partie 2.5.5. de la Pharmacopée Européenne, est le nombre qui exprime, en milliéquivalents d'oxygène actif, la quantité de peroxyde contenue dans 100g de substance. La Pharmacopée décrit deux méthodes possibles.

Pour l'analyse de l'huile d'onagre, seule la méthode A est retenue. Il s'agit de mesurer le nombre de milliéquivalents d'oxygène actif qui oxydent l'iodure de potassium. L'iode libérée est titrée par une solution de thiosulfate de sodium.

Pour l'huile d'onagre, l'analyse de cet indice doit être au maximum de 10. Pour les formes pharmaceutiques destinées à une administration parentérale, au maximum de 5.

Pour l'AOCS, les valeurs exigées pour l'huile d'onagre sont de 1,5 à 6mEqO₂, obligatoirement comprises entre 1 et 12mEqO₂. (Méthode BS 684 Section 2.14 ; Cd 8-53 de l'AOCS) (CHRISTIE W. W., 1999).

➤ Insaponifiable

Pour la Pharmacopée Européenne, le terme « insaponifiable » s'applique aux substances, non volatiles à 100-105°C, obtenues par extraction, avec un solvant organique, d'une solution de la substance à examiner après saponification. Le résultat est calculé en pourcentage. Cette méthode de dosage est décrite dans la partie 2.5.7. de la Pharmacopée Européenne.

Pour l'huile d'onagre raffinée, l'analyse ne doit pas dépasser 2,5%, déterminée sur 5g d'huile d'onagre.

➤ Impuretés à réaction alcaline dans les huiles grasses

Il s'agit d'une réaction colorimétrique simple. Le virage au jaune de la solution à la fin de la réaction est le signe de la présence d'impuretés. La méthode est décrite dans la partie 2.4.19. de la Pharmacopée Européenne.

L'huile d'onagre raffinée doit satisfaire à l'essai des impuretés en réaction alcaline dans les huiles grasses.

➤ Composition en acides gras

On doit utiliser la procédé A de la méthode 2.4.22. de la Pharmacopée Européenne. Il s'agit d'une CPG.

Le mélange de substances d'étalonnage sera celui décrit dans le tableau 2.4.22.3. de la Pharmacopée Européenne. Les différents matériaux possibles sont décrits aussi dans la partie 2.4.22. On fera une analyse qualitative (identification des pics par rapport aux solutions témoins) et quantitative des acides gras présents (méthode de normalisation dans laquelle la somme de la surface des pics du chromatogramme, à l'exception de celui du solvant, est considérée comme étant égale à 100%. La teneur de chaque composant est calculée en déterminant la surface du pic correspondant).

L'huile d'onagre décrite par la Pharmacopée Européenne doit contenir :

- acides gras saturés de longueur de chaîne inférieure à C₁₆ : au maximum 0,3%.
- acide palmitique : 4 à 10%.
- acide stéarique 1 à 4%.
- acide oléique : 5 à 12%.

- acide linoléique : 65 à 85%.
- acide γ -linoléique : 7 à 14%.
- acide α -linoléique : au maximum 0,5%.

L'étude analytique des acides gras révèle la qualité des huiles, permet de vérifier la composition annoncée sur l'étiquette ainsi que la présence de corps étrangers et de falsifications.

L'huile d'onagre ne devra pas contenir d'acides gras TRANS, car ceux-ci sont caractéristiques de graisses animales (MECKERT R., 1995).

Les acides gras TRANS d'origines technologiques (apparues dans l'huile au cours des hydrogénations réalisées par l'industrie des corps gras) sont clairement associés à une augmentation du risque cardiovasculaire (CHARDIGNY J. M. *et al*, 2007). Il est donc important d'en évaluer la quantité dans l'échantillon.

➤ Brassicastérol

La Pharmacopée Européenne décrit dans la partie 2.4.23. la méthode de séparation de la fraction stérolique dans les huiles grasses et le dosage de ces stérols.

Il est d'abord expliquer qu'il faut préparer l'insaponifiable, puis séparer la fraction stérolique de l'huile grasse par CCM. Le dosage des différents stérols se fait par la suite par CPG sur la fraction récupérée par la CCM.

La monographie de l'huile d'onagre raffinée exige un maximum de 0,3% de brassicastérol dans la fraction stérolique.

➤ Eau

La Pharmacopée Européenne exige un microdosage de l'eau de l'huile (partie 2.5.32.).

Le titrage coulométrique de l'eau repose sur la réaction quantitative de l'eau avec du dioxyde de soufre et de l'iode en milieu anhydre, en présence d'une base qui présente une qualité tampon suffisante.

Le titrage coulométrique est uniquement destiné à la détermination quantitative de faibles quantités d'eau (10 μ g à 10mg).

L'huile d'onagre doit avoir au maximum 0,1% d'eau, si l'huile d'onagre est destinée à la préparation de formes pharmaceutiques administrées par voie parentérale, déterminée sur 5g.

IV.3.d) Conservation

La Pharmacopée Européenne indique que l'huile d'onagre doit être conservée dans un récipient bien rempli, étanche, sous gaz inerte, à l'abri de la lumière.

IV.3.e) Etiquetage

L'étiquette doit indiquer :

- Dans les cas appropriés, que l'huile d'onagre convient à la préparation de formes pharmaceutiques administrées par voie parentérale.
- Le nom et la concentration de tout antioxydant éventuellement ajouté.

IV.3.f) Autres contrôles possibles

➤ La teneur en phosphore

Le phosphore est déterminé par spectrométrie par absorption atomique. (Méthode CA 12b-92 de l'AOCS). Pour les huiles non raffinées, la gamme habituelle est de 20 à 40ppm, bien que des valeurs de 5 à 80ppm aient été notées. Pour les huiles raffinées, les valeurs sont de 0 à 5ppm. Il faut noter que le phosphore est présent principalement dans les phospholipides, ce qui contribue à la stabilité oxydante de l'huile d'*Oenothera biennis*. Par exemple, des études ont montré que les phospholipides ont une activité synergique avec les tocophérols (CHRISTIE W. W., 1999).

➤ Le dosage du carotène

Le carotène est une pro-vitamine A, qui donne sa couleur caractéristique à l'huile d'onagre. La méthode de dosage consiste en une mesure de l'absorption à 445nm d'une solution standard de l'échantillon à analyser, dilué dans le cyclohexane à 1%. Les valeurs doivent être comprises entre 1 et 3ppm. (Méthode du British Standard BS686 ; section 220) (CHRISTIE W. W., 1999).

➤ La présence de métaux lourds

Le plomb, l'arsenic, le fer et le cuivre peuvent être déterminés dans les laboratoires de contrôle qualité. Mais leurs mesures dans des échantillons d'huile d'onagre ne sont pas connues à ce jour. On sait seulement quelques limites : inférieur à 5ppm pour le cuivre, inférieur à 2ppm pour le plomb et inférieur à 1ppm pour l'arsenic (CHRISTIE W. W., 1999).

La Pharmacopée Européenne décrit aussi une méthode de dosage de ces métaux lourds pour les huiles grasses. Mais elle ne l'exige pas pour l'analyse de l'huile d'onagre.

➤ L'indice d'anisidine

Ce paramètre est une mesure des produits secondaires d'oxydation. Il varie avec l'âge, la qualité de la graine, mais aussi avec les expositions à l'air de l'huile. La quantité d'aldéhydes est déterminée par spectrophotométrie après réaction avec le réactif d'anisidine. Les valeurs désirées pour l'huile d'onagre se situent entre 4 et 8, avec un écart possible de 2 à 48. (Méthode Cd 18-90 de l'AOCS) (CHRISTIE W. W., 1999).

La Pharmacopée Européenne n'exige pas le calcul de cet indice pour l'huile d'onagre, mais la méthode de mesure de l'indice d'anisidine est décrite dans la partie 2.5.36..

➤ La recherche des pesticides dans l'huile

Les pesticides, aussi appelés produits phytosanitaires existent principalement sous trois familles : les insecticides, les fongicides, les herbicides.

Les normes d'utilisation sont régies par la directive 86/362/CEE qui concerne les résidus de produits phytosanitaires sur et dans les céréales, d'où de l'huile d'onagre (www.legifrance.gouv.fr).

La surveillance et le contrôle des résidus de pesticides dans les denrées d'origine végétale, en France, sont réalisés par la DGCCRF. Elle contrôle le respect des LMR (limites maximales résiduelles).

Cette recherche sera faite par CPG permettant de détecter des seuils particulièrement bas de dérivés organochlorés ou organophosphorés fréquemment utilisés comme insecticides (malathion, pirimiphos-methyl, chlorpyrifos-methyl, dichlorvos, deltaméthrine, piperonyl-butoxide, gamma HCH, endosulfan, ...). Le lindane, ce pesticide qui était souvent retrouvé dans l'huile d'Oenothère biennale, est interdit en France depuis 1998. Bien que les graines d'onagre ne soient pas forcément produites en France, les produits d'importation suivent les mêmes dispositions sur le territoire. Il en est de même pour le dichlorofenthion. Les LMR sont fixées pour chaque pesticide (www.observatoire-pesticides.gouv.fr).

Selon la DGCCRF, les quantités détectées restent faibles (de l'ordre de 0,01mg/l et de 0.015mg/l) et ne peuvent en aucun cas produire une intoxication aiguë (MECKERT R., 1995).

Les traitements chimiques, qui peuvent être faits sur l'huile, permettent d'éliminer les résidus d'insecticides. Ainsi, les huiles raffinées qui subissent de nombreux traitements, peuvent paraître « biologiques » alors que les huiles « vierges » risquent d'être polluées par des insecticides liposolubles (les insecticides hydrosolubles ne se retrouvant pas dans les milieux lipidiques).

➤ Le dosage de la vitamine E

Ce dosage se fera par chromatographie liquide haute performance (CLHP) et lecture du spectre UV par détecteur de fluorescence (autour de 293nm).

Cette technique permet de différencier les α , β , γ , ou δ tocophérols et l'acétate de tocophérol, classique forme de rajout de synthèse de la vitamine E.

L'huile d'onagre renferme naturellement des tocophérols, principalement du γ tocophérol et de l' α tocophérol, (environ 4 fois plus de γ que d' α tocophérol) mais aussi du δ tocophérol (10 fois moins que de γ tocophérol). Seuls les isomères « d » proviennent du monde végétal, l'isomère « l » étant de synthèse et les « d+l » des mélanges naturels et de synthèse (MECKERT R., 1995).

IV.4) L'ACIDE γ -LINOLENIQUE

La particularité de l'huile d'onagre est de contenir de l'acide γ -linoléique en quantité importante. C'est cet acide gras qui lui confère ses multiples propriétés thérapeutiques.

IV.4.a) Description

L'acide γ -linoléique est un acide gras polyinsaturé (il contient 3 doubles liaisons), composé de 18 atomes de carbone et dont la première double liaison est située 6 carbones plus loin à partir du méthyle terminal. Soit, selon la nomenclature : C18:3, n-6.



Figure 23 : Formule développée de l'acide gamma-linolénique (HOUIS PAPIN I., 1993).

L'isomérisation liée à la double liaison est toujours une isomérisation CIS dans la forme active. Ceci entraîne une configuration recourbée. La molécule adopte donc une courbure en U.

L'acide γ -linoléique fait partie biologiquement de la famille des n-6, appelée encore le groupe des ω 6.

L'homme ne possède pas naturellement l'acide γ -linoléique.

Chez l'homme, l'acide γ -linoléique est formé par la Δ 6-désaturase à partir de l'acide linoléique. Il est l'intermédiaire des acides di-homo- γ -linoléique et arachidonique. Ces différents stades sont réalisés par un certain nombre de réactions de désaturation et d'élongation.

Or l'acide linoléique est essentiel chez l'homme qui n'est pas capable d'introduire de double(s) liaison(s) (désaturer) entre le 6^{ème} et le 7^{ème} carbone de la chaîne (à partir du groupement fonctionnel méthyle). L'homme est donc tributaire des apports exogènes et des nutriments qui le fournissent.

Ces réactions sont assurées par des enzymes : les désaturases.

La Δ 9-désaturase assure la conversion de l'acide palmitique en acide palmitoléique et de l'acide stéarique en acide oléique

La Δ 6-désaturase permet l'introduction d'une double liaison n-12 sur les acides gras en C18.

La Δ 5-désaturase agit sur les acides gras en C20 et introduit une double liaison en n-15.

La Δ 4-désaturase agit sur les acides gras en C22 et introduit une double liaison en n-18 (HECKETSWEILER B., 2004).

On doit donc retrouver les acides gras essentiels dans l'alimentation de l'homme, des mammifères ou des oiseaux, car ceux-ci ne sont pas capables de désaturer la chaîne carbonée vers l'extrémité méthyle terminale, c'est-à-dire d'introduire des doubles liaisons sur les 3^{ème} et 6^{ème} carbone, ce qui n'est pas le cas des végétaux qui désaturent vers l'extrémité carboxyle terminale.

L'acide γ -linoléique est présent dans les graisses sous forme d'esters d'acides gras dans les triglycérides et diglycérides ou sous forme de phospholipides.

Les di et triglycérides ont essentiellement un rôle énergétique au niveau de l'organisme. Les phospholipides ont un rôle plastique et physiologique au niveau des membranes cellulaires (VANCE D., 1996).

A niveau des triglycérides, on remarque que l'acide γ -linoléique est préférentiellement en position 2 et 3 (numérotation stéréospécifique sn2 et sn3). C'est-à-dire qu'il est fixé en deuxième position sur le squelette du glycérol qu'il estérifie

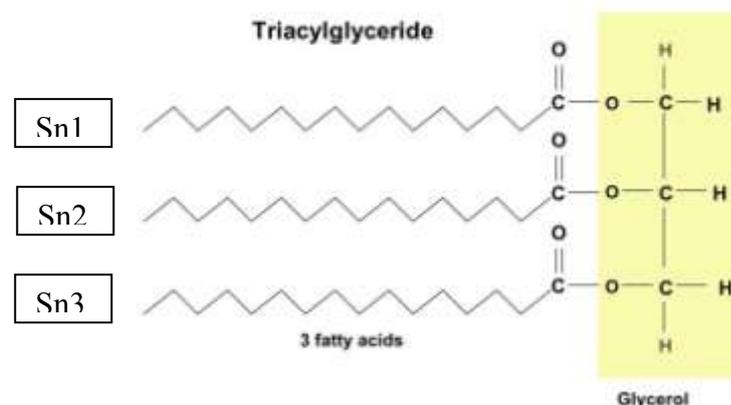


Figure 24 : Structure d'un triglycéride avec les positions des acides gras sur le glycérol (biogassendi.ifrance.com).

Légende :

Triacylglyceride : triglycéride

Fatty acids : acides gras

Or, on a découvert que la structure stéréochimique du triglycéride peut influencer l'absorption et le métabolisme des huiles alimentaires. En effet, la biodisponibilité d'un acide gras ne dépend pas uniquement de sa teneur au sein des triglycérides ingérés mais également de sa répartition entre les positions internes (sn2) et externes (sn1 et sn3) du squelette glycérol.

On suppose notamment que la digestibilité de l'acide γ -linoléinique est médiocre lorsqu'il est situé en position sn1 et sn3, comparativement à la position sn2 et que son maintien en position interne des triglycérides plasmatiques pourrait lui assurer la protection contre une dégradation oxydative précoce.

Pour déterminer la position d'un acide gras sur le triglycéride, on peut utiliser plusieurs méthodes. La plus fréquente est l'hydrolyse par une lipase pancréatique. Cependant, comme l'acide γ -linoléinique semble résistant à cette enzyme, on peut aussi utiliser d'autres lipases (SHIMIZU S. et NAKANO M., 2003).

Tableau 9 : Position préférentielle des acides gras sur le triglycéride (REDDEN et al., 1995). L'acide γ -linoléinique correspond à la notation C18:3, n-6.

	16:0	18:0	18:1	18:2, n-6	18:3, n-6
<i>sn-1</i>	11,3	3,9	9,8	70	4,9
<i>sn-2</i>	-0,4	0,7	7,8	81,5	10,3
<i>sn-3</i>	7,1	2	9,4	71,6	10,2

IV.4.b) Autres sources d'acide γ -linoléinique

➤ L'huile de bourrache

L'acide γ -linoléinique est effectivement présent dans l'huile des graines de *Borrigo officinalis* L.. Il représente à peu près 20 à 27% de la teneur totale en acides gras de cette huile. La composition en autres acides gras polyinsaturés est sensiblement la même que l'huile d'onagre (HUANG Y.S. *et al.*, 1996).

Mais l'acide γ -linoléinique est positionné beaucoup plus en position sn-2 dans les triglycérides, ce qui, théoriquement, lui confère une meilleure biodisponibilité (HUANG Y.S. *et al.*, 1996).

➤ L'huile de pépins de raisins

L'huile de pépin de raisins est une autre source intéressante d'acide γ -linoléinique (environ 19% de la totalité des acides gras) (HUANG Y.S. *et al.*, 1996).

➤ Autres plantes

On a également retrouvé cet acide gras dans d'autres familles botaniques, mais en quantité inférieure. Il s'agit des Scrofulariacées (*Scrophularia lanceolata* et *marilandica*) ainsi que des Acéracées (*Acer negundo*, *tataricum* et *ginnala*).

Enfin on retrouve quelques traces dans le houblon (*Humulus lupulus*).

Tableau 10 : Teneur en acide γ -linoléinique (en % de la teneur totale en acides gras) dans certaines familles et espèces végétales (HUANG Y.S. et al., 1996).

		Teneur en Acide γ -linoléinique
Onagracées	<i>Oenothera biennis</i>	10
	<i>Oenothera lamarckiana</i>	8,2
Boraginacées	<i>Borago officinalis</i>	22,8
	<i>Symphytum officinale</i>	27
	<i>Onosmodium occidentale</i>	18,3
	<i>Echium vulgare</i>	11
Saxifragacées	<i>Ribes nigrum</i>	18,2
	<i>Ribes alpinum</i>	22
	<i>Ribes rubrum</i>	5
Scrophulariacées	<i>Scrophularia lanceolata</i>	0,5
	<i>Scrophularia marilandica</i>	0,6
Aceracées	<i>Acer negundo</i>	7
	<i>Acer tataricum</i>	6
	<i>Acer ginnala</i>	3,5
Cannabinacées	<i>Humulus lupulus</i>	5

➤ Micromycètes

De nombreux champignons possèdent des teneurs d'acide γ -linoléinique intéressantes. Il s'agit de différentes souches comme : *Mortierella* (4 à 7% de la teneur totale en acides gras), *Mucor javanicus* (environ 17%), *Rhizopus arrhizus* (environ 10%), *Phycomyces blakesleeanus* (environ 6%).

Des études récentes cherchent à mettre en évidence la production de l'acide γ -linoléinique par ces microorganismes (HUANG Y.S. et al., 1996).

Deux études en 2000 (PALOMBO et al.) et 2001 et (LIU et al.) ont montré la capacité à augmenter la teneur en acides gras insaturés de l'huile de colza en couplant une souche *Mortierella* à la plante de colza. Cependant, la production via ces micromycètes reste encore trop coûteuse par rapport à des huiles de plantes (GUNSTONE F. D., 2003).

➤ La spiruline

La spiruline est une cyanobactérie, autrefois appelée « algue bleue ». Ces microorganismes croissent notamment sous forme planctonique et forment alors des efflorescences algales qui étaient très connues des peuples anciens. En effet de nombreuses cultures utilisaient déjà les propriétés de cette algue : les aztèques, les égyptiens, les africains...

L'acide γ -linoléinique est présent à hauteur de 12 à 21% dans ce microorganisme. Mais le plus intéressant est la capacité de cette bactérie à synthétiser l'acide gras recherché. Ces capacités ont été étudiées et de nombreuses études montrent le profit de cette méthode de culture de cet acide gras.

➤ Protozoaires

De multiples espèces de protozoaires contiennent dans leur stock de lipides de l'acide γ -linoléinique : certains *Tetrahymena*, certains *Crithidia*, *Blastocrithidia culicis*, *Leishmania tarentolae*, *Ochromonas danica*. Les quantités synthétisées sont importantes (de 15 à 40% de la teneur totale en acides gras) (HUANG Y.S. et al., 1996).

Jusqu'à présent, seules l'onagre, et dans une moindre mesure, la bourrache se sont avérées les plus satisfaisantes pour l'extraction de ce principe.

L'accroissement de l'intérêt porté sur l'acide γ -linoléique a permis le développement de procédés pour augmenter la production de cet acide gras. L'enrichissement par les microorganismes semble en effet se répandre de plus en plus.

IV.4.c) L'acide γ -linoléique dans le corps humain

Lors de la digestion et l'absorption intestinale de l'huile, la dégradation est influencée par le profil des acides gras et la structure des triglycérides (entre autre la position des acides gras sur le glycérol).

Après absorption, les triglycérides à longue chaîne subissent au niveau de l'estomac une émulsion par agitation. Au niveau du duodénum, les sels biliaires provoquent leur émulsion.

La dégradation se fait par des lipases : la lipase gastrique, la lipase stomacale, la lipase linguale, et surtout la lipase pancréatique. Ensuite, les acides gras et monoglycérides ainsi formés sont absorbés par les entérocytes, où ils sont digérés vers la grande circulation par les voies lymphatiques sous forme de lipoprotéines : les chylomicrons. Les chylomicrons sont soit dirigés vers le foie pour subir différentes transformations avant d'être utilisés (resynthèse de triglycérides), soit dirigés directement vers les tissus de l'organisme (HUANG Y.S. *et al.*, 1996).

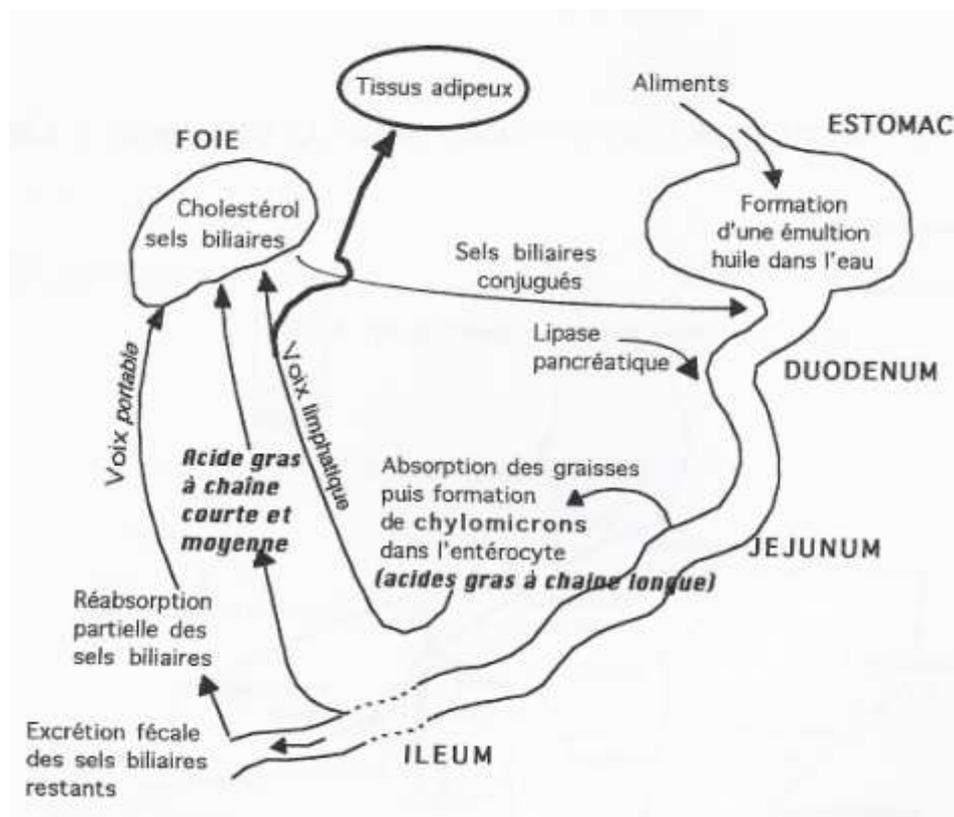


Figure 25 : Circuit de digestion des acides gras de l'alimentation dans le corps humain (HOUIS PAPIN I., 1993).

Au bout de 3 à 4 heures après l'administration de l'huile, la teneur en acide γ -linoléique dans les liquides lymphatiques est la plus importante et décline au bout de 7 heures environ.

Dans les chylomicrons, au bout de 8 heures après l'absorption, il y a une redistribution des positions des acides gras. L'acide γ -linoléique restant en position sn-2 préférentiellement

De nombreux facteurs nutritionnels peuvent influencer ce métabolisme (HUANG Y.S. *et al.*, 1996) :

- La source de l'acide γ -linoléique : certaines études suggèrent que la source (végétale, fongique, ...) affecte la cascade des transformations des acides gras. D'autres études discutent de la teneur en acide γ -linoléique qui peut être incorporée dans les tissus.
- La forme de l'acide γ -linoléique : l'acide peut être administré sous forme de triglycérides (naturels ou synthétiques), d'acides gras libres, de phospholipides ou encore d'esters. La forme la moins recommandée est la forme ester (qui formerait du méthanol et du formaldéhyde lors de sa métabolisation).
- La position de l'acide γ -linoléique sur le triglycéride : comme on l'a énoncé précédemment, la position modifie significativement l'absorption de l'acide gras. Mais elle module également son activité *in vitro* (la position sn-2 serait moins athérogène, ...)
- Les activités enzymatiques : Les désaturases et élongases ne sont pas toutes présentes dans tous les tissus. Les hépatocytes, les cellules endothéliales, les fibroblastes et les lymphocytes sont les seules cellules capables de désaturer et élonger à volonté les acides gras polyinsaturés à longues chaînes. Les réactions d'estérification et d'acylation, nécessaires à l'incorporation des acides gras dans les phospholipides, et les réactions d'oxydation doivent être activées. Chaque individu porte des activités enzymatiques propres.
- Le régime en acides gras essentiels : Le métabolisme des acides gras ω 6 a lieu dans le foie. Il est évidemment affecté par la quantité d'acide linoléique C18:2, n-6 présente dans le bol alimentaire car celui-ci est le précurseur des ω 6. En l'absence de ce précurseur, le métabolisme des acides gras se fait par l'acide α -linoléique C18:3, n-3 (famille des ω 3).
- La quantité d'acide linoléique ingérée : En effet, un taux trop important d'acide linoléique entraîne une inhibition de l'activité de la Δ 6-désaturase et en conséquence sur le métabolisme d'acide γ -linoléique.
- Le régime en cholestérol : Un régime supplémenté en cholestérol supprime la conversion d'acide linoléique en acide arachidonique. Ceci est attribué à l'effet inhibiteur sur les Δ 5 et Δ 6-désaturases.
- Le régime en ω 7 et ω 9 : Il a été établi une relation entre les deux familles d'acides gras : non essentiels (ω 9 et ω 7) et essentiels (ω 3 et ω 6). En effet, il existe une compétition entre les métabolismes des deux familles pour l'utilisation des enzymes. Ces acides gras ont tous besoin des mêmes désaturases pour être synthétisés. Quand l'apport en ω 7 et ω 9 est donc trop intense, la compétition pour les enzymes peut entraîner une diminution du métabolisme des ω 6 et donc de l'acide γ -linoléique.
- Le zinc : Le zinc est le cofacteur de la désaturase. Un déficit en cet oligoélément provoque donc une diminution du métabolisme des acides gras essentiels.

Il existe aussi des facteurs physiopathologiques, que l'on développera plus loin.

En effet, on estime que certaines pathologies diminuent l'activité de la Δ 6-désaturase : insuffisance hépatique, hypoinsulinémie, ...

Inversement, on verra qu'une déficience en Δ 6-désaturase peut entraîner de multiples pathologies du fait du manque d'acides gras essentiels qui en découle. Par exemple, des taux très bas en acide γ -linoléique sont retrouvés chez des patients atteints de lourdes pathologies inflammatoires.

IV.4.d) Les propriétés de l'acide γ -linoléinique

Comme les autres acides gras essentiels, l'acide γ -linoléinique est le précurseur des éicosanoïdes. Ces substances, fortement actives, possèdent un rôle fondamental dans la régulation de nombreux processus physiologiques.

L'acide γ -linoléinique est ainsi un nutriment important pour le corps humain.

De plus, sa place dans la cascade du métabolisme des acides gras en fait un acteur clé au niveau de la $\Delta 6$ -désaturation. En cas de troubles enzymatiques, cet acide gras, et donc les compléments alimentaires en contenant, permet de rétablir les déficiences qui en découlent (HUANG Y.S. *et al.*, 1996).

➤ Rôle dans l'hémostase

L'équilibre des dérivés antiagrégants (PGE_1 , PGI_2) et des dérivés proagrégants (TXA_2 , PGE_2) a un rôle clé dans la régulation de l'hémostase. La compétition entre prostaglandines E_1 et E_2 est donc particulièrement importante.

Les deux principaux précurseurs sont l'acide γ -linoléinique, ou l'acide di-homo- γ -linoléinique pour la série PG_1 et l'acide arachidonique pour la série PG_2 .

L'acide γ -linoléinique est d'origine endogène : sa synthèse nécessite une série de réactions enzymatiques (élongations et désaturations).

L'acide arachidonique, lui, possède une double origine : endogène selon la même voie métabolique que le précédent, et exogène (non négligeable) de par sa présence dans l'alimentation.

Il est donc évident que toute altération des activités enzymatiques retentira préférentiellement sur les taux d'acides γ -linoléinique et di-homo- γ -linoléinique, et donc sur la synthèse des PGE_1 . L'équilibre éicosanoïdes antiagrégants/proagrégants sera déplacé dans le sens de l'hyperagrégation.

De plus, si la synthèse de PGI_2 , antiagrégante, devient déficiente (ce qui est fréquent en cas d'athérosclérose, par atteinte de la paroi artérielle), seule la PGE_1 intraplaquettaire peut permettre une diminution de la synthèse ou de l'efficacité du thromboxane, proagrégant. Il est donc indispensable d'apporter une source de précurseurs de PGE_1 pour éviter tout problème d'hyperagrégation. (MECKERT R., 1995)

➤ Rôle dans Inflammation- Réaction immunitaire

Le système immunitaire agit comme mécanisme de défense du corps humain vis-à-vis d'agents pathogènes (bactéries, virus, ...). Lors d'une inflammation, différentes cellules du système immunitaire se mettent en place. Le mécanisme inflammatoire fait en effet intervenir un grand nombre de substances présentes dans le sang, entre autres de nombreuses hormones, comme les prostaglandines, l'histamine, les cytokines, ... Ici, les acides gras qui nous intéressent interviennent dans la production des prostaglandines et des leucotriènes. Ces deux substances sont impliquées dans ces phénomènes de défense immunitaire. Produits localement, ils ont des effets marqués, locaux (vasodilatation, douleur, attraction des polynucléaires) et généraux, tels que la fièvre.

L'acide di-homo- γ -linoléinique, métabolite de l'acide γ -linoléinique, est le précurseur des PG_1 et des LT_3 .

Une supplémentation en acide γ -linoléinique entraîne donc une diminution du taux de PGE_2 et une augmentation du taux de PGE_1 .

La PGE₂ provoque un effet suppressif des cellules médiatrices de l'immunité, comme la prolifération des lymphocytes et la production d'interleukine 2 (médiatrice des cellules T). Ce mécanisme semble donc expliquer pourquoi la prise d'acide γ -linoléinique peut influencer sur les fonctions immunitaires (HUANG Y.S. *et al.*, 1996).

De plus, il a été démontré que la PGE₁ a un rôle de rétrocontrôle négatif dans l'inflammation chronique. D'abord, la PGE₁ aide au développement des signes de l'inflammation puis à plus fortes doses la supprime. En effet, l'addition de PGE₁ exogène inhibe *in vivo* la réponse inflammatoire des leucocytes (chimiotactisme, adhérence, granulation, ...).

De plus, l'acide di-homo- γ -linoléinique est également transformé en acide 15-OH-di-homo- γ -linoléinique par une 15-lipoxygénase. Cet acide hydroxylé a la particularité de bloquer la transformation de l'acide arachidonique en LT₄. La prise croissante d'acide γ -linoléinique et donc en acide di-homo- γ -linoléinique peut permettre à l'acide di-homo- γ -linoléinique d'agir comme inhibiteur concurrentiel des PG₂ et des LT₄ et ainsi de supprimer l'inflammation (BELCH J. et HILL A., 2000).

➤ Rôle dans la prolifération cellulaire

L'acide γ -linoléinique produit des radicaux libres et des peroxydes qui peuvent avoir une certaine toxicité sur les cellules.

➤ Conclusion

L'acide γ -linoléinique est donc sollicité dans de nombreux domaines :

- Au niveau des vaisseaux sanguins:
 - baisse de la pression artérielle
 - diminution de l'agrégation des plaquettes sanguines
 - diminution du risque d'obstruction artérielle par des caillots (inhibition des thromboses)
 - inhibition de la synthèse du cholestérol
- Au niveau des articulations:
 - action anti-inflammatoire
 - inhibition de l'arthrose
 - activation des lymphocytes T
- Au niveau immunitaire :
 - améliore la réponse immunitaire
- Au niveau cellulaire:
 - obstacle à la prolifération cellulaire
- Au niveau hépatique.
 - prévention des lésions du foie induites par l'alcool
- Au niveau cérébral
- Au niveau cutané
 - diminution de l'inflammation

PARTIE 3 : L'huile d'onagre et ses intérêts en thérapeutique

II) LES INTERETS THERAPEUTIQUES

L'acide γ -linoléique, contenu dans l'huile d'onagre, de par ses propriétés structurales et fonctionnelles, revêt un intérêt particulier, comme tous les acides gras essentiels, dans l'hypertension artérielle, les troubles de l'agrégation plaquettaire, ...

Mais cet acide gras possède également la propriété de remplacer certaines situations physiologiques et pathologiques, où la biotransformation de l'acide linoléique en ses dérivés supérieurs est en difficulté (la $\Delta 6$ -désaturation). L'apport direct d'acide γ -linoléique permet alors de court-circuiter l'obstacle de l'enzyme déficiente.

L'utilisation de cette huile s'avère donc particulièrement intéressante dans le traitement des carences par insuffisance d'apport en acides gras essentiels et lors des blocages de la chaîne enzymatique de désaturation.

II.1) ONAGRE ET GYNECOLOGIE

II.1.a) Syndrome prémenstruel

➤ Description

Tension douloureuse des seins, fatigue, dépression, irritabilité... les symptômes du syndrome prémenstruel apparaissent quelques jours avant les règles. Décrit depuis 1931, ce trouble reste cependant assez mystérieux.

Malgré la relative fréquence du syndrome prémenstruel, la diversité des symptômes et la méconnaissance de son mécanisme en font une affection bien singulière.

La particularité du syndrome prémenstruel est qu'il se produit de manière cyclique, une à deux semaines avant les règles. Les symptômes se résolvent typiquement dans les 2 jours du début des menstruations. La femme bénéficie ensuite d'une période de rémission d'une semaine. On ne peut parler de syndrome prémenstruel que si ce phénomène se produit pendant plusieurs cycles consécutifs.

Les manifestations cliniques sont variées et malheureusement peu caractéristiques. Les premiers symptômes interviennent entre 25 et 40 ans. Bien qu'on ait noté plus de 100 signes, trois manifestations sont caractéristiques :

- Tension mammaire (seins tendus, gonflés, hypersensibles et douloureux).
 - Troubles neuropsychiques (signes dépressifs, troubles de l'humeur, céphalées, irritabilité, fatigue, troubles du sommeil et du comportement alimentaire).
 - Troubles digestifs (gonflement abdominal, nausées, vomissements, diarrhée, constipation)
- (TOURRIS H. *et al.*, 1994).

Les autres signes les plus fréquents sont : congestion pelvienne, manifestations oedémateuses, augmentation de l'appétit et prise de poids avant les règles, acné ou rougeurs cutanées. Au niveau biologique, on note une augmentation de la perméabilité vasculaire et de la viscosité sanguine, des infiltrations tissulaires, une déformation des globules rouges (MECKERT R., 1995).

Des études statistiques ont montré que 80% des femmes en âge de procréer éprouvent des changements émotifs et physiques durant leurs règles, et jusqu'à 40% sont atteintes d'un syndrome prémenstruel gênant pour leur vie quotidienne. 3 à 5% d'entre elles sont marquées

par la forme la plus sévère de la maladie appelée le syndrome prémenstruel sévère (dysphoric en anglais) (ACOG, 1995) (Forums sur www.doctissimo.fr).

Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual - Revision 4) de l'« American Psychiatric Association » présente, de façon préliminaire, car des études sont encore nécessaires, des critères pour le trouble dysphorique prémenstruel.

Le développement des critères DSM-IV a constitué une avance notable pour l'évaluation et l'investigation clinique du syndrome prémenstruel. En effet, le DSM-IV, décrit, sous la dénomination de « Trouble Dysphorique de la Phase Lutéale Tardive » (TDPLT) une forme spécifique du syndrome prémenstruel (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1996).

➤ Etiologie

Aucune cause n'a pu être identifiée, mais plusieurs hypothèses ont été avancées :

- Origine hormonale.
- Origine génétique (prédisposition familiale).
- Carences en certaines vitamines ou minéraux.
- Origine métabolique ou endocrinienne (déséquilibre du rapport progestérone/aldostérone).

On retrouve un déséquilibre hormonal, chez les patientes atteintes du syndrome prémenstruel, au cours de la seconde partie du cycle. Le rapport folliculinémie/progesteronémie varie au profit de la folliculine. Ceci est dû à une insuffisance du corps jaune (insuffisance lutéale). Le revêtement endométrial très développé se retrouve alors privé de son support hormonal constitué de la progestérone et des œstrogènes.

Ce phénomène provoque une constriction très marquée des vaisseaux sanguins utérins due à la production de prostaglandines constrictrices. Le muscle lisse utérin commence à subir des contractions sous l'effet des prostaglandines produites localement et qui ne sont plus bloquées par des niveaux élevés de progestérone. Ceci aboutit à une dysménorrhée et la production de ces substances explique en partie les autres symptômes : nausées, vomissements, ... (TOURRIS H. *et al.*, 1994).

On retrouve parallèlement une augmentation de l'insulinémie et de la prolactinémie.

L'augmentation du taux d'insuline dans le sang est à l'origine des excès d'appétit et explique la prise de poids.

La légère augmentation de la prolactinémie augmente le volume des seins et entraîne une dépression de l'humeur (MECKERT R., 1995).

De récentes études ont démontré que la maladie était associée à des bas niveaux de sérotonine (www.doctissimo.fr).

Selon L. O. SIMPSON, l'étiologie du syndrome prémenstruel résiderait dans une altération de la rhéologie sanguine. La fréquence de la rétention d'eau comme symptôme suggère que l'agent spécifique étiologique pourrait être une réduction de la déformabilité des hématies, elles-mêmes conséquence d'une détérioration du métabolisme de l'acide linoléique, de hauts niveaux de noradrénaline ou d'une hyperthyroïdie (SIMPSON L. O., 1988).

Ainsi, quelles que soient les hypothèses, l'acide linoléique et ses dérivés supérieurs semblent impliqués dans la physiopathologie du syndrome prémenstruel. Leur carence modifierait la sensibilité des tissus aux hormones et entraînerait une augmentation de la viscosité sanguine.

➤ Etudes cliniques

Bien que certains praticiens conseillent de façon empirique la prise de l'huile d'onagre dans cette indication, de nombreuses publications scientifiques ont aussi été publiées (BUDEIRI D. *et al.*, 1996).

BRUSH, en 1982, évaluait l'effet de 1000mg/j d'huile d'onagre sur 68 patientes atteintes du syndrome prémenstruel. L'étude excluait les femmes dont les analyses sanguines d'hormones (prolactine, progestérone, FSH, ...) étaient anormales. Les résultats indiquaient que 61% d'entre elles montraient une diminution des symptômes, 23% une diminution partielle et 15% ne constatèrent aucune amélioration (BUDEIRI D. *et al.*, 1996).

PUOLAKKA *et al.*, en 1985, ont évalué par score 19 symptômes de cette pathologie sur 30 patientes. Ils ont administré 3 capsules de 500mg d'huile d'*Oenothera biennis* 3 fois par jour pendant 15 jours du cycle. L'étude était menée avec un placebo. Les résultats montrent que à la fois l'huile d'onagre (12,0+/-4,7) et le placebo (13,4+/-4,7) diminuaient les symptômes prémenstruels (BUDEIRI D. *et al.*, 1996).

OCKERMAN *et al.*, en 1986, décrivent une étude réalisée sur 36 patientes atteintes de syndrome prémenstruel sévère. 20 ont reçu 8 capsules de 500mg par jour. 16 ont reçu la même chose en placebo (huile d'olive). L'étude menée sur 3 mois, montre que 10 patientes sur 20 ayant reçu l'huile d'onagre obtiennent quelques améliorations et seulement 1 sur 16 avec l'huile d'olive (BUDEIRI D. *et al.*, 1996).

CASPER *et al.*, en 1987, ont étudié l'huile d'onagre sur 66 patientes atteintes de syndrome prémenstruel. L'étude était menée en double aveugle avec placebo sur 6 mois. Les résultats ne montrent aucune différence entre le placebo et les capsules d'onagre (BUDEIRI D. *et al.*, 1996).

MASSIL *et al.*, en 1987, ont fait une analyse randomisée en double aveugle avec un placebo. Ils démontrent que les symptômes psychologiques et physiques sont améliorés, de manière significative, avec l'huile d'onagre par rapport au placebo (BUDEIRI D. *et al.*, 1996).

LARSSON *et al.*, en 1989, décrivent une étude sur 19 patientes. Les critères d'exclusion semblent plus rigoureux : antécédent d'hystérectomie, description des symptômes, ... L'huile d'onagre est administrée 2 fois par jour pendant les 14 jours précédant les menstruations, durant 5 cycles. Ils révèlent une réduction des symptômes. La mesure se fait par un score des symptômes, qui passe de 231 à 25 à la fin de l'étude (BUDEIRI D. *et al.*, 1996).

KHOO *et al.*, en 1990, ont réalisé une étude randomisée en double aveugle avec un placebo sur 2 périodes de 3 cycles. L'essai clinique a eu lieu sur 38 personnes ne prenant pas de traitements (y compris un contraceptif). Ces patientes ont avalé 8 capsules d'huile d'onagre de 500mg ou de paraffine (placebo) par jour. Les résultats montrent que le placebo et l'huile d'onagre réduisent autant l'un que l'autre les signes de syndrome prémenstruel (BUDEIRI D. *et al.*, 1996).

COLLINS *et al.*, en 1993, réalisent leur analyse sur 27 femmes atteintes de syndrome prémenstruel sévère (selon DSM-IV). Les critères d'exclusion de l'étude sont nombreux : nombre de cycles atteints, régularité du cycle, taux de progestérone, contraception hormonale, autres traitements médicamenteux, ... Les résultats sont donnés par des scores sur la description de symptômes physiques et psychiques. L'étude est randomisée en double aveugle avec de l'huile de paraffine comme placebo pendant 4 cycles. Les résultats ne montrent pas de

différence entre le placebo et les capsules d'huile d'onagre (12 capsules de 500mg/j). Cependant une amélioration des symptômes, irrégulière, apparaît chez certaines patientes (BUDEIRI D. *et al.*, 1996).

HORROBIN, dans les années 1990, s'est aussi largement intéressé à l'huile d'onagre dans cette indication. Il a réalisé plusieurs études en double aveugle, contrôlées par placebo, sur une large population de patientes. Il démontre que les capsules d'huile d'onagre apportent un effet important dans la dépression, l'irritabilité, les douleurs mammaires et les œdèmes associés au syndrome prémenstruel. Il explique cet effet par le fait que la PGE₁, qui dérive de l'acide γ -linoléique, est capable d'atténuer les actions de la prolactine. Pour lui, en effet, il est possible que les femmes atteintes de syndrome prémenstruel soient anormalement sensibles aux concentrations *in vivo* de prolactine. La prolactine provoque, selon lui, des changements d'humeur et des perturbations dans le métabolisme des fluides similaires aux manifestations du syndrome prémenstruel. Il pense que la PGE₁ a la propriété de neutraliser les effets de la prolactine (HORROBIN D., 1983).

➤ Discussion

Passés en revue, les résultats des études sur le sujet apparaissent pour le moins controversés et incertains.

Toutes les études en date souffrent d'imperfections. Les premiers essais cliniques manquent en effet de rigueur. Comme nous avons pu le constater, les études ont été réalisées sur des petits nombres d'individus, les critères d'exclusion sont souvent mal définis, l'utilisation d'un placebo n'est pas toujours présente, ...

Les trois dernières études analysées ici semblent mieux contrôlées. Mais les résultats sont mitigés. Des bénéfices de l'huile d'onagre sur le syndrome prémenstruel ne sont pas exclus. Cependant, comme il n'existe pas d'explications scientifiques pour cette physiopathologie, les recherches sont freinées dans leurs démonstrations.

De plus, les études de HORROBIN sont à apprécier avec réserve. En effet, ce chercheur appartient à une industrie de capsules d'huile d'onagre « Scotia Pharmaceuticals ». Son désir de défendre son produit est compréhensible mais il ne doit en aucun cas en surestimer les vertus.

L'utilisation empirique de l'onagre dans cette indication repose surtout sur le fait qu'il n'existe aucun consensus médical sur le traitement du syndrome prémenstruel.

La prise en charge du syndrome prémenstruel est d'abord non médicamenteuse (mesures hygiéno-diététiques).

Dans les formes sévères, on utilise des diurétiques et des antidépresseurs.

L'huile d'onagre, en tant que complément alimentaire naturel dénué de toxicité, est donc une bonne alternative aux traitements énoncés ci-dessus. Les femmes touchées par des symptômes modérés préfèrent limiter la prise de médicaments perçus comme « non naturels » sur une fonction biologique naturelle. C'est également le cas des patientes, atteintes de syndrome prémenstruel, et qui envisagent une grossesse prochaine.

Même si les données scientifiques ne prouvent pas la totale efficacité de l'huile d'onagre, elle est largement utilisée à cet escient depuis des années dans le monde entier.

II.1.b) Troubles de la ménopause

➤ Description

Le climatère désigne la période des changements endocriniens, physiques et psychologiques qui survient à la ménopause. Les troubles « climatériques » ne sont pas graves en eux-mêmes mais ils peuvent être pénibles et difficiles à supporter. Leur durée peut varier de quelques mois à plusieurs années.

Les principaux symptômes sont :

- Bouffées de chaleur : Il s'agit du symptôme le plus fréquent (50 à 70 % des femmes ménopausées), dû à l'arrêt de la production d'œstrogène par les ovaires. Les bouffées de chaleur se manifestent par une sensation de chaleur parfois accompagnée d'une rougeur de la peau, qui commence au niveau du visage et du cou, puis s'étend vers le thorax et les épaules, et éventuellement se généralise. Chez certaines femmes, les bouffées de chaleur s'accompagnent de sueurs intenses. Elles peuvent survenir dans la journée ou pendant la nuit. Elles sont sans danger mais peuvent être très inconfortables. Elles durent de quelques secondes à quelques heures.
- Troubles vaginaux (paroi vaginale plus fine, plus sèche et moins « élastique »).
- Troubles urinaires (incontinence).
- Modification de la peau.
- Prise de poids.
- Autres modifications : maux de tête, sensation de grande fatigue, troubles du sommeil, douleurs articulaires, tendance à la dépression, ... (TOURRIS H. *et al.*, 1994) (www.doctissimo.fr).

La ménopause peut aussi entraîner des complications plus graves :

- L'ostéoporose.
- Les risques cardio-vasculaires.
- D'autres complications : cancers, descente d'organes, ...

L'huile d'onagre est utilisée uniquement pour soulager les symptômes climatériques de la ménopause et agit essentiellement sur les bouffées de chaleur.

➤ Etiologie

En dépit de théories multiples, la physiopathologie exacte des bouffées de chaleur reste incertaine. On pense qu'il s'agit d'un dysfonctionnement du centre thermorégulateur, au niveau de l'hypothalamus, par diminution du taux d'œstrogènes. On pense aussi qu'il existe des changements à l'échelle des neurotransmetteurs libérés par l'hypothalamus, notamment de la norépinephrine qui abaisse le seuil de thermorégulation, de la sérotonine et des gonadotrophines. Ces substances interagissent avec des prostaglandines, des catécholamines, des endorphines et d'autres neuropeptides impliqués dans les symptômes de la ménopause (CASPER R.F. et YEN S.S., 1985) (FREEDMAN R.R. et KRELL W., 1999).

➤ Etudes cliniques

De multiples études ont été réalisées pour évaluer les bénéfices des suppléments alimentaires sur la ménopause.

En effet, beaucoup de femmes ont recours à une médecine alternative aux traitements hormonaux existants pour régler leurs troubles climatériques. En Australie, par exemple, une large étude a montré que 53,8% des femmes ménopausées ont fait appel à une médecine alternative ou complémentaire (acupuncture, homéopathie, phytothérapie, ...). L'huile d'onagre a été utilisée par 18,4% d'entre elles, ce qui laisse supposer que cette huile améliore les symptômes gênants de la ménopause (VAN DER SLUIJS C. *et al.*, 2007).

Une seule étude est recensée à propos des effets de l'huile d'onagre sur les troubles de la ménopause. Elle a été réalisée en 1994 en Angleterre pour évaluer l'activité de l'acide γ -linoléinique sur les bouffées de chaleur. Les chercheurs sont partis du principe que chez l'animal, les prostaglandines induisent une libération de gonadotrophines de l'hypothalamus et que les prostaglandines, notamment les PGE₂ améliorent la libération de FSH. Puisque l'huile d'onagre contient de l'acide γ -linoléinique, un précurseur des prostaglandines, il est possible qu'il améliore les bouffées de chaleur.

Dans cette étude randomisée en double aveugle et contrôlée par un placebo, 56 patientes souffrant de bouffées de chaleur ont participé. 28 d'entre elles ont absorbé 4 capsules de 500mg d'huile d'onagre (avec 10mg de vitamine E naturelle) par jour et 28 autres 4 capsules de 500mg d'huile de paraffine par jour (placebo) pendant 6 mois. L'étude a duré 17 mois.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Certitude de ménopause : concentrations de gonadotrophines (FSH et LSH) effondrées et/ou aménorrhée depuis au moins 6 mois.
- Pas de prise de traitements hormonaux (œstrogéniques) ou de compléments en acides gras essentiels pendant l'étude.
- Exclusion des femmes ayant un traitement de fond comme anti-convulsivants, anti-inflammatoires, corticostéroïdes, clonidine, phénothiazines.
- Bouffées de chaleur présentes au moins 3 fois par jour.

Les femmes engagées sont âgées de 45 à 67 ans (moyenne d'âge de 54 ans) et subissent les symptômes de la ménopause depuis 2 à 24 ans (4,6 ans en moyenne).

Les résultats montrent que chez les femmes ayant reçu un placebo, il existe une différence significative entre le cycle opératoire et le dernier cycle disponible. ($P < 0,005$). Au contraire, les femmes ayant reçu l'acide γ -linoléinique ne montrent pas de différence au niveau de l'amélioration des symptômes, excepté une réduction des bouffées de chaleur de la nuit. Toutes les patientes ont affirmé une tendance à l'amélioration avec un petit penchant en faveur du placebo. Cependant, il n'y avait aucune différence significative entre les traitements excepté le maximum et les nombres moyens de bouffées de chaleur de journée ($P = 0,02$) (OJEDA S.R. *et al.*, 1977).

➤ Discussion

Les bouffées de chaleur sont considérées comme les effets les plus apparents d'une chute ou d'un manque d'œstrogène, et elles disparaissent habituellement une fois que la basse concentration en œstrogène est stabilisée. Le remplacement d'hormone semble être le traitement le plus logique. La thérapie de remplacement des hormones (THS) a maintenant été disponible pendant plus de 50 années. La discussion au sujet de la sûreté de la substitution d'hormones augmente également. Bien que les études étendues sur le sujet aient montré que les bénéfices sont supérieurs aux risques, les femmes et leurs médecins restent intéressés au sujet des effets secondaires du THS et beaucoup évitent un tel traitement autant que possible. Notamment depuis l'étude américaine Women's Health Initiative publiée en 2002 qui montrait les désordres physiopathologiques apportés par les traitements hormonaux substitutifs (THS) de la ménopause. Bien que cette crainte soit sans garantie chez la plupart des femmes, l'œstrogène est contre-indiqué pour quelques femmes (antécédents de cancers gynécologiques, ...).

Récemment, les femmes opposées à l'emploi des hormones ont eu recours aux préparations d'huile d'Oenothère biennale, qu'elles considèrent comme sûres et efficaces en commandant les symptômes d'un processus normal de vieillissement. On pense que la substance active responsable de ces effets bénéfiques est l'acide γ -linoléinique.

Les résultats de l'étude analysée précédemment prouvent que l'acide γ -linoléique, fourni par l'huile d'onagre, bien que populairement considéré pour alléger des symptômes vasomoteurs de la ménopause, n'offre aucun avantage au-dessus du placebo. Ceci peut se produire parce que les métabolites d'huile d'onagre fournissent des concentrations élevées de prostaglandines qui diminuent l'affinité des ligands tels que les œstrogènes et d'autres hormones vis-à-vis de leurs récepteurs. En outre, plusieurs expériences ont montré que les prostaglandines agissant sur l'hypothalamus stimulent la libération de FSH et LSH longtemps impliquées dans la production des désordres vasomoteurs de la ménopause, bien que le mécanisme exact demeure évasif.

Basée sur les données de cette petite étude préliminaire et sur le manque d'un raisonnement hypothétique pour l'usage de l'acide γ -linoléique, l'utilisation d'huile d'*Oenothera biennis* dans le traitement des bouffées de chaleur ne peut pas être privilégiée. De plus grandes études sont exigées (CHENOY R. *et al.*, 1994).

II.1.c) Mastalgies

➤ Description

Au sein des sociétés occidentales, la mastalgie (ou douleur mammaire sans pathologie sous-jacente) est un trouble courant qui peut affecter jusqu'à 70% des femmes au cours d'une vie (ADER D. N. *et al.*, 2001).

La gravité de ces douleurs peut être telle que celles-ci en viennent à affecter le score de qualité de vie. 15% des femmes qui se présentent dans une structure médicale pour des soins mammaires nécessitent une pharmacothérapie (KHAN S. A., *et al.*, 2002).

La douleur mammaire peut se manifester dans les deux seins, dans un seul sein ou encore dans une seule des parties d'un sein ; elle peut même irradier vers l'aisselle ou la partie médiale du bras. Le sein affecté est souvent extrêmement sensible au toucher et la douleur peut s'accompagner d'une enflure. Bien que la nodularité soit parfois associée à la douleur mammaire, il s'agit d'une pathologie différente qui devrait faire l'objet d'une évaluation distincte.

Une classification récente (d'abord décrite par la « Cardiff Mastalgia Clinic » et s'avérant utile pour la prise de décisions cliniques) consiste en trois catégories de douleur mammaire : cyclique, non cyclique et paroi thoracique (musculaire). La douleur cyclique atteint son apogée vers la fin du cycle menstruel.

La mastalgie cyclique affecte jusqu'à 40% des femmes avant la ménopause, le plus souvent au cours de la trentaine et elle disparaît habituellement à la suite de la ménopause. Chez 20 % des femmes, elle se résorbe sans intervention. Il faut prendre soin de ne pas confondre la mastalgie cyclique et le syndrome prémenstruel, lequel est, par définition, associé au cycle menstruel (ADER D. N. *et al.*, 1999).

➤ Etiologie

L'étiologie de la mastalgie n'est pas bien comprise. Les tests hormonaux portant sur les œstrogènes, la progestérone et la prolactine n'ont pas démontré la présence systématique d'une quelconque anomalie, et ce, malgré l'association entre la mastalgie et le cycle menstruel. Quoi qu'il en soit, la grossesse, la lactation, la ménopause, les contraceptifs oraux et l'hormonothérapie substitutive affectent de diverses façons l'évolution de la douleur mammaire.

Certaines études ont constaté une hyper-réactivité de la prolactine à la stimulation attribuable à la thyrolibérine (TRH), tandis que d'autres ont semblé indiquer la présence de taux élevés ou d'anomalies du métabolisme des lipides (BELIEU R., 1994). Il a été avancé que la douleur

mammaire, se manifestant au cours de la phase lutéale du cycle menstruel, pouvait être attribuable à des ratios œstrogènes-progestérone sériques accrus. Cela pourrait être davantage lié à une insuffisance de progestérone, plutôt qu'à un excès d'œstrogènes.

Une étude récente a indiqué la présence d'une importante corrélation positive avec la largeur des canaux galactophores, ce qui laisse entendre qu'il existe une association entre l'ectasie de ces canaux et la mastalgie. Qui plus est, le site de la douleur se trouvait, dans le cas de la mastalgie non cyclique, en corrélation positive avec le site de la dilatation des canaux (PETER F. *et al.*, 2003).

Bien qu'une association entre la mastalgie et l'apparition subséquente d'un cancer du sein puisse exister, les données actuelles ne permettent pas d'en préciser la nature (PREECE P. E. *et al.*, 1982).

➤ Etudes cliniques

Plusieurs études ont été réalisées pour évaluer l'efficacité des traitements des mastalgies :

« The Lancet » publie en 1985 une étude randomisée sur 291 patientes atteintes de mastalgies. Les femmes dont on a diagnostiqué un cancer du sein sont exclues de l'étude. Les femmes sont alors séparées en deux groupes : les mastalgies cycliques et les mastalgies non cycliques. Les résultats montrent que l'huile d'onagre a donné des réponses positives sur 45% des femmes atteintes de mastalgies cycliques et 27 % des femmes atteintes par des mastalgies non cycliques (PYE J. K. *et al.*, 1985).

En 1992, « The Cardiff Mastalgia Clinic » publie une analyse réalisée sur 17 ans dans la structure hospitalière. 324 patientes subissant des mastalgies cycliques et 90 patientes subissant des mastalgies non-cycliques ont été traitées sous essai clinique dans la « Cardiff Mastalgia Clinic ». Les douleurs sont traitées soit par le danazol (200mg/j), soit par la bromocriptine (5mg/j), soit par l'huile d'onagre (3g/j soit 240mg d'acide γ -linoléique). Les résultats sont étudiés au bout de 2 mois pour les deux premières substances et de 4 mois pour l'huile d'onagre (qui semble avoir un effet plus tardif). Les réponses sont graduées en « Cardiff Breast Score » (CBS 1 à 4 : « excellente réponse » à « pas de réponse au traitement »). Sur les 324 patientes atteintes de mastalgies cycliques, 85 ont reçu de l'huile d'onagre et 49 d'entre elles (soit 58 %) présentent une réponse clinique positive au traitement au bout de 4 mois. Puis 29 patientes satisfaites poursuivent avec ce traitement pendant 6 autres mois. Elles sont alors 12 à afficher une réponse positive (CBS1 et CBS2) soit 41% satisfaites. Une troisième ligne de traitement est réalisée encore pendant 6 mois, soit 24 patientes sous huile d'onagre et 8 satisfaites du résultat. Pour les 90 patientes de mastalgies non cycliques, on réalise le même schéma avec 32 femmes sous huile d'onagre dont 12 présentent une réponse positive (soit 38%). Puis 3 femmes sur 9 ayant continué le traitement émettent des réponses satisfaisantes (soit 33%). Enfin 3 sur 10 femmes finissent l'essai clinique satisfaites avec l'huile d'onagre. Les résultats sont proches du danazol et de la bromocriptine puisque la moyenne de satisfaction de l'ensemble des patientes traitées se situe à 55% (contre 58% pour l'onagre) pour la première partie du traitement et 36 % (contre 41% pour l'onagre) pour la deuxième partie au niveau des mastalgies cycliques (on retrouve à peu près les mêmes données pour les mastalgies non cycliques). Cette étude montre donc l'intérêt important de cette huile et son efficacité dans les mastalgies, notamment par rapport au danazol et à la bromocriptine, qui ne sont pas dénués d'effets secondaires (GATELEY C. A. *et al.*, 1992).

GATELEY expose, en 1993, un mode d'action possible de l'huile d'onagre sur les mastalgies en proposant une théorie : les patientes atteintes de mastalgies seraient affectées par une anomalie fondamentale dans leur métabolisme lipidique (GATELEY C. A., 1993).

Une étude est aussi réalisée en 1999 sur les femmes asiatiques souffrant de mastalgies cycliques. 34 patientes participent à l'étude selon un protocole randomisée. Les réponses mesurées au bout de 3 et 6 mois sont très explicites : 97 % des femmes sont soulagées par la prise de l'huile d'onagre (CHEUNG K. L., 1999).

En 2002, une équipe d'hollandais publie une étude sur les traitements des mastalgies réalisée sur 4 ans. Elle compare les effets de l'huile d'onagre et des huiles de poisson sur des douleurs mammaires sévères. Les critères d'exclusion étant très stricts, seulement 120 femmes sur 650 réaliseront le test clinique (âge, nombre de douleurs par cycle, préménopause assurée, ...). L'étude est randomisée, en double aveugle et double factices, il y a donc 4 groupes de femmes : huile de poisson et huile de contrôle (FC), huile d'onagre et huile de contrôle (EC), huile de poisson et d'onagre ensemble (EF), les 2 huiles de contrôle ensemble (CC). Enfin, elles sont également séparées en fonction de la cyclicité des mastalgies, soit pour les cycliques : 23 femmes chacun dans FC et EF et 24 femmes chacun pour EC et CC, et pour les non cycliques : 7 femmes chacun pour FC et EF et 6 femmes chacun pour EC et CC. On constate une réduction significative du nombre de jours de douleurs (-13%) pour toute la population étudiée mais pas de changements significatifs de la sévérité de la douleur. Les résultats dévoilent aussi qu'il n'existe pas de différence significative entre l'huile d'onagre et l'huile de poisson. L'huile d'onagre améliore les symptômes à hauteur de 33% des femmes avec mastalgies cycliques et 17% des femmes avec mastalgies non cycliques (BLOOMERS J. *et al.*, 2002).

En 2005, une étude pakistanaise compare l'huile d'onagre et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) topiques sur les mastalgies. Il s'agit d'une étude ouverte, non randomisée sur 1 an. 50 femmes testent un des deux produits et donnent les résultats au bout de 3 mois. Sur les 25 patientes traitées avec l'huile d'onagre, 64% ont un résultat clinique positif sur leur symptôme. Sur les 25 patientes traitées par les AINS locaux, 92% ont un résultat clinique positif sur leur symptôme. L'étude conclut que l'anti-inflammatoire local semble être le plus actif, le moins dangereux, le plus rapide et le mode de traitement le mieux accepté pour traiter les mastalgies (QUESHI S. et SULTAN N., 2005).

Une méta-analyse est réalisée en 2007 sur les essais cliniques accomplis sur les mastalgies. L'étude était restreinte aux essais randomisés et contrôlés qui comparaient la bromocriptine, le danazol, le tamoxifène et l'huile d'onagre. La bromocriptine, avec une moyenne des scores de -16,31, possède la plus grande différence dans l'évaluation de la douleur. Le danazol produit aussi un bénéfice important avec une moyenne sur l'évaluation de la douleur de -20,23. L'huile d'onagre ne semble pas apporter un véritable bénéfice par rapport au placebo, sa moyenne est de -2,78 (SRIVASTAVA A. *et al.*, 2007).

➤ Discussion

Les différentes études énoncées précédemment démontrent l'intérêt de l'huile d'onagre pour traiter les mastalgies. La plupart de ces études approuvent ce traitement en donnant des résultats significativement bénéfiques pour les patientes atteintes de mastalgies cycliques et non cycliques.

Cependant, il existe des études controversées. Par exemple l'étude hollandaise (BLOOMERS J. *et al.*, 2002) montre qu'il n'existe pas de différence significative entre l'huile d'onagre et l'huile de poisson. Ceci peut être interprété de plusieurs façons :

- Aucunes des deux huiles n'a d'effet intrinsèque.
- Les deux huiles ont un effet intrinsèque.
- La vitamine E, naturellement présente, dans les deux huiles, possède un effet .
- La diminution de la douleur est due à l'influence du temps et de l'attention sur la mastalgie.

Les dernières études restent plus septiques quand à l'effet de cette huile. Même si les autres traitements (danazol, bromocriptine, tamoxifène, ...) possèdent des effets indésirables plus importants, ils semblent être privilégiés par l'intensité de leurs bénéfices.

II.1.d) Tumeurs bénignes mammaires

On décrira ici deux mastopathies bénignes : l'adénofibrome et le kyste fibreux du sein.

➤ Description

Le fibroadénome est une lésion bénigne courante du sein. Il forme un nodule arrondi ou lobulé, de texture ferme ou caoutchouteuse, unique ou multiple, discret, indolore, mobile et mesure généralement de 1 à 5cm de diamètre. Il se déplace facilement dans le tissu mammaire et peut se manifester à n'importe quel endroit du sein. Il affecte en particulier les femmes de 20 à 30 ans.

Contrairement aux tumeurs cancéreuses, les fibroadénomes se développent à partir d'un lobule unique et non d'une cellule unique. Ils résultent d'une aberration du processus normal de développement des lobules. Les fibroadénomes sont plus hormonosensibles que la plupart des tumeurs bénignes et leur hormonodépendance se manifeste aussi bien pendant le cycle menstruel que pendant la grossesse.

Les patientes signalent souvent une masse unique, plus aisément palpable au cours de la deuxième moitié du cycle menstruel où son volume augmente. Ils peuvent apparaître n'importe où dans le sein, mais sont généralement situés dans le quadrant supéro-externe. L'évolution clinique des fibroadénomes est variable. Ils peuvent conserver la même taille au cours de la période de procréation puis régresser avec l'âge (TOURRIS H. *et al.*, 1994) (www.doctissimo.fr).

La fibrose kystique du sein se présente à peu près de la même manière que l'adénofibrome. Le kyste est l'apanage des femmes un peu plus âgées (à partir d'environ 40 ans) et a tendance à apparaître plus rapidement.

La maladie ou l'état fibrokystique du sein se manifeste par la présence d'une nodosité (petite masse) associée à des douleurs ou à une sensibilité des seins. Le kyste fibreux se déclare par un ou plusieurs kystes formés d'une poche remplie de liquide, de consistance et de taille variables, mobile, lisse, discrète qui peut être sensible et ferme à la palpation. Les kystes peuvent apparaître soudainement et augmenter de volume rapidement.

Parmi les symptômes de la maladie fibrokystique, on peut ressentir une douleur, une sensibilité, la présence de masses ou un écoulement du mamelon. Les symptômes les plus courants sont une douleur et une sensibilité bilatérales, en particulier dans le quadrant supéro-externe, qui s'intensifie pendant la phase prémenstruelle d'un cycle normal (TOURRIS H. *et al.*, 1994) (www.doctissimo.fr).

➤ Etiologie

On ne connaît pas précisément l'étiologie du fibroadénome. Les recherches mettent en cause un déséquilibre œstroprogestatif. Le développement se fait à partir des lobules : initialement les deux composantes épithéliale et conjonctive de plusieurs lobules prolifèrent, soit spontanément, soit sous l'influence d'un déséquilibre œstroprogestatif (hyperœstrogénie) (TOURRIS H. *et al.*, 1994).

Les causes probables du kyste seraient expliquées par de nombreux déséquilibres :

- Déficit en progestérone de la phase lutéale du cycle menstruel.
- Excès endogène de la production d'œstrogènes.
- Anomalie de production de la prolactine.
- Altération du métabolisme hépatique des stéroïdes.

Récemment, les nouvelles théories s'appuient sur un décalage dans le ratio progestérone/œstrogènes et une variation de la sensibilité des récepteurs de ces hormones (HORNER N. et LAMPE J., 2000).

➤ Etudes cliniques et discussion sur le fibroadénome

Une étude a été réalisée, au « Nottingham City Hospital », en 2002 sur l'effet de l'huile d'onagre sur le diagnostic du fibroadénome. En tout 21 femmes sont enrôlées et reçoivent des capsules d'huile d'onagre (4 capsules de 500mg 2 fois/j soit 4g/j). La taille de l'adénome mammaire est mesurée par un appareil à ultrasons tous les 6 mois. Les résultats obtenus ne sont pas significatifs entre le groupe de femmes traitées et le groupe de contrôle (P=0,6). Sur 11 femmes traitées par l'huile d'onagre, 21 (soit 52%) ont eu une diminution de la taille de leurs fibroadénomes. Alors que 8 femmes sur 19 ont eu une diminution de la taille de leurs fibroadénomes, pour le groupe de contrôle (soit 42%). Même si il existe une petite différence, celle-ci n'est pas significative pour démontrer que l'huile d'onagre peut diminuer la taille du fibroadénome (KOLLIAS J. *et al.*, 2000).

L'hypothèse d'un effet de l'huile d'onagre est pourtant apportée par des données scientifiques vérifiées. En effet, on sait que les acides gras forment des esters avec les œstrogènes circulants et interagissent avec les récepteurs aux œstrogènes. Les acides gras insaturés tels que l'acide γ -linoléinique, qui est naturellement concentré dans l'huile d'onagre, diminue l'activité des œstrogènes dans le tissu mammaire. Des niveaux bas d'acide γ -linoléinique sont associés à la douleur des seins (mastalgies) et la prise orale des suppléments de cet acide gras a prouvé sa valeur dans le soulagement de ces douleurs (LARNER J. M. *et al.*, 1985). Comme l'huile d'onagre est utilisée pour atténuer les douleurs mammaires, il était donc possible d'imaginer qu'elle puisse atténuer les douleurs des fibroadénomes.

L'étude ne conclut pas sur une efficacité de l'huile d'onagre dans cette indication. Il est rappelé à la fin que le fibroadénome diminue de taille ou se résolve totalement spontanément dans les 2 ans. (42% des fibroadénomes dans le groupe de contrôle se sont réduits spontanément en 6 mois). La mise en place d'un traitement n'est donc pas indispensable. L'étude montre aussi que la diminution de la taille des adénomes mammaires traités par huile d'onagre ne les rend pas palpables ce qui ne risque pas d'altérer le diagnostic des femmes (KOLLIAS J. *et al.*, 2000).

➤ Etudes cliniques et discussion sur la fibrose kystique mammaire

Il n'existe qu'une étude sur l'utilisation de cette huile dans les kystes mammaires par GATELEY *et al.*. L'étude clinique est faite sur 145 femmes atteintes d'une fibrose kystique du sein avec 320mg d'acide γ -linoléinique par jour pendant 12 mois. L'analyse est contrôlée par un

placebo. Les résultats montrent qu'il n'existe pas de lien réel entre l'utilisation de l'onagre et l'atténuation de la fibrose kystique (GATELEY C. A. *et al.*, 1992).

L'étude était basée sur un hypothétique effet de l'acide γ -linoléinique, contenu dans l'huile d'Oenothère biennale, par son action sur les PGE₁. Les PGE₁ diminueraient l'effet de la prolactine, qui aurait elle-même un rôle dans le développement des kystes mammaires.

Mais le manque de données actuelles sérieuses sur ce sujet montre que l'utilisation de l'huile d'onagre ne permet pas d'être un support de recommandation pour traiter les kystes du sein.

II.2) ONAGRE ET GROSSESSE

II.2.a) Pré-éclampsie

➤ Description

La pré-éclampsie est une maladie caractérisée par l'association d'une hypertension artérielle (HTA), d'une protéinurie, d'une prise de poids avec œdèmes lors de la grossesse. La précocité et l'importance de cette HTA sont des facteurs de mauvais pronostic, pouvant entraîner une mort fœtale *in utero* ou une hypotrophie fœtale.

La pré-éclampsie, appelée également toxémie gravidique, se définit (pour l'OMS, Organisation Mondiale de la Santé) par :

- Une tension artérielle supérieure à 120mm Hg pour le chiffre maximal (pression systolique) et 70mm Hg (pression diastolique) pour le chiffre minimal après 20 semaines de grossesse.

- Un taux de protéines dans les urines >0,3g par 24 heures.

L'éclampsie est la complication majeure de la pré-éclampsie. Elle fait suite à la pré-éclampsie. C'est une crise convulsive typique (phase tonique puis clonique suivie de coma post-critique) survenant au 3^{ème} trimestre de la grossesse, au cours du travail, ou après l'accouchement, et associée à une hypertension artérielle.

Les autres complications maternelles de la pré-éclampsie sont l'hématome rétroplacentaire, l'insuffisance rénale aiguë, l'œdème cérébral, une hémorragie, des troubles de la coagulation (coagulation intra vasculaire disséminée). Le fœtus risque une souffrance fœtale chronique avec hypotrophie, la mort *in utero*, une souffrance aiguë pendant le travail, ou dans les premiers jours de vie (TOURRIS H. *et al.*, 1994) (www.vulgaris-medical.com).

➤ Etiologie

Des études récentes se sont intéressées à la physiopathologie de la pré-éclampsie. Dans la maladie hypertensive gravidique et ses complications, le phénomène essentiel est l'anomalie de la placentation qui est responsable de l'ischémie utéro-placentaire. Cette anomalie survient tôt pendant la grossesse : elle est largement accentuée par des lésions de la cellule endothéliale qui entraînent une anomalie de la synthèse ou de la régulation des prostaglandines, spécifiquement de la prostacycline et du thromboxane A₂, qui sont des métabolites de l'acide arachidonique par l'intermédiaire de la cyclo-oxygénase. Au cours de la pré-éclampsie, une baisse de la synthèse de la prostacycline et une élévation de la production du thromboxane A₂ dans les circulations maternelle et fœto-placentaire conduisent à une augmentation de la sensibilité des vaisseaux à l'angiotensine II, une augmentation de la résistance vasculaire et au développement de microthromboses placentaires.

Ce déséquilibre entre la prostacycline et le thromboxane A₂ n'est pas la seule hypothèse physiopathologique de la maladie. D'autres chercheurs suggèrent que l'EDRF (Endothelium Derived Relaxing Factor) et le NO (monoxyde d'azote) joueraient également un rôle important

dans les phénomènes de vasodilatation physiologique de la grossesse (MERVIEL P. *et al.*, 1996).

➤ Etudes cliniques

L'effet des acides gras essentiels, précurseurs des prostaglandines, a donc été étudié sur cette pathologie.

En 1983, O'BRIEN et BROUGHTON ont réalisé une étude clinique en administrant des capsules d'huile d'onagre, riche en acide γ -linoléique et di-homo- γ -linoléique, à des femmes enceintes. L'huile d'onagre a été donnée à 7 femmes, 1 semaine avant l'accouchement. On a pris les mesures de la sensibilité vasculaire à l'angiotensine II. L'étude était contrôlée par un groupe témoin. Les résultats montrent que la sensibilité vasculaire à l'angiotensine II était considérablement réduite chez les patientes traitées à l'huile d'onagre, par rapport aux femmes du groupe de contrôle (O'BRIEN P. M. et BROUGHTON PIPKIN F., 1983).

En 2004, MOODLEY et NORMAN partent de l'hypothèse qu'un supplément alimentaire en précurseurs de prostaglandines peut augmenter la synthèse de PGE₂, ce qui abaisserait la sensibilité vasculaire qui augmente les taux d'angiotensine II pendant la grossesse. L'effet de l'huile d'onagre est donc étudié sur des femmes africaines atteintes d'hypertension gravidique. L'étude est randomisée et les patientes sont alors séparées en deux groupes. Le groupe A (23 patientes) a reçu 8 capsules de 500mg/j d'huile d'onagre et le groupe B (24 patientes) a reçu 8 capsules/j de placebo. Au terme de l'étude, il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes pour conclure à une efficacité de l'huile d'onagre dans la pré-éclampsie (MOODLEY J. et NORMAN R. J., 1989).

➤ Discussion

Malheureusement ces deux études manquent de rigueur pour pouvoir juger les acides gras de l'huile d'onagre dans le traitement de l'hypertension gravidique. La première étude est réalisée sur un trop petit panel de femmes, non atteintes par la pré-éclampsie. La deuxième ne concerne qu'une petite population de femmes en Afrique. La physiopathologie montre pourtant l'importance des acides gras essentiels dans le fonctionnement de cette maladie. Des études plus importantes et approfondies doivent être effectuées afin de donner une proposition de traitement, qui pourrait être une bonne alternative aux hypertenseurs puissants administrés actuellement.

II.2.b) Maturation du col de l'utérus

L'huile d'onagre est largement utilisée par les femmes du monde entier depuis longtemps pour accélérer la maturation du col de l'utérus afin de déclencher un accouchement plus rapide et diminuer l'incidence des accouchements tardifs.

Beaucoup de choses ont été écrites sur l'importance de la maturation cervicale sur les résultats du travail. Les prostaglandines sont censées jouer un rôle majeur dans le processus de maturation du col utérin (TOURRIS H. *et al.*, 1994).

En 1993, KIERSE publie une méta-analyse sur 44 études contrôlées concernant l'utilisation des prostaglandines sur la maturation du col utérin. L'étude s'intéresse aux administrations orales, endocervicales, extra-amniotiques et vaginales, et les agents étudiés sont les prostaglandines PGE₂, PGF₂ et PGE₁ (KIERSE M. J., 1993).

L'huile d'onagre, contenant les acides gras précurseurs de ces prostaglandines, semble donc être intéressante dans cette indication.

Bien que l'huile d'onagre ne soit probablement pas utile dans la période d'amorçage du travail obstétrique, il y a un vif intérêt porté pour ces avantages prétendus pour la maturation du col afin de permettre un accouchement plus court et de limiter le nombre d'accouchements après terme.

➤ Etudes cliniques

En 1985, FRYE démontre les bienfaits de l'huile d'onagre en tant qu'alternative naturelle pour les accouchements longs et difficiles et aussi les accouchements tardifs (FRYE A., 1985).

En 1986, WEED recommande l'utilisation d'huile d'*Oenothera biennis* dans son étude sur les plantes et l'accouchement. Il décrit notamment l'emploi de cette huile par voie orale ou locale par de multiples populations féminines (WEED S. S., 1986).

Une importante étude américaine est réalisée dans une unité obstétrique de 1991 à 1999 sur ce sujet. Le groupe étudié est composé de 54 femmes auxquelles on administre 500mg 3 fois/j d'huile d'onagre en capsules pendant 1 semaine à partir de la 37^{ème} semaine de grossesse. Le groupe témoin est composé de par la population des patientes enceintes rencontrées dans le centre et qui adhèrent aux critères de recrutement de l'étude sur la même période. L'étude propose l'analyse de multiples critères : durée de la grossesse, durée du travail, incidence sur les accouchements après terme, incidence sur la rupture des membranes (poche des eaux), rôle sur les femmes nullipares, ... Les résultats ne montrent aucune différence significative entre le groupe traité et le groupe contrôle sur la réduction de la durée de la grossesse et le temps de travail. Mais on note une amélioration sur d'autres critères : la rupture des membranes, l'augmentation de l'ocytocine, l'évolution de la descente et l'évacuation par des ventouses (DOVE D. et JOHSON P., 1999).

En 1999, « The American College of Nurse-Midwives » entreprend un recensement des plantes utilisées pour améliorer le travail de l'accouchement. L'étude correspond à l'envoi de 500 questionnaires chez des femmes membres de cette association. 90 femmes sur 500 utilisent ou ont utilisé des plantes pour leur accouchement et 80 femmes sur 500 n'en utilisent pas ou n'en ont pas utilisées. Sur les 90 personnes qui utilisent les plantes, 60% se sont servies de l'huile d'onagre. L'étude répertorie différents schémas thérapeutiques pour l'utilisation de cette huile : 1 capsule/j pendant toute la grossesse, 1 capsule 2 fois/j à partir de la 38^{ème} semaine de grossesse, 6 capsules toutes les 4 à 6 heures les 3 derniers jours de grossesse, 6 capsules/j la 37^{ème} semaine de grossesse. Selon l'étude, l'huile d'onagre est considérée comme le supplément phytopharmaceutique le plus efficace (MC FARLIN B. L., *et al.*, 1999).

En 2006, un hôpital des Philippines étudie l'effet de l'huile d'onagre sur le score de Bishop et la longueur du col de l'utérus.

Le score de Bishop est une technique de mesure de la maturation du col utérin fixé sur plusieurs critères : dilatation, consistance, effacement et position du col de l'utérus. Le tout est noté de 0 à 13. Un col est jugé favorable à l'accouchement lorsque son score de Bishop est supérieur ou égal à 6.

L'étude menée ici est randomisée en double aveugle et contrôlée par un placebo. 71 femmes dont la grossesse est à terme ont participé aux mesures. Le groupe traité était composé de 38 femmes qui ont reçu chacune 1 capsule de 500mg 3 fois par jour pendant 1 semaine à la 39^{ème} semaine de grossesse. Le groupe témoin, qui a reçu le placebo, est composé de 33 femmes. Le score de Bishop était mesuré par un toucher vaginal et la longueur du col utérin par une sonde

intra-vaginale. Les résultats montrent une amélioration significative pour le groupe traité avec une moyenne de 3,68+/-1,57 comparée à la moyenne du groupe contrôle de 1,51+/-1,58 (P=0.0001). On note également une réduction significative dans la longueur du col utérin avec une différence de 0,89+/-0,63 pour le groupe traité et 0,42+/-0,31 pour le groupe contrôle. Le nombre de patientes ayant accouché par voie basse est aussi plus important dans le groupe traité (70% contre 51% pour le groupe placebo). On ne note aucune différence significative pour la durée de travail, l'utilisation d'ocytocine, le poids des nouveaux-nés à la naissance. Cette étude démontre les bénéfices apportés par l'huile d'onagre pour accélérer la maturation du col de l'utérus (TY-TORREDES K. A., 2006).

➤ Discussion

Ces différentes études montrent l'importance de l'utilisation traditionnelle de l'huile d'onagre en prévention d'un accouchement idéal.

Même si les résultats sont largement en faveur des bienfaits de l'huile d'*Oenothera biennis*, certaines procédures peuvent être critiquées. Il est en effet difficile d'évaluer, lors de l'accouchement, le début du travail pour mesurer la durée de celui-ci. La taille et surtout le poids de l'enfant influencent aussi beaucoup l'évolution de l'accouchement. Les études ne tiennent souvent compte que d'une population particulière de jeunes femmes (lieu géographique, ...).

Pour conclure, malgré la nécessité d'études plus larges et plus complètes, l'huile d'onagre semble une excellente alternative naturelle pour accélérer la maturation du col de l'utérus et ainsi favoriser un accouchement plus rapide.

II.3) ONAGRE ET TROUBLES PSYCHIATRIQUES

II.3.a) Schizophrénie

➤ Description

La schizophrénie est une psychose qui se manifeste par une modification profonde de la personnalité, et la perte du contact avec la réalité. Elle touche près de 1% de la population, et de façon égale les femmes et les hommes. La schizophrénie débute généralement à l'adolescence (www.vulgaris-medical.com).

Les différents symptômes possibles sont :

- Troubles de la pensée.
- Hallucinations.
- Emotions négatives.
- Troubles du comportement

On parle de symptômes positifs pour les hallucinations, les pensées désorganisées et les illusions. On parle de symptômes négatifs pour la motivation altérée et l'expression émotionnelle diminuée.

➤ Etiologie

L'étiologie de la schizophrénie reste à élucider, bien que les chercheurs ont maintenant compris qu'elle était multifactorielle, impliquant essentiellement des interactions entre systèmes de neurotransmetteurs.

Dans plusieurs cas, des théories sur les acides gras essentiels ont été énoncées pour définir l'étiologie de la schizophrénie. Celles-ci sont basées sur des résultats obtenus par des études avec réduction d'alimentation en $\omega 3$ et $\omega 6$, et des études sur les anomalies de métabolisme des phospholipides dans la schizophrénie. Les anomalies dans la composition en phospholipides des membranes des cellules du cerveau expliqueraient les changements des fonctions cérébrales dans la schizophrénie et des interactions récepteurs-neurotransmetteurs neuronaux. D'autres études chez le rat, ont montré que des taux élevés d'acides gras polyinsaturés dans le cerveau peuvent affecter les concentrations de dopamine, sérotonine et l'expression des récepteurs muscariniques à l'acétylcholine (DU BOIS T. M. *et al.*, 2005).

A l'origine de ces dérèglements, on trouve des facteurs génétiques et environnementaux. Aucun lien n'est prouvé avec la prise de drogues même si ces dernières semblent pouvoir favoriser l'éclosion de la maladie (www.doctissimo.fr).

➤ Etudes cliniques

Teresa M. DU BOIS, a réalisé une méta-analyse des données des acides gras essentiels sur les troubles psychiques. Les résultats de la plupart des études montrent des améliorations des troubles psychiques. Récemment, ARVINDAKSHAN *et al.* (2003) ont rapporté des améliorations sur les symptômes négatifs et positifs dans environ 25% des patients psychiatriques, ce qui a été soutenu pendant une période de quatre mois. PURI et RICHARDSON (1998) rapportent cela avec une supplémentation avec 2g/j d'acide éicosapentaénoïque avec une étude sur 6 mois qui a mené à 80-85% d'améliorations dans l'échelle d'évaluation de la santé mentale (DU BOIS T. M. *et al.*, 2005).

VADDADI est un des scientifiques qui s'est beaucoup intéressé aux traitements des schizophrénies. Dans une étude randomisée et croisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, 37 patients psychiatriques, à prédominance schizophrénique et avec des dyskinésies tardives (mouvements involontaires) sont observés. L'étude est menée sur 16 semaines pour étudier les pouvoirs de l'huile d'onagre, en capsules, sur cette pathologie. Les résultats montrent qu'un apport en acides gras essentiels ne produit pas d'amélioration dans les dyskinésies. On constate par contre des résultats significativement positifs dans l'état mental des patients, leur mémoire et les symptômes de la schizophrénie. A la fin de l'étude, VADDADI choisit d'ajouter des co-facteurs (zinc, niacine, vitamine C, vitamine B₆), à l'huile d'onagre. Pendant cette phase, on remarque une amélioration importante dans la mémoire, les symptômes schizophréniques et aussi les dyskinésies (VADDADI K. S. *et al.*, 1996).

« The Cochrane Institute » passe en revue les études cliniques publiées entre 1966 à 1998 sur les effets des suppléments d'acides gras polyinsaturés en tant que traitement antipsychotique. Les résultats montrent que seulement deux petites études sont acceptables, soit en tout, 59 patients impliqués. Elles ne montrent pas de différences significatives pour le traitement des dyskinésies entre le groupe traité et le groupe placebo. Une petite, mais peu significative, différence existe au niveau de la mesure de l'état mental (symptômes positifs et négatifs) des malades. Mais les résultats concernent essentiellement les acides gras polyinsaturés provenant de suppléments d'huile de poissons et non d'huile d'onagre (JOY C. B. *et al.*, 2003).

➤ Discussion

Les nombreux éléments scientifiques sur l'action des acides gras sur les symptômes de la schizophrénie montrent qu'il existe bien un lien entre ces substances et cette pathologie.

En résumé, les acides gras dans des membranes cellulaires jouent un rôle crucial dans la régulation de l'activité enzymatique (notamment de la phospholipase A₂), dans la conformation des récepteurs et des transporteurs ainsi que dans la neurotransmission. Un changement de la composition en phospholipides de membrane, ce qui est supposé se produire dans la schizophrénie, peut donc interférer sur les fonctions des cellules (DU BOIS T. M. *et al.*, 2005).

Les essais cliniques réalisés montrent des résultats mitigés, mais dans l'ensemble, un effet incontestable est attribué aux acides gras polyinsaturés vis-à-vis de la schizophrénie.

Tous les acides gras polyinsaturés, dont ceux contenus dans l'huile d'onagre, peuvent donc être intéressants pour traiter la schizophrénie. Les études sur l'huile d'onagre semblent pourtant laisser cette huile de côté quant aux effets sur cette maladie, par rapport à d'autres sources d'acides gras (huile de poisson, ...).

II.3.b) Troubles déficitaires de l'attention (Hyperactivité)

➤ Description

Le TDAH (ou trouble déficit de l'attention/hyperactivité) est décrit comme un trouble comportemental qui pourrait être d'origine neurobiologique et parfois environnementale. Ce « syndrome » est défini par des problèmes de concentration, d'impulsivité et un besoin d'action exacerbé. C'est une cause importante d'échecs scolaires et professionnels (www.vulgaris-medical.com).

Ce trouble comportemental est considéré comme un trouble dont l'origine est peut-être neurologique. Il est caractérisé par des états d'hyperactivité, des moments d'absence, des changements d'humeur, ainsi qu'un mauvais contrôle des impulsions et une grande tendance à être déconcentré.

La classification internationale des maladies définit les troubles hyperkinétiques comme des : « troubles caractérisés par un début précoce (habituellement au cours des cinq premières années de la vie), un manque de persévérance dans les activités qui exigent une participation cognitive et une tendance à passer d'une activité à l'autre sans en finir aucune, associés à une activité globale désorganisée, incoordonnée et excessive. » (www.doctissimo.fr).

➤ Etudes cliniques

Dès les années 1980, les premières études sur l'effet des acides gras sur l'hyperactivité des enfants ont été commanditées.

En 1987, une étude croisée, en double-aveugle, contrôlée par placebo est réalisée sur 31 enfants touchés par un syndrome d'hyperactivité et d'inattentions marquées. Ils reçoivent 4 semaines de traitement (huile d'onagre), et sont évalués sur une grande variété de tests cognitifs et moteurs. Même si un déficit en acide di-homo- γ -linoléique est retrouvé chez la plupart des patients, on ne recense aucune amélioration dans la supplémentation orale de ces acides gras essentiels lors de cette étude (AMAN M. G. *et al.*, 1987).

En 1989, une nouvelle expérience est faite sur 18 garçons de 6 à 12 ans atteints de cette pathologie. L'étude est croisée en double aveugle ; chacun reçoit alors pendant 1 mois un traitement d'amphétamines et d'huile d'onagre. Les mesures ont été réalisées par les enseignants et montrent un léger effet, mais pas significatif, de l'huile d'onagre, et seulement sur certains symptômes. Le dosage était de 8 capsules d'onagre/jour, ce qui est peut être insuffisant et des interactions médicamenteuses ont pu être à l'origine de cette perte d'efficacité. Cette étude ne permet pas d'établir l'huile d'onagre comme un traitement efficace (ARNOLD L. E. *et al.*, 1989).

En 2000, un essai clinique veut analyser la relation du zinc, un puissant co-facteur, à une nutrition d'acides gras essentiels et ainsi compléter les effets stimulants dans le traitement du TDAH. Il s'agit d'une étude croisée (huile d'onagre/amphétamines), en double-aveugle, contrôlée par placebo sur 18 jeunes patients. Selon leurs dosages en zinc, les enfants sont classés en 3 catégories pour l'épreuve : suffisant en zinc (n=5), limite en zinc (n=5), déficient en zinc (n=8). Les mesures ont été réalisées par les enseignants. Une relation bénéfique a été mise en évidence entre le zinc et l'huile d'onagre, mais pas avec les amphétamines. Cette étude indique que le zinc est un co-facteur intéressant pour le traitement de l'hyperactivité, et surtout pour améliorer la pharmacothérapie. Si l'huile d'onagre peut prouver des résultats satisfaisants, elle devra préférentiellement être associée au zinc (ARNOLD L. E. *et al.*, 2000).

➤ Discussion

Les quelques études présentes dans la littérature scientifique ne permettent pas de conclure sur une quelconque efficacité de l'huile d'onagre sur les troubles d'hyperactivité.

Cependant, il est intéressant de rechercher des outils pharmaceutiques naturels dans cette pathologie, et d'autres études sont en cours sur ce sujet.

II.3.c) Dyslexie-dyspraxie

➤ Description

La dyslexie est une difficulté spécifique d'apprentissage de la lecture courante chez un enfant qui ne présente pas par ailleurs de déficit intellectuel ou sensoriel et qui est normalement scolarisé.

Selon la classification internationale, une dyspraxie est un « trouble spécifique du développement moteur dont la caractéristique essentielle est une altération du développement de la coordination motrice non imputable entièrement à un retard intellectuel ou à une affection neurologique spécifique congénitale ou acquise » (difficultés dans la réalisation des activités de la vie quotidienne nécessitant une coordination motrice).

Les anomalies peuvent toucher tout ou une partie des gestes (www.vulgaris-medical.com).

➤ Etudes cliniques

Les acides gras polyinsaturés sont des composants importants de la rétine et des membranes des cellules cérébrales. Dans une étude, sur 15 jeunes adultes dyspraxiques, on réalise des essais sur l'intérêt d'une supplémentation en acides gras. Les compétences de mouvements sont améliorées après 4 mois de supplémentation d'un mélange d'huile de poisson, d'huile d'onagre et d'huile de thym ($P < 0,007$ pour la dextérité manuelle ; $P < 0,02$ pour les jeux de balle ; et $P < 0,03$ pour l'équilibre statique et dynamique).

Les individus atteints de dyslexie et dyspraxie semblent en effet avoir un problème de conversion de l'acide linoléique à l'acide arachidonique et ses métabolites, il n'est donc pas surprenant qu'un apport de suppléments de ces acides gras peuvent aider ces patients (STORDY B. J., 2000).

➤ Discussion

Les études sont établies sur un petit échantillon de personnes et leurs modèles ne permettent pas de faire des conclusions fermes. Les études suggèrent que plus de recherches, y compris en double aveugle et contrôlées par placebo, sont utiles pour clarifier les avantages des acides gras polyinsaturés dans la dyslexie et la dyspraxie.

II.4) ONAGRE ET MALADIES AUTO-IMMUNES

II.4.a) Polyarthrite rhumatoïde

➤ Description

C'est une maladie systémique du tissu conjonctif, caractérisée par une inflammation articulaire chronique évoluant par poussées, provoquant progressivement des déformations symétriques des articulations touchées et s'accompagnant de diverses manifestations touchant d'autres organes que les articulations.

Les articulations sont tapissées par la membrane synoviale qui sécrète un lubrifiant : la synovie. L'inflammation chasse cette couche de cellules, ce qui provoque un bourgeonnement des tissus, puis une érosion des cartilages de l'articulation qui cesse d'être normalement lubrifiée par la synovie. L'articulation est ainsi progressivement détruite et remplacée par un tissu grossier (pannus) qui soude quasiment les deux extrémités des os. C'est ce qui provoque l'ankylose plus ou moins serrée de la jointure.

La maladie évolue par poussées. Les premières articulations atteintes sont habituellement celles des mains et des genoux. Les douleurs sont permanentes mais diminuent souvent au début de la nuit. La douleur réapparaît dans la seconde moitié de la nuit. Au réveil, les articulations sont raides, gonflées, chaudes et le dérouillage matinal est douloureux. Les rechutes et les rémissions se succèdent alors, mais, en l'absence de traitement, les articulations se déforment et la maladie s'étend : épaules, coudes, chevilles, pieds sont atteints.

Dans la majorité des cas, la maladie est de sévérité moyenne, compatible avec une vie supportable mais peut aller jusqu'à l'invalidité.

Le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde est réalisé sur les critères cliniques, radiologiques et biologiques (facteur rhumatoïde).

Les manifestations extra-articulaires sont nombreuses aussi : altération de l'état général (souvent accompagné de fièvre), atteinte rénale, atteinte cardiaque ou pleuro-pulmonaire ou oculaire, adénopathies (www.doctissimo.fr) (www.cismef.org).

➤ Etiologie

Sa cause est inconnue, mais on incrimine l'interaction de plusieurs facteurs :

Plusieurs gènes vont intervenir dans le déterminisme de la polyarthrite rhumatoïde. Ils comptent pour 60% environ dans le risque de développer la maladie.

Les facteurs environnementaux restent inconnus. Plusieurs agents infectieux joueraient un rôle déclenchant possible, mais peut-être de façon indirecte :

- Le virus Epstein Barr semble avoir des propriétés d'activateur polyclonal des lymphocytes B. Les lymphocytes T de la polyarthrite rhumatoïde, semblent déficients pour contrôler la prolifération des lymphocytes B déclenchée par ce virus. Les mycobactéries ont été également incriminées.

- Les superantigènes bactériens peuvent stimuler de nombreux clones T dont certains sont particulièrement représentés dans les synoviales de polyarthrite rhumatoïde.

L'inflammation rhumatoïde, quelle que soit la cause, résulte d'une infiltration de la synoviale par des cellules inflammatoires (lymphocytes T, lymphocytes B, macrophages) qui viennent renforcer le potentiel inflammatoire des synoviocytes résidants. Les cellules présentatrices d'antigène (telles les cellules dendritiques) produisent des cytokines telles que l'IL₁, l'IL₂ et l'IL₆ qui activent les lymphocytes T. Le TNF α joue également un rôle important de chef d'orchestre des cytokines proinflammatoires. Les fibroblastes produisent également de l'IL₁ et du TNF α , ainsi que des chimiokines telles que l'IL₈, des métalloprotéases et du NO, des radicaux libres, des PGE₂. Les chondrocytes participent aux phénomènes de chondrolyse en produisant de l'IL₁ et des métalloprotéases et en diminuant ses capacités de synthèse des protéoglycanes. Enfin, les monocytes, stimulés par le TNF α et diverses molécules des lymphocytes T se différencient en pré-ostéoclastes puis en ostéoclastes qui résorbent l'os (www.assim.refer.org).

➤ Etudes cliniques

L'acide γ -linoléique, contenu dans l'huile d'onagre, étant largement impliqué dans les mécanismes inflammatoires, son utilisation peut être envisagée.

Beaucoup de publications ont été éditées sur ce sujet :

En 1988, BELCH réalise la première étude clinique sur l'huile d'onagre dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. En effet l'acide γ -linoléique étant le précurseur des PGE₁ anti-inflammatoires et inhibant la synthèse des leucotriènes, il semble que l'huile d'onagre qui en contient peut agir comme anti-inflammatoire. L'étude est réalisée par 49 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. 16 reçoivent 540mg d'acide γ -linoléique/j, 15 reçoivent 240mg d'acide éicosapentaénoïque et 450mg d'acide γ -linoléique/j, et 18 patients reçoivent un placebo. Les patients sont traités pendant 12 mois, puis reçoivent tous le placebo pendant les 3 mois suivant la fin du traitement. Les résultats montrent une amélioration des symptômes dans les deux premiers groupes, qui ont notamment réduit leur prise habituelle d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Après les 3 mois de placebo, les patients traités (des deux premiers groupes) avaient rechuté. Même si les résultats sont positifs, BELCH conclut en disant qu'il n'existe cependant aucune preuve que ces acides gras agissent comme des agents modificateurs de la maladie (BELCH J. J. *et al.*, 1988).

En 1989, JANTTI va à l'encontre de ces résultats dans une nouvelle étude. Les effets de 10mL d'huile d'onagre ou d'huile d'olive, administrée deux fois par jour pendant 12 semaines, sur des signes cliniques et de laboratoire (taux plasmatiques des prostaglandines) ont été étudiés chez 18 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. La concentration plasmatique de PGE₂ avait diminué et celui de thromboxane A₂ avait augmenté dans les deux groupes de traitement, mais aucune amélioration significative n'avait été perçue. De plus, il dénonce les risques cardiovasculaires de ces huiles (JANTTI J. *et al.*, 1989).

HORROBIN répondra à JANTTI en critiquant son étude. En effet pour HORROBIN, les effets bénéfiques de l'huile d'onagre ne sont généralement détectables qu'au bout de 3 à 4 mois. Or l'étude de JANTTI a duré 12 semaines seulement. De plus, il réfute les risques cardiovasculaires prédits par JANTTI car les $\omega 6$ protègent au contraire de ces risques.

En 1991, une étude encourage la prise d'huile d'onagre. 40 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde entrent dans l'étude pendant 6 mois. Etude en double aveugle, contrôlée par placebo, avec 540mg d'acide γ -linoléinique/jour. 19 ont reçu une thérapie active (6g d'huile d'onagre/jour) et 21 ont reçu un placebo (6g d'huile d'olive/jour). Aucun des patients n'a arrêté la prise d'AINS, mais 3 patients dans chaque groupe ont réduit la dose. D'autres résultats ont montré une réduction significative de la raideur matinale avec acide γ -linoléinique au bout de 3 mois (BRZESKI M. *et al.*, 1991).

En 1994, un essai clinique rigoureux est réalisé afin d'évaluer l'efficacité de l'acide γ -linoléinique dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, sur 24 semaines. 18 patients reçoivent 1,4g d'acide γ -linoléinique/j (dans l'huile de bourrache) et 17 le placebo (huile de graines de coton). Les mesures sont faites à la fois par les médecins et les patients sur différents critères : évaluation globale de l'évolution de la maladie, douleurs aux articulations, gonflement et raideur des articulations, raideur matinale, force dans les mains et capacité à faire des activités quotidiennes. Le traitement à l'acide γ -linoléinique a entraîné une réduction importante des signes cliniques et des symptômes de la maladie chez les patients ($P < 0,05$). En revanche, les patients ayant reçu un placebo n'ont montré aucun changement ou ont montré l'aggravation de la maladie. On note une augmentation du nombre de patients présentant des améliorations pour la raideur des articulations (36%), et le gonflement des articulations (28%) tandis que le groupe placebo n'a pas montré une amélioration sensible de toute mesure. Globalement les réponses cliniques (changement significatif dans les différentes mesures) ont été également mieux dans le groupe de traitement ($P < 0,05$) (LEVENTHAL L. J. *et al.*, 1993).

En 1994, une nouvelle expérience de BELCH ne montre aucune amélioration significative sur une étude en double aveugle, contrôlée par placebo, menée sur 38 patients pendant 9 mois avec 12 capsules par jour d'huile d'onagre. Cependant, une augmentation du thromboxane A_2 et une diminution de la synthèse de LTB_4 sont remarquées au niveau des analyses sanguines, suggérant un effet anti-inflammatoire de l'huile d'onagre. Une plus grande dose d'acide gras essentiel peut être nécessaire pour produire un bénéfice clinique (VEALE D. J. *et al.*, 1994).

En 1996, ZURIER *et al.* ont évalué une dose élevée d'acide γ -linoléinique (2,8g/j) contre un placebo (l'huile de graines de tournesol). Dans cette étude, le traitement a abouti à une réduction statistiquement significative des symptômes de la maladie. 56 patients ont reçu pendant 6 mois, soit de l'acide γ -linoléinique soit le placebo, selon un protocole en double aveugle (ZURIER R. B. *et al.*, 1996).

➤ Discussion

D'autres publications existent au sein de la littérature médicale internationale sur ce sujet. Les résultats sont pour la plupart encourageants vis-à-vis des bienfaits des $\omega 6$ sur les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde.

Cependant certaines études se contredisent car les critères d'études sont différents. A partir de ces constats, il faut bien noter que des essais ont rendu des résultats négatifs car les doses

utilisées étaient peu probables pour produire des bénéfices. De plus, il faut au moins 3 à 4 mois avant de voir les effets de l'huile d'onagre et enfin, le choix du placebo peut influencer les résultats.

En aucun cas les études pré-citées ne semblent vouloir guérir les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde, mais semblent juste souhaiter améliorer leur confort grâce à une thérapie naturelle et éviter ainsi les méfaits des AINS.

II.4.b) Syndrome de Sjögren

➤ Description

Le syndrome Gougerot-Sjögren, aussi appelé syndrome sec, est une inflammation chronique et auto-immune. Cette maladie affecte les glandes qui, normalement, produisent les fluides de lubrification. Les glandes salivaires de la bouche, les glandes lacrymales des yeux et les cellules vaginales sont les plus communément affectées : elles cessent alors de fonctionner. Il en résulte une sécheresse anormale des yeux, de la bouche et du vagin. Toutes les glandes du corps qui sécrètent la sueur, la salive et les mucosités peuvent aussi être atteintes (poumons, intestins, ...).

La maladie peut se manifester de deux façons :

- Primaire, si le syndrome n'est pas associé avec un trouble rhumatismal.
- Secondaire, si le syndrome est concomitant à un trouble comme l'arthrite rhumatoïde, le lupus, la sclérodémie ou la polymyosite.

➤ Etiologie

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est le résultat d'une infiltration lymphocytaire à l'intérieur des glandes exocrines et une hyperréactivité des lymphocytes B aboutissant à la production d'anticorps à l'intérieur de la circulation sanguine. Chez 1 patient sur 4, les spécialistes mettent en évidence que ces anticorps accompagnent une multiplication des lymphocytes B, se caractérisant par la sécrétion d'immunoglobulines de type monoclonal cryoprécipitables et une activité des facteurs rhumatoïdes (www.assim.refer.org).

La cause exacte de cette réponse auto-immune anormale est inconnue. Certaines théories suggèrent qu'un virus ou une bactérie puisse altérer le système immunitaire, lui imposant d'attaquer les glandes. Certaines personnes peuvent avoir un facteur génétique ou héréditaire qui les rend plus susceptibles de développer un syndrome de Sjögren.

➤ Etudes cliniques

HORROBIN s'est penché sur l'utilisation de l'acide γ -linoléique pour le syndrome de Sjögren dans les années 1980. Cet acide gras semble en effet jouer un rôle important dans la régulation de l'expression inflammatoire via la synthèse des éicosanoïdes (PGE₁ notamment). Il montre qu'un mélange d'acide linoléique et γ -linoléique améliore significativement l'état oculaire de patients atteints de syndrome de Gougerot-Sjögren primaire. Les taux plasmatiques d'acide di-homo- γ -linoléique et de PGE₁ (ses métabolites) augmentent également, mais on ne peut établir aucune corrélation entre l'état des yeux des patients et le dosage plasmatique de l'acide di-homo- γ -linoléique. Dans la maladie, les taux plasmatiques d'acides gras sont inversement proportionnels aux taux d'IgM et d'anticorps spécifiques du syndrome de Sjögren (HORROBIN D., 1986).

Une étude est publiée par cette équipe en 1986 sur l'utilisation de l'huile d'onagre dans ce syndrome. Dans cet essai clinique, 28 patients atteints de cette pathologie reçoivent des capsules d'huile d'onagre pendant 8 semaines. L'enquête a été menée comme une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo afin de déterminer si un traitement à long terme des patients permettait d'améliorer l'état clinique, et si les niveaux plasmatiques des acides gras évoluent au cours du traitement. Il semble que la symptomatologie soit sensiblement améliorée au cours de traitement par rapport aux valeurs de départ ($P < 0,05$), mais pas par rapport aux valeurs du placebo ($P < 0,2$). L'acide di-homo- γ -linoléique et la PGE_1 (métabolites de l'acide γ -linoléique) ont vu leurs taux augmentés aussi bien dans le plasma ($P < 0,001$) et dans les érythrocytes ($P < 0,001$) au cours du traitement avec l'huile d'onagre (OXHOLM P. *et al.*, 1986).

La dernière étude parue sur ce sujet date de 2005. Il s'agit d'une étude italienne, randomisée, en double aveugle et contrôlée par un placebo. 40 patients atteints du syndrome primaire de Sjögren participent à l'étude, ils sont divisés en deux groupes de 20. Les critères de sélection étaient très exclusifs. Le premier groupe est traité par un mélange d'acide γ -linoléique (15mg) et d'acide linoléique (112mg) 2 fois par jour pendant 1 mois, et le deuxième groupe par le placebo. Les résultats sont mesurés à la fin du traitement puis 15 jours après. On observe une augmentation significative du taux de PGE_1 , dans le premier groupe, à la fin du traitement (de $44 \pm 5,4$ ng/mL avant le traitement à $58,3 \pm 5,5$ ng/mL) et une légère réduction significative au bout de 15 jours ($45,7 \pm 5,2$ ng/mL). Pour les deux groupes, on remarque une réduction significative des symptômes (brûlures, sensation de corps étranger, sécheresse oculaire). Le test à la fluorescéine (qui donne l'état de la cornée) est aussi amélioré pour les deux groupes à la fin du traitement et au bout de 15 jours. On peut donc conclure que cette étude montre les bienfaits des ω_6 , et donc de l'huile d'onagre, dans l'amélioration des signes oculaires et symptômes d'inconfort des patients atteints du syndrome de Sjögren (ARAGONA P. *et al.*, 2005).

Une étude suédoise s'est intéressée à la fatigue qui accompagne le syndrome de Gougerot-Sjögren primaire dans une étude sur 90 patients atteints, pendant 6 mois. L'étude était menée en double aveugle, contrôlée par placebo (huile de maïs), randomisée, avec des doses importantes d'acide γ -linoléique. Aucune amélioration statistiquement significative a été trouvée sur la fatigue. Aucune différence n'a été relevée entre le groupe du traitement et le groupe placebo (THEANDER E. *et al.*, 2002).

➤ Discussion

Les études menées vis-à-vis des compléments alimentaires ne sont pas nombreuses et nous ne pouvons pas évidemment conclure d'une réelle efficacité des ω_6 sur ce syndrome que sur ces quelques publications. Cependant, l'étude italienne est réalisée avec rigueur et montre des résultats encourageants pour améliorer la symptomatologie oculaire de ces patients. Les ω_6 , comme ceux contenus dans l'huile d'onagre, semblent donc intéressants en complément du traitement du syndrome de Sjögren, notamment pour limiter les effets indésirables causés par l'utilisation abusive des collyres anti-inflammatoires dans cette pathologie.

II.4.c) Sclérodémie

➤ Description

La sclérodémie est une maladie auto-immune et orpheline. Elle atteint surtout les femmes.

La sclérose est due à une augmentation de la production de collagène par les fibroblastes, c'est la fibrose.

La sclérodermie systémique s'accompagne:

- De lésions artériolaires et capillaires. Les cellules endothéliales sont altérées, la membrane basale est épaissie et il existe des brèches endothéliales comme celles retrouvées dans l'athérome.

- D'une accumulation excessive de collagène dans le tissu conjonctif, en particulier le derme profond. Le mécanisme de cette hyperproduction est une stimulation, ou plutôt la perte du feedback négatif physiologique exercé par un résidu peptidique lors de la synthèse collagène.

Il existe différentes formes cliniques, d'évolution variable dans le temps. Un syndrome de Raynaud et une sclérodactylie forment souvent la première atteinte, l'infiltration des téguments est strictement limitée aux doigts : ceux-ci sont effilés avec amincissement et ulcération de la peau, parfois même perte osseuse, contracture des doigts en flexion. Dans la sclérodermie, l'atteinte cutanée s'étend, en particulier au visage : le patient présente un visage rigide avec un aspect de masque cireux, des troubles de la pigmentation de la peau. L'atteinte des organes domine le pronostic : sclérose de l'œsophage avec dysphagie, anomalies cardiaques, rénales, pulmonaires, ... (www.vulgaris-medical.com).

➤ Etiologie

L'étiologie et la physiopathologie sont imparfaitement connues. Les déterminants familiaux et auto-immuns ne sont pas convaincants et les facteurs environnementaux sont parfois possibles (on note des facteurs héréditaires et des facteurs de risque externes plus connus comme l'exposition à la silice, au silicone, au chlorure de vinyle).

Trois types de cellules sont impliqués dans la sclérodermie : cellules endothéliales, fibroblastes et lymphocytes/macrophages. Les cellules mononuclées seraient à l'origine des autres dysfonctionnements cellulaires par le biais de cytokines. Le mécanisme initiateur serait cependant vasculaire, comme en témoigne la précession de la maladie par un syndrome de Raynaud (www.assim.refer.org).

➤ Etudes cliniques

GABY analyse les données sur le traitement de la sclérodermie.

Il explore notamment un essai clinique réalisé en 1985 dans lequel 4 femmes atteintes de sclérodermie ont reçu 1g d'huile d'onagre 3 fois/jour pendant 1 an. Les résultats montrent que la douleur au niveau des pieds et des mains a diminué, certains ulcères ont disparu, la texture de la peau et les télangiectasies se sont améliorées. Mais il décrit aussi une autre expérience, plus récente contredisant les données précédentes. Il s'agit d'une étude en double aveugle sur 25 personnes atteintes de sclérodermie sur 6 mois avec placebo. Les patients ont reçu des capsules d'un mélange d'huile d'onagre et d'huile de poisson. Aucune différence significative n'ont été enregistrées sur les phénomènes de Raynaud de ces patients (GABY A. R., 2006).

➤ Discussion

Les études sont trop rares pour pouvoir conclure de l'efficacité de ce traitement dans la sclérodermie.

De plus la dernière étude est réalisée avec une huile de poisson contenant une forte teneur en lithium, ce qui a pu interférer avec les mesures.

Il manque aussi des données sur le fonctionnement de la pathologie.

II.5) ONAGRE ET SCLEROSE EN PLAQUES

➤ Description

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire, une des maladies inflammatoires du système nerveux central. C'est une démyélinisation : destruction de la myéline dans la substance blanche de l'encéphale et de la moelle, respectant les axones. La zone endommagée se remplit d'un tissu dur : le tissu conjonctif (sclérose ou cicatrice) qui n'est pas conducteur d'influx nerveux.

Les symptômes principaux sont des troubles de la motricité, de la vision et de l'équilibre, ainsi que des troubles sensitifs et génito-urinaires (www.doctissimo.fr).

C'est une démyélinisation inflammatoire comme en témoignent les lésions jeunes où l'œdème et l'infiltrat inflammatoire accompagnent la désintégration active des gaines de myéline. Dans les lésions moins jeunes, c'est à la périphérie des lésions, dans leur zone de progression qu'on trouve l'inflammation : lymphocytes T (CD₄), puis macrophages et lymphocytes B ; sécrétion d'immunoglobulines (IGM puis IGG). Ces plaques sont multiples et disséminées dans le système nerveux central (encéphale, nerf optique, moelle épinière), pouvant toucher n'importe quel secteur de la substance blanche (www.assim.refer.org).

Les lésions qui s'expriment en premier peuvent siéger en des points très divers du système. Cette maladie évolue par poussées entrecoupées de rémissions et son évolution est imprévisible.

Au bout d'un temps variable, typiquement après une succession de poussées régressives, la sclérose en plaque entraîne un tableau déficitaire permanent avec : dysarthrie, crises d'épilepsie, phénomènes dystoniques, troubles psychiques, ...

➤ Etiologie

L'origine de cette maladie est encore incertaine mais plusieurs facteurs semblent décisifs :

- La prévalence est variable en fonction de la répartition géographique. La distribution de la maladie se caractérise par l'existence d'un gradient Nord-Sud.
- La race caucasienne paraît plus exposée à la maladie que les noirs d'origine africaine, les Asiatiques, les aborigènes d'Australie ou les esquimaux.
- L'existence de zones géographiques, associée à une incidence très élevée, a suggéré l'hypothèse de la responsabilité d'un agent infectieux sans qu'il ait pu être mis en évidence. De nombreuses hypothèses ont été menées sur les virus de la rougeole et de l'hépatite B ainsi que sur leurs vaccins.
- Les femmes sont atteintes plus souvent que les hommes.
- Les formes familiales représentent 10 à 15% des cas. Cette prédisposition n'est pas liée à une transmission génétique de la maladie, mais elle traduit une prédisposition génétique particulière à développer une réaction immunitaire à l'agent pathogène.

L'étiologie de la sclérose en plaques implique donc des facteurs d'environnement et génétiques de façon non exclusive. Des études sur l'alimentation (les régimes en graisses saturées étant plus importants au Nord qu'au Sud) ont montré que celle-ci avait peut être une influence. Pourtant, aucun élément issu de l'environnement y compris viral n'est aujourd'hui formellement identifié et le criblage du génome n'a pas encore permis de mettre en évidence une région conférant la susceptibilité de la maladie. Durant l'enfance, certains clones lymphocytaires semblent pouvoir se « pré-armer » pour attaquer plus tard la myéline du système nerveux

central en rencontrant un ou des agents infectieux (virus...) partageant des antigènes avec la myéline.

Si l'on ne peut, en l'absence d'antigènes responsables, affirmer qu'il s'agit d'une maladie auto-immune, du moins a-t-on créé pour la sclérose en plaques le concept de maladie à médiation immunologique. La sclérose en plaques serait une attaque auto-immune de la gaine de myéline.

➤ Etudes cliniques

De nombreux faits viennent appuyer l'hypothèse d'une perturbation du métabolisme lipidique chez les malades atteints de sclérose en plaques. On sait que les tissus nerveux, le plasma et les globules rouges de ces patients contiennent peu d'acide linoléique et d'acide arachidonique. Des expériences ont montré que le taux d'acide linoléique contenu dans le plasma est trop faible chez certains malades de sclérose en plaques (mais pas tous). Et ce taux baisse encore au moment d'une poussée. La première expérience recensée sur l'utilisation des acides gras sur la sclérose en plaques fut menée en 1973 par MILLAR et ZILKHA. Ils constatèrent qu'en administrant de l'acide linoléique (huile de graines de tournesol) à des sclérosés en plaques, leurs crises s'espaçaient et diminuaient d'intensité (MILLAR J., *et al.*, 1973).

A cette époque, WILLIAMS, fondateur de la société « Bio-Oil Research », produisant des capsules d'onagre, eut l'idée de remplacer l'huile de tournesol par l'huile d'onagre, beaucoup plus active biologiquement. En même temps, FIELD étudiait les effets de l'acide linoléique sur les lymphocytes en cas de sclérose en plaques. Il découvre que l'acide linoléique parvenait à neutraliser ces lymphocytes. Il entreprit alors une série d'expériences sur les patients atteints de sclérose en plaques. Les résultats prouvèrent que l'action de l'acide γ -linoléique était bien supérieure à celle de l'acide linoléique pour corriger les anomalies observées dans le sang (MERTIN J., *et al.*, 1973).

D'autres chercheurs se sont intéressés alors à l'aspect clinique de la supplémentation en dérivés supérieurs de l'acide linoléique. Les malades de l'association britannique « A.R.M.S. » (Action for Research into Multiple Sclerosis) participèrent à l'essai clinique de CRAWFORD en 1979. 480 malades firent l'objet de cette étude. Les patients devaient prendre 6 capsules/j d'huile d'onagre à 500mg, en complément d'un régime alimentaire. Le résultat final s'établit comme suit :

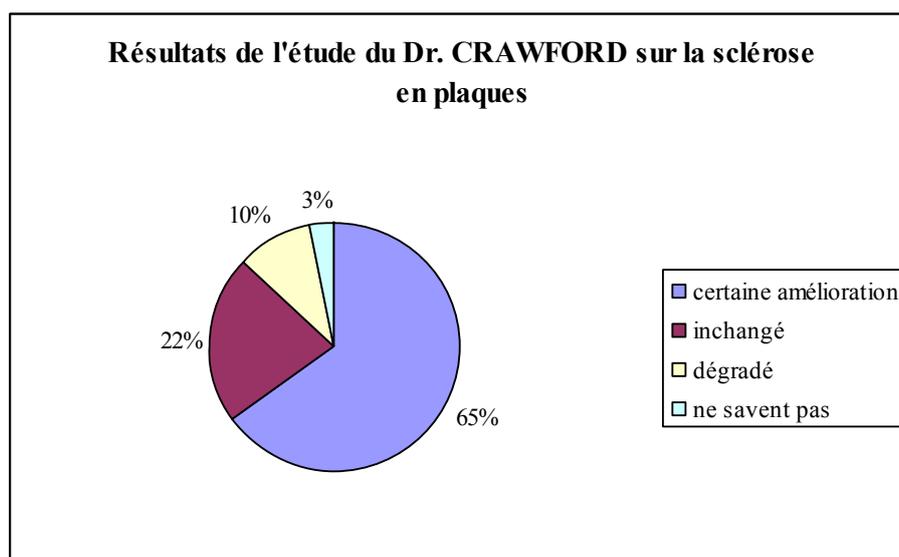


Figure 26 : Résultats de l'étude de CRAWFORD sur l'effet de l'huile d'onagre selon les patients atteints de sclérose en plaques (CRAWFORD M. A. *et al.*, 1979).

Sur les 65% de patients présentant une amélioration, on peut différencier plusieurs degrés de satisfaction.

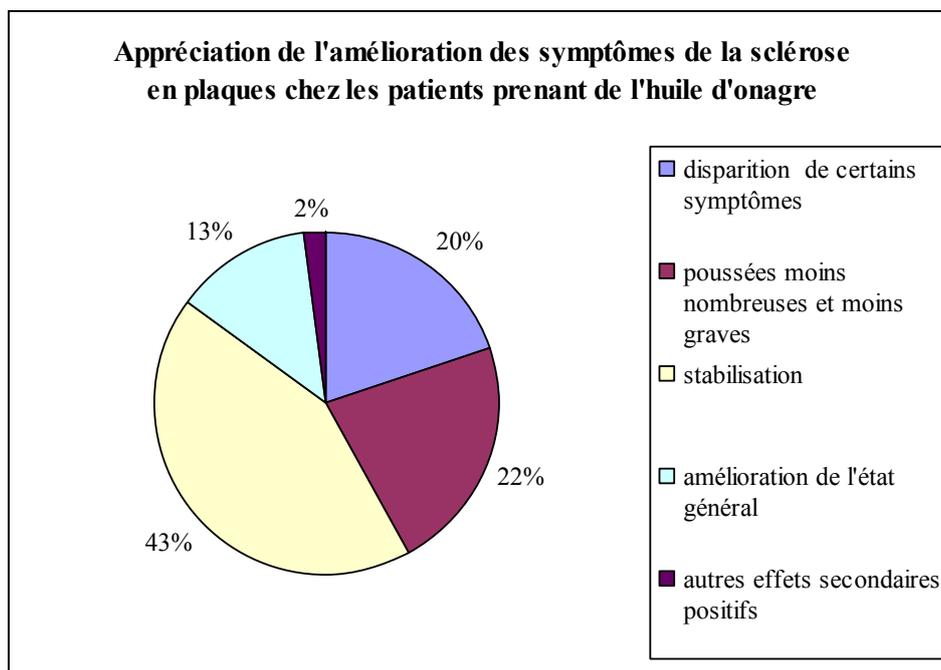


Figure 27 : Résultats de CRAWFORD sur les degrés de satisfaction des patients ayant trouvé une certaine amélioration de leurs symptômes avec l'huile d'onagre (CRAWFORD M. A. *et al.*, 1979).

Les effets positifs notés étaient : mobilité accrue, spasmes et tremblements réduits, amélioration de la vue, amélioration de l'état des cheveux et de la peau, meilleur fonctionnement de la vessie, soulagement de la constipation, retour au poids normal, cycle menstruel redevenu normal (CRAWFORD M. A. *et al.*, 1979).

HORROBIN, en 1979, réalise une expérience sur 14 patients atteints de sclérose en plaques. 8 d'entre eux reçoivent des capsules d'onagre et 6 des capsules d'onagre avec de la colchicine en plus (0,5mg/j). En effet, la colchicine a des effets positifs sur la maladie de Behçet (dont les symptômes sont semblables à la sclérose en plaques) et elle semble stimuler la conversion des acides gras polyinsaturés en thromboxane A₂ (qui prévient l'accumulation de calcium dans les cellules, or une entrée anormale de calcium peut provoquer une démyélinisation). Les mesures sont réalisées sur le score de Kurtzke ou EDSS (Expanded Disability Scale Score) qui tient compte de différents critères neurologiques : évaluation de la marche, de la coordination, de la parole et la déglutition, du toucher, de la douleur, des fonctions intestinale et urinaire, de la vision, des capacités mentales. Les résultats montrent qu'il n'existe pas de réelle amélioration sur la force de préhension avec le traitement par l'onagre seule mais une amélioration sur la dextérité manuelle (P<0,05). 5 patients ne trouvent aucun changement et 3 seulement montrent quelques améliorations. Pour les tests avec la colchicine, 4 patients trouvent une amélioration et 2 non. 2 patients ont même pu reprendre le travail rapidement (HORROBIN D. *et al.*, 1973).

Le célèbre journal américain « The Lancet » a hissé l'approche nutritionnelle de la sclérose en plaques au premier plan en Juillet 1990. Cette édition consacrait son éditorial aux relations entre sclérose en plaques et lipides. SWANK y expose les résultats d'une étude réalisée sur 34 ans et sur 144 malades atteints de sclérose en plaques. Les patients participant à l'enquête

devaient suivre un régime alimentaire strict et constant : maximum 15g de graisses/j, 5g/j d'huile de foie de morue et 10 à 40g/j d'huiles végétales, pas de beurre et huiles raffinées, apport en protéines et légumes important. Les patients ne suivaient pas tous le même régime. Les résultats montrent que les patients ayant un apport en graisses saturées plus faible présentaient une aggravation plus rapide que les autres (SWANK R. I. et DUGAN B. B., 1990).

En 2001, une étude est réalisée afin de déterminer les préférences de soin pour les patients atteints de sclérose en plaques. Un questionnaire est envoyé à 471 personnes atteintes en Angleterre et en Ecosse. 318 personnes ont répondu au questionnaire, soit 68%, et presque la moitié d'entre elles prennent des capsules d'huile d'onagre en complément alimentaire (47%) (SOMERSET M. *et al.*, 2001).

Les scientifiques ont également tenté de comprendre l'effet de l'huile d'onagre sur la sclérose en plaques. Plusieurs éléments sont énoncés :

- L'effet anti-agrégant des prostaglandines (PGE_1 surtout), dérivées des acides gras essentiels. En effet, en cas de sclérose en plaques, on remarque une forte agrégation plaquettaire.
- La lutte contre l'hypertrophie des globules rouges. Dans la sclérose en plaques, les globules rouges sont pauvres en acides gras essentiels, mais ils sont aussi hypertrophiés et perdent leur mobilité. CRAWFORD et HASSAM ont démontré que l'huile d'onagre peut ramener les globules rouges à une forme et une mobilité normale en l'espace de quelques mois (CRAWFORD M. A. *et al.*, 1979).
- Le renforcement des parois capillaires. La PGE_1 , dérivée des acides gras essentiels, notamment ceux contenus dans l'huile d'*Oenothera biennis* peut renforcer les vaisseaux sanguins, ce qui peut être lié aussi à l'agrégation plaquettaire.
- L'effet anti-inflammatoire des prostaglandines, issues du métabolisme des acides gras
- L'effet sur l'influx nerveux. La PGE_1 joue en effet un rôle important de régulation de la diffusion des neurotransmetteurs. Elle peut donner lieu ainsi à des modifications profondes sur le système nerveux central et périphérique.
- La garantie d'un équilibre PG_1 et PG_2 . Un niveau élevé de PG_2 est la caractéristique de divers troubles inflammatoires. Les sujets atteints de sclérose en plaques présentent en général un taux élevé de $PGF_2\alpha$ dans le liquide céphalo-rachidien. En augmentant la quantité d'acides gras essentiels, dans l'alimentation, on entraîne aussi la production d'acide di-homo- γ -linoléique et donc de la PGE_1 qui rééquilibre alors le rapport PG_1/PG_2 (GRAHAM J., 1985).

➤ Discussion

De nos jours, l'alimentation fait, sans aucun doute, partie entière du traitement des patients atteints de sclérose en plaques. Les acides gras polyinsaturés semblent être une source intéressante de complément alimentaire pour limiter la gravité et le nombre de poussées. Mais ces suppléments alimentaires ne peuvent en aucun cas stopper l'évolution de la maladie. Même si l'explication de ces bienfaits reste assez discutée.

L'huile d'onagre, riche en acides gras polyinsaturés, semble bien aider à lutter contre cette maladie. Mais les études sont controversées : les principaux chercheurs qui ont publié sur cette huile étant des producteurs d'huile d'onagre (il existe des intérêts financiers lors de ces publications), et les études manquent également souvent de rigueur (nombre de sujets limité, zone géographique restreinte, échelles d'évaluation différentes, ...).

En Angleterre, les capsules d'onagre sont consommées par la plupart des patients atteints de sclérose en plaques.

II.6) ONAGRE ET PEAU

II.6.a) Eczéma ou dermatite atopique

➤ Description

L'atopie est une prédisposition héréditaire à réagir de manière symptomatique à divers allergènes, tels que la poussière de maison, les acariens, les pollens, les poils d'animaux, des aliments... Les affections atopiques comprennent l'asthme bronchique allergique, le rhume des foins, la dermatite atopique et les allergies alimentaires (www.doctissimo.fr).

L'eczéma ou dermatite atopique est une inflammation chronique de la peau qui évolue par poussées. C'est une dermatose érythémato-vésiculeuse prurigineuse, en nappes ou en placards, très récidivante.

L'eczéma survient sur un terrain caractérisé par un taux élevé dans le sérum d'une variété d'anticorps : les IgE. Divers facteurs peuvent favoriser les poussées comme la sécheresse de la peau, le grattage, des irritants, la colonisation bactérienne par le staphylocoque doré, des allergènes et des facteurs psychiques, ...

Certains symptômes sont fréquemment retrouvés dans la dermatite atopique :

- La sécheresse de la peau,
- La kératose pileaire,
- Des signes oculaires et péri-oculaires,
- Un dermatographisme,
- Une aggravation des lésions sous l'influence des facteurs d'environnement et l'émotion,
- Un prurit à la transpiration,
- Une intolérance à la laine,
- Un prurigo (apparition répétée de lésions rouges, surmontées d'une vésicule, souvent localisées au niveau des jambes).

Parmi les signes biologiques, l'hyperéosinophilie et l'élévation du taux des IgE totales, caractéristique du terrain atopique, sont retrouvées dans 40 à 80 % des cas.

Les complications de la dermatite atopique sont essentiellement infectieuses (notamment via le grattage) : érythrodermie, surinfections par staphylocoques, herpès, mycoses, ...

Les symptômes de la dermatite atopique se réduisent au fur et à mesure des années. A partir de l'adolescence, les principaux symptômes se taisent (www.cismef.org).

➤ Etiologie

Les causes de cette maladie sont multiples et variées. Elle est provoquée par :

- Une origine génétique (transmission par les parents).
- Des facteurs externes (causal ou influençant) : nourriture (œufs, noix, ...), agents allergisants (poils, pollens, ...), climat (humidité, ...), état psychique (stress, ...), faiblesse immunitaire, transpiration, agents infectieux, blessures, peau sèche, ...

La dermatite atopique est la manifestation cutanée de l'atopie, caractérisée par l'existence de manifestations d'hypersensibilité médiée par des IgE et par des lymphocytes T spécifiques.

Au cours de la dermatite atopique, le patient réagit au contact des antigènes/allergènes (acariens, phanères, pollens). Ces allergènes sont porteurs d'activité enzymatique de type protéasique, ce qui leur confère probablement la propriété de pénétrer l'épiderme et d'être pris en charge par les cellules de Langerhans dont on connaît le rôle indispensable dans l'induction des réponses immunitaires spécifiques d'antigène.

La pénétration des allergènes à travers la peau est favorisée par les anomalies de la barrière qui caractérisent les patients atopiques. La peau atopique est sèche (xérose) et il manque le film hydro-lipidique. Des anomalies de cohésion des cellules cornées majorent ce déficit de la barrière cutanée. Le prurit de l'eczéma atopique en dehors des poussées d'eczéma est lié à la xérose cutanée et aboutit à la pénétration des molécules en contact direct avec la peau. Les allergènes peuvent alors être pris en charge par les cellules de Langerhans.

Il s'ensuit alors l'activation du système immunologique : présentation par les cellules dendritiques aux lymphocytes T spécifiques et aux lymphocytes B, qui synthétiseront des IgE. Celles-ci seront capables de fixer de nouveaux allergènes, lors de contacts futurs. Il y a alors production de cellules inflammatoires comme les cytokines (interleukines et TNF α) (www.assim.refer.org).

La dermatite atopique doit donc être considérée comme une hypersensibilité retardée de contact aux allergènes de l'environnement.

➤ Etudes cliniques

Dans la littérature scientifique, de multiples publications vantent les effets de l'onagre sur l'atopie :

-En 1982, les premières études ont été réalisées sur l'effet que peut avoir l'huile d'onagre sur la dermatite atopique. En effet, dans les phospholipides de plasma d'un groupe de 50 jeunes adultes atteints d'eczéma, il y avait une augmentation du taux d'acide cis-linoléique et une diminution du taux d'acide γ -linoléique et des précurseurs de prostaglandines : l'acide di-homo- γ -linoléique et l'acide arachidonique. Ceci suggère que l'atopie présente un déficit dans la fonction de l'enzyme de $\Delta 6$ -désaturase qui convertit l'acide linoléique en acide γ -linoléique. Un déficit des précurseurs de prostaglandines expliquerait les deux observations précédentes. De plus, dans une étude à double aveugle, croisée avec placebo, l'acide γ -linoléique sous forme d'huile d'Oenothère biennale, a partiellement corrigé les anomalies biochimiques et l'état clinique. On suppose donc que le déficit biochimique observé joue un rôle causal dans les manifestations de l'atopie. (MANKU M. S. *et al.*, 1982).

-En 1987, une autre étude conforte ces résultats. 25 patients atteints de dermatite atopique participent à l'essai clinique. 14 patients reçoivent des capsules d'onagre et 11 personnes reçoivent le placebo pendant 12 semaines. Dans le groupe traité, une amélioration statistiquement significative a été observée dans la sévérité globale de l'inflammation et dans le pourcentage de la surface de corps impliquée par l'eczéma aussi bien que dans la sécheresse et les démangeaisons. Les patients dans le groupe de placebo ont fait preuve d'une réduction significative de l'inflammation. Les patients recevant l'huile d'onagre ont montré une réduction sensiblement plus grande de l'inflammation que ceux recevant le placebo. Le groupe traité présente aussi une élévation significative dans la quantité d'acide di-homo- γ -linoléique dans les phospholipides du plasma. Mais les niveaux plasmatiques des dérivés de cet acide gras (thromboxane A₂, PGF₁, PGE₁) n'ont pas été changés (SCHALIN-KARRILA M. *et al.*, 1987).

-En 1988, une autre étude montre que des enfants traités par l'huile d'onagre ont spectaculairement amélioré leur état clinique après 4 semaines de traitement ($P < 0,01$), et cette amélioration a été maintenue pendant toute la période de traitement (20 semaines). En même temps, des modifications dans la composition en acides gras du plasma, des neutrophiles et de lymphocytes ont été détectées (BIAGI P. L. *et al.*, 1988).

-Une étude est réalisée un peu plus tard, sur plusieurs centres cliniques et avec des tests croisés et parallèles. Les médecins et les patients ont évalué la sévérité de l'eczéma par des mesures précises : marqueurs de l'inflammation, de la sécheresse, du prurit et de l'état de la peau. Dans l'analyse des études parallèles, les scores des patients et des médecins ont montré une amélioration fortement significative pour l'onagre ($P < 0,0001$). Des résultats semblables ont été obtenus sur les études croisées mais n'atteignent pas la signification, sauf pour la démangeaison (MORSE P. F. *et al.*, 1989).

-Un autre essai à double anonymat est réalisé sur 118 enfants suédois avec 58 à qui l'on a administré un placebo et 60 à qui l'on a administré des capsules d'huile d'onagre (360mg d'acide γ -linoléique/j), sur 16 semaines. 22 de ces sujets avaient également de l'asthme. Les concentrations en plasma des acides gras essentiels ont augmenté de manière significative dans le groupe traité. L'étude a démontré des améliorations significatives des symptômes d'eczéma mais aucune différence significative n'a été trouvée entre le placebo et le groupe traité pour l'asthme (HEDEROS C. A. et BERG A., 1996).

-Une étude a démontré l'efficacité de l'huile d'onagre en application locale. L'étude a eu lieu avec l'huile d'onagre dans une émulsion eau dans huile et une émulsion amphiphile. Les études étaient commandées sur deux populations de 20 sujets atopiques. La fonction de barrière a été évaluée en termes de perte d'eau et d'hydratation transépidermale de la couche cornée après 4 semaines de traitement. Un essai de fonction de barrière a été également effectué. L'huile d'Oenothère biennale s'est avérée avoir un effet stabilisant sur la barrière de la couche cornée, mais seulement avec l'émulsion d'eau dans huile, pas pour l'émulsion amphiphile. Le choix du véhicule est donc un facteur extrêmement important dans l'efficacité d'huile topique appliquée d'Oenothère biennale (GEHRING W. *et al.*, 1999). Dans la littérature scientifique, une autre étude valide cette dernière mais une autre s'oppose aux avantages de l'huile d'onagre en application locale.

D'autres études contredisent les résultats précédents sur l'huile d'onagre comme supplément oral pour des patients présentant l'eczéma atopique :

-Une étude croisée et randomisée, en double aveugle est réalisée en 1985 et va à l'encontre des résultats de MANKU *et al.* Aucun effet significatif n'est observé sur l'érythème, l'excoriation, le lichénification, ou la sévérité globale de la dermatite chez 123 patients présentant l'eczéma atopique tandis qu'ils prenaient des doses orales d'huile d'onagre (2 à 4g/j chez les enfants et 6 à 8g/j chez les adultes) (BRAMFORD J. T. *et al.*, 1985).

-C'est aussi le cas d'une étude double anonymat, avec placebo, en groupes parallèles. Des patients présentant la dermatite atopique ont été randomisés pour recevoir l'huile d'onagre (soit 600mg d'acide γ -linoléique/j), l'huile d'Oenothère biennale et l'huile de poisson ou le placebo pendant 16 semaines. L'activité de la maladie a été surveillée par les points cliniques de sévérité de la maladie. Sur 123 sujets recrutés, 102 ont fini la période de traitement. Aucune amélioration avec le traitement actif n'a été démontrée (BERTH-JONES J. et GRAHAM-BROWN R. A., 1993).

Plusieurs hypothèses ont été élaborées pour expliquer l'effet de l'huile d'onagre :

-Le métabolisme des acides gras essentiels mène à la synthèse des éicosanoïdes, qui ont de diverses propriétés biologiques. L'acide linoléique joue un rôle important dans l'entretien de l'intégrité épidermique par l'intervention dans la cohésion de la strate cornée et dans la prévention de la perte d'eau transépidermale (BERBIS P. *et al.*, 1990).

-Les acides gras contenus dans l'huile d'onagre étant les précurseurs des prostaglandines (PGE₁ et PGE₂ entre autres), l'huile d'onagre interfère avec le système immunitaire. Comme l'a observé MANKU en 1982, les personnes atteintes d'atopie présentent un déficit en $\Delta 6$ -désaturase, ce qui va entraîner un déficit de synthèse de prostaglandines et donc ce qui va gêner la maturation et la différenciation des lymphocytes dans le thymus. De plus, la PGE₁ est responsable de l'inhibition de la libération d'histamine (ce qui va causer l'activation anormale du système immunitaire par dégranulation des mastocytes). L'huile d'onagre, en apportant les précurseurs des prostaglandines, bloque ce cercle vicieux d'hypersensibilité des patients atopiques (KERSHER M. J. et KORTING H. C., 1992).

➤ Discussion

En tout, plus de 26 études cliniques, comprenant 1207 patients, ont été publiées pour démontrer l'effet bénéfique de l'huile d'onagre dans l'eczéma. Cependant, l'importance de cet effet est réduite par rapport aux stéroïdes, plus efficaces mais plus dangereux. Davantage de recherche est nécessaire pour fournir un meilleur arrangement de la physiologie complexe et le rôle salubre que les acides gras peuvent jouer dans son développement (MORSE N. L. et CLOUGH P. M., 2006).

On peut donc conclure que l'huile d'onagre est efficace dans des épreuves cliniques rigoureuses. Plusieurs des épreuves jusqu'ici ont été des études de croisement dans un nombre restreint de patients. Un intérêt financier, derrière ces publications, ne peut pas être éliminé : pratiquement toutes les épreuves ont été commanditées par la même compagnie qui commercialise les capsules d'huile d'onagre (« Scotia Pharmaceuticals » de l'équipe de HORROBIN).

Les questions demeurent au sujet de la dose et de la durée du traitement, et l'huile d'onagre devrait être comparée à d'autres traitements. Le choix du système d'évaluation des symptômes de la dermatite atopique a aussi été largement discuté (système « Leicester » pour l'équipe de HORROBIN ou système « Costa » pour l'équipe de GRAHAM-BROWN). Néanmoins, l'huile d'Oenothère biennale est une substance intéressante (KLEIJNEN J., 1994).

II.6.b) Psoriasis

➤ Description

C'est une maladie chronique et bénigne de la peau, caractérisée par des lésions érythémato-squameuses (hyperkératose). La maladie n'est pas grave mais son évolution par poussées est très longue. Elle peut avoir des conséquences sur la qualité de vie des sujets, à cause des modifications physiques parfois importantes.

Il s'agit d'une tache érythémato-squameuse bien limitée, formée d'une base érythémateuse (rougeur) surmontée de nombreuses squames en tache de bougie. Les squames correspondent aux cellules mortes en excès qui s'accumulent. Le renouvellement cellulaire est en effet accéléré dans le psoriasis.

La topographie des lésions est très caractéristique, atteignant la face d'extension des membres (genoux, coudes), le dos (région lombo-sacrée), les fesses, le pourtour du nombril et le cuir chevelu.

Le début de la maladie est progressif, le plus souvent entre 10 et 40 ans, sans altération de l'état général.

Les lésions évoluent par poussées, régressant et réapparaissant spontanément, sous l'influence d'un stress ou lors d'une infection.

Le rhumatisme psoriasique réalise une polyarthrite chronique ou un tableau ressemblant à la spondylarthrite ankylosante. Les lésions articulaires prédominent aux doigts et au rachis. Les lésions cutanées peuvent survenir avant, pendant ou après le début des douleurs articulaires (www.cismef.org).

➤ Etiologie

Le psoriasis est une maladie comportant de multiples causes à la fois génétiques, immunologiques, environnementales et psychologiques. Ces facteurs entraînent des modifications fonctionnelles des cellules de la peau, notamment des kératinocytes et des fibroblastes.

La transmission génétique a un lien fort avec certains gènes au cours du psoriasis familial à début précoce.

L'alcool et le tabac sont des facteurs de gravité et de résistance thérapeutique. Le rôle des infections bactériennes ou virales dans les poussées est souligné en particulier chez l'enfant. Les facteurs psychologiques peuvent fréquemment déclencher des poussées. Certains médicaments peuvent induire ou aggraver le psoriasis, en particulier les sels de lithium, les β bloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'interféron α . Les traumatismes cutanés (griffures, vaccinations, chirurgie) peuvent être le siège d'une efflorescence de lésions psoriasiques.

Le modèle actuellement proposé implique le système immunitaire inné (cellules NK) et acquis (lymphocytes T). Après une agression et un traumatisme de la couche cornée, s'exprimerait l'anomalie de la différenciation terminale des kératinocytes. Cette anomalie pourrait impliquer les gènes d'une protéine : la cornéo-desmosine. Lors de la protéolyse de la cornéo-desmosine, surexprimée au cours du psoriasis, la barrière épithéliale devient perméable. Cette altération faciliterait la contamination bactérienne et exposerait le système immunitaire à des antigènes et à des superantigènes.

Après synthèse de cytokines inflammatoires, il y aurait une intervention de cellules assurant une défense naturelle ou innée : action des kératinocytes, des polynucléaires neutrophiles et des NK ainsi qu'un recrutement de lymphocytes T spécifiques. La production d'interféron γ par les NK pérenniserait alors la différenciation anormale des kératinocytes (www.assim.refer.org).

➤ Etudes cliniques

Il existe peu d'études à propos de l'effet de l'huile d'onagre sur le psoriasis.

Une étude anglaise est réalisée sur 37 patients atteints de psoriasis. L'étude est menée en double-aveugle avec un placebo. Les résultats montrent qu'aucune amélioration significative de la sévérité clinique du psoriasis n'a été remarquée (OLIWIECKI S. et BURTON J. K., 1994).

Une autre étude, écossaise, réalisée également en double aveugle, contrôlée par placebo est dirigée sur 38 patients pendant 9 mois avec 12 capsules par jour d'huile d'onagre. Différentes mesures sont établies : la gravité de la maladie, le pourcentage du corps touché, l'activité de la maladie et son évolution, ... Mais aucun avantage n'est enregistré sur la prise d'huile d'onagre dans cette pathologie (VEALE D. J. *et al.*, 1994).

➤ Discussion

De par ses propriétés anti-inflammatoires, l'acide γ -linoléinique (donc l'huile d'onagre) semble être une approche thérapeutique du psoriasis.

Des études plus approfondies sont nécessaires pour conclure à l'inefficacité de ce traitement.

Cependant, les données actuelles sont défavorables à l'utilisation de ce complément alimentaire, aucun effet bénéfique n'étant enregistré.

II.6.c) Vieillesse cutané et confort de la peau

De nombreuses études ont démontré que la carence en acides gras essentiels induisait des défauts au niveau cutané : une augmentation de la perméabilité à l'eau par défaut de la fonction barrière de l'épiderme (elle maintient l'hydratation de la peau) et une hyperprolifération des cellules par désorganisation de la kératinisation (MECKERT R., 1995).

Il existe donc un lien incontestable entre la peau et les acides gras, comme l'acide γ -linoléinique. En effet, les acides gras sont les principaux constituants des phospholipides qui forment les membranes cellulaires comme celles de l'épiderme.

L'huile d'onagre est ainsi largement consommée, en voie locale ou orale, pour permettre à la peau de restaurer sa fonction barrière, altérée notamment lors du vieillissement cutané.

De nombreuses gammes dermatologiques utilisent l'huile d'onagre dans leurs produits afin d'apporter ces acides gras à la peau. Elle revitalise et réhydrate la peau.

II.7) ONAGRE ET TROUBLES METABOLIQUES

II.7.a) Obésité

➤ Description

L'obésité est un « état caractérisé par un excès de masse adipeuse répartie de façon généralisée dans les diverses zones grasses de l'organisme » (KERNBAUM S., 2001).

L'obésité est définie par un Indice de Masse Corporelle (IMC). Si cet indice est supérieur ou égal à 30, l'individu est considéré comme obèse. Entre 25 et 30, on parle de préobésité. A partir de 40kg/m², on parle d'obésité morbide. C'est le seuil à partir duquel on risque de voir apparaître une morbidité secondaire à différents types de complications (www.cismef.org).

➤ Etudes cliniques

C'est tout à fait par hasard que les chercheurs ont pensé que l'huile d'onagre pouvait aider certaines personnes à perdre du poids. En étudiant l'effet de l'onagre sur la schizophrénie, ils constatent que les patients ayant un IMC important perdaient des kilos au cours du traitement, alors qu'ils n'avaient pas modifié leur alimentation (VADDADI K. S. et HORROBIN D. F., 1979).

Un essai clinique est alors réalisé en 1983. Cette étude, en double-aveugle de 12 semaines, a été menée sur 100 femmes ayant été diagnostiquées souffrant d'obésité. 74 sujets ont participé réellement à l'étude (selon les critères d'inclusion). Il n'y avait pas de différence significative dans la perte de poids atteint par ceux traités à l'huile d'onagre par rapport au placebo (HASLETT C. *et al.*, 1983).

Une nouvelle expérience, en 1989, explore les données biologiques des patients traités par l'huile d'onagre. La composition en acides gras des phospholipides, des esters de cholestérol et des triglycérides du sérum, a été mesurée chez 11 individus obèses avant et après 2 et 4 semaines de traitement avec une diète liquide qui fournit environ 600kcal et 70g de protéines par jour. Les patients ont reçu 20g de lipides, qui ont été soit un mélange huile de maïs et huile de tournesol (6 patients) ou huile de maïs et huile d'onagre (5 patients). Pendant le traitement la concentration dans le sérum en acide linoléique est restée constante, mais celle de l'acide di-homo- γ -linoléique et de l'acide γ -linoléique a diminué de 44% dans le groupe de l'huile de tournesol et de 37% dans celui de l'onagre. Enfin la concentration en acide arachidonique a augmenté de 26% dans le groupe de l'huile de tournesol et de 20% dans le groupe huile d'onagre. Ces résultats suggèrent que, lors de la réduction du poids il y a une mobilisation accrue de l'acide arachidonique à partir des tissus et d'une diminution du taux de désaturation et d'élongation d'acide linoléique, qui n'a pas été influencée de façon significative par un apport d'acide γ -linoléique dans l'alimentation (WILSON J. *et al.*, 1989).

➤ Discussion

Il n'existe donc aucune preuve des avantages de l'huile d'onagre pour le traitement de l'obésité. Les perceptions de HORROBIN et VADADDI ont dû être biaisées par d'autres facteurs. De plus, un excès de matières lipidiques peut être dangereux pour les personnes atteintes de cette pathologie.

II.7.b) Alcoolisme

Le lieu principal de la désaturation est la cellule hépatique. Les travaux de BLOND *et al.* ont montré que l'activité de la $\Delta 6$ -désaturase est quasi inexistante, voire nulle chez les cirrhotiques (BLOND J-P. *et al.*, 1981).

Les effets de l'administration chronique d'éthanol sur la composition lipidique des érythrocytes et des hépatocytes du rat ont été étudiés. L'éthanol est chroniquement administré seul ou en association avec de l'huile d'onagre (contenant 10% d'acide γ -linoléique). L'administration chronique d'éthanol seul a diminué de manière significative le contenu de l'acide arachidonique dans les membranes érythrocytaires, alors que l'administration concomitante d'huile d'onagre a inversé cet effet. Le taux de triglycérides a été sensiblement augmenté dans le foie après l'administration chronique d'éthanol. L'éthanol a également augmenté de façon significative le taux de cholestérol. La fraction d'acide arachidonique contenu dans les hépatocytes a été considérablement réduite après l'administration chronique d'éthanol, et l'administration concomitante de d'huile d'onagre n'a pas renversé cet effet. L'administration d'huile d'onagre lors d'ingestion chronique d'éthanol peut avoir des effets bénéfiques car elle inverse certains des effets de l'éthanol, qui peuvent être préjudiciables pour la santé (CORBETT R. *et al.*, 1991).

Une étude, réalisée en double aveugle et contrôlée par placebo est recensée chez l'humain. Dès les premières semaines de traitements, l'huile d'onagre semble réduire significativement la sévérité du syndrome de sevrage et améliorer les fonctions hépatiques. Même si les taux de

rechutes après 6 ou 12 mois ne sont pas améliorés par la prise d'onagre, des paramètres de la fonction cérébrale (comme la mémoire et la coordination motrice visuelle) s'améliorent significativement (HORROBIN D., 1990).

Certaines études concernent la prise de l'onagre pour les dommages faits par l'alcool sur le fœtus lors de la grossesse.

De nombreux rapports présentent en effet des anomalies congénitales chez les nourrissons nés de mères souffrant d'alcoolisme chronique.

VARMA et PERSAUD donnent une première explication en 1982 : la consommation chronique d'éthanol entraîne une diminution des acides gras essentiels, en partie en bloquant la formation de l'acide γ -linoléinique et par l'épuisement de l'acide di-homo- γ -linoléinique. Cette action de l'éthanol sur les acides gras essentiels et le métabolisme des prostaglandines peuvent expliquer son potentiel effet tératogène. VARMA et PERSAUD, en explorant ce phénomène sur des rats, concluent qu'une source riche en acide γ -linoléinique (l'huile d'onagre) permet de réduire l'activité embryopathique de l'éthanol (VARMA P. K. et PERSAUD T. V., 1982).

Une étude est réalisée dans le service de biochimie de la Faculté de médecine de Brest en 1992. Un modèle animal du syndrome d'alcoolisme fœtal a été utilisé pour étudier l'administration d'alcool pendant la période de gestation et dans la période de sevrage. L'huile d'onagre, qui est riche en acide γ -linoléinique, a été proposée pour tenter de contourner les effets délétères de l'éthanol. Elle a donc été administrée simultanément avec l'éthanol. Les animaux ont été testés sur deux phénomènes : test de Maze Morris et moniteur d'activité. Dans cette étude, les résultats donnent une augmentation de la capacité d'apprentissage avec le traitement par l'huile d'onagre (DUFFY O. *et al.*, 1992).

II.7.c) Troubles lipidiques

La première étude, de HUANG, MANKU et HORROBIN, montre les premières hypothèses d'une action anticholestérolémiante de l'huile d'onagre. Dans l'étude, ils analysent l'effet sur les taux plasmatiques et hépatiques du cholestérol avec un régime de différentes huiles sur des rats pendant 8 semaines. Les résultats montrent que le taux de cholestérol plasmatique a nettement augmenté dans les groupes ayant reçu l'huile de tournesol et l'huile de coco, mais pas du tout dans le groupe ayant reçu l'huile d'onagre. Ils suggèrent que l'acide γ -linoléinique, produit de la $\Delta 6$ -désaturation, puisse être l'acide gras actif. Ce dernier possède aussi des dérivés pouvant être importants pour les effets hypocholestérolémiants (HUANG Y. S. *et al.*, 1984).

En 1986, une étude japonaise montre que l'effet est attribué à la fois à l'acide γ -linoléinique et aux phytostérols que contient l'huile de l'onagre. En effet, même lorsque les phytostérols contenus dans l'huile d'onagre et l'huile de tournesol ont été ajustés à la même teneur (0,67%), l'huile d'onagre a été encore plus hypocholestérolémiante que l'huile de tournesol (SUGANO M. *et al.*, 1986).

Une autre étude démontre l'efficacité de l'huile d'onagre dans les troubles lipidiques et l'hypertension artérielle. Les données semblent indiquer que, comme pour la tension artérielle, les lipides (triglycérides) et les lipoprotéines sériques (HDL-cholestérol) peuvent être influencés par l'huile, et bien plus que par rapport à d'autres graisses polyinsaturées (huile de tournesol ou de graines de lin) (SINGER P. *et al.*, 1986).

Des essais cliniques ont aussi été faits sur les hommes. Il s'agit d'une étude contrôlée par placebo (huile de tournesol) sur 19 patients présentant une hypercholestérolémie (9 avec

hypertriglycéridémie et 10 sans) pendant plus de 16 semaines. Au cours de suppléments d'huile d'onagre, la concentration plasmatique en acide di-homo- γ -linoléinique s'est accrue, et chez les sujets sans hypertriglycéridémie il y avait une importante diminution du LDL-cholestérol plasmatique et de l'apolipoprotéine B par rapport au placebo. Ces résultats ont confirmé que l'huile d'*Oenothera biennis* est efficace sur les troubles lipidiques (ISHIKAWA T. *et al.*, 1989).

Une expérience a aussi été faite sur l'effet de la supplémentation d'une alimentation riche en lipides (1,3% de cholestérol), avec l'huile d'onagre bisannuelle sur 10 lapins. Après 6 semaines, l'endothélium aortique a été analysé morphologiquement avec un microscope, ainsi que la paroi artérielle. Le fonctionnement endothélial a été analysé en mesurant la synthèse de prostacyclines. L'hypercholestérolémie a été réduite (de 29 \pm 3 à 12 \pm 2nmol/l), le HDL-cholestérol a augmenté (de 0,5 \pm 0,06 à 0,8 \pm 0,09nmol/l) et la synthèse de prostacyclines a doublé (à partir de 2,7 \pm 2 à 6,2 \pm 0,7ng/mg). On note aussi une réduction de la surface subendothéliale occupée par les plaquettes (de 6,9 \pm 0,4 à 4,8 \pm 0,3%) et une diminution de l'adhésion plaquettaire sur le subendothélium (de 53,3 \pm 6% à 38 \pm 8%). Les analyses morphologiques ont montré que l'huile d'onagre a diminué les lésions endothéliales causées par le régime alimentaire athérogène. Cette étude conclut donc que dans ce modèle expérimental, ce supplément alimentaire renforce les capacités antithrombotiques de l'endothélium, et une diminution de l'ampleur des lésions de la paroi vasculaire causées par l'alimentation hyperlipémique (VILLALOBOS M. A. *et al.*, 1998).

Cette même équipe de chercheurs réaffirme le pouvoir de l'huile d'onagre sur les effets néfastes de l'athérosclérose dans un autre essai clinique. L'étude est réalisée avec une alimentation hyperlipémisante (1,33% de cholestérol), avec l'huile d'onagre pour 6 semaines sur 10 lapins. À la fin de cette période, on a déterminé la peroxydation des lipides, le contenu en glutathion, et l'activité de la glutathion peroxydase, la glutathion réductase et la glutathion transférase au niveau du foie, du cerveau, du cœur, de l'aorte et des plaquettes. Le régime athérogène a augmenté la peroxydation des lipides et diminué l'effet protecteur antioxydant du glutathion. Le supplément alimentaire d'huile d'onagre a réduit la peroxydation des lipides (61% dans le foie, 57% dans le cerveau, 42% au cœur, 24% dans l'aorte, 33% dans les plaquettes) et le glutathion a été augmenté, en particulier dans l'aorte (90%) et les plaquettes (200%). Toutefois, dans tous les tissus, le pourcentage de glutathion oxydé a diminué. L'huile d'onagre a réduit l'activité glutathion peroxydase et augmente l'activité de la glutathion réductase et de la glutathion transférase. L'huile d'*Oenothera biennis* a donc diminué le stress oxydatif des tissus (DE LA CRUZ J-P. *et al.*, 1999).

Dans une autre expérience, les rats ont été nourris avec un régime contenant de l'huile de moutarde et de l'huile d'arachide. Ces groupes ont été gardés en groupes de référence. Un autre groupe a été nourri avec un régime contenant de l'huile d'onagre (source d'acide γ -linoléinique) et de l'huile de moutarde et de l'huile d'arachide. L'alimentation expérimentale a été réalisée pour 4 semaines. Dans une autre série de tests, un groupe a été nourri avec l'huile de moutarde (groupe de contrôle) tandis que le groupe expérimental a été nourri par un mélange huile de moutarde et huile d'onagre, pendant 12 semaines. Les autres composants alimentaires sont restés la même pour tous les groupes. Après la période d'alimentation prévue, il a été constaté qu'il n'y avait pas de changement significatif dans la prise de poids, la prise alimentaire. Il a été constaté que l'alimentation à l'acide γ -linoléinique a entraîné une importante diminution du VLDL-cholestérol et du HDL-cholestérol dans le sérum du groupe expérimental. Dans le foie, le cholestérol total est sensiblement plus élevé et dans le cœur et le foie, la concentration en triglycérides sériques est nettement inférieure (DASGUPTA S. et BHATTACHARYYA D. K., 2007).

II.7.d) Diabète

➤ Description

Le diabète est défini par une hyperglycémie (glycémie plasmatique à jeun 1,26g/L, ou >2g/L quelque soit l'heure du prélèvement).

On distingue le diabète de type 1 (ou insulino-dépendant) qui apparaît brutalement chez l'enfant ou l'adulte jeune et correspond à une destruction totale des cellules β (qui fabriquent l'hormone insuline) des îlots de Langerhans, du diabète de type 2 (non insulino-dépendant) qui apparaît chez l'adulte, notamment avec un excès de charge pondérale, par défaillance des cellules de l'organisme chargées de capter et d'utiliser le glucose qui deviennent insensibles à l'insuline (www.doctissimo.fr).

Les principales complications du diabète sont des :

- Maladies cardiovasculaires (infarctus, AVC, ...).
- Troubles oculaires (rétinopathies, cataracte, glaucome).
- Troubles nerveux ou neuropathies. Cela en raison d'une mauvaise circulation sanguine (donc d'un apport en oxygène insuffisant pour les nerfs) et du taux élevé de glucose, qui altère la structure des nerfs. La neuropathie peut aussi affecter les nerfs qui contrôlent la digestion, la pression sanguine, le rythme cardiaque et les organes sexuels et urinaires.
- Troubles rénaux (insuffisance rénale).
- Sensibilité aux infections (infections de la peau comme le « pied diabétique », des gencives, des voies respiratoires, du vagin ou de la vessie) ainsi qu'une cicatrisation plus longue (www.cismef.org).

➤ Etudes cliniques

Les premières études ont été réalisées en 1985 par MANKU et HORROBIN sur des souris diabétiques. L'expérience a duré pendant 15 semaines avec une alimentation complétée avec de l'huile de tournesol ou de l'huile d'*Oenothera biennis*, riches en acides gras essentiels ; le placebo étant l'huile de noix de coco (dépourvue d'acides gras essentiels). La concentration d'acide arachidonique dans les phospholipides du pancréas a été sensiblement diminuée chez les souris diabétiques, un effet qui a été complètement évité par la supplémentation avec les huiles riches en acides gras essentiels mais pas par l'huile de coco. Les taux d'acide γ -linoléique, di-homo- γ -linoléique et acide arachidonique ont tous diminué proportionnellement dans les triglycérides hépatiques des souris diabétiques. Ces effets ont également été empêchés, en partie, par les huiles de tournesol et d'onagre, mais pas par l'huile de coco. On a aussi noté une alopécie et une peau squameuse chez la souris diabétique, mais moins étendues chez les souris diabétiques complétées par une alimentation en acides gras essentiels (CUNNANE S. *et al.*, 1985).

En 1988, une étude italienne montre l'impact que peut avoir l'huile d'onagre sur les risques cardiovasculaires des diabétiques de type 1 (insulino-dépendants). L'étude est faite avec un apport d'acide γ -linoléique de 3g/j et un groupe placebo sert de contrôle. Au bout de deux mois, aucune modification n'a été trouvée dans le groupe de contrôle tandis que des changements favorables sur les taux d'HDL-cholestérol et de plaquettes ont été observés sur le groupe traité (UCELLA R. *et al.*, 1989).

D'autres résultats évoquent aussi des modifications après l'administration de 4 capsules d'huile d'onagre (dosée à 45mg d'acide γ -linoléique et 360mg d'acide linoléique) quotidiennement pendant 8 mois. Les concentrations d'acide di-homo- γ -linoléique ont augmenté et les

concentrations de PGE₂ ont diminué significativement (P<0,01) en comparaison avec le groupe placebo. Aucun changement n'est enregistré avec 2 gélules par jour. L'étude était randomisée, en double-aveugle, sur 11 enfants diabétiques insulino-dépendants (ARISAKA M. *et al.*, 1991).

OON *et al.* expliquent cet effet en réalisant une batterie de tests sur des rats diabétiques. Les conclusions affirment que le nombre de lymphocytes T et B circulants a diminué chez ceux ayant reçu de l'huile d'onagre par rapport à ceux ayant reçu de l'huile de coco. Il est donc suggéré que le régime enrichi en huile d'onagre exerce son effet protecteur en fournissant de l'acide γ -linoléique qui est nécessaire pour la biosynthèse de la PGE₁ (influençant les taux de lymphocytes) (OON B. B. *et al.*, 1992).

D'autres études montrent l'intérêt de l'huile d'onagre dans la neuropathie diabétique, complication commune du diabète :

- En 1989, une expérience sur des rats montre qu'un apport en huile d'onagre est associé à une atténuation du déficit de la vitesse de conduction nerveuse (TOMLINSON D. R. *et al.*, 1989).

- STEVENS *et al.* soutiennent qu'un complément diététique en huile d'onagre est un traitement potentiel pour prévenir l'ischémie du nerf (STEVENS E. J. *et al.*, 1993).

- Plusieurs scientifiques ont essayé de comprendre le mécanisme d'action de ces résultats. En 2000, HEAD *et al.* concluent que l'huile d'onagre peut en effet prévenir le déficit de vitesse de conduction du nerf sciatique, mais cet effet semble indépendant du profil en acides gras des phospholipides des membranes neuronales, des compositions en polyols et sucres, de l'activité de la pompe Na⁺/K⁺ ATPase ou des certains récepteurs. L'acide γ -linoléique semble agir indirectement, notamment via son rôle de précurseur des prostaglandines (HEAD R. *et al.*, 2000).

- En 2001, FORD *et al.* réalisent une étude sur des rats qui démontrent les mêmes conclusions que les études précédentes. Leurs données suggèrent que l'huile d'onagre semble bien améliorer la circulation sanguine et la fonction nerveuse. Le traitement de 2 semaines à l'huile d'*Oenothera biennis* a effectivement corrigé les déficits de vitesse de conduction nerveuse au niveau de la saphène et du flux sanguin neuronal. Des changements de concentrations des lipides et des facteurs de coagulation dans le sang sont retrouvés, mais la glycémie et l'hématocrite restent inchangées par le traitement. FORD *et al.* supposent donc qu'un complément en acides gras essentiels, comme l'huile d'onagre, peut avoir un effet bénéfique sur les patients diabétiques touchés par des neuropathies (FORD I. *et al.*, 2001).

En 2002, une expérience est menée pour étudier l'effet de l'huile d'onagre sur les désordres microvasculaires des rats diabétiques au niveau de l'aorte, du corps caverneux et du système vasculaire mésentérique. Les résultats étaient très satisfaisants, et ont été particulièrement marqués sur la résistance du facteur EDHF (endothelium-derived hyperpolarizing factor), qui peut avoir un potentiel thérapeutique pour les complications microvasculaires diabétiques (JACK A. M. *et al.*, 2002).

➤ Discussion

Toutes les études menées sur l'effet de l'huile d'onagre sur le diabète montrent des résultats très encourageants. Malheureusement, les expériences ne sont réalisées pour l'instant chez l'humain.

Une supplémentation en huile d'onagre entraîne des changements dans la composition des lipides plasmatiques mais semble aussi agir sur les conséquences neurologiques et vasculaires du diabète.

Des études sont en cours pour développer ce complément alimentaire afin de prévenir des complications diabétiques.

II.8) ONAGRE ET ONCOLOGIE

La cytotoxicité des acides gras à double(s) liaison(s) a été rapidement étudiée dans certains cancers. Dans le cas de l'utilisation de l'acide γ -linoléinique et notamment celui de l'huile d'onagre, on recense plus d'une cinquantaine de publications.

➤ Etudes cliniques

Une première étude, en 1984, montre que l'acide γ -linoléinique peut réprimer la prolifération d'un certain nombre de lignées de cellules malignes *in vitro*. En outre, γ -linoléinique, sous la forme d'huile de graines d'onagre, a été donnée à 6 patients à cancer primitif du foie. Certaines améliorations cliniques et la réduction de la taille des tumeurs ont eu lieu dans 3 cas. Un patient a fait preuve d'une remarquable amélioration dans la réduction de la taille de la tumeur et des concentrations de phosphatases alcalines et des γ -glutamyl-transpeptidases (BOOYENS J. *et al.*, 1984). Pourtant, d'autres études de BOOYENS contredisent ces résultats. Dans une expérience en double aveugle, contrôlée par placebo, on étudie l'huile d'onagre (comme source d'acide γ -linoléinique) sur des patients atteints de cancer du foie. Aucun effet statistiquement significatif n'a été observé sur le temps de survie ou sur la taille du foie. Il y a eu toutefois un effet bénéfique significatif de statistiques sur les concentrations de γ -glutamyl-transpeptidases. La grande taille de la tumeur et de faibles doses d'acide γ -linoléinique utilisés dans cette étude peuvent sans doute expliquer le manque d'effet (VAN DER MERWE C. F. *et al.*, 1990).

Une étude grecque analyse l'effet de l'huile d'onagre sur des tumeurs mammaires de rats, en comparant les résultats avec l'huile de maïs, dépourvue d'acides gras polyinsaturés. Ces résultats indiquent que la promotion de la tumeur mammaire peut être diminuée par l'administration d'acide γ -linoléinique (EL-ELA S. H. *et al.*, 1987).

De nombreuses expériences ont été réalisées, *in vitro*, sur les cellules tumorales d'ascites d'Ehrlich. En 2003, une étude japonaise montre l'efficacité de l'huile d'onagre sur ce modèle de tumeur. Les résultats ont aussi mis en évidence une augmentation rapide des niveaux de peroxydes intracellulaires, la perte de potentiel de la membrane mitochondriale et la libération du cytochrome C de la mitochondrie. Ces données suggèrent que l'augmentation rapide des niveaux de peroxydes intracellulaires après ajout d'huile d'onagre déclenche l'induction de l'apoptose (ARIMURA T. *et al.*, 2003). Ils approfondissent leurs recherches et expliquent que l'exposition des cellules à l'huile d'onagre a bénéficié d'une augmentation rapide de l'activité de la superoxyde dismutase et des concentrations de peroxydes intracellulaires. Ces changements provoquent alors la translocation de Bax (protéine inhibitrice d'apoptose) à la mitochondrie et donc une libération du cytochrome C. Les résultats affirment une accumulation de la dose de cellules à la phase G1 et une inhibition de la synthèse de l'ADN (ARIMURA T. *et al.*, 2004).

Une étude explique les pouvoirs de l'huile de l'acide γ -linoléinique et donc de l'huile d'onagre par le mécanisme de la $\Delta 6$ -désaturase. Cette étude a examiné les effets de l'acide linoléique et de l'acide γ -linoléinique sur la croissance de mélanome chez des souris. L'activité de $\Delta 6$ -désaturation des cellules de mélanome a été également examinée et l'on a essayé de faire le lien

entre l'activité de l'enzyme et la croissance tumorale. Les effets de l'acide linoléique et de l'acide γ -linoléique ont été jugés équivalents à l'inhibition de la croissance des cellules tumorales. L'huile d'onagre semble être un plus puissant inhibiteur de la croissance *in vivo* de mélanome. Les cellules de mélanomes montrent l'absence du $\Delta 6$ -désaturation suggérant que l'huile d'onagre, en fournissant l'acide γ -linoléique, a pu compenser la perte de cette activité enzymatique. Une autre hypothèse est discutée : l'acide γ -linoléique inhiberait la croissance des cellules grâce à une augmentation de la peroxydation des lipides (GARDINER N. S. et DUNCAN J. R., 1991).

D'autres scientifiques expliquent cela par l'effet sur la $\Delta 5$ -désaturase. Cette expérience a été menée sur 60 rats qui ont été nourris par une des trois compositions : 10% d'huile de coco hydrogénée, 5% d'huile de coco hydrogénée et 5% d'huile d'onagre riche en acide γ -linoléique, ou 5% d'huile de coco et de 5% d'huile de poissons. La moitié des animaux dans chaque régime alimentaire ont fait l'objet d'induction d'hépatocarcinome chimique suivie par hépatectomie partielle, tandis que l'autre moitié a subi une hépatectomie sans recevoir l'hépatocarcinome. La composition en phospholipides a montré que le groupe de l'huile d'onagre a diminué les taux d'acide arachidonique. Les niveaux d'acide di-homo- γ -linoléique ont été augmentés chez les rats atteints, et cet effet a été encore accentué par l'huile d'onagre. Ces résultats suggèrent que le carcinome du foie pourrait supprimer l'activité de $\Delta 5$ -désaturation, qui peut être une des raisons pour lesquelles les membranes des cellules cancéreuses ont un faible taux d'acides gras longs, en particulier d'acide arachidonique, et ont une capacité réduite à subir la peroxydation des lipides (NASSAR B. A. *et al.*, 1992).

Enfin, l'hypothèse de l'efficacité de l'huile d'onagre sur les cellules tumorales pourrait aussi s'expliquer par d'autres composants de l'huile que l'acide γ -linoléique. En effet, l'action antitumorale des acides gras peut être corrélée à une augmentation de la génération de radicaux libres dans les cellules tumorales. Les propriétés tumorales sont attribuées aux propriétés antioxydantes des polyphénols de l'huile d'onagre : (+)-catéchol, (-)-épicatechol et acide gallique, mais aussi aux esters 3-O-trans-caféyl des acides bétulinique, morolique et oléanolique (KNORR R. et HAMBURGER M., 2004).

➤ Discussion

Pour beaucoup, les deux mécanismes d'action (apport de Δ -saturation et propriétés antioxydantes) semblent se compléter pour expliquer l'action de l'huile d'onagre en oncologie.

Un régime riche en acides $\omega 3$ peut donc être une aide aux traitements de certains cancers, comme veulent le démontrer ces multiples études.

II.9) ONAGRE ET TROUBLES DIGESTIFS

II.9.a) Rectocolite hémorragique

➤ Description

La rectocolite hémorragique, ou colite ulcéreuse, est une affection inflammatoire de la muqueuse du côlon, de cause inconnue. Elle atteint constamment le rectum et s'étend de manière continue plus ou moins haut, respectant le grêle. Elle évolue par poussées.

Les principales manifestations sont : l'émission de selles glaireuses et sanglantes, pouvant être afécales, et des douleurs abdominales (www.cismef.org).

Comme toutes les maladies inflammatoires, on retrouve une perturbation des molécules médiatrices de l'inflammation : les éicosanoïdes.

Comme l'huile d'onagre contient les acides gras précurseurs de ces éicosanoïdes, elle peut donc, théoriquement, avoir une influence sur cette inflammation.

➤ Etudes cliniques

La seule étude recensée date de 1993. Il s'agit d'une étude contrôlée par placebo et randomisée, où 43 patients atteints de colite ulcéreuse stable ont collaboré. Ils ont reçu soit du MAXEPA[®], riche en $\omega 3$ (n=16), soit de l'huile d'onagre, riche en $\omega 6$ (n=19), soit de l'huile d'olive, qui sert ici de placebo (n=8) pendant 6 mois, outre leur traitement habituel.

Le traitement avec MAXEPA[®], a augmenté les concentrations d'acide éicosapentaénoïque à 3 mois et à 6 mois (P<0,01), et a doublé l'acide docosahexaénoïque à partir de 6 mois (P<0,05). Le traitement avec l'huile d'onagre a augmenté la concentration en acide di-homo- γ -linoléinique de 40% à 6 mois (P<0,05), alors que le traitement par placebo a réduit les niveaux d'acide di-homo- γ -linoléinique et d'acide docosahexaénoïque à 6 mois (pour les deux P<0,05).

Les résultats cliniques ont été évalués par les patients sur l'état de leurs selles, par sigmoïdoscopie et par histologie de la biopsie rectale. L'huile d'onagre a nettement amélioré la consistance des selles par rapport à MAXEPA[®] et au placebo au bout de 6 mois, et cette différence a été maintenue 3 mois après la fin du traitement (P<0,05). Il n'y avait cependant pas de différence dans la fréquence des selles, les saignements rectaux, la rechute de la maladie, la sigmoïdoscopie ou l'histologie rectale dans les trois groupes de traitement. Les huiles de poissons ne semblent donc pas exercer un effet thérapeutique dans la rectocolite hémorragique, tandis que l'huile d'*Oenothera biennis* peut être d'une certaine utilité (GREENFIELD S. M. *et al.*, 1993).

➤ Discussion

Malheureusement, aucune autre étude ne peut confirmer les intérêts thérapeutiques énoncés par GREENFIELD.

La plupart des autres études réalisées s'intéressent aux $\omega 3$, qui semblent avoir un effet dans cette pathologie.

II.9.b) Ulcère gastrique

➤ Description

L'ulcère gastrique résulte d'un déséquilibre en un point précis de la muqueuse entre facteurs d'agression (sécrétion acide et peptique) et des facteurs de défense (sécrétion de prostaglandines, sécrétion de mucus, épithélium de surface, capacité de la muqueuse à s'opposer à la rétrodiffusion des ions H⁺, vascularisation de la muqueuse).

Ce déséquilibre résulte de l'intrication de différents facteurs génétiques et d'environnement : l'infection à *Helicobacter pylori*, la prise de médicaments AINS qui diminue la sécrétion de prostaglandines au niveau des muqueuses gastroduodénales, le tabac qui augmente la sécrétion gastrique acide, ...

➤ Etudes cliniques

En 1983, MC CARTY s'aperçoit que des preuves scientifiques montrent que les prostaglandines peuvent jouer un rôle dans la protection de la muqueuse gastrique. Cela donne

à penser que la supplémentation en acides gras essentiels, qui sont les précurseurs des prostaglandines (comme l'huile d'onagre), peuvent avoir une valeur dans la prévention et le traitement de l'ulcère gastrique et de la gastrite (MC CARTY M. F., 1983).

Une enquête est alors conçue sur l'effet de suppléments d'huile d'onagre (à 72% d'acide linoléique et 9% d'acide γ -linoléique) vis-à-vis des ulcères gastriques. On y étudie les conséquences sur la libération immunoréactive de PGE₂ induite par l'aspirine et des blessures induites sur la muqueuse gastrique. 20 volontaires sains ont reçu, lors d'une étude randomisée croisée, 2g/j d'huile d'onagre ou d'huile d'olive (placebo) pendant 2 semaines. Au cours des dernières 48 heures du traitement, 5 doses de 900 mg d'aspirine ont été prises. Un lavage gastrique est alors réalisé au 7^{ème} jour. Les résultats montrent que l'huile d'Oenothère biennale a renforcé la libération immunoréactive de PGE₂ (38ng par 30mn pour le placebo à 80ng pour 30mn pour l'onagre soit P<0,05). Toutefois, elle n'a pas été en mesure de protéger contre la perte de sang gastrique induite par l'aspirine. L'étude conclut que l'huile d'onagre ne semble pas efficace contre les attaques gastriques de l'aspirine mais peut aider à prévenir la récurrence des ulcères peptiques (PRICHARD P. *et al.*, 1988).

En 1997, AL-SHABANAH étudie les capacités de l'onagre à protéger la muqueuse gastrique sur des rats contre les blessures causées par la ligature du pylore, les AINS (aspirine, indométacine et phénylbutazone), les agents nécrosants (HCl, NaOH, NaCl). L'huile d'onagre était administrée par intubation gastrique à des doses de 5 et 10 mL/kg de poids corporel. Le placebo était l'huile de maïs. Les résultats ont montré que l'huile d'onagre a fourni une protection sur les modèles expérimentaux utilisés. Elle a produit une forte inhibition des dommages de la muqueuse gastrique induits par la ligature pylore et les AINS. L'huile d'onagre a également eu un effet cytoprotecteur contre tous les agents nécrosants utilisés dans la présente étude. Les résultats suggèrent que l'huile d'onagre possède donc des effets antisécrétoires et lutte contre les effets hémorragiques de la muqueuse gastrique (AL-SHABANAH O. A., 1997).

➤ Discussion

Ces quelques études semblent démontrer l'efficacité de l'huile d'onagre, précurseur des prostaglandines, comme anti-ulcéreux gastrique.

Cependant, le manque de données (un seul essai clinique humain) ne permet pas de l'envisager actuellement en conseil de lésions gastriques. De nouvelles études sont nécessaires pour élucider son mode d'action exact et sa valeur thérapeutique.

II.10) ONAGRE ET AUTRES MALADIES

II.10.a) Ostéoporose

➤ Description

Maladie systémique du squelette caractérisée par une masse osseuse réduite et une détérioration architecturale du tissu osseux conduisant à un accroissement de la fragilité osseuse et un risque accru de fracture.

Il existe une perte osseuse physiologique en fonction de l'âge (ostéopénie physiologique). En effet l'os est un tissu en perpétuel remaniement. La résorption est assurée par les ostéoclastes, la formation par les ostéoblastes. Physiologiquement la résorption osseuse est supérieure à la formation osseuse. La somme de ces déficits cumulés en fonction du temps explique l'ostéopénie physiologique (www.med.univ-rennes1.fr).

Cette perte osseuse est accélérée à la post-ménopause par le déficit en œstrogènes. En effet les œstrogènes freinent la résorption osseuse.

➤ Etudes cliniques

Il existe dans la littérature scientifique de plus en plus de preuves pour justifier l'effet des acides gras essentiels sur le métabolisme du calcium, la santé des os et la prévention de l'ostéoporose. Les acides gras essentiels ont montré une augmentation de l'absorption du calcium à partir de l'intestin (en partie par l'amélioration des effets de la vitamine D), une réduction de la sécrétion urinaire de calcium, une augmentation du dépôt de calcium dans les os et une amélioration de la résistance des os (HORROBIN K., 1997).

Une étude faite sur des rats encourage cette théorie. Les rats, divisés en différents groupes, ont reçu un régime équilibré, semi-synthétique, complété par de l'acide γ -linoléique et de l'acide éicosapentaénoïque fournis sous forme d'un mélange d'huile d'onagre et d'huile de poisson. Les contrôles ont été réalisés avec l'acide linoléique (huile de tournesol) et α -linoléique (huile de lin). Au bout de 84 jours, on a effectué différentes mesures : longueur du fémur, teneur en calcium, essais immunoenzymatiques des liaisons croisées de pyridinoline et desoxypyridinoline (indicateurs de la résorption osseuse), taux d'hydroxyproline (acide aminé présent en abondance dans le collagène, protéine majeure des tissus conjonctif et osseux), et concentrations de créatinine. L'excrétion de la pyridinoline et la desoxypyridinoline a été sensiblement diminuée dans les groupes alimentaires traités par l'huile d'onagre et de poisson, et ceci en corrélation avec le dosage de l'hydroxyproline. Parallèlement, la teneur en calcium des os a sensiblement augmenté dans les mêmes groupes alimentaires. Ces résultats suggèrent que la supplémentation alimentaire avec le ratio acide γ -linoléique/éicosapentaénoïque est plus efficace dans l'inhibition de la résorption osseuse que le ratio acide linoléique/ α -linoléique (CLAASEN N. et al., 1997).

Une étude plus récente approuve l'existence d'un effet sur le métabolisme calcique par les acides gras polyinsaturés. Dans cette étude, l'effet est étudié par dans l'huile d'onagre, l'huile de poisson et l'huile de thon, sur la biodisponibilité du calcium chez des rats. Les rats suivent un régime semi-synthétique pendant 6 semaines, après quoi différentes mesures sont prises : l'absorption du calcium, la densité minérale osseuse, la teneur en calcium des os, la biomécanique des os. On remarque que l'absorption du calcium, la densité minérale osseuse et la teneur en calcium dans les os ont été sensiblement plus élevées chez les animaux nourris aux acides gras polyinsaturés par rapport à ceux d'un groupe témoin, nourris d'huile de maïs (KRUGER M. C. et SCHOLLUM L. M., 2005).

Au contraire, BASSEY *et al.* ne trouvent pas d'avantages sur l'ostéoporose par l'acide γ -linoléique. Des essais contrôlés randomisés sont faits sur les effets de l'huile d'onagre par rapport à ceux d'une supplémentation en calcium. On a mesuré seulement la densité minérale osseuse et les marqueurs de renouvellement osseux sur des femmes pré et post-ménopausées. Pour le groupe traité, la dose quotidienne pendant 12 mois était de 1g de calcium, 4g d'huile d'onagre et 440mg d'huile de poisson. Pour le groupe de contrôle la dose était de 1g de calcium. Les résultats montrent qu'il n'y avait pas d'importantes différences entre les groupes pour la densité minérale osseuse et les marqueurs de renouvellement osseux. Aucune preuve n'a été trouvée à l'appui d'un effet bénéfique sur l'ostéoporose par l'huile d'onagre (BASSEY E. J. *et al.*, 2000).

➤ Discussion

On ne peut donc pas conclure sur l'efficacité de l'huile d'onagre dans ce domaine, même si les recherches continuent sur ce sujet.

Des recherches sont en cours d'élaboration sur les effets de l'onagre sur d'autres troubles du métabolisme calcique.

II.10.b) Asthme

➤ Description

L'asthme est une inflammation chronique et persistante des voies respiratoires avec quintes de toux, respiration sifflante, sensation d'oppression thoracique et difficultés respiratoires. Ces symptômes, en règle réversibles, peuvent être sévères et exceptionnellement fatals...

L'asthme touche tous les groupes d'âges mais se déclare souvent pendant l'enfance.

Quand une crise d'asthme se déclenche, il se produit une contraction des muscles et une inflammation plus ou moins importante à la surface des bronches, ce qui engendre un rétrécissement des voies respiratoires. La conséquence est une « hyperréactivité bronchique » (www.caducee.net).

➤ Etiologie

L'asthme est un syndrome multifactoriel :

-Le terrain atopique est le principal facteur causal de l'asthme. L'atopie est une aptitude anormale d'un individu à synthétiser des IgE spécifiques dirigées contre les allergènes naturels entrant en contact avec l'organisme par des voies naturelles. Il s'agit en fait d'allergies à caractère héréditaire.

-Le terrain génétique est un élément essentiel de la maladie asthmatique de l'enfant.

-Le stress psychologique (émotions, contrariétés, tensions) peut être à l'origine du déclenchement d'une crise d'asthme.

-Les influences hormonales.

La physiopathologie de l'asthme est complexe et, pour une part, encore inconnue. Elle fait intervenir l'hyper réactivité, définie comme une réponse anormale du muscle bronchique à des stimuli physiologiques. L'hyperactivité est multi factorielle résultant probablement d'un déséquilibre neurogène et d'une inflammation le plus souvent IgE médiée aboutissant à des phénomènes de bronchoconstriction, d'œdème muqueux et d'hypersécrétion bronchique.

La composante inflammatoire est secondaire à l'accumulation locale des cellules (mastocytes, polynucléaires éosinophiles et neutrophiles, macrophages, lymphocytes) sécrétrices de médiateurs préformés (histamine) ou néoformés (leucotriènes, prostaglandines,...) (www.med.univ-rennes1.fr).

➤ Etudes cliniques

L'acide γ -linoléique, intervenant dans la cascade des éicosanoïdes, peut interférer avec les différents mécanismes inflammatoires de l'asthme.

Une première étude est décidée en 1989 car l'huile d'onagre avait montré une amélioration clinique significative dans l'eczéma atopique, pathologie liée à l'asthme. De plus, l'huile d'onagre contient l'acide γ -linoléique, qui est un précurseur des PGE₁, puissantes bronchodilatatrices par rapport aux PGE₂. L'étude est menée en double aveugle, contrôlée par

placebo pour une période de 8 semaines. On mesure le contrôle de l'asthme, et le test de provocation bronchique à l'histamine. Aucun effet sur l'asthme n'a été trouvé, mais l'huile d'onagre a provoqué un changement dans le profil des acides gras. Or, les patients ont montré un profil d'acides gras anormaux et de telles anomalies pourraient jouer un rôle important dans l'étiologie de l'asthme (EBDEN P. *et al.*, 1989).

Une autre étude, réalisée la même année, analyse l'effet de la supplémentation alimentaire quotidienne avec 15 à 20mL d'huile d'onagre ou de l'huile de poisson. L'étude transversale est faite sur 29 asthmatiques avec l'huile d'olive comme placebo. Au cours de 10 semaines de chaque régime, les patients ont enregistré leurs symptômes, leur débit expiratoire de pointe et leurs médicaments nécessaires. Les taux plasmatiques de thromboxane A₂, PGE₂, PGF₂α, PGF₁α et des acides gras des esters de cholestérol ont été mesurés à la fin de chaque période de traitement. Il n'y avait pas de différence entre les régimes en ce qui concerne les débits de pointe, les symptômes ou la consommation de médicaments. Les concentrations plasmatiques de PGE₂ ont augmenté au cours du traitement de l'huile de poisson, mais il n'y a pas eu de changements de d'autres taux de prostanoïdes dans le plasma ou l'urine. La répartition des acides gras des esters de cholestérol plasmatique a montré des différences significatives entre les différents groupes. Les conclusions constatent que des doses modérées d'huile d'onagre ou d'huile de poisson sont inefficaces pour les asthmatiques (STENIUS-AARNIALA B. *et al.*, 1989).

Une étude allemande suggère ensuite que l'atopie est associée à une déficience dans la Δ6-désaturation des acides gras polyinsaturés ce qui est associé à de faibles niveaux de précurseurs des éicosanoïdes. Pour évaluer cette hypothèse, l'analyse comprend la composition plasmatique en acides gras des phospholipides et esters de cholestérol dans un groupe bien défini avec des enfants atopiques atteints d'asthme bronchique (n=17). Les résultats ont montré des taux plasmatiques plus élevés de l'acide linoléique et des proportions plus faibles de l'acide arachidonique. Aucune différence n'a été observée en ce qui concerne l'acide γ-linolénique et di-homo-γ-linolénique. Il est conclu qu'il n'y a aucune preuve biochimique pour un défaut de Δ6-désaturation chez les enfants asthmatiques, ce qui ne justifiera pas une supplémentation en acides gras (LEICHSENRING M. *et al.*, 1995).

En 1995, une nouvelle étude, suédoise, renforce cette idée. Dans une expérience en parallèle et en double aveugle, contrôlée par placebo, 58 enfants atteints de dermatite atopique, ont avalé quotidiennement, pendant 16 semaines, soit des capsules d'huile d'onagre, soit un placebo. 22 de ces sujets ont également de l'asthme. Le débit expiratoire de pointe et l'activité de la maladie ont été surveillés par le clinicien toutes les 4 semaines. Les concentrations plasmatiques d'acides gras essentiels ont sensiblement augmenté dans le groupe traité. Aucun effet thérapeutique n'a été démontré sur les symptômes de l'asthme (HEDEROS C. A. et BERG A., 1996).

➤ Discussion

L'ensemble des études, bien que réalisées sur peu de sujets et selon des méthodes plus ou moins précises ici, semblent toutes confirmer le manque d'efficacité de l'huile d'onagre dans le traitement de l'asthme.

Pourtant, ses bienfaits dans l'atopie ont été démontrés dans l'eczéma. Pour HASSIG, cela peut être expliqué par le fait que les pouvoirs de l'huile d'onagre semblent être faussés, bloqués par les autres traitements administrés (anti-inflammatoires non stéroïdiens et stéroïdiens) (HASSIG A. *et al.*, 2000).

II.10.c) Syndrome de Raynaud

➤ Description

La maladie de Raynaud est un trouble de la circulation du sang dans les extrémités, comme les doigts, les orteils, et dans certains cas, le nez et les lobes d'oreilles (fourmillements, changements de couleur, douleurs, ...).

Le plus souvent, cette maladie se déclenche à la suite de l'exposition au froid ou d'un stress émotionnel.

Le phénomène physiologique à l'origine des symptômes s'appelle la vasoconstriction. Il y a maladie lorsque ce mécanisme de vasoconstriction se manifeste de manière excessive, au moindre stimulus. Cette maladie peut toucher symétriquement plus de deux doigts dans chaque main.

Il existe deux formes :

- La maladie de Raynaud de forme primaire n'a pas de cause identifiable. Il s'agit de la forme la plus fréquente, soit 90% des cas.

- La maladie de Raynaud secondaire ou syndrome de Raynaud se développe à la suite d'une autre maladie, de la prise de médicaments (dérivés d'ergot de sigle, β bloquants, ...) ou d'activités professionnelles (vibrations, dactylographie, ...). À titre d'exemple, le syndrome de Raynaud apparaît chez la majorité des personnes atteintes de sclérodermie.

Le risque est faible qu'une crise grave provoque la mort des tissus affectés, ce qu'on appelle la gangrène.

La maladie est caractérisée par une importante agrégation plaquettaire, une fibrinolyse diminuée, une diminution de la déformabilité des globules rouges, une augmentation de l'agrégation leucocytaire.

➤ Etudes cliniques

L'huile d'onagre, contenant les précurseurs des éicosanoïdes, semble pouvoir intervenir dans la régulation de la maladie. En effet, elle permet d'augmenter la synthèse des prostaglandines antiagrégantes, ...

Une seule étude est recensée. L'étude est lancée car le traitement du syndrome de Raynaud par l'injection de prostaglandines n'est pas réalisable (vie trop courte). Une approche alternative est de stimuler la propre production PGE₁ du corps par l'intermédiaire de l'administration de l'acide gras essentiel de précurseur. L'effet de 12 capsules/jour d'huile d'onagre (dosée à 540mg) sur les manifestations du syndrome de Raynaud est étudié. Dans un premier temps, 21 patients ont reçu pendant 2 semaines du placebo, ensuite 11 patients ont reçu des capsules d'huile d'onagre pendant 8 semaines (d'hiver) alors que 10 ont reçu des capsules de placebo. Le groupe de placebo éprouvé sensiblement plus d'attaques que le groupe traité par l'onagre. Les échelles d'évaluation visuelle appréciant la sévérité des attaques et la froideur des mains se sont améliorées dans le groupe traité. Aucun changement n'a été vu dans les deux groupes pour la température des mains et au niveau de la pléthysmographie de celles-ci (mesures des variations des volumes de sang). Les analyses de sang ont montré quelques effets antiplaquettaires de la drogue. En conclusion, les patients recevant l'huile d'onagre ont bénéficié de résultats symptomatiques. Ceci n'a été assorti cependant par une évaluation objective sur la fluidité du sang, bien qu'on ait observé des changements de comportement des prostanoides et des plaquettes dans le sang (BELCH J. J. *et al.*, 1985).

➤ Discussion

Bien que les résultats de cette étude soient favorables, d'autres publications seront nécessaires pour pouvoir juger de l'efficacité de l'huile d'onagre dans ce syndrome (nécessité d'un plus grand nombre de patients, sur une période plus longue, ...).

II.10.d) Hypertension artérielle

➤ Description

Elle est définie par un excès de pression (tension) du sang dans les artères. Cette pression est assurée par le cœur et est exprimée par deux chiffres. Elle est maximale lors de la contraction du cœur, ou systole (premier chiffre), et minimale lors du repos cardiaque, ou diastole (deuxième chiffre).

Une hypertension artérielle se caractérise par une pression maximale (systolique) supérieure ou égale à 16mm de Hg, ou une pression minimale (diastolique) supérieure ou égale à 9,5mm de Hg. Un traitement est instauré lorsque ces chiffres sont dépassés ou pour des tensions plus faibles chez certaines personnes présentant des facteurs de risque cardiovasculaire : hérédité, tabagisme, diabète, excès de cholestérol, ... Un traitement antihypertenseur permanent permet de limiter les dommages du cœur et des vaisseaux sanguins dus à l'hypertension artérielle

➤ Etudes cliniques

Une étude, menée sur des rats fait penser qu'une supplémentation alimentaire en huile d'onagre, qui contient une quantité importante d'acide γ -linoléique peut diminuer la tension artérielle. Le mécanisme est incertain, mais les effets sur la manipulation de sodium ont été en partie responsables du retard du développement de l'hypertension. En effet, le développement de l'hypertension chez des rats hypertendus a été retardé de façon significative avec l'huile d'onagre au bout de 24 semaines de traitement. La pression artérielle était plus faible. On note des changements au niveau du taux d'excrétion du sodium, du ratio au niveau urinaire Na^+/K^+ , de la concentration du sodium dans les érythrocytes, ... Les réponses de la tension artérielle à la noradrénaline et l'angiotensine II ont été renforcées avec l'huile d'onagre par rapport au groupe de contrôle. (SOMA M. *et al.*, 1985).

D'autres études ont approuvé ces conclusions. ENGER démontre que toutes les huiles riches en acide γ -linoléique (onagre, bourrache, pépins de raisins) possèdent une action antihypertensive. L'étude est réalisée sur des rats hypertendus pendant 7 semaines. L'effet antihypertenseur n'a pas été associé à l'accroissement de la réactivité de la tension artérielle à la noradrénaline ou l'angiotensine II. De plus, aucune différence n'a été constatée sur la réponse de la pression artérielle au blocage des canaux calciques. Ces résultats suggèrent que les huiles enrichies en acide γ -linoléique empêchent le développement de l'hypertension. L'abaissement de la pression artérielle ne serait pas lié à une réponse aux hormones ou aux mécanismes vasoconstricteurs du calcium intracellulaire (ENGLER M. M., 1993).

➤ Discussion

Un traitement par l'huile d'onagre, ne peut bien sûr, pas être envisagé. Cependant, ce complément alimentaire pourrait, si de nouvelles études sont faites, prouver une efficacité dans les troubles mineurs de la tension artérielle.

II) L'HUILE D'ONAGRE EN PRATIQUE

La recherche des bénéfices sur la santé de l'acide γ -linoléinique a récemment montré l'intérêt de l'huile d'onagre. Comme le lien entre nutrition et santé a été clairement établi, une attention particulière a été portée sur les acides gras, comme l'acide γ -linoléinique.

L'accroissement des utilisations commerciales de l'huile d'onagre reflète cet engouement. L'huile d'onagre est en effet utilisée dans l'industrie de la santé, de la nutrition, mais aussi dans l'industrie cosmétique et vétérinaire. Elle pourrait aussi être prochainement utilisée dans l'alimentation.

La réglementation de l'huile d'onagre est propre à chaque pays. En France, elle est considérée comme un complément alimentaire et dépend donc de l'AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments).

II.1) LES DOSES UTILISEES

Les dosages sont différents selon les indications.

De faibles doses sont utilisées dans l'atopie et les mastalgies : environ 250 à 500mg d'acide γ -linoléinique par jour (soit 2,6 à 5,2g d'huile d'onagre par jour).

Des doses plus élevées sont administrées pour le diabète, l'alcoolisme, les troubles inflammatoires intestinaux, la polyarthrite rhumatoïde ou les troubles cardiovasculaires (hyperlipidémies ou hypertension artérielle) : 0,4 à 3g d'acide γ -linoléinique par jour (soit 4,2 à 21g d'huile d'onagre par jour). Dans la polyarthrite rhumatoïde, la dose utilisée au début du traitement est de 500 à 600mg d'acide γ -linoléinique.

L'huile d'onagre semble pouvoir être administrée sans problème sur long terme, c'est notamment le cas des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Il n'existe pas de surdosage connu (MILLS S. et BONE K., 2000).

Des doses élevées (5 à 10 mL/kg/j) administrées chez l'animal, n'ont pas montré de toxicité ou de carcinogénicité (EVERETT D. J., *et al.*, 1988).

II.2) LES EFFETS INDESIRABLES

Les effets recensés avec la prise d'huile d'onagre sont mineurs : nausées, remontées gastriques et ballonnements intestinaux.

Ces effets indésirables peuvent être minimisés par l'administration des capsules d'huile d'onagre avec de la nourriture, prendre la dose en plusieurs prises dans la journée et augmenter progressivement les doses (HUDSON T., 2000).

L'huile d'onagre est en effet bien tolérée, avec peu d'effets indésirables, comme le montrent les différentes études cliniques qui ont été faites sur son efficacité (MILLS S. et BONE K., 2000).

Un risque potentiel d'une accumulation d'arachidonate (dérivé énergétique de l'acide arachidonique) a été démontré après une utilisation à long terme de l'huile d'onagre dans le

traitement de la polyarthrite rhumatoïde. On note alors une augmentation des phospholipides du sérum plasmatique. L'accumulation d'arachidonates dans les tissus semble promouvoir les réactions inflammatoires, les thromboses, une faiblesse immunitaire (PHINNEY S., 1994).

L'huile d'onagre, présentant peu d'effets indésirables et d'origine naturelle, est donc logiquement appréciée des patients. Elle semble une bonne alternative aux traitements potentiellement toxiques, lorsque cela est possible.

II.3) LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Des cas d'épilepsies sur des patients traités à la phénothiazine ont été rapportés dans l'utilisation de l'huile d'onagre pour la schizophrénie (VADDADI K. S., 1981). En effet des épisodes épileptiques ont bien été enregistrés, mais leur lien avec l'huile d'onagre n'a pas été établi. D'autres crises d'épilepsie ont été recensées chez des patients schizophréniques ne prenant pas d'huile d'onagre. De plus, il est difficile de différencier la schizophrénie de l'épilepsie du lobe temporal au niveau clinique.

La prise d'onagre chez les patients atteints d'épilepsie est donc déconseillée dans la plupart des pays (MILLS S. et BONE K., 2000).

II.4) LES CONTRE-INDICATIONS

L'huile d'onagre doit être utilisée avec précaution chez les personnes souffrantes d'épilepsie, en particulier celles traitées par phénothiazines (voir « INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES »).

Il semble, par contre, que les bénéfices reconnus des $\omega 3$ permettent de recommander la consommation d'huile d'onagre à la femme enceinte et allaitante (GALLAGHER S., 2004).

II.5) LES SPECIALITES PHARMACEUTIQUES A BASE D'HUILE D'ONAGRE

On peut se procurer de l'huile d'onagre en vente libre dans les pharmacies ou dans les magasins de produits naturels, ainsi que sur internet et dans les grands supermarchés.

On dénombre de nombreuses spécialités contenant de l'huile d'onagre en France.

Selon le répartiteur en officine OCP, on compte plus de 200 références commercialisées en officine. Il ne faut pas oublier de rajouter à cette liste, les articles vendus dans les boutiques biologiques, cosmétiques, grandes surfaces,... et qui contiennent également de l'huile d'onagre (www.point.ocp.fr).

II.5.a) Les compléments alimentaires

Ils sont destinés à différents domaines d'utilisation :

-Le confort féminin (environ 20 références). Ex : DIOMEGA[®] de DIOTER, GLA[®] de SYNERGIA, NEP HUILE D'ONAGRE[®] de NEPENTHES, OSMONAGRE[®] de MOTIMA, PHYSIOMANCE HUILE D'ONAGRE[®] de THERASCIENCE, ...

-La préparation solaire (environ 15 références). Ex : AUTOBRONZ 3C[®] de FORTE PHARMA, BERGASOL CAPSULE SOLAIRE INTENSIVE[®] de PHARMYGIENE, ...

-L'entretien, la nutrition de la peau (environ 30 références). Ex : ANTIAGE GLOBALE[®] de CAUDALIE, IKLEN PYCNOGENOL[®] de MERCK, LERO DERM[®] de LERO, ANTI-AGE SP[®] de LIERAC, gamme NATESSANCE[®] de LEA VITAL, PERLES DE PEAU[®] de ARKOPHARMA, PRANAROM ONAGRE[®] de PRANAROM-NATESENCE, ...

-Les troubles des phanères (cheveux, ongles) (environ 7 références). Ex : ANACAPS[®] de DUCRAY, CAPIFAM[®] de VITASSENTIEL, gamme PHYTOPHANERES[®] de PHYTOSOLBA, ...

-Les troubles du syndrome prémenstruel (environ 6 références). Ex : CYCALM[®] de PHYSICIENNE, DYSMENORM[®] de ALKIMSON, ...

-Les troubles de la ménopause (environ 8 références). Ex : AZINC MENOPAUSE[®] de ARKOPHARMA, MENOCONTROL[®] de FORTE PHARMA, ...

-Les troubles oculaires (environ 3 références). Ex : DIOPTEC[®] et TRIOPTEC[®] de DERGAM, NATUROPHTA MACULA[®] de HORUS PHARMA, ...

-La reminéralisation osseuse (environ 2 références). Ex : BI OSTEO CAPITAL OSSEUX[®] de SYNERGIA, ...

-L'accompagnement de la grossesse (1 référence). Ex : GESTARELLE G de IPRAD SANTE.

-La prévention des risques cardio-vasculaires (environ 4 références). Ex : CHOLESTOPRANE[®] de ITM VITAL SANTE, OBP[®] de ORTHONAT, ...

Des spécialités ne donnent aucune indication précise. Il s'agit simplement de capsules d'onagre. La plupart ne contiennent comme additif que de la vitamine E (qui sert d'anti-oxydant). L'OCP en dénombre environ 10 articles. Ex : ONAGRE ARKOGELULES[®] de ARKOPHARMA, EFFI ONAGRE 600 ou 900[®] de DERGAM, HUILE D'ONAGRE ELUSANES[®] de PLANTES ET MEDECINES, HUILE D'ONAGRE[®] des 3 CHENES, HUILE D'ONAGRE[®] de OLIGOSANTE, ONEGYL[®] de BOIRON-DOLISOS, PHYTESCENS ENOTHERA[®] de DERPHA, ONAGRE SANTE VERTE[®] de NATURAL DISTRIBUTION, ...

Il existe aussi des conditionnements en vrac (flacon d'huile d'onagre). Par exemple la COOPER (Cooperative Française Pharmaceutique) délivre de l'huile d'onagre en flacon de 60mL. Les graines proviennent de Nouvelle-Zélande et l'huile est extraite en Allemagne. L'huile est conforme à la monographie de la Pharmacopée Européenne de l'huile d'onagre raffinée. (ANNEXE 13).

En France, les compléments alimentaires, comme ceux d'huile d'onagre, suivent la loi du 20 Mars 2006 relative aux compléments alimentaires (Décret n° 2006/352) pour la composition, l'étiquetage, la déclaration et la demande d'autorisation d'emploi (www.legifrance.gouv.fr).

II.5.b) Les aliments diététiques destinés à des fins médicales

Deux spécialités, le REABILAN[®] et le REABILAN HN[®], distribués par NESTLE CLINIQUE NUTRITION, servent à la nutrition entérale (apport de nutriments dans le tube digestif par l'intermédiaire d'une sonde, de façon à couvrir les besoins nutritionnels quotidiens ou à lutter contre une dénutrition). Il s'agit de nutriments entéraux semi-élémentaires (petits peptides, glucides, lipides). Ils sont fréquemment administrés par pompes, sur de longues durées.

On retrouve aussi de l'huile d'onagre dans des laits spécifiques pour nourrissons prématurés : MILUPA PREMA[®] et PRE MILUMEL[®] de chez MILUPA. Ces aliments artificiels sont destinés à couvrir les besoins de croissance en respectant les limites métaboliques des nouveau-nés prématurés et/ou de petit poids.

II.5.c) Les cosmétiques

L'huile d'onagre peut être utilisée en dermocosmétique sous forme de base (excipient) ou en tant qu'actif.

On compte un nombre considérable de références en dermocosmétique à base d'huile d'onagre :

-Produits de soins. Différentes formes galéniques sont utilisées : crèmes, émulsions, huiles, laits, lotions, ... Ces produits sont destinés au visage, au corps, mais on retrouve aussi des produits à base d'onagre pour les lèvres (Ex : LABIAROM GEL LABIAL[®] de PRANAROM,...) ou les mains. Ils possèdent des propriétés nourrissantes, relipidantes, émoullientes, réparatrices, ... (environ 40 références selon l'OCP, Ex : gamme APOLIA[®], SOIN D'AROME A LA ROSE[®] de DARPHIN, gamme ONAGRINE[®] de EUCERIN, HYDRA EXCEL[®] et gamme XERAMANCE[®] de LUTSINE, gamme I-SENS[®] de AROMA THERA, PSODERMA[®] de FERRIER, LAIT HYDRATANT PIED ET JAMBE[®] de SCHOLL, TRIKERA[®] de AVENE, gamme ROSE MUSQUEE[®] de WELEDA, ...). Les crèmes anti-âge sont également nombreuses (environ 22 références, Ex : DERMATURE SERUM LIFT[®] de EFFICARE, MENOLIFT[®] de PHYSCIENCE, CREME ANTI-AGE[®] de SANOFLORE, ...). On remarque la présence de l'huile d'onagre aussi dans des préparations locales anti-vergetures (environ 3 références, Ex : ONAGRINE BIO KP[®] de EUCERIN,...), anti-tâches (environ 2 références), de protection solaire (environ 2 références, Ex : HUILE SOLAIRE[®] de DAUGET,...), et même dans des préparations de préventions des crevasses du mamelon de la femme allaitante (environ 2 références, Ex : FEMINAISSANCE SOIN DU MAMELON[®] de PRANAROM).

-Produits d'hygiène. On recense une référence de shampoing à base d'huile d'onagre (PS 98 ADVANCED[®] de ARLOR), et plusieurs savons/gels nettoyants/huiles de bain (environ 8 références, Ex gamme EXOMEGA ADERMA[®] de DUCRAY, SAVON SURGRAS EXTRADOUX[®] de NUXE, ...).

-Produits de maquillage. Il existe, toujours selon l'inventaire OCP, un vernis contenant de l'huile d'onagre (BIOVISOL[®] de BIOES).

II.5.d) Les produits vétérinaires

PHYTEA VETERINAIRE produit un complément alimentaire, destiné à améliorer les troubles articulaires des chiens, à base d'onagre (VETHEO ARTICULATIONS[®]).

Chez CLEMENT THEKAN, il s'agit d'un shampoing à base d'onagre pour les animaux (SHAMPOOING BEAUTE A L'HUILE D'ONAGRE[®]).

CONCLUSION

Comme nous avons pu le constater, l'huile d'onagre a largement montré des intérêts thérapeutiques. Elle suscite donc toujours des investigations scientifiques. Cependant, des utilisations restent très controversées et nécessitent des études plus rigoureuses afin de définir ses réelles applications.

Parallèlement à toutes les expérimentations de l'huile d'onagre, que nous avons pu étudier ici, certaines équipes la préconisent dans des domaines demeurant encore insuffisamment explorés.

C'est ainsi que de nouvelles voies de recherche ont abouti à explorer l'efficacité de cette huile dans les symptômes du VIH (Virus de l'Immunodéficience Humain) car elle semble intervenir dans plusieurs aspects cliniques de la maladie.

Des travaux sont aussi en cours pour certains problèmes rénaux tels que la tolérance aux greffes rénales.

L'huile d'onagre, bien que connue depuis des centaines d'années, constitue donc une nouvelle acquisition en pharmacognosie dont il faudra suivre le développement.

Ses effets dans le traitement de multiples maladies renforcent les convictions, aujourd'hui indéniables, de la force de la nutrition en thérapeutique.

Les acides gras polyinsaturés oméga 3, tels que l'acide éicosapentaénoïque et docosahexaénoïque, sont encore plus prometteurs. Ils représentent une part importante des recherches en cours dans de nombreux domaines.

ANNEXES



ANNEXE 1 : Planche « Enothère commune » dans « La flore et la pomone françaises : histoire et figure en couleur, des fleurs et des fruits de France ou naturalisés sur le sol français ».de Jean-Henri Jaume Saint Hilaire en 1830 (www.meemelink.com).

HABITE; l'Amérique méridionale.

USAGES. Les fleurs des Enothères peuvent contribuer à l'ornement des jardins, surtout dans l'arrière-saison, lorsque les fleurs deviennent rares. Elles ont beaucoup d'éclat.

CULTURE. Elles demandent peu de soins, et lorsqu'on les a obtenues, elles se multiplient d'elles-mêmes souvent plus qu'on ne voudrait. Une terre fraîche et douce leur convient parfaitement; celles qui se sont naturalisées en France se trouvent dans les prés et les pâturages, rarement sur les hauteurs.

EXPLICATION DES PLANCHES.

Enothère commune. 1. calice, étamines et pistil. 2. capsule entière. 3. *idem*, grossie et coupée transversalement.

Enothère à feuilles de saule. 1. calice, étamines et pistil. 2. capsule entière. 3. *idem*, coupée transversalement. 4. graines. 5. feuille du milieu de la tige.

Enothère tardive. 1. calice, étamines et pistil. 2. capsule entière.

Enothère odorante. 1. calice, étamines et pistil. 2. capsule entière. 3. *idem*, coupée transversalement. 4. graines.

Enothère tuberculeuse. 1. fleur entière ouverte.

Enothère noctiflore. 1. calice, étamines et pistil. 2. capsule entière. 3. *idem*, grossie et coupée transversalement.

Enothère acaule. 1. calice ouvert, étamines et pistil.

Enothère pourpre. 1. calice, étamines et pistil. 2. capsule entière. 3. *idem*, coupée transversalement. 4. graines.

Enothère élégante. 1. calice, quatre étamines et pistil. 2. pétale détaché avec une étamine à sa base. 3. capsule entière. 4. *idem*, grossie et coupée transversalement. 5. graines.

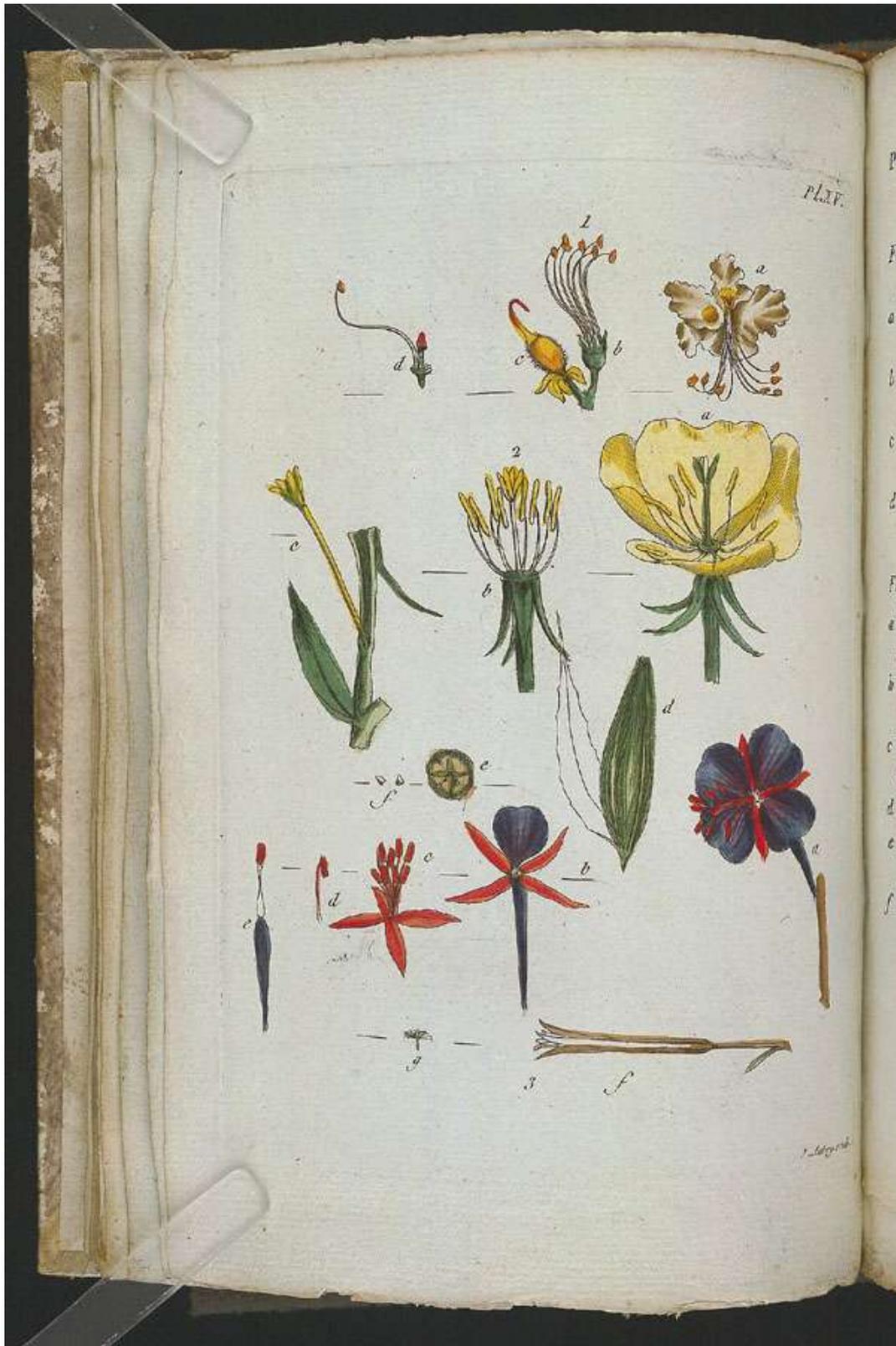
Enothère rose. 1. calice, étamines et pistil. 2. capsule entière. 3. *idem*, coupée transversalement. 4. graines.



ANNEXE 2 : Explication de la planche « Enothère commune » dans « La flore et la pomone françaises : histoire et figure en couleur, des fleurs et des fruits de France ou naturalisés sur le sol français » de Jean-Henri Jaume Saint Hilaire en 1830 (www.meemelink.com).



ANNEXE 3 : Dessin d'*Oenothera biennis* dans « English botany or coloured figures of British plants » de James Edward Smith en 1836 (www.meemelink.com).



ANNEXE 4 : Planche de Jean-Jacques Rousseau dans « Recueil de plantes coloriées pour servir à l'intelligence des lettres élémentaires sur la botanique » en 1789 (ROUSSEAU J.J., 1789).

PLANCHE XV. LETTRE XIX.

HEPTANDRIE.

Fig. 1. Le marronnier d'Inde, *aesculus hippocastanum*.

- a la corolle de cinq pétales, et les sept étamines réfléchies.
- b le calice monophyle échancré en cinq parties.
- c le fruit avant sa maturité terminé par le style.
- d une seule étamine.

OCTANDRIE.

Fig. 2. L'herbe aux ânes, *cenothera biennis*.

- a la fleur composée d'un calice de quatre pièces et d'une corolle de quatre pétales.
- b les huit étamines, le pistil et le calice rabattu.
- c le pistil composé d'un style filiforme et d'un stigmate quadrifide.
- d la capsule.
- e la section de la capsule où l'on voit les quatre cellules.
- f les semences ou graines.

ANNEXE 5 : Planche de Jean-Jacques Rousseau dans « Recueil de plantes coloriées pour servir à l'intelligence des lettres élémentaires sur la botanique » en 1789 (ROUSSEAU J.J., 1789).

En MJ/j (kcal/j)	AGS	AGMI	18:2 n-6	18:3 n-3	AGPI- LC**	Dont DHA*	Total
Homme adulte 9,2 (2200)	19,5 g/j % AET 8	49 20	10 4,0	2 0,8	0,5 0,20	0,12 0,05	81 33
Femme adulte 7,5 (1800)	16 g/j % AET 8	40 20	8 4,0	1,6 0,8	0,40 0,2	0,10 0,05	66,0 33
Femme enceinte 8,6 (2050)	18 g/j % AET 8	45,5 20	10 4,4	2,0 0,9	1 0,4	0,25 0,1	76,5 33,7
Femme allaitante 9,4 (2250)	20 g/j % AET 8	50 20	11 4,4	2,2 0,9	1 0,4	0,25 0,1	84,2 33,7
Sujet âgé 7,1 (1700)	15 g/j % AET 8	38 20	7,5 4,4	1,5 0,9	0,40 0,4	0,10 0,1	62,5 33,7

*DHA : acide docosahexaénoïque (C 22:6 n-3)

** AGPI-LC : acides gras à longue chaîne de la famille des oméga 6 et des oméga 3

NB : ces valeurs sont établies sur la base de l'apport énergétique total (AET) de la ration journalière des différentes populations mentionnées dans le tableau, d'un apport énergétique d'origine lipidique de 33 % de l'AET et d'un rapport 18:2 n-6 / 18:3 n-3 égal à 5.

ANNEXE 6 : Tableau synthétique des apports conseillés en acides gras chez l'adulte. Les valeurs sont établies sur la base de l'apport énergétique totale de la ration journalière, d'un apport énergétique lipidique de 33% de l'apport énergétique totale et d'un rapport 18:2,n-6/18:3,n-3 égal à 5 (FAO/WHO, 1977).

Légende :

AGS : acides gras saturés.

AGMI : acides gras monoinsaturés.

AGPI-LC : acides gras à longue chaîne ($\omega 3$ et $\omega 6$).

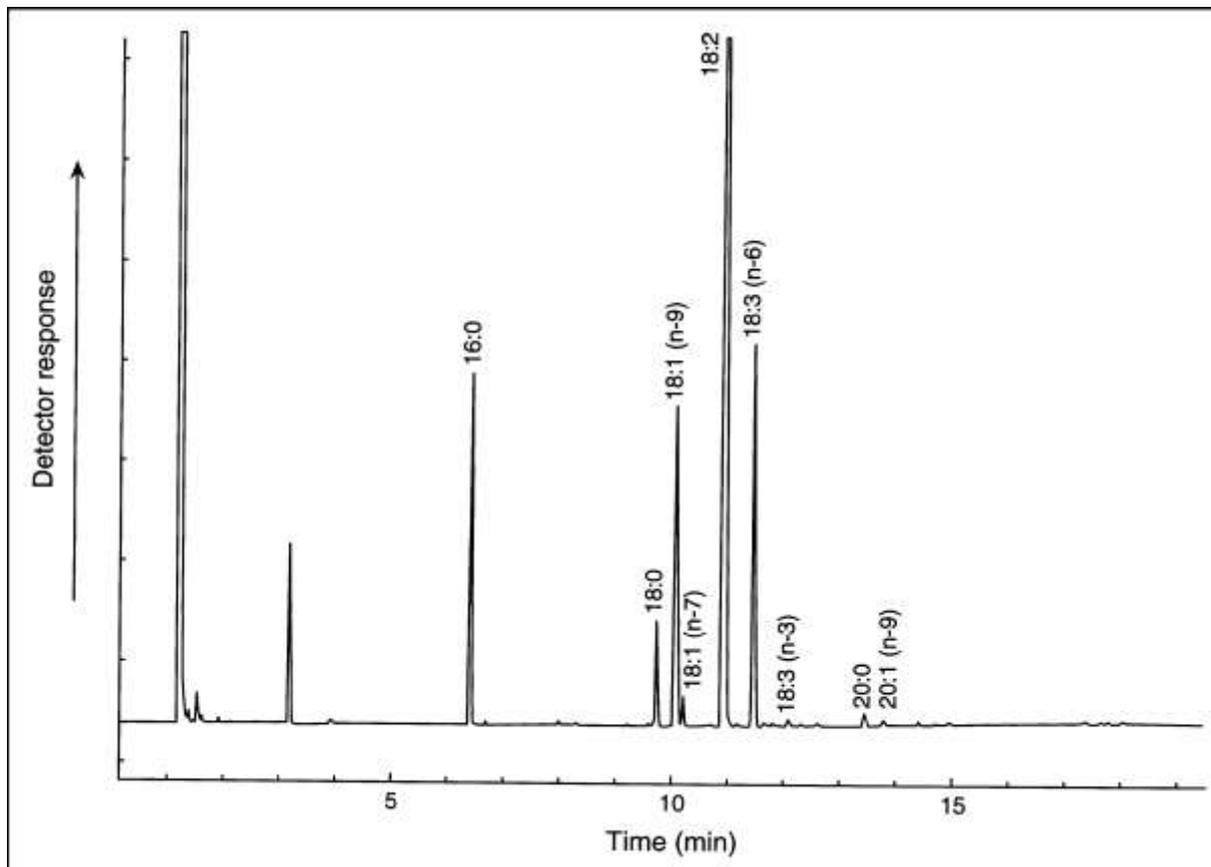
DHA : acide docosahéxaénoïque.

18:2, n-6 : acide linoléique.

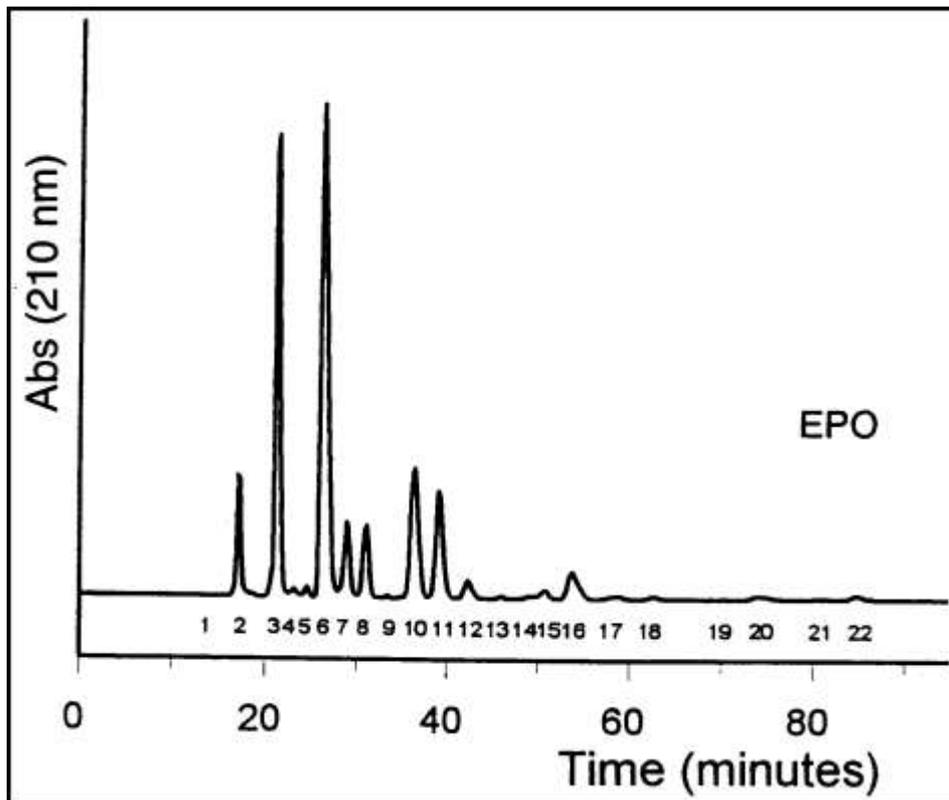
18:3, n-3 : acide alpha-linolénique.

Famille d'acides gras	Acides gras	Rôle physiologique	Distribution dans les tissus	Sources alimentaires
N-3	<p>18:3 n-3 Acide α-linoléique*</p> <p>↓ $\Delta 6$ Désaturase inhibée par un excès d'acide linoléique</p> <p>18:4 n-3</p> <p>↓ Elongase</p> <p>20:4 n-3</p> <p>↓ $\Delta 5$ Désaturase</p> <p>20:5 n-3 Acide eicosapentaénoïque</p> <p>↓ Elongase</p> <p>22:5 n-3</p> <p>↓ $\Delta 4$ Désaturase</p> <p>22:6 n-3 Acide docosahexaénoïque</p>	<p>Synthèse de prostaglandines, de thromboxane (proagrégant) de prostacycline (antiagrégante)</p> <p>Triglycéridémie</p> <p>Risque de thrombose</p> <p>Incidence des maladies cardiovasculaires</p> <p>Action certaine chez l'homme</p> <p>Incidence des maladies cardiovasculaires</p>	<p>Constituant mineur des tissus</p> <p>Constituant mineur des tissus</p> <p>Constituant majeur des phospholipides des membranes des photorécepteurs de la rétine, de la substance grise cérébrale, et du sperme.</p>	<p>Certains huiles végétales (soja, colza, noix) légumes à feuilles.</p> <p>Poissons, crustacés.</p> <p>Poissons, crustacés.</p>
N-6	<p>18:2 n-6 Acide linoléique*</p> <p>↓ $\Delta 6$ Désaturase inhibée par insuffisance hépatique diabète, âge acide linoléique (effet compétitif)</p> <p>18:3 n-6 Acide γ-linoléique</p> <p>↓ Elongase</p> <p>20:3 n-6 Acide diho γ-linoléique</p> <p>↓ $\Delta 5$ Désaturase</p> <p>20:4 n-6 Acide Arachidonique</p>	<p>synthèse de leucotriènes (immunité cellulaire)</p> <p>Synthèse de prostaglandines</p> <p>Triglycéridémie Incidence</p> <p>Cholestérolémie des maladies</p> <p>Agrégation plaquettaire cardio-vasculaires</p> <p>Perméabilité des membranes</p> <p>Synthèse des leucotriènes</p> <p>Synthèse de prostaglandines, de thromboxane (proagrégant) de prostacycline (antiagrégante)</p>	<p>Constituant mineur des tissus</p> <p>Constituant majeur de la plupart des phospholipides de membranes.</p> <p>Constituant majeur de nombreux tissus, y compris la substance blanche et la myéline.</p>	<p>La plupart des huiles végétales (tournesol, maïs, arachide, soja, colza, pépins de raisin, noix).</p> <p>Huile de bourrache, d'onagre, de pépins de cassis.</p> <p>Vandes, foie, cerveau.</p>
N-9	<p>18:1 n-9 Acide oléique</p> <p>↓ $\Delta 6$ Désaturase</p> <p>18:2 n-9</p> <p>↓ Elongase</p> <p>20:2 n-9</p> <p>↓ $\Delta 5$ Désaturase</p> <p>20:3 n-9 Acide eicosatriénoïque</p>		<p>S'accumule dans les cas de déficience totale en acides gras essentiels.</p>	<p>Corps gras animaux et végétaux.</p> <p>Toutes les huiles et plus particulièrement l'huile d'olive.</p>

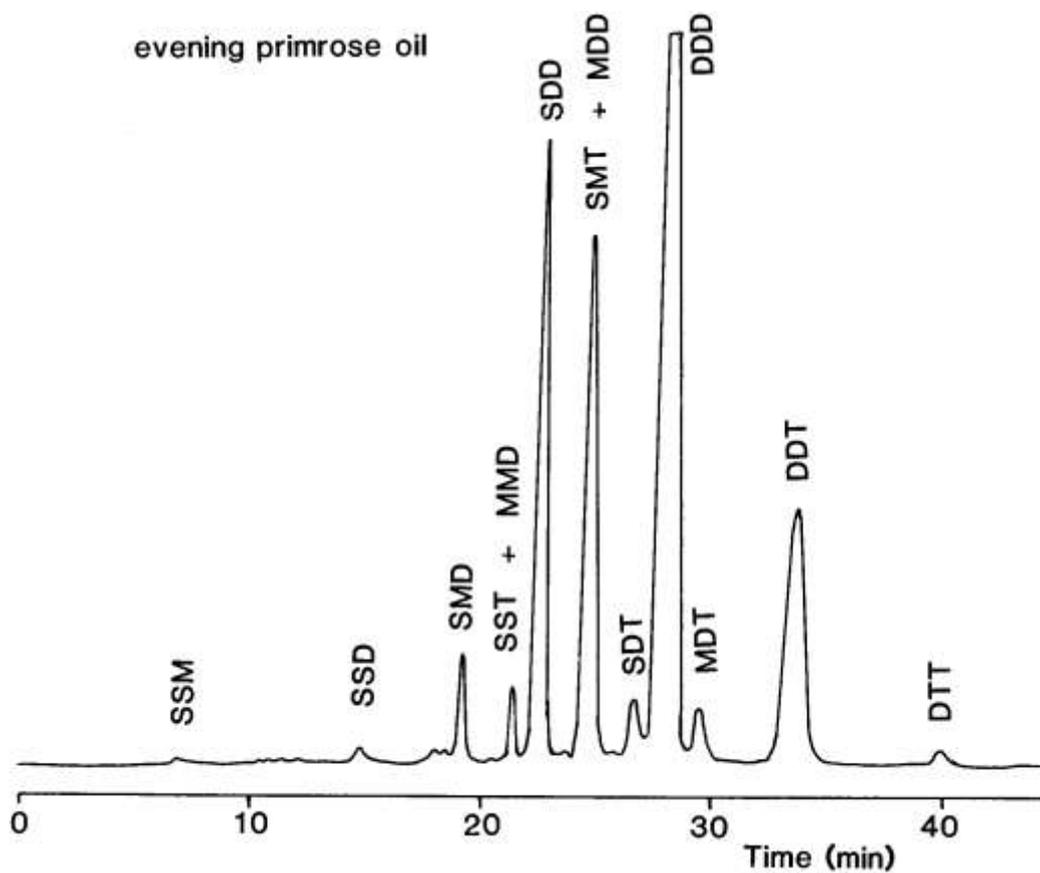
ANNEXE 7 : Résumé des principales caractéristiques des éicosanoïdes (HOUIS PAPIN I., 1993).



ANNEXE 8 : Séparation des esters méthyliques des acides gras de l'huile d'Oenothère biennale par chromatographie en phase gazeuse (CPG) (CHRISTIE W. W., 1999).



ANNEXE 9 : Séparation des triglycérides de l'huile d'*Oenothera biennis* par chromatographie à haute performance à phase inverse (CLHP à phase inverse) (REDDEN *et al.*, 1995.)



ANNEXE 10 : Séparation des triglycérides de l'huile d'onagre par une chromatographie en phase liquide haute performance (CLHP) couplée à une colonne d'ion argent (CHRISTIE W. W., 1991).

07/2006:2104

ONAGRE (HUILE D') RAFFINÉE**Oenotherae oleum raffinatum****DÉFINITION**

Huile grasse obtenue à partir de graines d'*Oenothera biennis* L. ou d'*Oenothera lamarckiana* L. par extraction et/ou pression suivie(s) d'un raffinage. Un antioxydant approprié peut être ajouté.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, jaune clair ou jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent, miscible à l'éther de pétrole (Eb : 40-60 °C).

Densité : environ 0,923.

Indice de réfraction : environ 1,478.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A.

A. Identification des huiles grasses par chromatographie sur couche mince (2.3.2).

Le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme type de l'huile d'onagre raffinée.

B. Composition en acides gras (voir Essai).

ESSAI

Indice d'acide (2.5.1) : au maximum 0,5. Si l'huile d'onagre raffinée est destinée à la préparation de formes pharmaceutiques administrées par voie parentérale : au maximum 0,3.

Indice de peroxyde (2.5.5, Procédé A) : au maximum 10,0. Si l'huile d'onagre raffinée est destinée à la préparation de formes pharmaceutiques administrées par voie parentérale : au maximum 5,0.

Inaponifiable (2.5.7) : au maximum 2,5 pour cent, déterminé sur 5,0 g d'huile d'onagre raffinée.

Impuretés à réaction alcaline (2.4.19). L'huile d'onagre raffinée satisfait à l'essai des impuretés à réaction alcaline dans les huiles grasses.

Composition en acides gras (2.4.22, Procédé A). Utilisez le mélange de substances d'étalonnage du tableau 2.4.22.3.

Composition du mélange des acides gras constitutifs de l'huile d'onagre raffinée :

- acides gras saturés de longueur de chaîne inférieure à C₁₈ : au maximum 0,3 pour cent,
- acide palmitique : 4,0 pour cent à 10,0 pour cent,
- acide stéarique : 1,0 pour cent à 4,0 pour cent,
- acide oléique : 5,0 pour cent à 12,0 pour cent,
- acide linoléique : 65,0 pour cent à 85,0 pour cent,
- acide gamma-linolénique (longueur de chaîne équivalente sur le macrogol 20 000 : 19,0) : 7,0 pour cent à 14,0 pour cent,
- acide alpha-linolénique : au maximum 0,5 pour cent.

Brassicastérol (2.4.23) : au maximum 0,3 pour cent dans la fraction stérolique de l'huile d'onagre raffinée.

Eau (2.5.32) : au maximum 0,1 pour cent, si l'huile d'onagre raffinée est destinée à la préparation de formes pharmaceutiques administrées par voie parentérale, déterminé sur 5,00 g.

CONSERVATION

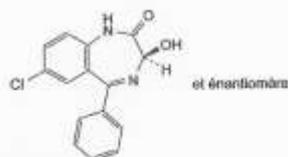
En récipient bien rempli, étanche, sous gaz inerte, à l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

- dans les cas appropriés, que l'huile convient à la préparation de formes pharmaceutiques administrées par voie parentérale,
- le nom et la concentration de tout antioxydant éventuellement ajouté.

07/2006:0778

OXAZÉPAM**Oxazepamum**C₁₅H₁₁ClN₂O₂M_r 286,7**DÉFINITION**

(3*RS*)-7-Chloro-3-hydroxy-5-phényl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépino-2-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).

Comparaison : oxazépam SCR.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (2.2.29). Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg d'oxazépam dans 25 ml d'un mélange à volumes égaux d'acétonitrile R et d'eau R, puis complétez à 50,0 ml avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 ml de solution à examiner et complétez à 100,0 ml avec un mélange à volumes égaux d'acétonitrile R et d'eau R. Prélevez 2,0 ml de cette solution et complétez à 10,0 ml avec un mélange à volumes égaux d'acétonitrile R et d'eau R.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon d'oxazépam pour identification des pics SCR (contenant les impuretés A, B, C, D et E) dans 1,0 ml de solution à examiner.

Colonne :

- dimensions : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

yellow colour is produced. After the colour has disappeared add *dilute sodium hydroxide solution R* dropwise. An intense blue colour is produced.

b) To 0.1 ml of a solution of the substance to be examined containing the equivalent of about 15 mg of tartaric acid per millilitre or to 0.1 ml of the prescribed solution add 0.1 ml of a 100 g/l solution of *potassium bromide R*, 0.1 ml of a 20 g/l solution of *resorcinol R* and 3 ml of *sulphuric acid R*. Heat on a water-bath for 5 min to 10 min. A dark-blue colour develops. Allow to cool and pour the solution into *water R*. The colour changes to red.

XANTHINES

To a few milligrams of the substance to be examined or the prescribed quantity add 0.1 ml of *strong hydrogen peroxide solution R* and 0.3 ml of *dilute hydrochloric acid R*. Heat to dryness on a water-bath until a yellowish-red residue is obtained. Add 0.1 ml of *dilute ammonia R2*. The colour of the residue changes to violet-red.

ZINC

Dissolve 0.1 g of the substance to be examined in 5 ml of *water R* or use 5 ml of the prescribed solution. Add 0.2 ml of *strong sodium hydroxide solution R*. A white precipitate is formed. Add a further 2 ml of *strong sodium hydroxide solution R*. The precipitate dissolves. Add 10 ml of *ammonium chloride solution R*. The solution remains clear. Add 0.1 ml of *sodium sulphide solution R*. A flocculent white precipitate is formed.

2.3.2. IDENTIFICATION OF FATTY OILS BY THIN-LAYER CHROMATOGRAPHY

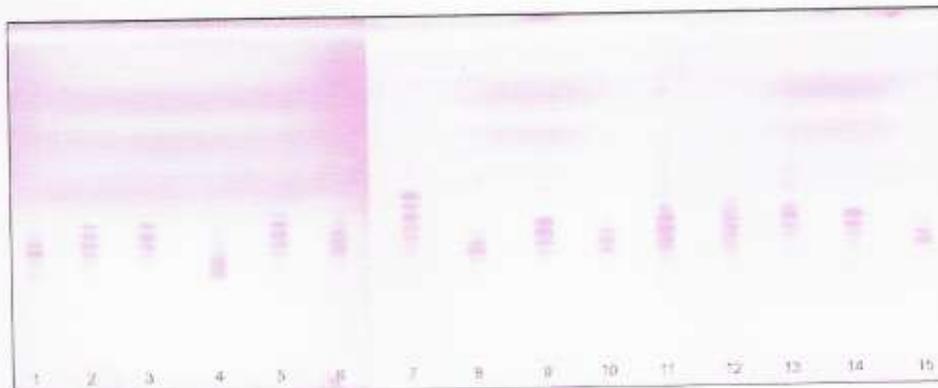
Examine by thin-layer chromatography (2.2.27), using as the coating substance a suitable octadecylsilyl silica gel for high performance thin-layer chromatography.

Test solution. Unless otherwise prescribed, dissolve about 20 mg (1 drop) of the fatty oil in 3 ml of *methylene chloride R*.

Reference solution. Dissolve about 20 mg (1 drop) of *maize oil R* in 3 ml of *methylene chloride R*.

Apply separately to the plate 1 µl of each solution. Develop twice over a path of 0.5 cm using *ether R*. Develop twice over a path of 8 cm using a mixture of 20 volumes of *methylene chloride R*, 40 volumes of *glacial acetic acid R* and 50 volumes of *acetone R*. Allow the plate to dry in air and spray with a 100 g/l solution of *phosphomolybdic acid R* in *alcohol R*. Heat the plate at 120 °C for about 3 min and examine in daylight.

The chromatogram obtained typically shows spots comparable to those in Figure 2.3.2-1.



- | | | |
|-----------------|------------------------------------|-----------------------------|
| 1. arachis oil | 6. rapeseed oil (erucic acid-free) | 11. wheat-germ oil |
| 2. sesame oil | 7. linseed oil | 12. borage oil |
| 3. maize oil | 8. olive oil | 13. evening primrose oil |
| 4. rapeseed oil | 9. sunflower oil | 14. safflower oil (type I) |
| 5. soyabean oil | 10. almond oil | 15. safflower oil (type II) |

Figure 2.3.2-1. - Chromatograms for the identification of fatty oils

ANNEXE 12 : Monographie de la Pharmacopée Européenne sur la méthode d'identification des acides gras par CCM (online.edqm.eu).



le 31/01/07
à 10:50:01
Page : 1

C E R T I F I C A T D ' A N A L Y S E

Article HUILE D'ONAGRE
Code Article 5004316

Lot 07010302
N° Analyse 130989
Monographie 601
Date de Réception 22/01/07

Version 4
Réf. 2 Monographie
Date de Libération 31/01/07
CPP

TESTS

SPECIFICATIONS

RESULTATS

CARACTERES

Mini. Maxi. Unité

HUILE JAUNE-VERDATRE, D'ODOUR FAIBLE

CONFORME

IDENTIFICATION

IDENTIFICATION PAR CONTENANT POSITIVE

IDENTIFICATION SUR ECHANTILLON POSITIVE

MOYEN

BSSAI

DENSITE RELATIVE 0,920 0,930

INDICE D'ACIDE 0,0 5,0

INDICE DE PEROXYDE 0 12

INDICE DE SAPONIFICATION 185 200

INDICE D'IODE 145 160

0,927

1,3

8

190

155

DECISION : PRODUIT ACCEPTE

CE CERTIFICAT N'EST PAS SIGNE CAR IL EST EMIS INFORMATIQUEMENT.

THIS CERTIFICATE HAS BEEN PRODUCED ELECTRONICALLY AND BEARS NO SIGNATURE.

DIRECTION QUALITE

ANNEXE 13 : Certificat d'analyse d'un flacon d'huile d'onagre de la COOPER (comm.pers).

BIBLIOGRAPHIE

AFSSA, 2005, Rapport « Risques et bénéfices pour la santé des acides gras TRANS apportés par les aliments. Recommandations »

AOCS, 1999, Official Method, American Oil Chemists' Society, « Official Methods and recommended practices », 5th Ed., A. Firestone Ed., Champaign.

ACOG, 1995, « Premenstrual syndrome (ACOG committee opinion) », *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, **50**, p.80-84

ADER D.N., SOUTH-PAUL J., ADERA T., DEUSTER P.A., 2001, « Cyclical mastalgia: prevalence and associated health and behavioral factors », *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.*, **22**, p.71-76

ADER D.N., SHRIVER C.D., BROWNE M.W., 1999, « Cyclical mastalgia: premenstrual syndrome or recurrent pain disorder? », *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.*, **20**, p.198-202

AL-SHABANAH O.A., 1997, « Effect of evening primrose oil on gastric ulceration and secretion induced by various ulcerogenic and necrotizing agents in rats », *Food and Chemical Toxicology*, **35**, p.769-775

AMAN M.G., MITCHELL E.A., TURBOTT S.H., 1987, « The effects of essential fatty acid supplementation by Efamol in hyperactive children », *J. Abnorm. Child. Psychol.*, **1**, p.75-90

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1996, « DSM-IV, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux », Traduction française, Paris, Ed. Masson, p.1056

APG II, 2003, *Botanical Journal of Linnean Society*, **141**, p.399-436

ARAGONA P., BUCOLO C., SPINELLA R., GIUFFRIDA S., FERRERI G., 2005, « Systematic $\omega 6$ essential fatty acid treatment and PGE₁ tear content in Sjögren's syndrome patients », *Investigate Ophthalmology and Visual Science*, **46(12)**, p.4474-4479

ARIMURA T., KOJIMA-YUASA A., KENNEDY D. O., MATSUI-YUASA I., 2004, « Reactive oxygen species-independent G1 arrest induced by evening primrose extract in Ehrlich ascites tumor cells », *Cancer Lett.*, **207(1)**, p.19-25

ARIMURA T., KOJIMA-YUASA A., WATANABE S., SUZUKI M. *et al.*, 2003, « Role of intracellular reactive oxygen species and mitochondrial dysfunction in evening primrose extract-induced apoptosis in Ehrlich ascites tumor cells », *Chem. Biol. Interact.*, **145(3)**, p.337-347

ARISAKA M., ARISAKA O., YAMASHIRO Y., 1991, « Fatty acid and prostaglandin metabolism in children with diabetes mellitus. The effect of evening primrose oil supplementation on serum fatty acid and plasma prostaglandin levels », *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.*, **43(3)**, p.197-201

ARNOLD L.E., KLEYKAMP D., VOTOLATO N.A., TAYLOR W., KONTRAS S., TOBIN K., 1989, « γ -linolenic acid for attention-deficit hyperactivity disorder: placebo-controlled comparison to D-amphetamine », *Biol. Psychiatry.*, **25(2)**, p.222-228

ARNOLD L.E., PINKHAM S. M., VOTOLATO N.A., 2000, « Does zinc moderate essential fatty acid and amphetamine treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder? », *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.*, **10(2)**, p.111-117

ARTAUD J., 1992, « Identification d'huiles riches en acide γ -linoléique », *Ann. Fals. Exp. Chim.*, **85**, p.231-240

BAIRACLI-LEVY J., 1973, « Herbal handbook for farm and stable », Faber and Faber, Londres

BASSEY E.J., LITTLEWOOD J.J., ROTHWELL M.C., PYE D.W., 2000, « Lack of effect of supplementation with essential fatty acids on bone mineral density in healthy pre- and postmenopausal women: two randomized controlled trials of Efamol v. calcium alone », *Br. J. Nutr.*, **83(6)**, p.629-635

BELCH J.J., ANSELL D., MADHOK R., O'DOWD A., STURROCK R.D., 1988, « Effects of altering dietary essential fatty acids on requirements for non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis: a double blind placebo controlled study », *Ann. Rheum. Dis.*, **47(2)**, p.96-104

BELCH J.J. et HILL A., 2000, « Evening primrose oil and borage oil in rheumatologic conditions », *Am. J. Clin. Nutr.*, **suppl 71**, p.352-356

BELCH J.J., SHAW B., O'DOXD A., SANIABADI A., LEIBERMAN P., STURROCK R. D., FORBES C.D., 1985, « Evening primrose oil (Efamol) in the treatment of Raynaud's phenomenon: a double blind study », *Thromb. Haemost.*, **54(2)**, p.490-494

BELIEU R.M., 1994, « Mastodynia », *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.*, **21(3)**, p.461-477

BERBIS P., HESSE S., PRIVAT Y., 1990, « Essential fatty acids and the skin », **22(6)**, p.225-231

BERTH-JONES J. et GRAHAM-BROWN R.A., 1993, « Placebo-controlled trial of essential fatty acid supplementation in atopic dermatitis », *The Lancet*, **341(8860)**, p.1557-1560

BIAGI P.L., BORDONI A., MASI M., RICCI G., FANELLI C., PATRIZI A., CECCOLINI E., 1988, « A long-term study on the use of evening primrose oil (Efamol) in atopic children », *Drugs Exp. Clin. Res.*, **14(4)**, p.285-290

BLOND J-P., LEMARCHAL P., SPIELMANN D., 1981, « Désaturation comparée des acides linoléiques et di-homo- γ -linoléique par des homogénats de foie humain *in vitro* », *C.R. Acad. Sc. Paris*, **292(16)**, p.911-914

BLOOMERS J., DE LANGE-DE KLERK E., KUILK J., BEZEMER P., MEIJER S., 2002, « Evening primrose oil and fish oil for severe chronic mastalgia: a randomized, double-blind, controlled trial », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **187**, p.1389-1394

- BOOYENS J., ENGELBRECHT P., LE ROUX C.C. *et al.*, 1984, « Some effects of the essential fatty acids linoleic acid and α -linolenic acid and of their metabolites γ -linolenic acid, arachidonic acid, eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, and of prostaglandins A1 and E1 on the proliferation of human osteogenic sarcoma cells in culture », *Prostaglandins Leukot. Med.*, **15(1)**, p.15-33
- BRAMFORD J.T., GIBSON R.W., RENIER C.M., 1985, « Atopic eczema unresponsive to evening primrose oil (linoleic and γ -linolenic acids) », *J. Am. Acad. Dermatol.*, **13(6)**, p.959-965
- BRZESKI M., MADHOK R., CAPELL H.A., 1991, « Evening primrose oil in patients with rheumatoid arthritis and side-effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs », *Br. J. Rheumatol.*, **30(5)**, p.370-372
- BUDEIRI D., LI WAN PO A., DORNAN J.C., 1996, « Is evening primrose oil of value in the treatment of premenstrual syndrome? », *Controlled Clin. Trials*, **17**, p.60-68
- CANVIN D.T., 1965, « The effect of temperature on the oil content and fatty acid composition of the oils from several oil seed crops », *Can. J. Bot.*, **43**, p.63-69
- CASPER R.F. et YEN S.S., 1985, « Neuroendocrinology of menopausal flushes: an hypothesis of flush mechanism », *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, **22**, p.293-312
- CHARDIGNY J.M. et MALPUECH-BRUGERE C., 2007, « Acides gras Trans et conjugués : origine et effets nutritionnels », *Nutrition clinique et métabolique*, **21**, p.46-51
- CHENOY R., HUSSAIN S., TAYOB Y., O'BRIEN P.M., MOSS M.Y., MORSE P.F., 1994, « Effect of oral γ -linolenic acid from evening primrose oil on menopausal flushing », *BMJ*, **308**, p.501-503
- CHEUNG K.L., 1999, « Management of cyclical mastalgia in oriental women: pioneer experience of using γ -linolenic acid in Asia », *Aust. N. Z. J. Surg.*, **69(7)**, p.492-494
- CHRISTIE W.W., 1982, « Lipid Analysis », 2nd Ed., Pergamon Press, Oxford, p.207
- CHRISTIE W.W., 1989, « Gas Chromatography and Lipids », Oily Press, Dundee, p.307-444
- CLAASEN N., POTGIETER H.C., SEPPA M., VERMAAK W.J. *et al.*, 1997, « Combination of evening primrose oil and fish oil influence bone resorption and bone calcium content », *Bone*, **16(4)**, p.385-392
- CLELAND R.E., 1925, « Meiosis in the pollen mother cells of *Oenothera biennis* et *Oenothera biennis sulfurea* », *Genetics*, **11(2)**, p.127-162
- CORBETT R., MENEZ J-F., FLOCH H.H., LEONARD B.E., 1991, « The effects of chronic ethanol administration on rat liver and erythrocyte lipid composition: modulatory role of evening primrose oil », *Alcohol Alcohol.*, **26(4)**, p.459-464
- COUPLAN F. et STYNET E., 1994, « Guide des plantes sauvages comestibles et toxiques », Ed. Delachaux et Niestlé, Paris, p.111

- COUPLAN F., 2001, « Album des plantes et des fleurs », Ed. Delachaux et Niestlé, Paris
- COURT W.A., HENDEL J.G., POCS R., 1993, « Determination of the fatty acids and oil content of evening primrose (*Oenothera biennis* L.) », *Food Res. Int.*, **26**, p.181-186
- CRAWFORD M.A., BUDOWSKI P., HASSAM A.G., 1979, « Dietary management in multiple sclerosis », *Proceedings of the nutrition society*, **38**, p.373-389
- CUNNANE S.C., HUANG Y.S., MANKU M.S., HORROBIN D., 1986, « Influence of different dietary fatty acid sources on erythrocyte lipids and plasma and liver essential fatty acids in hamsters fed ethanol », *Ann. Nutr. Metab.*, **30(2)**, p.81-86
- CUNNANE S.C., MANKU M.S., HORROBIN D., 1985, « Abnormal essential fatty acid composition of tissue lipids in genetically diabetic mice is partially corrected by dietary linoleic and γ -linolenic acids », *Br. J. Nutr.*, **53(3)**, p.449-458
- DASGUPTA S. et BHATTACHARYYA D.K., 2007, « Dietary effect of γ -linolenic acid on the lipid profile of rat fed erucic acid rich oil », *J. Oleo. Sci.*, **56(11)**, p.569-577
- DE LA CRUZ J-P., QUINTERO L., GALVEZ J., VILLALOBOS M.A., SANCHEZ DE LA CUESTA F., 1999, « Antioxidant potential of evening primrose oil administration in hyperlipemic rabbits », *Life Sci.*, **65(5)**, p.543-555
- DIETRICH W., WAGNER W.L., RAVEN P.H., 1997, « Systematics of *Oenothera* section *Oenothera* subsection *Oenothera* (*Onagraceae*) », *Syst. Bot. Monogr.*, **50**, p.1233-234
- DOVE D. et JOHNSON P., 1999, « Oral evening primrose: its effect on length of pregnancy and selected intrapartum outcomes in low risk nulliparous women », *Journal of Nurse-Midwifery*, **44(3)**, p.320-324
- DU BOIS T.M., DENG C., HUANG X-F., 2005, « Membrane phospholipid composition, alterations in neurotransmitter systems and schizophrenia », *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **29**, p.878-888
- DUFFY O., MENEZ J-F., LEONARD B.E., 1992, « Effects of an oil enriched in γ -linolenic acid on locomotor activity and behaviour in the Morris Maze, following *in utero* ethanol exposure in rats », *Drug Alcohol Depend.*, **30(1)**, p.65-70
- EBDEN P., BEVAN C., BANKS J., FENNERTY A., WALTERS E.H., 1989, « A study of evening primrose seed oil in atopic asthma », *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.*, **35(2)**, p.69-72
- EIBNER A., WIDENMEYER L. et SCHILD E., 1927, « Oils and fats », *Chemische Umschau*, **34**, p.312
- EL-ELA S.H., PRASSE K.W., CARROLL R., BUNCE O.R., 1987, « Effects of dietary primrose oil on mammary tumorigenesis induced by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene », *Lipids*, **22(12)**, p.1041-1044

ENGLER M.M., 1993, « Comparative study of diets enriched with evening primrose, black currant, borage or fungal oils on blood pressure and pressor responses in spontaneously hypertensive rats », *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.*, **49(4)**, p.809-814

EVERETT D.J., PERRY C.J., BAYLISS P., 1988, « Treatment of atopic eczema with evening primrose oil: rationale and clinical results », *Med. Sci. Res.*, **16**, p.865-866

FAO/WHO, 1977, « Dietary fats and oils in human nutrition », Rome

FIELDSEND F. et MORISON J.I.L., 2000, « Climatic conditions during seed growth significantly influence oil content and quality in winter and spring evening primrose crops », *Industrial crops and products*, **12**, p.137-147

FORD I., COTTER M.A., CAMERON N.E., GREAVES M., 2001, « The effects of treatment with α -lipoic acid or evening primrose oil on vascular hemostatic and lipid risk factors, blood flow, and peripheral nerve conduction in the streptozotocin-diabetic rat », *Metabolism*, **50(8)**, p.868-875

FOURNIER P., 1948, « Plantes médicinales et vénéneuses de France », Ed. Lechevalier, Paris III, p.121-122

FRANCK R.T., 1931, « The hormonal causes of premenstrual tension », *Arch. Neur. Psychiat.*, **26**, p.1053-1057

FREEDMAN R.R. et KRELL W., 1999, « Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **181**, p.66-70

FRYE A., 1985, « Understanding lab work in the childbearing year », New Haven (CT) : informed homebirth

GABY A.R., 2006, « Natural remedies for scleroderma », *Altern. Med. Rev.*, **11(3)**, p.188-195

GALLAGHER S., 2004, « ω 3 oils and pregnancy », *Midwifery Today Int. Midwife*, **69**, p.26-31

GARDINER N.S. et DUNCAN J.R., 1991, « Possible involvement of Δ 6-desaturase in control of melanoma growth by γ -linolenic acid », *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, **42(3)**, p.149-153

GATELEY C.A., MIERS M., MANSEL R.E., HUGHES L.E., 1992, « Drug treatments for mastalgia: 17 years experience in the Cardiff mastalgia clinic », *Journal of the Royal Society of Medicine*, **85**, p.12-15

GATELEY C.A., 1993, « γ -linolenic acid: possible modes of action in the treatment of mastalgia », *The Breast*, **2**, p.67-69

GATELEY C.A., MADDOX P.R. PRITCHARD G.A., SHERIDAN W., HARRISOON B.J., PYE J. K. *et al.*, 1992, « Plasma fatty acid profiles in benign breast disorders », *Br. J. Surg.*, **79**, p.407-409

- GEHRING W., BOPP R., RIPPKE F., GLOOR M., 1999, « Effect of topically applied evening primrose oil on epidermal barrier function in atopic dermatitis as a function of vehicle », *Arzneimittelforschung.*, **49(7)**, p.635-642
- GERSHWIN M.E., 2000, « Inflammation and Native American Medicine: the role of botanicals », *American Journal of Clinical Nutrition*, **72**, p.339-347
- GHASEMNEZHAD A. et HONERMEIER B., 2007, « Seed yield, oil content and fatty acid composition of *Oenothera biennis L.* affected by harvest date and harvest method », *Industrial crops and products*, **25**, p.274-281
- GRAHAM J., 1985, « L'huile d'onagre », Ed. EPI, Paris
- GREENE R. et DALTON K., 1953, « The premenstrual syndrome », *Br. Med. J.*, **9**, p.1007-1014
- GREENFIELD S.M., GREEN A.T., TEARE J-P., PUNCHARD N. *et al.*, 1993, « A randomized controlled study of evening primrose oil and fish oil in ulcerative colitis », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **7(2)**, p.159-166
- GUESNET P., 1998, « Besoins et apports alimentaires en acides gras essentiels », INRA Nutrition et sécurité alimentaire
- GUIGNARD *et al.*, 2004, « Botanique : systématique moléculaire », Ed. Masson, Paris
- GUNSTONE F.D., 2003, « Lipids for functional foods and nutraceuticals », *Eur. J. of Lipid Sc. And Technology*, **106**, p.274-279
- HALL I.V., STEINER E., THREADGILL P., JONES R.W., 1988, « *Oenothera biennis L.* Can. J. Pl. Sci. 68 », *The biology of Canadian weeds*, **84**, p.163-173
- HASLETT C., DOUGLAS J-G., CHALMERS S.R., WEIGHHILL A., MUMRO J-F., 1983, « A double-blind evaluation of evening primrose oil as an antiobesity agent », *Int. J. Obest.*, **7(6)**, p.549-553
- HASSAM A.G., SINCLAIR, CRAWFORD M.A., 1975, « The incorporation of orally fed radioactive γ -linolenic acid and linoleic acid into the liver and brain lipids of suckling rats », *Lipids*, **7**, p.417-420
- HASSAM A.G., RIVERS, CRAWFORD M.A., 1977, « Metabolism of γ -linolenic acid in essential fatty acid-deficient rats », *Journal f. nutrition*, **107(4)**, p.519-524
- HASSELMANN M. et KUMMERLEN C., 2006, « Nutrition des patients en insuffisance respiratoire aiguë », *Nutrition clinique et métabolisme*, **20**, p.208-214
- HASSIG A., LIANG W.X., STAMPFLI K., 2000, « Bronchial asthma: information on phytotherapy with essential fatty acids. Interactions between essential fatty acids and steroid hormones », *Med. Hypotheses.*, **54(1)**, p.72-74

- HEAD R., MC LENNAN P., RAEDERSTORFF D., MUGGLI R. *et al.*, 2000, « Prevention of nerve conduction deficit in diabetic rats by polyunsaturated fatty acids », *Am. J. Clin. Nutr.*, **71(1)**, p.386-392
- HECKETSWEILER B., 2004, « Voyage en biochimie : circuits en biochimie humaine, nutritionnelle et métabolique », 3^{ème} Ed., Ed. Elsevier, Paris
- HEDEROS C.A. et BERG A., 1996, « Epogam evening primrose oil treatment in atopic dermatitis and asthma », *Arch. Dis. Child.*, **75(6)**, p.494-497
- HEIDUSHKA et LUFT, 1919, *Archives of Pharmacology*, **257**, p.33
- HEUER B., YANIV Z., RAVINA I., 2002, « Effect of late salinization of chia (*Salvia hispanica*), stock (*Matthiola tricuspidata*) and evening primrose (*Oenothera biennis*) on their oil content and quality », *Industrial Crops and Products*, **15**, p.163-167
- HORMER N. et LAMPE J., 2000, « Potential mechanisms of diet therapy for fibrocystic breast conditions show inadequate evidence of effectiveness », *Journal of the American dietetic Association*, **100**, p.1368-1380
- HORROBIN D., 1983, « The role of essential fatty acids and prostaglandins in the premenstrual syndrome », *J. Reprod. Med.*, **28(7)**, p.465-468
- HORROBIN D., 1986, « Essential fatty acid and prostaglandin metabolism in Sjögren's syndrome, systemic sclerosis and rheumatoid arthritis », *Scand. J. Rheumatol.*, **61**, p.242-245
- HORROBIN D., 1989, « Effects of evening primrose oil in rheumatoid arthritis », *Ann. Rheum. Dis.*, **48(11)**, p.965-966
- HORROBIN D., 1990, *Rev. Contemp. Pharmacother.*, **1**, p.1-45
- HORROBIN D., BOTEZ T., BOTEZ M.I., 1979, « Polyunsaturated acids and colchicine in multiple sclerosis », *BMJ*, p.199-200
- HORROBIN K., 1997, « Calcium metabolism, osteoporosis and essential fatty acids: a review », *Progress in Lipid Research*, **36(2-3)**, p.131-151
- HOUIS PAPIN I., 1993, « Prévention de l'athérogenèse par les acides gras polyinsaturés $\omega 3$ », Thèse de Docteur en Pharmacie
- HUANG Y.S. *et al.*, 1996, « Metabolism of linoleic and γ -linolenic acids », γ -linolenic acid. Metabolism and its roles in nutrition and medicine », Ed. AOCS press
- HUANG Y.S., MANKU M.S., HORROBIN D., 1984, « The effects of dietary cholesterol on blood and liver polyunsaturated fatty acids and on plasma cholesterol in rats fed various types of fatty acid diet », *Lipids*, **19(9)**, p.664-672
- HUDSON B.J.F., 1984, « Evening primrose (*Oenothera Sp.*) oil and seed », *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **61**, p.540-543

- HUDSON T., 2000, « Evening primrose, a supplement for health and beauty », *Bioriginal Publishing*
- HULAN H.W., HALL I.V., NASH D.M., PROUDFOOD F.G., 1987, « Composition of native evening primrose seeds collected from Western Nova Scotia. Crop Res. », *Hortic. Res.*, **27**, p.1-9
- ISHIKAWA T., FUJIYAMA Y., IGARASHI O., MORINO M. *et al.*, 1989, « Effects of γ -linolenic acid on plasma lipoproteins and apolipoproteins », *Atherosclerosis*, **75(2-3)**, p.95-104
- JACK A.M., KEEGAN A., COTTER M.A., CAMERON N.E., 2002, « Effects of diabetes and evening primrose oil treatment on responses of aorta, corpus cavernosum and mesenteric vasculature in rats », *Life Sci.*, **71(16)**, p.1863-1877
- JANTII J., SEPPALA E., VAPAATALO H., ISOMAKI H., 1989, « Evening primrose oil and olive oil in treatment of rheumatoid arthritis », *Clin. Rheumatol.*, **8(2)**, p.238-244
- JOY C.B., MUMBY-CROFT R., JOY A.L., 2003, « Polyunsaturated fatty acid supplementation (fish or evening primrose oil) for schizophrenia », *Cochrane Database Syst. Rev.*, **2**
- JUDD W.S., CAMPBELL C.S., KELLOGG E.A., 2002, « Botanique systématique », Ed. De Bœck Université, Paris
- KERNBAUM S., 2001, « Dictionnaire de Médecine Flammarion », Ed. Flammarion, Paris
- KERSHER M.J. et KORTING H.C., 1992, « Treatment of atopic eczema with evening primrose oil: rationale and clinical results », *Clin. Investig.*, **70**, p.167-171
- KHAN S.A. et APKARIAN A.V., 2002, « The Characteristics of cyclical and non-cyclical mastalgia: a prospective study using a modified McGill Pain Questionnaire », *Breast Cancer Res. Treat.*, **75**, p.147-157
- KIEHN F.A. et REIMER M., 1992, « Cultures de remplacement pour les Prairies », *Agriculture Canada*, Publication 1887/F
- KIERSE M.J., 1993, « Prostaglandins in preinduction cervical ripening: meta-analysis of worldwide clinical experience », *J. Reprod. Med.*, **38**, p.89-100
- KLEIJNEN J., 1994, « Evening primrose oil », *BMJ*, **309**, p.824-825
- KNORR R. et HAMBURGER M., 2004, « Quantative analysis of anti-inflammatory and radical scavenging triterpenoid esters in evening primrose oil », *J. Agric. Food Chem.*, **52(11)**, p.3319-3324
- KOLLIAS J., MACMILLAN R.D., SIBBERING D.M., BURRELL H., ROBERTSON J., 2000, « Effect of evening primrose oil on clinically diagnosed fibroadenomas », *The Breast*, **9**, p.35-36
- KRUGER M.C. et SCHOLLUM L.M., 2005, « Is docosahexaenoic acid more effective than eicosapentaenoic acid for increasing calcium bioavailability? », *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.*, **73(5)**, p.327-334

- LARNER J.M., EISENFELD A.J., HOCHBERG R.B., 1985, « Synthesis of estradiol fatty acids esters by human breast tumours: fatty acid composition and comparison to oestrogen and progesterone receptor content », *J. Steroid. Biochem.*, **23**, p.637-641
- LEICHSENDRING M., KOCHSIEK U., PAUL K., 1995, « (n-6)-fatty acids in plasma lipids of children with atopic bronchial asthma », *Pediatr. Allergy Immunol.*, **6(4)**, p.209-212
- LEVENTHAL L.J., BOYCE E.G., ZURIER R.B., 1993, « Treatment of rheumatoid arthritis with γ -linolenic acid », *Ann. Intern. Med.*, **119(9)**, p.867-873
- LOTTI G. et QUARTACCI M.F., 1990, « La distribuzione dell'acido γ -linolenico nei fosfolipidi dei semi di *Oenothera biennis* », *L. Agrochimica*, **34**, p.243-250
- MAMAS S., 1997, « Prostaglandines et thromboxanes : applications cliniques et pharmacologiques », Ed. Masson
- MANKU M.S., HORROBIN D., MORSE N., KYTE V., JENKINS K., WRIGHT S., BURTON J. L., 1982, « Reduced levels of prostaglandin precursors in the blood of atopic patients: defective Δ 6-desaturase function as a biochemical basis for atopy », *Prostaglandins Leukot. Med.*, **9(6)**, p.615-628
- MAYR E., 1982, « Histoire de la biologie », Ed. Fayard, Paris
- MC CARTY M.F., 1983, « Nutritional modulation of mineralocorticoid and prostaglandin production: potential role in prevention and treatment of gastric pathology », *Med. Hypotheses.*, **11(4)**, p.381-389
- MC FARLIN B.L., GIBSON M.H., O'REAR J., HARMAN P., 1999, « A national survey of herbal preparation use by nurse-midwives for labor stimulation, a review of the literature and recommendations for practice », *Journal of Nurse-Midwifery*, **44(3)**, p. 205-216
- MECKERT R., 1995, « L'huile d'onagre : caractères, historique, applications thérapeutiques », Thèse de Docteur en Pharmacie
- MERTIN J., SHENTON B-K., FIELD J., 1973, « Unsaturated fatty acids in multiple sclerosis », *British Med. J.*, **2**, p.777-778
- MERVIEL P., UZAN S., BEAUFILS M., SALT-BAROUX J., 1996, « Aspirine et grossesse », *Sang Thrombose Veineuse (Mini-revues)*, **8(1)**, p.47-54
- MIHULKA S., PYSEK P., MARTINKOVA J., JAROSIK V., 2006, « Invasiveness of *Oenothera* congeners alien to Europe: jack of all trades, master of invasion? », *Perspectives in Plant Ecology, Evolution and Systematics*, **8**, p.83-96
- MILLAR J., ZILKHA K-J., LONGMAN M., 1973, « Double-blind trial of linoleate supplementation of the diet in multiple sclerosis », *British Med. J.*, **1**, p.765
- MILLS S. et BONE K., 2000, « Evening primrose oil », *Principles and Practice of Phytotherapy*, p.363-373

MIYAZAWA M., IKEDA H., KAMMEOKA H., 1978, « The constituents from the essential oil of *Oenothera biennis* L. », *Nippon Nogei Kagaku Kaishi*, **52**, p.449-455

MOODLEY J. et NORMAN R.J., 1989, « Attempts at dietary alteration of prostaglandin pathways in the management of pre-eclampsia », *Prostaglandins, Leukot. and Essential Fatty Acids*, **37(3)**, p.145-147

MORSE N.L. et CLOUGH P.M., 2006, « A meta-analysis of randomized, placebo-controlled clinical trials of Efamol evening primrose oil in atopic eczema. Where do we go from here in light of more recent discoveries? », *Curr. Pharm. Biotechnol.*, **7(6)**, p.503-524

MORSE P.F., HORROBIN D., MANKU M.S., STEWART J-C., LITTLEWOOD S., WRIGHT S., BURTON J. *et al.*, 1989, « Meta-analysis of placebo-controlled studies of the efficacy of Epogam in the treatment of atopic eczema. Relationship between plasma essential fatty acid changes and clinical response », *Br. J. Dermatol.*, **121(1)**, p.75-90

NASSAR B.A., DAS U., HUANG Y.S., HORROBIN D., 1992, « The effect of chemical hepatocarcinogenesis on liver phospholipid composition in rats fed n-6 and n-3 fatty acid-supplemented diets », *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **199(3)**, p.365-368

O'BRIEN P.M. et BROUGHTON PIPKIN F., 1983, « The effect of essential fatty acid and specific vitamin supplements on vascular sensitivity in the mid-trimester of human pregnancy », *Clin. Exp. Hypertens. B.*, **2(2)**, p.247-254

OJEDA S.R., JAMESON H.E., MC CANN S.M., 1977, « Hypothalamic areas involved in prostaglandin-induced gonadotrophin release. Effect of PGE₂ implants on follicle stimulating hormone release », *Endocrinology*, **100**, p.1595-1603

OLIWIECKI S. et BURTON S.J., 1994, « Evening primrose oil and marine oil in the treatment of psoriasis », *Clin. Exp. Dermatol.*, **19(2)**, p.127-129

OON B.B., MUGGLESTON D., WARLEY A., 1992, « A diet enriched in essential fatty acids protects against the loss of lymphocytes which occurs in rats suffering from streptozotocin-induced diabetes », *Exp. Physiol.*, **77(1)**, p.185-190

OXHOLM P., MANTHORPE R., PRAUSE J.U., HORROBIN D., 1986, « Patients with primary Sjögren's syndrome treated for two months with evening primrose oil », *Scand. J. Rheumatol.*, **15(2)**, p.103-108

PETER F., DIEMER P., MECKS O., BEHNKEN L.J., 2003, « Severity of mastalgia in relation to milk duct dilatation », *Obstet. Gynecol.*, **101**, p.54-60

PHINNEY S., 1994, *Ann. Intern. Med.*, **120(8)**, p.692

PINA M. *et al.*, 1984, « Recherche d'Oenothères riches en acide γ -linoléinique », *Oléagineux*, **39**, p.593-596

PLU-BUREAU G., THALABARD J.C., SITRUCK-WARE R., ASSELAIN B., MAUVAINS-JARVIS P., 1992, « Cyclical mastalgia as a marker of breast cancer susceptibility: results of a case-control study among french women », *Br. J. Cancer*, **65(6)**, p.945-949

PREECE P.E., BAUM M., MANSEL R.E., WEBSTER J., FORTT R.W., GRAVELLE I.H., 1982, « Importance of mastalgia in operable breast cancer », *Br. Med. J.*, **284**, p.1299-1300

PRICHARD P., BROWN G., BHASKAR N., HAWKEY C., 1988, « The effect of dietary fatty acids on the gastric production of prostaglandins and aspirin-induced injury », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **2(2)**, p.179-184

PURI B.K., 2004, « The clinical advantages of cold-pressed non-raffinated evening primrose oil over refined preparations », *Medical Hypotheses*, **62**, p.116-118

PYE J.K., MANSEL R.E., HUGHES L.E., 1985, « Clinical experience of drug treatments for mastalgia », *The Lancet*, **326**, p.373-377

QURESHI S. et SULTAN N., 2005, « Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus oil of evening primrose in the treatment of mastalgia », *Surgeon*, **3(1)**, p.7-10

REDDEN P.R. , LIN X., FAHEY J., HORROBIN D., 1995, « Stereospecific analysis of the major triacylglycerol species containing γ -linolenic acid in evening primrose oil and borage oil », *Journal of Chromatography A.*, **704**, p.99-111

RICHMOND C., 2003, « David Horrobin », *BMJ*, **326**, p.885

RILEY J.P., 1949, *Journal of Chemical Society*, p.2728-2731

ROUSSEAU J.J., 1789, « Recueil de plantes coloriées pour servir à l'intelligence des lettres élémentaires sur la botanique », Ed. Poincot, Paris

SCHALIN-KARRILA M., MATTILA L., JANSEN C.T., UOTILA P., 1987, « Evening primrose oil in the treatment of atopic eczema: effect on clinical status, plasma phospholipid fatty acids and circulating blood prostaglandins », *Br. J. Dermatol.*, **117(1)**, p.11-19

SHIMIZU S. et NAKANO M., 2003, « Structural characterization of triacylglycerol in several oils containing γ -linolenic acid », *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **67(1)**, p.60-67

SIMPSON M.J.A et FIELDSEND F., 1993, « Evening primrose: harvest methods and timing », *Acta Horticulturae*, **331**, p.121-128

SIMPSON L.O., 1988, « The etiopathogenesis of premenstrual syndrome as a consequence of altered blood rheology: a new hypothesis », University of Otago Medical School, Duenedin (New Zealand), **25**, p. 189-195

SINGER P., HOFFMANN P., BEITZ J., FORSTER W., WIRTH M., GODICKE W., 1986, « Serum triglycerides and HDL cholesterol from SHR after evening primrose oil and other polyunsaturated fats », *Prostaglandins Leukot. Med.*, **22(2)**, p.173-177

SOMA M., MANKU M.S., HORROBIN D., 1985, « The effects of hydrogenated coconut oil, safflower oil, and evening primrose oil on development of hypertension and sodium handling in spontaneously hypertensive rats », *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **63(4)**, p.325-330

SOMERSET M., CAMPBELL R., SHARP D. J., PETERS T.J., 2001, « What people with MS want and expect from health-care services? », *Health Expect.*, **4(1)**, p.29-37

SOULAIRAC A., LAMBINET H., NEUMAN J-C., 1983, « Schizophrénie et prostaglandines: effets thérapeutiques de précurseurs de leur synthèse sous la forme d'huile d'onagre », *Ann. Med. Psychol.*, **141**, p.883-891

SRIVASTA A., MANSEL R.E., ARVIND N., PRASAD K., DHAR A., CHABRA A., 2007, « Evidence-based management of mastalgia: a meta-analysis of randomised trials », *The Breast*, **16(5)**, p.503-512

STENIUS-AARNIALA B., HAKULINEN A., AHOLA I., SEPPALA E., VAPAATALO H., 1989, « Evening primrose oil and fish oil are ineffective as supplementary treatment of bronchial asthma », *Ann. Allergy.*, **62(6)**, p.534-537

STEVENS E.J., LOCKETT M.J., CARRINGTON A.L., TOMLINSON D.R., 1993, « Essential fatty acid treatment prevents nerve ischaemia and associated conduction anomalies in rats with experimental diabetes mellitus », *Diabetologia.*, **36(5)**, p.397-401

STICHMANN W., 2000, « Guide Vigot de la flore d'Europe », Ed. Vigot, Paris

STORDY B.J., 2000, « Dark adaptation, motor skills, docosahexaenoic acid, and dyslexia », *Am. J. Clin. Nutr.*, **71(1)**, p.323-326

SUGANO M., IDE T., ISHIDA T., YOSHIDA K., 1986, « Hypocholesterolemic effect of γ -linolenic acid as evening primrose oil in rats », *Ann. Nutr. Metab.*, **30(5)**, p.289-299

SWANK R.I. et DUGAN B.B., 1990, « Effect of low saturated fat diet in early and late cases of multiple sclerosis », *The Lancet*, **336**, p.37-39

THEANDER E., HORROBIN D., JACOBSSON L.T., MANTHORPE R., 2002, « γ -linolenic acid treatment of fatigue associated with primary Sjögren's syndrome », *Scand. J. Rheumatol.*, **31(2)**, p.72-79

THYS-JACOB S., STARKEY P., BERNSTEIN D., TIAN J., 1998, « Calcium carbonate and the premenstrual syndrome: effects on premenstrual and menstrual symptoms. Premenstrual syndrome study group », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **179(2)**, p.444-452

TOMLINSON D.R., ROBISON J-P., COMPTON A., KEEN P., 1989, « Essential fatty acid treatment-effects on nerve conduction, polyol pathway and axonal transport in streptozotocin diabetic rats », *Diabetologia*, **32(9)**, p.655-659

TOURRIS H., HENRION R., DELECOUR M. *et al.*, 1994, « Gynécologie et obstétrique », Abrégé, 6^{ème} Ed., Ed. Masson, Paris

TY-TORREDES K.A., 2006, « The effect of oral evening primrose oil on Bishop score and cervical length among term gravidas », *J. Am. Obstet. Gynecol.*, **10(67)**

UCELLA R., CONTINI A., SARTORIO M., 1989, « Action of evening primrose oil on cardiovascular risk factors in insulin-dependent diabetics », *Clin. Ter.*, **129(5)**, p.381-388

UZZAN A., HELME J.P., KLEIN J.M., 1992, « Fatty acids composition and quality data for oils rich in GLA », *Rev. Franc. Corps Gras*, **39**, p.339-343

- VADADDI K.S., 1981, « The use of γ -linolenic acid and linoleic acid to differentiate between temporal lobe epilepsy and schizophrenia », *Prostaglandins Med.*, **6**, p.375-379
- VADADDI K.S., GILLEARD C.J., SOOSAI E., 1996, « Schizophrenia, tardive dyskinesia and essential fatty acids », *Schizophr. Res.*, **20(3)**, p.287-294
- VADADDI K.S. et HORROBIN D., 1979, « Weight less produced by evening primrose oil administration in normal and schizophrenic individuals », *IRCS J. of Medical Science*, **7**, p.52
- VALATX C., 1986, « L'onagre bisannuelle : étude botanique, composition chimique de l'huile d'onagre, applications cosmétologiques », Thèse de Docteur en Pharmacie
- VALNET J., 1983, « La phytothérapie : traitement des maladies par les plantes », Ed. Le Livre de Poche n°7889, Paris
- VANCE D., 1996, « Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes », 3ème Ed., Ed. Elsevier, Amsterdam
- VAN DER MERWE C.F., BOOYENS J., JOUBERT H-F., 1990, « The effect of γ -linolenic acid, an *in vitro* cytostatic substance contained in evening primrose oil, on primary liver cancer. A double-blind placebo controlled trial », *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, **40(3)**, p.199-202
- VAN DER SLUIJS C., BENSOUSSAN A., LIYANAGE L., SHAH S., 2007, « Women's health during mid-life survey: the use of complementary and alternative medicine by symptomatic women transitioning through menopause in Sydney », *Menopause*, **14**, p.397-403
- VARMA P.K. et PERSAUD T.V., 1982, « Protection against ethanol-induced embryonic damage by administering γ -linolenic and linoleic acids », *Prostaglandins Leukot. Med.*, **6**, p.641-645
- VEALE D.J., TORLEY H.I., RICHARDS I.M., O'DOWD A., BELCH J.J. *et al.*, 1994, « A double-blind placebo controlled trial of Efamol Marine on skin and joint symptoms of psoriatic arthritis », *Br. J. Rheumatol.*, **33(10)**, p.954-958
- VENKATASUBBIAH P. *et al.*, 1991, « A new species of Pestalotiopsis on *Oenothera* », *Mycologia*, **83(4)**, p.511-513
- VILLALOBOS M.A., DE LA CRUZ J-P., MARTIN-ROMERO M., CARMONA J.A. *et al.*, 1998, « Effect of dietary supplementation with evening primrose oil on vascular thrombogenesis in hyperlipemic rabbits », *Thromb. Haemost.*, **80(4)**, p.696-701
- WANG M., HAMMARBACK S., LINDHE B.A., BACKSTROM T., 1995, « Treatment of premenstrual syndrome by spironolactone: a double-blind, placebo-controlled study », *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.*, **74(10)**, p.803-808
- WEED S.S., 1986, « Wise woman herbal for the childbearing year », Woodstock (NY) : ash tree publishing
- WILLIAMS J., 1977, Bio-Oil Research Ltd., Historical Background

WILSON J., RIETVELD T., VAN DEN BERG J-W., JANSEN H., SWART G.R. *et al.*, 1989, « The effect of very low energy diets on the fatty acid composition of serum lipids », *Int. J. Obes.*, **13(2)**, p.51-60

WYATT K.M., DIMMOCK P.W., O'BRIEN P.M., 2002, « Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome », *Cochrane Database Syst. Rev.*, **4**

WYATT K.M., DIMMOCK P.W., JOHNS P.W., O'BRIEN P.M., 1999, « Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review », *BMJ*, **318(7195)**, p.1375-1381

WYATT K.M., DIMMOCK P.W., JOHNS P.W., OBHRAI M., O'BRIEN P.M., 2001, « Efficacy of progesterone and progestogens in management of premenstrual syndrome: systematic review », *BMJ*, **323(7316)**, p.776-780

ZURIER R.B., ROSETTI R.G., JACBSON E.W., *et al.*, 1996, « γ -linolenic acid treatment of rheumatoid arthritis: a randomized, placebo-controlled trial », *Arthritis Rheum.*, **39**, p.1808-1817

BIBLIOGRAPHIE ELECTRONIQUE

www.encyclopedie-universelle.com : L'encyclopédie de la langue française

fr.wikipedia.org : Wikipédia, L'encyclopédie universelle en ligne

www.meemelink.com : Antiquaire de livres botaniques

www.itis.usda.gov : ITIS, Integrated Taxonomic Information System

www.zal.tu-cottbus.de : ZAL, Zentrales Analytisches Labor der Brandenburgischen Technischen Universität Cottbus

www.kuleuven.be : Catalogue de la Katholieke Universiteit Leuven

montana.plant-life.org

www.washington.edu : Catalogue des plantes de la Washington University

www.maredret.be : Mémoire d'un village belge

www.tela-botanica.org : Le réseau de la botanique francophone

biogassendi.ifrance.com : Médecines naturelles et santé publique

www.sheabutter.com

www.legifrance.gouv.fr : Le service public de l'accès au droit

www.afnor.org : Association Française de Normalisation

online.edqm.eu : Pharmacopée Européenne, Ed. 5.5

www.observatoire-pesticides.gouv.fr : Observatoire des Résidus de Pesticides

www.doctissimo.fr : Site médical grand public

www.vulgaris-medical.com : Encyclopédie médicale en ligne

www.assim.refer.org : Association des enseignants d'immunologie

www.cismef.org : Catalogue et index des sites médicaux francophones, CHU Rouen

www.caducee.net : Réseaux et systèmes d'information au service des professionnels

www.med.univ-rennes1.fr : Cours de faculté de médecine, Université de Rennes

www.point.ocp.fr : Catalogue des produits du répartiteur pharmaceutique OCP

Nom – Prénoms : CHEVRIER Marion Nathalie

Titre de la Thèse : L'huile d'onagre : la plante, son huile et ses intérêts thérapeutiques.

Résumé de la Thèse :

L'huile d'onagre est extraite des graines d'*Oenothera biennis* (Onagracées). Cette plante, originaire d'Amérique est aussi appelée « Evening primrose » car ses fleurs, d'un jaune vif, s'ouvrent le soir. Ses utilisations traditionnelles montrent l'intérêt qu'elle a toujours suscité depuis des siècles.

L'huile, obtenue par extraction chimique ou mécanique, est notamment constituée d'acides gras essentiels. C'est cette partie de l'huile qui lui confère ses propriétés dans de nombreuses thérapeutiques. En effet, les acides gras essentiels, tout particulièrement l'acide γ -linoléinique qu'elle contient, sont les précurseurs des éicosanoïdes. Ces substances jouent un rôle fondamental dans la régulation des fonctions de notre organisme. C'est ainsi que l'huile d'*Oenothera biennis* est la voie de multiples recherches scientifiques : gynécologie, maladies auto-immunes et inflammatoires, oncologie, maladies cardio-vasculaires, ...

Après avoir décrit la plante et l'huile d'onagre, cet exposé analyse les diverses publications scientifiques sur les utilisations médicales de cette huile végétale.

MOTS CLES

- HUILE D'ONAGRE	- ACIDE GAMMA-LINOLENIQUE
- OENOTHERA BIENNIS	- ACIDES GRAS ESSENTIELS
- EVENING PRIMROSE	- EICOSANOIDES

JURY

PRESIDENT : M^r Gilles BARNATHAN, Professeur de Chimie Minérale
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : M^{lle} Karina PETIT, Maître de Conférences de Pharmacognosie
Faculté de Pharmacie de Nantes
M^r Valery BRAUN, Pharmacien titulaire
3, rue du bon secours 44000 NANTES

Adresse de l'auteur :

Marion Chevrier – 35, La Belle-entrée – 85140 Les Essarts