

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2015

THÈSE N°

**La Rutine et ses dérivés :
Perspectives thérapeutiques et applications à
l'officine**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 10 Juin 2015

Par

Marion MAUGEIN

Née le 05/06/1990 à TULLE (19)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. Pascal LABROUSSE (MCU)Président

Mme Marion MILLOT (MCU) Juge

Mme Christine CALVIGNAC (Pharmacien)..... Juge

Mme le Dr Ghyslaine TEYSSANDIER (Angéiologue)Juge

Thèse d'exercice

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur Jean-Luc **DUROUX**, Professeur

1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNÈRE**, Maître de Conférences

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DELAGÉ Christiane	CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE
DESMOULIÈRE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc INFORMATIQUE	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

MOESCH Christian	HYGIÈNE, HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	BACTÉRIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – ÉMÉRITES :

DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE
LOUDART Nicole	PHARMACOLOGIE

MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIEN HOSPITALIER DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
-----------------------	---------------

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS :

BASLY Jean-Philippe
BEAUBRUN-GIRY Karine
BILLET Fabrice
CALLISTE Claude
INFORMATIQUE
CLÉDAT Dominique
COMBY Francis
COURTIOUX Bertrand
DELEBASSÉE Sylvie
IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise
FAGNÈRE Catherine
FROISSARD Didier
JAMBUT Anne-Catherine
LABROUSSE Pascal
LÉGER David
MARRE-FOURNIER Françoise
MERCIER Aurélien
MILLOT Marion
MOREAU Jeanne
IMMUNOLOGIE
PASCAUD Patricia
CÉRAMIQUES
POUGET Christelle
SIMON Alain
TROUILLAS Patrick
INFORMATIQUE
VIGNOLES Philippe
INFORMATIQUE

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
PHARMACOTECHNIE
PHYSIOLOGIE
BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-

PHARMACOLOGIE
CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
PARASITOLOGIE
PHARMACOGNOSIE
MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-

PHARMACIE GALÉNIQUE – BIOMATERIAUX

CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE
BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET

BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET

PROFESSEUR DE LYCÉE PROFESSIONNEL :

ROUMIEUX Gwenhaël

ANGLAIS

ATTACHÉ TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

PARENT Marianne
VEDRENNE Nicolas
MTAKIDI Jean-Pierre
CHEMIN Guillaume

PHARMACOTECHNIE, PHARMACIE GALÉNIQUE
CHIMIE ANALYTIQUE
CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
BIOCHIMIE ET TOXICOLOGIE

DÉTACHEMENT à compter du 1/09/2014 pour 2 ans

MARION-THORE Sandrine

CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE



SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

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

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

- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

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

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

Remerciements

***A Monsieur Pascal LABROUSSE,
Président du Jury,
Maitre de Conférences,***

Pour avoir accepté la Présidence de ce Jury,
Pour votre disponibilité et l'intérêt que vous portez à ce travail,
Je vous en remercie

***A Madame Marion MILLOT,
Directeur de thèse,
Maître de Conférences,***

Pour avoir suivi mon travail depuis le début,
Pour votre grande disponibilité, vos judicieux conseils, et tout le temps consacré à ma relecture. Je
vous en remercie.

***A Madame le Docteur Ghyslaine TEYSSANDIER,
Membre du Jury,
Docteur en Angéiologie,***

Pour avoir accepté de lire mon travail et de prendre part à ce jury,
Je vous en remercie.
Votre point de vue de spécialiste apportera beaucoup.

***A Madame Christine CALVIGNAC,
Membre du Jury,
Pharmacien,***

Pour tout ce que vous m'avez appris durant ces mois passés dans votre officine,
Pour votre grande disponibilité, votre soutien constant, et votre gentillesse.
Vous m'avez accompagné lors de mes premiers pas de pharmacien (presque) diplômé, toujours
avec intérêt et bienveillance, je ne l'oublierais jamais.

Merci également

A mesdames Josette Leyrit, Christine Berné, Françoise Barbe ainsi que leurs équipes respectives,

Pour tout le temps consacré à mon apprentissage, pour m'avoir fait confiance, je vous en remercie. Je garderais d'excellents souvenirs passés dans vos officines.

A mes amis et collègues de promotion,

Louise, mon acolyte depuis le tout premier jour et pour longtemps encore, et bien sûr tous les autres : Elodie, Sophie, Julien, Rémi, Julien, Corentin, Vivien...
Que de souvenirs de vacances, de soirées, de partiels... A présent cette vie étudiante est derrière nous mais j'espère ne jamais vous perdre (il faudrait bien une dernière soirée au fameux « bar hippy » ou un dernier repas au « Yak » pour clôturer tout cela, non ?)

A Alizée,

Parce que depuis qu'on se connaît on ne se quitte plus, et même si ce n'est pas fini, les Mélier, vous allez nous manquer !

A mes parents, à ma famille,

Pour l'immense soutien apporté au cours de ces six longues années, et même bien avant. Je vous remercie pour tous vos encouragements, votre amour, et le grand intérêt que vous avez toujours porté à mon parcours.

A Thibaud,

Pour tout ce que tu m'apportes au quotidien, tous tes encouragements pour que je finalise enfin cette thèse, j'y suis arrivée ! Que nous puissions faire le plus long des chemins ensemble. Avec tout mon amour.

A tous les autres que j'oublie sûrement.

Droits d'auteurs

Droits d'auteur réservés.

Toute reproduction sans accord exprès de l'auteur à des fins autres que strictement personnelles est prohibée.

OU



Cette création est mise à disposition selon le Contrat : « **Paternité-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification** » disponible en ligne <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr/>

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique
ADP : Adénosine di-phosphate
AGE : *Advanced glycation end-product* (Produit de glycation avancée)
ALAT : Alanine amino-transférase
ASAT : Aspartate amino-transférase
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
BDNF : *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (Facteur neurotrophique dérivé du cerveau)
BHT : Hydroxytoluène butylé
CAT : Catalase
COX : Cycloxygénase
CREB : *C-AMP Response Element-binding protein* (Protéines se fixant au CRE)
CTGF : *Connective tissue growth factor* (Facteur de croissance du tissu conjonctif)
DHT : Dihydroxytoluène
DHPAA (acide) : acide dihydroxyphénylacétique
GDNF : *Glial cell Derived Neurotrophic Factor* (facteur neurotrophe dérivé des cellules gliales)
GPx : Glutathion peroxydase
GSH : Glutathion réduit
HDL : *High Density Lipoprotein* (lipoprotéine de haute densité)
HPAA (acide) : acide hydroxyphénylacétique
HVA (acide) : acide homovanilique
MAO : Inhibiteur de la Monamine Oxydase
LDL : *Low Density Lipoprotein* (Lipoprotéine de basse densité)
LOX : Lipoxygénase
 L_p : Coefficient hydraulique de perméabilité
LPS : Lipopolysaccharide
MDA : Malondialdéhyde
MO : Macrophage
MAPK : *Mitogen-activated protein kinase* (MAP kinase)
NADP : Nicotinamide adenine dinucléotide phosphate
NGF : *Nerve Growth Factor* (Facteur de croissance des nerfs)
NO : Monoxyde d'azote
NOS : *Nitric Oxide Synthase*
PG : Prostaglandine
PLA₂ : Phospholipase A₂
PN : Polynucléaire neutrophile
RAGE : *Advanced glycation end-product receptor* (récepteur aux produits de glycation)
SMR : Service Médical Rendu

SOD : Superoxyde dismutase

TNF: *Tumor Necrosis Factor* (Facteur de nécrose tumorale)

TX; Thromboxane

UVA : Ultraviolet A

UVB : Ultraviolet B

Table des matières

Introduction	16
1. Chimie, sources et métabolisme de la rutine	17
1.1. Classification.....	17
1.1.1. Structure chimique	17
1.1.2. Biosynthèse.....	21
1.2. Propriétés générales.....	24
1.2.1. Propriétés physico-chimiques.....	24
1.2.2. Caractérisation	24
1.2.3. Toxicité.....	25
1.2.4. Extraction	25
1.2.4.1. Historiquement.....	26
1.2.4.2. Extraction par chauffage à reflux.....	26
1.2.4.3. Extraction assistée par ultrasons	27
1.3. Sources	28
1.3.1. Sources alimentaires	29
1.3.2. Sources industrielles	30
1.3.2.1. La Rue fétide – <i>Ruta graveolens</i> , RUTACEAE	30
1.3.2.2. Le Sophora – <i>Sophora japonica</i> , FABACEAE	31
1.3.2.3. Le Sarrasin – <i>Fagopyrum esculentum</i> , POLYGONACEAE.....	32
1.3.2.4. Pensée sauvage – <i>Viola tricolor</i> , VIOLACEAE [18].....	33
1.3.2.5. Autres plantes.....	34
1.4 Métabolisme.....	37
2. Propriétés thérapeutiques	40
2.1. Résistance et perméabilité capillaire.....	40
2.2. Activité antioxydante	41
2.2.1. Notion de radicaux libres	42
2.2.1.1. Définition	42
2.2.1.2. Production de formes réactives de l’oxygène.....	43
2.2.2. Notion de stress oxydant	43
2.2.3. Conséquences de la formation de radicaux libres.....	44
2.2.4. Propriétés anti oxydantes de la rutine.....	44
2.3. Activité anti-inflammatoire.....	50
2.3.1. Activité anti-inflammatoire et oxydation	50
2.3.2. Activité anti-inflammatoire et perméabilité vasculaire.....	51
2.3.3. Influence de la rutine sur divers acteurs de l’inflammation	52
2.4. Activité Anti-agrégante plaquettaire	58
2.4.1. Rappels.....	58
2.4.2. Relation structure – activité	61
2.5. Autres propriétés	61
2.5.1. Action sur le métabolisme des lipides et prévention de risques cardiovasculaires.....	62
2.5.2. Action sur le diabète et ses complications.....	65
2.5.3. Action sur les troubles neurologiques et la maladie d’Alzheimer	70
3. Les dérivés de la rutine	77
3.1. La quercétine	77
3.1.1. Généralités	77
3.1.1.1. Structure chimique	77
3.1.1.2. Métabolisme	78
3.1.1.3. Sources	78
3.1.1.4. Toxicité	79

3.1.2. Propriétés	81
3.2. La Troxérutine.....	83
3.2.1. Généralités	83
3.2.1.1. Structure chimique	83
3.2.1.2. Métabolisme	84
3.2.1.3. Toxicité	84
3.2.2. Propriétés thérapeutiques	84
4. Applications à l'officine.....	89
4.1. Insuffisance veineuse et pathologie hémorroïdaire	89
4.1.1. Insuffisance veineuse	89
4.1.1.1. Généralités	89
4.1.1.2. Rappels physiopathologiques.....	90
4.1.1.3. Signes cliniques et complications	91
4.1.1.4. Conseils à l'officine	93
4.1.1.5. Les traitements de l'insuffisance veineuse	93
4.1.2. Pathologie hémorroïdaire	97
4.2. Médicaments à base de rutine actuellement sur le marché	98
4.2.1. Traitement de l'insuffisance veineuse et de la crise hémorroïdaire	98
4.2.1.1. ESBERIVEN FORT® (coumarine, rutine)	98
4.2.1.2. VELITEN® (rutine, acide ascorbique, acétate de tocophérol)	100
4.2.2. Autres indications	101
4.2.2.1. VINCARUTINE® (vincamine, rutine).....	101
4.2.2.2. VITARUTINE® (sulforutine, nicotinamide)	102
4.3. Médicaments à base de troxérutine: traitement de l'insuffisance veineuse et de la crise hémorroïdaire.....	103
4.3.1. GINKOR FORT® (<i>Ginkgo biloba</i> , heptaminol, troxérutine)	103
4.3.2. VEINAMITOL® (troxérutine).....	104
4.3.3. RHEOFLUX® (troxérutine).....	105
4.4. Synthèse	106
Conclusion.....	108
Références bibliographiques	109

Table des illustrations

Figure 1 : Structure de base des flavonoïdes [1]	18
Figure 2 : Différents types de flavonoïdes à partir de l'élément structural de base [2]	19
Figure 3 : Exemple de sucres présents dans les formes hétérosidiques des flavonoïdes [4] [5]20	
Figure 4 : Structure chimique de la rutine [6].....	21
Figure 5 : Biosynthèse de la rutine [1] [3]	23
Figure 6 : La cavitation acoustique produite par les ultrasons durant l'extraction [8].....	28
Figure 7 : <i>Ruta graveolens</i> [14].....	31
Figure 8 : <i>Sophora japonica</i> [15]	32
Figure 9 : <i>Fagopyrum esculentum</i> [17].....	33
Figure 10 : <i>Viola tricolor</i> [19]	34
Figure 11 : Exemple de réaction de défenses anti-oxydantes [31].....	45
Figure 12 : Schéma résumant le processus d'hémostase [55]	59
Figure 13 : Synthèse des eicosanoïdes à partir de l'acide arachidonique [57].....	60
Figure 14 : Schématisation du tissu cérébral chez un sujet atteint de la maladie d'Alzheimer comparé à un sujet sain [78]	74
Figure 15: Structure chimique de la quercétine, ou 3,3',4',5,7-pentahydroxyflavone [85]	77
Figure 16 : Toxicité de la quercétine [93]	80
Figure 17 : Structure chimique de la troxérutine [105]	84
Figure 18 : Réseaux veineux des membres inférieurs [122].....	91
Figure 19 : Hémorroïdes internes et externes [126]	97
Figure 20 : La spécialité ESBERIVEN FORT® (coumarine, rutine) [129]	100
Figure 21 : La spécialité VELITEN® (rutine, acide ascorbique, acétate de tocophérol) [130]101	
Figure 22 : La spécialité VITARUTINE® (sulforutine, nicotinamide) [131]	102
Figure 23 : La spécialité GINKOR FORT® (<i>Ginkgo biloba</i> , heptaminol, troxérutine) [133] 104	
Figure 24 : La spécialité VEINAMITOL® (troxérutine) [134]	105
Figure 25 : La spécialité RHEOFLUX® (troxérutine) [135]	105
Figure 26 : Spécialités médicamenteuses à base de rutine ou de troxérutine disponibles en France	107

Table des tableaux

Tableau 1 : Diverses sources de rutine (liste non exhaustive).....	35
Tableau 2 : Différents stades de l'insuffisance veineuse.....	93
Tableau 2 : Classification des principales molécules veinotoniques et spécialités associées	96

Introduction

La rutine est un flavonoïde largement répandu dans la nature. C'est l'un des composés phytochimiques les plus attractifs en raison de ses nombreuses propriétés, il est en effet considéré comme un des plus importants flavonoïdes utilisé dans l'industrie pharmaceutique. Plus de 130 médicaments à base de rutine ont été enregistrés à travers le monde. Dès le début de mes recherches, j'ai tout de suite été surprise par la quantité abondante de publications scientifiques basées sur la rutine.

La rutine est un puissant anti-oxydant qui présente notamment des propriétés intéressantes sur les capillaires et les veines. C'est un composé polyvalent par les différentes propriétés qu'il présente : anti-inflammatoire, antiagrégant plaquettaire... D'autres activités, souvent moins reconnues, sont actuellement à l'étude. Elle possède également des dérivés particulièrement actifs, tels que la quercétine et la troxérutine, que nous allons également étudier ici.

Au cours de cette thèse, nous verrons quelles sont les différentes activités de la rutine et ses dérivés ainsi que leurs utilisations.

La première partie sera consacrée à des généralités concernant la rutine, c'est-à-dire des notions de chimie, son métabolisme et ses diverses sources. La deuxième partie traitera des principales propriétés thérapeutiques de la rutine. Dans la troisième partie nous étudierons les propriétés des principaux dérivés de la rutine, la quercétine et la troxérutine. Enfin, la quatrième et dernière partie sera consacrée aux différents médicaments actuellement sur le marché à base de rutine ou de troxérutine : nous verrons leurs principales indications ainsi que leurs intérêts dans la stratégie thérapeutique.

1. Chimie, sources et métabolisme de la rutine

1.1. Classification

La rutine est une molécule de type flavonol appartenant au grand groupe des flavonoïdes.

Le terme de « flavonoïdes » désigne une large gamme de composés appartenant à la famille des polyphénols.

Les flavonoïdes sont des pigments quasiment universels présents dans le monde végétal. Ils sont, pour certains, responsables de la couleur des fleurs et des fruits. Il existe par exemple des flavonoïdes jaunes (chalcones, aurones, flavonols jaunes) ou encore des anthocyanosides rouges ou mauves.

Les flavonoïdes sont également présents dans la cuticule foliaire et dans les cellules épidermiques des feuilles, ce qui permet d'assurer une protection des tissus contre les effets nocifs du rayonnement ultraviolet B. Ils peuvent également jouer un rôle dans la résistance des végétaux aux maladies, comme par exemple les isoflavanes antifongiques, les phytoalexines. [1]

Les flavonoïdes sont majoritairement présents dans les plantes sous forme d'hétéroside (ou glycoside), c'est-à-dire une molécule née de la condensation entre un ose (sucre) et une substance non-glucidique que l'on appelle « aglycone » ou « génine ».

Les formes hétérosidiques des flavonoïdes, sont hydrosolubles et s'accumulent dans les vacuoles et, selon les espèces, se concentrent dans l'épiderme des feuilles ou se répartissent entre l'épiderme et le mésophylle.

Au niveau structural, les flavonoïdes se divisent en plusieurs groupes de molécules dont les plus importants sont les flavones, les flavonols, les flavanones, les dihydroflavonols, les isoflavones, les isoflavanones, les chalcones, les aurones, les anthocyanes et les tanins.

Les flavones et flavonols sont les molécules les plus répandues du groupe des flavonoïdes (en 2004 on dénombrait plus de 1100 génines de structures connues, et environ 1400 hétérosides de flavonols et 700 hétérosides de flavones). [2]

1.1.1. Structure chimique

Tous les flavonoïdes ont une origine biosynthétique commune et donc possèdent le même élément structural de base (Fig. 1). En effet, leur structure s'organise toujours autour d'un squelette C₆-C₃-C₆. Les deux cycles benzéniques sont nommés cycle A et cycle B. Le chaînon propyle C₃ peut être complété par une fonction ether formant ainsi un cycle central, appelé cycle C : c'est l'enchaînement 2-phénylchromane, ou noyau flavane. [1]

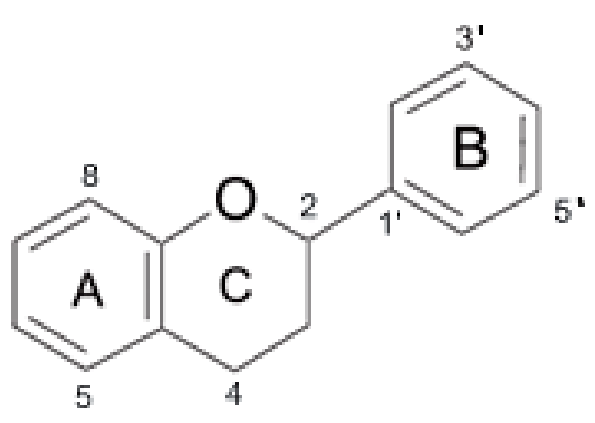


Figure 1 : Structure de base des flavonoïdes [1]
(Noyau flavane ou 2-phénylchromane)

Les flavonoïdes se divisent en une douzaine de classes, différenciées par le degré de saturation de l'hétérocycle de l'aglycone, leur oxydation ainsi que leur conformation spatiale (Fig. 2). Le noyau pyranique central peut être ouvert et recyclisé en un motif furanique (dihydrofuranone). [2]

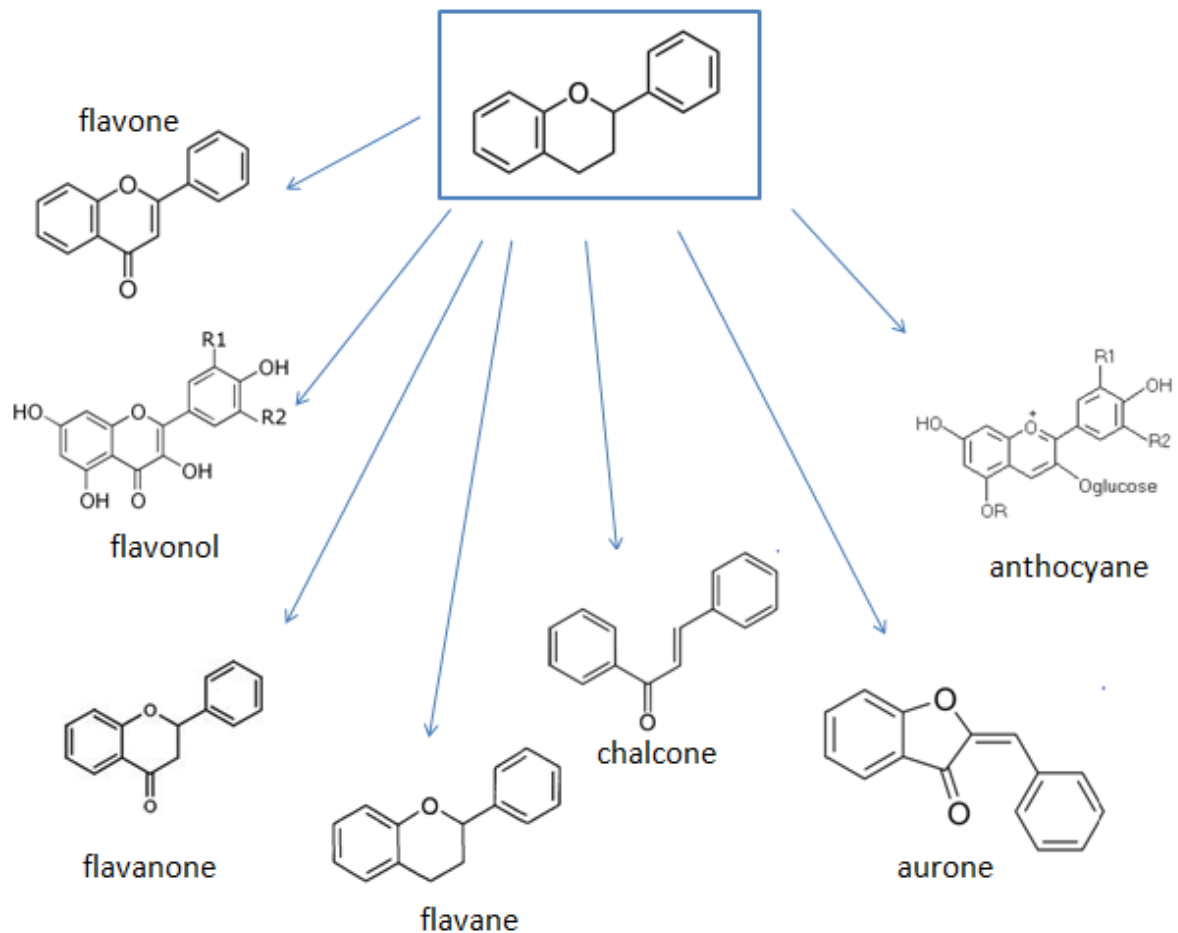


Figure 2 : Différents types de flavonoïdes à partir de l'élément structural de base [2]

Il faut distinguer les 2-phénylbenzopyriliiums (anthocyanes), les 2-phénylchromones (flavones, flavonols et leurs dimères ; flavanones et dihydroflavonols), les 2-phénylchromanes (flavanes, flavan-3-ols, flavan-3,4-diols), les chalcones et dihydrochalcones (dont le cycle pyranique est ouvert), ou encore les 2-benzylidène-coumaranones (aurones).

Les flavonoïdes comportant un groupement hydroxyle en position 3 du cycle C sont nommés 3-hydroxyflavonoïdes (flavonols, anthocyanidine, leucoanthocyanidine, catechines), les autres sont des 3-desoxyflavonoïdes (flavanones, flavones). [1] [2]

Chez les flavones et flavonols, le cycle A est, dans près de 90% des cas, substitué par deux hydroxyles phénoliques en C5 et en C7. Ces hydroxyles peuvent être libres ou étherifiés, l'un d'entre eux peut être engagé dans une liaison hétérosidique.

Des substitutions peuvent intervenir sur le noyau flavonol, avec des fréquences variables : hydroxyles libres ou étherifiés en C6 et/ou en C8, isoprénylation ou méthylation en C6 ou en C8, implication du C6 et/ou du C8 dans une liaison carbone-carbone avec un sucre. [1]

Le cycle B, substitué dans 80% des cas en C4', peut être 3', 4'-disubstitué ou 3',4',5'-trisubstitué. Les substituants sont presque toujours des groupes –OH ou –OCH. Les positions C2' et C6' ne sont que rarement substituées.

Les isoflavonoïdes diffèrent des autres groupes : le cycle B est relié au C3 du cycle C, au lieu du C2 pour les autres. Les anthocyanidines et les catéchines sont dépourvues du groupement carbonyle en C4. [1] [3]

Les flavonoïdes sont majoritairement présents dans les plantes sous forme d'hétéroside. Les aglycones se font plus rares. Au moins 8 différents mono-, di- ou tri-saccharides peuvent se lier aux groupements hydroxyles de l'aglycone. La très grande variété de flavonoïdes existants résulte des différentes combinaisons entre l'aglycone et ces sucres. Les mono-osides sont formés avec le D-glucose, mais aussi avec le D-galactose ou le D-allose, avec des pentoses (D-apiose, L-arabinose, L-rhamnose, D-xylose) ou avec les acides D-glucuronique et D-galacturonique (Fig. 3). Les glycosides sont le plus souvent des O-glycosides, c'est-à-dire que le sucre est relié à un groupement hydroxyle. Cette liaison entre l'aglycone et l'ose peut se faire par l'un des hydroxyles phénoliques de la génine mais, en règle générale, c'est surtout l'hydroxyle en C3 des flavonols qui est impliqué. [1] [3]

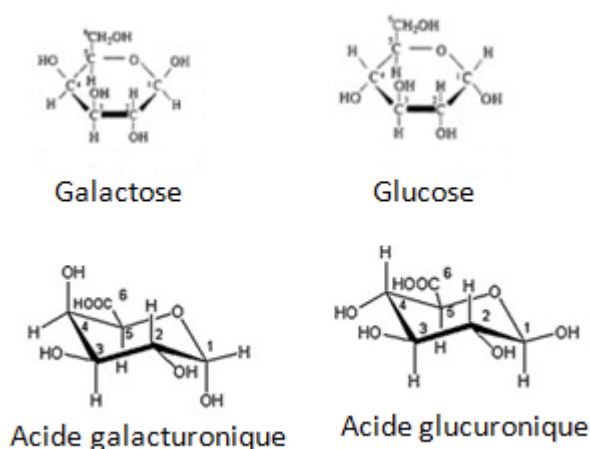


Figure 3 : Exemple de sucres présents dans les formes hétérosidiques des flavonoïdes [4] [5]

La rutine (aussi appelée rutoside) est un hétéroside de la quercétine, un flavonol. La quercétine est donc l'aglycone de la rutine, elle est liée au rutinose, c'est-à-dire un diholoside (sucre constitué par deux oses). Le rutinose se constitue d'une unité de rhamnose lié à une unité de glucose, lié par une liaison osidique (Fig. 4). [1]

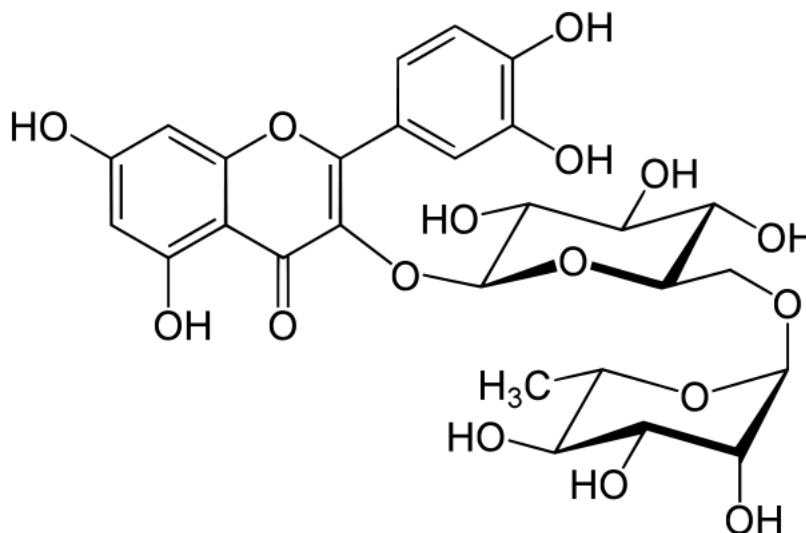


Figure 4 : Structure chimique de la rutine [6]

1.1.2. Biosynthèse

La biosynthèse des flavonoïdes au sens large et donc de la rutine n'est pas encore élucidée dans le détail.

Celle-ci (Fig. 5) va se réaliser à partir de trois molécules de malonyl-coenzyme A (malonyl-coA), c'est un thioester entre l'une des fonctions acide carboxylique de l'acide malonique et la fonction thiol du coenzyme A. Ces trois molécules de malonyl-coA vont se condenser avec un ester du coenzyme A et d'un acide hydroxycinnamique, en règle générale le 4-coumaroyl-coA.

Catalysée par l'enzyme chalcone-synthase, cette condensation se fait donc par trois molécules de malonyl-CoA avec un ester du coenzyme A et d'un acide hydroxycinnamique. Le produit de la réaction est une chalcone, la 4,2',4',6'-tétrahydroxychalcone.

Dans les conditions physiologiques normales, la chalcone tend à s'isomériser en flavanone sous l'action de la chalcone isomérase qui induit une fermeture stéréospécifique du cycle conduisant à la seule (2S)-flavanone : naringénine et liquiritigénine. Dans les deux cas, ce sont les précurseurs immédiats et respectifs des flavonoïdes et des 5-déoxyflavonoïdes.

La naringénine formée est ensuite convertie en eriodictyol par la flavonoïde 3'-hydroxylase. L'eriodictyol est ensuite transformé en dihydroquercétine sous l'action de la flavanone 3-hydroxylase, pour ensuite donner de la quercétine par la flavonol synthase.

La formation de liaisons hétérosidiques est sous la dépendance de transférases très spécifiques du substrat et de la position d'osylation, elle nécessite la présence d'uridine diphospho-oses (UDP-oses). [1]

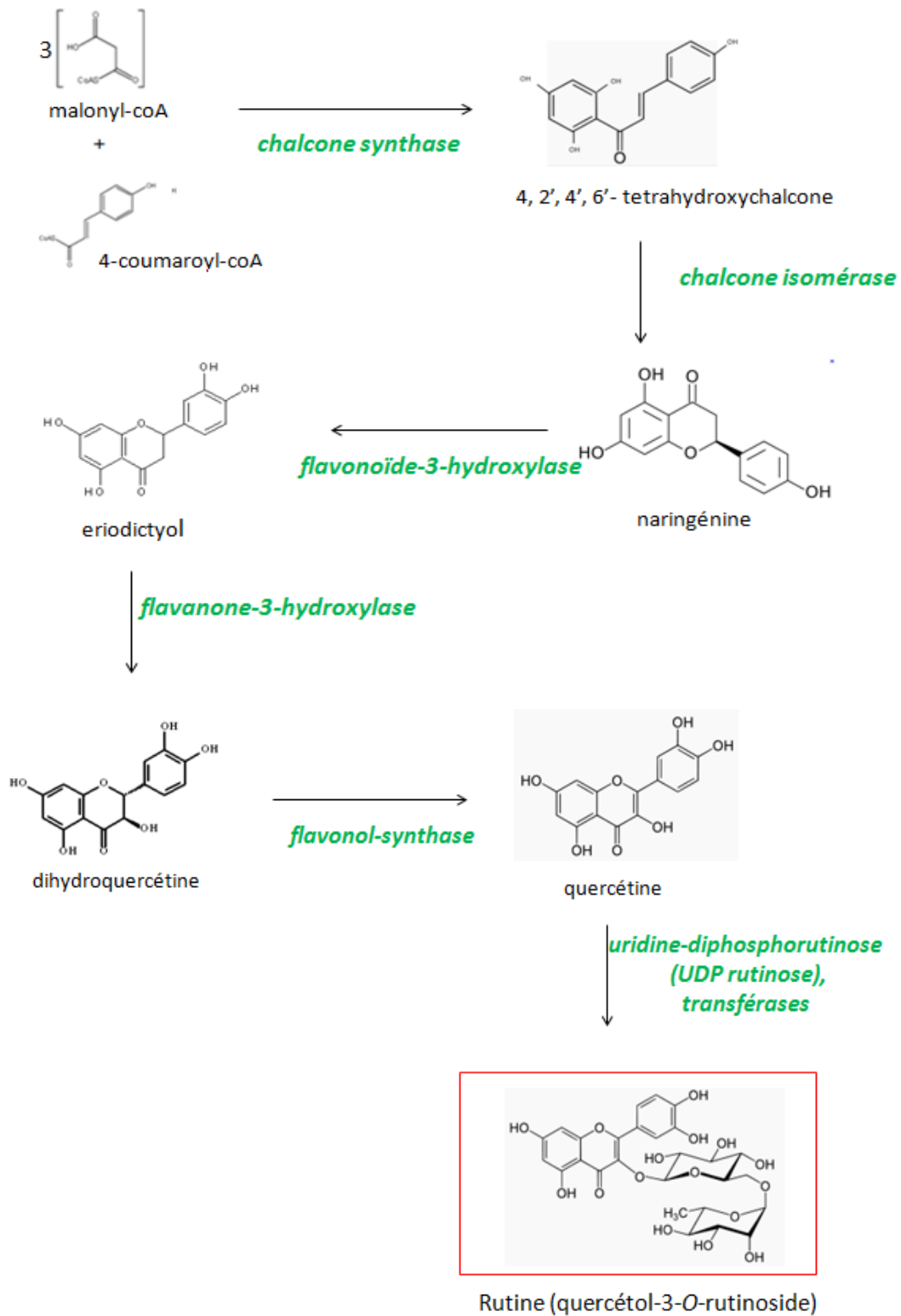


Figure 5 : Biosynthèse de la rutine [1] [3]

1.2. Propriétés générales

Dans cette partie, nous allons aborder des notions générales mais essentielles à la connaissance de la rutine en vue de son utilisation. Après avoir parlé de ses propriétés physico-chimiques, nous traiterons des différentes sources de rutine, qu'elles soient alimentaires ou qu'elles appartiennent au reste du monde végétal. Nous aborderons également les modes d'extraction pouvant être utilisés, ainsi que des notions relatives à son métabolisme.

1.2.1. Propriétés physico-chimiques

A l'état brut, la rutine se présente sous la forme de petites aiguilles jaunes pâles, s'assombrissant progressivement à la lumière. Ces cristaux deviennent anhydres après être resté 12 heures à 110°C. La rutine anhydre est hygroscopique. Elle se décompose dès 214-215°C, avec une effervescence.

D'une façon générale, les hétérosides sont solubles dans l'eau et dans les alcools. Toutefois certains d'entre eux ont une hydrosolubilité faible, c'est le cas de la rutine. En effet, un gramme de rutine se dissout dans environ 8 litres d'eau, ou 200 millilitres d'eau bouillante, ou seulement 7 millilitres de méthanol. Elle est également soluble dans l'éthanol, la pyridine, le formamide et en solution alcaline. Elle est plus légèrement soluble dans l'acétol, l'éthylacétate. Elle est insoluble dans le chloroforme, les éthers ou encore le benzène. [7]

1.2.2. Caractérisation

L'étude des extraits bruts se fait dans un premier temps par chromatographie sur couche mince mono- ou bi-dimensionnelle, le plus souvent sur gel de silice normal ou sur silice greffée.

La nature et les changements des fluorescences observés par un examen en lumière ultraviolette avant et après pulvérisation de trichlorure d'aluminium (réactif spécifique des flavonoïdes), avant et après exposition aux vapeurs d'ammoniac peuvent donner des renseignements utiles sur le type de flavonoïde présent.

Il est également possible de procéder à une pulvérisation d'une solution à 1% de l'ester du 2-aminoéthanol et de l'acide diphénylborique dans le méthanol, suivie d'un examen en lumière ultraviolette puis dans le visible.

Enfin, l'étude peut également se faire par des réactions colorées telles que la réaction de la cyanidine (tournure de magnésium en milieu chlorhydrique). Les flavonoïdes en solution alcoolique, mis en présence d'hydrogène naissant, vont donner une coloration en fonction de la structure des flavonoïdes mis en jeu (par réduction des flavonoïdes en anthocyanes). On observe alors un dégagement gazeux puis un changement de coloration de la solution. La coloration est rouge cerise pour la rutine. [1]

1.2.3. Toxicité

La rutine présente une toxicité excessivement faible. En effet, sa dose létale 50 (DL₅₀) définie comme la dose pour laquelle 50% de la population décède, est de 950 mg/kg (pour une population de souris où la rutine est administrée par voie intraveineuse). [4]

1.2.4. Extraction

Les aglycones sont, pour la plupart, solubles dans les solvants organiques apolaires. Lorsque, comme la quercétine, elles ont au moins un groupe phénolique libre, elles se dissolvent dans les solutions d'hydroxydes alcalins. L'extraction est réalisée après broyage de la drogue, lequel peut être précédé d'une congélation (à l'azote liquide), ou bien d'un séchage. L'extraction par solvant peut être suivie d'une extraction liquide-liquide, ou bien d'une extraction en phase solide (SPE, *Solid-Phase Extraction*).

Classiquement, l'extraction se réalise à l'aide de méthanol ou de mélange méthanol-eau, ou encore d'un mélange acétonitrile-eau à chaud. Le mélange subira ensuite une évaporation sous vide. Lorsque le milieu ne contient plus que de l'eau, le protocole intègre une extraction liquide-liquide par un solvant non miscible à l'eau (diéthyléther, acétate d'éthyle), ce qui permet notamment d'éliminer la quercétine.

L'extraction en phase solide, assez rarement utilisée, nécessite des silices greffées ainsi qu'une phase aqueuse contenant la rutine. L'éluat (par exemple du méthanol) peut être analysé en chromatographie liquide.

Si l'extraction a pour but d'obtenir les génines, il est alors nécessaire de réaliser une hydrolyse chimique ou enzymatique. En revanche, pour l'extraction des hétérosides il faut prendre des précautions particulières (basse température, inactivation des enzymes). [2] [8]

1.2.4.1. Historiquement

La rutine a pu être extraite dès 1924 à partir de fleur de Sureau du Canada (*Sambucus canadensis*) par des scientifiques américains, en utilisant 95% d'alcool, à chaud. [9] En effet, l'ajout d'une petite proportion d'eau améliorerait l'efficacité de l'extraction. L'eau pourrait en effet augmenter la diffusion des polyphénols extractibles à travers les tissus de la plante. L'effet « gonflant » de l'eau sur les tissus végétaux augmenterait la surface de contact entre le soluté et le solvant.

L'emploi de 60% d'éthanol produirait le rendement le plus élevé de rutine à partir de Sarrasin. La variation du rendement d'extraction n'est pas seulement due à la solubilité du rutoside dans le solvant, mais aussi l'effet du solvant sur l'interaction entre le rutoside et l'amidon du Sarrasin.

Depuis, d'autres méthodes plus élaborées ont été mises au point en vue d'obtenir un rendement toujours plus élevé. [8]

1.2.4.2. Extraction par chauffage à reflux

Il s'agit d'une méthode classique d'extraction [8] largement utilisée à partir d'échantillons de plantes, elle nécessite peu de matériel. Cependant, le rendement obtenu pourrait être plus faible à cause de l'ionisation, de l'hydrolyse et de l'oxydation après une longue durée d'extraction. Toutefois, un plus grand volume de solvant peut dissoudre les composés phytochimiques plus efficacement qu'un procédé d'extraction avec une quantité de solvant moindre. Le solvant peut en effet diffuser facilement dans la matrice végétale, et les composés phytochimiques peuvent

également diffuser avec le solvant à l'extérieur de la matrice avec moins de limitation de transfert de masse, ceci comme l'extraction repose sur un processus de dissolution-diffusion.

Le choix du solvant est un facteur important pour la réussite du procédé d'extraction, en particulier liquide-solide. Il est préférable de choisir un solvant à polarité proche de la polarité du composé à extraire, c'est pourquoi pour l'extraction de la rutine, un solvant alcoolique polaire tel que l'éthanol ou le méthanol est utilisé. L'éthanol est souvent préféré puisque non toxique.

La température et le temps d'extraction sont les autres facteurs pris en compte lors de l'extraction par chauffage à reflux. Une température élevée augmente le processus de transfert de masse. Toutefois une température trop élevée pourrait dégrader les molécules de rutine, celles-ci étant sensibles à la chaleur. Il est souvent plus efficace de réaliser de multiples extractions successives au lieu d'une extraction en une seule étape. En effet, la quantité de rutine tend à diminuer de façon proportionnelle à la longueur du temps d'extraction, tout particulièrement quand l'extraction se fait à haute température. Les premiers cycles d'extraction ont généralement un meilleur rendement que les suivants. En effet les deux premiers cycles couvrent en général plus de 90% du rendement total. Ainsi la réalisation d'extractions successives permet d'obtenir un meilleur rendement.

1.2.4.3. Extraction assistée par ultrasons

Outre la rutine, l'extraction assistée d'ultrasons [8] a été largement utilisée pour extraire d'autres composés tels que des hydrocarbures, des esters d'acides gras, des antioxydants, des stéroïdes à partir de sources végétales. L'application à grande échelle de cette technique montre sa faisabilité et sa fiabilité pour l'extraction de la rutine. Là encore, il est préférable de réaliser plusieurs extractions successives.

Cette méthode d'extraction (Fig. 6) est susceptible d'être plus efficace que la méthode d'extraction par chauffage à reflux pour l'extraction de la rutine. Le rendement d'extraction par cette technique a en effet été augmenté de 50% à 40°C pendant une heure, par rapport à une extraction similaire par chauffage à reflux à 80°C pendant deux heures. Cette méthode s'est avérée plus efficace en milieu non aqueux, la stabilité de la rutine contre l'oxydation est en effet plus élevée dans le méthanol que dans l'eau. Cette observation pourrait être attribuée au phénomène de cavitation acoustique dans la solution. Il s'agit de la naissance de bulles de gaz

dans un liquide soumis à une dépression. Cette dépression peut être liée aux variations de densité d'un liquide soumis à une onde acoustique, ici des ultrasons. Ainsi se forment des microbulles, ou des cavités lorsque l'intensité des ultrasons est suffisante. Des radicaux libres peuvent se former dans ces cavités et entraîner des réactions non souhaitées pour l'extraction de la rutine. Il a par exemple été montré que la diminution du rendement d'extraction de la rutine à partir de *Sophora japonica* est principalement due à la dégradation de la rutine par des radicaux hydroxyles très réactifs en milieu aqueux.

En comparaison, l'extraction assistée par ultrasons de la rutine dans du méthanol semble être plus efficace pour augmenter le rendement de l'extraction et réduire le temps d'extraction. L'emploi d'ultrasons dans du méthanol ne produit pas une grande proportion de radicaux sous cavitation. [8]

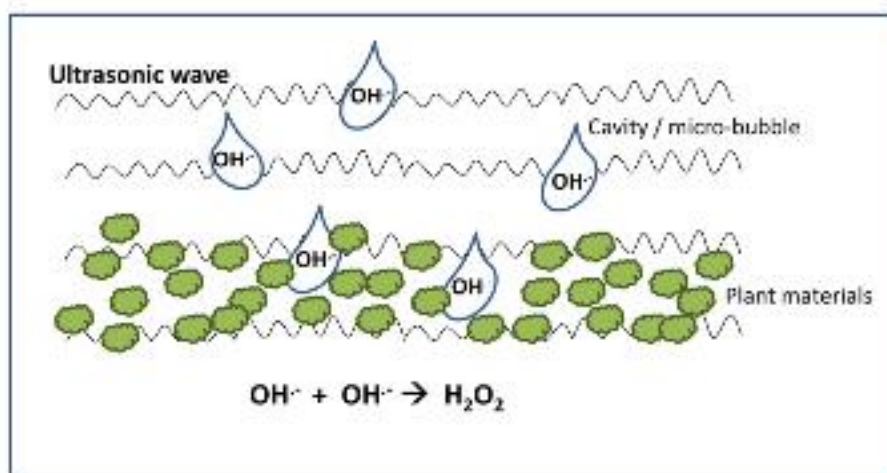


Figure 6 : La cavitation acoustique produite par les ultrasons durant l'extraction [8]

1.3. Sources

La rutine entre dans la composition d'un très grand nombre d'espèces végétales, qu'elles soient alimentaires ou non.

1.3.1. Sources alimentaires

La consommation quotidienne en flavonoïdes est variable, allant de 3 à 80 mg, et la rutine en représenterait environ 50%, soit de l'ordre de 1,50 à 40 mg par jour, ce chiffre varie en fonction des populations et des habitudes alimentaires.

La rutine se retrouve ainsi largement dans l'alimentation, essentiellement dans une majorité de fruits et de légumes, mais aussi dans certaines boissons.

Dans les végétaux, elle est essentiellement présente dans les feuilles sous forme hétérosidique. Environ 180 hétérosides de quercétine sont retrouvés dans la nature, la rutine étant l'un des plus courants. [3] [10]

L'oignon (*Allium cepa*) a été classé comme l'aliment contenant le plus de rutine (347 mg/kg). La rutine est le flavonoïde majoritairement présent chez l'asperge (300 mg/kg). Les haricots verts (32-45 mg/kg), le brocoli (30 mg/kg), la pomme (21-72 mg/kg), le thé (20 mg/kg) la laitue (14 mg/kg), ou la tomate (8 mg/kg) figurent également parmi les aliments les plus riches en rutine. [11]

Les compositions de diverses boissons ont également été étudiées. En effet la concentration de rutine dans la bière, le café, le cacao, le vin blanc est en dessous de 1 mg/litre. En revanche, la concentration de rutine dans le vin rouge varie de 4 à 16 mg/litre, alors que le jus de raisin en contient 7 à 9 mg/L. Les jus de fruits, mis à part le jus de citron (7 mg/L) et le jus de tomate (13 mg/L), contiennent moins de 5 mg/litre.

Les infusions de thé peuvent atteindre une concentration en rutine de 10 à 25 mg/L.

Toutefois l'importance des différents apports en rutine peut varier d'un pays à l'autre, en fonction notamment des habitudes alimentaires. Par exemple, il a été rapporté que le thé est la source prédominante de rutine aux Pays-Bas et au Japon. Le vin serait la source la plus importante de rutine en Italie, alors que ce serait l'oignon et la pomme aux Etats-Unis, Finlande, Grèce, Yougoslavie. Le vin n'est généralement pas consommé en grande quantité, toutefois sa forte concentration en rutine en fait tout de même une source d'apport important. De même le thé et le vin comportent moins de rutine mais sont consommés, du moins dans certains pays, en quantité relativement importante. [3] [10]

1.3.2. Sources industrielles

La rutine est relativement fréquente dans la nature, toutefois seul un petit nombre d'espèces végétales en renferment une quantité suffisante pour permettre son extraction à l'échelle industrielle. En règle générale, les plantes contiennent la plus forte concentration de rutine en période de début de floraison. [2] [8]

1.3.2.1. La Rue fétide – *Ruta graveolens*, RUTACEAE

Cette plante est inscrite sur la liste A de la Pharmacopée française, les parties utilisées étant les parties aériennes fleuries. Elle était autrefois connue pour ses propriétés abortives. La manipulation de cette plante demande une grande précaution à cause de sa toxicité, elle présente un risque de photodermatites de contact. [12]

Elle se retrouve dans toute l'Europe et l'Afrique du Nord.

C'est une herbe vivace à tige ligneuse, ramifiée à partir de la base, lisse et ronde, pouvant atteindre jusqu'à 80 cm de haut. Les feuilles persistantes, charnues de couleur vert grisâtre, glabres et pétiolées sont profondément pennatiséquées et dépourvues de stipules (Fig. 7).

C'est à partir de cette plante que la rutine a été extraite pour la toute première fois, c'était en 1842 par le chimiste allemand Weiss. La quantité de rutine varie de 5 à 8%.

Toute la plante dégage une odeur fétide due à la présence de nombreuses glandes à essence. La drogue est présente dans les parties aériennes dépourvues des parties ligneuses. Il est préférable de les récolter avant le début de la floraison. [12] [13]



Figure 7 : *Ruta graveolens* [14]

1.3.2.2. Le Sophora – *Sophora japonica*, FABACEAE

Cette espèce est inscrite sur la liste A de la Pharmacopée française, ainsi qu'à la 8^{ème} édition de la Pharmacopée Européenne. Les parties utilisées sont les boutons floraux, ils renferment une quantité importante de rutine : au minimum 15%. [12]

C'est un grand arbre originaire de Chine, retrouvé dans nos régions à des fins ornementales. Les boutons floraux étaient traditionnellement utilisés en Orient pour teindre la soie, ils sont maintenant remplacés par des colorants synthétiques.

Le Sophora (Fig. 8) comporte de grandes panicules de fleurs papilionacées blanc crème. Les fruits sont de longues gousses charnues dont les graines sont toxiques.

L'extraction de rutine à partir des boutons floraux de Sophora ne présente pas de difficulté particulière. Elle consiste en une extraction par de l'eau bouillante, une cristallisation par refroidissement, puis une recristallisation dans l'éthanol. [1] [2]



Figure 8 : *Sophora japonica* [15]

1.3.2.3. Le Sarrasin – *Fagopyrum esculentum*, POLYGONACEAE

Cette céréale annuelle est originaire de Chine. Elle est cultivée en Europe pour ses akènes amylières alimentaires. C'est une plante pouvant atteindre 70 cm de hauteur. La tige est dressée, creuse, souvent rougeâtre, elle porte des rameaux étalés. Les feuilles sont stipulées, alternes, molles, relativement grandes, profondément échancrées à la base et rétrécies en une pointe aigüe à l'apex. Les fleurs sont en grappe, courtes et serrées, longuement pédonculées, blanches ou légèrement rosées. Le fruit est lisse, non enveloppé par le calice. (Fig. 9) [2] [16]



Figure 9 : *Fagopyrum esculentum* [17]

Le Sarrasin est considéré comme une source majeure de rutine. La plupart de la rutine s'accumule dans l'inflorescence (jusqu'à 12% du poids sec), dans les feuilles supérieures (8 à 10%), et légèrement dans les tiges (0,4 à 1%). Une étude a également démontré que les jeunes feuilles renferment plus de 15% de rutine. Plus de la moitié de la quantité de rutine des feuilles est distribué dans l'épiderme.

L'extraction peut être légèrement compliquée par la présence des pigments foliaires et la nécessité d'éliminer les substances photosensibilisantes (fagopyrines).

1.3.2.4. Pensée sauvage – *Viola tricolor*, VIOLACEAE [18]

La pensée sauvage est une petite plante herbacée trouvable partout en Europe. Les fleurs sont blanches, jaunes, violettes, ou bien un mélange de ces trois couleurs (Fig. 10).

La quantité la plus importante de rutine a été retrouvée dans les feuilles (jusqu'à 20%). Les fleurs comportent également de la rutine, en quantité plus faible, notamment au niveau des pétales bleus ou violets (respectivement 7-8 et 2-3%). [15]



Figure 10 : *Viola tricolor* [19]

1.3.2.5. Autres plantes

Cette liste est non exhaustive mais elle comporte les noms de plantes que j'ai fréquemment rencontrées au cours de mes recherches.

0.3.2.5.1. *Uncaria* – RUBIACEAE

Le genre *Uncaria* est un genre de lianes tropicales. Les espèces contenant de la rutine sont *U. elliptica* et *U. hirsuta*, originaires d'Asie (respectivement Malaisie et Chine).

Ce sont les jeunes feuilles de *U. elliptica* qui comportent en général le plus de rutine (jusqu'à 20,2 %), ce qui rend cette plante particulièrement intéressante pour l'usage industriel. [18] [20] [21]

0.3.2.5.2. *Eucalyptus* sp. - MYRTACEAE

La rutine est retrouvée dans les feuilles de certaines espèces du genre *Eucalyptus*. L'espèce qui en contient la plus grande quantité est *E. macrorhyncha* (jusqu'à 24%). *E. youmanii* (jusqu'à 11%) et *E. delegatensis* (jusqu'à 6%) en renferment également. [9] [22]

1.3.2.5.3. *Calathea* sp, MARANTACEAE

C'est un genre de plantes cultivées pour l'ornement.

Les espèces *Calathea undulata* et *Calathea variegata* renferment respectivement $8,46 \pm 0,03$ et $4,30 \pm 0,40$ % de rutine dans leurs feuilles. [22]

1.3.2.5.4. *Maranta* sp, MARANTACEAE

Le genre *Maranta* se compose d'une vingtaine d'espèces de plantes vivaces rhizomateuses à feuillage persistant. Elles se retrouvent dans la forêt tropicale, essentiellement en Amérique du Sud.

Les espèces *M. leuconeura*, *M. depressa* et *M. arundinacea* renferment respectivement dans leurs feuilles $5,76 \pm 0,12$; $2,80 \pm 0,20$ et $0,99 \pm 0,01$ % de rutine dans leurs feuilles. [22]

1.3.2.5.5. *Dimorphandra mollis* – CAESALPINIACEAE

C'est un arbre originaire du Brésil, il est plus communément appelé « Fava d'Anta ». Cet arbre constitue la source la plus importante de rutine au Brésil, et il est couramment utilisé dans l'industrie pharmaceutique ou cosmétique.

La plus grande quantité de rutine se trouve dans les fleurs et les feuilles (jusqu'à 8% de rutine). La tige, les racines, le péricarpe du fruit en renferment également mais en quantité moindre. [23]

Cette plante est utilisée seule ou en association avec *Uncaria* comme source de rutine pour la production de la spécialité **ESBERIVEN FORT®**.

1.3.2.5.6. *Eschscholtzia californica*, PAPAVERACEAE

Cette plante herbacée originaire de Californie est cultivée pour l'ornement, elle est aussi utilisée pour ses propriétés sédatives et anxiolytiques. Elle renferme jusqu'à 5% de rutine dans ses fleurs. [22]

Ainsi la rutine est présente dans une large variété d'espèces végétales, à des quantités pouvant varier significativement. (Tab. 3)

Tableau 1 : Diverses sources de rutine (liste non exhaustive) [3,10–12,18,20–23]

Variété	Partie(s) concernée(s)	Taux maximal de rutine (%)
<i>Eucalyptus macrorhyncha</i> , MYRTACEAE	Feuilles	24
<i>Uncaria elliptica</i> , RUBIACEAE	Feuilles	20,2
<i>Sophora japonica</i> (Sophora) FABACEAE	Boutons floraux	20
<i>Viola tricolor</i> (Pensée sauvage) VIOLACEAE	Feuilles, fleurs	20
<i>Fagopyrum esculentum</i> (Sarrasin) POLYGONACEAE	Inflorescence, feuilles, tiges	15 (jeunes feuilles) à 1 (tige)
<i>Calathea undulata</i> , MARANTACEAE	Feuilles	8,46
<i>Dimorphandra mollis</i> (Fava d'Anta) CAESALPINIACEAE	Feuilles, fleurs	8
<i>Ruta graveolens</i> (Rue fétide) RUTACEAE	Parties aériennes	5 à 8
<i>Maranta leuconeura</i> , MARANTACEAE	Feuilles	5,76
<i>Orchidantha maxillarioides</i> , LOWIACEAE	Feuilles	0,16
<i>Alium cepa</i> (Oignon) AMARYLLIDACEAE	Bulbes	0,0347
<i>Phaseolus vulgaris</i> (Haricot commun) FABACEAE	Gousses	0,0032 à 0,0045
<i>Brassica oleracea</i> (Brocoli) BRASSICACEAE	Inflorescence	0,003
<i>Malus pumila</i> (Pommier commun) ROSACEAE	Fruit	0,0021 à 0,0072
<i>Camellia sinensis</i> (Théier) THEACEAE	Feuilles	0,0020
<i>Lactuca</i> (Laitue) ASTERACEAE	Feuilles	0,0014
<i>Solanum lycopersicum</i> (Tomate) SOLANACEAE	Fruits	0,0008

1.4 Métabolisme

Même si certains éléments du métabolisme de la rutine ont été mis en évidence, celui-ci reste encore globalement mal connu.

L'absorption intestinale de rutine est tout d'abord une condition préalable importante pour établir un lien de cause à effet entre l'apport en rutine et les bénéfices recherchés.

Les sites importants pour le métabolisme sont la lumière gastro-intestinale, les cellules de la paroi intestinale, ainsi que le foie.

Les mécanismes précédant l'absorption des flavonoïdes ont été sujets à de nombreux débats, notamment sur le lieux d'absorption des différents flavonoïdes.

Une étude de 1999 [24] a comparé l'absorption de la quercétine lorsqu'elle est liée à une molécule de glucose ou bien à une molécule de rutinose. Les résultats montrent une réelle différence entre ces deux molécules. Alors que la quercétine liée au glucose est absorbée dans l'intestin grêle, la rutine est majoritairement absorbée au niveau du colon, après déglycosylation.

En revanche, la présence d'enzymes capables de cliver la rutine dans l'intestin grêle a bien été prouvée, mais ceux-ci se trouvent en quantité plus importante au niveau du colon. Ces enzymes sont notamment les β -glucosidases, ils catalysent la réaction qui va cliver la rutine en son aglycone (quercétine) et la partie osidique (rutinose).

D'autres enzymes telles que le α -rhamnosidases pourraient être également impliquées. Elles sont produites par des bactéries telles que *Streptococcus faecium*, *Escherichia coli* ou *Bifidobacterium dentium*. Toutefois certaines de ces bactéries ne sont pas encore bien identifiées et pourraient jouer un rôle tout aussi important. [3] [25]

Chaque enzyme est spécifique de la structure chimique de la rutine, par exemple les enzymes produites à partir d'*Eubacterium ramulus* et *Clostridium orbiscindens* sont responsables du clivage du cycle pyrone. [3]

Le clivage de la rutine va libérer son aglycone, la quercétine, mais aussi des métabolites de faible poids moléculaire tels que l'acide 3,4-dihydroxyphenylacétique (3,4-DHPAA), le 3,4-dihydroxytoluène (3,4-DHT), l'acide hydroxyphenylacétique (HPAA) ou encore l'acide

homovanillique (HVA) ou encore l'acide hydroxyphenylpropionique. Ces produits formés sont absorbés et pourraient, en théorie, exercer des effets systémiques et/ou dans le tractus gastro-intestinal. [26]

Le caractère hydrophile de la rutine, ainsi que son poids moléculaire élevé font qu'elle ne peut être absorbée qu'en infime quantité dans l'intestin grêle. De plus, c'est un β -glycoside, ce qui lui confère une résistance aux hydrolases intestinales. Par conséquent, elle peut ainsi passer de façon inchangée dans le côlon.

Ces données ont été vérifiées expérimentalement. Dans des études menées chez l'homme, de la rutine et de la quercétine administrées par voie orale n'ont pas été retrouvées dans l'urine ou dans le plasma sous forme inaltérée, ceci même à des doses de 50 à 65 mg/kg. De plus, 53% de la dose administrée a été retrouvée dans les selles sous forme de l'aglycone, mais seulement dans les trois jours suivants. Il a été supposé que le reste de la dose a été dégradée dans la partie inférieure du côlon.

Une étude a été menée à l'Université de Hohenheim (Allemagne) en 2001 [27], dans laquelle le métabolisme de la rutine a été étudié à partir d'un intestin grêle de rat isolé et perfusé, permettant de mettre en évidence la répartition de la rutine administrée entre le milieu luminal, l'appareil vasculaire et le tissu intestinal. La stabilité de la rutine dans les compartiments luminal et vasculaire a été de 2 heures à 37°C.

Les résultats montrent que le taux d'apparition vasculaire de la rutine a augmenté au cours de la perfusion (de manière significative pour les trente premières minutes). Environ 10% de la rutine administrée se retrouve dans l'appareil vasculaire, principalement sous forme de rutine libre (5,6%), mais aussi sous forme conjuguée : rutine sulfatée (2,5%) et glucuronide (2%). Le transfert de la rutine conjuguée à partir du tissu de l'intestin vers le côté vasculaire révèle une augmentation jusqu'à environ vingt minutes, puis évolue vers un plateau. Cette augmentation a été significative pour la forme glucuronide, mais pas pour la forme sulfate. La plupart de la rutine administrée dans le compartiment luminal a quitté ce compartiment en suivant l'effluent luminal. Le composé principal de cet effluent luminal a été la rutine libre, ainsi que d'infimes quantités de rutine glucuronide. Des quantités minimales de rutine étaient situées dans le tissu intestinal sous forme de rutine inchangée (0,9%), de rutine glucuronide (0,1%) et de rutine sulfate (0,1%). Des traces de quercétine et de quercétine conjuguée ont été retrouvées à la fois dans le compartiment

luminal et vasculaire, à des concentrations proches de la limite de détection. La moyenne de récupération de la dose totale de rutine (rutine + métabolites) était de 97,6%.

Ces données montrent bien que la rutine n'est pas absorbée (ou très peu) au niveau de l'intestin grêle.

Après absorption les métabolites seront conduits vers le foie et les reins pour être conjugués par sulfo ou glucurono-conjugaison.

L'élimination se fait essentiellement par voie urinaire et par voie biliaire, on retrouve environ 50% de la dose ingérée de rutine sous la forme des métabolites dans l'urine de volontaires humains. La rutine est totalement éliminée sous forme conjuguée dans les 48 heures. La demi-vie de la rutine est estimée à hauteur de 10 à 25 heures, celle-ci reste décelable dans le sang pendant environ 120 heures. [10] [27] [28] [26]

L'absorption cutanée de la rutine a également été étudiée [29]. Après application d'une quantité de rutine de 142,67 nmol/cm² de peau, elle reste très majoritairement en surface (139,37), seulement 0,93 se retrouve au niveau de la couche cornée ; 0,93 au niveau de l'épiderme et 0,39 au niveau du derme. Cette très faible pénétration cutanée de la rutine s'explique notamment par son poids moléculaire élevé ainsi que par son caractère hydrophile.

2. Propriétés thérapeutiques

La rutine est traditionnellement connue pour son activité antioxydante ainsi que ses effets sur la perméabilité et la résistance capillaire. Toutefois, nous verrons dans cette partie que les propriétés de la rutine ne se limitent pas à celles-ci et que la rutine est l'objet d'études dans de nombreux autres domaines.

2.1. Résistance et perméabilité capillaire

Cette propriété a été mise en évidence dans les années 1930. Historiquement, l'effet capillaro-protecteur a en effet été observé de la façon suivante : certaines manifestations du scorbut (pathologie liée à une carence en vitamine C) étaient guéries par l'administration de jus de citron alors qu'elles ne l'étaient pas par l'administration de l'acide ascorbique seul (vitamine C). L'hypothèse émise a donc été que l'acide ascorbique ne peut agir qu'en association avec un facteur « C2 » ou « P » identifié aux anthocyanosides et aux oligomères flavanoliques. En raison de cet effet sur la perméabilité vasculaire, les flavonoïdes ont historiquement été qualifiés de « vitamine P ».

Ces molécules sont en effet capables de diminuer la perméabilité des capillaires et de renforcer leur résistance. Leur diffusion et leur accumulation au niveau de la paroi veineuse ont été démontrées. Classiquement, la méthode utilisée pour apprécier la résistance des capillaires est de mesurer la valeur de la dépression nécessaire pour provoquer leur rupture. Pour cela, la méthode de la ventouse que l'on applique sur la peau est utilisée ; la rupture se manifeste par la formation de pétéchies. Après injection par voie générale d'un colorant, l'effet sur la perméabilité capillaire du produit peut se mesurer par le temps d'apparition d'une irritation cutanée. D'autres méthodes peuvent aussi être utilisées: inhibition de la fuite capillaire de protéines radiomarquées, induction de stase veineuse, études sur veines isolées... [1]

De nombreuses études ont été menées aussi bien *in vitro* qu'*in vivo* pour déterminer les effets de la rutine sur les capillaires.

Une étude réalisée sur des rats de laboratoire [30] a permis de montrer que l'administration de rutine augmentait les temps d'apparition des pétéchies, et cela de façon dose-dépendante. La conclusion est que la rutine diminue la perméabilité capillaire chez ces rats, les rendant ainsi plus résistants.

En 1993, une étude anglaise [18] porte sur les effets de la rutine sur les capillaires mésentériques de grenouille. La perméabilité capillaire a pu être calculée expérimentalement, notamment à partir du coefficient hydraulique de perméabilité (L_p) et la pression oncotique efficace exercée à travers la paroi capillaire en présence de macromolécules.

Les mesures ont été réalisées en présence de concentrations croissantes de rutine. Les résultats montrent que plus la solution test était enrichie en rutine, moins il y avait de mouvements de fluide à travers la paroi du capillaire.

Ces expérimentations ont été représentatives de la réponse générale d'une paroi capillaire suite à la perfusion d'une solution de rutine. Il y a eu un net abaissement du coefficient de perméabilité L_p au fur et à mesure de l'augmentation de concentration en rutine de 10 $\mu\text{g/mL}$ à 1 mg/mL .

Ces données ont permis de confirmer que la rutine réduit la perméabilité d'un capillaire, de façon dose-dépendante.

Toutefois, si un grand nombre d'études expérimentales comme celles décrites précédemment s'accordent à montrer que la rutine diminue la perméabilité capillaire et augmente leur résistance, le ou les mécanisme(s) d'action exact(s) est encore mal connu.

2.2. Activité antioxydante

L'activité antioxydante de la rutine a été prouvée de nombreuses fois. C'est un élément clé de son action dans de nombreux autres domaines. Avant de détailler cette propriété, nous allons commencer par un rappel sur l'état d'oxydoréduction.

2.2.1. Notion de radicaux libres

2.2.1.1. Définition

L'état d'oxydoréduction a de grandes conséquences sur le métabolisme en général, de par une implication majeure dans l'homéostasie énergétique, mais aussi dans l'organisation des mécanismes de défense et de signalisation cellulaire de façon plus large.

La matière vivante se compose d'atomes, comprenant chacun un noyau, entouré d'électrons formant un nuage orbital autour de celui-ci. Ces électrons exercent sans cesse un mouvement de rotation, aussi bien autour du noyau que sur eux même. Les électrons sont stabilisés grâce à la formation de couples d'électrons. Tout corps contenant un ou plusieurs électrons libres (ou célibataires) est appelé de façon générale « radical libre ». C'est un composé très réactif, très instable, ce qui lui offre la possibilité de réagir avec de nombreux composés.

L'oxygène, qui comporte deux électrons célibataires sur la couche périphérique, est très instable, avec une forte tendance à « oxyder » les composés qu'il rencontre en leur arrachant un électron pour l'apparier à l'un de ses électrons célibataires. Ces composés deviennent à leur tour instables, initiant alors une chaîne de peroxydation. Il est à noter que d'autres éléments peuvent également déstabiliser les électrons des molécules biologiques, entraînant la formation de radicaux libres, tels que la lumière (surtout certains rayonnements ultraviolets), les radiations ionisantes (rayons X), la fumée de tabac ainsi que de nombreux composés chimiques. C'est pourquoi l'exposition à l'oxygène ou au soleil est à l'origine de la formation de composés toxiques pour toutes les molécules biologiques.

Cependant, ces transferts d'électrons permettent également de libérer une énergie considérable, liée à toutes les formes de vie aérobies, ils jouent un rôle spécifique dans l'homéostasie énergétique cellulaire. La synthèse d'adénosine triphosphate (ATP) est ainsi directement liée à ce « désappariement d'électrons » au sein de certains complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale. [18] [19] [31]

Les formes réactives de l'oxygène ainsi formées sont des molécules constituées essentiellement par des radicaux libres de l'oxygène tels que le radical superoxyde ($O_2^{\cdot-}$), le radical hydroxyle (OH^{\cdot}), le radical peroxyde (ROO^{\cdot}), et le radical alkoxyde (RO^{\cdot}). L'oxygène singulet (O_2) et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) sont des formes réactives de l'oxygène non radicalaires mais très

réactives car très oxydantes. Le radical hydroxyle OH^\cdot est la forme la plus réactive, responsable de l'oxydation des lipides, des protéines, de l'ADN et des glucides, oxydations responsables de lésions cellulaires. [32]

2.2.1.2. Production de formes réactives de l'oxygène

Les polynucléaires neutrophiles (PN) et les macrophages (MO) sont les principales cellules libérant des formes réactives de l'oxygène, ceci par l'intermédiaire d'une enzyme membranaire, la NADPH oxydase. La NADPH oxydase est une oxydo-réductase membranaire qui catalyse la réaction d'oxydo-réduction du NADPH, forme réduite du NADP (Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate), un coenzyme d'oxydoréduction. L'oxydation du NADPH par le dioxygène entraîne la formation du NADP^+ , du H^+ et de $\text{O}_2^\cdot-$.

Les cellules répondent à une agression par la mise en place de plusieurs fonctions telles que le déplacement (en réponse à des agents chimiotactiques attirant les PN par un gradient de concentration), la phagocytose, et la production de médiateurs toxiques de l'oxygène et d'enzymes protéolytiques permettant de détruire les agents pathogènes. [32]

2.2.2. Notion de stress oxydant

Le stress oxydant se définit comme une agression des éléments cellulaires dû aux espèces réactives de l'oxygène. Il survient lors d'un état de déséquilibre entre la production d'espèces réactives et les systèmes de défenses de l'organisme. Le stress oxydant peut exister s'il y a excès d'espèces réactives, ou bien si les défenses (aussi bien endogènes qu'exogènes) sont insuffisantes, ou encore si les mécanismes de réparation sont insuffisants. Il ne s'agit pas d'une pathologie, mais plutôt d'un mécanisme physiopathologique. En revanche, un excès d'espèces réactives mal maîtrisé pourra favoriser l'apparition d'une maladie ou bien d'un vieillissement accéléré.

Il existe divers moyens de défense contre le stress oxydant. Il peut s'agir d'enzymes, participant à des réactions de dégradation des espèces réactives de l'oxygène : superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase, glutathion réductase, ou encore glutathion S transférase, thiorédoxine réductase, hème oxygénase 1.

Il existe également d'autres moyens non enzymatiques, par le biais de protéines (albumine), de substances hydrosolubles (vitamine C, glutathion, acide urique, polyphénols et flavonoïdes), ou encore de molécules liposolubles (α -tocophérol, γ -tocophérol, coenzyme Q10). Ces agents protecteurs éliminent la plupart des oxydants libérés par les cellules phagocytaires, limitant ainsi les lésions des tissus. [32]

2.2.3. Conséquences de la formation de radicaux libres

Biochimiquement les radicaux libres seraient responsables d'altérations des acides nucléiques et de mutations, d'initiation ou de promotion de processus de cancérisation, ainsi que des dégradations cellulaires du fait, entre autres, de leur réactions avec les phospholipides membranaires. Ils s'attaquent aux tissus et cellules de l'organisme et accélèrent leur vieillissement.

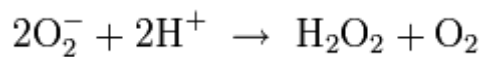
Les radicaux libres auraient également une part de responsabilité dans la genèse des lésions athéromateuses ou dans les dégénérescences nerveuses, voire dans l'arthrite rhumatoïdale ou dans la cataracte. [32]

2.2.4. Propriétés anti oxydantes de la rutine

L'effet antagoniste d'une substance vis-à-vis de la production de radicaux libres peut être évalué expérimentalement. La production de radicaux libres peut en effet se faire *in vitro* par radiolyse (radical hydroxyle) ou par voie chimique (radical diphénylpicrylhydrazidique). Elle peut être détectée par résonance paramagnétique électronique dans le premier cas ou colorimétriquement dans le second. Il est possible de mesurer *in vitro* la capacité anti radicalaire d'une substance sur des modèles de peroxydation lipidique, ou d'évaluer son activité *in vivo* par comparaison à celle d'un antioxydant de référence.

Il a été montré à partir de feuilles de Sarrasin que la concentration en rutine augmentait rapidement après irradiation de la plante par UV-B. D'autre part, les peroxydases (qui se trouvent en général au niveau de l'épiderme inférieur de la feuille) sont activées en condition de stress. Cette activation permet de protéger la plante contre l'oxydation en favorisant la respiration. [8]

superoxyde réagira avec les protons en se dismutant en dioxygène et en peroxyde d'hydrogène selon la réaction :



La rutine peut également piéger les radicaux libres au cours d'une inflammation. Il y a production d'anions superoxyde par la NADPH-oxydase membranaire des leucocytes activés mais aussi, par dismutation, de peroxyde d'hydrogène qui, en présence d'ions ferreux, engendre le très réactif radical hydroxyle et d'autres espèces réactives (HOCl, chloramines..). Ces molécules, normalement mises en jeu au cours de la phagocytose, peuvent être libérées par exocytose dans le milieu extérieur et provoquer d'importants dégâts. [1]

La rutine est également capable de chélater les ions métalliques (de valence II et III), qui peuvent participer à la formation de radicaux libres. [33]

L'activité anti-oxydante *in vitro* de la rutine a été étudiée [34], et a été comparée à l'activité anti-oxydante de l'acide ascorbique (vitamine C) et d'hydroxytoluène butylé (BHT), communément utilisés dans l'industrie pharmaceutique.

L'activité anti-oxydante totale a été déterminée en mesurant l'absorbance d'un échantillon de β -carotène par rapport à un échantillon témoin, l'activité anti-oxydante a été évaluée en termes de blanchiment de β -carotène en utilisant la formule suivante :

$$AA = \left[1 - \frac{A_0 - A_t}{A0_0 - A0_t} \right] \times 100.$$

AA : Activité anti-oxydante

A_0 : Absorbance initiale de l'échantillon

A_t : Absorbance de l'échantillon après 150 minutes

$A0_0$: Absorbance initiale de l'échantillon de contrôle

$A0_t$: Absorbance de l'échantillon de contrôle après 150 minutes.

L'augmentation de concentration de rutine et de BHT entraîne une augmentation significative de l'activité anti-oxydante. L'activité anti-oxydante de la rutine est donc bien présente. En revanche, pour le BHT, cette activité a atteint 82,2%, alors que la rutine n'a atteint que 26,2%.

Le pouvoir réducteur a également été déterminé. Il a déjà été montré [35] qu'il existe une corrélation directe entre les activités anti-oxydantes et le pouvoir réducteur de certains composés. Les résultats laissent nettement apparaître que la rutine, ainsi que la vitamine C et le BHT peuvent facilement faire un don d'électron à des radicaux libres réactifs, en les convertissant en espèces plus stables.

Certaines études [36,37] ont déjà montré que les composés phénoliques, en particulier les flavonoïdes et les catéchines, étaient des anti-oxydants importants et des piègeurs de superoxyde. Leur capacité de piégeage dépendrait de leur concentration et de l'emplacement des groupements hydroxyle.

De nombreuses réactions biologiques génèrent des anions superoxydes hautement toxiques. Pour cette étude [34] il a été utilisé du PMS (phenazine metosulfate) associé à un système NADH (nicotinamide adenine dinucleotide)-NBT (nitroblue tetrazolium). L'anion superoxyde dérive de l'oxygène dissous à partir du PMS. La diminution de l'absorbance à 560nm en présence d'antioxydants indique la consommation de l'anion superoxyde dans le mélange réactionnel.

Les résultats suggèrent qu'à toutes les concentrations, la rutine a montré un piégeage d'anions superoxyde inférieur au BHT. Ils ont tous montré un piégeage dépendant de la concentration. Les résultats de cette étude indiquent clairement que la rutine présente un fort pouvoir antioxydant *in vitro*, et cette capacité est concentration-dépendante. [34]

En 2008, une étude italienne [38] s'est intéressée à la rutine présente dans la peau, la pulpe et les graines de raisin issu de *Vitis vinifera*.

Son activité anti-oxydante a été évaluée *in vitro* par sa capacité de piégeage de radicaux libres tels que le 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH[•]), ou encore le peroxyde d'azote (ONOO[•]). Ce dernier est un produit de la réaction entre le monoxyde d'azote et l'ion superoxyde. Sa capacité à réagir avec la quasi-totalité des types de biomolécules en fait un composé d'importance

considérable, impliqué dans de multiples processus physiopathologiques et toxicologiques. Dans les conditions physiologiques, le peroxy-nitrite donne deux radicaux (NO_2^\bullet et OH^\bullet) susceptibles d'induire une peroxydation lipidique, une perturbation de structures cellulaires, une inactivation d'enzymes et canaux ioniques par oxydation ou nitration, ou encore des dommages de l'ADN. Ces actions contribuent à l'apparition et au maintien de pathologies telles que l'athérosclérose, certaines maladies neuro-dégénératives ou encore des troubles cardio-vasculaires.

Les résultats de cette étude [38] montrent nettement une puissante activité anti-oxydante de la rutine sur le dosage du peroxy-nitrite. En revanche, cette activité est légèrement inférieure à celle de son aglycone, la quercétine. Cette différence pourrait s'expliquer par l'encombrement stérique créé par les saccharides, puisque certaines observations montrent que les aglycones sont généralement de meilleurs anti-oxydants que les formes glycosylées correspondantes.

Il a été également mis en évidence [38] une possible action anti-oxydante synergique de la rutine lorsqu'elle est en présence trans-resvératrol seul, ou encore avec une combinaison de trans-resvératrol et de quercétine, ce qui n'est pas toujours le cas lorsqu'on met en présence plusieurs flavonoïdes.

Une récente étude de 2014 [39] s'est intéressée à l'impact de la rutine sur le stress oxydant induit par l'éthanol. En effet, une surconsommation régulière d'alcool peut causer des dommages, essentiellement au niveau cérébral. Le cerveau est très sensible aux dommages causés par le stress oxydant en raison d'une haute activité oxydative, mais aussi une teneur en acides gras élevée, une capacité anti-oxydante relativement faible, et une activité de réparation des cellules neuronales relativement faible. Tout ceci a pour conséquence une dégénérescence ou même une mort neuronale dans des troubles tels que l'accident vasculaire ischémique, la maladie d'Alzheimer ou encore la maladie de Parkinson. Cette étude a été menée sur des cellules neuronales de l'hippocampe HT22 traitées par éthanol.

Les résultats montrent d'abord que l'apport en rutine a nettement augmenté la viabilité des cellules et diminué la formation d'espèces réactives de l'oxygène. La rutine a également supprimé la production de monoxyde d'azote (NO). Alors qu'un traitement par éthanol augmente l'expression de l'interleukine 1β (IL- 1β), protéines produites par le système immunitaire, permettant notamment de stimuler la prolifération de lymphocytes T ; et de la cyclooxygénase 2 (COX-2), enzyme intervenant dans les phénomènes inflammatoires. La rutine en revanche diminue

nettement l'expression de ces facteurs. La rutine a augmenté l'activité d'enzymes anti-oxydants : superoxyde dismutase (SOD), glutathion peroxydase (GPx), catalase (CAT). Il a également été étudié l'expression de trois facteurs neurotrophiques majeurs : Nerve Growth Factor (NGF), Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) et Glial Cell line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) . Ceux-ci jouent un rôle actif dans la croissance, l'entretien et la survie des neurones. Alors que l'éthanol atténue nettement l'expression de ces différents facteurs, un pré traitement par la rutine permet de rétablir l'expression de ces facteurs « à la normale », sans pour autant les augmenter.

Ainsi, cette étude [39] permet de mettre en évidence le rôle protecteur de la rutine sur les cellules neuronales traitées par éthanol. Elle atténue le stress oxydant induit par l'éthanol, protège l'activité des facteurs neurotrophiques neuronaux et atténue la composante pro inflammatoire. Ces aspects font que la rutine pourrait être considérée comme un potentiel agent thérapeutique pour traiter les désordres neurodégénératifs liés à l'alcool.

Une étude espagnole de 2014 [29] a étudié le pouvoir anti oxydant de cinq flavonoïdes dont la rutine en fonction de leur absorption cutanée. En effet, la peau est directement exposée au rayonnement solaire et aux divers polluants extérieurs. Ces expositions aux rayons ultraviolets peuvent induire des réactions délétères, notamment l'accélération du vieillissement cutané ou l'apparition de divers troubles inflammatoires. Les UVA et UVB sont susceptibles d'induire des dommages de l'ADN de façon directe et indirecte par la formation d'espèces réactives de l'oxygène. Récemment, il a été mis en évidence que l'irradiation par les domaines visibles et proches infrarouge pouvaient pénétrer à travers la peau, causant des dommages au niveau des couches les plus internes.

Certaines études ont montré que le photovieillissement diminue lorsque la peau est complétée par des anti-oxydants tels que la rutine.

La rutine présente une faible absorption cutanée en revanche son pouvoir anti-oxydant est conservé.

2.3. Activité anti-inflammatoire

L'inflammation est un processus complexe faisant intervenir de nombreux éléments de nature variée, et la rutine semble intervenir à différents niveaux.

2.3.1. Activité anti-inflammatoire et oxydation

Un syndrome inflammatoire est caractérisé par un déséquilibre de la balance oxydants/anti-oxydants en faveur du stress oxydant. Les raisons de ce déséquilibre sont encore souvent incomplètement connues. [40]

Le stress oxydant, par excès de médiateurs oxydants et/ou d'une carence en certains nutriments, contribue à l'entretien ou même à la genèse d'une réponse inflammatoire et immunitaire, aux dysfonctions cellulaires et à la destruction tissulaire observée.

Une étude réalisée en 2012 [41] s'est intéressée au rôle protecteur de la rutine sur l'évolution d'arthrite provoquée chez des rats de laboratoires. Il a été observé que l'administration de rutine (à une dose de 25 mg/kg) a permis de supprimer la progression de l'arthrite.

Les résultats de cette étude sont les suivants : la rutine a significativement rétabli le taux de glutathion ainsi que l'activité du superoxyde dismutase et de la catalase. Au niveau histologique on observe dans le groupe non traité par la rutine une résorption osseuse, avec la formation d'un pannus et une hyperplasie du liquide synovial. Le traitement par la rutine a montré une nette amélioration de ces éléments.

Les résultats montrent que la rutine a bien inhibé le gonflement des articulations et a également permis de diminuer la charge de radicaux libres qui entretiennent la réaction inflammatoire. Ceci suggère bien que la rutine est une molécule efficace dans le traitement de troubles inflammatoires tels que l'arthrite rhumatoïde.

Certaines études [42–45] ont déjà montré les effets bénéfiques de divers anti-oxydants, notamment les flavonoides, dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde et des maladies inflammatoires chroniques au sens large. Pour valider ces effets concernant la rutine, l'activité de l'élastase articulaire a été étudiée [41]. C'est en effet un bon marqueur de l'inflammation au niveau des articulations. Son activité est directement proportionnelle à l'accumulation et à

l'activation des leucocytes dans le tissu enflammé. L'inflammation causée par cet infiltrat de leucocytes conduit à la libération d'espèces réactives de l'oxygène ainsi que de dérivés azotés.

La diminution de l'activité de l'élastase par la rutine peut être due à l'inhibition de la peroxydation lipidique. En effet, au cours de la peroxydation lipidique, des radicaux peroxydes sont produits et peuvent conduire à des dommages de la membrane cellulaire.

La production de radicaux libres qui survient au cours du développement de l'arthrite conduit à une diminution de GPx et de SOD en raison de leur utilisation au cours du stress oxydant et de la lyse cellulaire. Or une réduction de GPx peut nuire à l'évacuation de peroxyde d'hydrogène H₂O₂ et favoriser la production de radicaux hydroxyles, augmentant ainsi la charge de radicaux libres et affectant l'état d'homéostasie. Au cours de l'étude il a été observé que la rutine a permis le réapprovisionnement en GPx et le maintien de la quantité de SOD, probablement par le piégeage des radicaux libres, ce qui a permis de maintenir l'intégrité des membranes au niveau du cartilage lésé. [41]

Une récente étude réalisée en 2014 [46] s'est intéressée aux effets protecteurs de la rutine dans le cas d'une lésion aiguë du poumon. Les effets de la rutine sur la peroxydation des lipides ont été examinés par le biais du malondialdéhyde (MDA), produit de la peroxydation lipidique. C'est un bon marqueur biologique pour exprimer l'état de stress oxydant. Classiquement, après traitement par le lipopolysaccharide (LPS), la peroxydation lipidique est significativement plus élevée dans le cadre d'une lésion aiguë du poumon. Un pré-traitement par rutine réduit l'accumulation de MDA de façon dose-dépendante. La rutine a nettement atténué la peroxydation lipidique dans le tissu pulmonaire.

2.3.2. Activité anti-inflammatoire et perméabilité vasculaire

Une étude coréenne de 2012 [47] s'est intéressée au rôle protecteur de la rutine sur les fonctions de barrière de protection dans les cellules endothéliales humaines, au cours d'une inflammation induite par le LPS.

Les cellules endothéliales jouent un rôle capital dans l'hémostase, la perméabilité vasculaire, ou la réponse du vaisseau sanguin à d'autres stimuli physiologiques et pathologiques. Les

anomalies de la fonction des cellules endothéliales peuvent contribuer de manière significative à des maladies inflammatoires de la paroi vasculaire.

In vitro, l'étude s'est faite sur des cellules endothéliales humaines de veine ombilicale, stimulées par le LPS. L'étude a montré que la rutine diminuait de façon dose –dépendante la rupture de la barrière et diminuait la perméabilité vasculaire, induite par le LPS. D'autres effets ont également été démontrés au cours de cette étude. La rutine inhibe l'expression de protéines d'adhésion cellulaires (immunoglobulines, selectines), jouant un rôle dans l'interaction entre les leucocytes et les cellules endothéliales. La rutine inhibe efficacement la liaison des monocytes aux cellules endothéliales stimulées par le LPS ainsi que la migration transendothéliale. Cet effet a été confirmé *in vivo* puisque il a été mis en évidence que la rutine diminuait significativement l'infiltration des leucocytes dans le péritoine enflammé. La rutine a également supprimé la migration des leucocytes induite par le LPS. *In vitro*, la rutine inhibe l'activation de NF- κ B (facteur de transcription dont l'activation entraîne un rétrocontrôle négatif sur l'apoptose) et la production de TNF- α stimulé par le LPS. Ces deux éléments sont deux signaux parmi les plus importants induisant des réponses pro inflammatoires dans les cellules endothéliales humaines.

Cette étude [47] a permis de mettre en évidence le rôle de la rutine dans la protection de la barrière endothéliale, ainsi que dans la diminution de la perméabilité vasculaire. De plus, il est bien connu que l'adhérence des leucocytes à la paroi endothéliale et le recrutement de tissu extra vasculaire est un événement essentiel dans la pathogénèse des maladies inflammatoires, ceci par le biais de molécules d'adhésion cellulaire. Or cette étude montre la capacité de la rutine à inhiber l'expression de ces molécules, ce qui offre une perspective thérapeutique potentiellement intéressante.

2.3.3. Influence de la rutine sur divers acteurs de l'inflammation

Au début d'un phénomène inflammatoire, les polynucléaires neutrophiles et les monocytes circulants sont attirés sur les lieux de l'inflammation par les facteurs chimiotactiques sécrétés par les cellules immunitaires résidentes de l'organe cible, ceci pour participer à l'élimination de l'agent agresseur et parfois à la résolution de la réponse inflammatoire et immunitaire.

Au cours de syndromes inflammatoires chroniques, cette réaction inflammatoire et immunitaire se perpétue. Dans ce cas là, il existe un infiltrat inflammatoire permanent, riche en

polynucléaire neutrophiles et en monocytes et macrophages activés, dont le renouvellement se fait régulièrement à partir des cellules sanguines. Les dérivés réactifs de l'oxygène ainsi que le monoxyde d'azote (NO) figurent parmi les médiateurs libérés par ces cellules.

Une étude réalisée en 2002 [48] s'est intéressée à l'action anti-inflammatoire de la rutine sur un œdème provoqué sur la patte de rats de laboratoires après injection de carraghénane. Après administration par voie orale d'une solution de rutine (100 mg/kg), il a été montré que la rutine a nettement contribué à la diminution de l'œdème, ceci environ 2 heures après avoir déclenché sa formation.

La rutine a exercé une action anti inflammatoire comparable à celle de l'aspirine, administré chez les rats à la même dose (100 mg/kg). De plus, l'effet de ces deux substances est resté stable durant tout le temps de mesure.

Il est bien connu que la phase précoce de l'œdème est liée à la production de médiateurs inflammatoires tels que les métabolites de l'acide arachidonique. La phase tardive de la réponse inflammatoire est liée à la migration des neutrophiles et à leur accumulation au niveau des sites de l'inflammation, où ils libèrent des espèces réactives de l'oxygène et des enzymes protéolytiques.

L'effet anti inflammatoire de la rutine pourrait en partie s'expliquer par l'inhibition de la production de médiateurs inflammatoires jouant un rôle important dans le recrutement des neutrophiles et leur activation. En effet, il a été rapporté que la rutine était capable d'inhiber la phospholipase A2 (PLA2) chez l'homme au niveau du liquide synovial. De plus, l'ensemble des flavonoïdes sont connus pour exercer un effet inhibiteur sur l'activité de la cyclooxygénase et de la lipoxygénase.

Les neutrophiles jouant un rôle important dans le processus inflammatoire, l'inhibition de la migration et/ou de la dégranulation peut expliquer en partie l'action anti inflammatoire de la rutine. L'étude de l'effet de la rutine sur le chimiotactisme des neutrophiles montre que la rutine a exercé une importante action inhibitrice sur la migration des polynucléaires neutrophiles, ainsi que sur la dégranulation, et ce de façon dose-dépendante. L'effet de la rutine sur la dégranulation a été identique à celui provoqué par la wortmannine, un inhibiteur spécifique de la Phosphoinositide 3-kinase (PI 3-kinase).

Etant donné que les mécanismes sous jacents des effets de la rutine ne sont pas encore clairement élucidés, il peut être suggéré que ce flavonoïde pourrait exercer son effet en inhibant

une ou plusieurs enzymes impliquées dans la réponse des polynucléaires neutrophiles tels que la PI3-kinase, cette enzyme jouant un rôle important dans la réorganisation du cytosquelette d'actine ainsi que dans la dégranulation.

Dans cette même étude [48] il a été examiné l'effet de la rutine sur la dégranulation médiée par les polynucléaires neutrophiles. Les résultats ont montré que la rutine était capable d'inhiber l'exocytose de l'élastase. Ceci pourrait s'expliquer à nouveau par l'effet inhibiteur de la rutine sur l'activité de la PI3-kinase. D'autres enzymes impliqués dans la dégranulation des polynucléaires neutrophiles peuvent également être des candidats possibles pour l'inhibition par la rutine, comme le Mitogen-Activated-Protein-Kinase (MAPK).

Une étude argentine de 2000 [50] s'est intéressée à l'action de la rutine sur l'inflammation chez des rats atteints d'arthrite rhumatoïde. L'arthrite rhumatoïde se caractérise par une inflammation aigüe et chronique, observée au niveau du pannus synovial. Au cours d'une pathologie inflammatoire chronique, il y a altération de l'expression de métalloprotéinases de la matrice extra cellulaire, stimulée par les prostaglandines, elles même produites sous l'influence de la cyclooxygénase. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle cette est une cible pharmacologique des médicaments anti inflammatoires.

Au cours de ce processus inflammatoire, des médiateurs chimiques tels que l'histamine, la 5-hydroxytryptamine, divers facteurs chimiotactiques, la bradykinine et les prostaglandines sont libérés localement. L'inflammation dans l'arthrite rhumatoïde implique la liaison d'un antigène par un anticorps, ce qui provoque la libération locale de facteurs chimiotactiques qui attirent les leucocytes. Les leucocytes vont phagocyter ce complexe et libérer des enzymes lysosomales, portant atteinte au cartilage et autres tissus. Les prostaglandines sont également libérées au cours de ce processus, en particulier la prostaglandine E2 (PGE2) et la thromboxane B2 (TXB2).

Il a été montré au cours de cette étude que la plupart des flavonoïdes dont la rutine affectent des réponses immunologiques non spécifiques (des réactions inflammatoires aigües) par suppression de la phagocytose des macrophages, la libération d'oxydants par les neutrophiles et l'activation des mastocytes.

Les résultats montrent que la rutine était extrêmement efficace dans la réduction de l'œdème, des nodules et de l'ankylose, avec notamment une guérison complète après 21 jours de traitement. Comparativement, la quercétine et l'hespéridine ont été moins efficaces que la rutine.

Etant donné que la rutine diffère de la quercétine par la présence du sucre en position 3, il est possible que des facteurs pharmacocinétiques contribuent à l'amélioration de cette activité.

Le monoxyde d'azote (NO) est une molécule importante de la réponse inflammatoire, produite à partir de cellules activées et de macrophages. Une augmentation de la production de NO au niveau des articulations a été reliée à l'initiation de l'apoptose des chondrocytes. C'est pourquoi les composés qui bloquent cette production de NO vont avoir des effets bénéfiques dans l'arthrite, ils vont bloquer la dégradation du cartilage. Cette étude a montré que le traitement par la rutine entraîne une baisse significative du taux de NO.

Ces éléments biochimiques ont été confirmés par des observations histopathologiques. En effet, l'arthrite est caractérisée par un infiltrat cellulaire, une dégradation osseuse, une hyperplasie synoviale. Ces éléments n'apparaissent pas au niveau des coupes histologiques réalisées chez les rats du groupe traité par la rutine. [41]

En 2010, les propriétés anti inflammatoires des composés phénoliques, dont la rutine, de *Porphyra dentata*, (algue rouge comestible largement répandue en Asie du Sud Est) ont été étudiées [52]. Il a été montré que la rutine inhibe de façon dose-dépendante la production de monoxyde d'azote (NO), médiateur pro inflammatoire, dans les cellules stimulées par le LPS. Pour rappel, le NO est en partie produit par le biais de l'oxyde nitrique synthase (NOS). Au niveau des macrophages, il existe une forme inductible de cette enzyme, iNOS, dont l'expression est induite par les cytokines et les endotoxines. Lors du processus inflammatoire, la production de cytokines et l'activation des macrophages va entraîner la production de NO via le iNOS. Ici, les résultats de l'étude montrent que la rutine supprime la production de NO en inhibant la transcription du gène iNOS.

Le NF- κ B est connu comme étant le facteur nucléaire essentiel dans la régulation de la transcription d'iNOS par sa liaison au promoteur d'iNOS au niveau des macrophages. La rutine a, au cours de l'étude, été capable de diminuer considérablement l'activité du NF- κ B.

Une récente étude belge de 2015 [53] a également étudié l'impact d'un traitement par la rutine, ainsi que d'autres polyphénols (oleuropéine, curcumine) sur l'arthrite chez des cobayes. Après 35 jours d'étude il a été observé que la rutine était capable de réduire significativement la dégradation du cartilage. Elle a également réduit certains biomarqueurs sériques de l'arthrite (Coll2-1, Coll2-1NO₂, marqueurs de la dégradation du collagène, ainsi que Fib3-1 et Fib3-2

lorsqu'elle était associée à la curcumine). En revanche, la rutine (contrairement à l'oleuropéine) n'a pas eu d'impact sur le taux de PGE₂ sérique.

Les propriétés anti-inflammatoires de la rutine ont également été étudiées au niveau intestinal, au cours d'une étude espagnole de 2014 [54], sur des souris atteintes de colite. Les résultats de cette étude montrent une amélioration de la colite pour une dose de rutine de 57 mg/kg/jour (alors qu'aucun effet n'a été obtenu avec une dose de rutine de 28 mg/kg/jour). Un bénéfice thérapeutique nettement significatif a été obtenu : une diminution d'activité de la myéloperoxydase du colon de 36%, ainsi qu'une activité de la phosphatase alcaline réduite de 54%. Il y a également eu une diminution de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IFN γ et TNF α) par des cellules de ganglions lymphatiques mésentériques. L'expression de gènes pro inflammatoires du colon, y compris l'IFN γ , TNF α , CXCL1, S100A8 et IL-1 β , est significativement diminuée de plus de 80% avec la rutine. Les souris traitées par rutine ont également présenté une diminution de l'activation des cellules spléniques CD4+. Cet effet est également apparu au niveau des lymphocytes de la muqueuse colique. L'effet protecteur a été comparable à celui de 3 mg/kg/jour de budésonide.

La conclusion de cette étude [54] est que la rutine exerce une activité anti inflammatoire intestinale chronique dans des conditions de dosage appropriées.

La surproduction de TNF- α joue également un rôle important dans de nombreuses lésions inflammatoires. Le TNF- α est en effet un puissant activateur de cellules et peut notamment stimuler la production ou l'expression de l'IL-6, de la PGE₂, de la collagénase et des molécules d'adhésion cellulaire. Parmi les facteurs de transcription inductibles qui contrôlent l'expression des gènes inflammatoires, le NF- κ B joue un rôle central dans la régulation de l'inflammation, il stimule la libération de cytokines pro inflammatoires, et il représente une cible moléculaire réaliste pour le développement de thérapies anti inflammatoires efficaces. Dans les cellules non stimulées, le NF- κ B est séquestré dans le cytosol d'une protéine inhibitrice (I κ B, pour inhibiteur du NF- κ B). Le traitement des cellules avec des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α ou l'IL-1 par du LPS conduit à l'activation d'un complexe kinase I κ B spécifique qui phosphoryle I κ B conduisant à sa dégradation. Cette dégradation permet au NF- κ B sa translocation dans le noyau où il peut agir comme un facteur de transcription. Dans cette étude [47], la rutine a significativement inhibé la production de TNF- α et la phosphorylation de I κ B. La rutine a

également inhibé la rupture de la barrière vasculaire médiée par le TNF- α . Ces résultats montrent les activités anti inflammatoires potentiellement utiles de la rutine.

Ces effets de la rutine sur le NF- κ B ont largement été étudiés. En 2014, une nouvelle étude [46] a été menée sur les effets de la rutine dans le cadre d'une lésion aigüe du poumon. Au niveau histopathologique d'abord, il a une nouvelle fois été clairement montré l'atténuation des lésions pulmonaires dans le groupe traité par rutine. L'infiltration des leucocytes dans les poumons est une caractéristique importante de lésion aigüe du poumon induite par le LPS. Il a été montré qu'avec 30 minutes de pré-traitement par la rutine, l'infiltration leucocytaire a été inhibée de façon dose-dépendante, ceci à partir de 10 μ mol/kg de rutine. Il a également été mesuré l'activité des myéloperoxydases (MPO), qui est un marqueur de l'activation et de l'infiltration des leucocytes. Alors que normalement l'activité des MPO est augmentée dans les tissus pulmonaires au cours de la stimulation par LPS, cet effet s'inverse lors du traitement par la rutine, l'activité des MPO est significativement inhibée.

La rutine a inhibé la libération de cytokines pro inflammatoires (TNF- α , IL-1 β , IL-6). Elle a également réduit la phosphorylation de NF- κ B de façon dose-dépendante. Les effets bénéfiques de la rutine ont été comparés à ceux de la desferrioxamine, chélateur du fer capable de réduire le stress oxydatif et d'améliorer ainsi les symptômes de la lésion aigüe du poumon. L'infiltration des leucocytes a été réduite à la fois par la rutine et par la desferrioxamine. La rutine réduit non seulement la sécrétion de TNF- α , IL-1 β , IL-6, mais également l'activité de la catalase, tandis que la desferrioxamine n'a eu aucun effet sur celle-ci.

Ainsi, les résultats de cette étude [46] montrent bien que la rutine améliore efficacement les symptômes de la lésion aigüe du poumon. Elle réduit l'infiltration leucocytaire dans les poumons, en diminuant l'expression de cytokines pro-inflammatoires. Elle réduit la phosphorylation du NF- κ B. Elle diminue la formation de malondialdéhyde dans le tissu pulmonaire, ce qui indique une diminution de la peroxydation lipidique et l'endommagement des membranes cellulaires. Dans des conditions physiologiques normales, l'amélioration du dommage oxydatif est fournie par les enzymes anti oxydantes, telles que la superoxyde dismutase, la catalase. Ces mêmes enzymes sont susceptibles de voir leur activité nettement augmentée par la rutine. Par ces différents aspects, la rutine a, au cours de l'étude, nettement amélioré les symptômes de lésion aigüe du poumon.

Ces diverses études mettent ainsi en évidence l'activité anti-inflammatoire de la rutine par le biais de différents mécanismes tels que son activité anti-oxydante, la suppression de la production de NO, de la transcription de iNOS et de l'activation du NF- κ B dans les macrophages, ou encore l'inhibition de la libération des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β , IL-6).

2.4. Activité Anti-agrégante plaquettaire

L'action de la rutine sur l'agrégation plaquettaire a été mise en évidence à de nombreuses reprises. Toutefois les mécanismes exacts qui rentrent en jeu restent encore à définir.

2.4.1. Rappels

Avant de s'intéresser au rôle de la rutine dans l'agrégation plaquettaire, il est nécessaire d'effectuer quelques rappels.

D'abord, toute rupture de l'intégrité d'un vaisseau va déclencher une série de processus cellulaires et biochimiques assurant l'obturation de la brèche et ainsi le contrôle de l'hémorragie : c'est l'hémostase, qui comprend plusieurs étapes successives et interdépendantes (Fig. 12).

Au premier signe de saignement, une vasoconstriction réflexe se produit. Puis vient l'hémostase primaire, c'est la première étape d'urgence du contrôle de l'hémorragie, conduisant au recrutement des plaquettes sur le lieu de la lésion, pour former un thrombus plaquettaire en une durée de 3 à 5 minutes.

Ensuite, l'hémostase secondaire permet de consolider ce thrombus plaquettaire par la constitution d'un réseau de fibrine, ceci en 5 à 10 minutes.

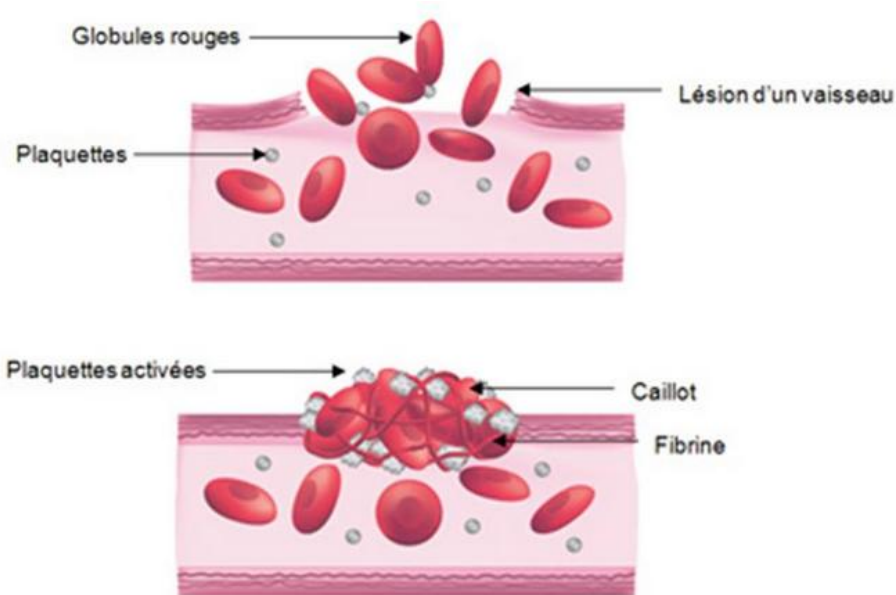


Figure 12 : Schéma résumant le processus d'hémostase [55]

Enfin la fibrinolyse assure ensuite la dégradation enzymatique de l'ensemble fibrino-plaquettaire, après réparation vasculaire, ceci en un délai de 48 à 72 heures.

L'ensemble de ces processus est finement régulé par la mobilisation d'un ensemble complexe d'activateurs et d'inhibiteurs permettant à l'hémostase de se faire au niveau de la brèche vasculaire.

Les composants de la paroi vasculaire jouent un rôle fondamental dans l'hémostase primaire. Toute rupture de l'intégrité de la couche endothéliale met à nu les structures sous endothéliales qui, en contact direct avec le sang circulant, induisent les phénomènes de l'hémostase primaire et de la coagulation à l'origine d'un thrombus. Les cellules endothéliales tapissent la surface interne de la lumière vasculaire, elles sont agencées en une monocouche de cellules cohésives dont les propriétés sont nombreuses et varient en fonction de leur état d'activation : thrombomodulation, production protéique, perméabilité sélective assurant les échanges entre le sang et le milieu intérieur.

Ces cellules endothéliales sont le siège d'une activité métabolique intense conduisant à la production de nombreuses molécules impliquées dans les phénomènes d'hémostase, dont certaines protéines modulant à la fois l'activité plaquettaire et la vasomotricité : la prostacycline (PGI₂) (antiagrégante et vasodilatatrice) et la thromboxane A₂ (TXA₂) (proagrégante, vasoconstrictrice). Ces protéines sont synthétisées à partir de l'acide arachidonique. [56]

L'acide arachidonique est un acide gras polyinsaturé à 20 atomes de carbones, présent dans les phospholipides constituant les membranes cellulaires de l'organisme. Il est particulièrement abondant dans le cerveau, les muscles, et le foie. L'acide arachidonique n'est pas un acide gras essentiel au sens strict du terme puisqu'il peut être synthétisé dans l'organisme à partir de l'acide linoléique. L'acide arachidonique a une importance capitale dans de nombreux domaines puisqu'il est le précurseur de la synthèse des eicosanoïdes par les cycloxygénases (COX) et les lipoxygénases (LOX), qui incluent les prostaglandines (PGs), les thromboxanes (TXs), les leucotriènes (LTs) et l'acide hydroxyeicosatetraénoïque (HETEs) (Fig. 13). L'acide arachidonique peut être mobilisé par différentes phospholipases, la plus abondante étant la phospholipase A2, les molécules d'acide arachidonique libre pourront ensuite servir de substrat pour les enzymes produisant les eicosanoïdes.

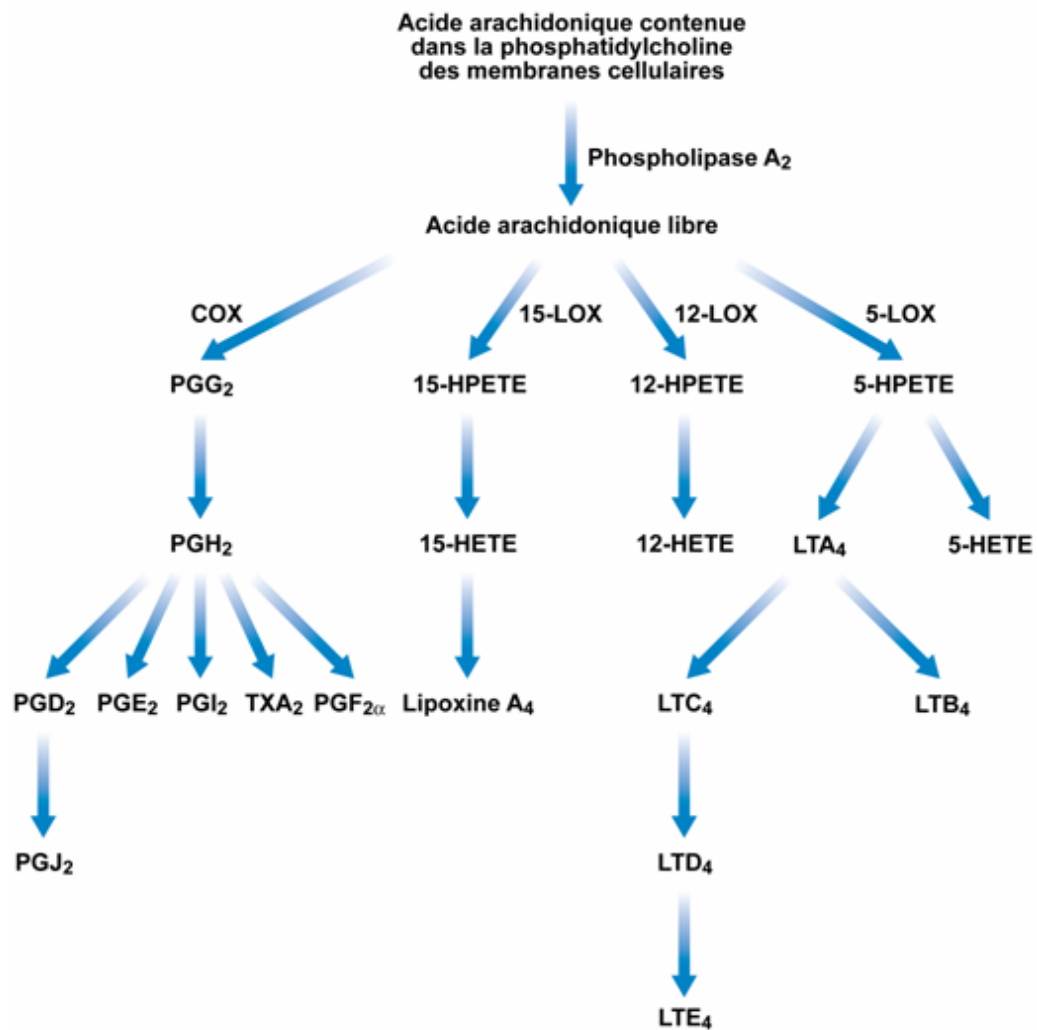


Figure 13 : Synthèse des eicosanoïdes à partir de l'acide arachidonique [57]

2.4.2. Relation structure – activité

Une étude relativement ancienne (1984) menée par le service d'Hématologie du Brown University's Memorial Hospital [58] s'est intéressée à l'effet de certains flavonoïdes sur l'agrégation des plaquettes, ainsi que de la relation structure-activité qui en découle.

Dans cette étude, l'action de seize flavonoïdes dont la rutine sur l'agrégation plaquettaire en présence d'adénosine di-phosphate (ADP), d'acide arachidonique ou de collagène a été étudiée, l'ADP et le collagène participant à l'agrégation plaquettaire.

Cette étude a mis en évidence l'action de la rutine sur l'activité plaquettaire. En effet, l'influence de la rutine sur l'agrégation plaquettaire induite par l'acide arachidonique a été étudiée. Le résultat obtenu a été une I_{50} de 200 μM , c'est-à-dire qu'il faut 200 μM de rutine pour inhiber 50% de l'agrégation plaquettaire.

Il a également été mis en évidence que la rutine a pu inhiber l'activité des cycloxygénases. L'inhibition de la voie des cycloxygénases jouerait donc un rôle majeur dans l'activité anti-agrégante plaquettaire de la rutine.

Toutefois, l'étude de l'activité des différents flavonoïdes [58] a permis de mettre en évidence des relations entre leur structure chimique et leur activité.

Il apparaît que les formes glycosylées sont moins efficaces que les génines correspondantes. C'est le cas de la rutine comparé à la quercétine. En effet, même si la rutine a exercé un net effet anti-agrégant plaquettaire, cet effet s'est avéré moindre que la quercétine, qui a obtenu une I_{50} de 18 μM .

2.5. Autres propriétés

La rutine présente de nombreuses actions dans de multiples domaines, directement en lien avec les propriétés développées ci-dessus. Bien qu'il existe de nombreuses études relatives aux activités biologiques de la rutine, l'utilisation de la rutine dans le traitement de maladies humaines

est encore rare. Ceci peut être en partie lié à une concentration efficace élevée et à une faible absorption par voie orale. Toutefois la rutine s'est avérée être efficace dans le traitement de certaines maladies chroniques. [59]

2.5.1. Action sur le métabolisme des lipides et prévention de risques cardiovasculaires

Les maladies cardio-vasculaires sont d'origine multifactorielle. Les facteurs de risque les mieux établis sont l'hypertension artérielle, le tabagisme, l'hypercholestérolémie, le diabète ou encore les antécédents familiaux de cardiopathie ischémique.

Les lipoprotéines de basse densité (LDL) est un groupe de lipoprotéines chargées de transporter le cholestérol pour l'apporter aux cellules. Elles sont cependant susceptibles d'augmenter le taux de cholestérol dans les vaisseaux sanguins et de s'y déposer, entraînant une athérosclérose. C'est pourquoi le LDL-cholestérol est qualifié de « mauvais cholestérol », par opposition au « bon cholestérol », le HDL-cholestérol.

Des taux élevés de LDL-cholestérol dans le sang ont été fortement associés au risque de maladie coronarienne, et plus faiblement avec le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC). L'oxydation des LDL est considérée comme jouant un rôle important dans la génération des plaques d'athérome. En effet, aux stades initiaux de l'athérosclérose, le LDL-cholestérol s'accumule au niveau des sites susceptibles de lésion de la paroi artérielle. Le LDL-cholestérol lui-même ne serait pas directement athérogène mais semble contribuer à la formation de la lésion après que la lipoprotéine ait été modifiée par oxydation.

La modification oxydative du LDL-cholestérol se fait localement dans la paroi artérielle, avec pour conséquence un recrutement des monocytes qui accumulent en quantité excessive du LDL-cholestérol oxydé et deviennent des cellules spumeuses. Celles-ci peuvent évoluer par accumulation de lipides en plaques athéromateuses. Les réactions inflammatoires (qui sont également un processus important du processus athéroscléroseux) sont également simulées par le LDL-cholestérol oxydé.

Cette implication des processus oxydatifs à un stade précoce de l'athérogénèse suggère que des anti-oxydants tels que la rutine pourraient avoir un effet préventif sur les pathologies cardio-vasculaires. [60]

Une étude allemande de 2004 [61] s'est intéressée à l'action de la rutine sur l'inhibition de l'oxydation des LDL en présence de cuivre, seule ou associée à l'acide ascorbique et le X-terpinène.

Les résultats montrent que la rutine est capable d'inhiber l'oxydation des LDL, et ce de façon dose-dépendante.

Combiné à l'acide ascorbique, la rutine exerce une protection des LDL, cela de façon synergique. Ceci serait dû à la chélation du cuivre par la rutine, qui en conséquence ne permet pas la réaction du cuivre avec l'acide ascorbique pour donner du cuivre pro-oxydatif, laissant l'acide ascorbique exercer ses propriétés anti oxydantes.

L'effet anti-oxydant de la rutine sur l'oxydation des LDL peut s'expliquer par la formation d'un environnement hydrophile autour des ions de cuivre, ce qui empêcherait les LDL (lipophiles) de s'oxyder. De plus les ions cuivre se liant à la rutine, ils ne sont ainsi plus capables de se lier à la partie protéique des LDL et d'initier l'oxydation. Cette étude est intéressante puisqu'en plus de montrer les effets protecteurs de la rutine sur les LDL, elle met en évidence l'existence de synergies potentielles avec d'autres anti-oxydants, ce qui peut être un aspect à développer pour des recherches futures.

La rutine présenterait également un effet hypocholestérolémiant. C'est ce qui a été mis en évidence par exemple par une étude iranienne publiée en 2009, *in vivo*, sur des rats de laboratoire atteints d'hypercholestérolémie [50]. Cette étude montre que l'effet hypocholestérolémiant de la rutine seule (10 et 100 mg/kg administré par voie orale) ou associée à de la lovastatine a été supérieur à la lovastatine seule. De plus au cours de cette étude, le régime apporté aux rats afin d'induire cette hypercholestérolémie a causé un stress oxydant au niveau du foie, se traduisant par une élévation des transaminases (ASAT, ALAT). Les taux de ces enzymes ont également été suivis afin d'apprécier l'effet hépatoprotecteur de la rutine. Les résultats montrent qu'un apport en rutine à 100 mg/kg seule ou associée à de la lovastatine a permis une nette diminution des transaminases, mieux qu'un apport en lovastatine seule ou en rutine à 10 mg/kg. La groupe de rats ayant reçu de la rutine à 100 mg/kg seule ou associée à de la lovastatine présente moins de dommages hépatiques que les autres. [62]

L'influence de la rutine sur la régulation endogène de la biosynthèse du cholestérol a également été discutée ainsi que d'éventuels effets anti-sclérotiques. D'autre part, la quercétine, réduit les lipides plasmatiques et le cholestérol hépatique chez des rats de laboratoire. Il a été montré que la quercétine était également capable de diminuer l'activité de l'HMG Co-A réductase. La supplémentation en quercétine est susceptible de favoriser l'augmentation des stérols fécaux, entraînant une diminution de l'absorption du cholestérol alimentaire ainsi qu'un abaissement du cholestérol plasmatique et hépatique. Ainsi il est possible que la rutine, en se convertissant en son métabolite, puisse présenter des effets similaires.

En 2007, une étude a été menée sur des rats pré-traités à la rutine (40 et 80 mg/kg *per os*), auxquels il a été injecté de l'isoproterenol afin d'induire un infarctus du myocarde. [63]

La rutine a d'abord permis une augmentation moins importante de la masse du cœur que celle observée chez les rats n'ayant pas reçu de rutine. Le pré-traitement par la rutine a également permis un abaissement des taux sériques de triglycérides, phospholipides et acides gras.

Les rats traités à l'isoproterenol présentent une augmentation significative des taux sérique de cholestérol total, LDL, VLDL, ainsi qu'une diminution du taux des HDL le pré-traitement par rutine a permis de pallier à ces modifications.

L'activité des protéines transmembranaires Na^+/K^+ ATPase, Mg^{2+} ATPase et Ca^{2+} ATPase ont été étudiées. Les rats traités par isoproterenol présentent une diminution significative des activités de la Na^+/K^+ ATPase et Mg^{2+} ATPase, ceci en raison de la peroxydation lipidique par les radicaux libres, ainsi qu'une augmentation de l'activité de la Ca^{2+} ATPase cardiaque, due à l'activation de l'adénylate cyclase. Le groupe traité par rutine présente une nette atténuation de ces modifications. Ces effets pourraient être dus à une activité stabilisatrice de membrane de la rutine.

En effet, ces protéines enzymatiques transmembranaires jouent un rôle important pour maintenir des niveaux d'ions au niveau des myocytes. La pompe Na^+/K^+ ATPase joue un rôle essentiel dans le maintien d'un potentiel électrochimique de membrane. La Mg^{2+} ATPase joue un rôle principal dans l'afflux de calcium. Toute modification dans les propriétés de ces enzymes affectent la fonction cardiaque. Des études ont montré que des modifications de la distribution ionique transmembranaire pourraient avoir un rôle majeur dans la pathogénèse de l'ischémie et des arythmies.

Bien que les mécanismes d'action de la rutine sur les lipides ne soient pas clairement élucidés, il semblerait que ce soit avant tout par ses propriétés anti oxydantes que l'action se fait, le piégeage de radicaux libres, l'inhibition de la peroxydation lipidique, ou encore l'augmentation d'activité des enzymes anti oxydants.

2.5.2. Action sur le diabète et ses complications

Le caractère anti diabétique de la rutine a été mis en évidence récemment (2007) par le groupe Stanley Mainzen Prince [65, sur l'amélioration de l'homéostasie du glucose de rats diabétiques. Au cours de cette étude, l'administration orale de rutine (100 mg/kg) à des rats diabétiques pendant une période de 45 jours a entraîné une diminution du glucose plasmatique et une augmentation des taux d'insuline, avec augmentation du glycogène contenu dans le foie et les muscles. Il y avait également une diminution de la teneur en glycogène dans les reins. La glycémie à jeun était réduite, ceci par l'augmentation de l'activité de l'hexakinase (enzyme catalysant la réaction de phosphorylation qui transforme le glucose en glucose-6-phosphate). De plus l'étude histopathologique du pancréas a révélé le rôle protecteur de la rutine. [64]

Il est maintenant clairement admis que l'induction d'un stress oxydant est un processus clé dans l'apparition des complications du diabète. En revanche, les mécanismes précis permettant de l'expliquer ne sont que partiellement connus. [65]

Une étude américaine de 2006 [66] a émis l'hypothèse selon laquelle ces propriétés anti diabétiques pourraient être liées à la présence de groupements dihydroxyls vicinaux (aussi chez la quercétine, ainsi que d'autres métabolites, le 3,4-dihydroxytoluène et l'acide 3,4-dihydroxyphenylacétique), qui inhiberaient la formation de produits de glycation.

La glycation est une réaction réversible et non enzymatique entre les groupes aldéhydes de sucres réducteurs et des groupes amino-acide de protéines. Les produits de glycation qui en résultent peuvent modifier chimiquement l'ADN. Une variété de sucre y compris le glucose, les produits d'auto oxydation du glucose (arabinose, glyoxal) et les pentoses peuvent également contribuer à la formation de produits avancés de glycation, les AGEs (advanced glycation end-products). Ces AGEs, très réactifs, sont en partie responsables de nombreuses complications.

La pentosidine est un produit de glycation présent dans le collagène de la peau, qui augmente à la fois au cours du vieillissement intrinsèque, mais aussi dans le diabète. La pentosidine est fluorescente. La rutine a été capable d'inhiber la formation de la pentosidine et des autres produits de glycation fluorescents, ainsi que la glycation du collagène. Les résultats ont aussi montré que la rutine serait capable d'inhiber la glycation de l'hémoglobine. [66]

Le diabète s'accompagne toujours de dommages rénaux en raison de la détérioration de la fonction rénale par la filtration excessive de glucose. Le même groupe de chercheurs a également montré que la rutine pourrait protéger les reins de rats diabétiques en réduisant l'accumulation d'hydroxyproline (acide aminé), de laminine (constituant protéique de la lame basale) et de collagène de type IV, ainsi qu'en augmentant l'activité des métalloprotéinases matricielles dans les reins. Ainsi les enzymes sont capables de dégrader tous les types de protéines de matrice extracellulaire. [66]

Une étude japonaise de 2002 [67] s'est également intéressée à l'influence de la rutine sur le processus de glycation. Les résultats montrent qu'une supplémentation en rutine a significativement réduit l'accumulation de produits de glycation des protéines sériques et des reins chez les rats diabétiques. De plus la rutine a inhibé l'activité de l'aldose réductase au niveau des reins. C'est une enzyme qui transforme le glucose en sorbitol, or une accumulation de sorbitol peut être un des facteurs intervenant dans les complications du diabète.

Les études mettant en évidence l'activité anti-hyperglycémiant de la rutine sont nombreuses et pour la plupart relativement récentes.

Une étude de 2012 [68] s'est intéressée à l'utilisation traditionnelle comme anti diabétique des feuilles de l'arbre de mûrier blanc (*Morus alba*). Il a été trouvé qu'une activité anti-diabétique dose-dépendante a été obtenue pour l'extrait alcoolique sur des rats atteints de diabète de type 2. Trois principaux constituants particulièrement actifs ont été déterminés : l'isoquercitrine, l'acide chlorogénique et la rutine. La conclusion de cette étude montre que la rutine et l'acide chlorogénique représentent à eux deux la moitié de l'activité anti-diabétique de *Morus alba*.

En 2006, une étude indienne [69] a été menée sur des rats diabétiques et portant sur les activités anti hyperglycémiantes et anti oxydantes de la rutine. Elle met en évidence, après un traitement par rutine chez des rats diabétiques, une diminution de la glycémie à jeun, de l'hémoglobine glyquée, ainsi qu'une augmentation du taux d'insuline.

Le stress oxydant est considéré comme un facteur aggravant potentiel à l'apparition des complications du diabète, ses conséquences étant entre autres, l'apparition de lésions cellulaires, de dommages de l'ADN, des perturbations dans l'homéostasie cellulaire et l'accumulation de molécules endommagées.

Il a également été observé chez les rats ayant reçu un traitement à base de rutine une diminution de la consommation alimentaire et une amélioration du poids corporel, ce qui pourrait être lié à un meilleur contrôle de l'état hyperglycémique chez les rats diabétiques.

La rutine, par sa capacité à piéger les radicaux libres et à inhiber la peroxydation lipidique, prévient le stress oxydatif et protège les cellules β , se traduisant par une augmentation de la sécrétion d'insuline et une diminution du glucose sanguin. La rutine pourrait également avoir un effet stimulateur des cellules β .

Le peptide C est un peptide formé lors de la biosynthèse de l'insuline et les deux peptides (insuline et peptide C) sont ensuite libérés en quantité équimolaire dans la circulation. Une augmentation du taux de peptide C chez les rats diabétiques traités par rutine corrèle bien avec l'augmentation de la sécrétion d'insuline. Ceci pourrait s'expliquer par la régénération des cellules β des îlots de Langerhans par la rutine.

La mesure de l'hémoglobine glyquée est un point capital dans le contrôle de l'efficacité de la thérapie du diabète. La rutine, avec sa capacité de piégeage des radicaux libres, est capable d'inhiber les réactions d'oxydation liées à la glycation. Elle réduit ainsi la formation de l'hémoglobine glyquée et augmente le taux d'hémoglobine chez les rats diabétiques. Elle supprime également l'accumulation de produits de glycation dans le sérum et les reins.

L'étude s'est également intéressée à la peroxydation lipidique. Les substances produites sont des substances réactives telles que l'acide thiobarbiturique ou les hydroperoxydes dont les taux plasmatiques sont augmentés chez les rats diabétiques. Les médicaments anti oxydants tels que la rutine peuvent fournir la défense endogène aux systèmes pour réduire à la fois l'initiation et la propagation des espèces réactives de l'oxygène. La rutine s'est avérée efficace pour réduire le taux d'acide thiobarbiturique, elle a supprimé la peroxydation lipidique.

Les effets bénéfiques de la rutine sur la néphropathie diabétique ont été étudiés. C'est en effet une des complications les plus fréquentes du diabète, elle peut évoluer vers une insuffisance

rénale chronique. Il a été reconnu qu'une hyperglycémie ainsi qu'une prédisposition au stress oxydant sont des conditions sous-jacentes au développement de la néphropathie diabétique. De plus l'intensité et la durée de ces conditions de stress oxydant favorisent la formation des produits de fin de glycation des protéines.

Parallèlement à cela, l'interaction entre ces produits et leurs récepteurs, les RAGE, peuvent induire l'activation d'un stress oxydant, et stimuler la production et la libération de cytokines, qui amplifient les dommages au niveau des tissus. Ainsi, le stress oxydant et les produits de glycation (AGE) interagissent s'autoréguler. Dans le cadre de cette étude [63], il a été administré de la rutine à des rats diabétiques. Les résultats montrent que les activités de la catalase, superoxyde dismutase et GSH ont été augmentées au niveau du cortex rénal, alors que le malondialdéhyde (MDA, marqueur du stress oxydant) a été diminué. Les niveaux des produits de glycation ont également été significativement réduits. Ceci suggère que la rutine est un anti oxydant et un anti-AGE *in vivo*, ce qui pourrait s'avérer bénéfique pour la prévention de la néphropathie diabétique.

La néphropathie diabétique se caractérise notamment par une augmentation des protéines urinaires et une perte des fonctions rénales. Le facteur de croissance $TGF\beta_1$ joue un rôle critique dans la fibrose rénale et l'accumulation de matrice mésangiale. Il se lie aux protéines Smad (permettant la transduction du signal). C'est l'activation de ce complexe qui induit l'accumulation de matrice. La rutine a significativement réduit l'expression de $TGF\beta_1$ ainsi que des protéines Smad.

Le CTGF, un des facteurs de croissance les plus récents, est considéré comme un médiateur en aval du $TGF\beta_1$ et un puissant inducteur dans le processus de fibrose. Dans le groupe de rats traité par rutine, l'expression du CTGF a été nettement réduite comparé à l'autre groupe.

Ainsi les différentes interactions entre les espèces réactives de l'oxygène, les AGEs, le CTGF, le $TGF\beta_1$ et les protéines Smad sont devenues un point central dans la recherche sur la néphropathie diabétique. La rutine a montré son utilité à plusieurs niveaux, elle a dérégulé l'expression de $TGF\beta_1$ /Smad et de CTGF. Elle a ainsi exercé une action protectrice et a contribué à l'atténuation des symptômes. [70]

La cardiomyopathie diabétique est une pathologie coronarienne qui peut se développer chez les patients diabétiques de type 2. Elle se caractérise par des changements dans la structure et la fonction du myocarde (altération de la relaxation ventriculaire, évoluant vers une dysfonction diastolique, puis au stage terminal vers une insuffisance cardiaque congestive). Une récente étude

chinoise de 2015 [71] s'est notamment intéressée au rôle protecteur de la rutine dans cette pathologie.

De la rutine a été administrée par voie orale (8 mg/kg) à des rats diabétiques. Les résultats obtenus sont plutôt encourageants. Ils montrent que le groupe traité par de la rutine présente un poids corporel moins élevé, une glycémie diminuée. L'activité des enzymes cardiaques a également été étudiée : CK-MB (créatine kinase), LDH (lactate déshydrogénase), ASAT (aspartate aminotransférase). Une augmentation de leurs activités est le signe d'une altération du myocarde. Alors que leur activité augmente naturellement chez les rats diabétiques, cette activité est diminuée chez le groupe traité par de la rutine, ce qui suggère bien que la rutine exerce un effet protecteur sur le myocarde.

Alors que chez les rats diabétiques il y a une diminution du SOD avec accumulation de peroxydes lipidiques et augmentation du MDA (malondialdéhyde), un marqueur du stress oxydatif, chez le groupe traité par de la rutine, ces manifestations n'ont pas lieu compte tenu du pouvoir anti oxydant de la rutine.

La rutine a également exercé une activité anti inflammatoire par diminution du TNF- α et de l'IL-6.

La rutine a été capable d'inhiber l'apoptose des cardiomyocytes induite par le diabète. En effet les niveaux d'expression de la protéine anti-apoptotique Bcl et des protéines pro-apoptotiques BAX et caspase ont été évaluées par immunotransfert. Les rats traités par rutine ont eu un niveau nettement augmenté de la protéine Bcl, ainsi qu'une diminution des niveaux de BAX et caspase.

Cette étude [71] montre bien que la rutine peut être un élément intéressant dans le traitement de la cardiomyopathie diabétique (et peut être d'autres cardiomyopathies de la même façon), notamment par ses effets sur l'inflammation, le stress oxydant, ou encore l'apoptose.

Tous ces éléments montrent que la rutine présente une activité favorable sur le diabète et ses complications. En revanche, les mécanismes en jeu ne sont qu'en partie connus, d'où la nécessité de poursuivre les recherches dans cette voie.

2.5.3. Action sur les troubles neurologiques et la maladie d'Alzheimer

En plus des propriétés que nous venons de détailler, de nombreuses études, pour la plupart récentes, suggèrent que la rutine exerce un effet protecteur au niveau neurologique.

Une étude coréenne de 2014 [72] s'est intéressée à l'action de la rutine sur la neurotoxicité induite par l'éthanol.

En effet, l'éthanol est un déprimeur du système nerveux central et son métabolite, l'acétaldéhyde est notamment considéré comme toxique. L'aldéhyde déshydrogénase 2 métabolise l'acétaldéhyde en acétate non toxique. Cette étude a examiné les effets de la rutine sur l'activité de l'aldéhyde déshydrogénase 2 au niveau des cellules neuronales de l'hippocampe (HT22).

Les résultats montrent que la rutine a permis de nettement diminuer la mortalité cellulaire. A une dose de 1µg/mL la rutine a permis de diminuer la mortalité des cellules HT22 d'environ 92%.

La rutine a entraîné une augmentation de l'activité de l'aldéhyde déshydrogénase 2. Elle a également permis d'inhiber l'apoptose des cellules HT22. Cette étude montre clairement que la rutine est capable d'atténuer nettement les dommages causés par l'éthanol.

Une récente étude indienne de 2014 [73] s'est intéressée aux effets de la rutine sur le stress. Elle a été réalisée à l'aide de rats de laboratoires que l'on a immobilisé et mis en situation de stress afin de produire un stress physique et psychologique, responsables de nombreuses altérations tels que l'apparition de troubles locomoteurs, d'anxiété, de la sécrétion d'hormone de stress (corticostérone) et d'un stress oxydant au niveau cérébral. Un pré-traitement par rutine a permis d'améliorer les fonctions locomotrices et d'atténuer l'anxiété, ce qui laisse suggérer que la rutine pourrait présenter des propriétés anxiolytiques.

Les conditions de stress ont entraîné une augmentation de corticostérone plasmatique de 300 à 500 %, ce qui a été nettement atténué par le pré-traitement à la rutine. Ces conditions de stress ont activé l'axe hypothalamo-hypophysaire, libérant de la corticolibérine ou CRF (corticotropin-releasing factor) au niveau du locus coeruleus, qui stimule la libération d'ACTH par l'hypophyse, qui à son tour va pouvoir stimuler la production des glucocorticoïdes au niveau des surrénales.

La rutine, en atténuant la hausse de concentration de corticostérone, semble avoir un impact sur le fonctionnement de cet axe, bien que le mécanisme exact ne soit pas encore clairement élucidé.

Le stress oxydant est un élément capital des dommages cérébraux causés par le stress. Ceci s'explique par la vulnérabilité du cerveau face au stress oxydant, en raison notamment de sa forte consommation en oxygène et de ses modestes défenses anti oxydantes. De nombreuses études suggèrent qu'une production excessive de radicaux libres ainsi que de faibles défenses anti oxydantes sont impliquées dans l'apparition de nombreuses pathologies neurodégénératives. [74]

Il semble donc que ce soit les propriétés anti oxydantes de la rutine qui aient contribué à l'atténuation des effets anxiogènes.

Le rôle du monoxyde d'azote sur les pathologies liées au stress est actuellement à l'étude. En effet, celui-ci joue un rôle complexe dans le Système Nerveux Central (SNC) et la régulation des fonctions neuroendocrines. Il intervient dans la sécrétion des hormones liées au stress (CRF, ACTH, glucocorticoïdes), exerce un effet vasodilatateur, joue un rôle de neurotransmetteur ou encore intervient dans la régulation de l'apoptose. Dans cette étude [73], les modulateurs du monoxyde d'azote (L-arginine et L-nitroarginine methyl ester) ont montré une modification du comportement anxieux ainsi que du stress oxydant, ce qui suggère bien l'implication du monoxyde d'azote dans ces pathologies.

Une autre étude de 2014 [75] s'est intéressée au rôle protecteur de la rutine au cours d'un traumatisme crânien et au possible lien avec le monoxyde d'azote.

L'observation de rats traumatisés crâniens montre une augmentation significative de l'activité de l'acétylcholinestérase, ainsi qu'une augmentation du stress oxydant, de la neuro-inflammation et de l'apoptose neuronale, à la fois dans les régions du cortex et de l'hippocampe. La rutine a significativement atténué ces altérations.

De plus, le pré-traitement par la L-nitroarginine méthyl ester (un inhibiteur non spécifique du monoxyde d'azote synthase, ou NO synthase) avec la rutine a potentialisé ces effets protecteurs. En revanche, un pré-traitement à la L-arginine (un donneur de NO) a inversé les effets de la rutine.

Ceci suggère que la modulation du monoxyde d'azote pourrait être impliquée dans les effets neuroprotecteurs de la rutine dans un contexte de traumatisme crânien.

Une étude japonaise menée en 2008 [76] s'est intéressée aux effets protecteurs de la rutine contre les troubles de la mémoire spatiale induits par le triméthylétain, un organo-étain neurotoxique, qui provoque une perte sélective de neurones pyramidaux de la région hippocampique CA3. Le mécanisme précis de la neurotoxicité du triméthylétain n'est pas clair. L'hypothèse selon laquelle l'augmentation de la libération de glutamate ou le stress oxydant seraient en partie responsable de ces atteintes a été émise.

L'administration par voie orale d'une dose unique de triméthylétain (8,5 mg/kg) induit la perte de mémoire spatiale et la perte étendue de neurones pyramidaux de la région CA3. Une supplémentation prolongée de rutine inverse de manière significative la détérioration de la mémoire spatiale ainsi que les dommages des neurones pyramidaux.

La mémoire spatiale est liée à l'activation des récepteurs NMDA suivi de la connexion des circuits synaptiques dans la région de l'hippocampe CA3. La synthèse et la phosphorylation de la synapsine jouent un rôle important dans la formation des synapses. L'administration de triméthylétain induit la perte des récepteurs NMDA et une diminution de la synthèse des protéines synapsine dans l'hippocampe. De plus amples recherches seraient nécessaires pour étudier les effets de la rutine sur plusieurs molécules liées à la fonction cérébrale.

Les effets protecteurs de la rutine sur d'autres troubles neurologiques ont fait l'objet de nombreuses études. En 2007, une étude indienne [77] s'est intéressé à la dyskinésie tardive, un trouble moteur de la région orofaciale résultant d'un traitement neuroleptique chronique, et qui est considéré comme un enjeu clinique majeur dans le traitement de la schizophrénie. La physiopathologie n'est pas clairement élucidée, en revanche plusieurs études menées sur des animaux ont révélé une augmentation de la transmission glutamatergique après l'administration chronique de neuroleptiques. Ici l'effet de la rutine sur la dyskinésie induite par l'halopéridol a été étudié.

L'administration chronique d'halopéridol (1 mg/kg pendant 21 jours) a augmenté de façon significative des mouvements de mâchoire, des saillies de la langue et des secousses du visage chez les rats. Ces effets ont été largement diminués par un pré-traitement à la rutine, et ce de façon dose-dépendante. L'administration chronique d'halopéridol a également modifié la sensibilité des récepteurs à la dopamine (diminution initiale suivie d'une augmentation), ce qui a également été atténué par la rutine. En outre, l'halopéridol a induit des dommages oxydatifs dans

toutes les régions du cerveau, en particulier dans la région sous corticale, ce qui a été empêché par un pré-traitement à la rutine.

La plupart des neuroleptiques tels que l'halopéridol agissent en bloquant les récepteurs dopaminergiques. Ce blocage de la dopamine pourrait à son tour conduire à une augmentation de la production de peroxyde d'hydrogène et d'autres métabolites toxiques, entraînant une augmentation du stress oxydant. Toutefois ceci n'est sûrement pas le seul mécanisme impliqué. Il a été montré que l'administration chronique de neuroleptiques peut conduire à une augmentation de l'activité des acides aminés excitateurs (par réduction de l'absorption du glutamate, donc augmentation des taux extracellulaires).

Les conclusions de cette étude [77] suggèrent donc l'implication des radicaux libres dans le développement de la dyskinésie oro-faciale induite par les neuroleptiques, et fait de la rutine une possible option thérapeutique.

L'impact de la rutine sur des démences sévères de type Alzheimer a également fait l'objet de nombreuses recherches.

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative du tissu cérébral qui entraîne une perte progressive des fonctions mentales et notamment de la mémoire. Les causes exactes de la maladie restent encore mal connues. Le cerveau est victime d'un double processus de dégénérescence et d'inflammation, caractérisé par l'accumulation du peptide β -amyloïde en plaques amyloïdes au niveau extracellulaire, ainsi qu'une accumulation de protéine Tau en neurofibrilles au niveau intracellulaire (Fig. 14). Cet agrégat de peptide β -amyloïde induit une neurotoxicité, des réactions inflammatoires, un stress oxydant ainsi que la génération de monoxyde d'azote, cet ensemble étant étroitement lié aux origines de la pathologie.

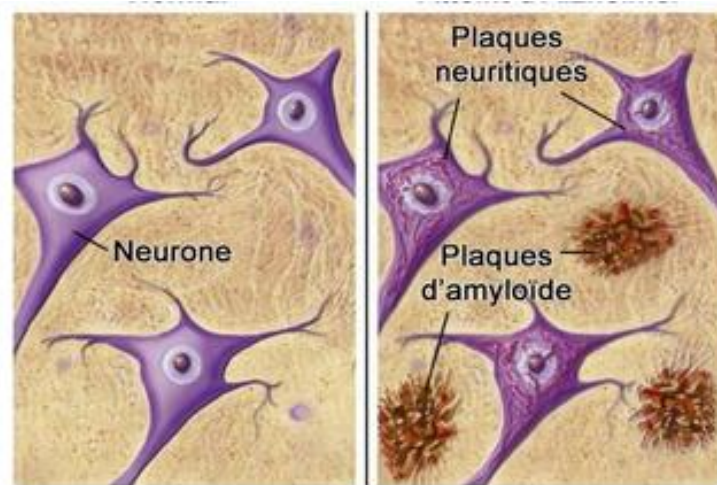


Figure 14 : Schématisation du tissu cérébral chez un sujet atteint de la maladie d'Alzheimer comparé à un sujet sain [78]

Une étude menée en 2008 [79] sur des rats atteints de démence on montré une nette amélioration des troubles cognitifs pour le groupe ayant reçu un pré-traitement par la rutine. Encore une fois le potentiel anti oxydant et neuroprotecteur de la rutine a fait ses preuves. Elle a atténué l'inflammation, inhibé la peroxydation lipidique, et exercé une régulation positive du statut anti oxydant endogène.

Une étude chinoise de 2012 [80] a notamment montré que la rutine peut, de façon dose-dépendante, inhiber l'agrégation du peptide β -amyloïde et atténuer sa cytotoxicité sur les neuroblastes. En effet, la rutine perturberait la liaison de ces peptides, compliquant la formation de ces plaques amyloïdes. *In vitro* elle se lie de façon réversible à la structure oligomère de ces peptides et aux monomères de fibrille amyloïdes. Elle réduirait également la toxicité induite par la formation de ces plaques. Plusieurs études montreraient en effet que cette toxicité serait en lien avec la présence d'un stress oxydant, et pourrait donc être réduite par l'action d'anti-oxydants tels que la rutine.

Cette cytoprotection exercée par la rutine serait liée à sa capacité d'améliorer les activités des enzymes catalase (CAT), superoxyde dismutase (SOD) et glutathion peroxydase (GPx). En effet, l'activité du SOD serait nettement diminuée au cours de la maladie d'Alzheimer et la présence de l'ion superoxyde dans le cytoplasme jouerait un rôle critique dans la genèse de cette maladie.

Dans les stades précoces de la maladie d'Alzheimer, les peptides β -amyloïdes pourraient induire la formation d'espèces réactives de l'oxygène au niveau des mitochondries. Ces espèces réactives de l'oxygène vont ensuite participer à la formation des plaques amyloïdes au niveau du cerveau, entraînant une dégénérescence neuronale. La source prédominante d'espèces réactives de l'oxygène est la phosphorylation oxydative au niveau des mitochondries. Celles-ci peuvent être détoxifiées par le superoxyde dismutase – manganèse (Mn-SOD) des mitochondries, pour produire du peroxyde d'hydrogène, qui est converti en eau par le glutathion peroxydase ou par la catalase. La rutine peut induire l'activité de ces différents enzymes, ce qui améliore le processus, elle diminue donc la production d'espèces réactives de l'oxygène.

Il a été suggéré que la neurotoxicité provoquée par les plaques amyloïdes soient en partie liée au stress oxydant et à une peroxydation lipidique accrue au niveau de l'hippocampe, deux processus que la rutine est capable d'atténuer.

De plus, les peptides β -amyloïdes induisent la formation de monoxyde d'azote, responsable d'une augmentation de la mortalité cellulaire. La rutine serait capable d'inhiber cette formation en bloquant la synthèse de monoxyde d'azote.

La rutine a atténué l'inflammation en réduisant la formation de cytokines pro-inflammatoires et en diminuant les taux de TNF- α et d'IL-1 β . [80]

Une étude menée en 2014 [81] sur des rats auxquels on a injecté une solution de peptides β -amyloïdes montre que la rutine, injectée pendant 3 semaines à une dose de 100 mg/kg, a augmenté de façon significative la récupération de la mémoire par rapport au groupe de contrôle. De plus, les résultats montrent que la rutine a nettement augmenté l'expression des gènes codant pour les protéines kinase de régulation du signal extracellulaire (ERK1), les protéines de liaison au CRE, ou *C-AMP Response Element-binding protein* (CREB), et au facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF), au niveau de l'hippocampe. Les taux de malondialdéhyde (MDA) au niveau de l'hippocampe ont en revanche diminué. L'injection des peptides β -amyloïdes a eu au contraire, l'effet inverse.

La protéine CREB est une protéine agissant comme facteur de transcription liant l'AMP_c. elle permet notamment de réguler la transcription du BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), facteur de croissance que l'on retrouve dans le cerveau et le Système Nerveux Périphérique (SNP).

Le rôle du CREB dans la mémoire, à la fois dans sa consolidation à long terme mais aussi dans sa régulation à court terme a été établi. Une diminution de la phosphorylation du CREB a été

observé post-mortem dans le cerveau de patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Il semble donc que la baisse d'activité du CREB soit impliquée dans la physiopathologie d'Alzheimer. [82]

Il a été montré que la rutine active la voie ERK-CREB, et l'activation de cette cascade conduit à une expression accrue du BDNF ainsi que sa libération au niveau des synapses. Le taux du BDNF serait en effet diminué dans la maladie d'Alzheimer et cela a été corrélé à la perte des fonctions cognitives. [83] [84]

Il semble que cette régulation exercée par la rutine pourrait améliorer la mémoire et exercer une protection contre la neurotoxicité des plaques amyloïdes.

De plus il a été montré que la rutine augmente la viabilité des cellules du tronc cérébral, mises en culture. En revanche elle n'aurait pas d'effet sur la différenciation et la prolifération cellulaire. [81]

Ainsi la rutine apparaît comme un élément de thérapeutique intéressant dans la maladie d'Alzheimer puisqu'elle intervient à plusieurs niveaux et semble pouvoir influencer sur différents paramètres. En revanche, toutes les études mentionnées ici ont été menées sur des rats ou bien *in vitro*. Pour pouvoir conclure de l'efficacité thérapeutique réelle de la rutine sur la maladie d'Alzheimer ou d'autres troubles neurologiques, il serait nécessaire d'exploiter des résultats d'études menées chez l'homme.

3. Les dérivés de la rutine

Nous avons détaillé l'essentiel des caractéristiques de la rutine. Toutefois celle-ci possède des dérivés notables tels que la quercétine et la troxérutine, qui présentent des propriétés relativement comparables.

3.1. La quercétine

La quercétine est l'aglycone de la rutine. Même si celle-ci n'est actuellement présente dans aucun médicament sur le marché français, elle est particulièrement active. Au cours de mes recherches sur la rutine, les activités de la rutine et de la quercétine arrivaient même à se confondre dans certaines études.

3.1.1. Généralités

3.1.1.1. Structure chimique

La quercétine (Fig. 11) est un flavonoïde de type flavonol que l'on retrouve dans les plantes sous forme d'hétéroside, comme chez la rutine, dans lequel il joue le rôle de l'aglycone.

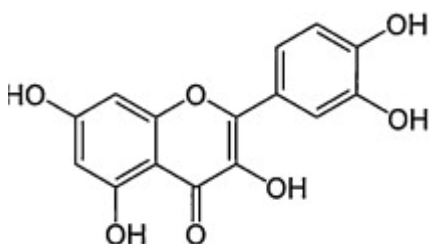


Figure 11: Structure chimique de la quercétine, ou 3,3',4',5,7-pentahydroxyflavone [85]

3.1.1.2. Métabolisme

La quercétine est absorbée au niveau de l'intestin grêle et au niveau du côlon sous sa forme hétérosidique. Il a en effet été prouvé que l'absorption de la quercétine est considérablement améliorée par sa conjugaison à un groupement hétérosidique. L'aglycone est ensuite libérée par le biais de β -glucosidases.

Après absorption, la quercétine est métabolisée dans divers organes, y compris l'intestin grêle, le côlon, le foie et les reins. Les métabolites ainsi formés sont des composés méthylés, sulfatés et glucuronidés. [86]

Normalement, les concentrations plasmatiques chez l'homme sont faibles (de l'ordre du nano molaire). Bien que lors d'une supplémentation en quercétine elles peuvent augmenter de l'ordre du micro molaire, la biodisponibilité de la quercétine est généralement faible et assez variable. [87]

Récemment, une étude concernant la distribution tissulaire chez le rat et le porc [88] a montré que lors d'une supplémentation en quercétine, sa plus forte accumulation a été trouvée au niveau des poumons (rat), du foie et des reins (porc). Il a été démontré que les demi-vies des métabolites de quercétine sont assez élevées, entre 11 à 28 heures. Cela indique que lors d'une supplémentation répétée en quercétine, ceux-ci peuvent atteindre des taux plasmatiques relativement importants.

La quercétine ingérée est rapidement éliminée dans les selles et l'urine. La plupart des métabolites de la quercétine sont identifiés, comme l'acide 3-hydroxyphénylacétique, l'acide benzoïque et l'acide hippurique. Le mécanisme par lequel les métabolites conjugués de la quercétine sont dégradés n'est pas bien défini, mais il implique des β -glucuronidase de la microflore du côlon et du rein, qui vont cliver les glucuronides de quercétine avant sa dégradation en acide phénolique et leur élimination ultérieure. [89]

3.1.1.3. Sources

La rutine et ses dérivés se retrouvent largement dans l'alimentation, principalement dans les fruits et les légumes (pommes, tomates, oignons, agrumes, câpres...) et certaines boissons (vin

rouge, thé). La quercétine est fréquemment rencontrée dans l'alimentation. Par conséquent, elle est inévitablement consommée chaque jour par l'homme, avec une estimation totale variant de 25 à 50 mg/jour. [3]

3.1.1.4. Toxicité

Il est admis que lors de ses activités anti-oxydantes, la quercétine est oxydée en divers produits d'oxydation. L'oxydation à deux électrons de la quercétine donne le produit d'oxydation quercétine-quinone, qui a quatre formes tautomères, c'est-à-dire un ortho-quinone et trois quinone-méthides (Fig. 16). Cette quercétine-quinone est très réactive avec les thiols et peut instantanément former un produit d'addition avec le GSH. Ce produit d'addition est appelé GSQ et sa formation ne peut pas être empêchée avec l'ascorbate. En outre, il a été démontré que l'enzyme DT-diaphorase, qui protège de la toxicité induite par les quinones en réduisant les quinones en hydroquinones, n'exerce aucune action protectrice contre la quercétine-quinone. Ainsi, le GSH semble être le principal réactif de la quercétine-quinone. Cependant, leur produit de réaction n'est pas stable et se dissocie rapidement en GSH et quercétine-quinone avec une demi-vie de deux minutes. Il a été montré que tant que la concentration en GSH est grande, cela offrira une protection contre la quercétine-quinone par formation du GSQ. En revanche, lorsque la concentration en GSH est faible, la quercétine-quinone pourra réagir avec d'autres groupes thiols. Cette liaison à d'autres thiols peut conduire à des effets toxiques tels que l'augmentation de la perméabilité de la membrane, ou encore un fonctionnement altéré de certaines enzymes. Cette toxicité induite par la quercétine-quinone a été démontrée dans plusieurs études *in vitro* [90–92], et a récemment été définie comme le paradoxe de la quercétine, c'est-à-dire la conversion de la quercétine en un produit toxique, alors que celle-ci offre une protection en piégeant les espèces réactives de l'oxygène. En revanche, la formation *in vivo* et la toxicité possible de la quercétine-quinone n'a pas encore été prouvée. En tenant compte de la faible biodisponibilité par voie orale de la quercétine et des concentrations généralement élevées utilisées dans les différentes études, il est difficile de faire une extrapolation des conditions *in vivo*. En revanche chez des sujets présentant un stress oxydant élevé (c'est-à-dire des sujets devant bénéficier d'un traitement anti oxydant), la formation de la quercétine oxydée sera relativement élevée. De plus, chez ces sujets ou les niveaux de GSH sont souvent faibles, ils sont encore plus susceptibles d'être endommagés

par les métabolites d'oxydation de la quercétine. Des études menées chez les volontaires sains sur l'efficacité et la sécurité ne sont donc pas forcément représentatives de la réalité. [93]

La dose létale 50 (DL₅₀) par voie orale chez une souris est de 160 mg/kg, ce qui est inférieur à la rutine. [94]

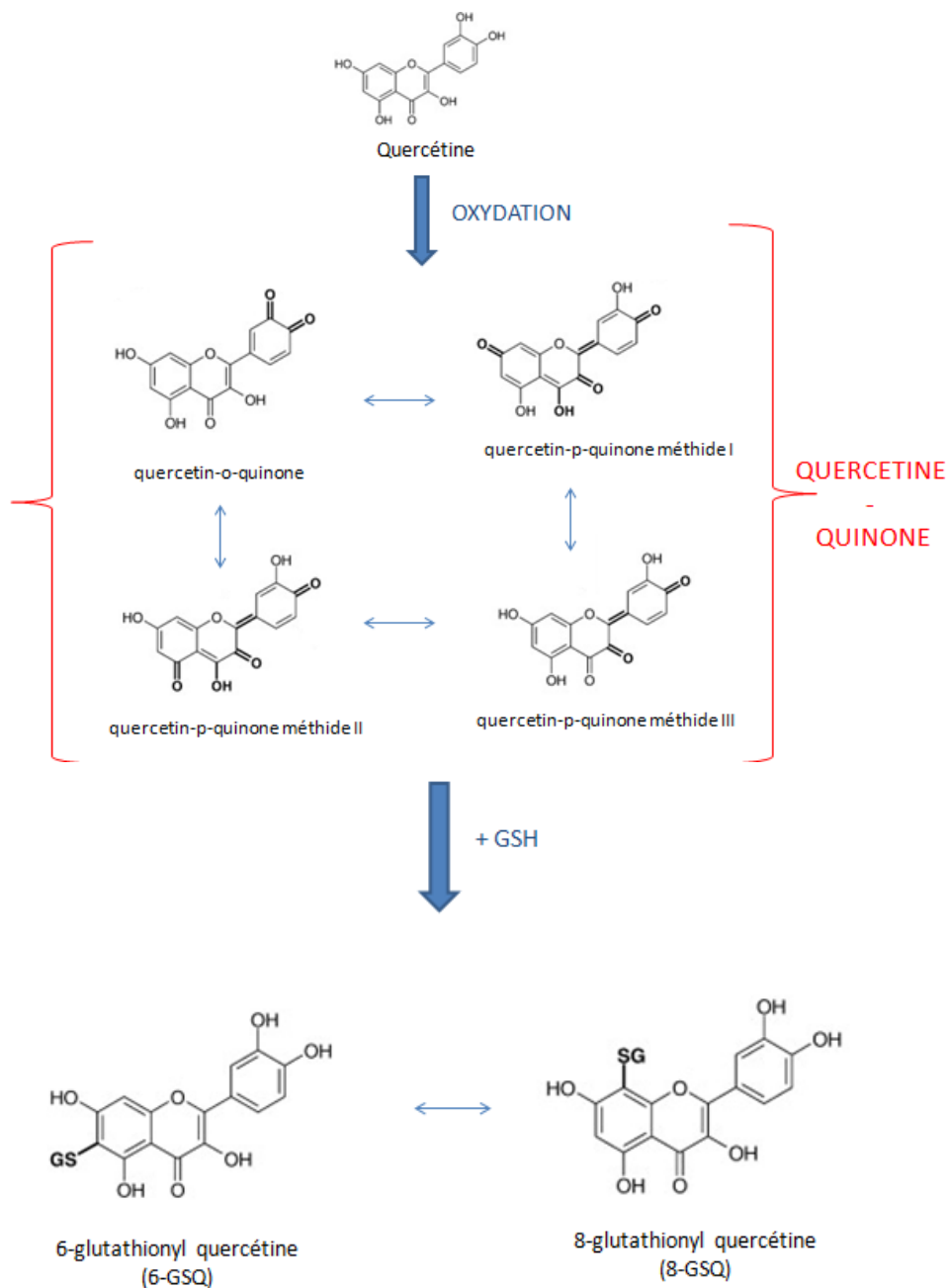


Figure 16 : Toxicité de la quercétine [93]

3.1.2. Propriétés

La quercétine présente sensiblement les mêmes propriétés que la rutine. Elle exerce une excellente activité anti-oxydante, parfois présentée comme supérieure à celle de la rutine, et ceci a été testé de nombreuses fois *in vitro* mais aussi *in vivo*. Cette propriété est liée à sa configuration optimale, notamment le groupement catéchol au niveau du cycle B et le groupement hydroxyle en position 3 du cycle AC, ainsi qu'un encombrement stérique moindre que pour la rutine. [95]

Sa puissante action anti inflammatoire a également été mise en évidence à la fois *in vitro* [96–98] et *in vivo* [99]. De nombreuses études *in vitro* montrent qu'elle est capable d'inhiber la production de cytokines pro-inflammatoires induite par le lipopolysaccharide (LPS). Par exemple, elle inhibe la production de TNF- α au niveau des macrophages ou encore la production d'IL-8 au niveau des cellules pulmonaires. Ceci pourrait s'expliquer en partie par le fait que les espèces réactives de l'oxygène ne sont pas seulement impliquées dans la survenue d'un stress oxydatif, mais aussi dans la promotion de processus inflammatoires par l'intermédiaire de l'activation de facteurs de transcription tels que le NF- κ B ou encore la protéine AP-1 qui induisent la production de cytokines telles que TNF- α . En conséquence, le piégeage d'espèces réactives ne permettrait pas seulement de prévenir l'apparition du stress oxydatif, mais aussi d'atténuer l'inflammation. Des effets anti-athérogéniques sont également attribués à la quercétine.

La quercétine pourrait exercer une activité anti-hypertensive. Elle réduirait en effet la pression artérielle chez les sujets hypertendus mais le mécanisme n'est pas encore connu. [100]

Une étude américaine a été menée chez l'homme en 2012 [101]. Il a été observé qu'une ingestion d'une dose unique de quercétine (1 095 mg) chez des sujets hypertendus est suivie par un abaissement de la pression systolique ($- 7 \pm 2$ mm Hg), diastolique ($- 5 \pm 2$ mm Hg), ainsi que la pression artérielle moyenne ($- 5 \pm 2$ mm Hg), ceci dans une mesure similaire aux résultats observés lors d'une supplémentation au long cours en quercétine.

Il a été émis l'hypothèse selon laquelle la quercétine pourrait inhiber la dégradation des kinines vasodilatateurs endogènes. L'enzyme de conversion (EC) et l'endopeptidase sont deux enzymes impliquées dans le catabolisme des kinines. Bien qu'au moins deux sous types de récepteurs de la kinine existent (B1 et B2), les effets vasculaires (vasodilatation) de la bradykinine sont secondaires à l'activation des récepteurs B2. Une étude antérieure a cherché si la quercétine

pourrait agir par inhibition de l'enzyme de conversion, comme par exemple le captopril. La pression artérielle a été abaissée de la même manière par la quercétine et le captopril, et dans les deux situations il y a eu blocage du récepteur B2. Dans la même étude il a été montré que l'augmentation de la pression artérielle induite par l'angiotensine-1 a été atténuée de la même façon par la quercétine et le captopril. Ainsi ces données suggèrent que la quercétine pourrait, au moins en partie, fonctionner comme un inhibiteur de l'enzyme de conversion, ce qui a été corroboré par une baisse de l'activité de l'enzyme de conversion plasmatique.

Une autre hypothèse a été proposée selon laquelle la baisse de pression artérielle observée après prise de quercétine serait liée à une diminution de la production d'endothéline-1 (neuropeptide sécrété par l'endothélium vasculaire, ayant un effet vasoconstricteur sur les cellules musculaires lisses). [102]

Une étude espagnole de 2014 [103] s'est également intéressée à l'effet de l'administration de quercétine chez des sujets normotendus. Celle-ci visait à montrer s'il y avait un lien entre la vasodilatation qui fait suite à la prise de quercétine, et sa déconjugaison de quercétine-glucuronide (au niveau du plasma) en quercétine (au niveau des tissus. Cinq heures après la prise de quercétine, il a été observé une augmentation du diamètre artériel brachial, ce qui correspond à une augmentation de l'activité des β -glucuronidases. Ces données suggèrent que les effets vasodilatateurs seraient proportionnels à la biodisponibilité de la quercétine et le taux de déconjugaison du glucuronide dans les tissus.

Une autre étude espagnole de 2001 [104] a montré les effets anti-hypertenseurs de la quercétine chez des rats hypertendus. Les résultats montrent qu'une dose quotidienne de quercétine par voie orale permet de réduire la pression artérielle, le rythme cardiaque, l'hypertrophie cardiaque et rénale, ou encore la dysfonction endothéliale chez le rat hypertendu, mais n'a en revanche aucune action chez les normotendus.

Il a été observé chez ces rats hypertendus un stress oxydant accru, avec notamment une surproduction de l'anion superoxyde. Ainsi une augmentation de la production de superoxyde pourrait favoriser une hypertension. En effet, la réduction des anions superoxydes avec l'alloxanthine, un inhibiteur de la xanthine oxydase, ou le superoxyde dismutase a permis de diminuer la pression artérielle moyenne. En outre, l'administration de tempol, composé exerçant une activité mimétique à celle du superoxyde dismutase, a également entraîné une baisse de la pression artérielle chez ces rats hypertendus. Une explication possible pour les effets hypertensifs

du superoxyde serait que ces radicaux libres inactivent le monoxyde d'azote et, par conséquent, nuisent à la vasodilatation dépendante du monoxyde d'azote.

De plus, certains produits issus du stress oxydant tels que la 8-iso-prostaglandine F2a se sont révélés être de puissants vasoconstricteurs et pourraient augmenter la pression artérielle.

Ainsi une réduction de la pression artérielle chez les sujets hypertendus a bien été observée à la fois chez l'animal ou chez l'homme. En revanche, bien qu'un lien avec son activité anti oxydante soit suspecté, le ou les mécanisme(s) en cause ne sont toujours pas clairement élucidés.

Ainsi, la quercétine présente des activités nombreuses et non négligeables. Toutefois, peut être en partie à cause de sa toxicité, celle-ci ne rentre actuellement dans la composition d'aucun médicament sur le marché. Elle se retrouve seulement dans la composition de produits ayant le statut de complément alimentaire, comme par exemple le CIRCULYMPHE®.

3.2. La Troxérutine

La troxérutine est un dérivé hémi-synthétique obtenu à partir de la rutine, via une réaction hautement sélective d'estérification. L'apport en troxérutine ne se fait donc pas par l'alimentation, mais seulement par supplémentation.

Comme la rutine, c'est une molécule présentant de multiples propriétés. Son étude est particulièrement importante puisque plusieurs médicaments à base de troxérutine sont actuellement sur le marché.

3.2.1. Généralités

3.2.1.1. Structure chimique

La troxérutine, ou trihydroxy-ethylrutoside, est un dérivé triéthoxylé de la rutine. (Fig. 17)

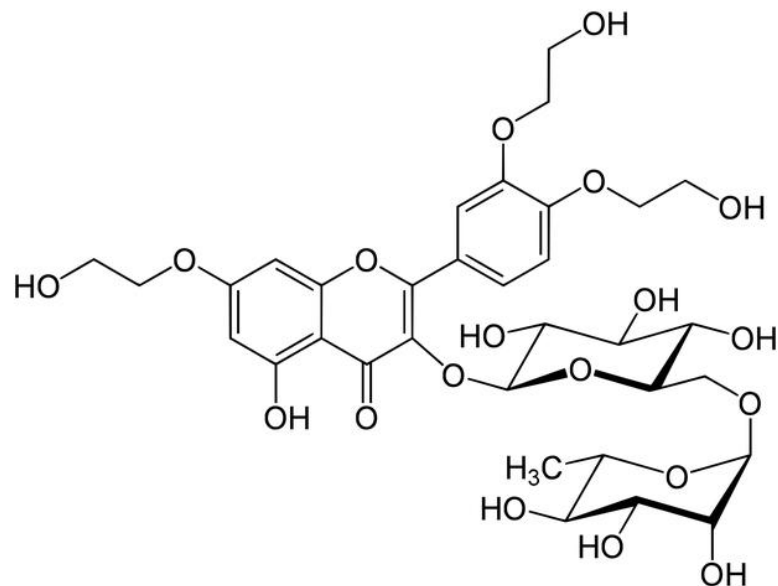


Figure 17 : Structure chimique de la troxérutine [105]

3.2.1.2. Métabolisme

Le métabolisme de la troxérutine est caractérisé par une absorption rapide, principalement au niveau du côlon, la concentration maximale étant atteinte en 2 à 3 heures après une administration orale de 2 000 mg. Elle va ensuite être largement distribuée au niveau des différents organes, puis elle va être faiblement métabolisée. Elle se retrouve en effet à la fois sous forme libre et sous forme glucuroconjuguée. Elle rentre dans un cycle entéro-hépatique, ce qui contribue à prolonger son action. La troxérutine est éliminée majoritairement par voie fécale (65 %). [106]

3.2.1.3. Toxicité

La dose létale 50 est de 300 mg/kg, par voie orale chez la souris. Ceci suggère une toxicité supérieure à celle de la rutine mais inférieure à celle de la quercétine, mais néanmoins très faible.

3.2.2. Propriétés thérapeutiques

La troxérutine possède de nombreuses propriétés, comparables à celles de la rutine. C'est un puissant anti-oxydant, sa capacité de piégeage des radicaux libres a été démontrée de nombreuses fois, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo* [107] [108]. Elle est également capable de diminuer la perméabilité vasculaire [109]. C'est un tonique veineux et un vasculoprotecteur. Il exerce également un effet anti-œdémateux.

La troxérutine présente également des propriétés anti inflammatoires, en lien avec ses propriétés anti oxydantes. Une récente étude chinoise de 2015 [110] s'est intéressée à la protection exercée par la troxérutine sur l'inflammation au niveau du foie induite par les éthers diphenyliques polybromés, bien connus pour leurs effets néfastes sur la santé (neurotoxicité, perturbations endocriniennes, foetotoxicité, hépatotoxicité...). Il a déjà été démontré auparavant que des antioxydants tels que l'acide ascorbique peuvent atténuer leur toxicité cellulaire par inhibition de la génération du stress oxydant. Cette étude a révélé que la troxérutine protège contre l'inflammation du foie induite par ces éthers. Le stress oxydant semble être un des mécanismes responsables des effets toxiques à la fois *in vitro* et *in vivo*. La troxérutine a atténué l'inflammation hépatique et les dommages cellulaires du foie en supprimant la production d'espèces réactives de l'oxygène.

Une étude française de 1995 [111] s'est intéressée à l'efficacité de la troxérutine dans le cadre de l'insuffisance veineuse chronique. L'augmentation de l'agrégation et la réduction de l'activité fibrinolytique des érythrocytes sont deux perturbations biologiques parmi les plus fréquentes au cours de l'insuffisance veineuse chronique. Les résultats ont montré un effet antiagrégant érythrocytaire de la troxérutine ainsi qu'un effet favorable sur l'activité fibrinolytique du sang. Ceci pourrait expliquer les effets bénéfiques de la troxérutine sur la stase, la perfusion capillaire et les troubles trophiques de l'insuffisance veineuse chronique.

Une étude de 2010 [112] réalisée sur une durée de huit mois met en évidence l'amélioration des symptômes de l'insuffisance veineuse chronique liée à l'administration de troxérutine. Il a été montré une nette amélioration (dose-dépendante) des symptômes de l'insuffisance veineuse, de plus la troxérutine permettrait d'éviter les complications de cette pathologie.

Elle participe également à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et de la thrombose. Elle peut également réduire la perméabilité capillaire et ainsi empêcher la formation d'œdèmes liés à l'augmentation de la perméabilité vasculaire. [105]

Une toute récente étude de 2015 [113] s'est intéressée à l'efficacité et à la tolérance de la troxérutine dans les symptômes de l'insuffisance veineuse chronique en faisant un état des lieux des études déjà réalisées. Les données montrent que celle-ci est utile pour soulager les symptômes tels que les douleurs, crampes et lourdeurs dans les jambes. Les effets indésirables sont toujours rares et de faible gravité.

En revanche, cette étude fait état de nombreux biais recensés parmi les études traitées : score subjectifs pour mesurer la douleur au niveau des jambes, durée d'étude souvent trop courte, faiblesse des effectifs étudiés. De plus, toutes les études n'utilisent pas toutes les mêmes classifications pour définir de degré de gravité de l'insuffisance veineuse. Dans certaines études, le diagnostic de la pathologie n'est même pas défini. Il est donc difficile de mettre en commun la plupart des résultats obtenus. Des essais de meilleure qualité seraient encore nécessaires pour fournir des résultats solidement exploitables.

Une étude de 2010 [114] a comparé les effets de la troxérutine et de l'héparine sur les nécroses de peau après intervention chirurgicale. Les résultats montrent une nette réduction de la nécrose de même mesure, à la fois avec l'héparine ou avec la troxérutine, ce qui confirme bien les effets protecteurs de la troxérutine sur les vaisseaux et capillaires sanguins.

La troxérutine serait également efficace sur le syndrome de Raynaud [115]. En effet, de la troxérutine administrée par voie intraveineuse à une dose de 2 à 3 grammes/jour en deux injections pendant deux à quatre semaines en traitement d'attaque, suivi d'un traitement par voie orale variant de 3 à 6 grammes/jour (en trois à quatre doses). Pendant la période d'attaque ces patients ont montré une nette amélioration des symptômes, avec une augmentation du flux sanguin. Cette amélioration a été maintenue pendant le traitement par voie orale.

Une autre étude de 2010 [116] a mis en évidence le rôle de la troxérutine sur la protection du rein contre le D-galactose, susceptible d'établir un stress oxydant et des dommages de l'ADN. En effet, à dose élevée, il peut entraîner la formation d'anion superoxyde et de radicaux libres. Il peut également réagir avec les amines libres des acides aminés de protéines à la fois *in vitro* et *in vivo* pour former des produits terminaux de glycation, entraînant l'accumulation d'espèces réactives de l'oxygène. Les résultats montrent que la troxérutine a diminué les taux d'urée sérique, d'acide urique et de créatinine chez les souris traités par D-galactose, ce qui suggère une

protection contre le dysfonctionnement rénal induit par le D-galactose. Il a également été observé une amélioration des dommages au niveau histopathologique.

La troxérutine présenterait également des propriétés protectrices contre les effets néfastes induits par les rayonnements gamma. L'effet de la troxérutine sur les brins d'ADN irradiés par rayonnement gamma a été étudié, et notamment sur la formation de micronoyaux dans différents tissus de souris et également sur des lymphocytes humains [117]. Un traitement par troxérutine (1 mM) a inhibé de façon significative l'induction de micronoyaux dans les lymphocytes humains. De même l'administration intra-péritonéale de troxérutine (175 mg/kg) à des souris avant et après l'exposition aux rayonnements gamma a inhibé la formation des micronoyaux au niveau des réticulocytes sanguins. L'administration de doses différentes (75, 125, 175 mg/kg) de troxérutine une heure avant exposition a diminué de façon dose-dépendante les taux de rupture des brins d'ADN dans les leucocytes sanguins de souris et dans les cellules de moelle osseuse.

La troxérutine présenterait des propriétés neuroprotectrices. En effet, il est suggéré que la résistance à l'insuline neuronale induite par un régime riche en cholestérol serait la cause d'une neurotoxicité. La troxérutine atténuerait la déficience cognitive et le stress oxydant induit par le D-galactose dans le cerveau de la souris. Ces éléments sont liés à une diminution des produits terminaux de glycation et des espèces réactives de l'oxygène. Les résultats montrent que l'administration orale de troxérutine chez des souris a permis de rétablir des niveaux normaux de glucose dans le sang et a nettement amélioré les performances et le comportement. La troxérutine a entraîné une élévation du superoxyde dismutase et une diminution des niveaux d'espèces réactives de l'oxygène. Cette activité neuroprotectrice de la troxérutine serait liée à l'activation de la voie de signalisation NGF/TrKA, c'est-à-dire la liaison du facteur de croissance nerveux aux récepteurs tropomyosine kinase A. Ceci entraîne notamment l'activation de Akt et ERK1/2, des protéines kinases ayant un rôle dans la survie des neurones. Il y également activation de CREB (protéine directement impliquée dans la mémoire) et une expression accrue de PSD95 (protéine post synaptique). L'ensemble de ces mécanismes vont participer à l'amélioration de la performance cognitive.

L'effet neuroprotecteur de la troxérutine a été bloqué par traitement au K252a, un antagoniste de TrKA, ce qui confirme que l'action de la troxérutine est liée à l'activation de la voie NGF/TrKA. [118] [119]

Ainsi, la troxérutine est une molécule présentant de nombreuses propriétés. Comme la rutine, son rôle dans l'insuffisance veineuse est bien connu, mais en plus de cela elle est toujours l'objet de récentes études afin de découvrir de nouvelles propriétés et de définir les mécanismes exacts mis en jeu.

4. Applications à l'officine

Cette partie fait le lien avec la pratique officinale, nous allons étudier les principales indications des médicaments à base de rutine et de troxérutine ainsi que les différentes spécialités actuellement disponibles sur le marché.

4.1. Insuffisance veineuse et pathologie hémorroïdaire

Même si l'insuffisance veineuse et la pathologie hémorroïdaire ne sont pas les seules indications des médicaments à base de rutine actuellement sur le marché, c'est toutefois celles pour lesquelles ils sont le plus prescrits et vendus. Cette partie traite plus spécifiquement de ces pathologies, et de l'intérêt de la rutine et troxérutine dans leur traitement.

4.1.1. Insuffisance veineuse

4.1.1.1. Généralités

Actuellement, plus de 18 millions de français souffrent d'insuffisance veineuse, ce qui la place au 5^{ème} rang des pathologies les plus fréquentes. Les femmes sont globalement plus affectées (60% en moyenne, contre 40% pour les hommes). Cette différence peut s'expliquer par l'influence des hormones sexuelles pour lesquelles des récepteurs (notamment aux estrogènes) ont été mis en évidence au niveau veineux. Au cours du cycle menstruel, la modification du taux d'hormones, notamment des estrogènes, a un impact direct sur les parois veineuses. La grossesse est également un facteur favorisant et aggravant. L'augmentation de la sécrétion hormonale étant responsable de la dilatation des veines. La prise de poids excessive peut aussi aggraver le phénomène mais ces troubles sont souvent réversibles après l'accouchement. La prise de pilule contraceptive est, pour les mêmes raisons, un facteur de risque vasculaire.

L'hérédité est également considérée comme un facteur de risque, en effet, plus d'une personne sur deux souffrant d'insuffisance veineuse chronique a l'un de ses deux parents également concerné.

Le surpoids peut également freiner le retour veineux par la pression qu'il exerce sur les membres inférieurs. Il est aussi souvent associé à une hypercholestérolémie, délétère pour les parois veineuses.

La station debout ou assise prolongée, le piétinement ont tendance à favoriser l'insuffisance veineuse. Certaines professions sont donc plus à risque que d'autres. De même les longs trajets, notamment en avion, peuvent présenter un risque. Toute cause d'immobilisation prolongée supérieur à trois jours ou toute intervention chirurgicale récente constituent un risque veineux.

D'autres facteurs favorisent l'apparition d'une insuffisance veineuse comme la sédentarité, l'exposition prolongée à une source de chaleur (favorisant la dilatation des veines), le tabagisme...

Au total, il semblerait que l'insuffisance veineuse atteigne 50% des personnes adultes, dont 12% avec une invalidité. [120,121]

4.1.1.2. Rappels physiopathologiques

Le système veineux des membres inférieurs assure le retour du sang vers le cœur et les poumons. Il est constitué d'un réseau veineux superficiel qui se situe juste sous la peau, celui-ci draine 10% de la circulation sanguine. Ce réseau superficiel est susceptible de se dilater, ce qui entraîne l'apparition de varices.

Il est relié à un réseau profond au niveau des muscles, assurant le retour veineux à 90%. Ces deux réseaux sont reliés entre eux par les veines perforantes. (Fig. 18)

L'ensemble est muni de valvules destinées à éviter le retour du sang veineux à partir de la veine cave inférieure dans le membre inférieur. [121]

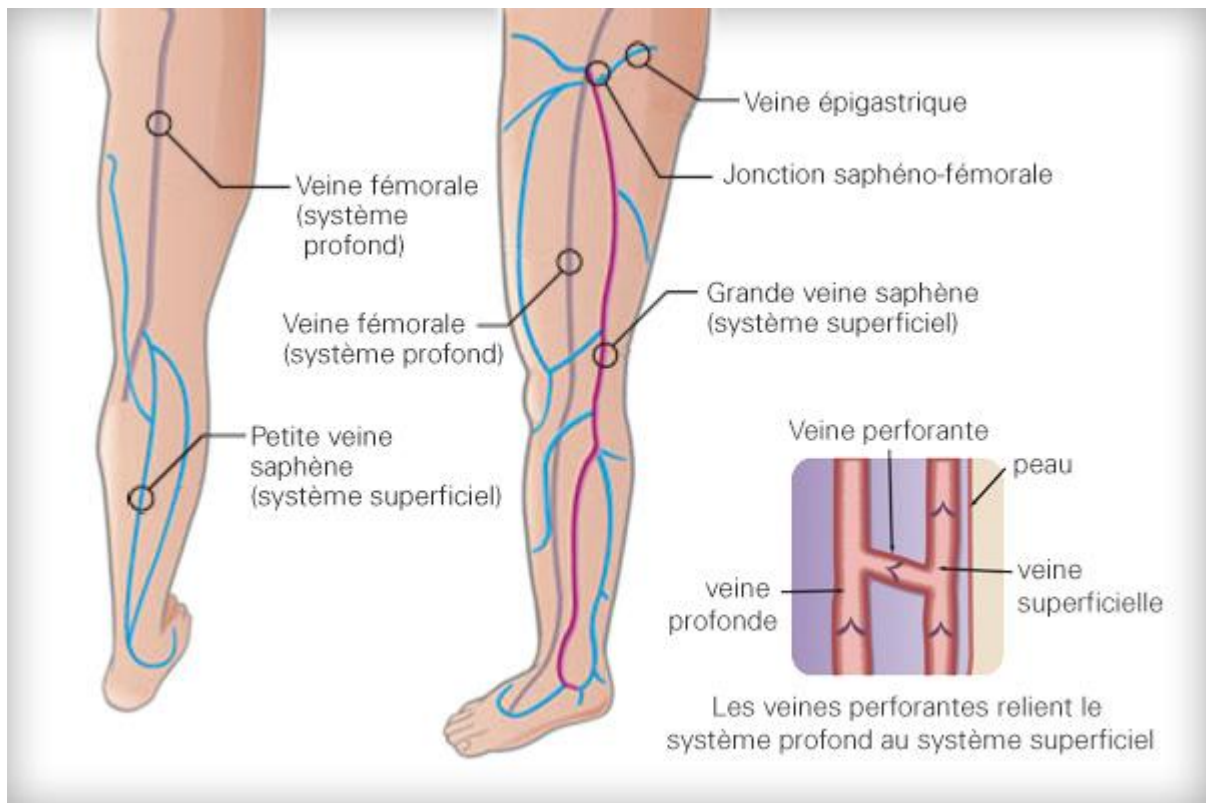


Figure 18 : Réseaux veineux des membres inférieurs [122]

L'insuffisance veineuse peut se caractériser par une atteinte du réseau veineux superficiel, avec une stase veineuse et une dilatation des veines superficielles, à l'origine d'une inflammation locale avec œdème. L'insuffisance veineuse peut aussi atteindre le réseau profond où l'on observe des lésions valvulaires et/ou pariétales du système veineux profond, avec parfois un reflux ou une obstruction des veines profondes.

Plus rarement, une insuffisance veineuse des perforantes peut également être observée.

La physiopathologie exacte reste toutefois encore mal connue. Si l'hyperpression veineuse (liée notamment à l'orthostatisme) joue un rôle important, l'existence d'une composante inflammatoire pourrait également être impliquée. [123]

4.1.1.3. Signes cliniques et complications

La maladie veineuse est, dans la grande majorité des cas, associée à une symptomatologie fonctionnelle. Les signes cliniques se caractérisent souvent par une sensation de jambes lourdes, avec œdème des chevilles (surtout en fin de journée) ainsi que des tiraillements, picotements, fourmillements, parfois des crampes musculaires. On observe des téléangiectasies, c'est-à-dire la dilatation de petits vaisseaux situés près de la surface de la peau, de couleur rouge, bleue ou violette. Un des signes les plus fréquents serait également le prurit.

L'insuffisance veineuse est une pathologie qui évolue en plusieurs stades (Tab. 2). Il y a d'abord un stade dit « de latence », c'est-à-dire sans signes cliniques notables, il est lié par exemple à l'hérédité. Vient ensuite le stade 1, ou stade pré variqueux, où l'on observe en particulier une sensation de lourdeur avec parfois des crampes et des varicosités.

Au stade 2 ou stade variqueux, le patient présente des varices ainsi que des douleurs de plus en plus fortes. Les varices résultent de l'association d'une dilatation et d'une élongation de la veine dont le trajet devient tortueux, ce qui génère une circulation pathologique. Des œdèmes sont susceptibles de survenir suite à l'augmentation de la pression veineuse qui distend la paroi veineuse, ce qui augmente sa perméabilité. [124]

Ensuite, des complications peuvent parfois apparaître, c'est le stade 3 de la pathologie. Ces complications résident en l'apparition de troubles trophiques de plusieurs types. Ce stade se caractérise par des troubles de la pigmentation, aussi appelée « dermite ocre », qui apparaît à l'occasion de la sortie des érythrocytes du compartiment vasculaire. Il est également fréquent d'observer des cas d'eczéma de stase, d'hypodermite scléreuse (zones de sclérose cutanée), d'atrophie blanche (apparition de cicatrices blanches sur la peau, successivement à des macules purpuriques, ce qui traduit une ischémie cutanée). Les stades 4 et 5 seront réservés aux graves complications, ulcérations ouvertes ou fermées, ou même des cas de phlébite ou d'embolie pulmonaire pouvant être mortels.

Stade	Signes cliniques
0	Pas de signe particulier
1 Stade pré-variqueux	Lourdeurs, crampes, petites varicosités
2 Stade variqueux	Varices, douleurs importantes, œdèmes
3 Complications	Dermites ocres, eczéma variqueux, hypodermes scléreuses
4/5	Ulcérations, embolies pulmonaires, phlébites

Tableau 2 : Différents stades de l'insuffisance veineuse [124]

4.1.1.4. Conseils à l'officine

Après avoir expliqué la maladie veineuse au patient et avant de l'orienter vers son médecin pour un traitement médical ou chirurgical, des conseils peuvent être prodigués au comptoir, et notamment d'hygiène ou de diététique :

- Eviter la station debout ou assise prolongée, éviter les « piétinements »
- Limiter les expositions à la chaleur
- Faire un sport régulier (natation, marche, vélo...)
- Marcher le plus possible
- Eviter les vêtements trop serrés, les talons trop hauts
- Rafrâchir les jambes autant de fois que le patient en ressent le besoin
- Surélever ses jambes la nuit.

4.1.1.5. Les traitements de l'insuffisance veineuse

L'automédication ou la prise en charge à l'officine est envisageable lorsque les symptômes présentés par le patient correspondent uniquement au stade 0, voire 1 de l'évolution de l'insuffisance veineuse.

4.1.1.5.1. La contention veineuse

L'utilisation de la contention médicale constitue actuellement le traitement le plus efficace l'insuffisance veineuse. Elle apporte soulagement et confort au patient.

Sa pose reste un acte médical : les orthèses élastiques (bandes, chaussettes, bas ou collants) appliquent une pression dégressive sur le membre inférieur (plus important au niveau de la cheville, que sur le mollet ou la cuisse).

La contention réduit la dilatation des veines et augmente fortement la vitesse du flux veineux. Elle entraîne des effets microcirculatoires par augmentation de la pression tissulaire. Elle diminue le volume du membre (effet anti œdème), elle présente également un effet bénéfique sur la microcirculation cutanée et lymphatique. Enfin, elle permet de prévenir l'évolution chez le patient à risque, la récurrence chez le patient traité et procure un soulagement en présence de troubles fonctionnels. [120]

La force de compression est standardisée. Une prescription médicale doit préciser le type, la force, la hauteur (chaussette, mis bas, collant) et la durée du port. Il existe également des bandes de contentions, réservées à des pathologies « lourdes » (post chirurgie, après une thrombose veineuse profonde, phlébite superficielle...).

La contention doit être adaptée à l'état pathologique et à son évolution dans le temps, à la morphologie du sujet, et doit être régulièrement renouvelée afin d'assurer le maintien de ses qualités physiques.

4.1.1.5.2. Les médicaments veinotoniques

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), les veinotoniques ne sont indiqués que dans les manifestations fonctionnelles de l'insuffisance veineuse chronique, sans conséquences graves : lourdeur, douleur, œdème et impatiences.

Le Service Médical Rendu (SMR) est considéré comme insuffisant pour justifier une prise en charge par la Sécurité Sociale.

Ces médicaments, largement vendus en officine, apportent toutefois soulagement et confort aux patients. Ils sont donc devenus des éléments validés de l'arsenal thérapeutique, à tous les stades de la maladie.

Ils provoquent une vasoconstriction et une augmentation du tonus veineux, une diminution de la perméabilité et une augmentation de la résistance capillaire. Ils agissent également sur la composante inflammatoire de la maladie veineuse. Ils permettent de renforcer le retour veineux et améliorer la viscosité sanguine. Ces médicaments sont aussi actifs sur la réduction de l'œdème.

La rutine et ses dérivés présentent une affinité élevée pour la paroi veineuse et permettent d'augmenter le tonus de la paroi veineuse. Ils sont particulièrement actifs sur la diminution de perméabilité capillaire. Ils diminuent l'expression des molécules d'adhésion. Ils exercent un effet anti-œdémateux.

Leur intérêt réel est toutefois encore discuté. En effet, malgré une activité certaine, les essais réalisés *in vitro* ou chez l'animal sont jugés comme peu fiables. Les animaux ne souffrant pas d'insuffisance veineuse chronique, il est difficile de reproduire un modèle précis. Il faut donc provoquer un œdème (par garrot, irritation chimique...). La question de l'exactitude de l'extrapolation chez l'homme se pose. Des essais cliniques ont été effectués, et même si ceux-ci sont généralement concluants, il reste des interrogations notamment sur les méthodes d'évaluation clinique ou sur la quantification des symptômes.

La plupart des médicaments veinotoniques (Tab. 3) rencontrés en officine sont issus des plantes : Marronnier d'Inde (*Aesculus hippocastanum*), Fragon épineux (*Ruscus aculeatus*), Ginkgo (*Ginkgo biloba*), Hamamélis (*Hamamelis virginiana*), Vigne rouge (*Vitis vinifera*), Cyprès (*Cupressus sempervirens*)... Les principes actifs qui en sont extraits sont essentiellement des flavonoïdes. Le Mélilot ou la Piloselle sont quant à eux utilisés pour stimuler la circulation lymphatique et lutter contre la formation d'œdème.

Des veinotoniques de synthèse sont également commercialisés : l'adénosine phosphate (Adenyl[®], Ampecyclal[®]), le calcium dobesilate (Doxium[®]), le naftazone (Etioven[®]).

De plus, des veinotoniques à usage local sont également disponibles. Ils apportent un soulagement aux jambes lourdes en stimulant la circulation veineuse et en s'opposant à la vasodilatation. Ils facilitent la résorption de l'œdème, procurent au patient une sensation de fraîcheur (Ginkor gel[®], Hirucrème protect[®], Pommade Rap[®], Cyclo 3 gel[®], Jouvence de l'Abbé Soury[®]...). La posologie est de deux à trois applications par jour, notamment en fin de journée ou en cas de forte chaleur. Ces médicaments peuvent être conservés au réfrigérateur pour un meilleur soulagement. [121] [125]

Classe	Principes actifs et spécialités
BENZOPYRONES	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Alpha-benzopyrones -Coumarine (ESBERIVEN Fort[®], CYCLO 3 Crème[®]) -Esculétine ➤ Flavones et flavonols -Diosmine (DIOVENOR[®]) -Kaempférol -Diosmétine -Quercétine -Rutine (ESBERIVEN Fort[®], VELITEN[®]) -Troxérutine (VEINAMITOL[®], RHEOFLUX[®], GINFOR Fort[®]) ➤ Flavanes et flavanones -Hespéridine (DAFLON[®], BICIRKAN[®], CYCLO 3 Fort[®]) -Pycnogérol -Catéchine -Anthocyanosides -Proanthocyanidols
SAPONINES	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Aescine, extraits de Marronnier d'Inde (CLIMAXOL[®], Intrait de Marron d'Inde[®]) ➤ Extraits de <i>Ruscus aculeatus</i> (BICIRKAN[®], CLIMAXOL[®], CYCLO 3 Crème[®])
Autres extraits végétaux	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Ginkgo biloba</i> (GINKOR Fort[®], GINKOGINK[®], TANAKAN[®]) ➤ <i>Centella asiatica</i> (MADECASSOL Crème[®])
Produits de synthèse	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Dobésilate de calcium (DOXIUM[®]) ➤ Naftazone (ETIOVEN[®]) ➤ Adénosine phosphate (AMPECYCLAL[®], ADENYL[®])

Tableau 3 : Classification des principales molécules veinotoniques et spécialités associées [126]

4.1.2. Pathologie hémorroïdaire

La pathologie hémorroïdaire est sans aucun doute la plus fréquente des affections proctologiques et constitue un motif extrêmement répandu de consultation en médecine générale, proctologie, gastroentérologie ou encore chirurgie viscérale. Elle touche 25% des français, aussi bien hommes ou femmes. La fréquence augmente avec l'âge, la tranche d'âge la plus touchée serait les 45-65 ans. Son épidémiologie est cependant mal précisée car il s'agit d'une pathologie souvent méconnue et sous-déclarée.

Il est toutefois nécessaire de bien distinguer les hémorroïdes de la pathologie hémorroïdaire. Les hémorroïdes sont des formations vasculaires normales présentes dans le canal anal dès la naissance. Le canal anal se divise en deux parties. Au dessous de la ligne pectinée se situent les hémorroïdes externes, sous cutanées, peu ou pas visibles spontanément. Au dessus de la ligne pectinée se trouvent les hémorroïdes internes, dans l'espace sous muqueux, visibles uniquement au cours d'une anoscopie (Fig. 19). Physiologiquement, les coussinets hémorroïdaires jouent un rôle dans l'obstruction du canal anal pour la continence.

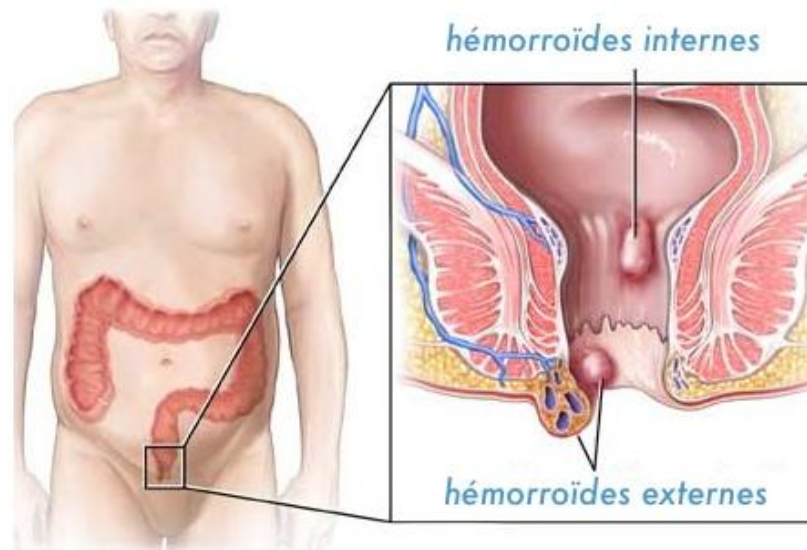


Figure 19 : Hémorroïdes internes et externes [127]

La pathologie hémorroïdaire désigne l'ensemble des troubles qui peuvent toucher ces vaisseaux. Elle résulte d'une altération de la constitution normale des hémorroïdes, responsable d'une dilatation variqueuse des veines de l'anus et du rectum. C'est la conséquence de troubles circulatoires, mécaniques et sphinctériens. Il y a un relâchement des structures de soutien musculo-ligamentaires, favorisant un prolapsus hémorroïdaire. Il y a également un facteur

vasculaire responsable de congestion, hémorragies et de thromboses. L'affection veineuse inflammatoire est due à l'ouverture de shunts latents résultants de l'augmentation du débit artériel, sous l'influence d'agressions (grossesse, accouchement, constipation, ingestion d'alcool...).

Les symptômes d'une poussée hémorroïdaire sont dominés par une douleur, avec sensation de pesanteur ano-rectale, prurit et saignements hémorroïdaires.

La thrombose hémorroïdaire concerne environ 15% des patients hémorroïdaires. Elle se caractérise par la formation d'un ou plusieurs caillots sanguins, elle est souvent associée à une réaction inflammatoire. La douleur est intense et brutale.

Durant la crise aiguë hémorroïdaire, les hémorroïdes peuvent être étranglées, oedématisées et très douloureuses.

En plus de traitements locaux (crème rectale ou suppositoires), les veinotoniques pris par voie orale sont indiqués dans le soulagement des symptômes. Ils agissent sur le tonus veineux, ce qui limite la dilatation des veines et sur l'inflammation, en inhibant la libération de médiateurs pro-inflammatoires et en diminuant l'adhésion des leucocytes à l'endothélium ainsi que l'agrégation et la déformabilité des globules rouges et enfin, ils diminuent la perméabilité capillaire.

[128] [129]

4.2. Médicaments à base de rutine actuellement sur le marché

Il s'agit à chaque fois de produits en association, il n'existe pas de rutine seule dans une spécialité en France. De plus, pour chacune de ces spécialités le Service Médical Rendu (SMR) est jugé insuffisant pour justifier leur prise en charge par la Sécurité Sociale. [106]

4.2.1. Traitement de l'insuffisance veineuse et de la crise hémorroïdaire

4.2.1.1. ESBERIVEN FORT® (coumarine, rutine)

Ce médicament renferme de l'extrait aqueux sec de mélilot (riche en coumarine) ainsi que de la rutine. C'est un veinotonique et un vasculoprotecteur, il augmente la résistance des vaisseaux et diminue leur perméabilité. L'association de coumarine et de rutine permet d'augmenter le débit veineux. [125]

Il existe sous forme de comprimé (250 mg de rutine et 30 mg d'extrait de mélilot par comprimé). Sa posologie est de deux comprimés par jour (matin et soir), soit un apport de 500 mg de rutine par jour. (Fig. 20)

Il existe également sous forme d'ampoules buvables (250 mg de rutine et 1 g d'extrait de mélilot par ampoule). Sa posologie est d'une ampoule buvable deux fois par jour, soit le même apport en rutine que la forme comprimé.

Il est indiqué dans le traitement des symptômes en rapport avec l'insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences) et dans le traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire.

Il n'y a pas de contre-indications particulières, excepté celles liées à la présence d'excipients à effet notoire : lactose, saccharose, ou encore de l'alcool dans la forme buvable (0,82 g par ampoule).

La coumarine passe dans le lait maternel (contrairement à la rutine), ce qui rend le traitement par ESBERIVEN FORT® déconseillé au cours de l'allaitement.

Les effets indésirables sont rares et peu nombreux. Ils se caractérisent par une intolérance digestive (nausées, vomissements), des cas de manifestation allergique (rash, prurits), malaises, céphalées, des atteintes hépatiques exceptionnelles (liées à la présence de coumarine), de rares cas d'augmentation du flux menstruel.



Figure 20 : La spécialité ESBERIVEN FORT® (coumarine, rutine) [130]

4.2.1.2. VELITEN® (rutine, acide ascorbique, acétate de tocophérol)

C'est également un veinotonique et vasculoprotecteur. (Fig. 21). Il se présente sous forme de comprimés. Chaque comprimé renferme 200 mg de rutine associé à 200 mg d'acide ascorbique (vitamine C) et 50 mg d'acétate d'alphatocophérol (vitamine E). La posologie usuelle est de 3 comprimés par jour, ou bien 6 comprimés par jour pendant une semaine au cours de la crise hémorroïdaire, soit 600 ou 1 200 mg de rutine, soit plus que pour l'ESBERIVEN FORT®.

Cette association potentialise les effets pharmacodynamiques de la rutine au niveau des capillaires, augmentant leur résistance et diminuant leur perméabilité.

Il présente plusieurs indications. Comme l'ESBERIVEN FORT® il est indiqué dans les manifestations fonctionnelles de l'insuffisance veinolympatique et dans le traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire. Mais il est également indiqué dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire ainsi que dans les baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.

Il n'y a pas de contre-indications particulières et les rares effets indésirables se limitent à d'exceptionnelles réactions cutanées (prurit, urticaire).



Figure 21 : La spécialité VELITEN® (rutine, acide ascorbique, acétate de tocophérol) [131]

4.2.2. Autres indications

4.2.2.1. VINCARUTINE® (vincamine, rutine)

Ce médicament est indiqué dans le traitement d'appoint à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (maladies d'Alzheimer et autres démences exclues). Il appartient à la liste II. Il permet de prévenir des troubles neurologiques mineurs liés au vieillissement, la vincamine étant un vasodilatateur périphérique et la rutine est utilisée ici pour ses propriétés vasculoprotectrices.

En 2006, cette spécialité a été réexaminée par la commission de la transparence de la HAS qui a jugé le Service Médical Rendu (SMR) insuffisant pour justifier sa prise en charge par la Sécurité Sociale. Ceci est en partie lié au fait que le concept de « déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé » est une notion assez floue étant donné qu'elle recouvre des situations cliniques très hétérogènes, allant des conséquences normales du vieillissement aux symptômes d'une pathologie sous-jacente. L'hétérogénéité de ces troubles ne permet donc pas de conclure à sa fréquence au sein de la population. L'intérêt en termes d'efficacité de cette spécialité n'est donc pas établi.

Il se présente sous forme de gélule, chaque gélule contient 20 mg de vincamine et 40 mg de rutine, la posologie est d'une gélule trois fois par jour (au cours des principaux repas), soit 120 mg de rutine par jour.

Il est contre-indiqué en cas d'hypertension intracrânienne étant donné les propriétés vasodilatatrices de la vincamine. Il n'a pas d'effet indésirable connu.

4.2.2.2. VITARUTINE® (sulforutine, nicotinamide)

Il s'agit d'un collyre indiqué dans la fragilité capillaire conjonctivale. (Fig. 22) 100 ml de collyre contient 0,2 grammes de sulforutine sodique et 0,5 grammes de nicotinamide. La rutine est sous forme de mélange de sels de sodium de différents sulfates de rutine, ceci pour faciliter son passage à travers la cornée. Elle est associée au nicotinamide (vitamine appartenant au groupe des vitamines B) afin de renforcer son action vasculoprotectrice.

Il s'administre par instillation oculaire, à raison de 1 à 2 gouttes dans l'œil atteint, 4 à 6 fois par jour. Peu d'effets indésirables sont recensés, il s'agit de possibles sensations de brûlures transitoires ou encore de risque d'eczéma ou de réaction d'hypersensibilité liée à la présence de thiomersal, composé organomercurel utilisé ici comme agent conservateur.



Figure 22 : La spécialité VITARUTINE® (sulforutine, nicotinamide) [132]

4.3. Médicaments à base de troxérutine: traitement de l'insuffisance veineuse et de la crise hémorroïdaire

Les médicaments à base de troxérutine ont tous les mêmes indications. La troxérutine se retrouve seule ou bien en association. Ces médicaments ne sont pas listés, leur prescription médicale est donc facultative.

4.3.1. GINKOR FORT® (*Ginkgo biloba*, heptaminol, troxérutine)

Ce médicament veinotonique et vasculoprotecteur est indiqué dans le traitement des symptômes en rapport avec une insuffisance veineuse (jambes lourdes, douleurs, impatiences) ainsi que dans le traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire. Il augmente le tonus veineux, la résistance des vaisseaux et diminue leur perméabilité. Il favorise le retour du sang veineux vers le cœur droit en raison de la présence d'heptaminol. C'est un médicament largement délivré en officine. En 2013, il s'est classé au 20^{ème} rang des médicaments à prescription facultative les plus vendus en officine. C'est le deuxième veinotonique sur cette liste (après DAFLON®). [133]

Il se présente sous forme de gélule et chaque gélule contient 14 mg de *Ginkgo biloba* (extrait standardisé titré à 24% d'hétéroside de Ginkgo et 6% de ginkolides-bilobalide), 300 mg de chlorhydrate d'heptaminol et 300 mg de troxérutine. (Fig. 23)

La posologie dans le cadre de l'insuffisance veineuse est d'une gélule deux fois par jour (soit un apport en troxérutine de 600 mg). Pour la crise hémorroïdaire, la posologie est de trois à quatre gélules par jour pour un traitement d'attaque de sept jours (soit un apport quotidien en troxérutine pouvant aller jusqu'à 1 200 mg).

Ce médicament présente des contre-indications liées à la présence d'heptaminol. Il est contre indiqué en cas d'hyperthyroïdie ou en cas de traitement par Inhibiteur de la Monoamine Oxydase (IMAO) en raison du risque de poussée hypertensive. Une surveillance de la pression artérielle est également nécessaire en début de traitement chez les sujets présentant une hypertension artérielle sévère.

La présence d'heptaminol peut également induire une réaction positive lors des tests pratiqués lors des contrôles anti-dopage. Son utilisation est donc restreinte chez les sportifs.

Les effets indésirables recensés sont non graves et très rares. Il s'agit essentiellement d'affections gastro-intestinales (douleurs, nausées, diarrhées), de céphalées, de réactions cutanées (urticaire, prurit, rash, dermatite allergique).



Figure 23 : La spécialité GINKOR FORT® (*Ginkgo biloba*, heptaminol, troxérutine) [134]

4.3.2. VEINAMITOL® (troxérutine)

Le VEINAMITOL® est une spécialité contenant uniquement de la troxérutine, indiquée dans le traitement des symptômes en rapport avec l'insuffisance veineuse (jambes lourdes, douleurs, impatiences) ainsi que dans le traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire. (Fig. 24)

Il se présente sous forme de solution buvable, soit en sachets-dose ou en ampoules. Chacune de ces unités de prise contient 3 500 mg de troxérutine. La posologie recommandée est d'une unité par jour. La forme sachet existe aussi en présentation générique.

La forme ampoule renferme de l'alcool, ce qui contre-indique cette forme chez les femmes enceintes ou les enfants de moins de 12 ans.

Les effets indésirables se limitent à des nausées ou à des troubles digestifs liés à la présence de mannitol dans la forme sachet.



Figure 24 : La spécialité VEINAMITOL® (troxérutine) [135]

4.3.3. RHEOFLUX® (troxérutine)

C'est un co-marketing du VEINAMITOL®. Il s'agit de troxérutine à 3 500 mg sous forme de sachets ou bien d'ampoules buvables. (Fig. 25) Toutes les mentions présentées ci-dessus s'appliquent donc également pour le RHEOFLUX®.



Figure 25 : La spécialité RHEOFLUX® (troxérutine) [136]

4.4. Synthèse

Ainsi, plusieurs spécialités à base de rutine ou de troxérutine sont actuellement disponibles sur le marché en France. Les principales sont indiquées dans le traitement de l'insuffisance veino-lymphatique et de la crise hémorroïdaire.

Il est en revanche difficile de se prononcer en faveur de l'une ou de l'autre car toutes ces spécialités sont efficaces sur les mêmes stades de l'insuffisance veineuse et leur activité est comparable. Je n'ai, en effet, trouvé aucune étude départageant ces associations de molécules en termes d'efficacité.

Le choix se fera donc principalement en fonction des modalités de prise, de la forme galénique ou encore des spécificités propres à chacune de ces spécialités.

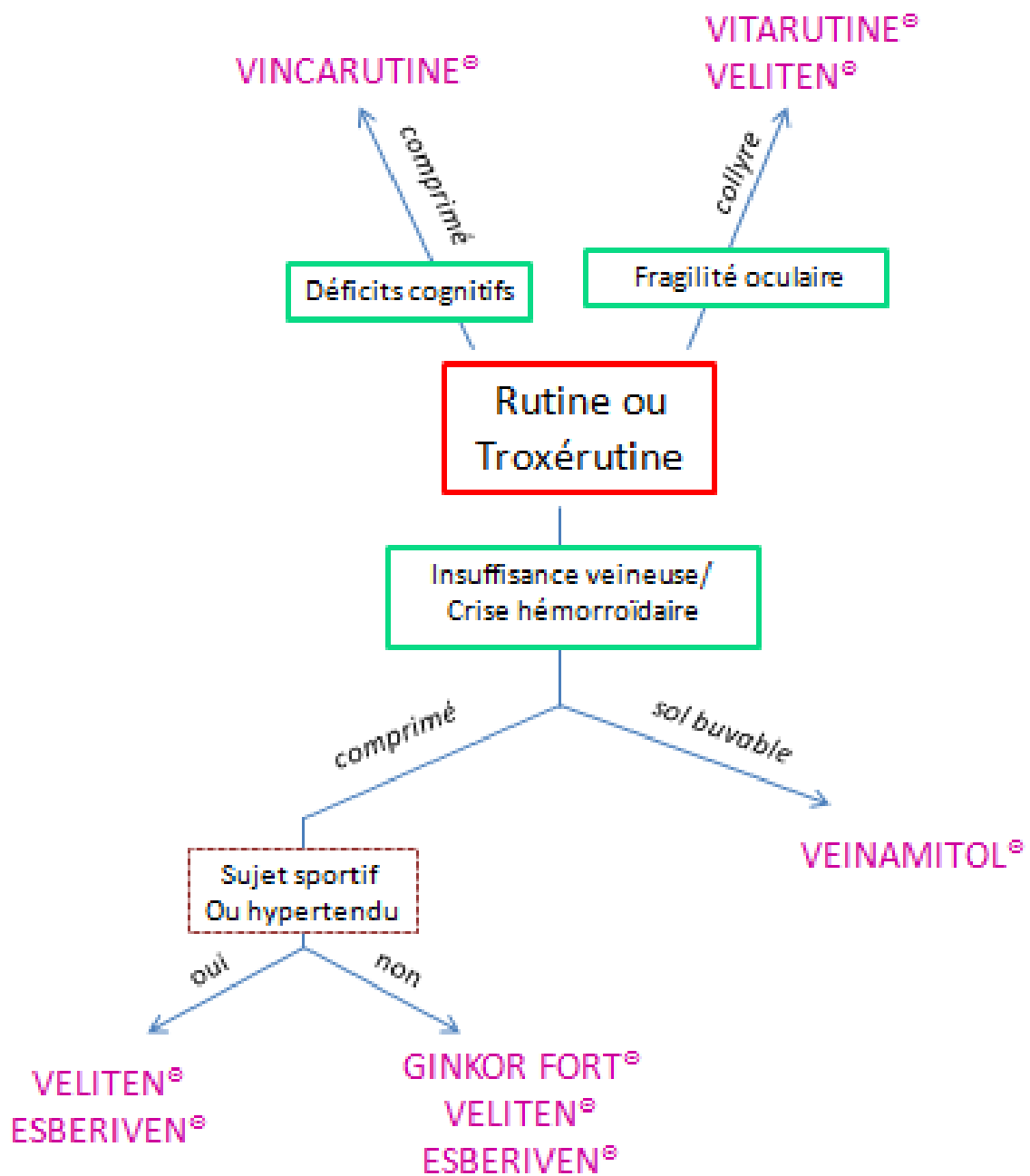


Figure 26 : Spécialités médicamenteuses à base de rutine ou de troxérutine disponibles en France [106]

Conclusion

La rutine est un vaste sujet d'étude par les nombreuses propriétés qu'elle présente. Certaines de ces propriétés ont été mises en évidence de multiples fois, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo* et sont clairement validées. C'est le cas de son action dans l'insuffisance veineuse ou dans la crise hémorroïdaire. Ces médicaments n'ont pas pour objectif de prévenir ou traiter l'apparition de varices ou encore de répondre à un souci purement esthétique. Leur intérêt est de soulager la douleur et la diminution de l'œdème. Il est en effet admis qu'un traitement par rutine ou troxérutine entraîne un net soulagement des symptômes.

Toutefois, l'intérêt réel de ces médicaments reste parfois encore aujourd'hui discuté. Ils souffrent certainement d'un manque de considération pour la pathologie veineuse chronique et de l'hétérogénéité des symptômes qui en découlent. De plus, peu d'études cliniques sont encore à ce jour réalisées, et les essais conduits ne sont pas toujours irréprochables au niveau méthodologique.

A côté de cela, d'autres propriétés de la rutine et ses dérivés ont été mises en évidence *in vitro*. La rutine exerce notamment une activité anti-oxydante, anti-inflammatoire, neuroprotectrice. Elle serait également bénéfique dans certaines pathologies chroniques telles que les maladies cardio-vasculaires ou le diabète. Certains essais rapportent même une activité anticancéreuse. L'ensemble des études que j'ai pu examiner rapporte une efficacité de la rutine et de ses dérivés dans les différents domaines concernés. En revanche ces activités montrent certaines limites. Par exemple, la dose efficace est généralement élevée (souvent de l'ordre de 100 mg/kg), la biodisponibilité est généralement faible. De plus le mécanisme d'action détaillé reste souvent à définir. Des éléments de réponse sont apportés, mais la rutine semble influencer sur de nombreux paramètres, rendant parfois l'ensemble confus.

Ainsi, malgré quelques zones d'ombre persistantes, la rutine fait toujours l'objet de très nombreuses études. Par exemple, plus de 650 sont parues au cours du premier trimestre 2015 sur ScienceDirect. Ceci montre bien le net intérêt qu'elle représente pour le monde scientifique et il n'est pas impossible qu'à l'avenir elle soit utilisée pour de nouvelles indications.-

Références bibliographiques

- [1] BRUNETON J. *Pharmacognosie - Phytochimie des plantes médicinales*. 4ème édition.[s.l.] : Tec&Doc - Lavoisier, 2009. 1269 p.ISBN : 978-2-7430-1188-8.
- [2] KUAR S., PANDEY A. « Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview ». *Scientific World Journal*. 2013. Vol. 2013. 16 p.
- [3] ERLUND I. « Review of the flavonoids quercetin, hesperetin, and naringenin. Dietary sources, bioactivities, bioavailability, and epidemiology ». *Nutr. Res*. 2004. Vol. 24, n°10, p. 851-874.
- [4] COURTOIS B., COURTOIS J., PAU C. « Interactions between polysaccharides uronic acid sequences and lipid molecules ». *Comptes Rendus Chimie*. 2010. Vol. 13, n°4. p. 443-448.
- [5] BAUDIN B. « Les intolérances héréditaires aux disaccharides ou aux oses simples ». *Revue Francophone des Laboratoires*. 2010. Vol. 2010, n° 425. p. 31-38.
- [6] PUBCHEM « RUTIN | C₂₇H₃₀O₁₆ - PubChem ». [En ligne]. Disponible sur : < <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/rutin#section=Top> > (consulté le 2 septembre 2015)
- [7] THE MERCK INDEX. « The Merck Index Online ». [En ligne]. Disponible sur : < <https://www.rsc.org/Merck-Index/searchresults?searchterm=rutin> > (consulté le 17 mars 2015)
- [8] CHUA L. S. « A review on plant-based rutin extraction methods and its pharmacological activities ». *J. Ethnopharmacol*. 2013. Vol. 150, n°3, p. 805-817.
- [9] SANDO E., URI J. « The isolation and identification of rutin from the flowers of elder (*S. canadensis*) ». *Journal of biological chemistry*. 1924. Vol. 58. p. 37-45.
- [10] FORMICA J. V., REGELSON W. « Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids ». *Food Chem. Toxicol*. 1995. Vol. 33, n°12, p. 1061-1080.
- [11] WACH A., PYRZYŃSKA K., BIESAGA M. « Quercetin content in some food and herbal samples ». *Food Chem*. 2007. Vol. 100, n°2, p. 699-704.
- [12] ABDULLAH Y., PETERSEN M., SCHNEIDER B. « Occurrence of rosmarinic acid, chlorogenic acid and rutin in Marantaceae species ». *Phytochemistry letters*. 2008. Vol 1, n°4. p 199-203.
- [13] PHARMACOPEE FRANCAISE - *Ruta graveolens* PPH [En ligne]. Disponible sur : < http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a63bb6d6a007a98d4aea8de4408b2736.pdf > (consulté le 24 juin 2014)
- [14] TOBYN G., DENHAM A., WHITELEGG M. « CHAPTER 27 - *Ruta graveolens*, rue ». In : *Med. Herbs* [En ligne]. 2011. p. 283-295. Disponible sur : < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978044310344500032X> > (consulté le 16 décembre 2015) ISBN : 978-0-443-10344-5.
- [15] FLICKR « *Sophora japonica* - Japanese Scholar Tree leaves ». In : *Flickr - Photo Shar*. [En ligne]. Disponible sur : < <https://www.flickr.com/photos/evelynfitzgerald/3803003087/> > (consulté le 2 septembre 2015)
- [16] PHARMACOPEE FRANCAISE- *Fagopyrum esculentum* PPH / *Sarrasin* PPH - [En ligne]. Disponible sur : <

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/dfcf60c7f8b37a33682dc5d46d5011fc.pdf > (consulté le 25 juin 2014)

- [17]TELA BOTANICA « Fagopyrum esculentum ». [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.tela-botanica.org/bdtx-nn-26434-synthese> > (consulté le 16 décembre 2015)
- [18] BANYUKOVA V., SERGEEVA N. « Rutin in some cultivated plants ». *Chemistry of Natural Compounds*. 1974. Vol. 10, n°10. p. 535-536.
- [19]PERONNET A. « France métropolitaine ». In : *Tela Bot.* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.tela-botanica.org/bdtx-nn-75507-illustrations> > (consulté le 3 septembre 2015)
- [20]HEITZMAN M. E., NETO C. C., WINIARZ E., VAISBERG A. J., HAMMOND G. B. « Ethnobotany, phytochemistry and pharmacology of Uncaria (Rubiaceae) ». *Phytochemistry*. 2005. Vol. 66, n°1, p. 5-29.
- [21]BALZ J., DAS N. « Uncaria Elliptica a Major Source of Rutin ». *Planta Med.* 1979. Vol. 36, n°06, p. 174-177.
- [22]ENGINEERS N. B. OF C. AND. «*Cultivation and Processing of Selected Medicinal Plants*». ASIA PACIFIC BUSINESS PRESS Inc., 2006. 565 p.ISBN : 978-81-7833-003-7.
- [23]LUCCI N., MAZZAFERA P. « Distribution of rutin in fava d'anta (*Dimorphandra mollis*) seedlings under stress ». *Journal of Plant Interactions*. 2009. Vol. 4,n°3 . p. 203-208.
- [24]BIJSMAN M., CNOSSEN E., DE VRIES J., HOLLMAN P., KATAN M. « The sugar moiety is a major determinant of the absorption of dietary flavonoid glycosides in man. » *Free Radic. Res.* 1999. Vol. 31, n°6. p. 569-73.
- [25]BANG S.-H., HYUN Y.-J., SHIM J., HONG S.-W., KIM D.-H. « Metabolism of Rutin and Poncirin by Human Intestinal Microbiota and Cloning of Their Metabolizing α -L-Rhamnosidase from *Bifidobacterium dentium* ». *J. Microbiol. Biotechnol.* 28 janvier 2015. Vol. 25, n°1, p. 18-25.
- [26]KOVAL'SKII I. V., KRASNYUK I. I., JR I. I. K., NIKULINA O. I., BELYATSKAYA A. V., KHARITONOV Y. Y., FELDMAN N. B., LUTSENKO S. V. « Mechanisms of Rutin Pharmacological Action (Review) ». *Pharm. Chem. J.* 2014. Vol. 48, n°2, p. 73-76.
- [27]ANDLAUER W., STUMPF C., FÜRST P. « Intestinal absorption of rutin in free and conjugated forms ». *Biochem. Pharmacol.* 2001. Vol. 62, n°3, p. 369-374.
- [28]MANACH C., MORAND C., DEMIGNÉ C., TEXIER O., RÉGÉRAT F., RÉMÉSY C. « Bioavailability of rutin and quercetin in rats ». *FEBS Lett.* 1997. Vol. 409, n°1, p. 12-16.
- [29] ALONSO C., BARBA M., CODERCH L., FERNADEZ CAMPOS F., MARTI M., PARRA J.-L. « Antioxidative effects and percutaneous absorption of five polyphenols ». *Free Radic. Biol. Med.* 2014. Vol. 75. p. 149-55.
- [30]TIKOTSKAIA K.-M. « Investigation of the vitamin P activity of a soluble preparation of rutin ». *Bulletin of experimental Biology and Medicine*. 1958. Vol. 45, n°4. p. 422-26.
- [31]LEVERVE X. « Stress oxydant et antioxydants ». *Cah. Nutr. Diététique*. 2009. Vol. 44, n°5, p. 219-224.

- [32]PASQUIER C. « Stress oxydatif et inflammation ». *Rev. Fr. Lab.* 1995. Vol. 1995, n°276, p. 87-92.
- [33]KOSTYUK V.-A., POTAPOVICH A. « Antiradical and chelating effects in flavonoid protection against silica-induced cell injury ». *Arch Biochem. Biophys.*1998. Vol. 355. p.43-48.
- [34]YANG J., GUO J., YUAN J. « *In vitro* antioxidant properties of rutin ». *LWT - Food Sci. Technol.* 2008. Vol. 41, n°6, p. 1060-1066.
- [35] KARA A., MAVI A., YILDIRIM A. « Determination of antioxidant and antimicrobial activities of *Rumex crispus* L. extracts ». *Agric. Food Chem.* 2001. Vol. 49, n°8. p. 4083-9.
- [36]BENAVENTE GARCIA O., CASTILLO J., DEL RIO J., MARIN F., ORTUNO A. « Uses and Properties of Citrus Flavonoids ». *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 1997. Vol. 45, n° 12. p. 4505-15.
- [37]BECK I., HOCQUAUX M., MAURETTE M.-T., OLIVEIROS E., TOURNAIRE C. « Activité anti-oxydante de flavonoïdes réactivité avec le superoxyde de potassium en phase hétérogène ». *Tetrahedron.* 1994. Vol. 50, n°31. p. 9302-14.
- [38]IACOPINI P., BALDI M., STORCHI P., SEBASTIANI L. « Catechin, epicatechin, quercetin, rutin and resveratrol in red grape: Content, *in vitro* antioxidant activity and interactions ». *J. Food Compos. Anal.* 2008. Vol. 21, n°8, p. 589-598.
- [39]SONG K., NA J.-Y., KIM S., KWON J. « Rutin upregulates neurotrophic factors resulting in attenuation of ethanol-induced oxidative stress in HT22 hippocampal neuronal cells ». *J. Sci. Food Agric.* 2014. Vol. 95, n°10. p. 2117-23.
- [40]REIMUND J.-M. « Stress oxydant au cours des syndromes inflammatoires chroniques ». *Nutr. Clin. Métabolisme.* 2002. Vol. 16, n°4, p. 275-284.
- [41]AHMAD S., ANSARI M., KATIYAR C., KHAN H., KUMAR MISHRA N., UMAR N. « Protective effect of rutin in attenuation of collagen-induced arthritis in Wistar rat by inhibiting inflammation and oxidative stress ». *Indian Journal of Rheumatology.* 2012. Vol.7, n°4. p. 191-198.
- [42]RIBEIRO D., FREITAS M., TOMÉ S. M., SILVA A. M. S., PORTO G., CABRITA E. J., MARQUES M. M. B., FERNANDES E. « Inhibition of LOX by flavonoids: a structure–activity relationship study ». *Eur. J. Med. Chem.* 2014. Vol. 72, p. 137-145.
- [43]GONZÁLEZ-GALLEGO J., GARCÍA-MEDIAVILLA M. V., SÁNCHEZ-CAMPOS S., TUÑÓN M. J. « Chapter 32 - Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Properties of Dietary Flavonoids ». *Polyphenols Hum. Health Dis.* 2014. p. 435-452. ISBN : 978-0-12-398456-2.
- [44]JIANG C.-P., HE X., YANG X.-L., ZHANG S.-L., LI H., SONG Z.-J., ZHANG C.-F., YANG Z.-L., LI P., WANG C.-Z., YUAN C.-S. « Anti-rheumatoid arthritic activity of flavonoids from *Daphne genkwa* ». *Phytomedicine.* 2014. Vol. 21, n°6, p. 830-837.
- [45]HOENSCH H. P., OERTEL R. « The value of flavonoids for the human nutrition: Short review and perspectives ». *Clin. Nutr. Exp.* 2015. Vol. 3, p. 8-14.
- [46]YEH C.-H., YANG J.-J., YANG M.-L., LI Y.-C., KUAN Y.-H. « Rutin decreases lipopolysaccharide-induced acute lung injury via inhibition of oxidative stress and the MAPK–NF-κB pathway ». *Free Radic. Biol. Med.* 2014. Vol. 69, p. 249-257.

- [47] LEE W., KU S.-K., BAE J.-S. « Barrier protective effects of rutin in LPS-induced inflammation *in vitro* and *in vivo* ». *Food Chem. Toxicol.* 2012. Vol. 50, n°9, p. 3048-3055.
- [48] SELLOUM L., BOURICHE H., TIGRINE C., BOUDOUKHA C. « Anti-inflammatory effect of rutin on rat paw oedema, and on neutrophils chemotaxis and degranulation ». *Exp. Toxicol. Pathol.* 2003. Vol. 54, n°4, p. 313-318.
- [50] GUARDIA T., ROTELLI A. E., JUAREZ A. O., PELZER L. E. « Anti-inflammatory properties of plant flavonoids. Effects of rutin, quercetin and hesperidin on adjuvant arthritis in rat ». 2001. Vol. 56, n°9, p. 683-687.
- [51] GUARDIA T., JUAREZ A.-O., PELZER L.-E., ROTELLI A.-E. « Anti-inflammatory properties of plant flavonoids. Effects of rutin, quercetin and hesperidin on adjuvant arthritis in rat ». *Farmaco.* 2001. Vol. 59, n°9. p. 683-7.
- [52] KAZŁOWSKA K., HSU T., HOU C.-C., YANG W.-C., TSAI G.-J. « Anti-inflammatory properties of phenolic compounds and crude extract from *Porphyra dentata* ». *J. Ethnopharmacol.* 2010. Vol. 128, n°1, p. 123-130.
- [53] HORCAJADA M.-N., SANCHEZ C., MEMBREZ SCALFO F., DRION P., COMBLAIN F., TARALLA S., DONNEAU A.-F., OFFORD E. A., HENROTIN Y. « Oleuropein or rutin consumption decreases the spontaneous development of osteoarthritis in the Hartley guinea pig ». *Osteoarthritis Cartilage.* 2015. Vol. 23, n°1, p. 94-102.
- [54] MASCARAQUE C., ARANDA C., OCÓN B., MONTE M. J., SUÁREZ M. D., ZARZUELO A., MARÍN J. J. G., MARTÍNEZ-AUGUSTIN O., DE MEDINA F. S. « Rutin has intestinal antiinflammatory effects in the CD4+ CD62L+ T cell transfer model of colitis ». *Pharmacol. Res.* 2014. Vol. 90, p. 48-57.
- [55] DUBCÉUF S., PILLON F. « L'hémostase, quelques notions de physiologie ». *Actual. Pharm.* 2010. Vol. 49, n°501, p. 14-15.
- [56] DE REVEL T., DOGHMI K. « Physiologie de l'hémostase ». 2004. Vol. 1, n°1, p. 71-81.
- [57] BELANGER M.-C. « Statut redox, inflammatoire et métabolique chez une population inuit. Effets d'une alimentation traditionnelle riche en acides gras omega-3 et en sélénium, mais contaminée par du mercure et des biphényles polychlorés ». 2007.
- [58] LANDOLFI R., MOWER R.-L., STEINER M. « Modification of platelet function and arachidonic acid metabolism by bioflavonoids: Structure-activity relations ». *Biochem. Pharmacol.* 1984. Vol. 33, n°9. p. 1525-30.
- [59] KNEKT P., KUMPULAINEN J., JÄRVINEN R., RISSANEN H., HELIÖVAARA M., REUNANEN A., HAKULINEN T., AROMAA A. « Flavonoid intake and risk of chronic diseases ». *Am. J. Clin. Nutr.* 2002. Vol. 76, n°3, p. 560-568.
- [60] TIJBURG L. B. M., MALVY D., MATTERN T., FOLTS J. D., WEISGERBER U. M., KATAN M. B., BRUCKERT E. « Flavonoïdes du thé et maladies cardio-vasculaires ». *Cahiers de nutrition et de diététique.* 2000. Vol. 35, sup. 1. p. 35-45.
- [61] MILDE J., ELSTNER E. F., GRAßMANN J. « Synergistic inhibition of low-density lipoprotein oxidation by rutin, γ -terpinene, and ascorbic acid ». *Phytomedicine.* 2004. Vol. 11, n°2-3, p. 105-113.

- [62]ZIAEE A., ZAMANSOLTANI F., NASSIRI-ASL M., ABBASI E. « Effects of Rutin on Lipid Profile in Hypercholesterolaemic Rats ». *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2009. Vol. 104, n°3, p. 253-258.
- [63]STANELY MAINZEN PRINCE P., KARTHICK M. « Preventive effect of rutin on lipids, lipoproteins, and ATPases in normal and isoproterenol-induced myocardial infarction in rats ». *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2007. Vol. 21, n°1, p. 1-6.
- [64]STANLEY MAINZEN PRINCE P., KAMALAKKANNAN N. « Rutin improves glucose homeostasis in streptozotocin diabetic tissues by altering glycolytic and gluconeogenic enzymes ». *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2006. Vol. 20, n°2, p. 96-102.
- [65]MATOUGH F. A., BUDIN S. B., HAMID Z. A., ALWAHAIBI N., MOHAMED J. « The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetic Complications ». *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* février 2012. Vol. 12, n°1, p. 5-18.
- [66]CERVANTES-LAUREAN D., SCHRAMM D. D., JACOBSON E. L., HALAWEISH I., BRUCKNER G. G., BOISSONNEAULT G. A. « Inhibition of advanced glycation end product formation on collagen by rutin and its metabolites ». *J. Nutr. Biochem.* 2006. Vol. 17, n°8, p. 531-540.
- [67]NAGASAWA T., TABATA N., ITO Y., NISHIZAWA N. « Suppression of early and advanced glycation by dietary water-soluble rutin derivative in diabetic rats ». *Int. Congr. Ser.* 2002. Vol. 1245, p. 403-405.
- [68]HUNYADI A., MARTINS A., HSIEH T.-J., SERES A., ZUPKÓ I. « Chlorogenic acid and rutin play a major role in the in vivo anti-diabetic activity of Morus alba leaf extract on type II diabetic rats ». *PLoS One.* 2012. Vol. 7, n°11, p. 619.
- [69]KAMALAKKANNAN N., PRINCE P. S. M. « Antihyperglycaemic and Antioxidant Effect of Rutin, a Polyphenolic Flavonoid, in Streptozotocin-Induced Diabetic Wistar Rats ». *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2006. Vol. 98, n°1, p. 97-103.
- [70]HAO H., SHAO Z., TANG D., LU Q., CHEN X., YIN X., WU J., CHEN H. « Preventive effects of rutin on the development of experimental diabetic nephropathy in rats ». *Life Sci.* 2012. Vol. 91, n°19-20, p. 959-967.
- [71]WANG Y.-B., GE Z.-M., KANG W.-Q., LIAN Z.-X., YAO J., ZHOU C.-Y. « Rutin alleviates diabetic cardiomyopathy in a rat model of type 2 diabetes ». *Exp. Ther. Med.* 2015. Vol. 9, n°2, p. 451-455.
- [72]SONG K., KIM S., NA J.-Y., PARK J.-H., KIM J.-K., KIM J.-H., KWON J. « Rutin attenuates ethanol-induced neurotoxicity in hippocampal neuronal cells by increasing aldehyde dehydrogenase 2 ». *Food Chem. Toxicol.* 2014. Vol. 72, p. 228-233.
- [73]MACHAWAL L., KUMAR A. « Possible involvement of nitric oxide mechanism in the neuroprotective effect of rutin against immobilization stress induced anxiety like behaviour, oxidative damage in mice ». *Pharmacol. Rep.* 2014. Vol. 66, n°1, p. 15-21.
- [74]HOVATTA I., JUHILA J., DONNER J. « Oxidative stress in anxiety and comorbid disorders ». *Neurosci. Res.* 2010. Vol. 68, n°4, p. 261-275.
- [75]KUMAR A., RINWA P., DHAR H. « Possible nitric oxide modulation in the protective effects of rutin against experimental head trauma-induced cognitive deficits: behavioral, biochemical, and molecular correlates ». *J. Surg. Res.* 2014. Vol. 188, n°1, p. 268-279.

- [76]KODA T., KURODA Y., IMAI H. « Protective effect of rutin against spatial memory impairment induced by trimethyltin in rats ». *Nutr. Res.* 2008. Vol. 28, n°9, p. 629-634.
- [77]BISHNOI M., CHOPRA K., KULKARNI S. K. « Protective effect of rutin, a polyphenolic flavonoid against haloperidol-induced orofacial dyskinesia and associated behavioural, biochemical and neurochemical changes ». *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2007. Vol. 21, n°5, p. 521-529.
- [78]BRIGHT FOCUS FOUNDATION « Amyloid Plaque and Neurofibrillary Tangles ». [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.brightfocus.org/alzheimers> > (consulté le 2 décembre 2015)
- [79]JAVED H., KHAN M. M., AHMAD A., VAIBHAV K., AHMAD M. E., KHAN A., ASHAFQA M., ISLAM F., SIDDIQUI M. S., SAFHI M. M., ISLAM F. « Rutin prevents cognitive impairments by ameliorating oxidative stress and neuroinflammation in rat model of sporadic dementia of Alzheimer type ». *Neuroscience* 17 mai 2012. Vol. 210, p. 340-352.
- [80]WANG S., WANG Y.-J., SU Y., ZHOU W., YANG S., ZHANG R., ZHAO M., LI Y., ZHANG Z., ZHAN D., LIU R. « Rutin inhibits β -amyloid aggregation and cytotoxicity, attenuates oxidative stress, and decreases the production of nitric oxide and proinflammatory cytokines ». *NeuroToxicology*. 2012. Vol. 33, n°3, p. 482-490.
- [81]MOGHBELINEJAD S., NASSIRI-ASL M., NASERPOUR FARIVAR T., ABBASI E., SHEIKHI M., TAGHILOO M., FARSAD F., SAMIMI A., HAJIALI F. « Rutin activates the MAPK pathway and BDNF gene expression on beta-amyloid induced neurotoxicity in rats ». *Toxicol. Lett.* 2014. Vol. 224, n°1, p. 108-113.
- [82]SCOTT BITNER R. « Cyclic AMP response element-binding protein (CREB) phosphorylation: a mechanistic marker in the development of memory enhancing Alzheimer's disease therapeutics ». *Biochem. Pharmacol.* [En ligne]. 15 mars 2012. Vol. 83, n°6, p. 705-714. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2011.11.009> >
- [83]PENG S., WUU J., MUFSON E. J., FAHNESTOCK M. « Precursor form of brain-derived neurotrophic factor and mature brain-derived neurotrophic factor are decreased in the pre-clinical stages of Alzheimer's disease ». *J. Neurochem.* 2005. Vol. 93, n°6, p. 1412-1421.
- [84]PENG S., GARZON D. J., MARCHESE M., KLEIN W., GINSBERG S. D., FRANCIS B. M., MOUNT H. T. J., MUFSON E. J., SALEHI A., FAHNESTOCK M. « Decreased brain-derived neurotrophic factor depends on amyloid aggregation state in transgenic mouse models of Alzheimer's disease ». *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2009. Vol. 29, n°29, p. 9321-9329.
- [85]RANJBARI E., BIPARVA P., HADJMOHAMMADI M. R. « Utilization of inverted dispersive liquid-liquid microextraction followed by HPLC-UV as a sensitive and efficient method for the extraction and determination of quercetin in honey and biological samples ». *Talanta*. 2012. Vol. 89, p. 117-123.
- [86]HOLLMAN P. C., DE VRIES J. H., VAN LEEUWEN S. D., MENGELERS M. J., KATAN M. B. « Absorption of dietary quercetin glycosides and quercetin in healthy ileostomy volunteers ». *Am. J. Clin. Nutr.* décembre 1995. Vol. 62, n°6, p. 1276-1282.
- [87]GUO Y., BRUNO R. S. « Endogenous and exogenous mediators of quercetin bioavailability ». *J. Nutr. Biochem.* 2015. Vol. 26, n°3, p. 201-210.
- [88]DE BOER V. C. J., DIHAL A. A., VAN DER WOUDE H., ARTS I. C. W., WOLFFRAM S., ALINK G. M., RIETJENS I. M. C. M., KEIJER J., HOLLMAN P. C. H. « Tissue distribution of quercetin in rats and pigs ». *J. Nutr.* juillet 2005. Vol. 135, n°7, p. 1718-1725.

- [89] ERLUND I., KOSONEN T., ALFTHAN G., MÄENPÄÄ J., PERTTUNEN K., KENRAALI J., PARANTAINEN J., ARO A. « Pharmacokinetics of quercetin from quercetin aglycone and rutin in healthy volunteers ». *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2000. Vol. 56, n°8, p. 545-553.
- [90] METODIEWA D., JAISWAL A. K., CENAS N., DICKANCAITÉ E., SEGURA-AGUILAR J. « Quercetin may act as a cytotoxic prooxidant after its metabolic activation to semiquinone and quinoidal product ». *Free Radic. Biol. Med.* 1999. Vol. 26, n°1-2, p. 107-116.
- [91] BOOTS A. W., BAST A., HAENEN G. R. M. M. « No role of DT-diaphorase (NQO1) in the protection against oxidized quercetin ». *FEBS Lett.* 2005. Vol. 579, n°3, p. 677-682.
- [92] BOOTS A. W., KUBBEN N., HAENEN G. R. M. M., BAST A. « Oxidized quercetin reacts with thiols rather than with ascorbate: implication for quercetin supplementation ». *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003. Vol. 308, n°3, p. 560-565.
- [93] BOOTS A. W., HAENEN G. R. M. M., BAST A. « Health effects of quercetin: From antioxidant to nutraceutical ». *Eur. J. Pharmacol.* 2008. Vol. 585, n°2-3, p. 325-337.
- [94] BOOTS A. W., LI H., SCHINS R. P. F., DUFFIN R., HEEMSKERK J. W. M., BAST A., HAENEN G. R. M. M. « The quercetin paradox ». *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2007. Vol. 222, n°1, p. 89-96.
- [95] WICZKOWSKI W., SZAWARA-NOWAK D., TOPOLSKA J., OLEJARZ K., ZIELIŃSKI H., PISKUŁA M. K. « Metabolites of dietary quercetin: Profile, isolation, identification, and antioxidant capacity ». *J. Funct. Foods.* 2014. Vol. 11, p. 121-129.
- [96] HANASAKI Y., OGAWA S., FUKUI S. « The correlation between active oxygens scavenging and antioxidative effects of flavonoids ». *Free Radic. Biol. Med.* 1994. Vol. 16, n°6, p. 845-850.
- [97] LÓPEZ-LÓPEZ G., MORENO L., COGOLLUDO A., GALISTEO M., IBARRA M., DUARTE J., LODI F., TAMARGO J., PEREZ-VIZCAINO F. « Nitric oxide (NO) scavenging and NO protecting effects of quercetin and their biological significance in vascular smooth muscle ». *Mol. Pharmacol.* 2004. Vol. 65, n°4, p. 851-859.
- [98] ZHANG M., SWARTS S. G., YIN L., LIU C., TIAN Y., CAO Y., SWARTS M., YANG S., ZHANG S. B., ZHANG K., JU S., OLEK D. J., SCHWARTZ L., KENG P. C., HOWELL R., ZHANG L., OKUNIEFF P. « Antioxidant properties of quercetin ». *Adv. Exp. Med. Biol.* 2011. Vol. 701, p. 283-289.
- [99] TERAO J. « Dietary flavonoids as antioxidants in vivo: conjugated metabolites of (-)-epicatechin and quercetin participate in antioxidative defense in blood plasma ». *J. Med. Investig. JMI.* 1999. Vol. 46, n°3-4, p. 159-168.
- [100] PEREZ-VIZCAINO F., BISHOP-BAILLEY D., LODI F., DUARTE J., COGOLLUDO A., MORENO L., BOSCA L., MITCHELL J. A., WARNER T. D. « The flavonoid quercetin induces apoptosis and inhibits JNK activation in intimal vascular smooth muscle cells ». *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006. Vol. 346, n°3, p. 919-925.
- [101] LARSON A., WITMAN M. A. H., GUO Y., IVES S., RICHARDSON R. S., BRUNO R. S., JALILI T., SYMONS J. D. « Acute, quercetin-induced reductions in blood pressure in hypertensive individuals are not secondary to lower plasma angiotensin-converting enzyme activity or endothelin-1: nitric oxide ». *Nutr. Res.* 2012. Vol. 32, n°8, p. 557-564.
- [102] BÖHM F., PERNOW J. « The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease ». *Cardiovasc. Res.* 2007. Vol. 76, n°1, p. 8-18.

- [103]PEREZ A., GONZALEZ-MANZANO S., JIMENEZ R., PEREZ-ABUD R., HARO J. M., OSUNA A., SANTOS-BUELGA C., DUARTE J., PEREZ-VIZCAINO F. « The flavonoid quercetin induces acute vasodilator effects in healthy volunteers: Correlation with beta-glucuronidase activity ». *Pharmacol. Res.* 2014. Vol. 89, p. 11-18.
- [104]DUARTE J., PÉREZ-PALENCIA R., VARGAS F., OCETE M. A., PÉREZ-VIZCAINO F., ZARZUELO A., TAMARGO J. « Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin in spontaneously hypertensive rats ». *Br. J. Pharmacol.* 2001. Vol. 133, n°1, p. 117-124.
- [105]XU J.-D., ZHANG L.-W., LIU Y.-F. « Synthesis and antioxidant activities of flavonoids derivatives, troxerutin and 3', 4', 7-triacetoxyethoxyquercetin ». *Chin. Chem. Lett.* 2013. Vol. 24, n°3, p. 223-226.
- [106]DICTIONNAIRE VIDAL. « eVIDAL ». [En ligne]. Disponible sur: < <http://www.evidal.fr.ezproxy.unilim.fr/showProduct.html?productId=17338#phard> > (consulté le 3 mars 2015)
- [107]BLASIG I. E., LOEWE H., EBERT B. « Effect of troxerutin and methionine on spin trapping of free oxy-radicals ». *Biomed. Biochim. Acta.* 1988. Vol. 47, n°10-11, p. S252-255.
- [108] KESSLER M., UBEAUD G., WALTER T., STURM F., JUNG L. « Free radical scavenging and skin penetration of troxerutin and vitamin derivatives ». *J. Dermatol. Treat.* 2002. Vol. 13, n°3, p. 133-141.
- [109]ALVAREZ-GUERRA M., HANNAERT P., HIDER H., CHIAVAROLI C., GARAY R. P. « Vascular permeabilization by intravenous arachidonate in the rat peritoneal cavity: antagonism by antioxidants ». *Eur. J. Pharmacol.* 2003. Vol. 466, n°1-2, p. 199-205.
- [110]ZHANG Z.-F., ZHANG Y., FAN S.-H., ZHUANG J., ZHENG Y.-L., LU J., WU D.-M., SHAN Q., HU B. « Troxerutin protects against 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether (BDE-47)-induced liver inflammation by attenuating oxidative stress-mediated NAD⁺-depletion ». *J. Hazard. Mater.* 2015. Vol. 283, p. 98-109.
- [111]BOISSEAU M. R., TACCOEN A., GARREAU C., VERGNES C., ROUDAUT M. F., GARREAU-GOMEZ B. « Fibrinolysis and hemorheology in chronic venous insufficiency: a double blind study of troxerutin efficiency ». *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. 1995. Vol. 36, n°4, p. 369-374.
- [112]CESARONE M. R., BELCARO G., IPPOLITO E., PELLEGRINI L., LEDDA A., LUZZI R., RICCI A., DUGALL M., BAVERA P., HOSOI M., STUARD S., CORSI M. « Clinical improvement in chronic venous insufficiency signs and symptoms with Venoruton® (HR): an 8-month, open-registry, cost-efficacy study ». *Panminerva Med.* 2010. Vol. 52, n°2 Suppl 1, p. 43-48.
- [113]AZIZ Z., TANG W. L., CHONG N. J., THO L. Y. « A systematic review of the efficacy and tolerability of hydroxyethylrutosides for improvement of the signs and symptoms of chronic venous insufficiency ». *J. Clin. Pharm. Ther.* 2015. Vol. 40, n°2, p. 177-185.
- [114]CELIK A., ERSOY O. F., OZKAN N., KAYAOGU H. A., OZUGURLU F., CAKIR E. A., LORDLAR N., OMEROGU S. « Comparison of the effects of troxerutin and heparinoid on flap necrosis ». *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2010. Vol. 63, n°5, p. 875-883.
- [115]LUND F., CRONESTRAND R., SONNENFELD T. « Troxerutin in Raynaud's syndrome ». *Br. Med. J.* 2 février 1980. Vol. 280, n°6210, p. 334-335.

- [116]LIU C.-M., MA J.-Q., LOU Y. « Chronic administration of troxerutin protects mouse kidney against d-galactose-induced oxidative DNA damage ». *Food Chem. Toxicol.* [En ligne]. octobre 2010. Vol. 48, n°10, p. 2809-2817.
- [117]MAURYA D. K., BALAKRISHNAN S., SALVI V. P., NAIR C. K. K. « Protection of cellular DNA from gamma-radiation-induced damages and enhancement in DNA repair by troxerutin ». *Mol. Cell. Biochem.* [En ligne]. décembre 2005. Vol. 280, n°1-2, p. 57-68.
- [118]LU J., WU D., HU B., ZHENG Y., ZHANG Z., WANG Y. « NGF-Dependent activation of TrkA pathway: A mechanism for the neuroprotective effect of troxerutin in D-galactose-treated mice ». *Brain Pathol. Zurich Switz.* 2010. Vol. 20, n°5, p. 952-965.
- [119]LU J., WU D., ZHENG Z., ZHENG Y., HU B., ZHANG Z. « Troxerutin protects against high cholesterol-induced cognitive deficits in mice ». *Brain J. Neurol.* 2011. Vol. 134, n°Pt 3, p. 783-797.
- [120]BERTHÉLÉMY S. « Conseils à un patient se plaignant de jambes lourdes ». *Actual. Pharm.* 2011. Vol. 50, n°506, p. 33-36.
- [121]CLERE N. « L'insuffisance veineuse à l'officine ». *Actual. Pharm.* 2012. Vol. 51, n°515, p. 38-40.
- [122]VNUS MEDICAL TECHNOLOGIES « Venous Reflux - Anatomy System ». [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.vnus.fr/informations-patients/anatomie-systeme-veineuse.aspx> > (consulté le 18 août 2015)
- [123]VIN F. « La maladie veineuse, une maladie inflammatoire ». *Actualités Innovations Médecine.* 2005. n°108, p. 4.
- [124]GRANDIN M., MERLET C., LEROUX A., LAUNAY A., FAURE S. « Dépister et diagnostiquer l'insuffisance veineuse ». *Actual. Pharm.* 2014. Vol. 53, n°534, p. 18-20.
- [125]VAYSSAIRAT M. « Journal des Maladies Vasculaires ». septembre 2009. Vol. Tome 34, p. 56.
- [126]DICTIONNAIRE VIDAL. « eVIDAL ». [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.evidal.fr.ezproxy.unilim.fr/recos.html> > (consulté le 16 décembre 2014)
- [127]HEMORROIDE.ORG « Hémorroïde : comprendre et agir pour se débarrasser des crises ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.hemoroïde.org/> > (consulté le 18 août 2015)
- [128]BEYLOT G. « La maladie hémorroïdaire ». *Actual. Pharm.* 2008. Vol. 47, n°472, p. 43-46.
- [129] ZEITOUN J.-D., DE PARADES V. « Pathologie hémorroïdaire : de la physiopathologie à la clinique ». *Presse Médicale.* 2011. Vol. 40, n°10, p. 920-926.
- [130]AMDIPHARM.« Esberiven fort comprimés - Amdipharm ». [En ligne].Disponible sur : < <http://www.unooc.fr/medicament/esberiven-fort-comprimes---amdipharm-14344.html> > (consulté le 18 août 2015)
- [131]PARAPHARMACIEDIRECT « VELITEN, comprimé pelliculé Forme orale ». [En ligne]. Disponible sur : < <https://www.parapharmadirect.com/catalog/product/veliten-comprime-pellicule> > (consulté le 18 août 2015)

- [132]PHARMACIE PRADO « Vitarutine flacon de 10 ml Europhta (médicament conseil) - Pharmacie en ligne - Prado Mermoz ». [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.pharmacie-prado-mermoz.com/Vitarutine-/p/4/774/20733/> > (consulté le 18 août 2015)
- [133]ANSM « ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [En ligne]. Disponible sur : < http://ansm.sante.fr/searchengine/general_search?SearchText=ventes+france+2014 > (consulté le 15 mars 2015)
- [134]EVIDAL « GINKOR FORT gél - Vidal.fr ». [En ligne]. Disponible sur : < https://www.vidal.fr/Medicament/ginkor_fort-7520.htm > (consulté le 18 août 2015)
- [135]EVIDAL « VEINAMITOL 3500 mg/7 ml sol buv à diluer - Vidal.fr ». [En ligne]. Disponible sur : < <https://www.vidal.fr/Medicament/veinamitol-17338.htm> > (consulté le 18 août 2015)
- [136]EVIDAL « RHEOFLUX 3500 mg pdre p sol buv en sachet-dose - Vidal.fr ». [En ligne]. Disponible sur : < <https://www.vidal.fr/Medicament/rheoflux-14364.htm> > (consulté le 18 août 2015)

Marion MAUGEIN

La rutine et ses dérivés :

Perspectives thérapeutiques et applications à l'officine

Résumé :

La rutine est considérée comme l'un des composés phytochimiques les plus attractifs. C'est un flavonoïde polyvalents en raison des nombreuses propriétés qu'il présente. Ses dérivés, la quercétine et la troxérutine sont des molécules particulièrement actives.

En France, la rutine et la troxérutine entrent dans la composition de plusieurs spécialités médicamenteuses, principalement pour le traitement des symptômes de l'insuffisance veineuse. Même si leur activité est largement mise en évidence, leur intérêt dans la stratégie thérapeutique reste parfois discuté.

Cette thèse présente les caractéristiques générales de ces molécules, leurs sources, leur métabolisme, ainsi que leurs diverses activités et leurs utilisations à l'officine.

Mots-clés : rutine, flavonoïde, veinotonique, anti-oxydant, quercétine, troxérutine, insuffisance veineuse