

الجمهورية الجزائرية الشعبية الديمقراطية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMÇEN



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

Etude bibliographique sur l'Aubépine :
Crataegus laevigata Poir (DC) (syn: *Crataegus oxyacantha* L)

Famille : Rosacées

Présenté par : BERKANE Meryem

Soutenu le 11 / 06 / 2017

Les membres du Jury

Président :

Dr N. El yebdri Maitre Assistante en Pharmacognosie- Université de Tlemcen

Membres :

Dr S. E. Beghdadi Maitre Assistante en Chimie thérapeutique- Université de Tlemcen
Dr S. Baba Ahmed Assistante en Pharmacognosie - C.H.U. de Tlemcen

Encadreur :

Dr S. Hassaïne Maitre Assistante en Pharmacognosie – Université de Tlemcen

Année universitaire : 2016 / 2017

Remerciements :

Je tiens à remercier tout d'abord DIEU le plus puissant qui m'a donné courage et persévérance dans l'accomplissement de ce travail et qui m'a soutenu dans les moments difficiles et en second lieu à mon encadreur Dr S. Hassaine pour sa patience et surtout pour sa confiance, ses remarques, ses conseils, sa disponibilité et sa bienveillance. Qu'elle trouve ici le témoignage de ma profonde gratitude. Je voudrais également remercier les membres du jury pour avoir accepté d'évaluer ce travail et pour toutes les remarques et critiques ainsi qu'à mes professeurs auxquels je dois respect et gratitude. A mes collègues de promotion pour lesquels j'ai beaucoup de sympathie et à ma famille qui m'a toujours entouré et motivé sans cesse.

Table des matières

Table des matières	I
Liste des figures	IV
Liste des tableaux	VII
Liste d'abréviations	VIII
Introduction	1
PARTIE I : Synthèse bibliographique	4
1- Etymologie :	5
1-1- Nom latin :	5
1-2- Noms communs :	5
2- Historique	6
2-1- Mythes et croyances	6
2-2- L'aubépine à travers la médecine traditionnelle des peuples du monde	7
2-3- L'aubépine dans le domaine médical	7
3- Profil botanique	12
3-1- Classification botanique	12
3-1-1- Classification phylogénique APG IV 2016	12
3-1-2- Classification traditionnelle –Classification d'Engler et Pranti-	12
3-1-3- Ordre des Rosales	14
3-1-4- Famille des Rosacées	14
3-1-5- Le genre <i>Crataegus</i>	15
3-2- Caractères botaniques macroscopiques de l'espèce	16
3-2-1- Tronc et branches	16
3-2-2- Feuilles	16
3-2-3- Fleurs	17
3-2-4- Fruit	18
3-3- La drogue.....	20
3-4- Répartition géographique	20
3-5- Exigences de plantation	20
4- Composition chimique	21
4-1- Composés responsables de l'activité pharmacologique	21
4-1-1- Flavonoïdes	21
4-1-2- Proanthocyanidols ou tanins condensés	29
4-1-3- Acides phénoliques de <i>Crataegus laevigata</i> (poir) DC (syn <i>Crataegus oxyacantha</i> L).....	31
4-2- Autres composés	37
5- Profil pharmacologique	38
5-1- Activités pharmacologiques	38
5-1-1- Effet cardiotonique	38

5-1-2- Effet anti arythmique	40
5-1-3- Effet antihypertenseur	41
5-1-4- Effet hypolipémiant	41
5-1-5- Effet antioxydant	42
5-1-6- Effet anti inflammatoire	43
5-1-7- Effet antiathérogène	43
5-1-8- Effet anxiolytique	43
5-1-9- Effet antiulcéreux	44
5-1-10-Effet anti infectieux	44
5-1-11-Effet cytotoxique	45
5-1-12-Effet antihémorroïdaire	45
5-1-13-Pouvoir de précipiter les protéines	45
5-2- Pharmacocinétique	46
5-3- Effets indésirables	46
5-4- Contre-indications	47
5-5- Grossesse et allaitement	47
5-6- Interactions médicamenteuses	47
6- Toxicité	49
6-1- Toxicité aiguë	49
6-2- Toxicité chronique	49
6-2-1- Cytotoxicité	49
6-2-2- Génotoxicité	49
6-2-3- Mutagénèse	51
6-2-4- Effet clastogène et/ou aneugène	51
7- Culture et production à l'échelle mondiale	52
7-1- Culture	52
7-2- Récolte	52
7-3- Séchage	52
7-4- Extraits standards	52
7-5- Teintures alcooliques.....	53
8- Emplois	54
8-1- Produits naturels	54
8-2- Préparations galéniques à base d'extrait d'aubépine	56
8-3- Médicaments	57
9- Contrôle de la qualité de la drogue.....	59
9-1- Propriétés organoleptiques	59
9-2- Identification botanique.....	59
9-2-1- Profil macroscopique.....	59
9-2-2- Profil microscopique	59
9-3- Profil chimique	66
9-4- Tests de pureté	66

PARTIE II : Lecture critique.....	67
1- Matériels	68
1-1- Sources documentaires	68
1-1-1 Google scholar	68
1-1-2- Science directe	68
1-1-3- Pubmed	68
1-1-4- Wiley Online Library	69
1-2- Outils informatique	69
1-2-1- Excel	69
2- Méthode	70
2-1- Collecte des données	70
2-2- Sélection thématique des données	70
2-3- Analyse des données	71
3- Résultats	72
3-1- Limites de l'étude	72
3-2- Résultat de la sélection thématique	72
3-3- Représentations des résultats obtenus en graphes	72
3-3-1- Selon l'année de publication	72
3-3-2- Selon le facteur d'impact des revus.....	73
3-3-3- Selon le lieu de publication	73
3-3-4- Selon le domaine de publication	74
3-3-5- Selon la spécialité médicale	75
3-3-6- Selon la pathologie traitée	76
4- Discussion	85
Conclusion.....	88
Bibliographie:.....	90
Glossaire.....	96

Liste des figures

Figure 01 : Arbre révéral de la descendance de l'aubépine d'Arimalhie en Angleterre à Glastonbury	6
Figure 02 :Extrait de l'article du Dr Jennings dans le «New York Medical Journal » 10octobre 1896.	11
Figure 03 : <i>Crataegus oxyacantha</i> dans le livre de N. Lemery « Traité universel des drogues simples ».....	11
Figure 04 : Classification APG IV (2016).....	13
Figure 05 : Illustration des différentes parties de l'appareil végétatif (branche comportant des épines, feuilles lobés) et reproducteur (sommités fleuris, baies) de <i>Crataegus laevigata</i>	16
Figure 06 : Feuilles de <i>Crataegus laevigata</i>	17
Figure 07 : Appareil reproducteur de <i>Crataegus laevigata</i> (La couleur rouge des anthères et la paire de style sont caractéristiques).....	18
Figure 08 : Fleur de <i>Crataegus laevigata</i> dépourvue de pétales et d'étamines laissant place au réceptacle, sépales recourbés et deux styles	18
Figure 09 : Baie de <i>Crataegus laevigata</i> coupée transversalement présentant deux graines à l'intérieur.....	19
Figure 10 : Baies de <i>Crataegus laevigata</i> montrant les sépales persistants	19
Figure 11 : Schéma d'une coupe transversale d'une baie d'aubépine.....	19
Figure 12 : Structure de base des flavonoïdes.....	22
Figure 13 : Rôle physiologique des flavonoïdes dans la plante	23
Figure 14 : Classification chimique des flavonoïdes.....	24
Figure 15 : Chimio-taxonomie de <i>Crataegus</i> spp et proportions des flavonoïdes dans chaque espèce	26
Figure 16 : Structure des flavonols présents dans <i>Crataegus oxyacantha</i>	27
Figure 17 : Structure des flavones présents dans <i>Crataegus oxyacantha</i>	28
Figure 18 : Structure chimique du dimère B2	30
Figure 19 : Structure chimique du trimère C1	30
Figure 20 : Structure de l'épicatéchine.....	30
Figure 21 : Structure de l'acide chlorogénique	31
Figure 22 : Structure de l'acide caféique.....	31
Figure 23 :Fractionnement des flavonoïdes de <i>Crataegus laevigata</i> par polyamide(P) et séphadex(S).....	32
Figure 24 : Spectre chromatographique des oligomères de procyanidols par HPLC	33
Figure 25 :Spectres chromatographiques et d'absorption UV de la fraction B (flavonoïdes et épicatechines).....	34
Figure 26 :Spectres chromatographique et d'absorption UV de la fraction A.....	35
Figure 27 :Changement de tolérance d'exercice après 28 et 56 jours de traitement avec un extrait normalisé de baies fraîches de <i>Crataegus oxyacantha</i> L et <i>monogyna</i> Jacq. (Crataegisan®) et le placebo dans la population (n = 143). La différence entre les groupes était de 8,3 watts en faveur de l'extrait	39

Figure 28 : Probabilité de mort cardiaque chez tous les patients ayant reçu un traitement ou un placebo (A) ou particulièrement chez des patients ayant une FEVG \geq 25% (C). La probabilité qu'une mort cardiaque soudaine survient chez tous les patients traités par l'extrait WS1442 ou par placebo (B) ou seulement chez ceux qui présentent un FEVG \geq 25%	40
Figure 29: Miel de <i>Crataegus oxyacantha</i>	54
Figure 30: Pollen cru d'aubépine.....	54
Figure 31: Tisanes de sommités fleuries de <i>Crataegus oxyacantha</i>	55
Figure 32: Baies entières séchées	55
Figure 33: Baies découpées séchées.....	55
Figure 34: Préparations commercialisées à base d'aubépine	56
Figure 35: Différents dosages disponibles du médicament Crataegutt®	57
Figure 36: Cardiocalm® médicament à base d'aubépine.....	57
Figure 37: Euphytose® médicament à base d'aubépine contre le stress.....	58
Figure 38: Cellules polygonales de l'épiderme supérieur des feuilles.....	59
Figure 39: Epiderme inférieur des feuilles montrant des parois cellulaires sinueuses et des stomates anomocytiques.....	60
Figure 40: Cellules de l'épiderme avec le poil tecteur en coupe transversale	60
Figure 41: Limbe de la feuille en coupe transversale.....	61
Figure 42: Nervure centrale en coupe transversale	61
Figure 43: Fleur avec des anthères rouges après ébullition avec de l'hydrate de chloral.....	62
Figure 44: Poils tecteurs sur un sépale	62
Figure 45: Surface papilleuse d'un pétale.....	62
Figure 46: Exocarpe présentant des cellules polygonales à parois épaisses	63
Figure 47: Cellules scléreuses du mésocarpe	63
Figure 48: Coupe transversale du fruit montrant l'endocarpe	64
Figure 49: Cellules épidermiques polyédriques [40].....	64
Figure 50: Couche sous-épidermique montre des cellules contenant des prismes.....	65
Figure 51: Section transversale de la graine: épiderme, couche de cellules brunes, couche de cellules comprimées, endosperme aux gouttelettes d'huile	65
Figure 52: Schéma d'une coupe transversale de la graine: rupture des cellules épidermiques à parois striées, une rangée de cellules sous-jacentes, chacune contenant un prisme, et un endosperme avec des gouttelettes d'huile.....	65
Figure 53: Evolution chronologique des publications sur l'aubépine dans les bases de données utilisées.....	77
Figure 54: Répartition des publications sur l'aubépine et leurs revues scientifiques en fonction du facteur d'impact.	78
Figure 55: Répartition des publications sur l'aubépine selon les pays d'origine de la publication.....	79
Figure 56: Répartition des publications sur l'aubépine selon les domaines de publication.....	80
Figure 57: Répartition des publications sur l'aubépine dans le temps selon les domaines scientifiques.....	81
Figure 58: Nombre de publications pour chaque spécialité médicale durant la période allant de 1943 à 2017	82

Figure 59: Evolution chronologique des publications sur l'aubépine dans les bases de données utilisées selon les spécialités.	83
Figure 60: Répartition des publications sur l'aubépine selon la pathologie traitée dans l'étude.	84

Liste des tableaux

Tableau I: Historique de l'usage de l'aubépine en médecine.....	9
Tableau II: Proportions des procyanidines dans les fleurs, feuilles+fleurs et l'extrait commercialisé de <i>Crataegus laevigata</i>	31
Tableau III: Teneur en phénols dans différents extraits de fruit de <i>Crataegus oxyacantha</i>	36
Tableau IV: Quantification des polyphénols dans différents extraits de fleurs et feuilles de <i>Crataegus oxyacantha</i> par	36
Tableau V: Teneur (mg/100g de matière première sèche) en ions dans des fruits et des feuilles séchés de <i>Crataegus oxyacantha</i>	37
Tableau VI: Teneur en métaux lourds (Fe, Zn, Cu, Mn) dans la plante entière et dans des extraits différents de fruit de <i>Crataegus oxyacantha</i>	37
Tableau VII: Action antimicrobienne des baies de <i>Crataegus oxyacantha</i> sur différentes espèces bactériennes et fongiques	45
Tableau VIII: Evaluation de la génotoxicité par quantification des monocytes humains endommagés après traitement par des concentrations différentes d'extrait de fruit de <i>Crataegus oxyacantha</i> par Cometassay.....	50
Tableau IX: Evaluation de la génotoxicité par quantification des cellules HepG2 endommagées après traitement par des concentrations différentes d'extrait de fruit de <i>Crataegus oxyacantha</i> par Cometassay.....	50
Tableau X: Évaluation de la mutagénicité des extraits de <i>Crataegus oxyacantha</i> dans les souches de <i>Salmonella typhimurium</i> TA98 et TA100 avec (+ S9) et sans (-S9) activation métabolique	51

Liste d'abréviations

ABTS : L'acide 2,2'-azino-bis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique)
ADN : acide désoxyribonucléique
AV : Auriculo-ventriculaire
BOD-CH : BODIPY- Cholesterol
CCM : Chromatographie sur Couche Mince
COX 2 : cyclooxygénase
DP : Degré de Polarisation
DPPH : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl
FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche
GSH : Glutathion
HDL : High-density lipoprotein
Hep G2 : Human hepatoma cells
HPLC : High Pressure Liquid Chromatography
HPLC /SM : High Pressure Liquid Chromatography / Spectroscopie de Masse
HPLC DAD : High Pressure Liquid Chromatography with Diode-Array Detection,
Html : HyperText Markup Language
I 125 : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl
IC : Insuffisance Cardiaque
ICAM : InterCellular Adhesion Molecule
ICC : Insuffisance Cardiaque Congestive
ID : Identity Document
IDM : Infarctus Du Myocarde
INOS : Inducible nitric oxide synthase
ISSN : International Standard Serial Number
IV : intra-veineuse
LDL : Low-density lipoprotein
MTT : 3- [4,5-diméthylthiazol-2-yl] -2,5-diphényltétrazolium
NADH : Nicotinamide adénine dinucléotide
NCBI : National Center for Biotechnology Information
NLM : National Library of Medicine
NO : Monoxyde d'azote
NO2 : Dioxyde d'azote
NYHA : New York Heart Association
OMS : Organisation Mondiale de Santé
PBL : Peripheral Blood Leukocyte
PDF : Portable Document Format
RMN C13 : Résonance Magnétique Nucléaire Carbone 13
RP HPLC : Reversed-Phase High Pressure Liquid Chromatography
RP HPTLC : Reversed-Phase High Performance Thin Layer Chromatography
UHPLC : Ultra High Pressure Liquid Chromatography
UV : Ultraviolet
VLDL : Very-low-density lipoprotein

Introduction

Introduction

Il y a longtemps que la phytothérapie occupait une place prépondérante et de grande envergure dans la vie quotidienne des anciennes populations, elle était pratiquement l'unique moyen utilisé pour remédier aux différentes pathologies et apaiser les maux et les souffrances de l'homme. Un lien tenace s'est alors tissé entre l'homme et les plantes, ce dernier en l'occurrence tenait énormément à les découvrir de plus près pour rendre plus facile la révélation des vertus dissimulées dans ces plantes. A cette époque, on s'est servi des plantes sans donner une grande importance à la façon avec laquelle elles guérissaient, le plus important était le résultat dont elles faisaient preuve. De ce fait, l'observation et l'expérience étaient les seuls moyens pour affirmer qu'une telle plante est responsable d'un tel effet.

Au fur et à mesure que la chimie s'intégrait dans le domaine médical et participait amplement dans la synthèse des médicaments, la phytothérapie s'éclipsait et seules les personnes âgées ont gardé une complicité avec ces remèdes naturels. Quant aux générations les plus jeunes avec leur esprit incrédule n'ont confiance qu'à des substances médicamenteuses sûres où on a déjà prévu l'effet thérapeutique par le suivi du parcours qu'emprunte le composé chimique dans l'organisme humain et pour lesquels on s'est assuré de l'innocuité, la sécurité et la tolérance par des essais cliniques préalables.

Ces dernières années la phytothérapie revient en force sans pour autant que ses préparations ne viennent se substituer aux médicaments de synthèse mais pour agir parallèlement pour optimiser l'efficacité et la sécurité du traitement. Cette combinaison semble plutôt être tolérable pour les différentes catégories d'âge, elle permet de même de minimiser les effets indésirables des produits chimiques et améliorer par la même occasion l'efficacité des produits naturels. La phytothérapie concourt en outre avantageusement à la prévention des maladies ; rappelons l'adage : « mieux vaut prévenir que guérir ».

Malheureusement dans beaucoup de pays comme dans le nôtre, cette culture n'est pas encore appréhendée, ce qui nous a incité, dans ce mémoire, à participer dans la « réconciliation » entre l'homme et les plantes et faire renaître la confiance aux bienfaits de la phytothérapie en rapportant ce que la science a pu prouver sur les vertus des plantes. Le choix de l'espèce n'était pas facile du fait du nombre considérable des plantes médicinales et leurs effets bénéfiques. Nous avons opté ici pour l'aubépine puisqu'elle est déjà largement connue par notre population et est disponible dans notre région ainsi que pour ses nombreuses indications dans les troubles du système cardiovasculaire qui affectent une grande partie de notre population pour laquelle la morbidité ainsi que la mortalité ne cessent d'augmenter de jour en jour.

L'objectif de notre étude consiste à faire une synthèse bibliographique des publications scientifiques explorant des études et des recherches sur le *Crataegus oxyacantha* L (syn *Crataegus laevigata* Poir (DC)) afin d'établir une présentation synthétique de l'aubépine et de suivre de près l'évolution et l'intérêt de ces études au fil des années, et à travers différents domaines et disciplines scientifiques. Accessoirement à cet objectif, nous tenons à ce que

l'ensemble du personnel de santé, entre autres pharmaciens et médecins, soit informé des bienfaits de cette plante et pourquoi pas la préconiser en tant que remède à leurs patients. Ce qui incitera les industries pharmaceutiques à investir plus dans de nouvelles formules et de produire davantage de médicaments à base d'aubépine pour enrichir la gamme sur le marché.

Nous avons donc collecté le maximum d'informations sur l'espèce à l'aide de moteurs de recherche pluridisciplinaires. Puis pour donner à notre étude un aspect comparatif, ainsi que pour suivre l'évolution des études faites sur le sujet, nous avons conclu par une lecture critique traduite en graphes expressifs permettant de suivre la masse de participation dans des études scientifiques concernant le *Crataegus oxyacantha* selon :

- L'évolution chronologique des publications.
- Les pays qui s'intéressent le plus à cette plante.
- Les domaines de publications.
- Les spécialités de publications.
- Les pathologies étudiées.

Cette étude pourrait faire l'objet d'un référencier fiable et crédible pour toute personne qui cherche à apprendre davantage sur cette plante et s'assurer par la même occasion de l'évidence de ses vertus thérapeutiques.

PARTIE I :

Synthèse bibliographique

1- Etymologie :

1-1- Nom latin :

Le *Crataegus oxyacantha* L, dans sa nomination actuelle : *Crataegus laevigata* (Poir.).DC, tient son étymologie du latin: crataegus ou « kratos » dont la signification en français exprime la branche dure par allusion à la dureté de cet arbrisseau. Oxyacantha est à son tour subdivisé en « oxus » = aigue ou pointue et « akantha » = épine, l'ensemble donne épine pointue. [1]

1-2- Noms communs :

Cette espèce est connue en France sous les noms suivants :

- **Aubépine** : obtenu suite à une déformation du nom latin « spina alba » puis « albispina » qui veut dire épine blanche [2].
- **Aubépine à deux styles** : vu que la fleur en présente deux [3].
- **Aubépine des haies, épine blanche** : vue qu'elle est armée d'épines sur ses branches claires.
- **Epine de mai** en se référant au mois de mai, la saison de sa floraison [4].
- Et en vieux français on l'appelait **albinspine** puis **albinspin** [2].

Les anglais utilisent les appellations de : **hawthorn** qui tient sa racine d'un mot composé anglais ancien « hagathorn » dont hedge=haie thorn=épine [5], **haws**, **may bush**, **may bolossom**, **white thorn**, **hawthorn midland** [6].

En langue arabe littéraire cet arbrisseau porte la nomination de : الزعرور **Zaaror** [7]. Quant aux noms vernaculaires les plus répandus en Algérie sont :

Baba adjina (باباعجينة), **Boumekherri** (بومخري) [8]. Dans la région de Tlemcen les branches sont connus sous le nom de : **Ain baquera** (عين البقرة) quant au fruit, on l'appelle **Zaaror** (الزعرور).

Les noms berbères ou targui sont: **Admamai**, **Allmène**, **Idmine** [8].

2- Historique :

2-1- Mythes et croyances:

Maintes croyances sur l'aubépine vont jusqu'à lui accorder une certaine vénération particulière à travers les temps .C'est ainsi qu'au moyen âge, l'arbuste qui est l'aubépine aurait attiré les fées qui venaient danser tout autour de l'arbre. Et si l'on venait à casser une branche de cet arbre, les croyances veulent que l'on doit la rattacher rapidement et soigneusement au risque d'attirer les malheurs en guise de vengeance.

Toute autre profanation risquerait d'entraîner la mort de la personne responsable de la profanation ou de ses proches. C'est le cas si une aubépine est abattue pour, par exemple, construire une maison ou autre édifice à sa place, les habitants auraient attiré toutes les malédictions [9].

Les romains accordaient à l'arbre la qualité de protecteur, ils entouraient les berceaux de leurs bébés de branches d'aubépine [10]. Chez les romains et les grecs, on y décorait les autels d'église lors de célébration des mariages de branches fleuries d'aubépine, cela représentait pour eux la pureté et la sainteté [9].

Chez les chrétiens l'aubépine représentait un caractère de sacralité vu que la couronne du christ était en aubépine [9].

A Glastonbury (en Angleterre), Joseph d'Armathie, célèbre personnage pieux, fatigué par son voyage, la veille de Noël, pour faire une sieste, planta son bâton dans la terre. A son réveil il constatât avec stupéfaction que son bâton s'est transformé miraculeusement en un arbre d'aubépine en floraison totale. Les gens du voisinage désormais attendent d'abord la floraison de cet arbre pour enfin fêter Noël [11]. La descendance de cet arbre constitue la variété Glastonbury de *Crataegus oxyacantha* qui étrangement fleurie en hiver.



Figure 01 : Arbre révéral de la descendance de l'aubépine d'Armathie en Angleterre à Glastonbury [12].

2-2- L'aubépine à travers la médecine traditionnelle des peuples du monde :

L'aubépine occupait une place prépondérante dans la médecine chinoise. Ainsi elle est utilisée pour améliorer la digestion et le transit intestinal, soulager la plénitude de l'estomac, les dysenteries aiguës dues au *Bacillus* mais aussi pour traiter les dyspnées, l'hyperlipidémie et l'hypertension [13] [14] [15]. Le complément alimentaire Shan Zha, à base de substances actives extraites du fruit de l'aubépine, est très réputé en Chine et largement commercialisé dans le monde, pour son indication dans l'hyperlipidémie et son effet amaigrissant [16].

En Europe, fruit, feuilles et/ou fleurs sont utilisés comme cardiotoniques, diurétiques, hypotenseurs et comme agent anti athérosclérose [13] [14].

Les hindous et les américains se servaient des feuilles sous forme de cataplasme pour faire disparaître les furoncles, les plaies et les ulcères alors que la décoction des racines est utilisée comme diurétique [13].

La population turque se sert de cette plante en cas d'hémorroïdes. Quant aux marocains, ils l'utilisent contre le diabète [17].

Chez nous, en Algérie, l'aubépine fut utilisée et l'est toujours pour apaiser les troubles intestinaux et lutter contre l'hypertension [14].

2-3- L'aubépine dans le domaine médical:

L'aubépine était toujours présente dans la nature mais ce n'est que récemment qu'elle commence à intéresser les spécialistes et révéler ses secrets thérapeutiques.

Les graines des baies d'aubépine retrouvées dans les cités lacustres témoignent ainsi que celles-ci ont servi de nourriture à l'homme de la préhistoire, qui ignorait encore que la plante était un vrai remède mystérieux. Il faut attendre jusqu'au 1^{er} siècle après J-C, pour qu'un herboriste européen, dont le nom n'a pas été cité, l'employait pour la première fois à des fins thérapeutiques [17]. Douze siècles plus tard, baies et feuilles ont été indiquées pour traiter les troubles digestifs (diarrhées et vomissements) [14].

Les fleurs ont été préconisées contre la goutte dans un premier temps par l'agronome italien Pietro Crescenzi (1230-1320) [17], et ensuite contre la pleurésie, au XIV^{ème} siècle, par le botaniste allemand Jerome Bock plus connu sous le nom de Tragus (1498-1554) qui préparait des distillats de fleurs d'aubépine ou des macérations dans du vin pendant 3 jours. Il les recommandait avantagement pour ses patients pleurétiques et ceux qui présentaient des coliques [18].

Enfin, au XVIII^{ème} siècle le pharmacien et chimiste français Nicolas Lemery (1645-1715) dans son livre « traité universel des drogues simples » les a déclaré surtout comme antihémorragiques. Le fruit et le bois comme astringents [19].

Au XVI^{ème} siècle, Joseph Duchesne (1544-1609), le médecin du roi Henri IV, et Louise Bourgeois (1563-1636), la sage-femme de la reine Marie de Médis nous révélèrent que la plante était active aussi contre les lithiases urinaires [20]. Puis en 1695, selon Leclerc, un guérisseur anonyme utilisait cette plante dans le traitement de l'hypertension et les palpitations. Il était le premier à l'intégrer dans le domaine cardiovasculaire [17].

Au XVII^{ème} siècle, l'aubépine est considérée comme astringente pour traiter les leucorrhées selon le botaniste, médecin et chimiste hollandais Herman Boerhaave (1668-1738) [17].

Le docteur Green, en Irlande, avait la réputation de guérir les maux de cœur tout en gardant le secret de son remède mystérieux. A sa mort, en 1894, sa fille Mrs Graham dévoile le secret de son père qui n'était autre que la teinture de la baie mure d'aubépine [20].

Enfin vers 1896 et 1898, un groupe de médecins chercheurs américains, dont le Dr Jennings de Chicago fait partie, prouvent l'utilité de l'aubépine dans le traitement des cardiopathies et l'angine de poitrine [21]. En 1897, Henri Leclerc (1870-1955) le médecin français et historien de la phytothérapie, lance ses recherches sur l'action modératrice de l'aubépine dans l'éréthisme cardiovasculaire [17]. Le médecin anesthésiste français L. Binet lui prêtait le nom de « Valériane du cœur » pour ses vertus apaisantes du cœur.

Tableau I : Historique de l'usage de l'aubépine en médecine.

Période	Chercheur	Spécialité	Pathologie	Remède
13 ^{ème} siècle	 PIETRO CRESENZ	Médecine interne	Goutte	
14 ^{ème} siècle	 JEROME BOCK	Pneumologie	Pleurésie	Distillat de fleurs ou macération dans du vin
16 ^{ème} siècle	 NICOLAS LEMERY	Hématologie	Hémorragie	
16 ^{ème} siècle	 JOSEPH DUCHNESE et LOUISE BOURGEOIS	Néphrologie	Lithiase urinaire	
18 ^{ème} siècle	 BOERHAAVE		Leucorrhée	
1894	DR GREEN	Cardiologie	Maux de cœur	Extrait de baies
1896	JENNINGS	Cardiologie	Angor et insuffisance cardiaque	Extrait de fleurs
1897	H. LECLERC	Cardiologie	Eréthisme cardiaque	
	 L. BINET	Cardiologie	Valériane du cœur	

Letters to the Editor.

CRATÆGUS OXYACANTHA IN THE TREATMENT OF HEART DISEASE.

CHICAGO, September 10, 1896.

I made a fluid extract according to the *British Pharmacopœia* and have used it, up to the present, on forty-three patients suffering with various forms of heart disease, and, I must say, with the most gratifying results. I can cite but a few of these cases as illustrating its curative power on that disease.

Case I was that of a Mr. B., aged seventy-three years. I found him gasping for breath when I entered the room, with a pulse-rate of 158 and very feeble; great œdema of lower limbs and abdomen. A more desperate case could hardly be found. I gave him fifteen drops of the fluid extract of cratægus in half a wineglass of water. In fifteen minutes the pulse beat was 126 and stronger, and breathing was not so labored. In twenty-five minutes pulse beat 110 and the force was still increasing, breathing much easier. He now got ten drops in same quantity of water, and in one hour from the time I entered the house he was, for the first time in ten days, able to lie horizontally on the bed. I made an examination of the heart and found mitral regurgitation from valvular deficiency, with great enlargement. For the œdema I prescribed hydrargyrum cum creta, squill, and digitalis. He received ten drops four times a day of the cratægus and was permitted to use some light beer, to which he had become accustomed, at meal time.

He made a rapid, and apparently full, recovery until, in three months, he felt as well as any man of his age in Chicago. He, occasionally, particularly in the change of weather, takes some of the fluid extract of cratægus which, he says, quickly stops shortness of breath, or pain in the heart. His father and a brother died of heart disease.

Case II was that of a young woman. I was met in the hallway of her home, as I entered, with the announcement that she was dead.

I went in and found that she was not quite dead, though apparently so. I put five or six drops of nitrite of amyl to her nose and alternately pressing and relaxing the chest, so as to imitate natural breathing, I soon had her able to open her eyes and speak. I gave her hypodermically ten drops of the fluid extract, and in less than half an hour she was able to talk and describe her feelings. An examination revealed a painfully anæmic condition of the patient, but without any discoverable lesions of the heart, except functional.

The pulse was hardly perceptible for twenty minutes after she received the hypodermic injection; after that

lapse of time it grew slowly strong and less numerous, and at the end of half an hour was fairly good.

A chronic dysentery and indigestion, which were responsible for her trouble, having been cured, the heart trouble and nervous state gradually responded to the general improvement until, at the end of ten weeks, the girl was in a perfect state of health.

She received ten drops of the fluid extract of cratægus, after meals, three times a day for one month—after that only occasionally. Her heart trouble, though very dangerous, was only functional, and resulted from the want of proper assimilation of the food due, chiefly, to the dyspeptic state and dysentery.

Case III was that of a lady from Louisville. She had come hither and put herself under the care of a faith-cure man, and had grown worse, daily, until she was taken with dyspnœa at the time I was called to her. She could have lived but a short time if relief was not promptly given her. She was suffering from compensatory enlargement of the heart from mitral insufficiency. A married sister and her father had similar trouble, she said. Her treatment was ten drops of the fluid extract of cratægus in half a wineglass of water, four times a day, after eating, with a pill consisting of hydrargyrum cum creta, digitalis, and squill. When any indication of salivation became evident the pill was omitted until the gums or mouth had become normal. After one month all active treatment, except a tonic, had been succeeded by an occasional treatment only for the next succeeding two months, and which consisted in giving the patient the medicine once or twice daily and only increasing the frequency of the dose when a lowering barometer or heavy atmosphere indicated possible heart trouble. This patient returned to Louisville in three months apparently well, or at least with neither subjective nor objective signs of disease of the heart.

In a letter from her, three months afterward, she said she was feeling well, but that she would not feel fully secure without some of the cratægus.

The forty other cases ran courses somewhat similar to the three cited—all having been apparently cured. Yet, I am not satisfied, beyond a doubt, that any of those patients were completely cured, except those whose troubles of the heart were functional, like the second case cited. And it is possible, and even probable, that, in weather of a heavy atmosphere or when it is surcharged with electricity, or if the patient be subjected to great excitement or sudden and violent commotion or exercise, he may suffer again therewith. That the medicine has a remarkable influence on the diseased heart must, I think, be admitted. From experiments on dogs and cats, made by myself, it appears to influence the vagi and cardio-inhibitory centres, and diminishes the pulse rate, increases the intraventricular pressure, and thus filling the heart with blood causes retardation of the beat and an equilibrium between the general blood pressure and force of the beat. Cardiac impulse, after a few days' use of the cratægus, is greatly strengthened and yields that low, soft tone, so characteristic of the first sound, as shown by the cardiograph. The entire central nervous system seems to be influenced favorably by its use; the appetite increases and assimilation and nutrition improve, showing an influence over the sympathetic and the solar plexus. Also, a sense of quietude and well-being rests on the patient, and he who, before its use, was cross, melancholic, and irritable, after a few days of its use shows marked signs of improvement in his mental state. I doubt if it is indicated in fatty en-

largement. The dose which I have found to be the most available is from ten to fifteen drops, after meals or food. If taken before food it may, in very susceptible patients, cause nausea. I find, also, that after its use for a month it may be well to discontinue for a week or two, when it should be renewed for another month or so. Usually, three months seem to be the proper time for actual treatment, and after that only at such times as a warning pain of the heart or dyspnœa may point out.

Digitalis, in some form, should be used as an adjunct to the cratægus. M. C. JENNINGS, M. D.

Figure 02 : Extrait de l'article du Dr Jennings dans le «New York Medical Journal »
10octobre 1896. [21]



Figure 03 : *Crataegus oxyacantha* dans le livre de N. Lemery « Traité universel des drogues simples » [19].

3- Profil botanique:

3-1- Classification botanique :

3-1-1- Classification phylogénique APG IV 2016 (Fig 04):

Règne : Plantea

Clade : Angiospermes

Clade : Eudicots

Clade : Superosidées

Classe : Rosidées

Ordre : Rosale

Famille : Rosacées

Sous famille : Spiraeoidées

Genre : *Crataegus*

Espèce : *Crataegus laevigata* (Poir).DC

Synonymes : *Crataegus oxyacantha* (L) auct, *Crataegus oxyacanthoides*. Thuill

3-1-2- Classification traditionnelle –Classification d’Engler et Pranti- [22] :

Embranchement : Phanérogames

Sous embranchement : Angiospermes

Classe : Dicotyledons

Sous classe : Archiclamydées

Ordre : Rosale

Famille : Rosaceae

Tribu: Pirées (Pomacées)

Genre : *Mespilus*

Espèce : *Mespilus oxyacantha* (L.) Crantz synonyme de *Crataegus oxyacantha* L.

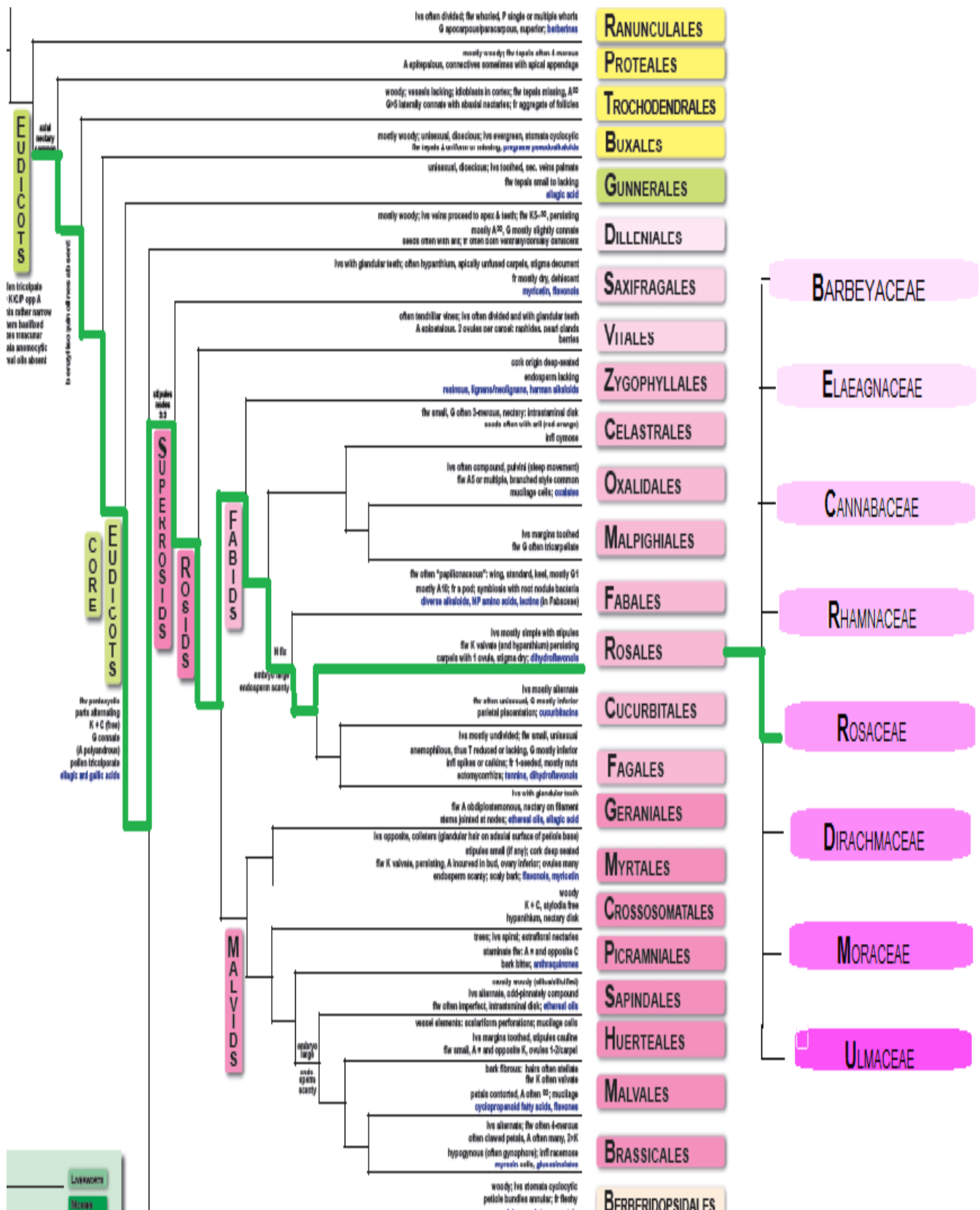


Figure 04 : Classification APG IV (2016)

3-1-3- Ordre des Rosales :

Cet ordre renferme près de 6300 espèces regroupées en 9 familles. Les Rosales préservent jusqu'au jour d'aujourd'hui certains caractères archaïques qu'ils les ont hérités de leurs ancêtres. La présence des hétérosides cyanogènes, de l'apocarpie¹ et la pluricarpie, l'acyclie de leurs fleurs ainsi que d'autres caractères affirment qu'ils ont un lien de parenté avec des groupes anciens.

Les feuilles sont souvent composées et stipulées.

La fleur pentamère est habituellement hermaphrodite ou rarement unisexuée. Son périanthe est généralement doublé rarement absent ou simple. L'androcée diplostémone² ou obdiplostémone³ avec un nombre variable de verticilles. Le filament est généralement libre fixant à son extrémité supérieure un anthère tetrasporagineux. L'ovaire est supère, semi infère comme il peut être infère, il est souvent apocarpe et pluriloculaire portant des ovules anatropes bitégumenté ou rarement orthotropes unitégumentés.

Plusieurs types de fruits sont retrouvés au sein de cet ordre : akènes, drupes, samares qui sont simples ou multiples renfermant un endocarpe, un péricarpe, une graine de tailles variées ou se trouve un embryon de tailles différentes [23] [24] [25].

3-1-4- Famille des Rosacées :

Regroupe plus de 3000 à 3500 espèces classées en 4 sous familles : Rosoideae, Spiraeoideae, Amygdaloideae et Maloideae et retrouvées dans les régions tempérées de l'hémisphère nord. Cette famille présente une grande variabilité morphologique et une tendance évolutive marquée.

C'est aussi la famille du pommier, cerisier, fraisier, prunier et d'autres espèces qui fournissent les fruits comestibles des régions tempérées.

Existe sous forme d'herbe, arbuste ou arbre c'est ainsi que la tige est soit herbacée vivace, parfois de type stolon⁴ comme chez le fraisier, soit ligneuse accompagnée d'une transformation des poils épidermiques en aiguillons piquants.

Les feuilles sont alternes, simples ou composés avec des folioles dentées et stipulées.

La fleur qui caractérise cette famille est hermaphrodite, pentamère, actinomorphe⁵ et cyclique. Le gynécée est dialycarpellé⁶ et parfois gamocarpellé⁷. L'ovaire supère ou infère est syncarpe⁸ contenant dans chaque loge 1 à 2 ovules anatropes et bitégumentés ou unitégumentés ayant une placentation marginale⁹ ou axile¹⁰. Quant à l'androcée: le nombre d'étamines est variable. La déhiscence de l'anthère est longitudinale.

Les fleurs superovariées et hypogynes se transforment après fécondation en akènes, follicules ou drupéoles. Celles qui sont péri/épigyne avec un ovaire également supère donneront naissance à des drupes. C'est alors aux fleurs inférovariées de se transformer en

pomme. La graine est exalbuminée renfermant un embryon volumineux et riche en substances de réserves [24] [25] [26].

3-1-5- Le genre *Crataegus* :

Crataegus est aussi le genre de nombreuses espèces présentent partout dans le monde mais surtout dans l'hémisphère nord et qui elles aussi servent de remède thérapeutique telles que : *Crataegus monogyna* Jaq, *Crataegus azarolus*, *Crataegus pentagyna*, *Crataegus pinnatifida*...

- Tronc et branches : le tronc mature est reconnu par son revêtement en écorce écailleuse et grisâtre. Les branches grises portent des épines ayant une couleur, longueur et corpulence différentes d'une espèce à une autre.

- Feuilles : elles sont vertes luisantes ou sombres, caduques, alternes et découpées en 1 à 8 paires de lobes par feuille, leur marge foliaire est soit entière, dentée ou crénelée. Chez le genre *Crataegus*, les feuilles larges et stipulées insérées sur un rameau principale ne sont pas les mêmes que celles retrouvées sur une ramification secondaire florale ou stérile.

- Fleur : 9 à 50 fleurs sont regroupées généralement en corymbe et rarement en ombelle présentant à leur base 1 à 3 bractées caduques. Elles sont pentamères avec un calice en forme linéaire à triangulaire et de marge entière ou denté-glandulaire, succédées d'une corolle concave blanche ou parfois rosâtre. L'androcée contient de 10 à 20 étamines où le filament qui est de longueur différente porte des anthères jaunes, roses ou blancs.

- Fruit : La fructification de *Crataegus* prend son début à la fin de l'été jusqu'au début de la saison d'automne pour donner naissance à des baies globuleuses, pyriformes ou elliptiques d'une taille qui varie de 6mm de longueur et 4mm de diamètre jusqu'à, notamment chez *C. azarolus*, 35mm de longueur et 27mm de diamètre. Les couleurs ravissantes du fruit (jaune, vert, orange ou rouge) et le gout succulent de sa chair attirent beaucoup d'oiseaux qui participent avantageusement dans la dissémination du *Crataegus* à de longues distances.

Le calice, caduque chez quelques espèces, est le plus souvent persistant et sessile formant une couronne sur la partie apicale des baies. A l'intérieur de ces dernières, on trouve 1 à 5 noyaux [27] [28].

3-2- Caractères botaniques macroscopiques de l'espèce :

L'espèce représente un arbuste buissonneux allant de quelques mètres jusqu'à 10 mètres de hauteur intervenant amplement dans la formation des haies, on peut le retrouver également dans les lisières de forêts, les champs mais aussi dans les montagnes. L'arbuste connaît une longue longévité pouvant atteindre pour certains les 550 ans [29].



Figure 05: Illustration des différentes parties de l'appareil végétatif (branche comportant des épines, feuilles lobés) et reproducteur (sommités fleuris, baies) de *Crataegus laevigata*. [30]

3-2-1- Tronc et branches :

Le tronc de bois dur grisâtre est revêtu d'une écorce lisse. Il s'assombrit, prend une couleur brunâtre et devient écailleux en vieillissant [31].

Les branches sont glabres portant des épines robustes et droites d'environ 1- 3 cm [31] [32].

3-2-2- Feuilles :

Les feuilles sont caduques, alternes et de petite à moyenne taille (3-5 cm). Leur couleur est d'un vert vif luisant à leur face supérieure et plus clair à la face inférieure. Elles deviennent jaunâtres en automne. Elles sont attachées aux branches par un pétiole long (0.8-1.5cm) et canaliculé¹¹ laissant à sa base des stipules dentés de forme lancéolée à ovale.

Le limbe qui est de forme obovée est légèrement découpé en 3 à 5 lobes obtus d'une marge entière à la base puis légèrement dentée en haut. La nervation est pénnatilobée¹² ou

pénatifidée¹³ et saillante à la face inférieure. Les nervures secondaires sont recourbées vers l'intérieur [32] [33].



Figure 06 : Feuilles de *Crataegus laevigata* [34].

3-2-3- Fleurs :

Les fleurs blanches ou rosâtres sont hermaphrodites et pentamères émettant une odeur désagréable de triméthylamine [35].

Le calice renferme cinq sépales libres de couleur verte-brune d'un aspect glabre et de forme triangulaire. La corolle est aussi pentamère et libre, blanchâtre de forme arrondie à approximativement ovale [35].

Le gynécée comporte d'une manière caractéristique 2 à 3 longs styles entourés d'un verticille de 15 à 20 étamines portant à leurs extrémités supérieures des anthères rougeâtres [35].

L'ovaire est soudé au calice referment un ovule par carpelle [35].

L'inflorescence est en corymbe regroupant 6 à 12 fleurs par bouquet [33].



Figure 07 : Appareil reproducteur de *Crataegus laevigata* (La couleur rouge des anthères et la paire de style sont caractéristiques) [36].



Figure 08 : Fleur de *Crataegus laevigata* dépourvue de pétales et d'étamines laissant place au réceptacle, sépales recourbés et deux styles [37].

3-2-4- Fruit :

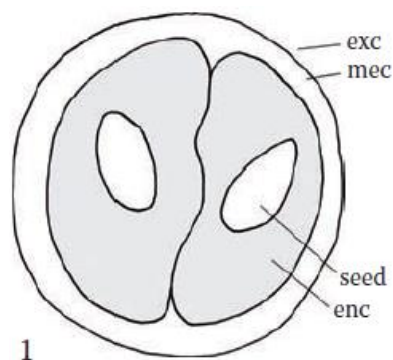
Une baie globuleuse et ellipsoïde de couleur rouge foncée luisante renfermant deux à trois noyaux à l'intérieur de la face ventrale aplatie. Elle présente à sa face supérieure une couronne de sépales et le reste de styles au centre de cette dernière.



Figure 09: Baie de *Crataegus laevigata* coupée transversalement présentant deux graines à l'intérieur [38].



Figure 10 : Baies de *Crataegus laevigata* montrant les sépales persistants [39].



Exc= exocarpe, mec=mésocarpe, enc= endocarpe, seed= graine

Figure 11 : Schéma d'une coupe transversale d'une baie d'aubépine [40].

3-3- La drogue:

Selon la pharmacopée européenne et américaine, les parties utilisées à des fins thérapeutiques de cette plante sont : les fleurs, les feuilles et les fruits. Certaines espèces voisines et du même genre peuvent être mélangées avec la drogue de *Crataegus laevigata* (*Crataegus monogyna*, et les hybrides des deux espèces) [40].

3-4- Répartition géographique :

Le *Crataegus oxyacantha* L (*laevigata*) est retrouvé aisément en Europe de l'Angleterre jusqu'en Suède et même en Finlande. L'espèce est aussi présente, à un degré moindre qu'en Europe, au Proche-Orient jusqu'à l'Himalaya et en Afrique du nord [41].

Introduite à Tasmania, en Australie, par les anglais en 1800 en vue de créer des haies, l'espèce *Crataegus oxyacantha* a retrouvé le biotope convenable à sa croissance et envahie les autres villes australiennes pour se retrouver actuellement en Victoria, Tasmania, les Collines d'Adélaïde et les plateaux de Nouvelle-Galles du Sud [42].

3-5- Exigences de plantation :

Une bonne croissance exige la présence obligatoire de certaines conditions géo-climatiques optimales :

-Sol : un sol frais, humide et limono-sabloneux ou limono-argileux d'un pH près de 6.9 à la surface et 7.2 à 40cm de profondeur est favorable pour la plantation de *Crataegus oxyacantha* L.

-Climat : l'aubépine s'acclimate mieux dans les régions tempérées. Elle tolère confortablement l'ombre contrairement aux autres espèces du *Crataegus*.

-Arrosage : un arrosage abondant en été et aux premières années après la plantation confère un bon développement à l'arbuste.

-Nutrition : une bonne nutrition riche en sels minéraux intervient aussi dans une meilleure croissance. Un fumier bien décomposé apporte à l'arbre ses besoins nutritifs [43] [44] ; on peut également planter à proximité de l'arbre une barre en fer au moment de sa plantation pour la soutenir et surtout l'aider à satisfaire ses besoins vitaux en fer comme nous a suggéré Mr C. Benosmane, propriétaire de la pépinière de Sidi Saïd à Tlemcen.

4- Composition chimique :

4-1- Composés responsables de l'activité pharmacologique :

4-1-1- Flavonoïdes :

A / Généralités :

En 1937, le prix Nobel de la physiologie et la médecine fut décerné à Mr Albert Szent Gyorgyi pour ses recherches, en partie, sur la vitamine C et les propriétés biochimiques des flavonoïdes ; là, il constata fortuitement, avec son coéquipier Rusznyak, que les produits riches en vitamine C dont ils se sont servis dans leur recherche (paprika et jus de citron) étaient aussi actifs sur la diathèse hémorragique. En réalité, la vraie raison n'était pas la présence de la vitamine C mais à la présence d'une flavone appelée « citrine » ; et c'est à partir de là qu'ils ont attribué aux flavonoïdes le nom de « vitamine P » en se référant à la diminution de la perméabilité vasculaire dont ils sont responsables [45]. Cette appellation n'a pas duré assez longtemps étant donné que ces composés ne répondent pas aux critères d'une vitamine, on les a nommé alors flavonoïdes du grec « flavus » qui signifie jaune et « eidos » suffixe marquant la ressemblance.

La voie de l'acide shikimique apporte à la biosynthèse des flavonoïdes l'acide p-coumarique comportant le cycle B figuré dans la structure de base des flavonoïdes (fig n°12), simultanément une autre voie d'acétate malonate fournit des molécules d'acétate pour apporter aux flavonoïdes le cycle A, la condensation de ces deux unités (acide p-coumarique et acétate) engendre la formation des chalcones dont l'isomérisation forme l'hétérocycle pyranique C, plusieurs réactions enzymatiques succèdent pour émettre les composés flavonoïques [46].

Bruneton les a classés en deux groupes selon la présence (flavonoïdes sensu stricto) ou l'absence (flavonoïdes sensu lato) d'une fonction cétone sur la chaîne tri-carbonée reliant les deux noyaux aromatiques. Les flavonoïdes sensu stricto regroupent les flavones et flavonols et leurs dérivés dihydrogénés : flavanones et dihydroflavonols ; en font également partie les chalcones (isomères des flavanones par ouverture de l'hétérocycle oxygéné), les dihydrochalcones, les auronés et les biflavonoïdes résultant de la liaison de deux flavonoïdes entre eux. Les flavonoïdes sensu lato comprennent en plus les flavanols et les anthocyanes. Les flavonoïdes existent à l'état libre (aglycones) ou le plus souvent sous forme d'hétérosides (O-hétérosides, parfois C-hétérosides) [46].

Quasiment toutes les plantes vasculaires synthétisent et accumulent des flavonoïdes en vue de donner une couleur à leurs fleurs, fruits, bractées et d'autres organes végétaux... Ces couleurs varient avec la zone d'absorption de chaque molécule sur le spectre optique qui s'étend de l'UV-B jusqu'au visible pour l'ensemble des flavonoïdes pour s'incarner dans une coloration qui varie du rose ou violet jusqu'au bleu passant par le jaune. Cette pigmentation participe amplement dans la communication des végétaux avec leur environnement vu que les couleurs vives des fleurs attirent de plus en plus d'insectes pollinisateurs et même si le flavonoïde absorbe dans l'invisible (UV) (c'est le cas de certains flavonoïdes nectarifères) ça n'empêchera pas quelques insectes d'y accéder s'ils ont l'aptitude de détecter des signaux

invisibles. En plus de leur rôle principal dans la pigmentation, la présence des flavonoïdes dans les feuilles de certaines plantes revêt surtout un intérêt protecteur des tissus foliaires contre les agressions des radiations ultra violettes [47]. Entre autre, les iso-flavonoïdes sont synthétisés par les plantes lors d'une attaque par des pathogène [46].

Chimiquement parlant, la variété de couleur et l'absorbance des flavonoïdes dans un domaine spectral plus ou moins large sont dues essentiellement à des substitutions des groupements hydroxyles, méthyls et/ou osidiques et des degrés différents d'oxydation et d'insaturation sur une structure de base commune chez tous les composés chimiques appartenant à cette famille de flavonoïdes [47].

La physiologie des plantes, qui nous a présenté les flavonoïdes comme pigment végétal, a beaucoup aidé l'homme à intégrer ces substances chimiques dans le domaine agroalimentaire comme colorant et en cosmétologie pour ses propriétés photoprotectrice, anti pigmentaire, adoucissante et anti vieillissement. L'usage courant de ces substances dans le domaine médical est le fruit de nombreuses recherches qui ont prouvé que les flavonoïdes présentent des activités pharmacologiques intéressantes qui se manifestent principalement par leur pouvoir antioxydant et les propriétés protectrices des vaisseaux sanguins et d'autres propriétés comme le pouvoir hépato-protecteur, l'effet antiulcéreux, les propriétés anti-inflammatoires et antiallergiques... [48]

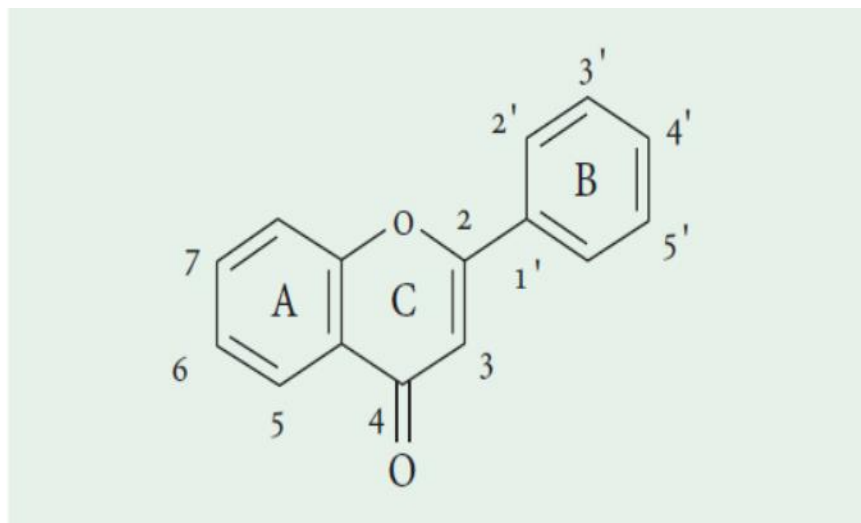


Figure 12 : Structure de base des flavonoïdes.

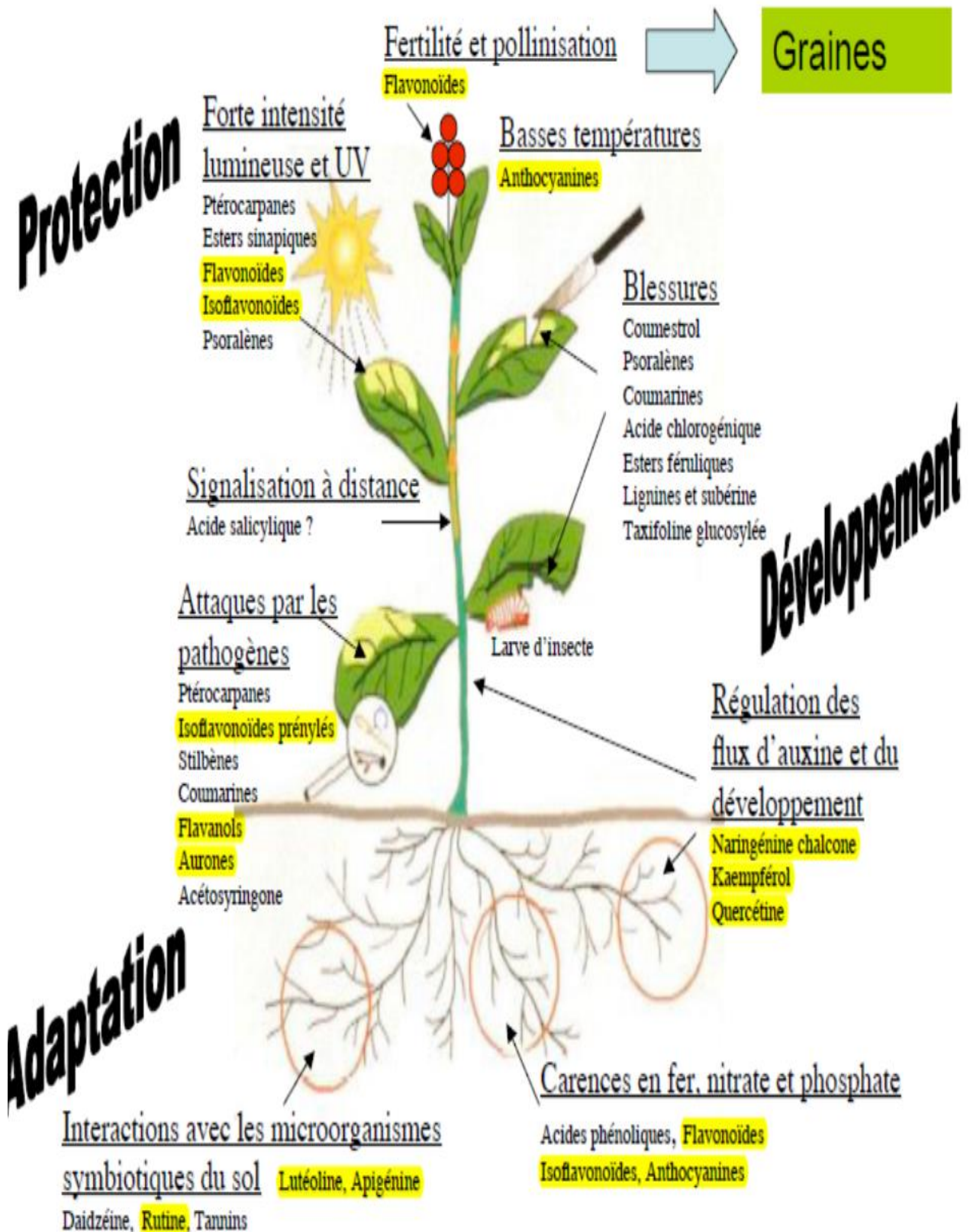


Figure 13 : Rôle physiologique des flavonoïdes dans la plante [49].

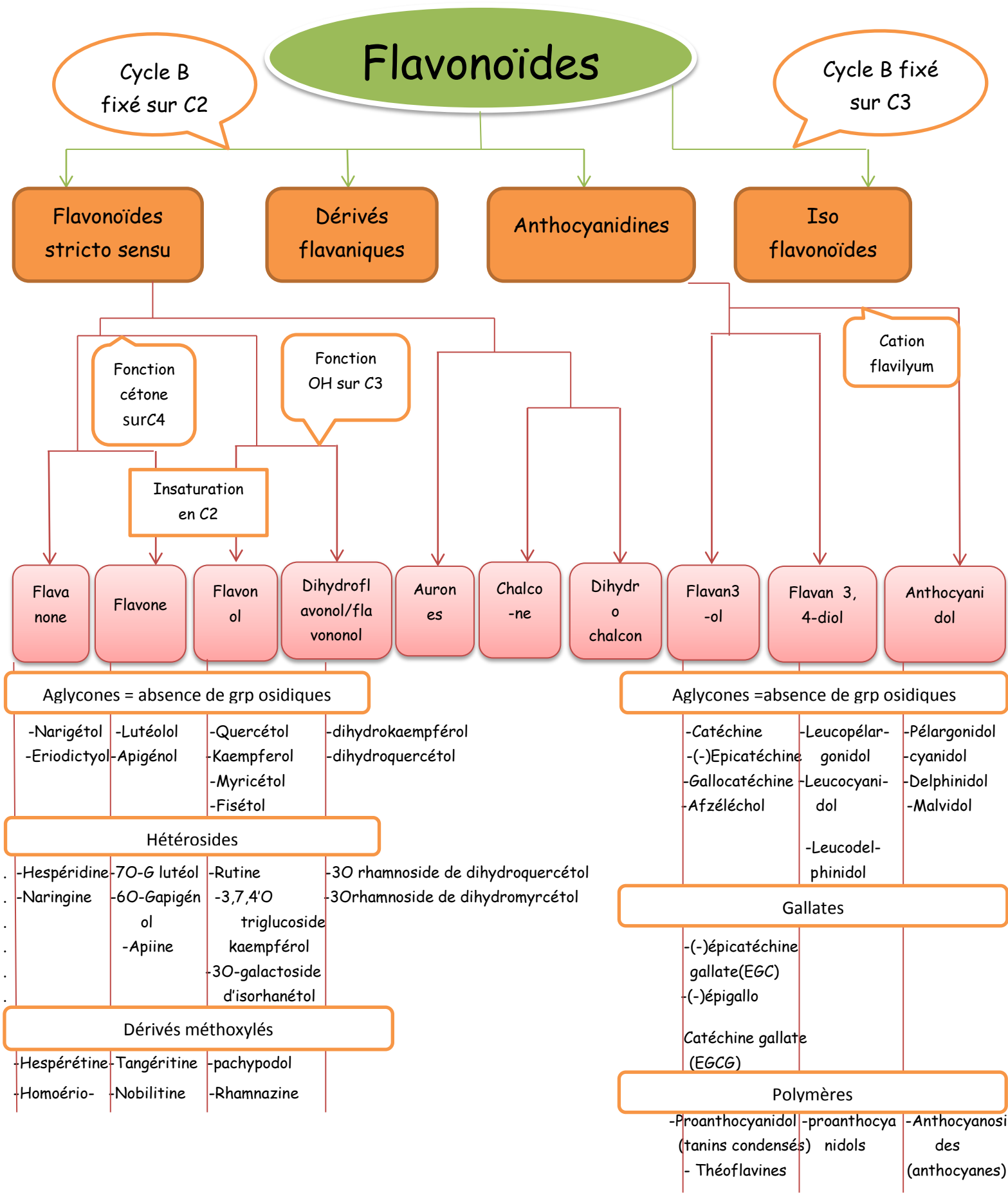


Figure 14 : Classification chimique des flavonoïdes

B / Flavonoïdes de *Crataegus oxyacantha* L. (syn *Crataegus laevigata* (Poir) DC) :

L'espèce *Crataegus oxyacantha* L (syn *Crataegus laevigata* (Poir) DC) contient 1 à 2% de flavonoïdes répartis essentiellement dans les fleurs et les feuilles [50].

Les flavonoïdes synthétisés par cette espèce appartiennent principalement aux groupes flavone et flavonol où certains d'entre eux sont des aglycones. Quant aux autres ils sont soit des O-hétérosides ou C-hétérosides :

Le groupe des flavonols renferme le kaempférol et le quercétol avec trois de ses dérivés hétérosidiques : hyperoside, qui est le flavonoïde principal des fleurs (0,6-1%), le rutoside et le spiréoside isolé de cette espèce pour la première fois par Lamaison et al en 1990 [51]. La quantité de ces deux derniers composés présents dans les feuilles reste minime.

L'hyperoside a été mis en évidence dans *Crataegus oxyacantha* L pour la première fois par U. Fiedleren (1956), en faisant une comparaison, en premier temps, du point de fusion et du spectre d'absorption UV après chromatographie sur papier du flavonolglycosidique avec ceux de ses produits de clivage hydrolytique (quercitine et D-galactoside) et ensuite avec ceux de l'hyperoside isolé de l'espèce *Hypericum perforatum* [52].

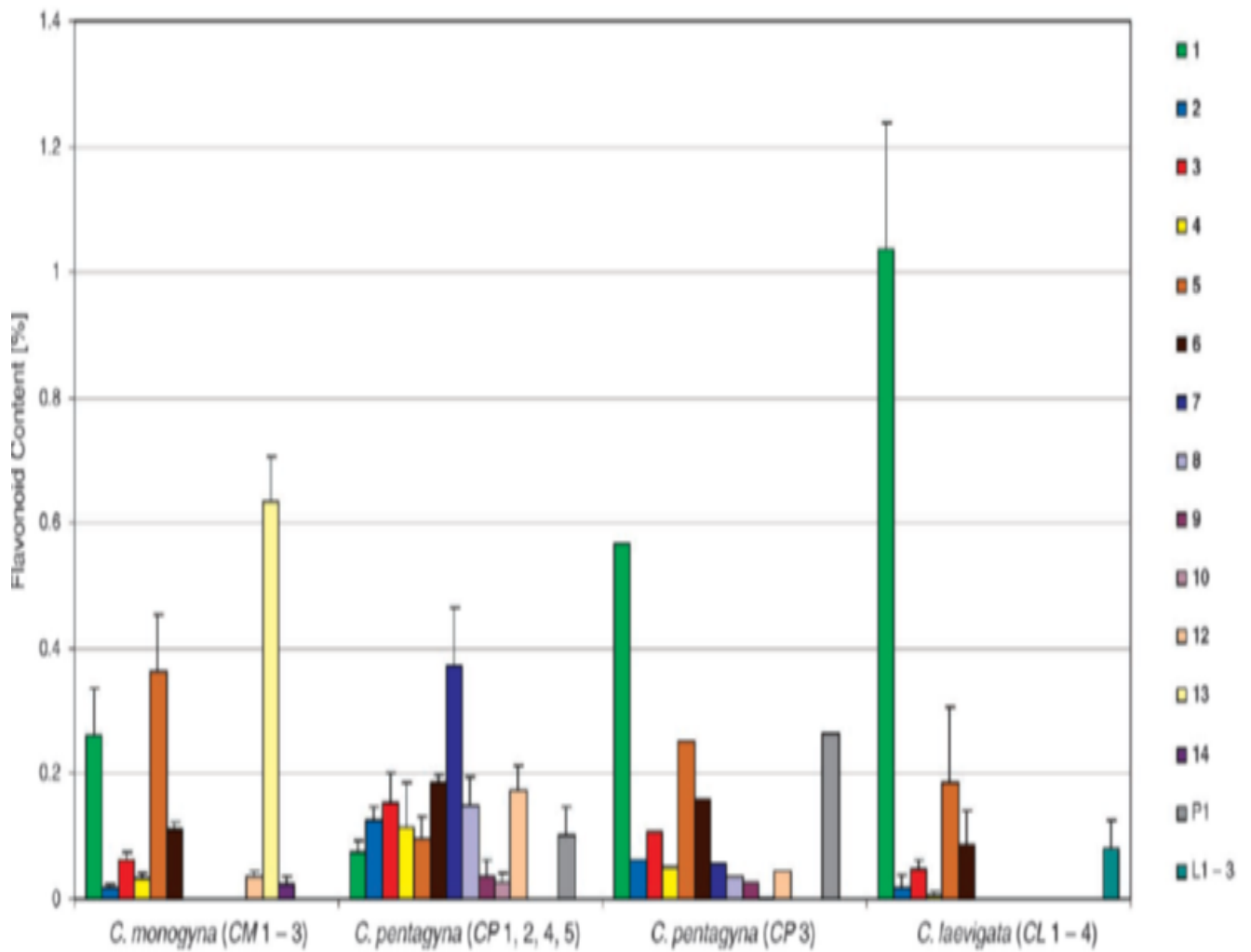
Les flavones comportent la vitexine et ses dérivés rhamnosidiques (vitexine 2''-O-rhamnoside, vitexine 4'-O-rhamnoside) ainsi que son isomère isovitexine, l'orientine et son isomère l'isoorientine. Le schaftoside et ses dérivés (néoshatoside et isoschaftoside) avec la vicenine sont peu dominants [53].

Le 2'' O-rhamnoside de vitexine est le principal composé phénolique des feuilles, le reste des flavones sont présents en petites quantités [53].

Les chercheurs ne se sont pas limités seulement à la classification botanique des végétaux mais ils sont allés jusqu'à la classification selon leur composition chimique en flavonoïdes autrement dite : chimio-taxonomique.

Pour établir une chimio-taxonomie à trois espèces différentes du genre *Crataegus* (*Crataegus monogyna*, *Crataegus pentagyna*, *Crataegus laevigata*) S. Prinz et al (2007) sont allés à la recherche d'un composé flavonoidique spécifique pour chaque espèce. Pour *Crataegus laevigata* ce n'était pas la présence d'un flavonoïde propre à cette espèce mais c'était plutôt l'absence absolue de 8-methoxykaempferol-3-O-glucoside, un flavonoïde principal de *Crataegus pentagyna*, et la présence en quantités infimes de 4'''acetylvitexin-2''-O-rhamnoside, isoorientine et l'orientine, principaux flavonoïdes de *Crataegus monogyna* et *Crataegus pentagyna* respectivement, qui établit la différence entre cette espèce et les deux autres espèces. Hors l'analyse qualitative, la très forte teneur en 2'' rhamnoside vitexine (72%) chez *Crataegus laevigata*, est considérée comme un bon critère de classification [54].

Ringl et al (2007) ont étudié selon les mêmes procédés la chimio-taxonomie de *Crataegus × macrocarpa* et ses deux espèces parentes : *Crataegus laevigata* et *Crataegus rhipidophylla*. Deux composés flavonoidiques présents chez l'hybride *Crataegus × macrocarpa* hérités de l'espèce *Crataegus rhipidophylla* sont totalement absents chez *Crataegus laevigata* : eriodictyol-7-O-β-D-glucuronide et luteolin-7-O-β-D-glucuronide [55].



1 Vitexin-2"-O-Rha	4 Rutin	7 Isoorientin	10 Orientin-2"-O-Rha
2 Vitexin	5 Hyperoside	8 Orientin	11 Isovitexin-2"-O-Rha
3 Isovitexin	6 Isoquercitrin	9 Isoorientin-2"-O-Rha	12 8-Methoxykaempferol-3-O-Glc
	13 4"-O-Acetylvitexin-2"-O-Rha		
	14 Kaempferol-3-O-Glc		

Figure 15 : Chimio-taxonomie de *Crataegus* spp et proportions des flavonoïdes dans chaque espèce [54].

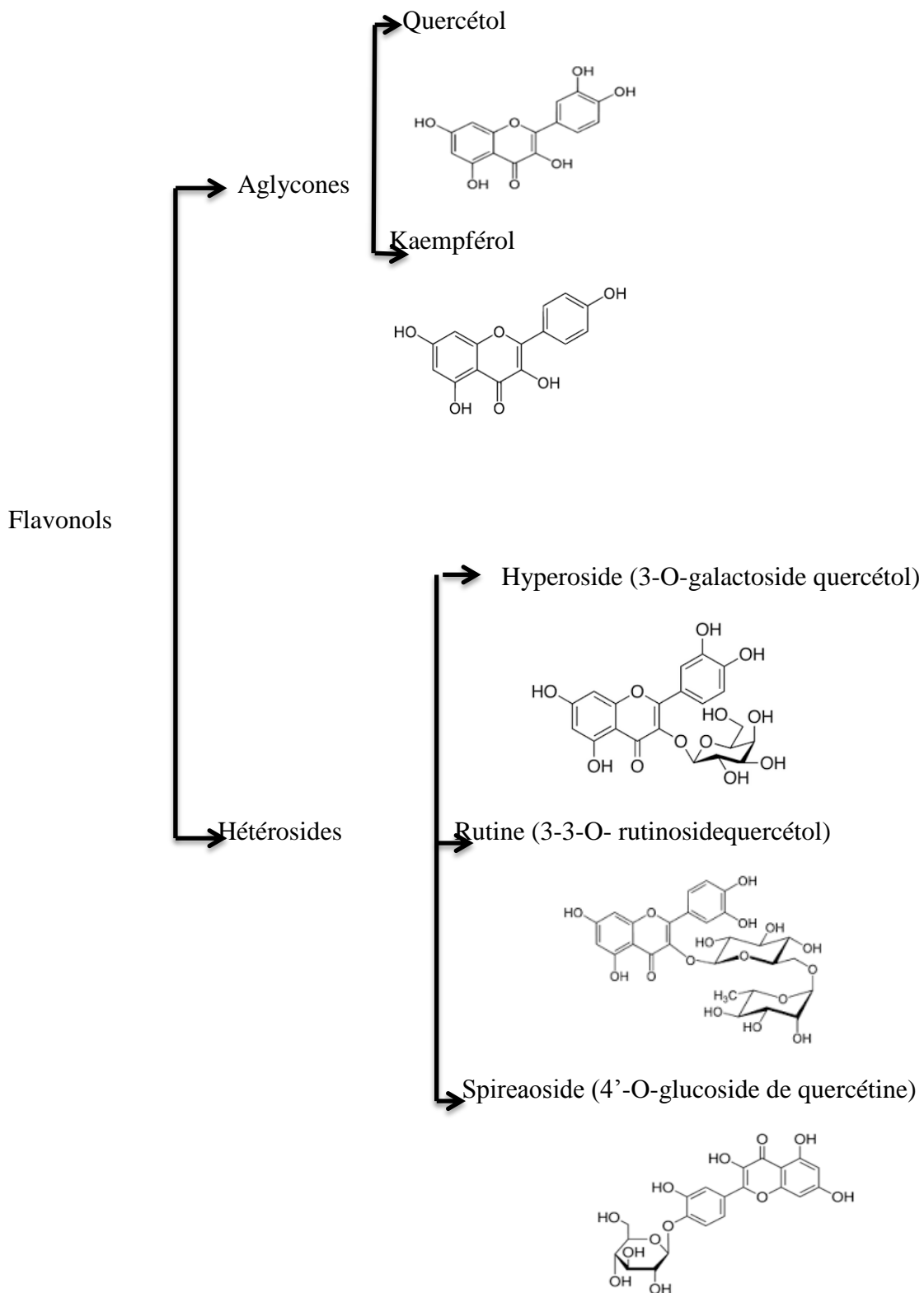


Figure 16 : Structure des flavonols présents dans *Crataegus oxyacantha*.

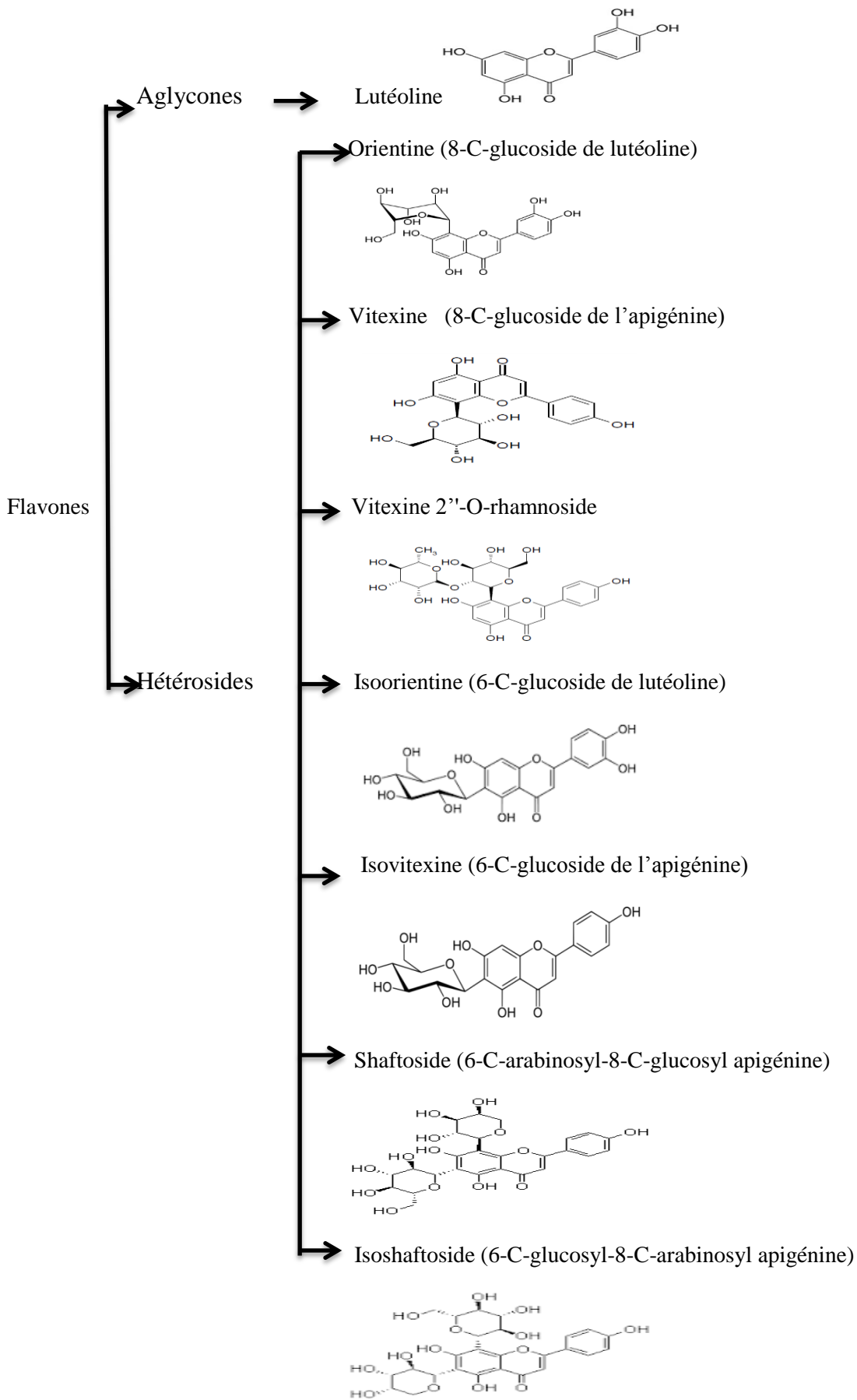


Figure 17: Structure des flavones présents dans *Crataegus oxyacantha*.

4-1-2- Proanthocyanidols ou tanins condensés :

A / Généralités :

Faisant partie des flavonoïdes sensu lato, les proanthocyanidols sont des polymères ou oligomères de flavan-3-ol intra liés par une seule liaison C4-C8 (type B) ou deux C4-C8 et C2-O-C7 (type A). Selon le nombre de groupements hydroxyles que le monomère présente on différencie :

- Les procyanidols, les plus abondants, sont des polymères de catéchine ou son isomère épicatechine.
- Les prodelphinidols sont des polymères de gallocatéchine ou son isomère épigallocatéchine
- Les propelargonidols sont des polymères d'afzéléchol ou son isomère épiafzéléchol [56].

Les proanthocyanidols présentent les mêmes propriétés biochimiques des tanins d'où leur appartenance à ce groupe de métabolites secondaires, avec une structure chimique proche de celle des flavonoïdes, leur biosynthèse découle alors de la voie shikimate et celle des acétates tout comme celle des flavonoïdes [46].

Leur activité thérapeutique réside particulièrement dans l'action astringente et le pouvoir antioxydant de ces produits, qui se traduisent cliniquement par des activités antibactérienne, antivirales, anti tumorale, antimutagène, cicatrisante, anti-diarrhéique... [57].

B / Procyanidines de *Crataegus laevigata* (poir) DC (syn *Crataegus oxyacantha* L) :

La composition de la fraction proanthocyanidolique de *Crataegus laevigata* (2.5-4.5%) comporte: un procyanidol dimère B-2 [épicatechol (4 β → 8) épicatechol], un procyanidol trimère C-1 [épicatechol (4 β → 8) épicatechol (4 β → 8) épicatechol] majoritaires, et la présence aussi de procyanidol B-5 [épicatechol (4 β → 6) épicatechol], d'un tétramère et d'oligomères. Le monomère (-)-épicatechol est lui-même présent en quantité notable, les catéchines sont aussi présents mais en quantité beaucoup plus moindre [58].

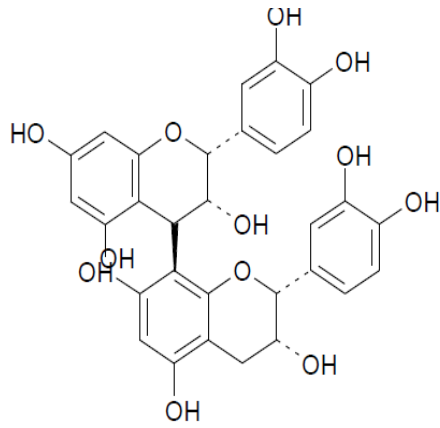


Figure 18: Structure chimique du dimère B2

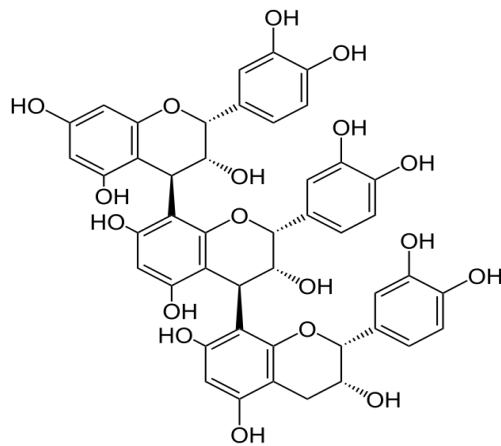


Figure 19: Structure chimique du trimère C1

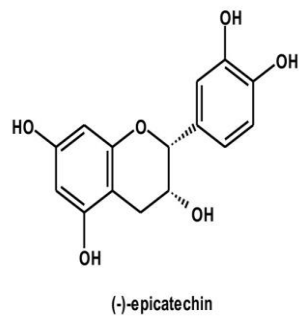


Figure 20: Structure de l'écatechine

Tableau II : Proportions des procyanidines dans les fleurs, feuilles+fleurs et l'extrait commercialisé de *Crataegus laevigata* [58].

Procyanidins	Flowers	Leaves and flowers	Extract
(-)-Epicatechin	0.58%	0.85%	1.18%
Procyanidin B ₅ (7)	0.09%	0.18%	traces
Procyanidin B ₂	0.87%	1.09%	1.78%
Procyanidin C ₁ + another trimer	0.79%	1.02%	0.43%
Procyanidin D ₁ (+ other tetramers?)	traces	0.74%	traces
Total	2.33%	3.88%	3.39%

4-1-3- Acides phénoliques de *Crataegus laevigata* (poir) DC (syn *Crataegus oxyacantha* L) :

Le *Crataegus laevigata* synthétise également des acides phénoliques, précisément des dérivés de l'acide caféique et des dérivés de l'acide -p- coumarique avec une prédominance de l'acide caféique et son dérivé l'acide chlorogénique (trans 5O-(E) caféylquinique) [59].

F. Petereit et al (2000) ont réussi à isoler à partir des fleurs de deux spécimens de *Crataegus laevigata* obtenus de deux jardins botaniques différents en Allemagne, cinq composés hydroxycinnamiques dont trois sont des dérivés de l'acide caféique (acide 4-O-(E)-cafeoylquinicine, acide 5-O-(E)-cafeoylquinicine et acide 3-5 di-O-(E)-cafeoylquinicine) et les deux autres des dérivés de l'acide-p-coumarique (acide 4-O-(E) p-coumroylquinicine, acide 5-O-(E) p-coumaroeylquinicine) [59].

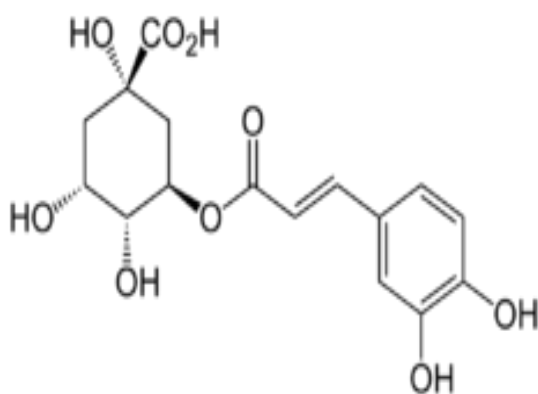


Figure 21 : Structure de l'acide chlorogénique

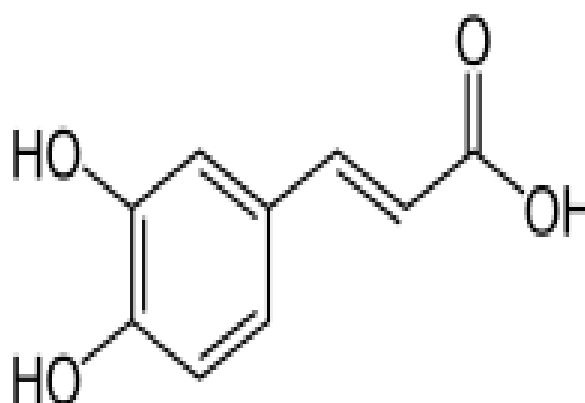


Figure 22 : Structure de l'acide caféique

- **Analyse qualitative et quantitative des polyphénols de *Crataegus oxyacantha*:**

U. Svedstrom et al (2006) ont analysé qualitativement les polyphénols extraits des fleurs et des feuilles de *Crataegus laevigata* par un mélange d'eau et de méthanol pur. Puis un fractionnement par polyamide et sephadex s'impose pour pouvoir séparer les composés phénoliques en flavonoïdes, procyanidines oligomères, polyprocyanidines et acides phénoliques. Cela se passe comme illustré sur la figure 23. L'identification de ces fractions se fait d'abord par une CCM puis par HPLC DAD :

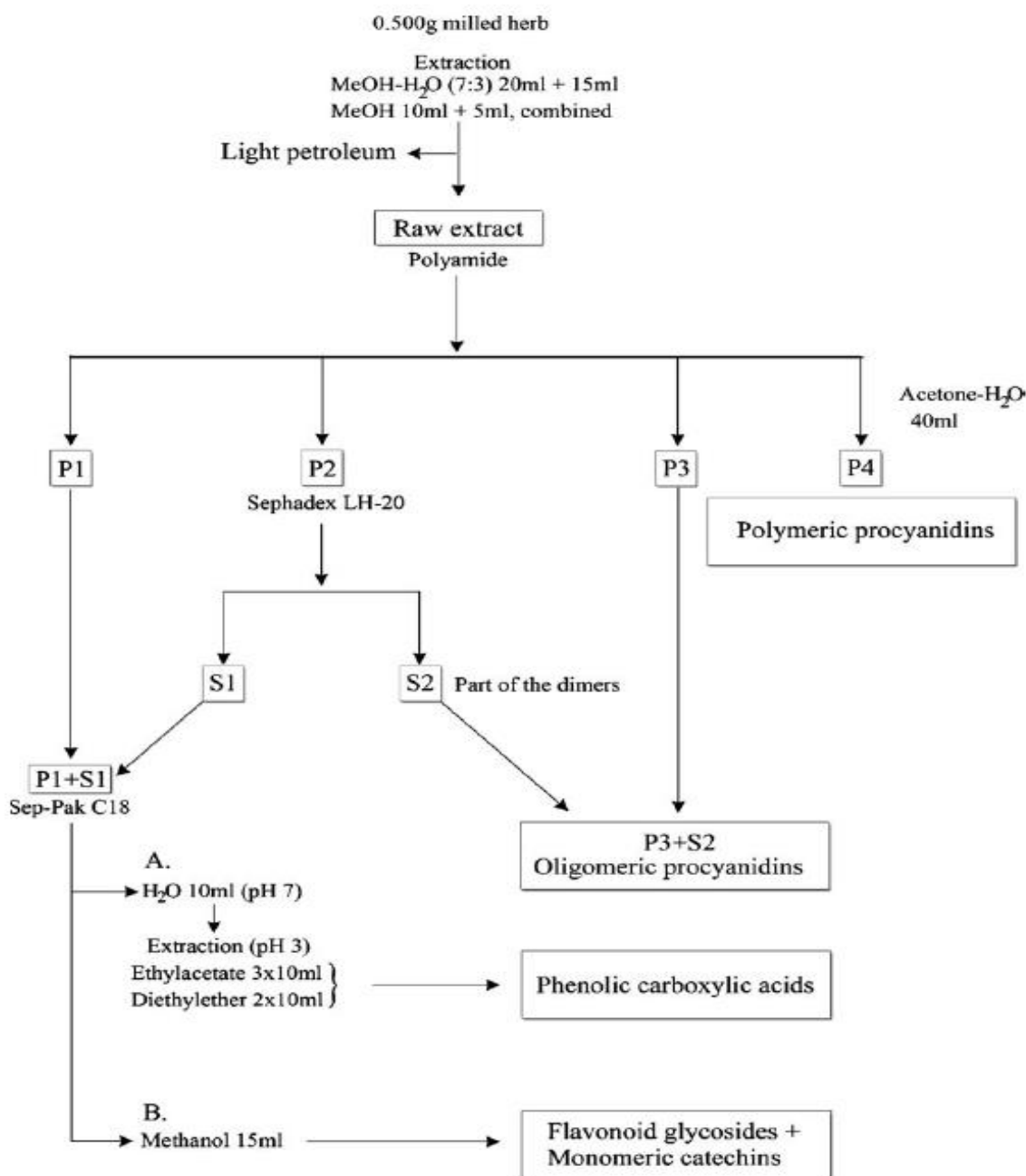
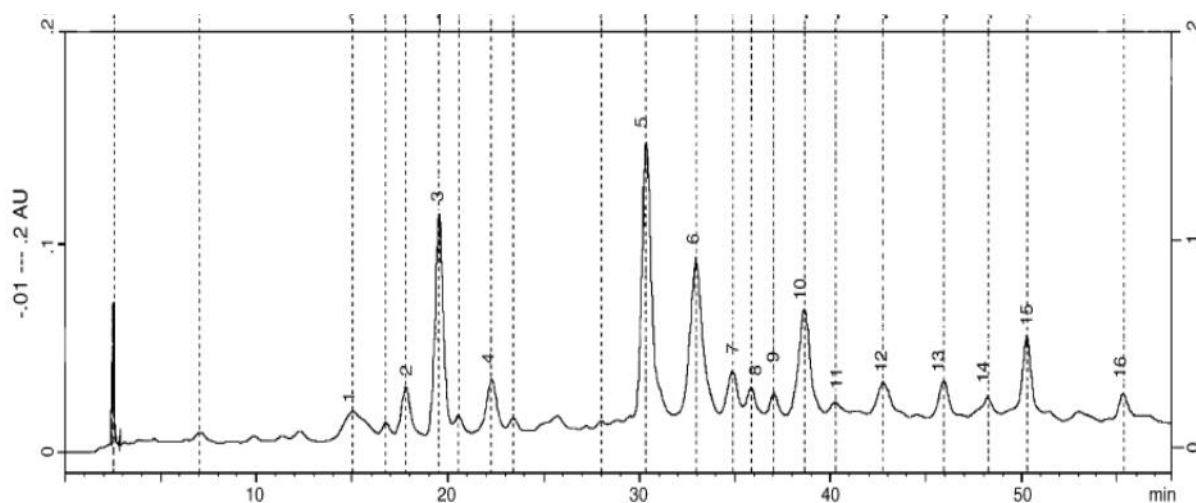


Figure 23 : Fractionnement des flavonoïdes de *Crataegus laevigata* par polyamide(P) et séphadex(S) [60].

Les procyanidines développent une couleur rouge sur la plaque de CCM lors de l'ajout d'un réactif de vinilline, en outre ils n'absorbent pas à 366 nm, à l'opposition des autres composés phénoliques. Dans le spectre chromatographique de HPLC, les procyanidols figurent dans la zone d'absorption de 234-279 nm (Fig 24).

Les oligomères de procyanidols sont élués selon leurs tailles ; les plus larges sont élués en premier les plus petits restent les derniers. Seuls les oligomères hexomériques ou plus peuvent être analysés par HPLC.

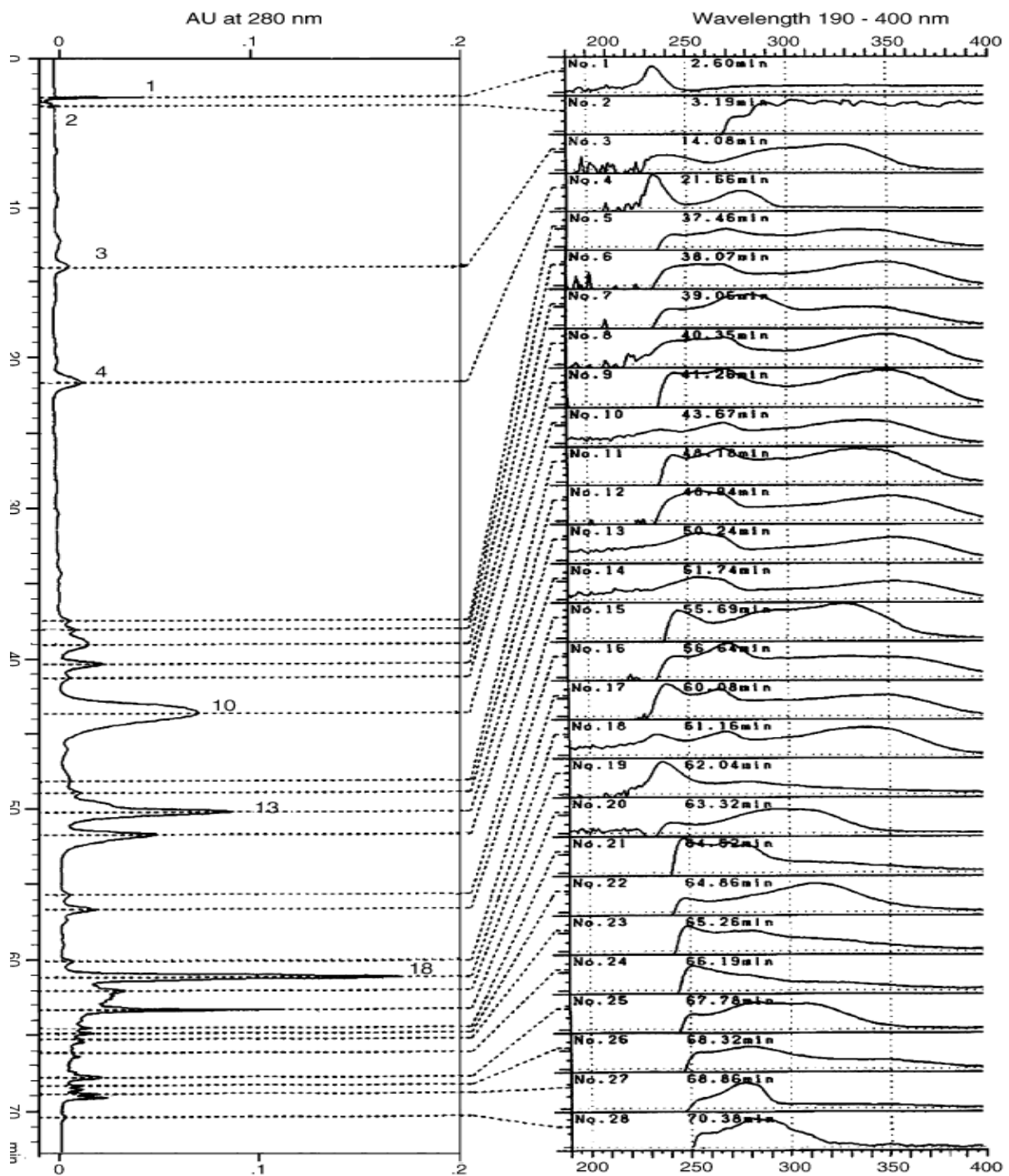


(1)-catéchine(48)-epicatéchine (2) - épicatechine (4→6)-epicatéchine (3) epicatechine-(4→8)- epicatechine; (5) epicatechine-(4→8)-epicatechine-(4→8)-epicatechine; (6) epicatechine-(48)-epicatechine-(4→8)-epicatechine-(4→8)-epicatechine; (10) epicatechine-(4→8)-epicatechin-(4→8)-epicatechin-(4→8)-epicatechin-(4→8)-epicatechin; (12) hexamer; (15) epicatechin (4→6)-epicatechin; (16) epicatechine-(4→8)-epicatechine-(4→6)-epicatechine; (4 and 7) tetramers; (8, 9, 11, 13 and 14) procyanidol inconnus.

Figure 24: Spectre chromatographique des oligomères de procyanidols par HPLC [60].

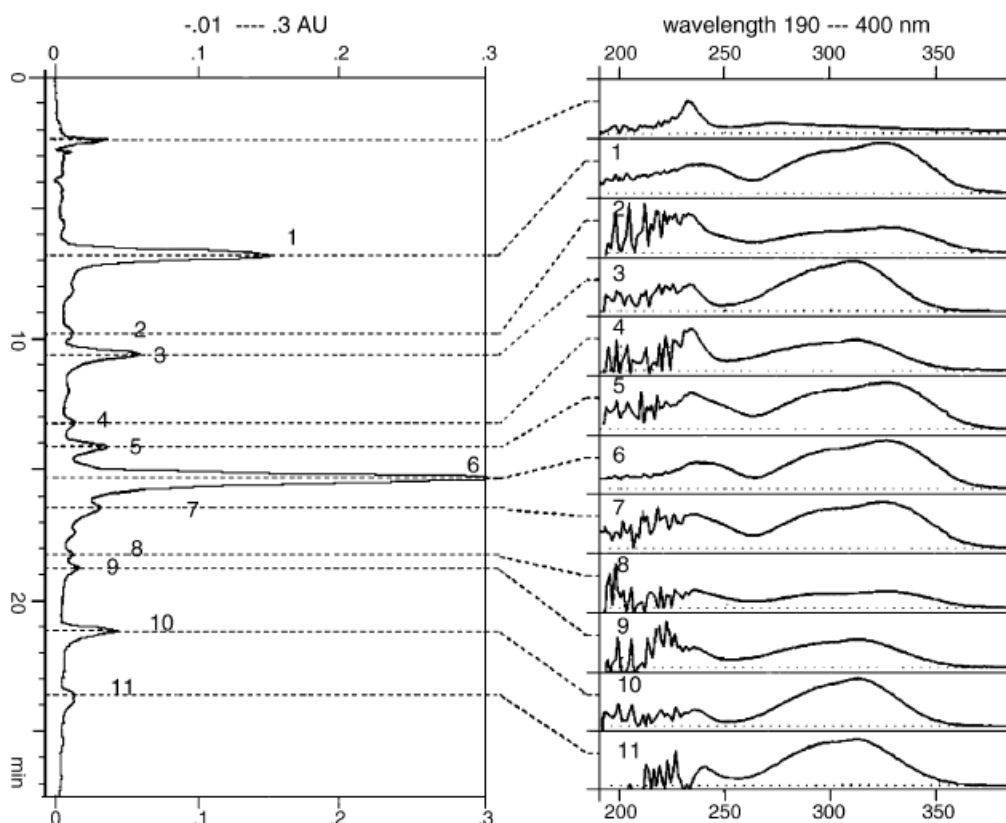
Les polyprocyanidines comme les procyanidines présentent une couleur rouge sur CCM mais on n'a pas pu les séparer par HPLC. C'est la raison pour laquelle on a développé une autre méthode basée sur la thiohydrolyse des polyprocyanidines en épicatechines, catéchine et épicatechin-benzylthioéther. L'analyse des pics sur spectre d'HPLC de ces derniers composés définissent le degré de polymérisation des Proanthocyanidines. Difficiles à hydrolyser par cette méthode, les polyprocyanidines de type A ne sont pas identifiés de la sorte.

La Fraction B renferme des flavonoïdes et des épicatechines libres. Flavonols et flavones présentent une conjugaison de doubles liaisons responsable de l'absorption, à des longueurs d'ondes (200-400nm) plus élevées que celles des procyanididols (Fig 25). Quant à la fraction A, elle ne renferme que les acides phénoliques (fig 26).



(3)-acide phénolique (10) vitexin-2''-O-rhamnoside;
 (4)- (-)-epicatéchine; (13) hyperoside;
 (18) acétylvitexin-2''-O-rhamnoside

Figure 25 : Spectres chromatographiques et d'absorption UV de la fraction B (flavonoïdes et épicatechines) [60].



(6) acide chlorogénique et (7) acide caféique

Figure 26 : Spectres chromatographique et d'absorption UV de la fraction A. [60]

L'analyse quantitative des flavonoïdes de *Crataegus laevigata* est habituellement réalisée par **HPLC**, telles sont les recommandations de la pharmacopée européenne. Les chercheurs n'ont cessé de faire évoluer les procédés d'analyse pour optimiser la sélectivité, la reproductibilité, la précision et les limites de quantification et de détection des méthodes d'analyse pour une meilleure rentabilité. Ils ont alors eu recours à de nouvelles méthodes : **HPLC**, **RP HPLC**¹⁴, **HPLC/SM** [61], **électrophorèse capillaire**, **CCM**, **CCM-OP** [62] et **RP HPTLC** [63].

En outre, l'analyse quantitative des procyanidols se fait par des méthodes colorimétriques ou chromatographiques pour les monomères et les oligomères de faibles poids moléculaires, reste la difficulté de quantifier et de séparer les oligomères de poids moléculaires plus importants et des polyprocyanidols. [60]

Hensel et al (2015), en essayant de lever cette difficulté, ont opté pour une méthode d'extractions multiples afin de récupérer un maximum d'oligo-polymères, suivie d'une identification et purification par HPLC/SM ou en une partie par RMN C13 enfin une UHPLC pour la quantification de ces composés ayant un DP de 2 à 10 [64].

Il est à signaler que la nature des solvants d'extraction modifie remarquablement le taux des polyphénols d'un extrait à un autre c'est ce que J.M Velickovic et al (2012) ont pu constater

et ils l'ont expliqué par le fait que la polarité des solvants organiques a un rôle quant à la quantité de la fraction extraite [65].

Tableau III : Teneur en phénols dans différents extraits de fruit de *Crataegus oxyacantha* [65].

Extract	Total phenols content ^a	Anthocyan content ^b	Flavonoid content ^c
Ethanol extract	2.12±0.12	0.749±0.006	0.560±0.000
Ethanol-water extract (1:1)	19.32±0.49	1.118±0.006	0.556±0.023
Methanol extract	18.21±0.51	3.168±0.033	0.990±0.038
Methanol-water extract (1:1)	30.63 ±2.56	1.978±0.030	0.855±0.033
Water extract	24.89±0.67	0.320±0.064	0.766±0.047

Tableau IV : Quantification des polyphénols dans différents extraits de fleurs et feuilles de *Crataegus oxyacantha* par HPSS [66].

Solvent system	Chlorogenic acid, K ₁	Epicatechin, K ₂	Procyanidin B ₂ , K ₃	Procyanidin C ₁ , K ₄
1 n-Butanol-hexane-methanol-water (4:1:2:6) ^a	2.42	6.70	0.54	1.65
2 Ethyl acetate-methanol-water (4:1:5) ^b	0.63	1.54	3.30	1.46
3 Ethyl acetate-2-propanol-water (20:1:20) ^a	0.72	2.73	0.22	0.80
4 Ethylacetate-2-propanol-water (40:1:40) ^a	0.88	5.28	0.21	1.42
5 n-Butanol-ethanol-water (4:1:4) ^b	1.02	0.86	4.29	3.26
6 n-Butanol-ethanol-water (8:3:12) ^b	1.97	0.73	10.3	1.32
7 n-Butanol-ethyl acetate-water (1:14:15) ^b	1.30	0.32	3.41	4.34
8 n-Butanol-ethyl acetate-water (1:2:3) ^b	1.06	0.88	7.15	8.55
9 n-Butanol-ethyl acetate-water (1:4:5) ^b	8.80	3.47	-	-
10 n-Butanol-ethyl acetate-water (1:1:2) ^b	0.96	1.09	1.33	0.72
11 n-Butanol-ethyl acetate-water (3:2:5) ^b	5.70	1.18	9.14	12.7
12 n-Butanol-ethyl acetate-water (4:1:5) ^b	1.07	0.57	20.4	3.96

4-2- Autres composés :

- Sucres : le D-sorbitol a été mis en évidence dans cette espèce par R. Neu (1953) [52].
- Vitamines : la vitamine C s'avère être la vitamine la plus importante dans les baies d'aubépine, 5mg de vit C sont retrouvés dans 1g de baies. De ce fait les populations européennes les consomment surtout conservés en hiver [67].
- Acides triterpinique : trois acides triterpiniques pentacycliques figurent dans cette espèce : acide oléanique, acide crataegolique et l'acide ursolique. [53]
- Amines aromatiques : phényléthylamine en quantité importante, O-méthoxyphénéthylamine et tyramine [50].
- Acides aminés : amino-purines [50].
- Saponines. L'esculine est présente dans l'écorce de l'aubépine [68].
- Huiles essentielles : à l'état de traces [50].
- Ions : le lithium n'est retrouvé que dans les feuilles de cette plante contrairement au magnésium qui n'est présent que dans le fruit. Les chlorides sont présents en quantité importante surtout dans le fruit suivit de potassium en quantité modérément importante [69].

Tableau V : Teneur (mg/100g de matière première sèche) en ions dans des fruits et des feuilles séchés de *Crataegus oxyacantha* [69].

Plants	Anions*						Cations*					
	Fluoride	Chloride	Nitrite	Nitrate	Phosphate	Sulfate	Lithium	Sodium	Ammonium	Potassium	Magnesium	Calcium
<i>Crataegus oxyacantha</i> (fruit)	42.022	489.510	n.d.	n.d.	16.122	35.948	n.d.	9.552	7.558	71.795	2.912	1.888
<i>Crataegus oxyacantha</i> (leaves)	16.230	217.793	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.301	10.464	2.711	44.118	n.d.	2.301

- Métaux lourds : dans le fruit d'aubépine on retrouve du fer, zinc, cuivre et manganèse avec des quantités différentes. En effet, leurs concentrations varient avec la nature de l'extrait préparé [70].

Tableau VI : Teneur en métaux lourds (Fe, Zn, Cu, Mn) dans la plante entière et dans des extraits différents de fruit de *Crataegus oxyacantha* [70].

Species	Traditional name	Extract	Content, mg/kg			
			Fe	Zn	Cu	Mn
<i>Crataegus oxyacanth</i> L.	Hawthorn	Plant	172.16±3.44	50.80±1.02	9.97±0.19	16.02±0.30
		Water	29±0.58	5.60±0.11	3.26±0.06	2.70±0.05
		Ethanol	118±2.36	20.10±0.40	2.85±0.06	7.20±0.14
		Ethanol/water (1:1)	-	35.70±0.71	0.52±0.01	-

5- Profil pharmacologique :

5-1- Activités pharmacologiques:

5-1-1- Effet cardiotonique :

Les extraits standardisés à 22.2% de flavonoïdes sont indiqués principalement pour atténuer les symptômes, constatés dans l'IC, caractéristiques d'un système sympatho-adrénergique activé représentés par une tachycardie, hypertension et arythmie [71]. Pour approuver une telle indication, plusieurs études ont été conçues sur des comparaisons des résultats d'examen d'efforts, de l'évolution des symptômes subjectifs, de la fréquence d'éjection et le seuil anaérobie avant et après un traitement par des extraits d'aubépine.

Fatigue et dyspnée, symptômes spécifiques d'une IC, ne sont apparues qu'après une augmentation significative de la puissance d'un exercice à bicyclette après un traitement par l'extrait de baies fraîches de *Crataegus oxyacantha* (30 gouttes/jour) pendant 8 semaines. Ces résultats constituent un témoin d'une amélioration de l'état de l'insuffisance cardiaque de classe II. En outre, on a mené une autre étude clinique randomisée en double aveugle sur 48 patients souffrants d'une insuffisance cardiaque de classe II de NYHA et traités par l'extrait de *Crataegus* LI132 (voir extraits standards page 52) qui ont fait un examen d'effort avant et après le traitement. Les résultats obtenus indiquent également une amélioration de la capacité d'exercice de 28 watts, accompagnée d'une baisse significative de la pression sanguine systolique et de la fréquence cardiaque chez des patients du groupe traité. [72]. De même, une autre étude qui a recruté 4138 patients, avec la même classe d'IC, traités par un extrait WS 1442 (voir extraits standards page 52) ou un placebo pour faire un examen d'effort. Les résultats de tolérance de cet examen ainsi que la qualité de vie des patients et les symptômes liés à cette pathologie ont connu tous une nette amélioration chez les patients du groupe traité contrairement à l'autre groupe placebo [73].

Cependant une étude plus récente de 56 jours mais sur un échantillon de taille plus réduite (120 patients [60 traités, 60 placebo]) ,montre une insignifiance de la différence de la tolérance à l'exercice de marche pendant 6min, de la qualité de vie, des symptômes subjectifs, de la FEVG et du pic de consommation d'O₂ au début de l'étude et après 56 jours de traitement [74].

Pour atténuer avantageusement une situation de défaillance cardiaque, l'extrait *Crataegus* LI132, de même que pour d'autres substances médicamenteuses largement utilisées dans l'IC (adrénaline, digoxine, milrinone, amirinone), agit à différents niveaux de l'activité cardiaque. En premier lieu, la force de contraction du muscle cardiaque indique une augmentation incarnée en un effet inotrope positif meilleur que celui de l'amirinone mais moins important que celui de l'adrenaline, digoxine, et milrinone [75].

A l'exception de la digoxine, l'extrait d'aubépine et le reste des autres médicaments améliorent d'une part le débit coronarien permettant ainsi une bonne irrigation du tissu cardiaque et d'autre part la conduction auriculo-ventriculaire (AV) en réduisant le temps de celle-ci. Seul l'extrait LI132 a indiqué un prolongement de la période réfractaire effective qui confère une protection du myocarde. Des tracés de la période réfractaire effective avec l'effet

inotrope montrent que l'effet inotrope de l'aubépine est associé à un effet antiarythmique contrairement aux autres substances étudiées dans cette expérience (adrénaline, digoxine, milrinone, amirinone...). En tenant compte des résultats de l'effet inotrope, flux coronaire, conduction AV, l'aubépine porte à croire que son profil pharmacodynamique est proche de celui des inhibiteurs de la phosphodiesterase [75].

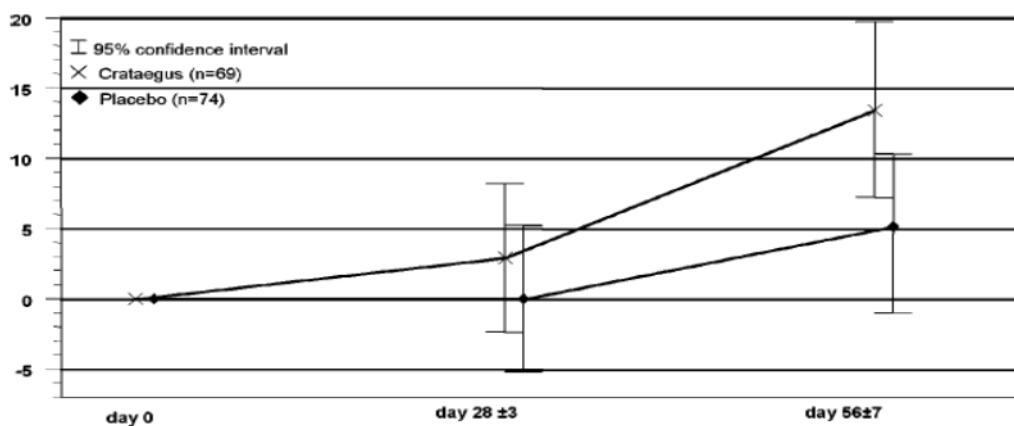


Figure 27 : Changement de tolérance d'exercice après 28 et 56 jours de traitement avec un extrait normalisé de baies fraîches de *Crataegus oxyacantha* L et *monogyna* Jacq. (Crataegisan®) et le placebo dans la population (n = 143). La différence entre les groupes était de 8,3 watts en faveur de l'extrait [72].

SPICE est la première étude internationale, randomisée, contrôlée contre un placebo, à double insu pour étudier l'influence d'un médicament à base d'aubépine (*Crataegus* extrait spécial WS 1442 à une dose de 900mg/jour) sur la mortalité des patients souffrant d'une insuffisance cardiaque congestive de stade II ou III de NYHA et sous médication cardioactive. Cette étude qui a duré 24 mois a choisis comme critère principal d'évaluation le temps pour lequel le premier évènement cardiaque (mort cardiaque, IDM, hospitalisation par progression de l'ICC) est apparu, la chose qui était plus ou moins retardée (au bout de 620 jours) chez le groupe traité par rapport au groupe placebo (après 606 jours). De même pour le taux d'évènements qui était relativement réduit dans le groupe traité (27.9% [groupe traité] 28.9% [placebo]). Or ces différences ne sont pas statistiquement significatives [76].

Secondairement à ces résultats on a constaté que seuls les patients ayant une FEVG entre 25% et 35% ont été épargnés significativement ($p=0.025$) d'une éventuelle mort cardiaque fortuite avec un traitement à long terme par l'extrait de *Crataegus*. L'équipe de cette étude a conclu que cette dernière constatation confirme l'effet antiarythmique et antifibrillatoire évoqué dans de préalables modèles animaux [76].

Dans une autre étude, à l'instar de l'étude SPICE, le taux de mortalités soudaines est significativement réduit chez des patients avec une FEVG entre 25% et 35%. Mais à l'opposition de SPICE, l'utilisation de *Crataegus* avait tendance à augmenter le risque d'hospitalisation et de mort cardiaque dues à la progression de l'IC surtout au début du traitement. Après 6 mois de traitement le *Crataegus* n'augmente plus ces évènements cardiaques mais ne les baisse pas non plus. Cette dernière constatation n'était pas

significative et l'équipe de chercheurs de cette étude n'ont pu établir un lien de causalité sûr pour pouvoir expliquer ce résultat vu que la taille d'échantillon était petite [77].

La tolérance à l'exercice d'effort et la limitation quant à l'apparition des symptômes liés à l'insuffisance cardiaque de classe III étaient meilleures avec des concentrations plus élevées de WS1442 (1800mg) qu'avec d'autres plus réduites (900mg) [78]. L'effet cardiotonique de *Crataegus oxyacantha* est alors dose dépendant.

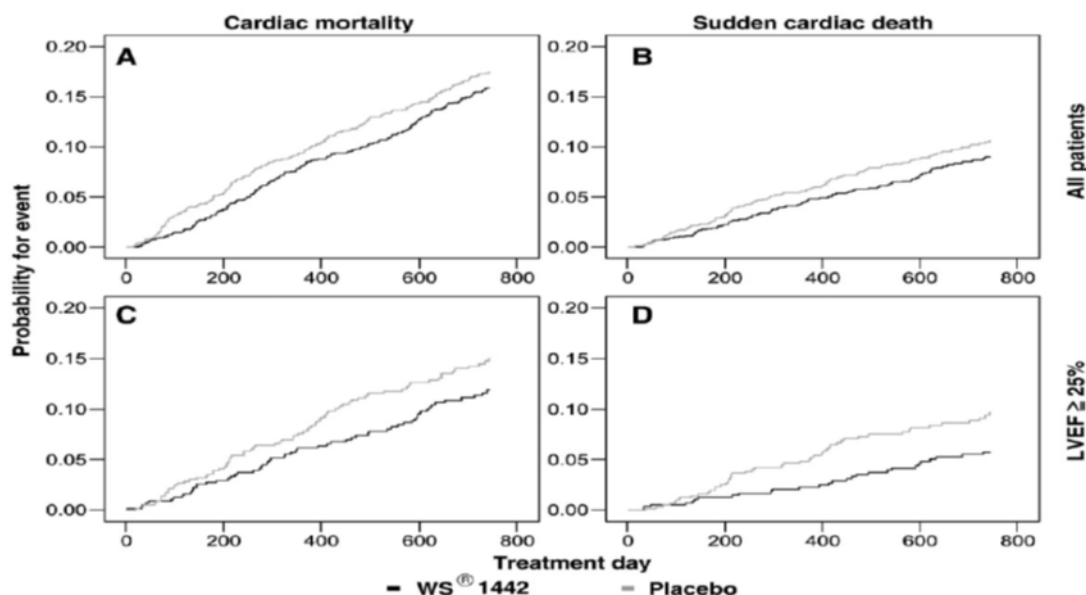


Figure 28 : Probabilité de mort cardiaque chez tous les patients ayant reçu un traitement ou un placebo (A) ou particulièrement chez des patients ayant une FEVG \geq 25% (C). La probabilité qu'une mort cardiaque soudaine survient chez tous les patients traités par l'extrait WS1442 ou par placebo (B) ou seulement chez ceux qui présentent un FEVG \geq 25% [76].

5-1-2- Effet anti arythmique :

Beaucoup d'études approuvent l'effet antiarythmique de *Crataegus oxyacantha* sur des spécimens d'animaux (rats, chiens, souris...) ayant reçu préalablement, à un épisode induit de courte durée d'ischémie, des perfusions de doses préventives d'extraits d'aubépine. Toutes ont fournies des résultats significatifs en faveur du groupe traité par l'aubépine. Dans une population de rats, pour révéler l'effet cardioprotecteur de l'aubépine, on leur a administré une dose préventive de 100mg d'extrait WS 1442 pendant 6 jours, chose qui les a protégés efficacement contre des arythmies consécutives à un épisode ischémique et les a épargnés d'une mort par occlusion coronaire [79].

Dans une étude à part, l'ischémie, chez des rats, était induite par l'administration d'une dose toxique de digoxine. Le résultat était encore une fois en faveur du *Crataegus*. L'effet antiarythmique de l'aubépine est bénéfique dans le traitement symptomatique des complications dues à une éventuelle intoxication par la digoxine chez l'homme [80].

Le mécanisme d'action anti arythmique de *Crataegus oxyacantha* reste encore incertain même si plusieurs études ont pu fournir quelques informations sur ceci. En plus de

l'augmentation de la période réfractaire effective citée plus haut, le LI132 à une dose de 10mg/L a contrecarre la récupération du V max suite à un retard dans la récupération des canaux sodiques inactivés, c'est le cas de tous les anti-arythmiques de classe I. En outre, la durée du potentiel d'action est également prolongée indiquant cette fois ci une similitude avec le mécanisme d'action des anti-arythmiques de classe III [81].

Cette activité a été estimée in vitro à l'aide d'une méthode de dosage sur des cardiomyocytes. L'extrait éthanolique de *Crataegus oxyacantha* a été comparé à d'autres médicaments cardio-actifs connus (ouabaine, épinéphrine, milrinone et propranolol). L'extrait de *Crataegus oxyacantha* semblait être capable d'induire une rythmicité chez les cardiomyocytes quiescents et a montré un potentiel antiarythmique avec un effet chronotrope négatif [84].

5-1-3- Effet antihypertenseur:

La pression artérielle diastolique et systolique ont baissé d'une manière significative après un traitement par l'extrait de *Crataegus oxyacantha* durant 10 jours consécutifs. Sauf que 14 jours après l'arrêt du traitement, la pression artérielle est redevenue à son profil initial donc élevée.

Abdulghani et al (1987) ont mené une étude pour prouver que l'action hypotensive de *Crataegus laevigata* n'est pas conséquemment due à une liaison aux récepteurs adrénergiques, muscariniques ou histaminiques. En outre l'absence d'une survenue d'une bradycardie chez la population de rats anesthésiés laisse à déduire que l'effet hypotenseur découle d'une vasodilatation des vaisseaux sanguins causée par l'administration d'extrait d'aubépine [83].

En 1994 une autre étude tente de décrire le mécanisme d'action hypotensif de *Crataegus oxyacantha* et conclue par suggérer ce model : l'extrait de *Crataegus* stimule les récepteurs membranaires adrenergiques des cellules du muscle vasculaire en tant qu'un premier messenger. L'adénylate cyclase est ensuite activée via la protéine G pour donner naissance à un second messenger AMPc qui à son tour active une protéine kinase pour phosphoryler les canaux potassiques par des ions intracellulaires Ca²⁺. L'afflux potassique conduit à une hyperpolarisation et par conséquent une vasodilatation responsable de l'hypotension [84].

5-1- 4- Effet hypolipémiant :

Les baies de *Crataegus oxyacantha* font preuve d'une baisse significative du cholestérol, triglycérides, LDL et VLDL avec une augmentation du taux de HDL sur des populations d'animaux. En revanche l'action hypolipémiante, dans des études randomisées en double aveugle, des fleurs et des feuilles est plus réduite avec une diminution moins pertinente du taux des LDL chez des patients sous statinothérapie [16].

Pour optimiser l'effet hypolipémiant, on s'est intéressé à la synergie des extraits de *Crataegus oxyacantha* et *Mangifera indica* sur un modèle animal par voie orale. Par leur

action conjuguée, ils ont baissé le taux des lipides et limiter leur accumulation dans le foie et l'aorte [86].

Les baies de *Crataegus oxyacantha* agissent efficacement, d'une part, sur la synthèse endogène du cholestérol en la bloquant et sur son apport exogène en contrecarrant l'action de l'enzyme cholestérol- acyltransférase et inhibant ainsi son absorption intestinale. D'autre part sur son excrétion par augmentation de la libération des sels biliaires régit par une stimulation de l'activité hépatique de la 7 α hydroxylase [87].

Pour déceler le mécanisme d'action hypolipémiant on a injecté le I125 LDL chez des rats sous régime athérogénique et traité par l'aubépine. La consommation des baies d'aubépine a augmenté l'activité des récepteurs hépatiques de LDL, les molécules radioactives injectées se sont fixées sur ces récepteurs et l'afflux du cholestérol dans le foie demeure plus important. Pour pallier à l'accumulation du cholestérol dans le foie, sa synthèse endogène hépatique régresse et l'excrétion d'acides biliaires s'accroît pour accélérer sa dégradation. Les différents composants présents dans la baie agissent ensemble pour assurer l'effet hypolipémiant [88].

Une étude comparative de l'effet hypocholestérolémiant, chez des larves de poissons zebrafish, entre des extraits de fleurs et feuilles et des extraits de baies de *Crataegus laevigata* a mené à des résultats en faveur de l'extrait des fleurs et feuilles qui ont réduit considérablement le taux de cholestérol intravasculaire traduit par une baisse de fluorescence en présence du fluophore BOD-CH suite à leur richesse en procyanidines contrairement aux baies qui elles, en sont appauvries [89].

5-1-5- Effet antioxydant :

Le potentiel antioxydant de *Crataegus oxyacantha* a été mesuré in vitro, par D.A. Kostic et al, par un dosage de DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) ou un dosage de l'activité ABTS (2,20-azino-bis (3-éthylbenzthiazoline-6-sulfonic acid)) et le résultat obtenu est exprimé en équivalent de Trolox : un puissant antioxydant [90].

Les flavonoïdes présents en quantité importante dans le *Crataegus oxyacantha* sont responsables de l'effet antioxydant ; en luttant contre les processus oxydatifs et en éliminant efficacement les radicaux libres type O₂⁻. Ils améliorent également la biosynthèse des enzymes antioxydantes telles que la GSH [91].

Les flavonoïdes inactivent et stabilisent les radicaux libres grâce à leur groupement hydroxyle (C3-OH) fortement réactif. Ils sont également capables de chélater les ions métalliques qui peuvent renforcer ces effets délétères par la production des radicaux hydroxyles (OH \cdot) [48].

Pour évaluer la fonction mitochondriale lors d'un IDM induit chez des rats, après un prétraitement par voie orale de 30 jours par 150-200 g d'extrait alcoolique de *Crataegus oxyacantha*, on a analysé les cœurs de rats microscopiquement, électroniquement et biochimiquement. Les résultats ont montré que l'extrait d'aubépine maintient le rôle antioxydant des mitochondries, empêche les dommages peroxydatifs lipidiques des membranes mitochondriales et diminue le taux d'enzymes du cycle de Krebs [92].

5-1-6- Effet anti inflammatoire :

L'injection de carraghénane dans la patte d'un rat déclenche une réaction inflammatoire de deux phases ; la première étant médiée principalement par une libération de substances vasoactives qui sont des métabolites de l'acide arachidonique (histamine, bradykinine, prostaglandine...). Quant à la deuxième phase repose principalement sur l'infiltration des neutrophiles responsables d'une production accrue d'espèces libres dans le site d'inflammation. Avec poursuite de la production des métabolites arachidoniques [93].

La baie de *Crataegus oxyacantha* dans l'étude de V.M. Tadic et al (2008) a réduit remarquablement l'œdème de patte indiquant logiquement une baisse du profil inflammatoire. Le résultat était significativement proche de celui de l'indométacine.

Un ensemble de composés chimiques présents dans les baies confère à cette espèce son effet anti inflammatoire :

Les flavonoïdes agissent doublement par empêchement de l'infiltration des neutrophiles et par élimination des espaces libres pouvant être présents dans le tissu endommagé [90].

Par extension à l'étude faite sur l'hyperoside de *Crataegus pinnatifida* on a inclus l'inhibition contrôlée de la COX2 et l'INOS causée par la présence d'hyperoside au mécanisme anti inflammatoire [93].

De même, la quercitine inhibe l'expression des enzymes COX2 et INOS dans les macrophages stimulés [93].

5-1-7- Effet antiathérogène :

Pour prévenir une athérosclérose, l'aubépine agit doublement : d'une part par l'empêchement de l'oxydation athérogénique du LDL par son action antioxydante ainsi qu'en baissant le taux de LDL par son action hypolipémiante ; et d'autre part en réduisant le taux d'élastase neutrophile responsable des complications thrombotiques dans l'athérosclérose [94].

L'aubépine et l'hamamellis avec leurs propriétés antioxydante, hypolipimiante et anti inflammatoire agissent en synergie pour lutter contre l'athérosclérose : facteur de risque cardiovasculaire, et révéler ainsi un résultat plus efficace [95].

Le taux d'ICAM et de E sélectine ont significativement baissé après 12 semaines d'exercice aérobie et une consommation journalière d'extrait alcoolique de *Crataegus oxyacantha* chez des patients ayant une angine de poitrine stable [96].

5-1-8- Effet anxiolytique :

Hanus et al (2004) ont mené une étude randomisée en double aveugle durant 3 mois de traitement d'une combinaison d'extraits de *Crataegus oxyacantha* et *Eschscholtzia californica* avec du magnésium. Elle a présenté un effet sédatif sur une population de 264 patients adultes, d'une prédominance féminine, ayant des troubles psychotiques de type anxiété généralisée modérée d'un score d'Hamilton entre 18-28 associés à des troubles

somatiques. Les scores totaux et somatiques de l'échelle d'Hamilton, l'autoévaluation du patient, le nombre et pourcentage des sujets réactifs et l'impression clinique des médecins intégrés dans l'étude étaient tous en faveur du groupe traité indiquant ainsi son efficacité vis-à-vis de cette pathologie, ces améliorations ont atteint même le groupe placebo mais elles sont restées tout de même moins pertinentes que le traitement [97].

En 2014, Riban a utilisé l'actinométrie comme méthode pour détecter des troubles de sommeil. L'effet hypnotique s'est révélé positif sur des rats auxquels on a administré l'extrait de *Crataegus oxyacantha* [98].

5-1-9- Effet antiulcéreux :

L'éthanol est un agent ulcérogène par excellence agissant topiquement pour détruire la barrière du mucus et rendre la muqueuse gastrique exposée à des attaques acides pouvant provoquer une nécrose. Les lésions ulcérogènes sont médiées par la présence des radicaux libres dans la zone en question.

Le *Crataegus oxyacantha* intervient à ce stade par ses effets antioxydant et anti-inflammatoire pour exercer un effet gastro-protecteur chez des rats ayant un ulcère induit par l'éthanol. L'ensemble des flavonoïdes des baies de cette espèce sont les premiers responsables de cette protection gastrique.

Les procyanidines présents majoritairement dans les extraits hydroalcooliques des fleurs et feuilles de *Crataegus oxyacantha* peuvent participer également dans la lutte contre l'ulcère gastrique par la stimulation des cellules endothéliales pour sécréter d'avantage des molécules NO qui maintiennent le flux sanguin gastrique et inhibent l'activation des leucocytes pouvant libérer des radicaux libres aggravant la situation. Par ce même mécanisme l'acide chlorogénique et les radicaux O-semiquinone dont il est responsable de la formation assurent une biodisponibilité du NO au niveau gastrique par balayage du NO₂ [89].

5-1-10- Effet anti infectieux :

In vitro, l'espèce *Crataegus oxyacantha* a révélé une activité bactéricide modérée vis-à-vis certaines bactéries Gram+ : *Micrococcus flavus*, et *Lysteria monocytogenes* et d'autre Gram - : *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Salmonella abony*. Les flavonoïdes sont responsables dans une grande partie, de cet effet antibactérien grâce à leurs groupements hydroxyyles du cycle B qui présentent autant de sélectivité vis-à-vis des bactéries gram + que leur nombre est important. Les flavones apéginines et vitéxines sont actifs sur les Gram - [89].

L'aubépine est aussi active sur des souches *Ureaplasma urealyticum*, présentes dans les infections urinaires, par les flavonoïdes qu'elle contient, l'effet étant encore meilleur avec des extraits de flavonoïdes purs [99].

L'effet antibactérien de cette espèce peut lui donner l'avantage d'être associée à des antibiotiques pour s'opposer aux résistances.

Tableau VII : Action antimicrobienne des baies de *Crataegus oxyacantha* sur différentes espèces bactériennes et fongiques [89].

microorganism	hawthorn berries ethanol extract (at concentration of 10 mg/ml DMSO, 50 μ L per disk)		MIC (μ g/mL)	MBC (μ g/mL)	streptomycin sulfas (10 mm)		nystatin
<i>Escherichia coli</i>	11		119	187	22	nt ^a	
<i>Salmonella typhimurium</i>	na ^b		nt	nt	25	nt	
<i>Staphylococcus aureus</i>	8		151	187	30	nt	
<i>Enterococcus faecalis</i>	na		nt	nt	20	nt	
<i>Streptococcus epidermidis</i>	12		151	187	23	nt	
<i>Bacillus subtilis</i>	23		119	187	37	nt	
<i>Micrococcus luteus</i>	15		119	187	28	nt	
<i>Micrococcus flavus</i>	20		151	187	25	nt	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13		151	187	22	nt	
<i>Pseudomonas talaasii</i>	na		nt	nt	15	nt	
<i>Proteus mirabilis</i>	na		nt	nt	22	nt	
<i>Sarcina lutea</i>	na		nt	nt	8	nt	
<i>Lysteria monocytogenes</i>	17		151	187	28	nt	
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	na		nt	nt	20	nt	
<i>Candida albicans</i>	11		119	187	nd	20	

5-1-11- Effet cytotoxique :

Les proanthocyanidols trimères C1 et dimères B2 ont révélé une activité cytotoxique prouvée sur des cultures de lignées humaines de cancer pulmonaire et colorectal dans une étude de H. Kolodziej et al en 1995 [100].

Dans une étude plus récente (2014), l'aubépine, par sa composition riche en composés polyphénoliques, exerce une cytotoxicité dose dépendante et plus accentuée avec des temps d'exposition plus prolongés sur des cellules d'un carcinome laryngé [101].

5-1-12- Effet anti hémorroïdaire :

Pour vérifier l'usage systémique de *Crataegus oxyacantha* dans les hémorroïdes comme suggère la médecine traditionnelle turque, Mahir Gulec et al ont fait un dosage des anions et cations contenus dans le fruit et les feuilles de l'espèce par chromatographie ionique. Seuls les anions et à des concentrations plus ou moins élevées présentent un effet vasoconstricteur responsable de la réduction du gonflement et du soulagement des démangeaisons et des inconforts en resserrant les vaisseaux sanguins. En dépit de la concentration importante d'anions, l'aubépine ne peut pratiquer son action anti-hémorroïdaire par voie systématique en raison de l'homéostasie qui entrave l'effet vasoconstricteur par diminution de la concentration sanguine de ces anions [71].

5-1-13- Pouvoir de précipiter les protéines:

In vitro on a démontré que le *Crataegus oxyacantha* est capable de sédimenter et précipiter la molécule d'hémoglobine grâce à ses composants procyanidiques. La précipitation est d'autant meilleure que la taille de la molécule de procyanidols est grande [102].

5-2- Pharmacocinétique :

En dépit des études initiales sur les animaux avec des procyanidines radiomarquées, seules quelques études pharmacocinétiques ont été réalisées et, par conséquent, le métabolisme et l'élimination des composés dérivés de l'aubépine restent largement inconnus.

Ammon et Händel (1981) ont rapporté des expériences de Laparra et al. (1977) avec des oligomères de procyanidines marqués au C14. Après administration orale de ces substances, elles ont été résorbées et la radioactivité maximale a été mesurée après 45 minutes dans le sang de la souris. La demi-vie était de 5 heures.

Chang et al. (2005) ont étudié la pharmacocinétique de (-) l'épicatéchine, l'acide chlorogénique, l'hyperoside et l'isoquercitrine chez des rats mâles. L'extrait d'aubépine ou les composés purs ont été administrés par voie orale et intraveineuse.

Après l'injection IV d'extrait d'aubépine, une concentration plasmatique plus élevée de médicament, un AUC(0-∞) plus important, une demi-vie d'élimination terminale plus longue, un volume de distribution plus petit et une excrétion urinaire supérieure de chaque composé ont été constatés par rapport aux mêmes paramètres mesurés après injection des composés purs.

Après l'administration orale d'extrait d'aubépine ou de composés purs, seule l'épicatéchine a été absorbée et la pharmacocinétique des composés n'était pas significativement différente entre les 2 formulations. Quant à l'administration par voie IV, Chang et al ont trouvé une différence significative entre la pharmacocinétique des composés des deux formulations. Ils ont suggéré alors que cette différence peut être attribuable à l'existence d'autres composants co-présents dans l'extrait d'aubépine (ce qui peut être présent dans le corps après IV. mais pas avec l'administration par voie orale).

Liang et al. (2007) ont évalué la biodisponibilité orale de la vitexine rhamnoside à l'aide d'une combinaison de techniques chromatographiques et spectroscopiques de masse. La biodisponibilité était seulement de 3,57% indiquant soit une mauvaise absorption, soit un métabolisme intensif de premier passage [103].

5-3- Effets indésirables :

A faibles doses aucun effet indésirable n'est à noter. A des doses plus élevées il y a un risque d'hypotension ou de sédation [42].

L'OMS n'a reçu, officiellement, que 18 rapports concernant les effets indésirables de *Crataegus oxyacantha* [104].

- Etourdissements (n=6)
- Nausées (n=5)
- Hémorragies gastro-intestinales (n=2)
- Insuffisance de circulation (n=2)
- Eruption cutanée érythémateuse (n=2)

-Chute (n=2)

D'autres effets secondaires légers à modérés ont été signalés avec une sévérité moindre que les effets déclarés auprès de l'OMS [104].

-Vertiges.

-Troubles gastro-intestinaux (nausées et douleurs).

-Migraine et maux de tête.

-Palpitations.

5-4- Contre-indications :

L'aubépine ne doit pas être utilisée chez des enfants de moins de 2 ans [104].

5-5- Grossesse et allaitement :

Le *Crataegus oxyacantha* est, préférentiellement, à éviter pendant la période de grossesse suite à la réduction de la tonalité et la motilité de l'utérus dont il est responsable [104].

Le risque d'usage de *Crataegus oxyacantha* chez une femme allaitante n'a fait l'objet d'aucune étude appropriée.

5-6- Interactions médicamenteuses :

Les patients atteints de maladies cardiovasculaires ou ceux qui utilisent des médicaments cardiovasculaires devraient informer leurs médecins traitants concernant leur consommation de préparations d'aubépine.

- Avec les bêta-bloquants :

L'utilisation d'aubépine avec des β -bloquants peut entraîner une légère augmentation de la tension artérielle chez les patients hypertendus [104].

- Avec la digoxine :

Etant donné l'effet cardiotonique de l'aubépine, son co-administration avec la digoxine est considérée comme interaction bénéfique pour procurer un effet meilleur avec réduction de la dose de digoxine et de même pour ses effets indésirables [105].

- Avec l'aspirine :

En 1994 une étude a montré qu'une augmentation du taux de thromboxane suite à la stimulation de sa synthèse était directement liée à une utilisation de *Crataegus oxyacantha*. Dans ce cas, la possibilité qu'une hémorragie survienne suite à une co-utilisation de cette espèce avec un traitement antiagrégant plaquettaire ne peut être exclue [106].

Une étude plus récente démontre qu'à des doses recommandées pour l'insuffisance cardiaque *Crataegus laevigata* n'a montré aucune synergie d'effet avec l'aspirine vue qu'elle

n'a pas intervenu ni dans la synthèse de thromboxane ni dans le phénomène d'agrégation plaquettaire [107].

- **Avec la doxorubicine :**

C'est un médicament anticancéreux à utilisation limitée vu la cardio-toxicité cumulative dont il est responsable. Par son effet cardioprotecteur, l'aubépine contrecarre cette toxicité et rend l'utilisation de la doxorubicine chez les patients cancéreux plus sécurisée [103].

L'interaction drogue- médicament est donc bénéfique dans ce cas.

- **Avec l'hydrochlorothiazide :**

L'un des diurétiques thiazidiques les plus utilisés chez des patients ayant des troubles cardiovasculaires, l'hydrochlorothiazide présente moins d'effets secondaires s'il est associé avec le *Crataegus laevigata* [103].

6- Toxicité :

6-1- Toxicité aigüe :

Crataegus oxyacantha apporte son effet bénéfique à l'homme en toute innocuité et sécurité s'il est administré aux doses recommandées. En revanche, si les doses sont extrêmement élevées allant jusqu'à 6g/Kg ou plus [108] une toxicité aigüe s'installe accompagnée d'un ensemble de complications cardiaques et respiratoires se traduisant par une bradycardie et une dépression respiratoire pouvant être aussi gravissimes qu'un arrêt cardiaque [42].

6-2- Toxicité chronique :

L'absence d'accumulation de *Crataegus oxyacantha* dans l'organisme humain n'annule pas une toxicité chronique possible [109]. Des études plus récentes révèlent une cytotoxicité et une génotoxicité qui incitent à une utilisation plus attentive de cette espèce.

6-2-1- Cytotoxicité :

Aucun effet cytotoxique n'est apparu suite à l'administration de 50, 100 et 200 mg/Kg du poids corporel d'extrait de fruit de *Crataegus oxyacantha* chez des souris par voie orale [110].

A la différence de ces résultats, l'étude de Mozzeo et al (2017) a montré un potentiel cytotoxique de *Crataegus oxyacantha* en étudiant d'abord la viabilité des cellules humaines type PBL et HepG2 vis-à-vis de l'extrait du fruit. La coloration bleue des cellules mortes par le bleu de trypane commence à s'intensifier à partir de 100 µg/ml avec les PBL indiquant la viabilité de 80% de cellules. Avec les cellules HepG2 la mort cellulaire ne s'est significativement déclenchée qu'à partir de 250µg/ml [111].

De même un composé chimique appelé MTT est mis en disposition pour que les cellules humaines de culture le métabolisent, par métabolisme mitochondrial, en formazan. C'est une réaction de réduction qui met en jeu des molécules NADH fournies par les mitochondries ; ainsi une cellule capable de mettre en évidence cette réaction est certainement métaboliquement viable. L'extrait de fruit d'aubépine entrave la métabolisation du MTT par son effet cytotoxique [111].

6-2-2- Génotoxicité :

En vue d'évaluer la génotoxicité de l'espèce, un test in vivo est mené sur des souris traitées pendant une semaine, par voie orale, par un extrait de fruit de *Crataegus oxyacantha* à des doses croissantes de 50, 100 et 200 mg/Kg du poids corporel. Ainsi des érythrocytes demeurent polychromatiques et micronucléés avec les trois doses d'essai sans relation dose dépendante. En revanche les leucocytes et les cellules de la moelle osseuse n'ont subi aucun dommage significatif d'ADN [111].

Récemment un autre test in vitro (Cometassay) confirme les résultats du premier sur des cellules humaines type PBL et HepG2 traitées par les doses suivantes d'extrait de fruit de *Crataegus oxyacantha* : 2.5, 5, 10, 100, 250, 500 µg/ml. Les dommages d'ADN rencontrés dans cette étude sont classés en 4 classes différentes de gravité croissante.

C'est à des concentrations ≥ 5 $\mu\text{g/ml}$ que le nombre des cellules à ADN endommagé commence à augmenter avec un degré de dommages de la classe 1 pour une grande partie de cellules atteintes. Quant aux concentrations plus élevées de 10 et 50 $\mu\text{g/ml}$, les dommages se voient plus graves classés ainsi dans la classe 2 [111].

Tableau VIII: Evaluation de la génotoxicité par quantification des monocytes humains endommagés après traitement par des concentrations différentes d'extrait de fruit de *Crataegus oxyacantha* par Cometassay [111].

Treatments	Total ¹	Comet class			
		0	1	2	3
Control	7.50 ± 1.04	92.50 ± 1.04	6.83 ± 0.40	0.83 ± 0.98	0.00 ± 0.00
2.5 $\mu\text{g/ml}$	11.50 ± 2.51	88.50 ± 2.51*	10.67 ± 2.94*	0.83 ± 0.75	0.00 ± 0.00
5.0 $\mu\text{g/ml}$	16.50 ± 2.07*	83.50 ± 2.07*	15.17 ± 1.47*	1.16 ± 0.75	0.16 ± 0.40
10 $\mu\text{g/ml}$	42.33 ± 2.87*	57.67 ± 2.87*	13.83 ± 1.16*	25.50 ± 1.64*	3.00 ± 2.96*
50 $\mu\text{g/ml}$	52.17 ± 2.40*	47.83 ± 2.40*	22.50 ± 2.81*	26.50 ± 1.22*	3.16 ± 0.98*
100 $\mu\text{g/ml}$	64.00 ± 6.81*	32.67 ± 2.25*	51.17 ± 1.72*	14.00 ± 0.63*	2.16 ± 0.98
MMS 75 μM (Positive control)	64.17 ± 0.75*	35.83 ± 0.75*	51.50 ± 0.83*	12.17 ± 0.75*	0.83 ± 0.40

Total= classe1+2+3 * : la différence est significative.

Tableau IX: Evaluation de la génotoxicité par quantification des cellules HepG2 endommagées après traitement par des concentrations différentes d'extrait de fruit de *Crataegus oxyacantha* par Cometassay [111].

Treatments	Total ¹	Comet class			
		0	1	2	3
Control	10.67 ± 0.57	89.33 ± 0.57	10.00 ± 1.00	0.66 ± 0.57	0.00 ± 0.00
2.5 $\mu\text{g/ml}$	12.67 ± 0.57	87.33 ± 0.57	11.33 ± 0.57	1.33 ± 0.57	0.00 ± 0.00
5.0 $\mu\text{g/ml}$	18.33 ± 0.57*	81.67 ± 0.57	17.67 ± 0.57	0.66 ± 0.57	0.00 ± 0.00
10 $\mu\text{g/ml}$	39.33 ± 1.15*	60.67 ± 1.15*	13.33 ± 1.52	25.33 ± 1.52*	0.66 ± 0.57
50 $\mu\text{g/ml}$	54.67 ± 0.57*	45.33 ± 0.57*	23.00 ± 2.00*	28.33 ± 1.52*	3.33 ± 0.57*
100 $\mu\text{g/ml}$	68.33 ± 0.57*	31.67 ± 0.57*	48.33 ± 1.15*	16.33 ± 1.15*	3.66 ± 0.57*
MMS 75 μM (Positive control)	65.00 ± 1.00*	35.00 ± 1.00*	52.33 ± 0.57*	11.67 ± 0.57*	1.00 ± 0.00

Total= classe1+2+3 * : la différence est significative.

Les valeurs de score dans ces deux figures sont obtenues en multipliant le nombre de nucléotides apparues dans chaque classe endommagée par le numéro de cette classe.

6-2-3- Mutagénèse :

Contrairement aux autres effets toxiques, l'effet mutagène qui s'est révélé avec toutes les concentrations d'essai de *Crataegus oxyacantha*, n'est sûrement pas dû à un composé contenu dans le fruit d'aubépine mais à un de ses métabolites, tels sont les résultats de l'étude de Mozzeo et al (2017).

Pour arriver à une telle affirmation, ils ont mené un dosage mutagénique sur deux types de souches de *Salmonella typhimurium* (TA98 et TA100) incubées avec un mélange activateur du métabolisme (S9), simultanément, un autre groupe était incubé en absence de ce mélange.

Avec l'ajout de l'extrait alcoolique de *Crataegus oxyacantha* à des concentrations différentes et croissantes dans chaque sous-groupe, le métabolite mutagène n'apparaît que dans des souches incubées précédemment avec le S9. Les résultats de mutagénicité sont détaillés dans la figure suivante :

Tableau X: Évaluation de la mutagénicité des extraits de *Crataegus oxyacantha* dans les souches de *Salmonella typhimurium* TA98 et TA100 avec (+ S9) et sans (-S9) activation métabolique [111].

Treatments (µg/mL)	Number of revertants (Mean ± SD)/plate			
	TA 98		TA 100	
	-S9	+S9	-S9	+S9
0 ¹	23.00 ± 3.94	22.00 ± 2.00	100.20 ± 9.88	110.50 ± 17.20
2.5	28.00 ± 1.41	1810.67 ± 327.96 ^d	102.33 ± 3.06	104.67 ± 12.01
5.0	26.67 ± 6.43	3238.00 ± 557.20 ^d	108.67 ± 17.67	107.00 ± 3.00
	28.33 ± 2.08	584.50 ± 188.80 ^d	98.33 ± 13.01	105.67 ± 10.50
100.0	24.33 ± 5.03	1801.00 ± 74.95 ^d	119.00 ± 4.36	99.00 ± 11.79
250.0	27.00 ± 2.65	3574.00 ± 183.85 ^d	104.00 ± 4.00	107.67 ± 8.33
500.0	25.00 ± 5.20	3402.67 ± 165.71 ^d	116.00 ± 11.27	107.00 ± 3.61

6-2-4- Effet clastogène et/ou aneugène :

Le fruit de *Crataegus oxyacantha* provoque aussi un effet clastogène et/ou aneugène à des concentrations allant de 10µg/ml ou plus [111].

7- Culture et production à l'échelle mondiale :

7-1- Culture :

Les espèces du genre *Crataegus* sont cultivées à des fins ornementales, commerciales et médicales, entre autres *Crataegus laevigata* est la principale espèce pour la production des drogues [112].

La plupart des aubépines cultivées à des fins commerciales proviennent du Royaume-Uni et d'autres pays comme l'Albanie, la Bulgarie, la Roumanie, l'ex-Yougoslavie et la Pologne [113].

7-2- Récolte :

Les branches florales sont recueillies au printemps car toutes ses parties (feuilles, branches, épines, fleurs) peuvent être utilisées pour la teinture fraîche. Mais pour un éventuel séchage, les tiges et les épines sont à jeter. Les baies sont mieux récoltées à l'automne quand elles sont complètement mûres, les fleurs et les feuilles sont récoltées au moment de la floraison complète [112].

7-3- Séchage :

Fleurs, feuilles et fruits sont séchés à mi ombre et dans un endroit sec [112].

7-4- Extraits standards :

Au milieu des années 90 la phytothérapie a connu une véritable révolution suite à l'innovation des extraits standardisés de plantes fraîches. Ces extraits apportent un effet thérapeutique optimal en toute innocuité et sécurité. Les plantes rigoureusement sélectionnées sont broyées à froid (-90°) et leurs molécules actives sont ensuite récupérées par multi-extraction de type Lixiviation par un solvant hydroalcoolique. L'extrait est enfin préservé et standardisé dans une solution glycinée sans sucre et sans alcool [114].

L'aubépine en présente deux, dont l'un est riche en procyanidols et l'autre en flavonoïdes :

- WS[®] 1442 :

Cet extrait est connu sous les initiales WS 1442 tirés du terme allemand « Weissdorn-Spezialextrakt » signifiant extrait spécial d'aubépine.

De cet extrait d'aubépine découlent différentes concentrations. En Suisse, on utilise l'extrait d'aubépine WS 1442 450. Il présente la composition suivante: 450 mg *Crataegi folii cum flores extractum ethanolicum siccum*, standardisé à 78 ou 90,6 mg procyanidines oligomères [115].

- LI[®] 132 :

L'extrait d'aubépine LI 132 se présente sous diverses concentrations. Notamment le LI 132 300 mg, en Suisse, il est disponible dans le commerce et est composé de: 300 mg *Crataegi folii cum flores extractum methanolicum siccum* avec au moins 18 mg de flavonoïdes [115].

7-5- Teintures alcooliques:

Les teintures trouvent largement leur utilisation en homéopathie. Elles sont hypotensives, antispasmodiques ou hypnotiques. Elles sont utilisées surtout en homéopathie [109].

8- Emplois :

8-1- Produits naturels :

- Miel :

Il est de couleur ambrée et de consistance légèrement crémeuse ayant une saveur agréable et douce à la dégustation.

Recommandé en tant que calmant, tonique du cœur, antispasmodique, apaisant dans les états de stress ou de nervosisme. Il est également bénéfique chez les artérioscléreux, dyspeptiques et les femmes présentant des troubles de la ménopause [116].



Figure 29: Miel de *Crataegus oxyacantha* [116].

- Pollen :



Figure 30 : Pollen cru d'aubépine [117].

Il est connu par sa richesse en fer, en vitamines (B6-B9-C) mais surtout par sa forte teneur en protéines végétales [118].

- Tisanes commercialisées :

Les sommités fleuries séchées selon les recommandations de la pharmacopée confèrent à la population toute entière un accès aux bienfaits de la plante surtout ses effets sédatifs et hypnotiques.

Préconisées 2 à 3 fois par jour sous forme d'infusion, utilisées préférentiellement entre les repas.



Figure 31: Tisanes de sommités fleuries de *Crataegus oxyacantha* [119].

Les baies séchées sont préconisées principalement pour leur effet hypolipémiant.



Figure 32: Baies entières séchées [120].



Figure 33: Baies découpées séchées [120].

8-2- Préparations galéniques à base d'extrait d'aubépine :

Elles se présentent sous différentes formes solides et liquides (gélules, comprimés, solutions buvables...)



Figure 34 : Préparations commercialisées à base d'aubépine [121].

Ces compléments alimentaires contiennent des extraits de nature différente de fleurs, feuilles ou baies à des concentrations variables, ce qui est à l'origine de la diversité d'indication.

8-3- Médicaments :

- **Crataegutt®** : Comprimés pelliculés à base d'extrait standardisé (à 1.9% d'oligomères de procyanidines) d'aubépine WS1442 largement commercialisé en Europe et surtout en Allemagne. Disponibles en 3 dosages différents : 450mg (novo), 600mg et 80mg. Il régule l'élasticité des vaisseaux sanguins et renforce la force de contraction cardiaque pour augmenter ainsi le taux d'oxygénation cardiaque et corporelle, de ce fait, tout comme les drogues naturelles de cette plante, ce médicament est indiqué dans l'insuffisance cardiaque de classe I ou II de NYHA. Il est capable également d'atténuer les symptômes liés à l'IC.



Figure 35 : Différents dosages disponibles du médicament Crataegutt® [122] [123] [124].

- **Cardiocalm®** : Comprimés pelliculés dosés à 100mg d'extrait sec d'aubépine, commercialisés en Europe et indiqués contre les palpitations, les troubles légers de sommeil ou comme traitement symptomatique de nervosité.



Figure 36 : Cardiocalm® médicament à base d'aubépine [125].

- **Euphytose®**: C'est un médicament sous forme de comprimés enrobés. Il est à base de d'aubépine utilisé pour combattre les troubles légers de sommeil et d'anxiété chez les adultes et les enfants. Il est préconisé d'utiliser la posologie suivante :

*Chez l'adulte:

· Traitement symptomatique des troubles anxieux mineurs: 1 à 2 comprimés par prise, 3 fois par jour.

· Traitement symptomatique des troubles mineurs du sommeil: 1 comprimé au repas du soir et un comprimé au coucher.

*Chez l'enfant de plus de 6 ans:

· Traitement symptomatique des troubles anxieux mineurs: 1 comprimé par prise, 3 fois par jour.

· Traitement symptomatique des troubles mineurs du sommeil : 1 comprimé au repas du soir.



Figure 37 : Euphytose® médicament à base d'aubépine contre le stress [126]

9- Contrôle de la qualité de la drogue:

9-1- Propriétés organoleptiques:

L'odeur de ses fleurs blanchâtres est désagréable voir même nauséabonde [127].

Le goût de ses baies rouges vives est légèrement amer-sucré et astringent [127].

9-2- Identification botanique:

9-2-1- Profil macroscopique :

Les feuilles d'un vert vif avec 3 à 5 lobes peu profonds sont obtuses, avec des nervures secondaires incurvées vers l'intérieur, attachées aux branches par un long pétiole.

Les fleurs, regroupées en corymbes comportent 5 sépales triangulaires et 5 pétales blancs. L'androcée regroupe de 15 à 20 étamines insérées au bord d'un réceptacle bi ou tricarpellé.

Les pédoncules et les sépales sont glabres. Les étamines présentent des anthères rouges et 2 ou 3 styles insérés au centre de la fleur.

Le pseudo-fruit est une baie d'un rouge luisant renfermant à l'intérieur deux noyaux à faces ventrales aplaties présentant des poils courts à leurs extrémités. L'extrémité supérieure de la baie présente une couronne de 5 sépales qui entoure un disque présentant au centre le reste des deux styles [128].

9-2-2- Profil microscopique :

- Feuille :

-Vue de surface :

L'épiderme supérieur présente des cellules polygonales, avec absence des stomates et de stries.

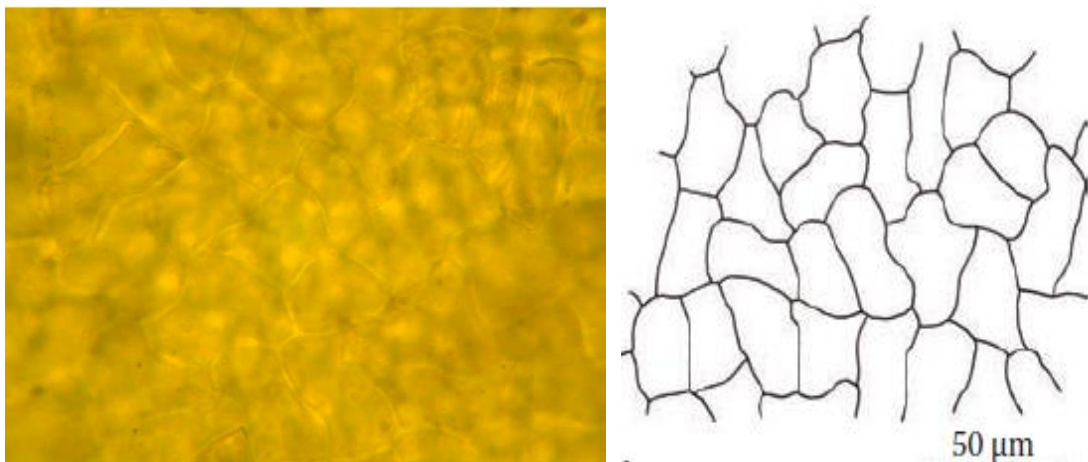
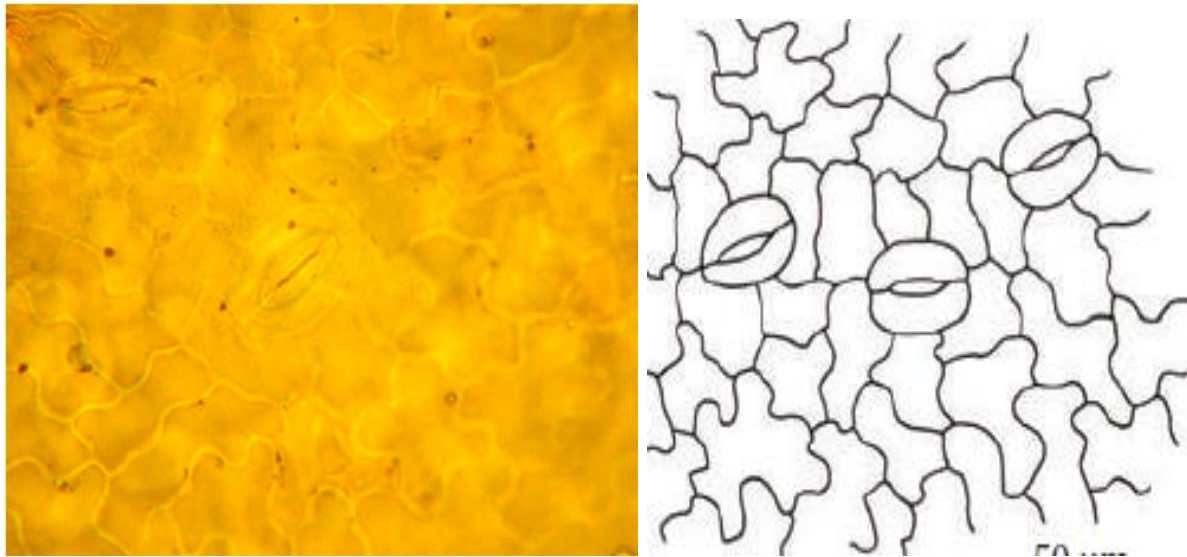


Figure 38: Cellules polygonales de l'épiderme supérieur des feuilles [40].

Les cellules épidermiques inférieures ont des parois sinueuses, avec de nombreux stomates anomocytiques¹⁷ (35 μm de longueur).



*

Figure 39: Epiderme inférieur des feuilles montrant des parois cellulaires sinueuses et des stomates anomocytiques [40].

La cire cuticulaire fondue peut être présente sous forme de petites gouttelettes.

- La coupe transversale:

Dans l'épiderme inférieur les poils tecteurs unicellulaires peuvent être présents comme ils peuvent être absents. Leur paroi est légèrement épaisse et effilée.

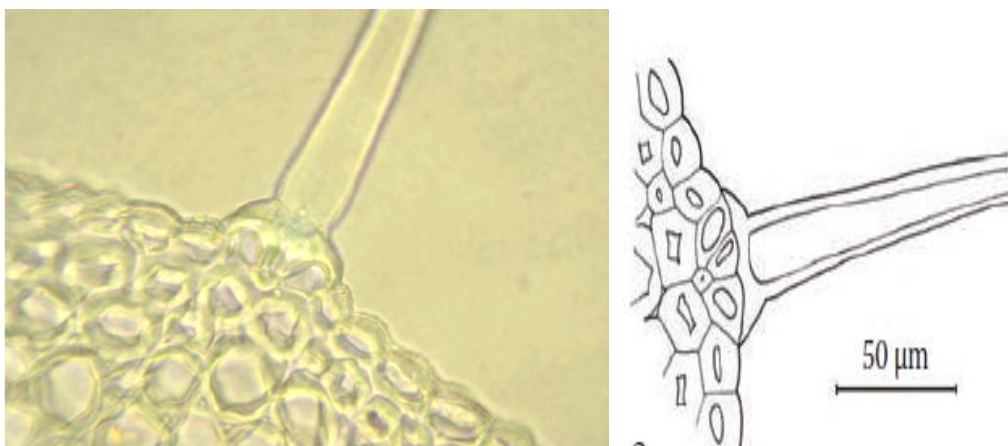


Figure 40 : Cellules de l'épiderme avec le poil tecteur en coupe transversale [40].

Les cellules du parenchyme sont disposées en deux ou trois rangées. Elles contiennent des cristaux d'oxalate de calcium. Le mésophylle est spongieux comportant des cellules où des prismes d'oxalate de calcium viennent former une gaine le long des faisceaux vasculaires. Quant aux faisceaux collatéraux, ils sont entourés de fibres.

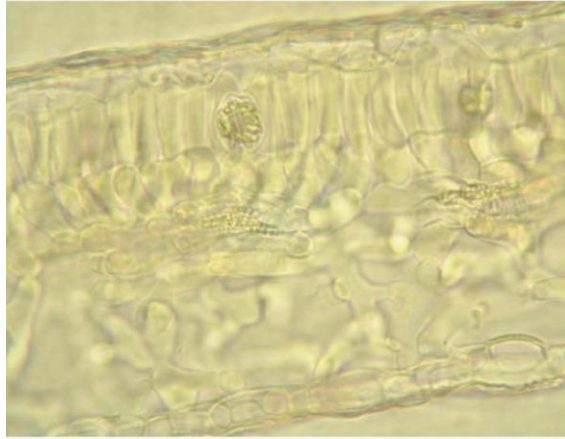


Figure 41: Limbe de la feuille en coupe transversale [40].

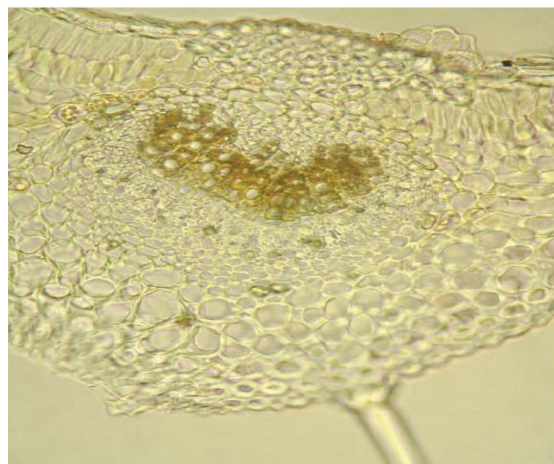


Figure 42: Nervure centrale en coupe transversale. [40]

- Fleur :

Vue de la surface de la fleur: sépales très petits présentant des poils courts et unicellulaires à parois ondulées. Les stomates anomocytiques ne figurent que sur la surface extérieure. Le mésophylle contient des cristaux d'oxalate de calcium.

Les cellules épidermiques de la corolle sont papilleuses¹⁸.

Les anthères deviennent rouge foncé lors de l'ébullition avec une solution d'hydrate de chloral. Les filaments contiennent des cristaux d'oxalate de calcium [40].



Figure 43 : Fleur avec des anthères rouges après ébullition avec de l'hydrate de chloral [40].



Figure 44 : Poils tecteurs sur un sépale [40].

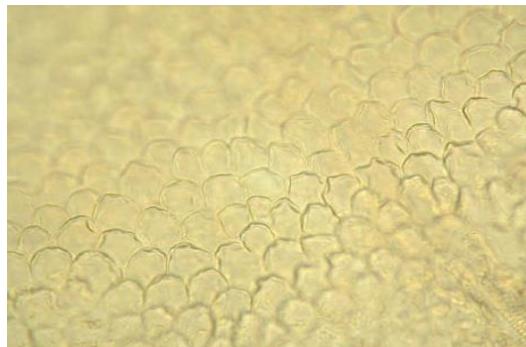


Figure 45: Surface papilleuse d'un pétale [40].

- **Fruit** :

- Vue de la surface :

Cellules épidermiques polygonales de couleur orange-marron, leurs parois apparaissent plus claires que la lumière cellulaire.

- En coupe transversale:

*Exocarpe : comportant des cellules épidermiques polygonales à paroi épaisse.

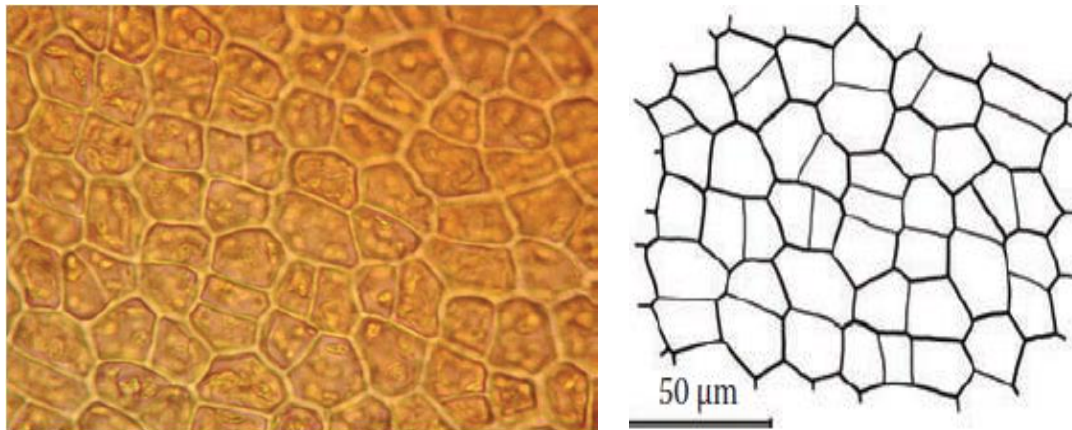


Figure 46: Exocarpe présentant des cellules polygonales à parois épaisses [40].

*Mésocarpe : contenant des cellules de parenchyme à paroi mince. Ces dernières sont de petite taille dans le mésocarpe extérieur, elles deviennent plus grandes en s'approchant de l'endocarpe avec des espaces intercellulaires fréquents.

La présence de cristaux d'oxalate de calcium d'un diamètre allant jusqu'à 25 µm ainsi que des prismes d'une longueur de 40 µm est fréquente. Des cellules scléreuses dispersées dans le mésocarpe, solitaires ou, plus fréquemment, en groupes. Au voisinage des faisceaux vasculaires, on retrouve avec abondance des prismes d'oxalate de calcium et des groupes de cellules scléreuses¹⁹ [40].

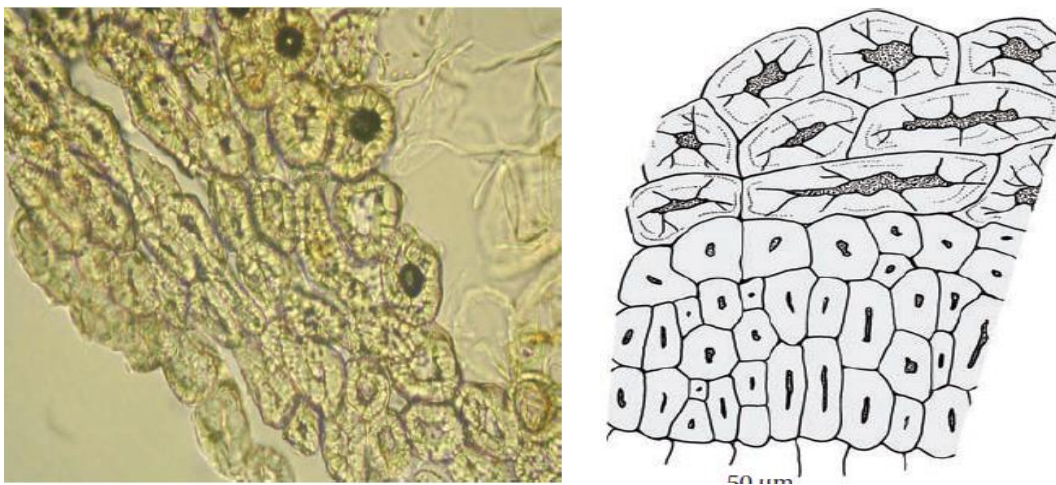


Figure 47 : Cellules scléreuses du mésocarpe [40].

* L'endocarpe : large et sclérenchymateux²⁰ se compose à la fois de fibres et de cellules scléreuses.

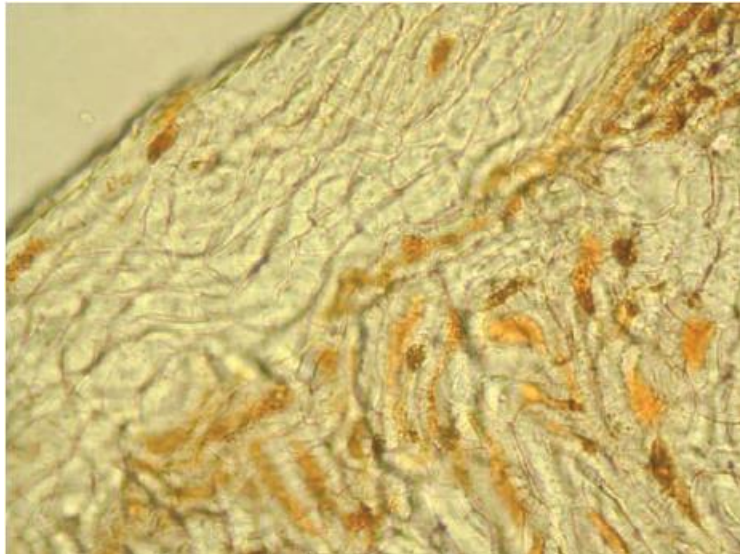


Figure 48 : Coupe transversale du fruit montrant l'endocarpe [40].

- Graine :

- Vue de la surface: les cellules épidermiques sont polyédriques, principalement hexagonales et allongées, avec des cellules sous-jacentes contenant des prismes d'oxalate de calcium visibles à travers la surface.

- Coupe transversale: les cellules épidermiques mucilagineuses sont striées. Un gonflement lors de la préparation de l'échantillon conduit à la rupture de la paroi cellulaire externe.

Une couche sous-jacente de cellules brunes à parois très fines et à peine visibles. Ces cellules contiennent un prisme d'oxalate de calcium pour chacune. Une autre couche striée de cellules comprimées puis des cellules polygonales d'endosperme et d'embryon de parois cellulaires incolores.

Les gouttelettes d'huile abondantes et d'aleurone figurent aussi dans la graine.

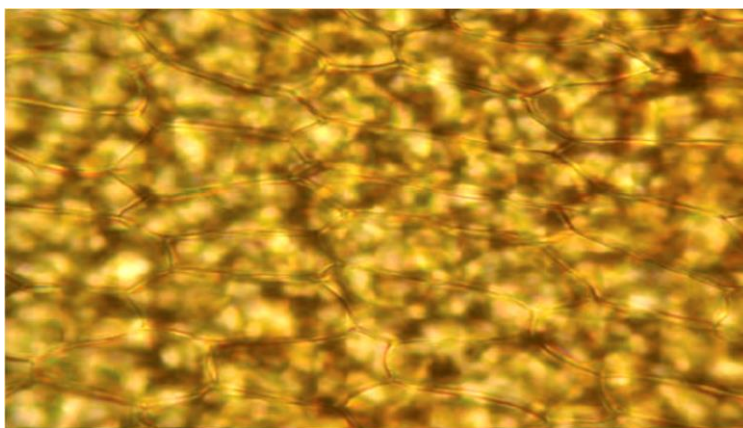


Figure 49 : Cellules épidermiques polyédriques [40].

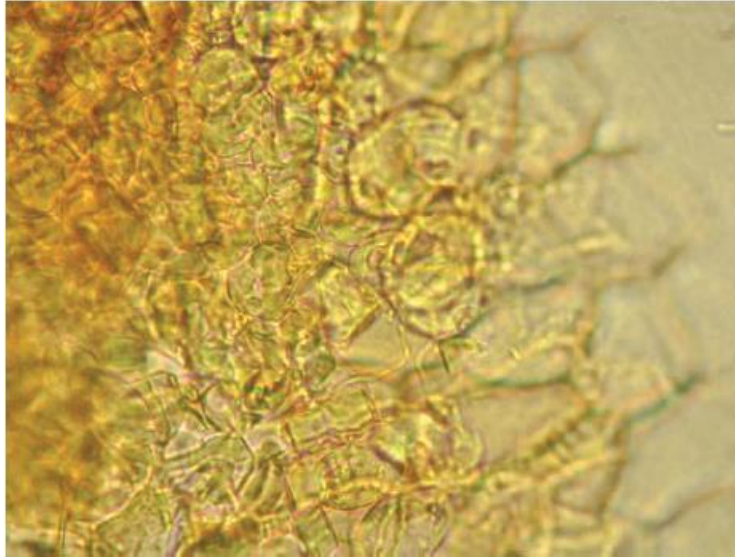


Figure 50 : Couche sous-épidermique montre des cellules contenant des prismes [40].

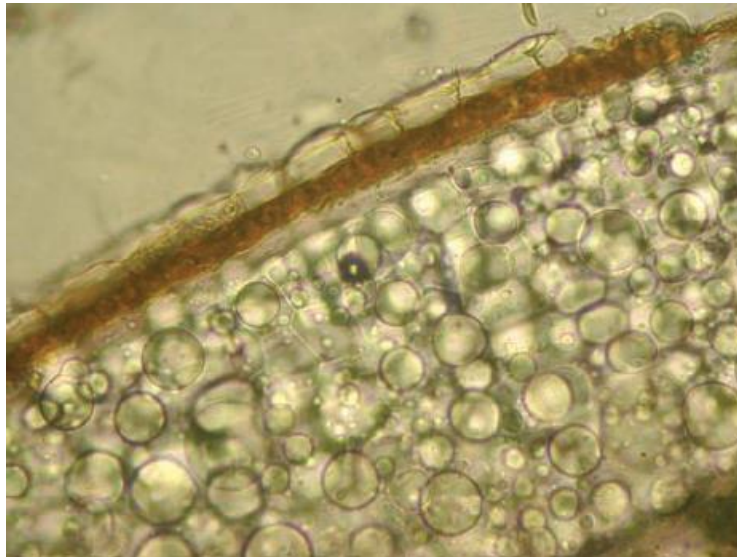


Figure 51 : Section transversale de la graine: épiderme, couche de cellules brunes, couche de cellules comprimées, endosperme aux gouttelettes d'huile [40].

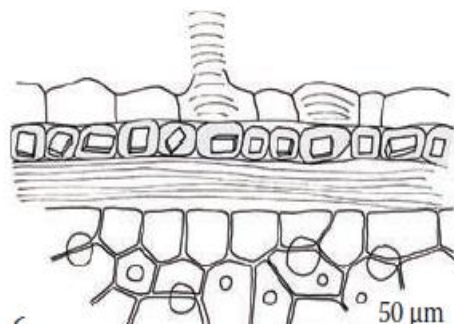


Figure 52: Schéma d'une coupe transversale de la graine: rupture des cellules épidermiques à parois striées, une rangée de cellules sous-jacentes, chacune contenant un prisme, et un endosperme avec des gouttelettes d'huile [40].

9-3- Profil chimique :

- Identification :

L'extrait méthanolique des baies est analysé qualitativement par CCM. La révélation étant faite par fluorescence à une longueur d'onde de 365nm, trois bandes semblables apparaissent sur la plaque de CCM indiquant la présence de l'hyperoside, l'acide caféique et l'acide chlorogénique. Trois autres bandes rougeâtres plus réduites, la première reflète la présence du rutoside et les deux autres prennent place au-dessus de la bande d'hyperoside. Ainsi que deux autres dernières bleues situées en dessus et en dessous de la bande de l'acide caféique [127].

- Dosage :

Le dosage des composés phénoliques de cette plante se fait par HPLC sur des extraits éthanoliques.

La teneur de procyanidines dans les baies recommandée par la pharmacopée européenne est de 1% exprimé en chlorure de cyanidine. Et la teneur en flavonoïdes dans les fleurs+feuilles d'aubépine est de 1.5% exprimé en hyperoside [127].

9-4- Tests de pureté :

- Matières étrangères :

Pas plus de 12% de baies altérées et 8% des autres éléments étrangers.

Les baies plus de 3 graines sont considérées aussi comme étrangères.

Pas plus de 5% de branches avec un diamètre supérieur à 2,5 mm et pas plus de 2% d'autres corps étrangers [127].

- Cendres totaux :

Ne dépassent pas les 5% [127].

- Perte lors du séchage :

Moins de 12% et 10% après chauffage, pendant deux heures, à 105°C de 1g de baies et 1g de fleurs et feuilles respectivement [127].

- Résidus de pesticides :

La limite maximale recommandée d'aldrine et de dieldrine ne doit pas dépasser 0,05 mg / kg [13].

- Autres tests de pureté :

Des cendres chimiques, des cendres insolubles dans l'acide, des cendres sulfatées, des tests extractifs solubles dans l'eau et des solvants solubles dans l'alcool doivent être établis conformément aux exigences de la pharmacopée [13].

PARTIE II :

Lecture critique

1- Matériels :

1-1- Sources documentaires :

Des moteurs de recherche et des bases de données ainsi que quelques bibliothèques de livres électroniques, nous ont servi de sources pour collecter le maximum d'informations sur l'aubépine.

On les a choisis parmi plusieurs pour leur richesse en articles scientifiques abordant le sujet traité dans ce mémoire ainsi que pour leur réputation dans le domaine des publications scientifiques vu l'avantage qu'ils présentent d'accéder facilement et rapidement à l'information.



1-1-1 Google scholar :

C'est un moteur de recherche lancé en fin 2004.

Ce service prétend couvrir 85% des publications scientifiques de différentes disciplines confondues et de différentes sources et avoir une qualité de recherche appréciable.

1-1-2- Science directe :



C'est une base de données gérée par l'éditeur « Elsevier » et lancé en mars 1997. La plateforme permet d'accéder à plus de 3000 revues académiques formant plus de 14 millions de publications scientifiques revues par des pairs.

Les résumés de la plus part des articles sont accessibles gratuitement tandis que le texte intégral en Html ou en PDF est généralement accessible moyennant une inscription ou un paiement.

1-1-3- Pubmed :



Reconnu comme principal moteur de recherche des données bibliographiques de l'ensemble des domaines de spécialisation de la biologie et de la médecine. Il a été développé par le NCBI (centre américain des informations biotechnologiques) et hébergé à la bibliothèque américaine de médecine des instituts américains de la santé. C'est un moteur de recherche à caractère gratuit donnant accès à la base de données bibliographiques MEDLINE regroupant plus de 27 millions de citations et de résumés d'articles de recherche biomédicale. Pubmed est gratuit depuis le milieu de 1990. Pour une utilisation optimale il est nécessaire d'avoir une compréhension de son cœur MEDLINE et spécialement le vocabulaire en Mesh utilisé par l'indexation des articles de MEDLINE. Il existe aussi dans pubmed des informations à propos

de journaux répertoriés par titre, sujet, titre abrégé, l'ID de NLM et des ISSN (International Standard Serial Number) écrits et électroniques.

1-1-4- Wiley Online Library :



C'est une bibliothèque scientifique multidisciplinaire lancée le 07/08/2010 par la maison d'édition « John Wiley & Sons ». Elle couvre plus de 4 millions articles en ligne réparties en 1500 revues différentes, elle renferme également environ 14000 livres et certains ouvrages de références.

1-2- Outils informatique :



1-2-1- Excel :

C'est un logiciel tableur de la suite bureautique « Microsoft office » développé évidemment par l'éditeur Microsoft en 1980.

On s'est servis dans ce travail du classeur bureautique Excel de sa version 2010 pour convertir les données collectées des documents sur les publications sur l'aubépine en graphes de deux ou trois dimensions et de types différents pour les rendre facile à l'interprétation.

1- Méthode :

2-1- Collecte des données :

Nous avons consulté et résumé l'ensemble de la littérature fournie par les moteurs de recherche et bases de données décrits précédemment.

On a introduit les mots clés reflétant notre recherche documentaire : « *Crataegus oxyacantha* » et « *Crataegus laevigata* » accompagnés d'un domaine ou d'une spécialité pour cibler la recherche.

L'intervalle chronologique des publications était large allant du « non limité » jusqu'à 2017. Une série d'articles s'est ensuite affichée sur la page de résultats dont certains à accès gratuit, les autres étant payants ne laissant accès qu'au titre de l'article et son résumé. Ces articles étaient rédigés en français, en anglais ou en allemand avec un même plan de présentation :

- Nom de la revue et sa date de publication
- Titre de l'article
- Nom de l'auteur et de ses collaborateurs, leur statut professionnel et un email pour les contacter
- Lieu de déroulement de l'étude
- Date de réception de l'article et la date d'acceptation à la publication après révision
- Mots clés
- Résumé
- Texte intégral
- Références

Une lecture rapide des articles s'est avérée nécessaire pour s'assurer si l'espèce en question figurait sur l'article, thèse ou livre numérique.

2-2- Sélection thématique des données :

Une fois les articles collectés on a procédé à un tri reposant sur des critères, bien définis, d'inclusion et d'autres de non inclusion pour ne retenir que les articles qui paraissaient intéressants à notre étude.

- Critères d'inclusion :

-*Crataegus laevigata* (poir) DC ou son synonyme *Crataegus oxyacantha* L doivent paraître comme nom d'espèce dans la publication.

-L'espèce est l'objet de l'étude qu'explore la publication.

- Critères de non inclusion : on a ôté toute publication où :

-L'espèce *Crataegus oxyacantha* ou *Crataegus laevigata* ne figurent pas.

-seul le genre *Crataegus* sp fait l'objet de l'étude.

2-3- Analyse des données :

Après la sélection, on a analysé le contenant et le contenu des articles pour enfin les classer selon :

Selon le contenant de l'article :

- La revue scientifique
- L'année de publication
- Le lieu de publication
- Le domaine de l'étude

Selon le contenu de l'article :

- La spécialité de l'étude
- La pathologie traitée

On a procédé à un dénombrement des articles au sein de chaque catégorie. Les données recueillies sont ensuite rapportées sur le logiciel informatique « excel » et l'annexe « google sheets » du site web « google drive » pour convertir ainsi les résultats en graphes pour faciliter la tâche d'analyse.

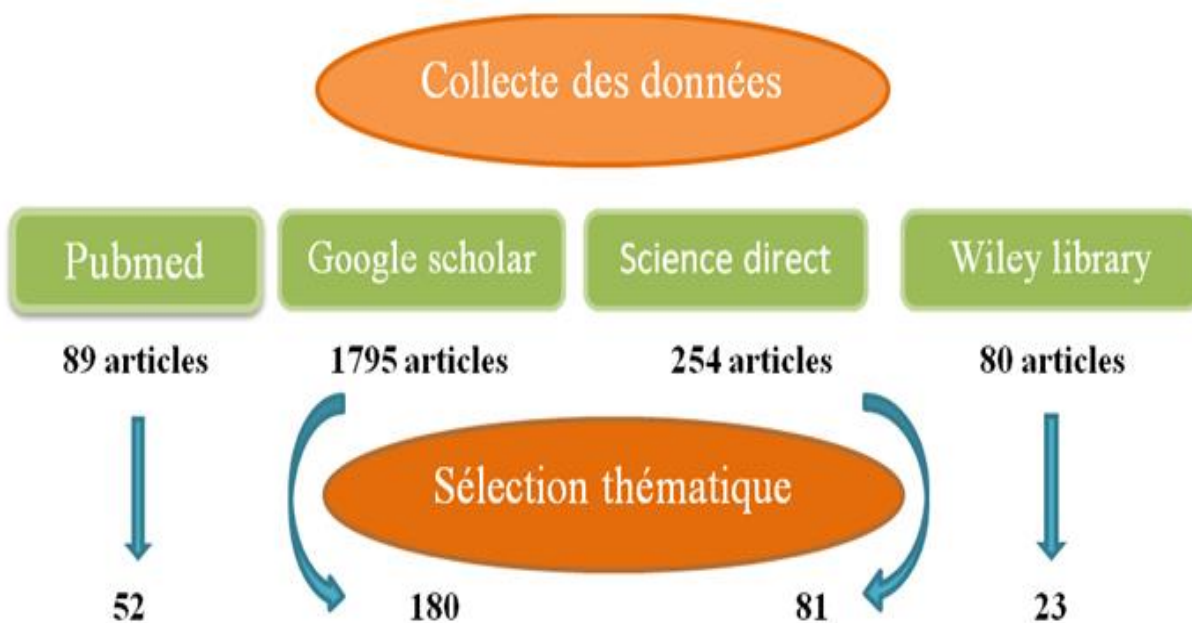
2- Résultats :

3-1- Limites de l'étude :

Au cours de la présente étude quelques difficultés sont venues entraver notre état d'avancement, citons en premier temps l'inaccessibilité, vu la panne que rencontre le SNDL , des textes intégraux de nombreux articles scientifiques payants, qui paraissent intéressants en consultant leurs titres et résumés.

La taxonomie conflictuelle de l'espèce étudiée vu que certains chercheurs botaniques considèrent le *Crataegus laevigata* et *Crataegus oxyacantha* comme deux espèces différentes l'une de l'autre. Alors que certains d'autres considèrent *Crataegus laevigata* comme sous espèce de *Crataegus oxyacantha* et une troisième frange de chercheurs, la plus importante, les considèrent comme une seule espèce anciennement appelé *Crataegus oxyacantha*. Dans notre étude on a opté pour la troisième hypothèse celle qui est adoptée par l'APG VI et la pharmacopée européenne et américaine.

2-2- Résultat de la sélection thématique :



2-3- Représentations des résultats obtenus en graphes :

3- 3-1 Selon l'année de publication (Fig 52) :

L'apparition de la première publication remonte à l'année 1923, suivie de publications intermittentes identiques en nombre dans les années 1939-1943-1951-1953

De 1955 à 1981 les publications deviennent plus rapprochées dans le temps. Cependant le nombre de publications reste limité avec quelques pics notamment en 1957,1975,1981 et 1982.

Le nombre de publications devient plus important durant la période allant de 1985 à 2017. Il semble suivre une droite ascendante dans le temps. Cela nous mène à croire que l'évolution chronologique des publications dans les années qui suivront sera plus accentuée.

Le graphe dans cette période ressemble à des dents de scie. Il semble avoir une allure gaussienne plus ou moins symétrique et répétée tous les 4 à 6 ans, elle est mieux apparante dans la combinaison courbe-barres. Les pics des courbes gaussiennes sont plus ou moins centriques et accentués progressivement d'une courbe à une autre jusqu'à atteindre l'apogée de publication en 2011.

3- 3-2- Selon le facteur d'impact des revus (Fig 53):

Le facteur d'impact est un indicateur lié aux revues, normalisant le nombre de citations reçues par rapport au nombre de publications et il n'est calculé qu'une seule fois par deux ans. L'objectif initial du facteur d'impact est de mesurer la «consommation » des résultats scientifiques.

Sa formule de calcul pour l'année 2016 est la suivante :

$$\text{FI 2016} = \frac{\text{Nombre de citations accumulées en 2016 pour les articles publiés en 2015-2014}}{\text{Nombre d'articles publiés en 2015-2014}}$$

Les articles recueillis dans cette étude sont publiés majoritairement dans des revues avec un facteur d'impact moyennement important appartenant à un intervalle de [5-9].

Le peu de publications restantes appartiennent à des revues avec un facteur d'impact réduit [sans FI - 3]. Et seulement six articles présentent un facteur d'impact très important près de 40.

3-3-3- Selon le lieu de publication (Fig 54) :

Un nombre de publications flamboyant est recensé en Allemagne avec 60 articles, puis un écart infime s'installe entre les Etats Unis et le Royaume uni avec un nombre d'articles quasiment similaire mais largement en dessous de l'Allemagne qui l'est dépassé à priori des deux tiers.

La France, l'Italie et l'Inde présentent un taux de participation quasiment similaire.

Laissant loin derrière, le reste des pays (Autriche, Canada, Slovénie, slovakie, chine...) qui viennent boucler la liste avec un taux de participation très restreint ne dépassant pas 10 articles.

La médecine avec 60% du nombre de publications vient en tête en couvrant plus de la moitié de cette répartition. Suivie de la chimie (19%) qui couvre le tiers de l'autre moitié. La botanique (12%) occupe le troisième rang laissant en dernier lieu les autres domaines de

publications (médecine traditionnelle, foresterie, agriculture, industrie alimentaire et traitement des eaux) qui n'occupent que 9%.

3-3-4- Selon le domaine de publication (Fig 55 et Fig 56):

La médecine est la science qui connaît le plus grand nombre de publications concernant l'espèce *Crataegus oxyacantha* (syn *Crataegus laevigata*), secondée par la chimie avec un nombre de publications moins important. La botanique suivie par les autres domaines sont les domaines qui ont connu le moins de publications.

Quant à la première publication recensée dans cette étude correspond à la botanique et remonte à l'année 1923. Six ans plus tard, la première publication en médecine voit le jour et ce n'est qu'en 1951 que les publications en chimie sont apparues. Tardivement, en 1974, les publications dans les autres domaines voient le jour à leur tour.

- Médecine :

Le domaine le plus important en terme de publications de 1939 à 2017.

La période allant de 1937 à 1943 ne connaît que cinq publications.

Une reprise est enregistrée en 1955 avec des publications dispersées dans le temps jusqu'à 1991. Le nombre de publications est resté modeste durant toute cette période laissant apparaître cinq pics identiques en 1957 et 1959 puis les trois derniers en 1981-1982 et 1984.

La période allant de 1993 à 2017 connaît des publications régulières périodiquement mais fluctuantes en nombre laissant apparaître différents pics dont les plus importants concernent la période de 2008- 2011 et 2012.

- Chimie :

Le nombre de publications est distinctement réduit par rapport à la médecine.

La période de 1951 à 1993 connaît une publication largement dispersée dans le temps avec un seul pic distinct en 1955.

La cadence devient plus régulière à partir de 2001 avec deux pics identiques en 2007 et 2012.

- Botanique :

La botanique connaît plusieurs périodes de stagnation interrompues par des publications dispersées dans le temps qui s'accroissent pour donner trois pics en 2002, 2004 et 2012 dont le plus élevé est celui de 2004.

- Autres domaines (foresterie, agriculture, médecine traditionnelle, industrie alimentaire...) :

Correspondent au nombre de publications le plus réduit et le moins prononcé. La foresterie et l'agriculture sont concernées par les premières publications. L'industrie alimentaire et le

contrôle de la qualité des eaux occupent une grande partie de ces publications dans la période allant de 2007 à 2017.

3-3-5- Selon la spécialité médicale (Fig 57 et Fig 58):

L'immense majorité des publications appartient à la spécialité de cardiologie. Viennent bien après l'immunologie et la bactériologie puis la pharmacologie avec des taux de publications moins importants.

La galénique, la toxicologie et la neurologie présentent ensuite un nombre quasiment identique. En dernier viennent la gastrologie, l'oncologie et la dermatologie avec des taux infimes de publications.

- Cardiologie :

Les publications dans ce domaine en relation avec l'aubépine connaissent leur apogée en 2011.

Les premières publications voient le jour en 1939 avec une publication limitée en nombre et une interruption entre 1943 et 1955 puis une reprise de 1955 à 1962. Un sursaut est constaté en 1959 ainsi qu'en 1981.

Le nombre de publications est assez stable entre 1975 et 1997 avec seulement deux pics apparents en 1982 et 1994.

De l'année 1997 à 2017 le nombre de publications est notable avec cinq pics dont l'un est très important.

- Immunologie :

Dans la période s'étalant de 1998 à 2017 avec un nombre de publication constant au départ puis un arrêt entre 2001 et 2005 et une reprise en 2005 qui s'étend jusqu'en 2007. Suivi de deux autres pics successifs et un autre plus important en 2011 pour revenir à une cadence similaire à celle des premières publications.

- Gastrologie :

Entre 2008 et 2012, le nombre de publications est stable, il ne connaît pas de sursaut.

- Neurologie :

Ça a débuté avec une unique publication en 1981 pour reprendre en 2004 avec un nombre stable de publications. Un arrêt est constaté entre 2005 et 2007 puis de 2011 à 2013 et enfin en 2015.

- Bactériologie :

La première publication est enregistrée en 1959 ; puis ça ne reprend qu'en 2012 avec un pic en 2013.

- **Oncologie :**

L'oncologie connaît seulement deux périodes de publications en 1995 et 2013.

- **Toxicologie :**

La période de 1991 est marquée par des publications identiques en nombre suivie d'autres publications toujours identiques en nombre avec un pic en 2011 pour revenir à la cadence initiale.

- **Endocrinologie :**

Même nombre de publications dans la période de 2002 à 2003.

- **Dermatologie :**

Une seule publication est notée en 1989.

- **Pharmacologie :**

Un nombre modeste de publications est enregistré de la période allant de 1999 à 2008 ; pour reprendre de plus belle avec deux pics en 2010 et 2015.

- **Galénique :**

Début modeste des publications en 2008 puis une reprise en 2015.

3-3-6- Selon la pathologie traitée (Fig 59):

C'est l'insuffisance cardiaque et l'arythmie qui connaissent le nombre le plus important de publications suivie de l'hypertension, l'hyperlipidémie et l'athérosclérose. C'est ainsi que les pathologies du système cardiovasculaire occupent le premier rang.

L'anxiété vient juste après avec un nombre plus ou moins important de publications suivie par les infections bactériennes pour laisser en dernier le reste des maladies (ulcère, cancer, diabète, hémorroïdes) avec un nombre de publications minime.

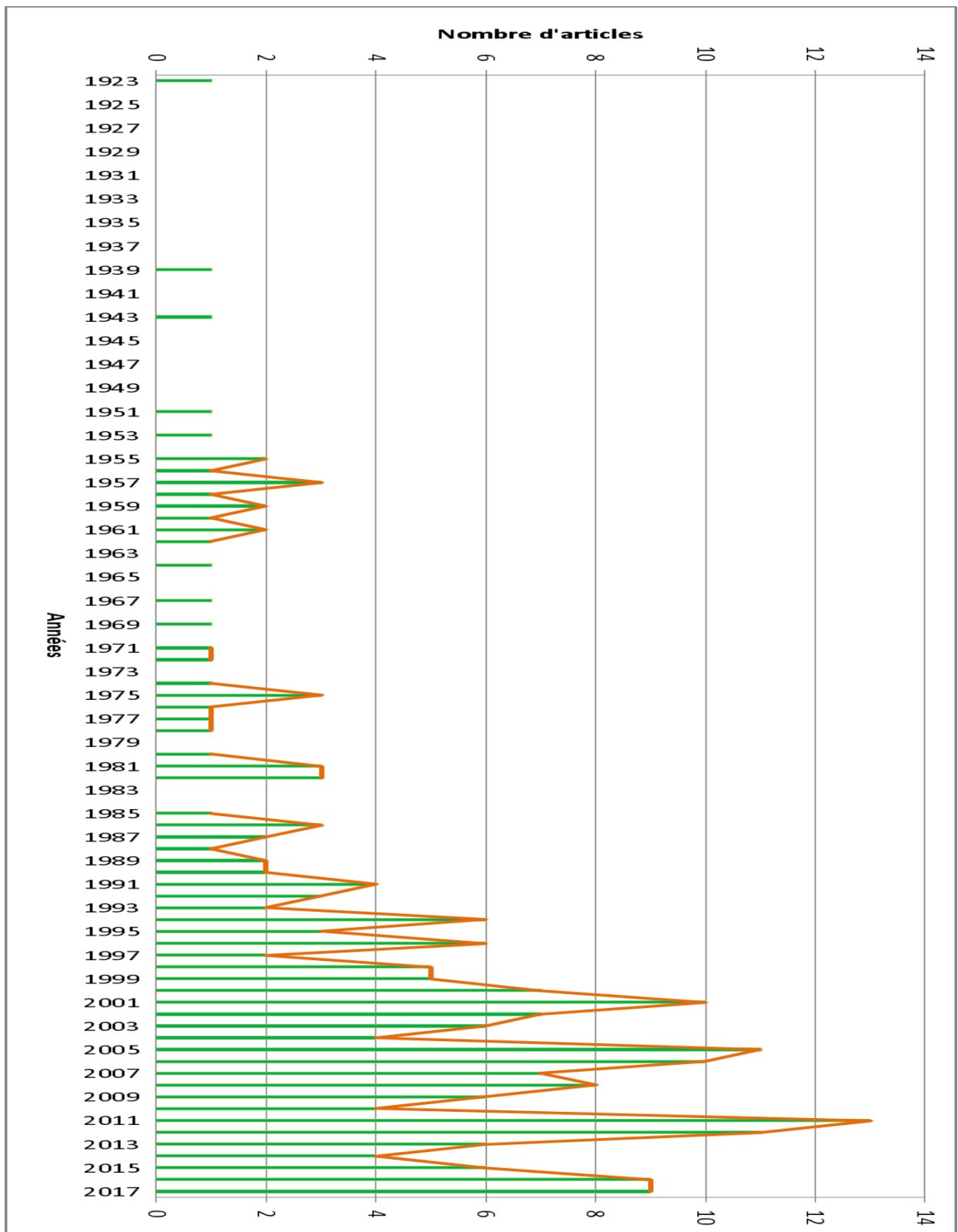


Figure 53: Evolution chronologique des publications sur l’aubépine dans les bases de données utilisées.

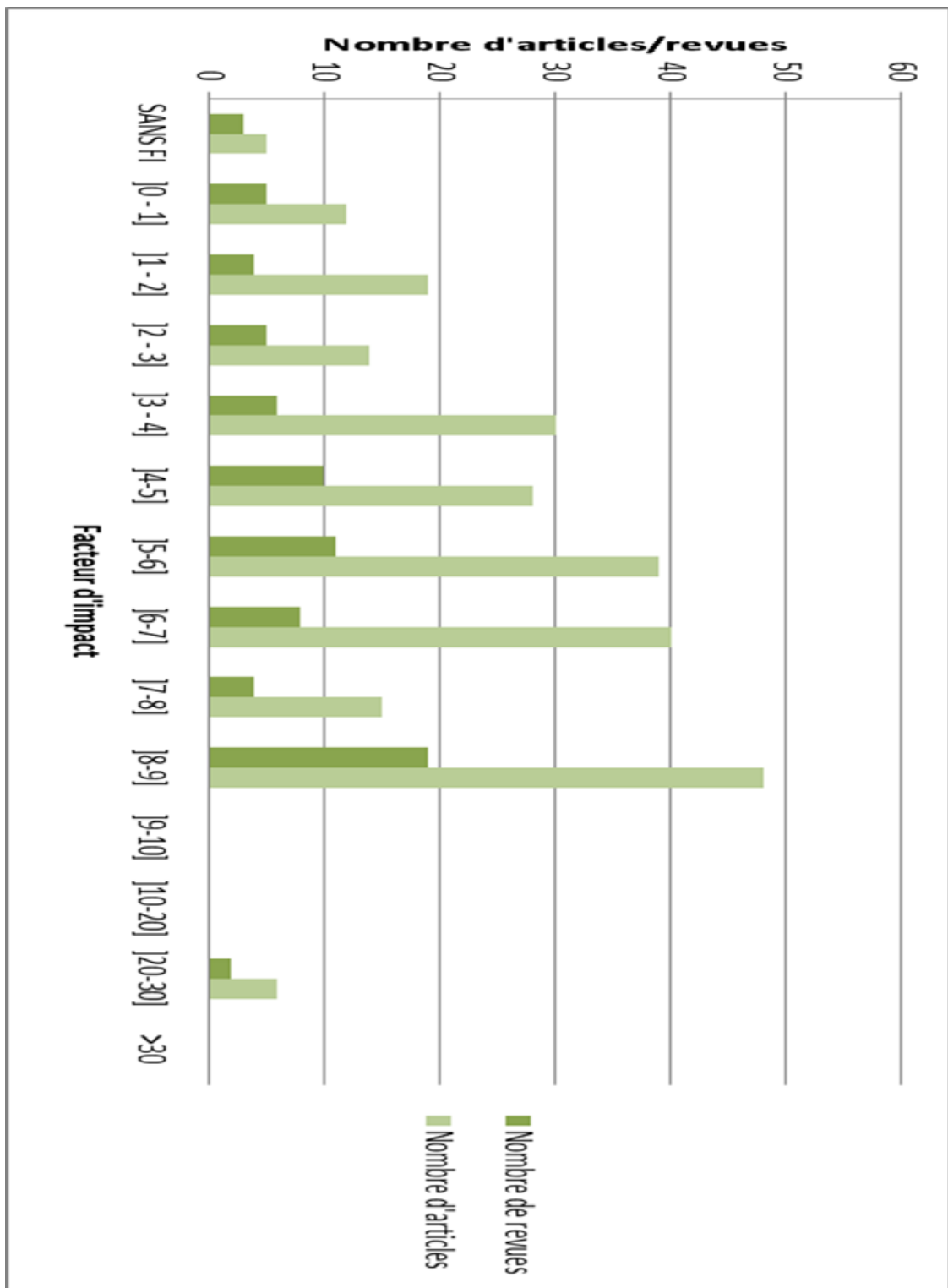


Figure 54 : Répartition des publications sur l'aubépine et leurs revues scientifiques en fonction du facteur d'impact.

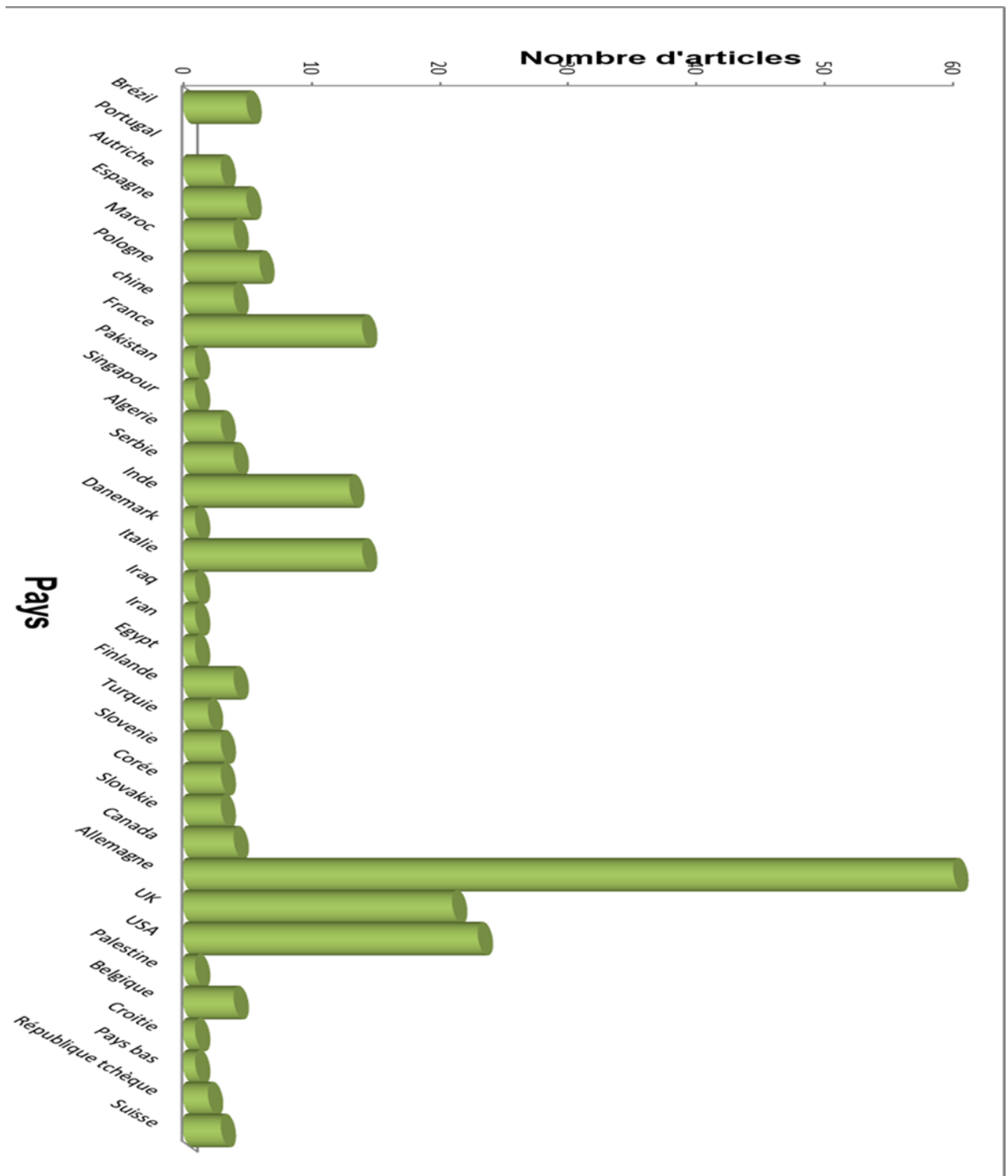


Figure 55 : Répartition des publications sur l’aubépine selon les pays d’origine de la publication.

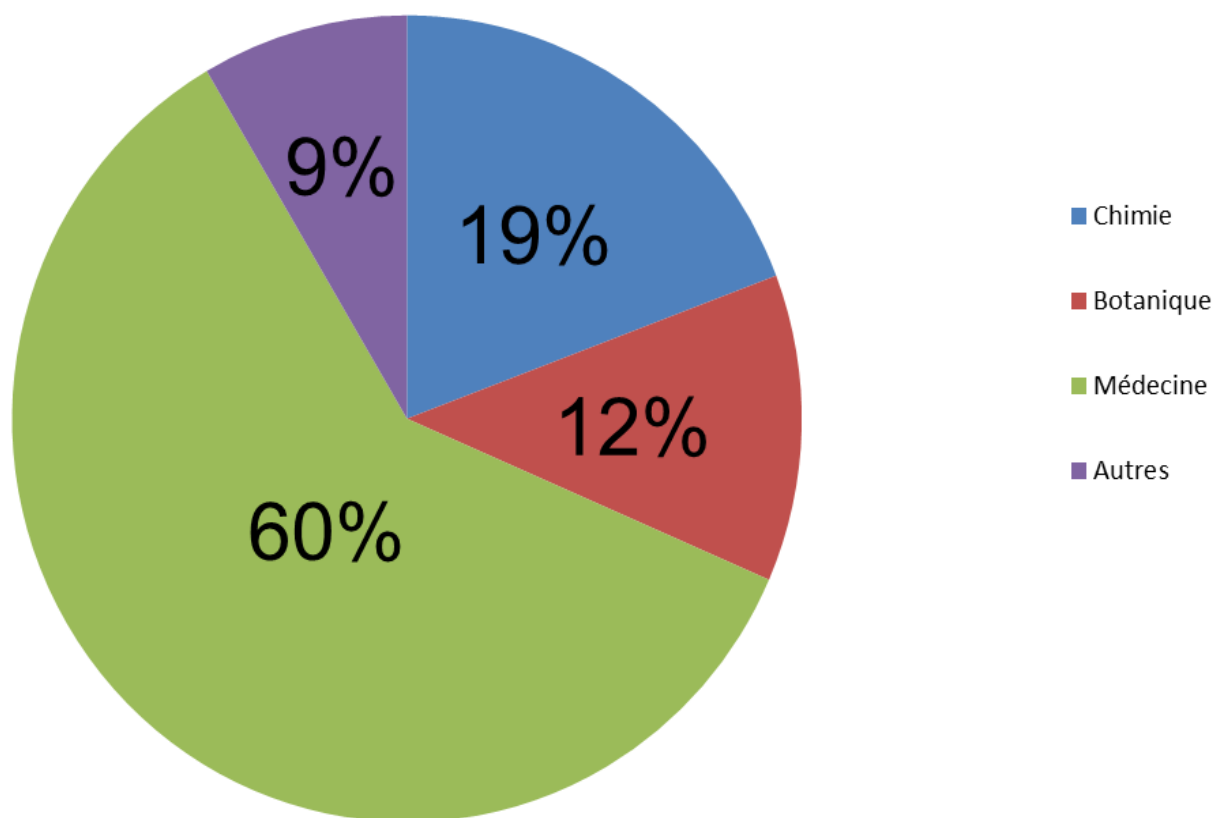


Figure 56: Répartition des publications sur l'aubépine selon les domaines de publication

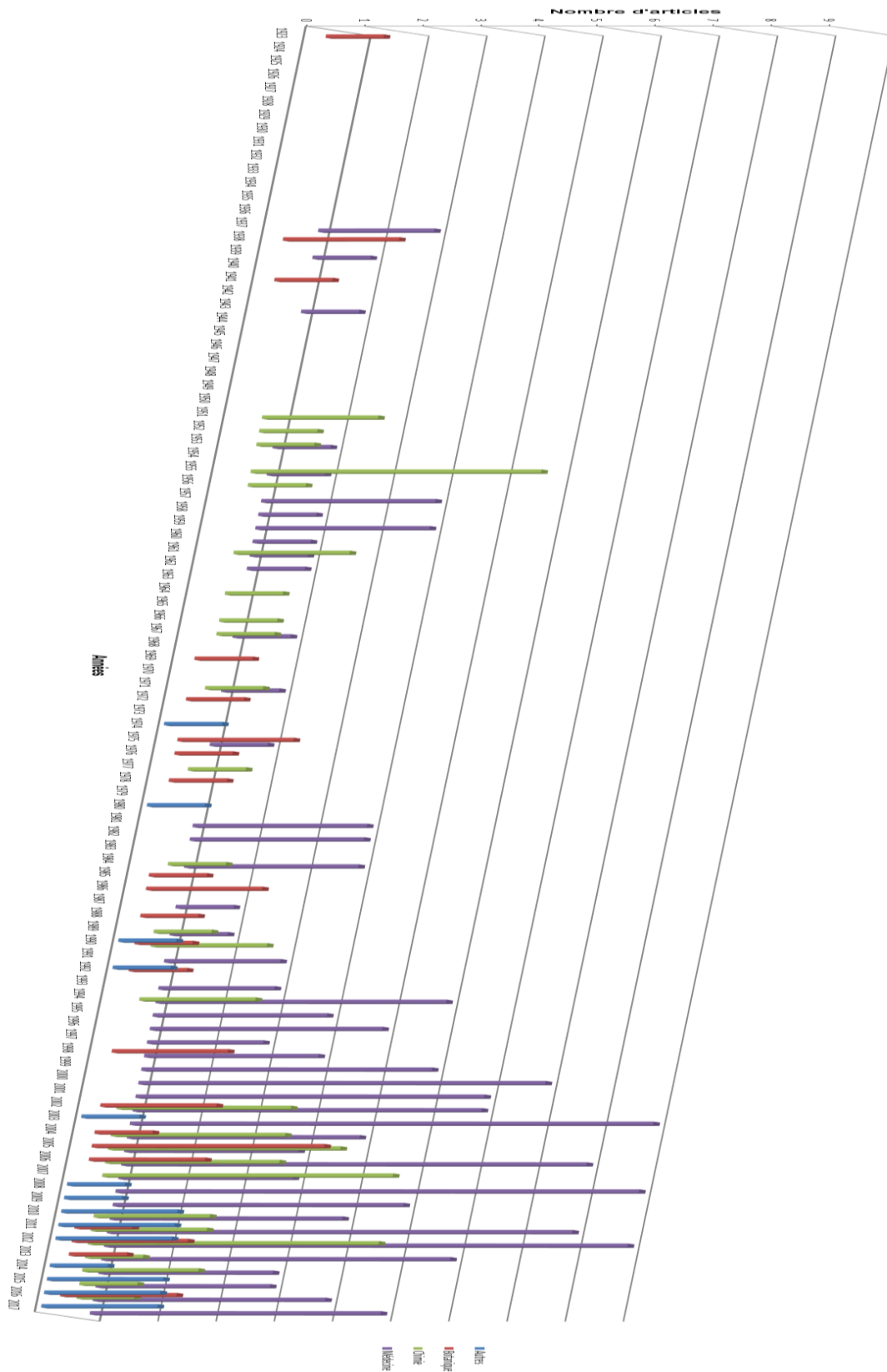


Figure 57 : Répartition des publications sur l’aubépine dans le temps selon les domaines scientifiques.

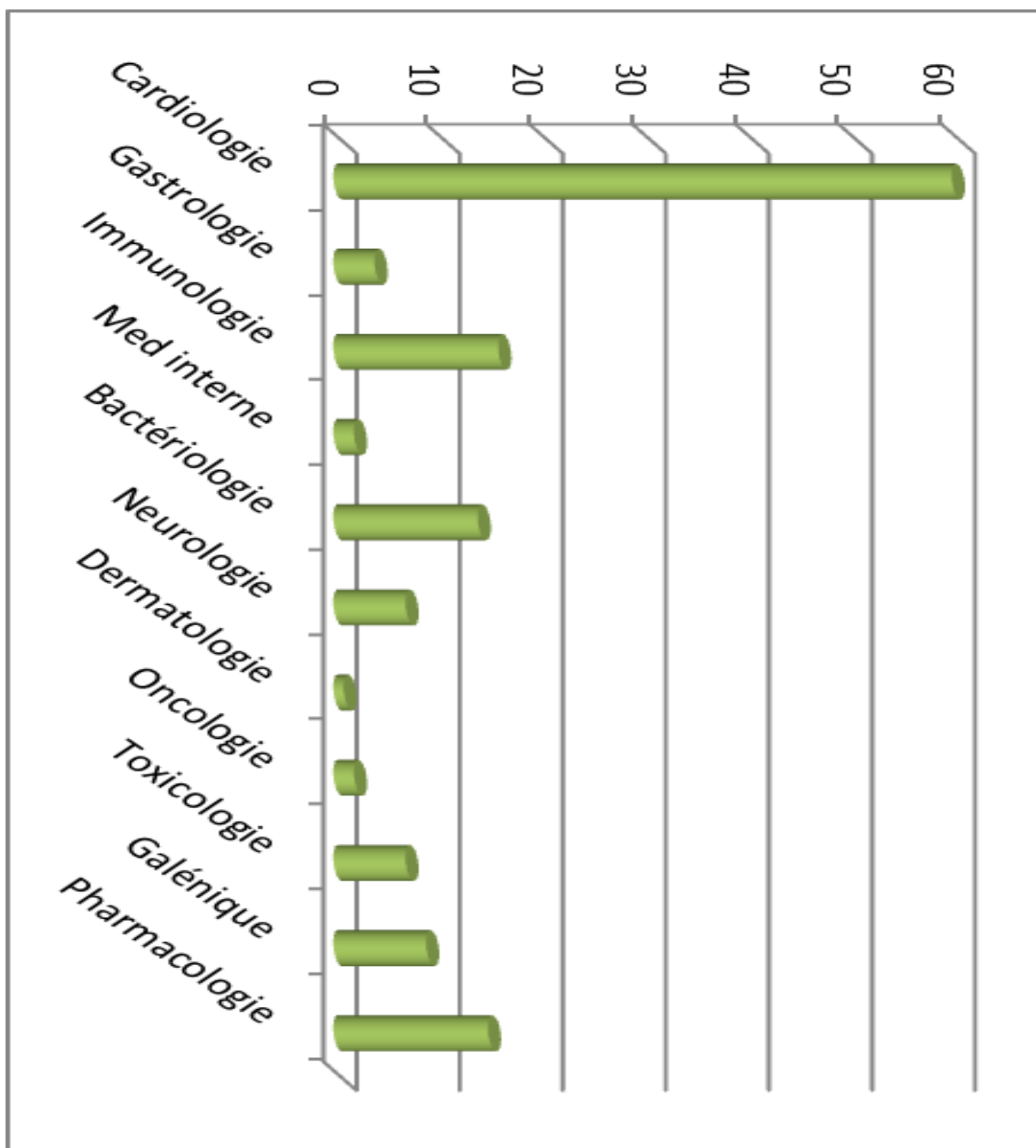


Figure 58 : Nombre de publications pour chaque spécialité médicale durant la période allant de 1943 à 2017

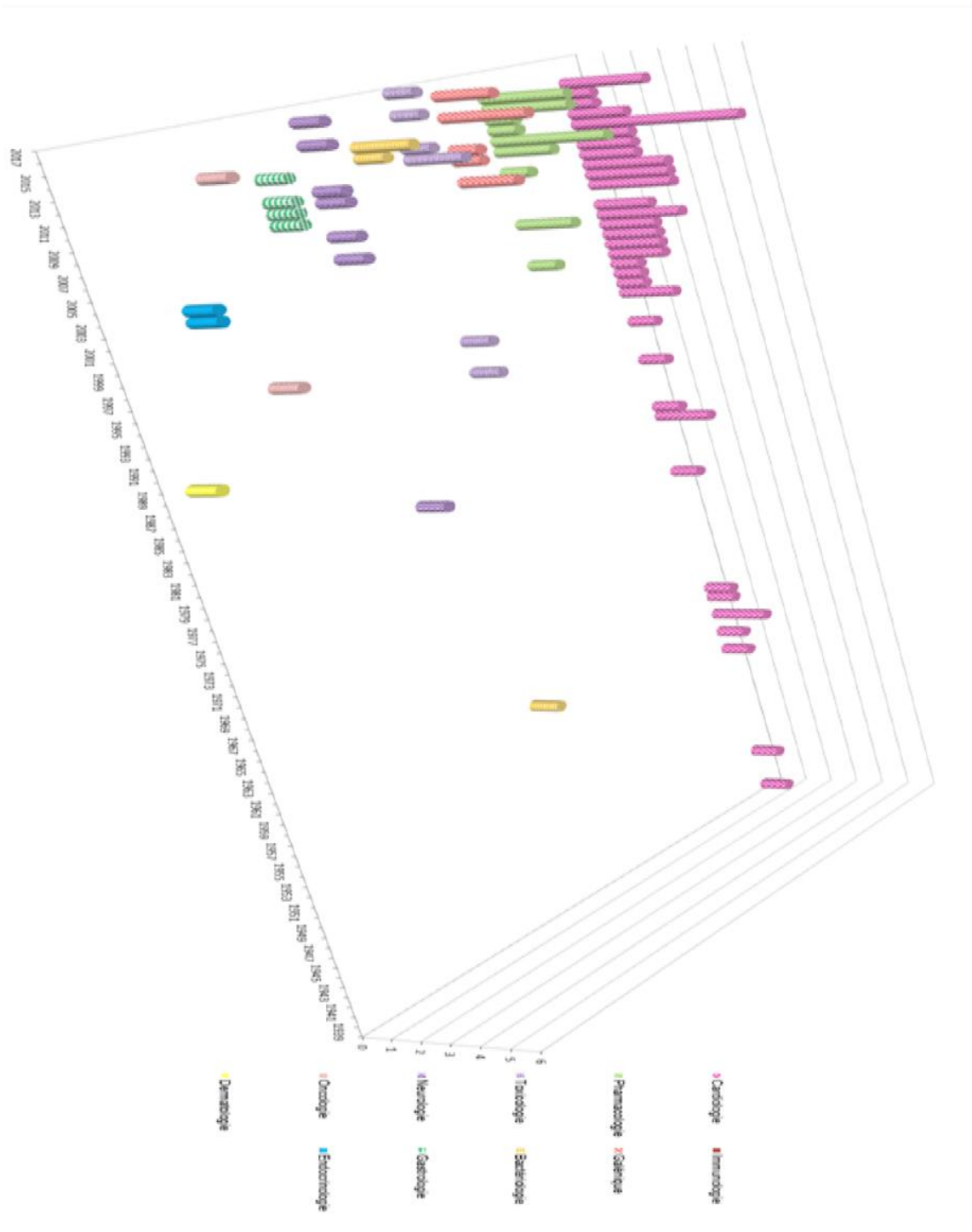


Figure 59 : Evolution chronologique des publications sur l'aubépine dans les bases de données utilisées selon les spécialités.

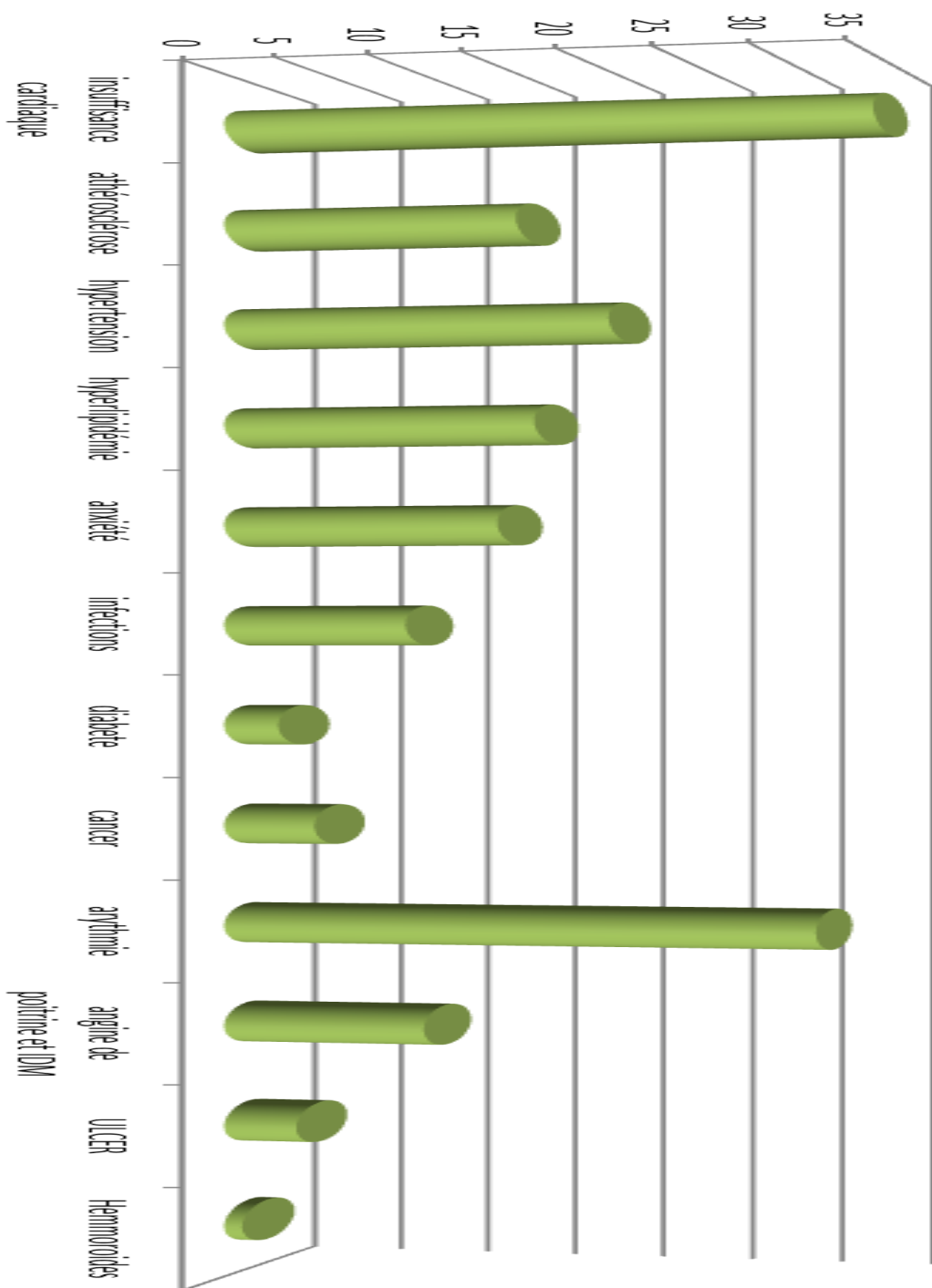


Figure 60: Répartition des publications sur l’aubépine selon la pathologie traitée dans l’étude.

4- Discussion :

L'intérêt porté à l'étude de cette plante remonte à une période avancée du fait de son utilisation dans la médecine traditionnelle. L'évolution des sciences analytiques et les avantages prouvés de cette plante dans des études antérieures ont incité davantage les chercheurs à s'intéresser à celle-ci de plus en plus, raison pour laquelle ces deux dernières décennies ont connu l'apogée des recherches sur l'aubépine.

En analysant le graphe dans la figure 61 on estime que dans les années prochaines le taux de publications augmentera davantage. Ça sera une approche pour lever les lacunes que connaît le profil scientifique mais surtout médical de cette plante et pouvoir par la même occasion, et pourquoi pas, révéler d'autres vertus encore ignorées de cette plante.

La grande majorité des études faites sur l'aubépine pour chercher un effet thérapeutique était en faveur de la plante, apportant des résultats significativement bénéfiques. De ce fait l'aubépine gagne la confiance des chercheurs d'une étude à une autre ce qui les encourage à mener plus d'études sur la plante.

L'Europe semble être le continent le plus porté sur l'étude de cette plante au vu du nombre de publications de ses pays. L'abondance de cette espèce dans ses pays et l'existence des moyens et équipements performants peut en être le motif. L'Allemagne qui vient en tête illustre le bel exemple à ce propos.

Les USA occupent la seconde position après l'Europe étant donné que ce pays accorde une priorité aux innovations et tend à trouver une solution remède pour toute pathologie, à risque, menaçant l'humanité.

L'Inde est le premier au classement asiatique en matière de publications, propulsé au premier rang grâce à son penchant étroit à la phytothérapie.

Le domaine médical est celui qui a connu le plus de publications, accentué depuis 1999 en raison de l'intérêt important de l'aubépine en médecine, ce qui a poussé les spécialistes du domaine médicale à explorer au maximum ses propriétés. Les études ont été menées pour garantir la sûreté et l'efficacité de cette espèce dans le but de la vulgariser auprès du personnel de la santé.

Les publications en chimie n'ont connu de cadence régulière qu'après huit ans successifs de publications en médecine. Cela est dû apparemment à l'intérêt que portent les chercheurs aux relations « structure activité » et « mécanisme d'action » après confirmation de vertus thérapeutiques de l'espèce en se référant aux informations sur les composants chimiques de la plante fournies par des études en chimie.

L'évolution de la chimie nous a fourni de nouvelles méthodes analytiques ainsi que de nouveaux procédés d'extraction pour nous accorder des résultats meilleurs.

Etant donné que le nombre de publications en cardiologie est le plus important dans les spécialités médicales, l'aubépine présente donc un tropisme cardio-vasculaire sûr. Toute une

panoplie de spécialités médicamenteuses à base d'aubépine utilisées dans le domaine cardiologique, soit comme prévention d'une éventuelle pathologie cardiaque, soit comme adjuvant d'une thérapie cardio-active standard déjà installée, vient confirmer cette vérité.

Insuffisance cardiaque et arythmie constituent les principales indications de cette espèce en cardiologie. Ce sont deux pathologies aussi lourdes l'une que l'autre mettant en jeu, en dehors d'une thérapie bien adaptée, le pronostic vital du patient. La découverte d'un remède sûr et efficace qui est l'aubépine est sans doute un très grand saut dans le traitement de ces pathologies. En plus de son innocuité, il cherche à améliorer la sécurité des autres médicaments coadministrés, en ajustant leurs doses ce qui réduit le risque d'apparition d'un effet indésirable.

L'effet hypotenseur et hypolipémiant évoqués dans beaucoup d'articles reflète l'effet bénéfique qu'a l'aubépine pour lutter contre les troubles cardiovasculaires considérés comme des facteurs favorisant d'apparition des maladies cardiaques.

L'immunologie avec en particulier des propriétés antioxydantes, succède à la cardiologie. Cet effet antioxydant a attiré récemment l'attention des chercheurs d'où l'apparition d'un nombre considérable de publications ces derniers temps. Cet effet a pris beaucoup d'ampleur surtout en cosmétologie pour ses propriétés anti vieillissantes. La participation bénéfique de cet effet dans beaucoup de spécialités médicales nous a laissé indécis dans le choix de la spécialité où on doit l'inclure. On a enfin opté pour l'immunologie étant donné que c'est une manière de défense contre un dommage, qui est le stress oxydant dans ce cas, pouvant altérer le fonctionnement de l'organisme

La neurologie qui vient après, avec les effets anxiolytique et calmant de cette plante, montre : qu'associée avec d'autres espèces relaxantes, l'aubépine confère un effet meilleur. Les tisanes d'aubépine représentent la forme la plus utilisée pour mettre en évidence cet effet.

Les troubles gastro-intestinaux regroupant surtout l'ulcère gastrique figurent dans un nombre limité de publications.

L'étude menée par une équipe turque pour vérifier l'effet antihémorroïdaire de l'aubépine, déjà évoqué dans la médecine traditionnelle turque, a été incluse également dans la gastrologie.

L'endocrinologie avec le diabète comme seule indication n'a été étudiée que par des chercheurs marocains qui aspiraient à confirmer l'effet hypoglycémiant évoqué dans leur médecine traditionnelle.

Enfin arrive la dermatologie avec une seule étude où l'effet principale n'est pas spécialement dû à l'aubépine, cette dernière n'a été utilisée qu'accessoirement pour se servir de ses propriétés rafraichissantes.

Les botanistes s'intéressent plutôt au genre *Crataegus* qu'à l'espèce étudiée. Le peu d'études sur cette espèce est consacré à la taxonomie et son aptitude à l'hybridation avec d'autres espèces du même genre. Quant aux caractères macroscopiques qui restent inchangés dans le

temps, ne figuraient quasiment plus dans les publications récentes étant donné qu'ils ont été déjà abordés dans des ouvrages.

.

Conclusion

Conclusion

En plus de la beauté sublime de l'arbrisseau d'aubépine représentée par ses fleurs blanchâtres qui viennent embellir la saison printanière ainsi que ses baies rouges luisantes attirant les oiseaux pour parfaire la beauté de ce tableau magique, l'aubépine ne saurait celer ses mystères représentés en ses faveurs thérapeutiques indéniables et prouvés scientifiquement par des essais cliniques.

Ces effets thérapeutiques sont directement liés à la composition riche en produits phénoliques des feuilles, fleurs et fruits de cette plante. L'hyperoside étant le principal composant des fleurs puis vient juste après la vitexine 2''O rhamnoside dans les feuilles. Quant au fruit le taux de procyanidols est largement majoritaire.

L'évolution chronologique des publications sur l'aubépine suit une cadence ascendante et croissante notamment en ces deux dernières décennies. Cela est dû dans un premier lieu à l'intérêt qu'approuve la science à cette plante et dans un second lieu à l'évolution de la science qui ne peut que faire évoluer la recherche et la rendre plus facile.

L'Europe est le continent le plus riche en terme de publications sur l'aubépine, cela peut être expliqué par l'abondance de cette espèce dans ces pays en plus de la disposition d'un équipement de laboratoire sophistiqué.

De multiples effets thérapeutiques se sont révélés à travers les études scientifiques surtout dans le traitement des troubles cardiovasculaires dans lesquels ils sont indiqués tout particulièrement, ce qui prouve leur tropisme cardiaque. Nombreux sont les médicaments à base d'aubépine préconisés dans l'insuffisance cardiaque cette pathologie qui ne cesse de prendre de l'ampleur dans le monde entier.

Des études cliniques viennent confirmer l'efficacité de ce remède surtout dans la cardiologie et plus précisément dans l'insuffisance cardiaque et l'arythmie. Tels sont les résultats obtenus de l'étude critique de l'ensemble des publications sur ce thème.

L'intérêt que revêt cette plante en Algérie se résume à son utilisation dans la médecine traditionnelle et le commerce dans l'herboristerie. Avec tous les progrès d'études scientifiques sur l'aubépine et le nombre important d'études cliniques, il serait temps d'encourager la commercialisation des médicaments à base d'aubépine et que le personnel de santé prenne l'initiative de préconiser cette plante pour les patients.

Bibliographie:

Bibliographie

- [1] F. Couplan. 2012. Les plantes et leurs noms : Histoires insolites. Editions Quae. P 28
- [2] M. Coquillat. 1962. Sur quelques noms patois de plantes. Bulletin mensuel de la société linnéenne de Lyon vol 31. P 26
- [3] M. Dif • F. Benali-Toumi • M. Benyahia • F. A. Becheikhi. 2015. Enquête sur l'utilisation phytothérapeutique de 11 plantes médicinales poussant dans le Tessala. Lavoisier SAS.
- [4] L. Bézanger, B. Pinkas. 2014. Plantes médicinales de la région du Nord (Nord, Pas-de-Calais, Somme). Bulletin de la Société Botanique en France.
- [5] J. Patrick, Mc Henry. 1996. A Milton Herbal. Milton Quarterly Journal. 30 : 72
- [6] S.K Jain, D. Verma, Khamesra. 2007. Crataegus oxyacantha a cardioprotective herb. Journal of Herbal Medicine and Toxicology.
- [7] Ibn El Baytar. الأغذية والأدوية و المفردات. P 224
- [8] A. Beloued. Plantes Médicinales d'Algérie. 05/2012. Office des publications universitaires. 6ème édition.
- [9] R. Webster. 2008. The encyclopedia of superstitions. Llewellyn Worldwide, USA. page 128
- [10] T. Nicole, G. François. 2013. Des fruits et des graines comestibles du monde entier. Lavoisier. Page 157
- [11] A. de Gubernatis. 2004. Mythologie des plantes ou Les légendes du règne végétal. Tome II. Arbre d'Or, Genève. Page 31.
- [12] Disponible sur <http://centre-arthurien-broceliande.com/massacre-a-glastonbury/> (consulté le 18/05/2017)
- [13] I. A Khan, E. Abou rached. 2010. Leung's encyclopedia of commun natural ingredient used in food, drugs and cosmetics. 3ème édition. John Wiley & Sons, Canada. Page 352
- [14] C.-S. Yuan, E. J Bieber, B. Bauer. 2011. Traditional chinese medicine. Taylor and Francis group. P 215
- [15] J. M. Rigelsky, B. V. Sweet. Marsh 1st, 2002. Hawthorn : pharmacology and therapeutic uses. Am J Health pharm-Vol 59
- [16] Dr CP Kashyap. Février 2012. Ethnomedicinal and phytopharmacological potential of *Crataegus oxyacantha* Linn. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. 2, 1-7
- [17] P.-V. Fournier. 2010. Dictionnaire des Plantes Médicinales et Vénéneuses de France. Omnibus, Paris. P 130,
- [18] M. Jean-Emmanuel Gilibert. 1806. Histoire Des Plantes D'Europe Et Étrangères, Les Plus Communes, Les Plus Utilisées Les Plus Curieuses; Éléments De Botanique Pratique. Tome 1. 2ème édition. Amable Leroy, Lyon. Page 571
- [19] N. Lemery (de l'Académie royale des sciences). Traité universel des drogues simples. 4ème édition. L'auteur D'houry, Paris. P. 621-622
- [20] E. Pollock. Anshutz. New, old and forgotten remedies. P 156
- [21] M.C. Jennings. 1896. Crataegus oxyacantha in the Treatment of Heart Disease. New York Medical Journal, Chicago.
- [22] H. Roques. Précis de Botanique Pharmaceutique-Phanérogamie. Tome II. Société anonyme d'Éditions Médicales et scientifiques, Paris.
- [23] L. Emberger. 1996. Traité de Botanique Systématique-Les Végétaux Vasculaires tome II. Masson et Cie, Paris
- [24] A. Takhtajan. 1893. Diversity and Classification of Flowering Plants. Columbia University Press, New York
- [25] M. Botineau. 2010. Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs. Tec et doc Lavoisier, Paris
- [26] R. E. Spighiger, V. V S. Murielle, F. D. Jeanmonod. Botanique Systématique des Plantes à Fleurs. Presses Polytechniques et Universitaires Romandes 3ème édition
- [27] J. J. Aldasoro, C. Aedo, C. Navarro. 2005. Phylogenetic and phytogeographical relationships in maloideae (Rosaceae) based on morphological and anatomical characters. Bulema 50.
- [28] K. Christensen. 1992. Revision of crataegus and nothosect. Crataeguineae (Raosaceae-Maloideae) in the old world. Systematic Botany Monographs 35
- [29] Arboretum du Petit Charme Forêt domaniale de Roumare.

- [30] Photo prise par Zelimir Borzan, Université de Zagreb, Bugwood.org
- [31] Disponible sur <http://woodwood.co/fiche-bois/aubepine-commun/> (consulté le 23/05/2017)
- [32] B.P. Kremer. Arbres et arbustes. Gunter Steinbach.
- [33] J. D. Godet. Arbres et arbustes aux quatre saisons. Delacheux et Niestlet
- [34] Photo prise par Graham Calow le 30 mai 2016 à Claybrooke Magna.
- [35] Disponible sur <http://quelle-est-cette-fleur.com/Fiches-botaniques/aubepine-a-deux-styles.php> (consulté le 23/05/2017)
- [36] Photo prise par Graham Calow le 10 mai 2015 à Frolesworth
- [37] Photo prise par Graham Calow Claybrooke Magna - 30 mai 2016
- [38] Photo prise par Graham Calow le 1er novembre 2007 à Sapcote
- [39] Photo prise par Graham Calow le 1er novembre 2007 à Sapcote
- [40] R. Upton, A. Graff, CRC. 2011. American Herbal Pharmacopoeia. Press Taylor & Francis Group
- [41] Jan Triska. Flore d'Europe. Grund, Paris
- [42] A. Vikrant, P. Chander, G. Kashyap, MD Ayurveda, T. Narender. Phytopharmacological Properties and Clinical Applications of *Crataegus oxyacantha*.
- [43] E. et J. Julien. 2014. Cultiver et Soigner les Arbres. Sang de la Terre et Groupe Eyroles, Paris
- [44] A Guide to Medicinal Plants in North Africa. 2005. IUCN Centre for Mediterranean Cooperation, Malga (Spain)
- [45] S. Ruzsnyak, A. Benko. 1941. Science, New series, 94
- [46] J. Bruneton. 2009. Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes Médicinales .4ème édition. Eds Tec&Doc, Paris.
- [47] W. G. Hopkins. 2003. Physiologie végétale. Boeck Supérieur.
- [48] K. Ghedira. 2005. Les flavonoïdes : structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. Phytothérapie Numéro 4.
- [49] J. Christian. 2011. Cours : Biomolécules d'origine végétale d'intérêts industriels : les polyphénols. Université Montpellier, France
- [50] N. Massacrier. 2015. Thèse : Phytothérapie et ménopause Interaction plantes et médicaments. Participation à Hedrine. Université Joseph Fourier de Grenoble, France
- [51] JLC. Lamaison, Carnet, A. 1990. Teneurs en Principaux Flavonoides des fleurs de *Crataegus Monogyna* Jacq et de *Crataegus Laevigata* (Poiret D. C) en Fonction de la végétation. Pharmaceutica Acta Helvetia.
- [52] U.Fiedler. 1953. Uber neue Inhaltsstoffe von *Crataegus oxyacantha*. Kurze original mitteilungen.
- [54] S. schaal. 2010. Thèse : Les plantes médicinales des pelouses calcaires de la réserve naturelle de Montenach. Université Henri poicare-Nancy 1, France
- [55] S. Prinz, A. Ringla, A. Huefner, E. Pemp, B.Kopp. 2007. 4''''-Acetylvitexin-2''-O-rhamnoside, Isoorientin, Orientin, and 8- Methoxykaempferol-3-O-glucoside as Markers for the Differentiation of *Crataegus monogyna* and *Crataegus pentagyna* from *Crataegus laevigata* (Rosaceae). Chemistry & Biodiversity 4
- [56] A.Ring, S. Prinz, A. Huefner, M. Kuzmann, B.Kopp. 2007. Chemosystematic Value of Flavonoids from *Crataegus x macrocarpa* (Rosaceae) with special Emphasis on (R)- and (S)-Eriodictyol-7-O-glucuronide and Luteolin-7-O-glucuronide. Chemistry & Biodiversity vol 4
- [57] S. Collin, J. Crouzet. Polyphénols et procédés. Lavoisier
- [58] M. Vanhaelen, R. Vanhaelen .1989. TLC-densitometric determination of 2,3-c&procyandin monomer and oligomers from Hawthorn (*Crataegus laevigata* and *C. monogyna*). Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis.
- [59] U. Kuczowski, F. Petereit, A. Nahrstedt. 2000. Hydroxycinnamic Acid Derivatives Obtained from a Commercial *Crataegus* Extract and from Authentic *Crataegus* spp. Scientia Pharmaceutica
- [60] U.Svedstrom, H.Vuorela, R.Kostiainen, I.Laakso, R.Hiltunen. 2006. Fractionation of polyphenols in hawthorn into polymeric procyanidins, phenolic acids and flavonoids prior to high-performance liquid chromatographic analysis. Journal of Chromatography A.
- [62] M. Ligor, B.Buszewski. 2007. Thin Layer Chromatographic Techniques (TLC, OP TLC) for Determination of Biological Activated Compounds from Herb Extracts. Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies.
- [63] P. Kaur, A. Chaudhary, A. Katiyar, B. Singh, Gopichand, R ; D. Singh. 2012. Rapid Validated RP-HPTLC Method for the Quantification of Major Bioactive Constituents of *Crataegus oxyacantha* L. Journal of Planar Chromatography 25

- [64] Roddewig, C., Hensel, H.: Reaction of local myocardial blood flow in non-anesthetized dogs and anesthetized cats to the oral and parenteral administration of a *Crataegus* fraction (oligomers procyanidines). *Arzneim. Forsch.*, 27, 1407-10(1977)
- [65] D.A.Kostic, J.M. Velickovic, S.S.Mitic, N.M. Mitic, S. Randelovic. 2012. Phenolic Content, and Antioxidant and Antimicrobial. Research Activities of *Crataegus Oxyacantha* L (Rosaceae) Fruit Extract from Southeast Serbia. *Tropical Journal of Pharmaceutical*.
- [66] H.Chui, X.Jia, X.Zhang, J.Zhang, Z.Zhang. 2011. Optimization of high-speed counter current chromatography for separation of polyphenols from the extract of hawthorn (*Crataegus laevigata*) with response surface methodology. *Separation and Purification Technology* 77 :269-274
- [67] Meiling, RL. 1937. L'utilisation pratique des haws, *Crataegus oxyacantha*, comme source de vitamine C dans le régime quotidien. *Zentralblatt für Innere Medizin* Vol.58 pp.289-302
- [68] J. Anthonie. 2007. Synthèse enzymatique, modélisation moléculaire et caractérisation d'oligomères de flavonoïdes. Institut National polytechnique de Lorraine.
- [69] M. Gulec, R. Ogur, Husamettin Gul, Ahmet Korkmaz, B. Bakir. 2009. Investigation of Vasoactive Ion Content of Herbs Used in Hemorrhoid Treatment in Turkey. *Pak. J. Pharm. Sci.*
- [70] D.Kostic, S Mitic, A Zarubia, M.Mitic, J. Valickovic, S.Randjelavic, 2011, Content of trace metals in medicinal plants and their extracts, *Hem Ind* 65.
- [71] J. Wiesner .2014 .Assessment report on *Crataegus* spp, folium cum flore. European Medicines Agency.
- [72] U. Schmidt, U. Kuhn, M. Ploch, W.-D. 1994. Hobner. Efficacy of the Hawthorn (*Crataegus*) Preparation LI 132 in 78 patients with chronic congestive heart failure defined as NYHA functional class II. *Phytomedicine*.
- [73] S .M. Zick, B. M. Vautaw, B. Gillespie. K. D. Aaronson .2009. Hawthorn Extract Randomized Blinded Chronic Heart Failure (HERB CHF) Trial. *European Journal of Heart Failure*.
- [74] F. H. Degenring, A. Suter, M. Weber, R. Saller. 2003. A randomised double blind placebo controlled clinical trial of a standardised extract of fresh *Crataegus* berries (*Crataegisan*®) in the treatment of patients with congestive heart failure NYHA II. *Phytomedicine* 10
- [75] G.Joseph, Y.Zhao, W.Klaus. 1995. Pharmacologic action profile of *Crataegus* extract in comparison to epinephrine, amirionone, milrinone and digoxin in the isolated perfused guinea pig heart. *Arzneimittelforschung* 45
- [76] J.F Christian. U. Holubarscha, W. S. Coluccib, T. Meinertzc, W. Gausd, M. Tendra. 2008. The efficacy and safety of *Crataegus* extract WS® 1442 in patients with heart failure: The SPICE trial. *European Journal of Heart Failure* 10.
- [77] S. M. Zick, B Gillespie, K. D. Aaronson. 2008. The effect of *Crataegus oxyacantha* special extract WS 1442 on clinical progression in patients with mild to moderate symptoms of heart failure. *European Journal of Heart Failure* 10
- [78] M. Tauchert, med Leverkusen. 2001 .Efficacy and safety of *Crataegus* extract WS 1442 in comparison with placebo in patients with chronic stable New York Heart Association class-III heart failure. *American Heart Journal* 143.
- [79] R. Guo, M.H. Pittler, E. Ernest. 2009. Hawthorn extract for treating chronic heart failure (review). *The Cochrane Collaboration*.
- [80] S.R. Long, R.A. Carey, K.M. Crofoot, P. J. Proteau, T. M.Filltz. 2006. Effect de l'extrait brut d'aubépine (*Crataegus oxyacantha*) et des fractions chromatographiques sur de multiples activités dans un dosage de cardiomyocytes cultivés. *Phyto-traitance*. 136 :43-50
- [81] H. Alp, B. C. Soner, T. Baysal, A. S. Şahin. 2015 .Protective effects of Hawthorn (*Crataegus oxyacantha*) extract against digoxin-induced arrhythmias in rats. *Anatol J Cardiol*
- [82] J. Sun, B. Khtan, S.-H. Huang, M. Whiteman, Z. Zhu. 2002. Effects of natural products on ischemic heart diseases and cardiovascular system. *Acta Pharmacologica Sinica*
- [83] M. Veveris, E. Kochb, S. Chatterjeeb. 2004. *Crataegus* special extract WSR 1442 improves cardiac function and reduces infarct size in a rat model of prolonged coronary ischemia and reperfusion. *Life Sciences*. 74 : 1945–1955
- [84] A.S. Abdulghani, R. Amin, M. S. Suleiman. 1987. Hypotensive Effect of *Crataegus oxyacantha*. *Int. J. Crude Drug Res*
- [85] J. Wang, X. Xiong, B. Feng. 2013. Effect of *Crataegus* .Usage in cardiovascular diseases prevention : An evidence based approach. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.

- [86] A. Manickam, D. Halagowder.2008. Synergistic effect of tincture of *Crataegus* and *Mangifera indica* L. extract on hyperlipidemic and antioxidant status in atherogenic rats. *Vascular Pharmacology* 49
- [87] Z. Zhanga, K. Walter, Y. Huangb, Z. Chena. 2002. Hypocholesterolemic activity of hawthorn fruit is mediated by regulation of cholesterol-7 α -hydroxylase and acyl CoA: cholesterol acyltransferase. *Food Research International*. 35 : 885–891
- [88] S. Rajendran, P.D. Deepalakshmi, K. Parasakthy, H. Devarajb, S. Niranjali Devaraj. 1996. Effect of tincture of *Crataegus* on the LDL-receptor activity of hepatic plasma membrane of rats fed an atherogenic diet. *Atherosclerosis* .123 : 235- 241.
- [89] R. M. Littleton, M. Miller, J. R Hove. 2012. Whole plant based treatment of hypercholesterolemia with *Crataegus laevigata* in a zebrafish model. Littleton et al. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 12:105
- [90] V. M. Tadic, S. Dobric, G. M. Markovic, S. M. Đorevic, I. A. Arsic, N. Menkovic, T. Stevic. 2008. Anti-inflammatory, Gastroprotective, Free-Radical-Scavenging, and Antimicrobial Activities of Hawthorn Berries Ethanol Extract. *J. Agric. Food Chem*. 56: 7700–7709.
- [91] A. I. Obeed Al-Abdaly. 2012. Influence of crude extract of Hawthorn *Crataegus oxyacantha* on some physiological aspects in mature male Rats exposed to hydrogen peroxide over load. *The Iraqi J. Vet. Med*. 36: 37– 44;
- [92] R. Jayalakshmi, C.J. Thirupurasundari, S. N. Devaraj. 2006. Pretreatment with alcoholic extract of *Crataegus oxyacantha* (AEC) activates mitochondrial protection during isoproterenol – induced myocardial infarction in rats. *Molecular and Cellular Biochemistry* 292: 59–67
- [93] H.S. Harry, J.Bauman. 2002. Hawthorn. *J Cardiovascul Nurs*
- [94] Q. Chang,Z. Zuo, F.Harrison.2002. Hawthorn. *J Clin Pharmacol*
- [95] A. P. Silva, R. Rocha, C. M. L. Silva, L. Mira, M. Filomena. M. H. Florencio. 2000. Antioxidants in Medicinal Plant Extracts. A Research Study of the Antioxidant Capacity of *Crataegus*, *Hamamelis* and *Hydrastis*. *Phytother. Res*. 14 : 612–616
- [96] L. Jalaly, G. Sharifi, M. Faramarzi, A. Nematollahi, M. Rafieian-kopaei, M. Amiri, F. Moattar. 2015. Comparison of the effects of *Crataegus oxyacantha* extract, aerobic exercise and their combination on the serum levels of ICAM-1 and E-Selectin in patients with stable angina pectoris. *Journal of Pharmaceutical Sciences*.
- [97] M. Hanus, J. Lafon, M. Mathieu. 2004. Double-blind, randomised, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of a fixed combination containing two plant extracts (*Crataegus oxyacantha* and *Eschscholtzia californica*) and magnesium in mild-to-moderate anxiety disorders. *Current Medical Research*. 20 : 63–71
- [98] V. Riban, I. Heulard, M. Verleye. 2014. Herbal medicinal products as an alternative for the treatment of minor sleep disorders and mild anxiety symptoms Proof of concept in animal models. *Congrès Français de Psychiatrie / European Psychiatry*. 29 : 645–676.
- [99] C. Bisignano, P. M. Furneri, G. Mandalari. 2016. In Vitro Efficacy of *Crataegus oxyacantha* L. (Hawthorn) and Its Major Components against ATCC and Clinical Strains of *Ureaplasma urealyticum*. *Advances in Microbiology*. 6 : 909-916.
- [100] H. Kolodziej, C. Haberland, H. J. Woerdenbag, A. W. T. Konings. 1995. Moderate Cytotoxicity of Proanthocyanidins to Human Tumour Cell Lines. *Phytotherapy Research*. 9 :410-415
- [101] A. B. Cvitanovic´, K. Durgo, A. Busic´, J. Franekic , D. Komes.2014. Phytochemical Attributes of Four Conventionally Extracted Medicinal Plants and Cytotoxic Evaluation of Their Extracts on Human Laryngeal Carcinoma (HEp2) Cells. *J Med Food*. 17 : 206–217.
- [102] J. Lawrence, Porter, J. Woodruffe. 1984. Heamanalysis : The relative astringency of proanthocyanidin polymers. *Phytochemmy*
- [103] J. Wiesner. 2014. Assessment report on *Crataegus* spp., folium cum flore. European Medicines Agency.
- [104] R.Tankanow, HR. Tamer, DS. Streetman, SG. Smith, JL. Welton, T. Annesley, KD. Aaronson, BE. Bleske. 2013. Interaction Study between Digoxin and a Preparation of Hawthorn (*Crataegus oxyacantha*). *J Clin Pharmacol*. 43 : 637-42
- [105] J. Vibes, B. Lasserre, J. Gleye, C. Declume. 1994. Inhibition of Thromboxane A2 Biosynthesis In Vitro by the Main Components of *Crataegus oxyacantha* (Hawthorn) Flower Heads.
- [106] E. Dalli, Dalli E, J. Vallés, J. Cosín-Sales, MT. Santos, Moscardó .2011.Effects of hawthorn (*Crataegus laevigata*) on platelet aggregation in healthy volunteers. *Thrombosis Research*.

- [107] M. B. Stargrove, J. Treasure, L. Dwight, McKee. 2008. Herb, Nutrient, and Drug Interactions: Clinical Implications and Therapeutic Strategies. Elsevier.
- [108] K.Bones, S. Mills.2013. Principles and practice of phytothérapie : Modern Herbal Medicine
- [109] J. Valnet. Phytothérapie traitement des maladies par les plantes.5ème édition. Maloine, Paris
- [110] E.Maistro, B.Yonekubo, E.Marques. 2015. Genotoxic assessment of *Crataegus oxyacantha* fruit extract in cells of mice. Toxicology Letters
- [111] A.P Oliveira de Quadros, D. E. C. Mazzeo, M. A. Marin-Morales, F. F. Perazzo, P. C.P. Rosa, E.L.2017. Maistro. Fruit extract of the medicinal plant *Crataegus oxyacantha* exerts genotoxic and mutagenic effects in cultured cells. Journal of Toxicology a Environmental Health
- [112] M. Blumenthal, A. Goldberg, Brinckmann.2000. Herbal Medicine: Monographies E de la Commission élargie. Austin, TX: Conseil botanique américain; Newton, MA: communications de médecine intégrative.
- [113] M. Moore. 1993. Plantes médicinales du Pacifique Ouest. Santa Fe. Nouveau-Mexique: Red Crane Books.
- [114] 2011.Extraits Fluides de Plantes Fraiches Standardisés.
- [115] C.Bachmann.2012. Weissdorn bei kardialen Beschwerden. ARS medici thema phytothérapie.
- [116] J.L. Brunet. 2006. Les insectes et la santé. John Libbey Eurotext.
- [117] Disponible sur : <https://www.abeille-heureuse.fr/le-pollen-cru-d'aubepine.html> (Consulté le 25/05/2017)
- [118] Disponible sur : <https://www.pollenergie.fr/site/medias/dossieraubepine.pdf> (Consulté le 25/05/2017)
- [119] Disponible sur : <https://www.terroirselect.com> (consulté le 25/05/2017)
- [120] Disponible sur : <https://www.herboristerieeduvalmont.com/plantes-medecinales-en-vrac/368-aubepine> (consulté le 23/05/2017)
- [121] Disponible sur : <https://www.soin-et-nature.com> (consulté le 23/05/2017)
- [122] disponible sur : <https://www.crataegutt.de/> (consulté le 25/05/2017)
- [123]Disponiblesur : <http://www.apothekenumschau.de/Medikamente/Beipackzettel/CRATAEGUTT-80mg-7258575.html>
- [124] Disponible sur <https://www.versandapo.de/fr/10041/4394852/Crataegutt-600mg.htm>
- [125] Disponible sur le lien <https://www.pharmacie-prado-mermoz.com/Cardiocalm-p/4/782/20215/>
- [126] Disponible sur : <http://www.doctissimo.fr/medicament-EUPHYTOSE.htm> (consulté le25/05/2017)
- [127] Pharmacopée européenne 2008

Glossaire

- 1- **Apocarpie:** phénomène dans lequel les carpelles sont libres.
- 2- **Diplostémone:** se dit d'une fleur dont le nombre des étamines (disposées en deux verticilles) est le double de celui des sépales.
- 3- **Obdiplostémone:** qualifie un androcée dont le nombre d'étamines disposé sur deux verticilles est double de celui des pétales ou des sépales et dont le verticille externe est opposé aux pétales.
- 4- **Stolon:** tige aérienne rampante.
- 5- **Actinomorphe:** fleur qui présente une symétrie radiale.
- 6- **Dialycarpellé:** se dit d'un gynécée où les carpelles sont libres.
- 7- **Gamocarpellé:** se dit d'un gynécée où les carpelles sont soudés en un ovaire unique.
- 8- **Syncarpe:** synonyme de gamocarpellé.
- 9- **Marginal:** les ovules se développent en rangs près de la marge sur le placenta formé le long de la suture ventral.
- 10- **Axile:** les ovules sont au centre de l'ovaire composé.
- 11- **Canaliculé:** se dit d'un organe végétal creusé d'une ou plusieurs gouttières longitudinales.
- 12- **Pénnatilobé:** feuille à nervation pennée dont la découpe n'atteint pas le milieu du limbe.
- 13- **Pénnatifidé:** feuille pennée, à lobes atteignant à peu près le milieu de chaque demi-limbe.
- 14- **RP HPLC:** C'est une chromatographie d'adsorption liquide-solide dans laquelle la phase stationnaire se distingue par son apolarité, La phase mobile est polaire et hydrophile. Les séparations sont fondées sur des interactions hydrophobes entre les molécules à séparer et la phase stationnaire. Ainsi, plus un soluté est apolaire, plus il sera retenu au niveau de la phase solide stationnaire. A l'inverse, plus un soluté est polaire, plus il sera entraîné par la phase mobile liquide.
- 15- **Anomocytique:** les cellules de garde des stomates sont entourées par des cellules épidermiques sans morphologie particulière.
- 16- **Papilleuse:** qui a l'aspect, la forme d'une papille.
- 17- **Cellule scléreuse:** font partie du tissu sclérenchymateux.
- 18- **Sclérenchymateux:** relatif au tissu végétal de soutien qui forme le squelette des plantes.

RESUME :

Les affections cardiaques ont pris de l'ampleur ces derniers temps par leur forte morbidité et mortalité. Etant donné que l'aubépine est « une plante amie du cœur », elle pourra certainement intervenir comme remède de ces pathologies.

Dans la présente étude on s'est servi de certaines bases de données et moteurs de recherche pour rédiger une synthèse bibliographique des études faites sur cette plante ainsi qu'une lecture critique de ces données collectées.

Durant ces deux dernières décennies les publications sur l'aubépine ont remarquablement augmenté reflétant ainsi l'intérêt important qu'on donne à cette plante surtout dans les pays européens comme l'Allemagne qui vient en tête.

L'aubépine s'est révélée importante dans le domaine médical plus que dans les autres domaines spécialement dans la cardiologie où elle traite beaucoup plus l'insuffisance cardiaque et l'arythmie. Le domaine de chimie démontre que son activité thérapeutique est en relation directe avec la teneur en procyanidines et flavonoïdes. Alors que la botanique s'intéresse à la taxonomie et le potentiel à l'hybridation de cette plante.

Les résultats obtenus réconfortent l'idée que l'aubépine pourrait occuper une place importante dans la prise en charge des malades cardiaques.

Mots clé : *Crataegus oxyacantha*, *Crataegus laevigata*, flavonoïdes, procyanidines, publications, lecture critique, troubles cardiovasculaires.

ABSTRACT

Heart disease has increased in recent times due to high morbidity and mortality. Given that hawthorn is a "plant friendly to the heart", it can certainly have a role as a remedy for these pathologies.

In this study, some databases and research sites were used to produce a bibliographic summary of the studies carried out on this plant as well as a critical reading of the data collected.

Over the last two decades, hawthorn publications have increased remarkably, reflecting the high level of interest in this plant, especially in European countries especially in Germany.

Hawthorn has proven to be important in the medical field more than in other fields especially in cardiology where it treats much more heart failure and arrhythmia. The field of chemistry proves that her therapeutic activity depends of her content in procyanidines and flavonoids. While botany is interested in taxonomy and the potential for hybridization of this plant.

The results confirm the idea that hawthorn could play an important role in the management of cardiac patients.

Keywords: *Crataegus oxyacantha*, *Crataegus laevigata*, flavonoids, procyanidins, publications, critical reading, cardiovascular disorders.

ملخص

اكتسبت أمراض القلب زخما كبيرا في الآونة الأخيرة لارتفاع نسبة حدوثها و كذا نسبة الوفيات الناتجة عنها. عرف عن الزعرور انه "نبات صديق للقلب"، فيمكن اذن أن يعمل على المساهمة في علاج هذه الأمراض.

في هذه الدراسة تم استخدام بعض قواعد البيانات ومحركات البحث لكتابة مدونة علمية تحمل دراسات حول هذا النبات، وتتبعها قراءة نقدية للمعلومات التي تم جمعها.

خلال العقدين الماضيين المنشورات على الزعرور قد زادت بشكل ملحوظ مما يعكس اهتماما كبيرا خصص لهذا النبات وخاصة في الدول الأوروبية مثل ألمانيا الذي تأتي في مقدمتهم.

وقد لاحظنا أنه يعار اهتمام كبير للزعرور في المجال الطبي أكثر منه في العلوم الأخرى وخاصة في أمراض القلب لأنه فعال في حالات فشل القلب وعدم انتظام ضربات القلب. تؤكد الدراسات في المجال الكيميائي أن مفعول النبتة مرتبط بكمية البروسيانيدين و الفلافونويدات الموجودة فيها . بينما علم النبات مهتم بمجال التصنيف واحتمال التهجين لهذا النبات.

النتائج المحصل عليها تؤكد أن نبات الزعرور يمكن أن يحتل مكانا هاما في رعاية مرضى القلب.

الكلمات المفتاحية: *Crataegus oxyacantha*، *Crataegus laevigata*، الفلافونويدات، البروسيانيدين، المنشورات، القراءة النقدية، اضطرابات القلب والأوعية الدموية.