

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2016

Thèse n°

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 15 juin 2016 à POITIERS
par Monsieur LHERVOIS Thomas
21 janvier 1991

La réglisse : plante antique et plante d'avenir ?

Composition du jury :

Président : Monsieur DUPUIS Antoine, MCU-PH

Membres : Madame Menneguerre Françoise, Docteur en Pharmacie
Monsieur Marty Jean-Eudes, Docteur en Pharmacie

Directeur de thèse : Monsieur Fauconneau Bernard, Professeur



PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique et Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie
- GRIGNON Claire, PH
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

PAST - Maître de Conférences

Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier

Maître de Langue - Anglais

- JORDAN Steven

Poste d'ATER

- COSTA Damien

Poste de Moniteur

- VERITE Julie

Remerciements :

A M. Dupuis, de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse, qui représente l'aboutissement de six années d'études.

A M. Fauconneau, pour avoir accepté de diriger ma thèse. Merci pour votre disponibilité, vos précieux conseils.

A M^{me} Mennequerre, d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez apporté professionnellement dans le métier de pharmacien. De m'avoir fait confiance au sein de votre officine, en me faisant découvrir le monde officinal qui m'était inconnu. Votre pratique de l'exercice de la pharmacie avec beaucoup de déontologie et d'humanité est un exemple à suivre.

A M. Marty Jean-Eudes, de venir constituer mon jury de thèse. Je te souhaite beaucoup de réussite pour la suite de tes études de médecine.

Aux enseignants de la faculté de pharmacie de Poitiers, pour leurs connaissances transmises aux cours de ces six années d'études. Pour l'enseignement de qualité de l'art de la pharmacie.

A mes parents de m'avoir accompagné, entouré et soutenu durant ces six années d'études. Je vous remercie pour les encouragements et l'amour que vous me démontrez au quotidien.

A Claire, d'avoir suivi mes études et de s'être intéressée à cette profession de pharmacien. Mais aussi pour les nombreuses corrections apportées à la rédaction de ma thèse ! Merci pour ton réconfort dans les instants difficiles et stressants, mais surtout pour les bons moments.

A toute ma famille.

A Simon, Charles-Elie, pour notre amitié depuis l'enfance! Mais aussi avec Matthieu, Mylène, Laurène, Noémie où nous formons une fine équipe !

A Renaud, mon entraîneur de handball de toujours et sa femme Babeth, pour tous les bons moments passés ensemble et surtout ceux à venir. Ainsi qu'à tous mes coéquipiers.

Aux rencontres faites à la fac, Julien, Jean-Eudes, Emilie ...

A M^{me} Mennequerre, Patricia et toute l'équipe de la pharmacie de Vivonne, pour l'intégration que vous m'avez réservée lors de mes premiers pas dans le monde de la pharmacie. Pour tout le temps que vous m'avez consacré, les connaissances que vous m'avez

apportés et votre bonne humeur. Ce fut un grand plaisir de travailler avec vous durant plus de trois ans.

A M^{me} Gaston, de m'avoir fait confiance lors de mon stage de fin d'études dans votre pharmacie. Merci pour la rigueur et les connaissances que vous m'avez transmises avec Séverine. Je remercie aussi toute l'équipe de votre pharmacie pour ces six mois de stage qui se sont parfaitement bien déroulés.

A M^{lle} Chatain, de me faire confiance en tant que jeune pharmacien, de pouvoir exercer sereinement le métier qui me plaît.

La réglisse : plante antique et plante d'avenir ?

I-Introduction.....	1
II-Botanique.....	5
II-1-Classification de <i>Glycyrrhiza glabra</i>	5
II-1-1-Embranchement des spermaphytes.....	5
II-1-2-Sous-embranchement des angiospermes.....	6
II-1-3-Classe des dicotylédones.....	7
II-1-3-1-Appareil végétatif.....	7
II-1-3-2-Appareil reproducteur.....	8
II-1-4-Sous classe des <i>rosidaes</i>	9
II-1-5-Ordre des <i>fabales</i>	9
II-1-6-Famille des <i>fabacées</i>	9
II-2-Particularités botaniques de la réglisse : genre <i>Glycyrrhiza</i> espèce <i>glabra</i>	11
II-2-1-Les feuilles.....	11
II-2-2-Les fleurs.....	13
II-2-3-Formule florale.....	15
II-2-4-Les fruits.....	16
II-2-5-Les racines.....	17
II-2-6-Mode de culture.....	18
III-Propriétés physico-chimiques.....	19
III-1-Formule chimique des substances actives.....	19
III-1-1-Les oses.....	19
III-1-2-Les saponosides.....	19
III-1-2-1-Biosynthèse de la génine triterpénique.....	20
III-1-2-2-Caractéristiques structurales communes des saponosides.....	22
III-1-3-Les flavonoïdes.....	23
III-1-4-Les arylcoumarines.....	24

III-2-Extraction.....	25
III-2-1-Saponosides.....	25
III-2-2-Flavonoïdes.....	25
III-3-Contrôle de la pharmacopée.....	26
III-3-1-Identification macroscopique.....	26
III-3-2-Identification microscopique.....	26
III-3-3-Characterisation chimique.....	26
III-3-4-Characteristiques d'extraction.....	26
IV-Propriétés pharmacologiques.....	27
IV-1-Effets minéralo-corticoïdes.....	27
IV-1-1-Physiologie des hormones surrénaliennes.....	27
IV-1-1-1-Cycle du cortisol.....	28
IV-1-1-2-Régulation du cortisol.....	29
IV-1-1-3-Effets du cortisol.....	31
IV-1-1-4-Cycle de l'aldostérone.....	32
IV-1-1-5-Régulation de l'aldostérone.....	33
IV-1-1-6-Effet de l'aldostérone.....	34
IV-1-2-L'implication de la réglisse dans le système cortisol/cortisone.....	36
IV-2-Impact de la réglisse sur les COX et LOX.....	37
IV-3-Effets antidépresseurs.....	40
IV-4-Anti-ulcère.....	44
IV-5-Inhibition de l'absorption des lipides.....	46
IV-6-Inhibition de la PTP1B, ouverture dans la pathologie diabétique.....	48
IV-7-Antioxydant.....	50
IV-8-Protecteur rénal.....	52

IV-9-Antiseptiques.....	53
IV-10-Effet protecteur chez la femme ménopausée.....	57
IV-11-Antiviral.....	58
IV-11-1-Anti-HSV1.....	58
IV-11-2-Effet contre le virus <i>influenzae</i>	59
IV-11-3-Anti-Hépatite C.....	59
IV-12-Antitussif.....	60
IV-13-Edulcorant.....	60
V-Toxicité.....	61
V-1-Cas cliniques d'intoxication chronique.....	61
V-2-Intoxication par contamination de la matière première.....	64
V-3-Précaution d'emplois et interactions médicamenteuses.....	65
VI-Emplois de la réglisse.....	66
VI-1-Alimentaires.....	66
VI-2-Cosmétologie.....	68
VI-2-1-Hyperpigmentation cutanée.....	68
VI-2-2-Prévention de l'herpes simplex viridae.....	69
VI-2-3-Réactivité cutanée.....	69
VI-3-Médicaments anti-inflammatoires en application locale...70	
VI-3-1Irritation cutanées.....	70
VI-3-2-Inflammations gingivales.....	70
VI-Crises hémorroïdaires.....	70
VI-4-Médicaments de la sphère ORL.....	71
VI-4-1-Maux de gorges.....	71
VI-4-2-Trachéite/Laryngite.....	71
VI-5-Digestif.....	71
VI-6-Energétiques.....	72
VII-Conclusion.....	73
Bibliographie.....	74
Résumé.....	79
Serment.....	80

La réglisse : plante antique et plante d'avenir ?

I-Introduction

Depuis que l'Homme est apparu, il se nourrit de ce qu'il trouve sous sa main comme de petits fruits, baies, racines ou bulbes ; mais aussi il pêche, chasse pour survivre. L'exploration de son habitat l'amène à découvrir dans son environnement différentes plantes qui s'avèrent bénéfiques pour sa santé d'un point de vue préventif et curatif. C'est pourquoi les plantes constituent dès la haute antiquité les principaux remèdes utilisés. Les civilisations anciennes avaient une parfaite connaissance des plantes et de leurs utilisations. Par exemple les Aztèques savaient reconnaître plus de 1 200 plantes différentes [1]. Ces populations pouvaient donc identifier les espèces dangereuses et les utiliser astucieusement pour la chasse ou la guerre, en confectionnant des flèches au curare extrait de lianes d'Amazonie ou de strychnine issue de la noix de vomique [2].

La première trace de l'emploi de la réglisse fut retrouvée dans les tombes des pharaons égyptiens. [1] L'utilisation décrite dans les papyrus parlait d'un traitement contre les catarrhes (sécrétions abondantes de mucus) des voies respiratoires, ce qui prouve aussi la grande connaissance des effets des végétaux sur l'Homme, pour pouvoir en décrire des propriétés. [3]

Dans la médecine traditionnelle chinoise, la réglisse est connue depuis des millénaires. Sous l'empereur Shennong (2 700 avant J-C), elle constituait l'une des principales plantes médicinales et aromatiques, ayant comme vertu force, endurance et jeunesse. La réglisse était généralement mélangée au thé sous forme d'infusion. [1]

Au IV^{ème} siècle avant J-C, le philosophe grec spécialisé en sciences naturelles Théophraste, parle d'une racine douce de Scythie, qui croît près de la mer d'Azov. Les Scythes font partie de la population qui a vécu au nord et à l'est de la Grèce sur l'actuel territoire de l'Ukraine. Il s'agit de la racine de réglisse qui pousse sur la zone indo-européenne, proche de la mer d'Azov qui borde l'Ukraine et la Russie actuelle. Il déclare aussi que les Scythes l'utilisaient 1 000 ans avant J-C en association avec du fromage de lait

de jument pour combattre la soif dans le désert. C'est pourquoi, les Scythes qui sont des nomades se déplaçant sur ces territoires arides du moyen orient, utilisèrent la réglisse pour combattre le manque d'apport hydrique. Cette même propriété de combattre la sensation de soif est mentionnée par Pline l'ancien (23-79) au 1^{er} siècle. Ce dernier y ajoute aussi l'effet de retarder la faim. De plus, Théophraste mentionne une utilisation de la réglisse dans le traitement de la toux, l'asthme, les ulcères ainsi que pour les blessures en association au miel. [1] Théophraste fût le premier à décrire cette plante avec une rigueur scientifique. Enfin le grec Discoride, grand pharmacognosiste, décrivit environ 650 substances recensées dans son célèbre « *Materia Medica* », en explicitant les propriétés nutritionnelles et médicales des plantes, et en ne se basant pas uniquement sur leur morphologie comme ses prédécesseurs. Parmi les plantes détaillées, la réglisse fût nommée par ce célèbre scientifique. [4]

Après les Grecs, des auteurs romains comme Aulus Cornelius Celsus, Scribonius Largus ou bien Claudius Galien, mentionnent la réglisse dans de nombreux ouvrages, et ventent son utilisation et ses effets bénéfiques. [4]

« N'est-ce pas une baguette de bois qui rendit l'eau douce, manifestant ainsi sa vertu » [5]. Citée dans l'ancien testament, la baguette de bois ici désignée serait une racine de réglisse qui aurait macéré dans de l'eau. Il y a donc eu mise en évidence des propriétés édulcorantes environ 200 ans avant J-C lors de l'écriture de ce livre sacré.

Le rabin Moshe ben Maymûn dit Maïmonide, au XII^{ème} siècle, est connu aujourd'hui pour avoir réalisé de nombreux traités médicaux dont le traité sur l'asthme, où il préconise de traiter une à deux fois par an les patients atteints d'asthme, par une boisson entre autre à base de réglisse, surtout au mois d'avril avant l'apparition des pollens potentiellement allergisants et donc sensibilisants. Il avait donc étudié et compris la physiopathologie de l'asthme avec les exacerbations, et les crises induites par des agents tels que les pollens, mais aussi le rôle de la réglisse dans le traitement de la toux, ainsi que sa propriété corticoïde-like. [2]

Puis au Moyen Age en occident, on perd la trace de la réglisse. Elle semble ne plus exister en Europe, car durant cette période, la science et les connaissances anciennes sont

totallement perdues et occultées par l'Eglise. C'est seulement au XIII^{ème} siècle qu'elle est retrouvée cultivée à Bologne dans le nord-est de l'Italie ainsi que dans le midi de la France. [3]

Elle est utilisée en thérapeutique, en chronique, au XVI^{ème} siècle pour soigner la toux et les lithiases urinaires. [1]

En France, Molière cite la réglisse comme remède pour redonner la voix aux valets de comédie. Napoléon Bonaparte était probablement un consommateur régulier de réglisse pour éclaircir sa voix lors de discours en plein air ou pour l'inspection de ses troupes. [2]

C'est au XVIII^{ème} siècle que le célèbre naturaliste suédois Carl Linné (1707-1778) établit une classification aujourd'hui encore utilisée, en subdivisant les plantes avec un nom de genre et d'espèce. Pour les réglisses jusqu'alors appelées racine ou réglisse, il distingua pour le même genre *Glycyrrhiza* trois espèces : *echinata*, *hirsuta* et *glabra*. [4]

A Paris, au XVIII^{ème} siècle et pendant un demi-siècle, une boisson bon marché s'est rapidement répandue, vendue sur la voie publique sous le nom de « coco ». Il s'agissait simplement d'une macération de 50 grammes de réglisse par litre d'eau et des variantes l'agrémentaient de fenouil, de coriandre ou d'anis. Par la suite, une poudre à base de réglisse à délayer dans de l'eau fût vendue sous ce même nom. [3]

En 1962, lors d'une conférence, sont évoquées les propriétés thérapeutiques de la réglisse, en rapport avec les usages traditionnels chinois, qui peuvent s'expliquer par la présence des différentes substances chimiques qu'elle contient. Or, en marge de cette conférence, un praticien de la médecine traditionnelle sino-vietnamienne explique que les propriétés pharmacologiques ne sont pas dues aux différentes substances chimiques, mais uniquement à la couleur jaune de la poudre de racine de réglisse broyée. Il cite de nombreuses utilisations de la réglisse dans des pathologies : contre la fièvre typhoïde, ou l'élimination des glaires, comme excitant de la sécrétion gastrique... Cette racine de couleur jaune aurait pour but de lutter contre un excès de Yang en détoxifiant et tonifiant le corps. Mais durant une période, faute de réglisse, un autre produit de couleur jaune était prescrit : le curcuma. La substitution se faisait par analogie de couleur, et les résultats semblaient être aussi bons.

Puisqu'en Extrême-Orient le jaune signifie bonne santé, équilibre, fonctionnement coordonné des organes et appareils, lorsqu'un soignant prescrit une drogue de cette couleur, le malade comprend la signification du traitement par la symbolique de cette couleur. Cependant la réglisse est réellement active pharmacologiquement, mais les autres drogues jaunes pourraient jouer un effet placebo. Cette médecine est résumée par une citation de l'auteur Japonais **Yukio Mishima** *«Il ne faut pas penser à quelqu'un comme à un corps, mais comme à un courant d'énergie vitale.»* [6] ce qui explique un certain reniement de la pharmacologie, et un usage de la réglisse pour traiter le corps dans son ensemble par certaines médecines traditionnelles. [2]

II-Botanique

Les végétaux sont classés selon leur évolution phylogénétique, ce qui permet de les comparer et de mieux comprendre leurs différences et leurs points communs. De plus, chaque végétal est désigné par un nom d'espèce et de genre en latin, ce qui permet une universalité, pour que les biologistes, botanistes et la population en général communiquent en parlant avec exactitude du même végétal. En effet, une même plante peut être appelée différemment d'un pays à un autre, voire même d'une région à une autre.

Dans un premier temps, la réglisse de son nom de genre *Glycyrrhiza* et d'espèce *glabra*, sera replacée selon ces caractéristiques dans la classification de Linné, puis nous parlerons de ses caractéristiques botaniques.

II-1-Classification de *Glycyrrhiza glabra*

II-1-1-Embranchement des spermaphytes (=plantes à graines)

Du grec *sperma* la graine et *phuton* la plante.

Ce sont les plantes les plus perfectionnées du règne végétal. Les spermaphytes se distinguent des ptéridophytes et des préspermaphytes, par la production de graines et par une fécondation réalisée par l'intermédiaire d'un tube pollinique et indépendante de l'élément liquide. [7]

La graine :

La graine est issue de la transformation de l'ensemble macrosporange-macrospeur prothallisée-jeune embryon qui s'est développé sur la plante mère où il y a eu fécondation. Les premières étapes du développement de l'embryon ou sporophyte se font au sein du prothalle femelle. Cet embryon est en quelque sorte un parasite de la plante mère. Puis à un certain stade de développement, le sporophyte va cesser sa croissance, se déshydrater, et rentrer dans un état de vie ralentie. L'embryon sera protégé par une enveloppe formée des téguments entourant la macrosporange. Mais aussi, des substances de réserve constituent la graine avec l'embryon et les téguments protecteurs. La graine permet donc une bonne dissémination de l'espèce, compensant le fait que la plante soit fixée au sol. Ensuite, lors de conditions climatiques et environnementales favorables, la graine va germer et donner une nouvelle plante. En général, la graine ne germera qu'après une période de dormance assez longue pour éviter que, dans les régions tempérées, une graine rentre en germination précocement à l'automne si les températures sont favorables et soit ensuite détruite par le froid quelques mois plus tard sans que la plante ne se soit développée, rompant ainsi le cycle de reproduction et de dissémination de l'espèce. Ainsi, une graine peut rester dans le sol plusieurs années en attendant des conditions optimales à son développement. [7]

II-1-2-Sous-embranchement des angiospermes (=plantes à fleurs)

Du grec *aggeion* petite urne et *sperma* graine.

Les angiospermes se différencient des gymnospermes par 3 principaux caractères :

- des carpelles (du grec *karpos* le fruit) ou écailles ovulifères entourent complètement les ovules, et après la fécondation il y a transformation en fruit.
- les organes reproducteurs se groupent en fleurs bisexuées.
- la présence d'une double fécondation.

[7]

La double fécondation :

De façon classique, l'un des gamètes mâle véhiculé par le grain de pollen féconde l'oosphère (gamète femelle). La spécificité réside dans le fait que l'autre gamète mâle libéré par le tube pollinique s'unit, soit avec deux noyaux bien individualisés, soit avec un noyau secondaire diploïde déjà fusionné issu des deux noyaux polaires du prothalle femelle. Cette fusion forme un massif cellulaire triploïde appelé albumen (du latin *album* signifiant blanc). L'albumen envahit toute la cavité de l'ovule. C'est un tissu de réserve à partir duquel l'embryon va puiser les substances nécessaires à son développement après la germination. La triploïdie de ce tissu nourricier a une capacité importante de biosynthèse de molécules destinées à l'alimentation de l'embryon. Chez les angiospermes, le tissu de réserve se développe que s'il y a fécondation, ce qui constitue une réelle évolution par rapport aux gymnospermes où le tissu de réserve est mis en place avant la fécondation avec une perte de substance si l'ovule n'est pas fécondé. [7]

II-1-3-Classe des dicotylédones

C'est l'ensemble le plus important et le plus diversifié des plantes à fleurs. [7]

II-1-3-1-Appareil végétatif

Cotylédon signifie feuille ; les dicotylédones sont donc des embryons à deux feuilles, contrairement aux monocotylédones à une feuille, et aux gymnospermes à quatre ou huit feuilles. Les deux feuilles du sporophyte constituent donc une caractéristique typique des dicotylédones. De plus, les dicotylédones ont un appareil végétatif extrêmement varié : il va de l'herbe en passant par la plante herbacée, jusqu'aux arbres les plus volumineux. [7]

On retrouve toutefois des caractères communs avec les gymnospermes (porteurs de cônes) comme par exemple une racine principale pivotante qui peut être ramifiée en racine secondaire, et chez certaines espèces les racines deviennent ligneuses. Un autre caractère commun est celui de posséder des tiges ramifiées pouvant prendre des formes arborescentes. Il faut noter que la forme arborescente n'est pas une forme évoluée d'une plante herbacée, car majoritairement les plantes herbacées dérivent d'une forme de type ligneux. [7]

II-1-3-2-Appareil reproducteur

C'est au niveau de l'appareil reproducteur que les dicotylédones se différencient :

Tout d'abord, par l'inflorescence car les fleurs des dicotylédones présentent une bractée mère comme chez les monocotylédones, mais également deux bractées protectrices latérales aussi appelées préfeuilles alors que les monocotylédones n'en possèdent qu'une seule. La bractée est une pièce florale qui se trouve à la base de l'inflorescence.

L'appareil reproducteur est protégé par deux enveloppes stériles : le calice et la corolle. Le calice est l'ensemble des sépales et la corolle est l'ensemble des pétales. Ces deux enveloppes peuvent être réunies sous le terme de périanthe.

Chez les dicotylédones, il peut y avoir soudure entre les pièces d'un même verticille, soit entre les sépales soit entre les pétales. Dans le cas de pétales soudés, on parlera de fleur gamopétale. Dans le cas contraire, la fleur est diapétale.

Dans certain cas, un verticille du périanthe peut disparaître. On considèrera alors arbitrairement qu'il s'agit de la corolle, la fleur sera donc apétale ; les sépales seront donc sépaloïdes si ils sont de couleur verte ou pétaloïde si ils sont colorés.

La formule florale classique des dicotylédones est de type $5 : 5S + 5P + (5+5)E + 1C$; cette formule florale signifie que l'on a cinq sépales, cinq pétales, deux rangées de cinq étamines et un carpelle. Le type 4 correspond à une réduction du type 5 alors que le type 3 est rencontré chez les espèces plus primitives et proches des monocotylédones. [7]

II-1-4-Sous classe des *rosidaes*

Les *rosidaes* ont une fleur entièrement cyclisée mais les carpelles peuvent encore être libres ou non soudés en un ovaire composé. [7]

II-1-5-Ordre des *fabales*

Les *fabales* font partie des *rosidaes* les moins évolués donc à carpelles libres. [7]

II-1-6-Famille des *fabacées* (= légumineuses)

Fabacées vient de *faba*, nom donné à la fève. [8] Les *fabacées* sont aussi appelées légumineuses. Ce nom vient du fait qu'un seul carpelle persiste et forme une gousse. Cette dernière était anciennement appelée légume. Les *fabacées* sont très répandues dans le monde entier. Dans les régions tempérées, on retrouve des formes herbacées, vivaces ou annuelles et dans les régions chaudes, des formes arborescentes.

Les *fabacées* présentent une particularité biologique, qui est de vivre en symbiose avec des bactéries du genre *Rhizobium*. La symbiose est une association bénéfique théoriquement réciproque entre deux organismes vivants dont un est fixateur d'azote et l'autre doté d'un pouvoir photosynthétique.

D'un point de vue macroscopique, cette symbiose se présente sous forme de « tumeur » à la surface des racines appelées nodosités racinaires. Certains auteurs parlent même d'organe à part entière. Ces nodosités sont la conséquence d'infections des poils absorbant des racines par les bactéries du genre *Rhizobium*. Elles rentrent dans les cellules corticales du parenchyme pour former ces renflements.

D'un point de vue microscopique, ces bactéries sont capables de fixer le diazote (N_2) présent dans l'air atmosphérique et l'environnement pour synthétiser de l'ammoniac (NH_3), puis, à partir de ces composés azotés, des acides aminés. Ces acides aminés sont absorbés par la plante. En contre partie, les bactéries disposent des sucres fournis par la plante. Ces sucres sont nécessaires à la croissance et au développement des bactéries. Cette association est véritablement une symbiose, car les deux organismes vivant ensemble s'apportent un réel bénéfice à leur développement et leur croissance.

Bactéries : $N_2 \rightarrow NH_3 \rightarrow R-CH-COOH[-NH_2]$ (Acides Aminés) \rightarrow nécessaire à la croissance de la plante

Plantes : $CO_2 \rightarrow C_6H_{12}O_6$ (sucre) \rightarrow nécessaire à la croissance des bactéries

Cette particularité biologique explique que la culture des *fabacées* nécessite un apport d'engrais azotés nettement moindre. [9]

De plus, les *fabacées* sont nutritionnellement très riches en protéines, par la synthèse d'acides aminés des bactéries *Rhizobium*.

Les *fabacées* ont un intérêt en agriculture, du fait de la présence de nodosité. Elles permettent un enrichissement du sol par l'augmentation des concentrations en azote, l'azote jouant un rôle d'engrais pour les végétaux. Par exemple des lupins vont être cultivés puis enfouis dans le sol servant d'engrais vert aux cultures successives sur ce même terrain. C'est ce que l'on appelle la rotation des cultures, qui est favorable à un meilleur rendement. Ces techniques de cultures de *fabacées* étaient présentes déjà chez les Romains pour améliorer la richesse de leur sol, mais c'est seulement en 1838 que le rôle des nodosités a été décrit par Boussaingault. [8]

II-2-Particularités botaniques de la réglisse : genre *Glycyrrhiza* espèce *glabra*

Du grec *glykys* signifiant doux, sucré et *rhiza* pour racine.

Il s'agit d'une plante herbacée ou arbrisseau vivace atteignant environ un mètre de hauteur, à tige dressée, striée longitudinalement et creuse. [10] [3]

II-2-1-Les feuilles

Les feuilles de la réglisse sont alternes, composées, imparipennées et stipulées. La feuille de réglisse est à folioles régulières, considérée comme type. C'est à partir de cette dernière que l'on note les évolutions de différentes espèces, comme la disparition de la foliole terminale chez la fève, ou la transformation de la dernière foliole en vrille. Le feuillage est régulier. [11] Les feuilles sont ovales et vertes vives recouvertes de poils sécréteurs collants. [10]

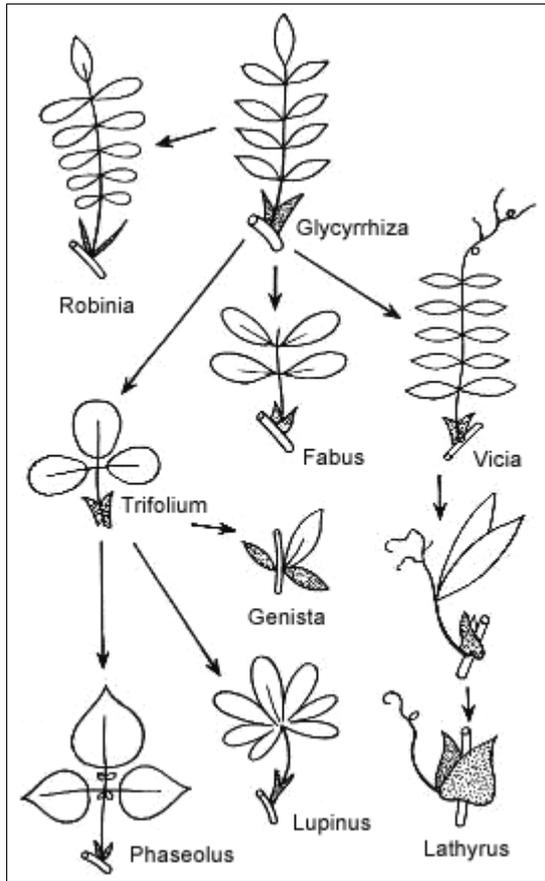


Schéma n°1 : évolution des feuilles des fabacées à partir de celle de *Glycyrrhiza glabra*.

[12]



Photographie n°1, 2 et 3 : Feuilles de *Glycyrrhiza glabra* (photographies de l'auteur).

La réglisse a des feuilles alternes, c'est-à-dire qu'elles sont insérées isolément à chaque nœud. De plus, elles sont composées signifiant subdivisées en folioles. Une foliole est « une petite feuille » mais c'est l'ensemble des folioles qui constitue la véritable feuille. La feuille de réglisse est dite imparipennée car elle est constituée d'un nombre impair de folioles, entre 7 et 15.

Les stipules de la feuille de réglisse sont foliacées. Il s'agit d'un petit appendice de couleur verte de part et d'autre du point d'insertion d'une feuille sur la tige. [13]



Photographie n°4 : Stipule de *Glycyrrhiza glabra* (photographie de l'auteur).

II-2-2-Les fleurs

Les fleurs de la réglisse sont papilionacées ou zygomorphes, c'est-à-dire que la fleur est irrégulière. Un pétale dorsal très développé, appelé étendard, va recouvrir les deux pétales latéraux appelés ailes, recouvrant eux-mêmes les deux autres pétales ventraux constituant le carène. Les cinq sépales sont soudés entre eux. [8] Les fleurs sont en grappes et généralement de petites tailles, de teinte bleue pâle à lilas souvent tachées de blanc jaunâtre. [10][3]

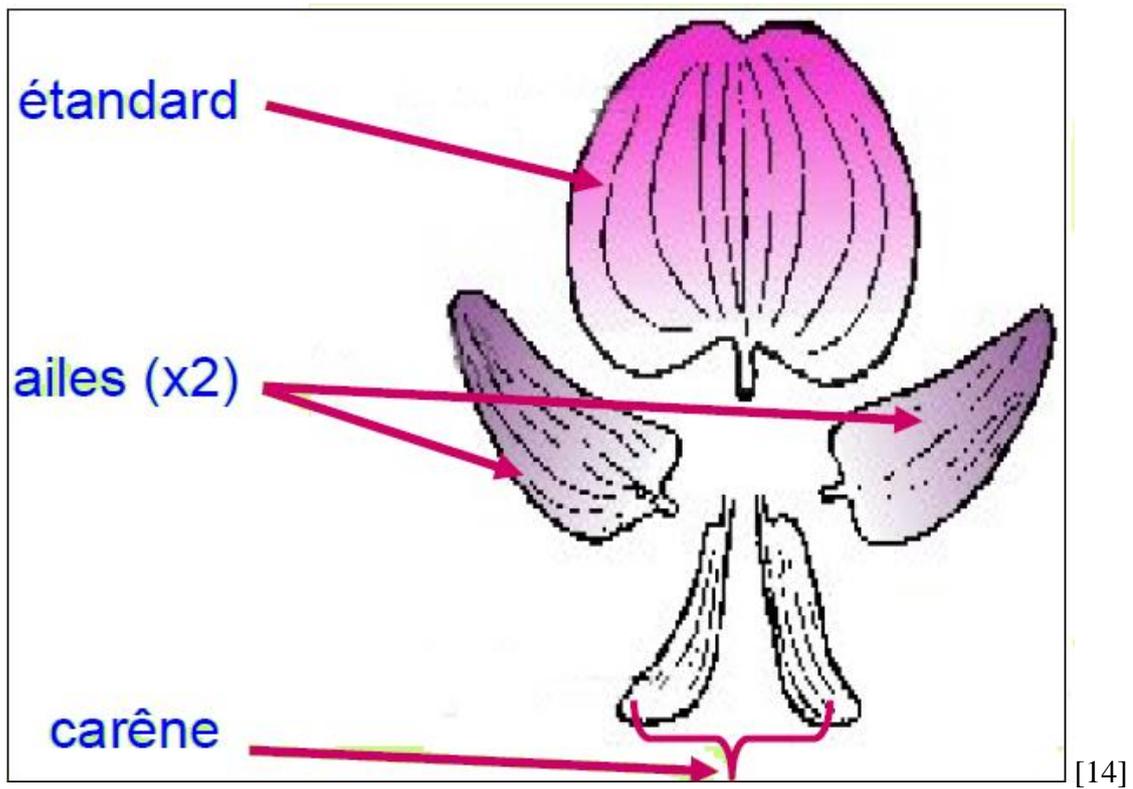


Schéma n°2 : fleur papilionacée



Photographie n°5 et 6 : Fleurs de *Glycyrrhiza glabra*
(photographies de l'auteur).

II-2-3-Formule florale

La formule florale de *Glycyrrhiza glabra* est la suivante : $5S + 5P + (9+1)E + 1C$

Les cinq sépales sont soudés entre eux. Les pétales forment une corole papilionacée. Une étamine est libre et les neuf autres sont soudées entre elles. Le carpelle est libre.

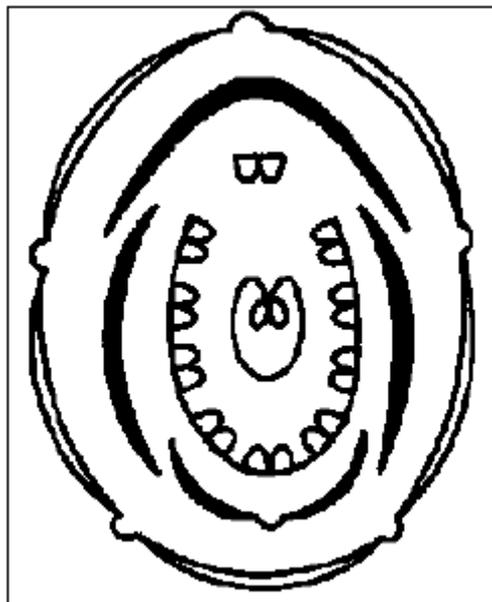


Schéma n°3 : Diagramme floral de
Glycyrrhiza glabra

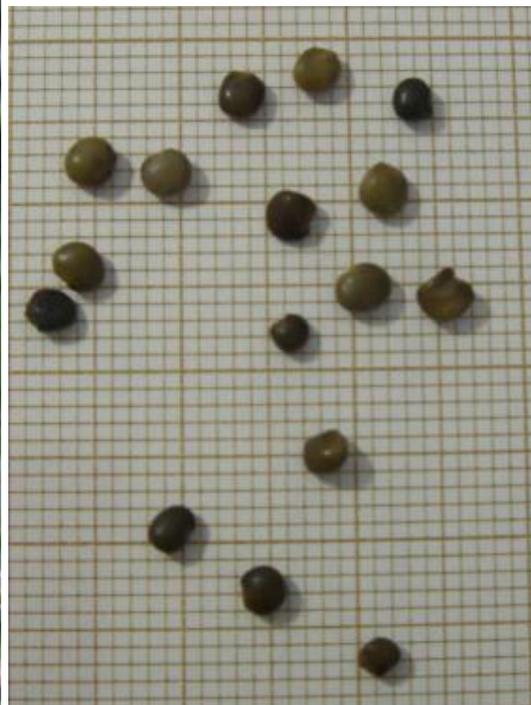
[15]

II-2-4-Les fruits

La réglisse faisant partie des légumineuses, son fruit est donc une gousse. La gousse de la réglisse est aplatie et bosselée par la présence de petites graines brunâtres qu'elle contient. Le fruit de *Glycyrrhiza glabra* contient environ 5 graines. Les graines font 2 à 4 millimètres de diamètre et sont de couleur brune. [10]



Photographie n°7 : Gousses de *Glycyrrhiza glabra* (photographie de l'auteur).



Photographie n°8 : Graines de *Glycyrrhiza glabra* (photographie de l'auteur).

II-2-5-Les racines

La réglisse est vivace par un rhizome. Cette racine est peu ramifiée [10]. Un rhizome est une tige souterraine rampante, qui va permettre l'accumulation de substances de réserves. On dit qu'une plante qui présente un rhizome est vivace, car elle a la capacité de revivification après coupure. Malgré un rhizome peu ramifié, la souche présente de longs rejets souterrains d'où vont s'élever de nouvelles touffes de tiges. Cette souche est épaisse, et de couleur jaune-jaunâtre intérieurement. [3]

Les bâtons de réglisse trouvés en pharmacie ou dans le commerce sont donc les rhizomes, l'appareil souterrain de la plante, qui a été lavé et brossé pour éliminer la terre. Ces mêmes bâtons peuvent être réduits en poudre qui sera de couleur jaune clair légèrement grisâtre. [16]



Photographie n°9 : Rhizomes lavés de *Glycyrrhiza glabra* (photographie de l'auteur).

II-2-6-Mode de culture

La réglisse est initialement originaire d'Asie et du Caucase, mais aujourd'hui on la retrouve sur le pourtour du bassin méditerranéen. C'est donc une plante qui apprécie les pays au climat chaud, avec une exposition ensoleillée, même si elle peut être cultivée dans des pays tempérés où la température descend jusqu'à -15°C , comme dans la plupart des régions françaises. C'est pourquoi on la trouvait cultivée en Touraine (en 1940) et précédemment dans le Centre et le Poitou.

Il est conseillé généralement un sol légèrement sablonneux pour favoriser le développement du système racinaire, ainsi qu'une terre riche en matière organique, car les sols trop compacts s'opposent au développement des rhizomes. L'apport hydrique doit être assez important, jusqu'à trois fois par semaine en période d'été.

Il existe trois méthodes de multiplication d'un plan de réglisse : soit par semis des graines, qu'il faut au préalable avoir scarifiées, soit bouturage du rhizome, soit en divisant la souche en automne ou au printemps. Mais la technique la plus commune et la plus rapide est la mise en terre des fragments de stolons.

La récolte a généralement lieu au bout de trois années de culture, en automne. La récolte est délicate pour avoir les rhizomes intacts, car les stolons peuvent atteindre jusqu'à 2 mètres de longueur et sont assez profonds. Lors de l'arrachage, les plus petites racines seront mises de côté et serviront pour les nouvelles plantations. Ensuite, les rhizomes sont émondés, lavés, séchés puis mis en bottes. Pour un arrachage d'une plante de 4 ou 5 ans, le rendement est estimé à 9 ou 10 000 kilogrammes par hectare.

[3] [17] [18]

La culture de cette plante a pour objectif la récolte du rhizome riche en différentes molécules actives.

III-Propriétés physico-chimiques

III-1-Formule chimique des substances actives

La réglisse contient de nombreuses substances qu'il est possible d'extraire, de doser et de caractériser, comme par exemple des sucres sous différentes formes, mais aussi des arylcoumarines, benzofuranes, stilbénoides, stérols... Mais ce sont surtout les flavonoïdes et les saponosides qui lui confèrent leurs propriétés pharmacologiques principales à l'origine de l'inscription de la racine de réglisse à la pharmacopée.

III-1-1-Les oses

La réglisse contient de nombreux sucres sous la forme la plus simple comme le glucose, ou de disaccharides comme le saccharose qui est le α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-fructofuranoside, c'est-à-dire la série D du glucose cyclisé sous la forme d'un cycle à 5 carbones relié par une liaison osidique à un fructose de la série D cyclisé sous la forme d'un cycle à 4 carbones. On retrouve également un polymère de D-glucose : l'amidon qui est la substance de réserve des sucres chez les végétaux. Tous ces sucres sont contenus en une proportion assez importante.

III-1-2-Les saponosides

Les saponosides sont des substances chimiques très fréquentes chez les végétaux, c'est un vaste groupe d'hétérosides. La principale fonction de tous les saponosides est d'avoir des propriétés tensio-actives. Chez la réglisse, le saponoside retrouvé est l'acide glycyrrhizique ou glycyrrhizine qui possède de réelles propriétés pharmacologiques supplémentaires.

Les saponosides sont donc constitués d'une partie osidique et d'une génine. La génine peut être stéroïdique ou triterpénique. Nous nous intéresserons aux saponosides à génine triterpénique retrouvées dans la racine de la réglisse : la glycyrrhizine.

III-1-2-1-Biosynthèse de la génine triterpénique

Les triterpènes sont constitués de sous unités isoprène (C_5H_8). La formule générale est $(C_5H_8)_6$. Les triterpènes sont des molécules composées de 30 atomes de carbone.

Détail de la biosynthèse :

L'acide mévalonique (C6) est le précurseur de tous les composés. Il est formé à partir de la condensation des thioesters de l'acide acétique (C2). Le thioester de l'acide acétique est synthétisé à partir de l'acéto-acétate. Ce thioester de l'acide acétique est la forme activée de l'acide acétique aussi appelé acétyl coenzyme A ; la thiolase condense deux molécules d'acétyl coenzyme A pour donner l'acéto acétyl-CoA. Ensuite, la synthèse de l'HMG-CoA est catalysée par l'hydroxyméthylglutaryl-coenzyme A-synthase, formé à partir de l'acéto acétyl-CoA et d'acétyl CoA. Puis l'HMG-CoA formé, est réduit en l'acide R-mévalonique par l'HMG-CoA réductase. Enfin l'acide mévalonique subit deux réactions de phosphorylation, ce qui induit la réaction de décarboxylation et la formation de l'isopenténylpyrophosphate qui se réarrange en diméthallylpyrophosphate par l'isopentényldiphosphate isomérase.

Acide acétique (C2) → acide mévalonique ou MVA (C6) → isopenténylpyrophosphate ou IPP (C5) → diméthallylpyrophosphate ou DMAPP (C5) (réarrangement)

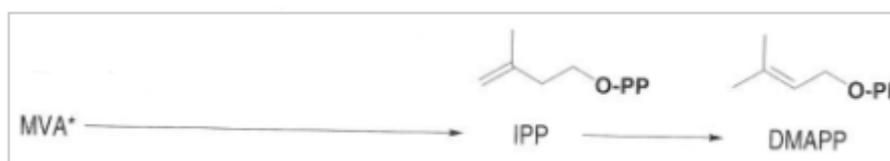


Schéma n°1 : chaîne réactionnelle de la synthèse de

[13]

C'est à partir des deux composés à cinq atomes de carbones (isopenténylpyrophosphate et diméthylallylpyrophosphate) que vont être formés différents dérivés conduisant à la formation de la génine des saponosides triterpéniques. Le diméthylallylpyrophosphate est hautement réactif, c'est pourquoi il subit généralement par l'isopenténylpyrophosphate (ou une autre molécule réactive) une attaque nucléophile sur son carbone 1 ce qui forme un dérivé en C10 : le géranylpyrophosphate. Puis le géranylpyrophosphate va se condenser avec l'isopenténylpyrophosphate pour former un composé en C15 : le farnésylpyrophosphate, catalysé par des prényltransferase. Et enfin deux farnésylpyrophosphates vont conduire à la formation du squalène composé en C30.

Isopenténylpyrophosphate + diméthylallylpyrophosphate → géranylpyrophosphate ou GPP (C10)

Géranylpyrophosphate + isopenténylpyrophosphate → farnésylpyrophosphate ou FPP (C15)

Farnésylpyrophosphate x 2 → squalène (C30)

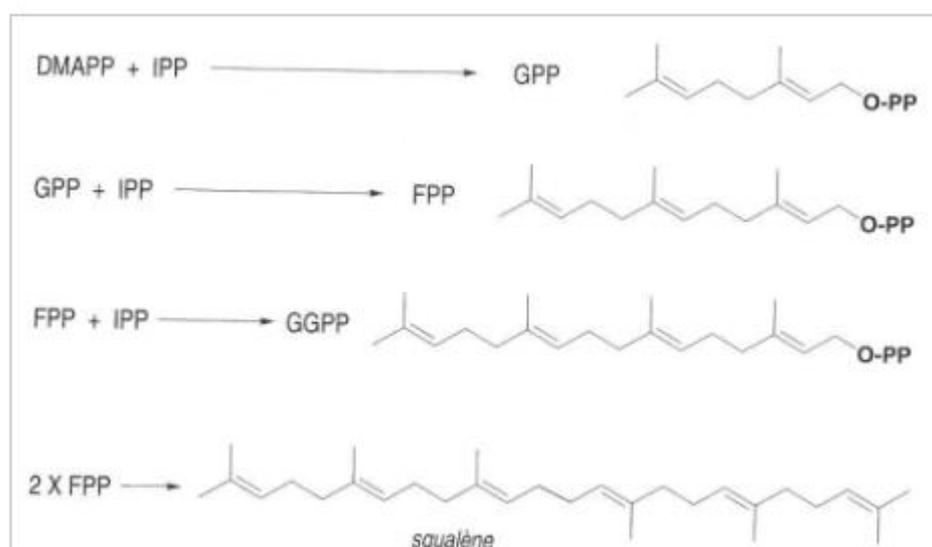


Schéma n°2 : chaîne réactionnelle de la synthèse de squalène

[13]

Le squalène est une molécule aliphatique très insaturée à l'origine des triterpènes, des stéroïdes et des stérols (cholestérol). Ce squalène va subir une cyclisation pour former les différents composés cités. Dans le cas de la génine triterpénique de la glycyrrhizine, la cyclisation va aboutir au noyau β amyryne. [13] [19]

La glycyrrhizine ou acide glycyrrhizique se présente dans la plante sous la forme de sels de calcium ou de magnésium. Puis par hydrolyse, il y aura libération de la génine triterpénique-pentacyclique, et de deux molécules d'acide glycuronique aussi appelé acide β -glycyrrhétique. [19] On retrouve aussi de nombreux autres saponosides triterpénique en quantité beaucoup plus faible comme le 24-hydroxyglycyrrhizine ou bien le sojasaponines. [10]

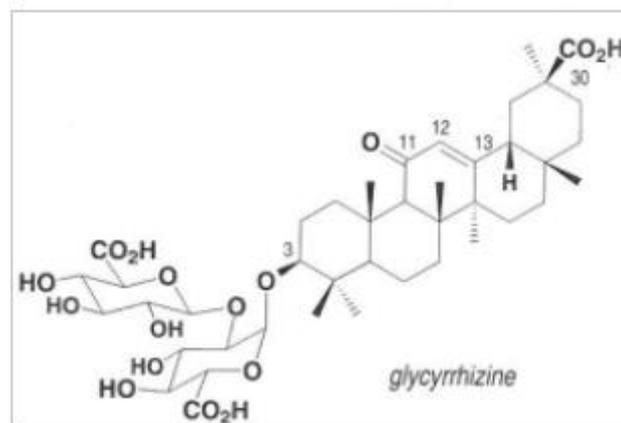


Schéma n°3 : molécule de glycyrrhizine

[13]

La glycyrrhizine est un monodesmoside qui par hydrolyse va libérer deux molécules d'acide D-glycuronique et une molécule d'acide glycyrrhétique (18 β -glycyrrhétique).

III-1-2-2-Caractéristiques structurales communes des saponosides

Les génines triterpéniques possèdent un ensemble d'éléments caractéristiques en commun :

- une insaturation entre le carbone 12 et le carbone 13
- oxydation des carbones des méthyles en position 23, 28 et 30
- oxydation d'un plus ou moins grand nombre de carbones cycliques

III-1-3-Les flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des pigments quasiment présents dans tous les végétaux. Ils jouent généralement un pouvoir attracteur pour les insectes pollinisateurs, en colorant en jaune, rouge ou mauve les fleurs. Dans certains cas, les flavonoïdes peuvent avoir leur spectre d'absorption proche de l'ultra violet et seuls certains insectes peuvent être guidés vers la fleur. [13]

Chez *Glycyrrhiza glabra*, comme chez de nombreux angiospermes, on retrouve un grand nombre de flavonoïdes comme des flavanones, flavones, chalcones, rétrochalcones, isoflavones, isoflavanes, isoflavènes. Ces composés majoritaires sont présents chez les trois espèces de *Glycyrrhiza* retenues par la pharmacopée, mais certains sont spécifiques de *Glycyrrhiza glabra* (glabridine et glabrène) ou de *Glycyrrhiza uralensis* (glycycoumarine). [13] Les deux principaux flavonoïdes, parmi les plus de 30 identifiés, sont l'isoliquiritine et la liquiritine.

Les deux génines principales (isoliquiritine et liquiritine) sont présentes physiologiquement sous forme d'hétéroside lié à une molécule de glucose.

Biosynthèse :

L'étape principale de la formation des flavonoïdes est une condensation catalysée par la chalcone-synthase de trois molécules de malonyl-CoenzymeA avec le 4-coumaroyl-coenzymeA, pour donner un chalcone. Dans les conditions physiologiques normales, le chalcone s'isomérisera en flavonone racémique à l'aide de la chalcone isomérase qui conduit à la fermeture du cycle. [13]

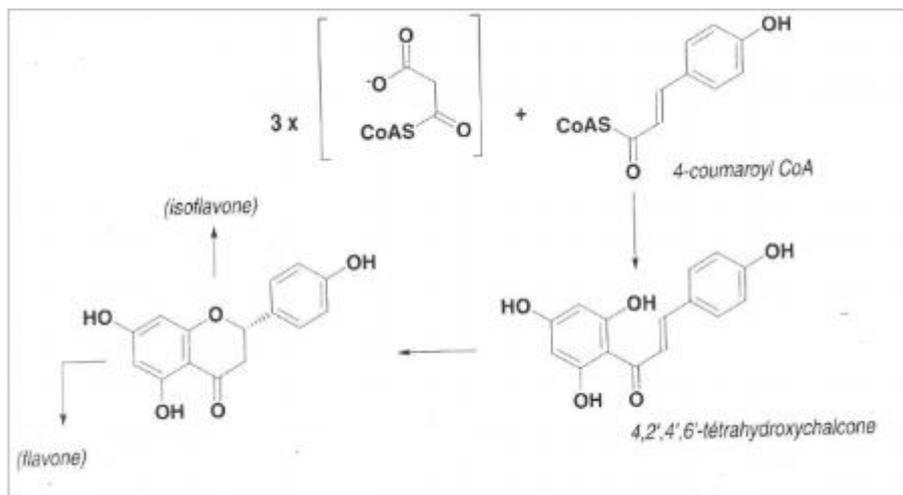


Schéma n°4 : Biosynthèse des flavonoïdes

[13]

III-1-4-Les arylcoumarines

Les coumarines sont des dérivés de la phénylalanine, issues de son métabolisme via l'acide cinnamique ou l'acide 4-coumarique. Puis il y a une hydroxylation du carbone 2, ensuite une isomérisation de la double liaison (E→Z) et enfin une réaction spontanée de lactonisation. [13]

III-2-Extraction

III-2-1-Saponosides

Les saponosides présentent une forte polarité. Par leurs grands nombres et leurs masses moléculaires proches, il est difficile d'isoler une seule molécule.

Les saponosides sont solubles dans l'eau donc extractibles par ce solvant à ébullition. Mais, l'eau favorise l'hydrolyse de la partie osidique, donc on utilisera des alcools (éthanol ou méthanol) ou des solutions hydro-méthanoliques, qui se prêtent parfaitement à cette extraction. Or, ces solvants polaires vont solubiliser de nombreuses autres substances non

souhaitées. C'est pourquoi on va réaliser un partage entre l'eau et le butanol. Le butanol va donc solubiliser les saponosides présents dans la phase aqueuse, puis par ajout de dioxyde d'éthyle, ils vont précipiter. Des étapes de fractionnement peuvent aussi être réalisées par l'utilisation de résine ou par la chromatographie d'exclusion sur gel. [13]

III-2-2-Flavonoïdes

En général, les génines sont solubles dans les solvants organiques apolaires. L'extraction classique est réalisée à l'aide d'une solution méthanol-eau puis on procède à une évaporation sous vide de l'eau. Ensuite on fait une extraction liquide-liquide par un solvant non miscible à l'eau comme le diéthyléther ou l'acétate d'éthyl pour extraire les génines. Pour permettre une purification de l'extraction, on peut utiliser des solvants de polarité croissante. [13]

III-3-Contrôle de la pharmacopée

III-3-1-Identification macroscopique

Le rhizome broyé prend une couleur jaune pâle à grisâtre. Cette poudre est caractérisée par la présence de fibres accompagnées de cellules cristallifères, des fragments de vaisseaux à parois épaisses, à ponctuations nombreuses et aréolées, c'est-à-dire des vaisseaux plus larges présentant des épaississements réticulés. L'amidon est abondant dans ce broyat, et on y retrouve aussi des fragments de liège et des prismes d'oxalate de calcium isolés. [16]

III-3-2-Identification microscopique

Une coupe transversale d'un stolon montre quelques assises étroites de suber et de phelloderme. Le suber étant la couche de cellules secondaires externes et le phelloderme la couche cellulaire interne, qui constitue la couche de liège secondaire qui va remplacer progressivement le parenchyme cortical primaire.

III-3-3-Caractérisation chimique

Lors de l'ajout à la racine de réglisse pulvérisée d'une goutte d'acide sulfurique, les particules de la poudre se colorent en jaune orangé, et plus lentement de nombreux fragment prennent une teinte rose-rouge. [16]

III-3-4-Caractéristiques d'extraction

Le principe de cette identification décrit dans la pharmacopée est de faire macérer 2.5 g de racine de réglisse pulvérisée dans 50 ml d'eau pendant 2 heures, en agitant fréquemment. Puis on filtre cette macération et on détermine le résidu sec de 10,0 g de filtrat ce qui correspond à un cinquième de substance extractible de la drogue initiale. Le poids du résidu ne devra pas être inférieur à 25,0 pour cent de la prise d'essai. [16]

IV-Propriétés pharmacologiques

La réglisse avec ses nombreuses molécules qui constituent la richesse de cette plante, présente des indications thérapeutiques utilisées depuis des millénaires dans les médecines antiques et populaires mais aussi des propriétés pharmacologiques encore à l'état de recherche fondamentale ou expérimentale sur l'animal. La réglisse a aussi été introduite en agroalimentaire pour des vertus adjuvantes intéressantes.

IV-1-Effets minéralo-corticoïdes

Les nombreuses molécules actives constitutives de l'extrait de réglisse agissent sur les hormones minéralo et gluco corticoïdes.

La régulation hydrominérale par l'intermédiaire de ces hormones permet à l'organisme de maintenir la tension artérielle stable ainsi que d'éviter la formation d'œdème. C'est pourquoi il est nécessaire de comprendre ce système pour explorer l'impact du saponoside triterpénique de la réglisse dans le contrôle cette cascade réactionnelle.

IV-1-1-Physiologie des hormones surrénaliennes

La synthèse des glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes se fait dans le cortex surrénalien. Les glandes surrénales, comme leur nom l'indique, sont des glandes endocrines de structure pyramidale situées dans la partie supérieure des reins et pèsent environ cinq grammes. La production est réalisée dans la zone fasciculée (la plus externe) pour les glucocorticoïdes et dans la zone réticulée (la plus interne) pour les minéralocorticoïdes. Le précurseur commun de ces deux hormones est la $\Delta 5$ -prégnénone (constituée de 21 atomes de carbone), qui elle-même a pour origine le cholestérol endogène capté dans la circulation sanguine sous forme de lipoprotéine de basse densité (LDL). L'enzyme (20,22 desmolase) qui synthétise la $\Delta 5$ -prégnénone à partir du cholestérol détermine la vitesse de la biosynthèse des réactions suivantes, car cette première étape est limitante et aucun stockage de $\Delta 5$ -prégnénone n'est possible dans la glande ; donc toutes les réactions qui utilisent ce précurseur ont besoin de l'activation de cette cascade réactionnelle en particulier la 20,22 desmolase. [20]

IV-1-1-1-Cycle du cortisol

A partir de la $\Delta 5$ -pregnenolone, deux voies conduisent au cortisol ou $\Delta 4$ -pregne-3-20-dione-11,17,21-triol. La voie majoritaire passe par la progestérone qui va être hydroxylée en position 17 et 21 dans le réticulum (par la 17-hydroxylase puis la 21-hydroxylase) , puis sur le carbone en position 11, l'enzyme mitochondrial (11-hydroxylase) permet d'aboutir au cortisol qui sera libéré au niveau sanguin.

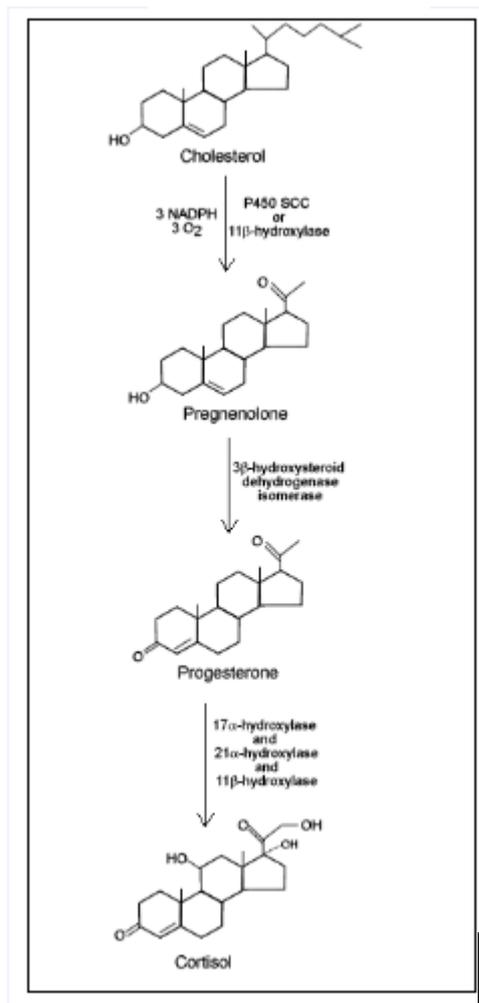


Schéma n°5 : Synthèse du cortisol à partir du

Plus de 80% du cortisol est lié à des protéines plasmatiques, majoritairement la transcortine. L'autre partie constitue la fraction libre et donc active du cortisol avec une demi-vie de 90 minutes. La concentration de cortisol augmente vers minuit, passe par un pic de sécrétion le matin vers six heures puis décroît progressivement jusqu'au soir. Enfin le cortisol est métabolisé par le foie en cortisone par une réaction d'interconversion réalisée par la 11 β hydroxystéroïde. Il y a un équilibre qui existe entre le cortisol et la cortisone dû à un couple d'enzyme la 11 β hydroxystéroïde deshydrogénase et la 11 β hydroxystéroïde réductase. La cortisone a une très faible activité glucocorticoïde, et l'élimination du cortisol dans les urines se fait via ce métabolite faiblement actif sous forme glucuroconjugué. [20]

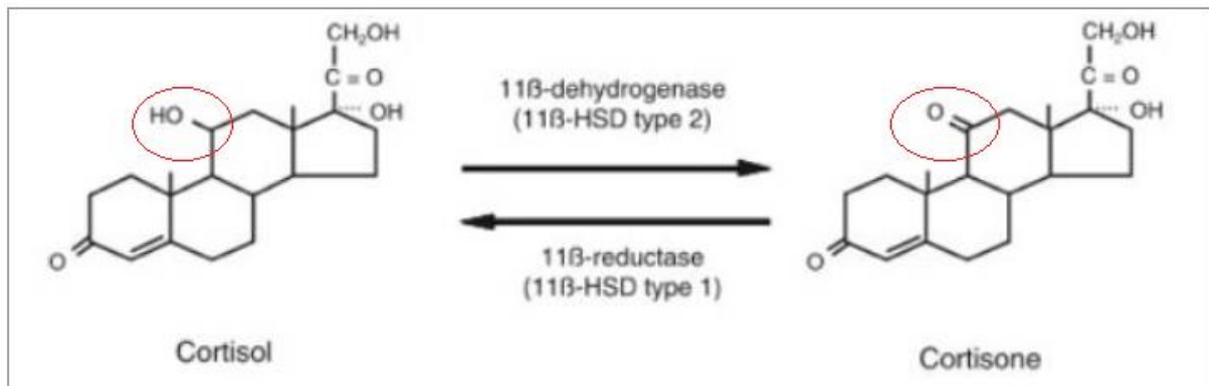


Schéma n°6 : Equilibre cortisol-cortisone

IV-1-1-2-Régulation du cortisol

La régulation de la sécrétion du cortisol est sous l'influence de l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'hypothalamus libère dans le système porte une corticolibérine (CRH : corticotropin releasing hormone ou CRF : corticotroping releasing factor) qui stimule directement l'adénohypophyse. L'adénohypophyse sous l'influence directe de cette corticolibérine synthétise et libère ensuite l'hormone adénocorticotrope (ACTH : adrenocorticotrophine hormone) qui va elle-même stimuler les glandes corticosurrénales pour permettre la synthèse et la libération de cortisol au niveau sanguin. L'ACTH agit en augmentant la concentration d'AMP cyclique intra-cellulaire, qui est responsable de la stimulation des enzymes impliquées dans la synthèse des hormones corticosurrénales ; cette activation d'enzymes agit notamment sur une étape clef qui est la transformation du cholestérol en $\Delta 5$ -pregnenolone (étape limitante). Ce système de régulation complexe possède un système de frein pour éviter une libération continue et excessive de cortisol. L'ACTH va inhiber la libération de CRH par l'hypothalamus. De plus, le cortisol va avoir une action rapide inhibitrice sur la libération d'ACTH, et une action plus longue sur l'inhibition de la synthèse d'ACTH par l'adénohypophyse. Mais aussi de nombreux facteurs environnementaux comme l'alimentation, le stress, l'anxiété, le sommeil peuvent influencer sur la libération et la production de glucocorticoïde. Il faut noter que le cortisol va réguler les taux de sécrétion de toutes les hormones corticostéroïdes à l'exception de l'aldostérone. [23]

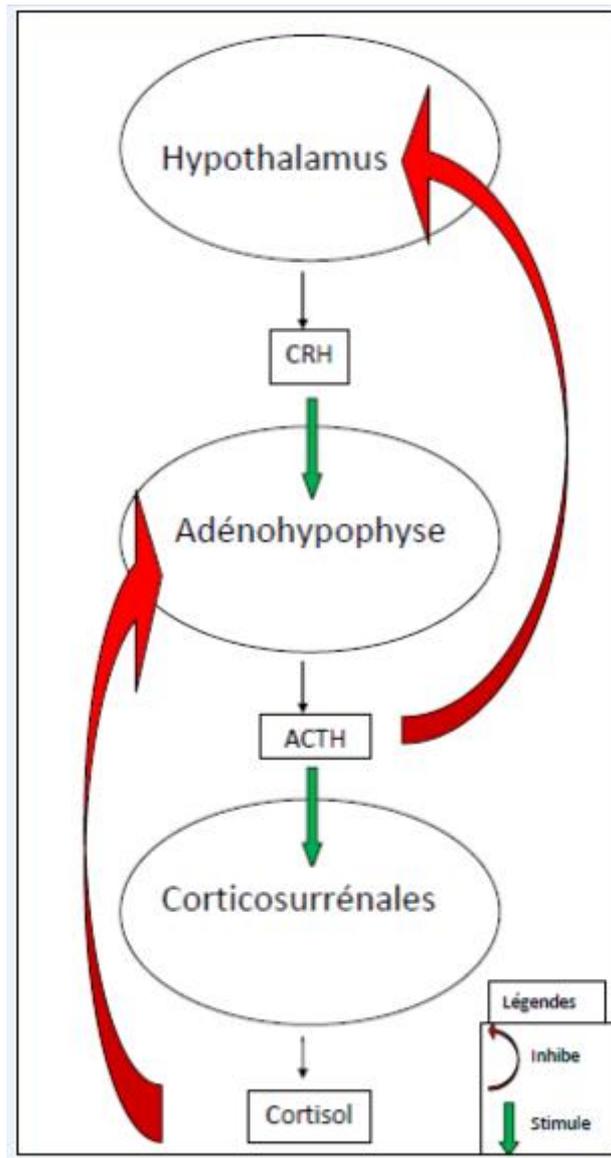


Schéma n°7 : Régulation de la sécrétion de cortisol

[20]

IV-1-1-3-Effets du cortisol

Le cortisol n'est pas une hormone qui va initier des processus biologiques, mais il va les maintenir, puisque c'est une hormone stéroïde. Ses principaux effets vont être génomiques par répression ou stimulation de gène cible. C'est donc une hormone qui est sécrétée à un taux basal quotidiennement pour maintenir les fonctions normales qui lui sont attribuées. Le

cortisol pénètre donc dans le cytoplasme des cellules cibles et va se lier à un récepteur (protéine spécifique) qui va changer de conformation. Ce complexe hormone-récepteur rentre dans le noyau de la cellule où il va y avoir une modulation des séquences d'ADN spécifique aux glucocorticoïdes (GRE : glucocorticoid-response elements), pour augmenter ou diminuer la transcription donc la synthèse des ARN messenger et par conséquent la synthèse des protéines cibles correspondantes.

Dans le cas d'une sécrétion trop importante ou d'un traitement médicamenteux, le taux de cortisol circulant va augmenter, en potentialisant ses effets physiologiques de telle sorte qu'il va y avoir : une augmentation du catabolisme protéique musculaire en libérant dans le sang les acides aminés. Cela provoque une fonte musculaire voire des atrophies ainsi qu'une atteinte de la trame protéique osseuse d'où une aggravation des signes ostéoporotiques. Les acides aminés ainsi libérés par le catabolisme protéique vont subir une conversion par le foie en glucose via la néoglucogenèse et en polymère de stockage du glucose : le glycogène. De plus, le cortisol s'oppose à l'action de l'insuline et entraîne donc une hyperglycémie réactionnelle, renforcée par la néoglucogenèse. Enfin du point de vue du métabolisme lipidique, le cortisol accroît la lipolyse, mobilise les graisses en excès et va modifier la répartition des graisses avec une accumulation au niveau de la face et du dos (aussi appelé obésité tronculaire).

De plus, un des principaux effets recherchés par l'apport de corticoïdes médicamenteux est son effet anti-inflammatoire. Cette propriété s'explique par la neutralisation dans le cytoplasme du NF- κ B (nuclear factor- κ B) par le complexe hormone-récepteur. Le NF- κ B permet la transcription au niveau nucléaire de gènes qui codent pour des molécules pro-inflammatoires comme la TNF α , les interleukines 1 et 2, la cyclooxygénase 2 et des facteurs d'adhésion comme les ICAM. En outre, il y a neutralisation partielle d'une protéine hétérodimère AP-1 (activator protein-1) formée par Fos et Jun qui activent aussi la transcription de gènes qui codent pour des protéines pro-inflammatoires. Ceci explique que sur la cascade de l'inflammation, le cortisol agit en amont des médiateurs responsables de l'inflammation. Les glucocorticoïdes augmentent aussi la synthèse de protéines de la famille des annexines plus précisément la lipocortine ou lipomoduline qui inhibe la phospholipase A2, responsable de la libération d'acide arachidonique à partir des membranes phospholipidiques. Cette phospholipase A2 lorsqu'elle est active, entraîne systématiquement

la synthèse de prostaglandines, de thromboxanes, de leucotriène pro-inflammatoires. Donc, son inhibition ne permet plus aux COX et au LOX de synthétiser, à partir de l'acide arachidonique, les médiateurs responsables de l'inflammation stimulant les nocicepteurs.

Il y a aussi une modulation des réponses immunitaires par l'inhibition de la production d'interleukine 2 impliquée dans la libération de lymphocytes T4, et des effets anti-inflammatoires. Cet effet immunosuppresseur ou immunomodulateur agit sur les médiateurs précédemment cités (séquence génomique) sans modifier la liaison anticorps-antigènes.

[20][23]

IV-1-1-4-Cycle de l'aldostérone

Comme pour le cortisol, le précurseur commun est la Δ^5 -prégnénolone, puis la progestérone passant par la même voie métabolique. Ensuite, la progestérone subit deux hydroxylations en position 21 puis 11 par les deux mêmes enzymes qui conduisent au cortisol (la 21-hydroxylase et la 11-hydroxylase) aboutissant à la corticostérone. Sous l'action de l'aldostérone synthase, la corticostérone est métabolisée en aldostérone. L'aldostérone circule elle aussi dans le sang liée à des protéines (une globuline, la transcortine, et l'albumine). Mais contrairement au cortisol, l'aldostérone est faiblement liée. La partie libre est toujours la fraction active, avec une demi-vie de 20 minutes seulement. L'aldostérone est réduite et conjuguée par le foie, et enfin excrétée dans les urines sous forme de glucurono-conjugué.

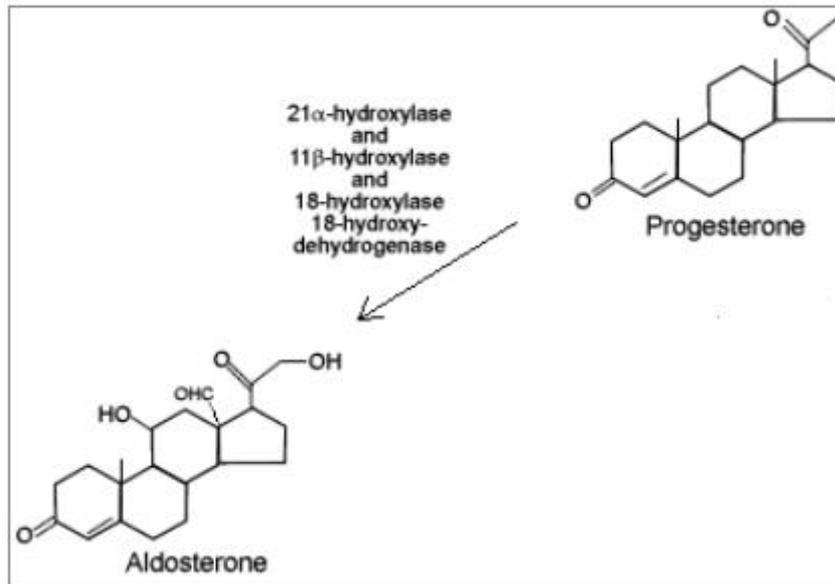


Schéma n°8 : Biosynthèse de l'aldostérone

[21]

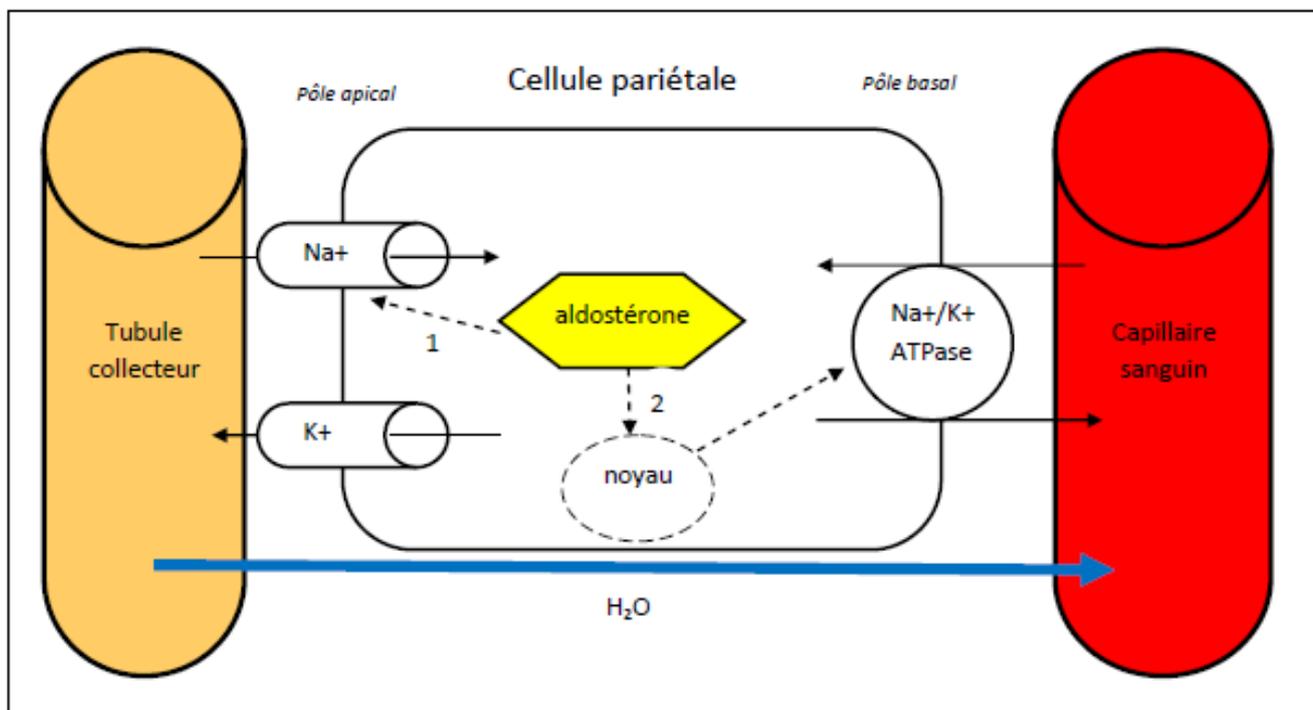
IV-1-1-5-Régulation de l'aldostérone

Il existe une triple régulation de la sécrétion de l'aldostérone. L'ACTH est une voie mineure dans les conditions physiologiques, mais cette hormone hypophysaire va stimuler la production d'aldostérone. La kaliémie est un facteur important : une hyperkaliémie stimule la sécrétion alors qu'une hypokaliémie va l'inhiber. Le stimulant essentiel est le système rénine-angiotensine, avec comme facteur limitant, la production de rénine ; en cas de diminution du débit sanguin artériel rénal (ou d'hypovolémie), l'appareil juxta-glomérulaire sécrète la rénine, convertie en angiotensine I puis en angiotensine II par l'enzyme de conversion. Cette angiotensine II stimule la libération d'aldostérone pour contre-carrer la diminution de perfusion des organes ou une hypovolémie. Deux facteurs, le peptide natriurétique atrial et la dopamine, diminueraient la sécrétion de l'aldostérone. [20][23]

IV-1-1-6-Effet de l'aldostérone

La cible de l'action de l'aldostérone est principalement le rein. On note des effets quasi immédiats (inférieur à une heure après le pic de sécrétion) et des effets retardés qui apparaissent deux à trois heures après la stimulation par l'aldostérone et se poursuivent jusqu'à vingt-quatre heures. Les effets de l'aldostérone au niveau rénal se situent dans la branche ascendante du tube collecteur. Son action rapide est la conséquence de la stimulation de l'échangeur ionique Na^+/H^+ qui favorise l'absorption de Na^+ au pôle apical des cellules pariétales du néphron, puis la pompe Na^+/K^+ ATPase est stimulée, suite à l'élévation de la concentration du sodium intracellulaire. L'activité tardive de l'aldostérone est due à une action sur le génome comme pour le cortisol. Le délai d'action s'explique par le temps nécessaire à la transcription et synthèse de nouvelles protéines. L'aldostérone pénètre dans la cellule, puis se lie à un récepteur cytoplasmique. Enfin ce complexe pénètre dans le noyau pour se fixer sur des récepteurs spécifiques en doigts de zinc, qui active la transcription d'ARN messenger et donc la synthèse de protéines nommées AIP (Aldostérone Induced Proteins) comme par exemple la pompe Na^+/K^+ ATPase située au pôle basal des cellules du néphron distal mais aussi au niveau du colon.

Ces deux effets, rapides et tardifs, ont pour conséquence d'entraîner une diminution de la concentration intracellulaire de sodium sous l'effet de la Na^+/K^+ ATPase, qui favorise la réabsorption passive au niveau apical par les canaux sodiques. De plus, l'échange sodium contre potassium au pôle basal, entraîne une augmentation de la concentration intracellulaire de potassium donc l'élimination du potassium est favorisé au niveau du tube collecteur. L'eau suit les mouvements de sodium, donc on observe un mouvement d'eau de la lumière tubulaire vers le compartiment vasculaire. La conséquence biologique est une hypernatrémie associée à une hypokaliémie.



1 : effet rapide de l'aldostérone sur les canaux sodique. 2 : effet tardif, génomique de l'aldostérone.

Schéma n°9 : Effet de l'aldostérone sur la cellule pariétale

[20]

En plus de son effet sur le rein, l'aldostérone a une action directe sur les fibres vasculaires lisses qu'elle contracte, cela renforce l'insuffisance cardiaque.

En thérapeutique, l'aldostérone n'est pas utilisée sous cette forme mais sous forme de dérivé : le désoxycortone ou le fludrocortisone, qui permet de compenser une éventuelle déficience en aldostérone. Mais la cible thérapeutique principale des traitements agissant sur l'aldostérone sont des antagonistes. En particulier le canrénoate par voie injectable ou la spironolactone par voie orale ayant comme propriété d'être diurétique épargneur de potassium.

[20][23][24]

IV-1-2-L'implication de la réglisse dans le système cortisol/cortisone

L'acide glycyrrhizique, principe actif de la réglisse, va inhiber la 11 β hydroxystéroïde deshydrogénase qui catalyse la réaction de transformation du cortisol en cortisone. La conséquence de l'inhibition de cette enzyme est une augmentation significative du taux de cortisol sanguin circulant. Il va donc s'accumuler sans pouvoir s'éliminer de façon physiologique, car c'est majoritairement la forme inactive (la cortisone) qui est éliminée par le rein. La conséquence de cette cortisolémie élevée va être une cortisolurie significativement augmentée et détectable par dosage lors d'intoxication médicamenteuse aux corticoïdes ou lors d'intoxication à la réglisse par exemple.

La conséquence physiologique prévisible de l'inhibition de la 11 β hydroxystéroïde deshydrogénase est une potentialisation des effets du cortisol.

De plus, il faut savoir que le cortisol a la capacité de se fixer sur les récepteurs des minéralocorticoïdes avec une affinité supérieure à celle de l'aldostérone, donc d'entraîner les mêmes effets que cette dernière. Or, dans un cas physiologique normal la 11 β hydroxystéroïde deshydrogénase au niveau rénal où sont situés les récepteurs aux minéralocorticoïdes, modère cette liaison hormone-récepteur en transformant le cortisol en cortisone (inactive). Sachant que la concentration en cortisol circulant est 1 000 fois plus élevée que celle de l'aldostérone, en inhibant même partiellement la 11 β hydroxystéroïde deshydrogénase, les effets minéralocorticoïdes seront présents et grandement majorés par rapport à ceux uniquement dus à l'aldostérone.

Donc l'acide glycyrrhizique, en augmentant le taux circulant de cortisol, va avoir un effet glucocorticoïde et minéralocorticoïde. On parle d'effet *cortisone-like*.

[13]

IV-2-Impact de la réglisse sur les COX et LOX

L'étude dirigée par C.V. Chandrasekaran à Bangalore en Inde, évalue les effets anti-inflammatoires de la réglisse et de ses phytoconstituants, en particulier la glabridine, la glycyrrhizine et l'isoliquiritigénine [25]. Deux cibles thérapeutiques les cyclooxygénases (COX) et des lipoxygénases (LOX) seront étudiées, pour comprendre les mécanismes de l'effet anti-inflammatoire.

Il faut savoir que la cyclooxygénase 2 et la 5-lipoxygénase sont deux enzymes impliquées dans la cascade de l'acide arachidonique (AA) de l'inflammation. Le but de cette étude est donc de rechercher les effets que procure la réglisse sur cette cascade de l'inflammation et donc de mieux comprendre cet effet thérapeutique.

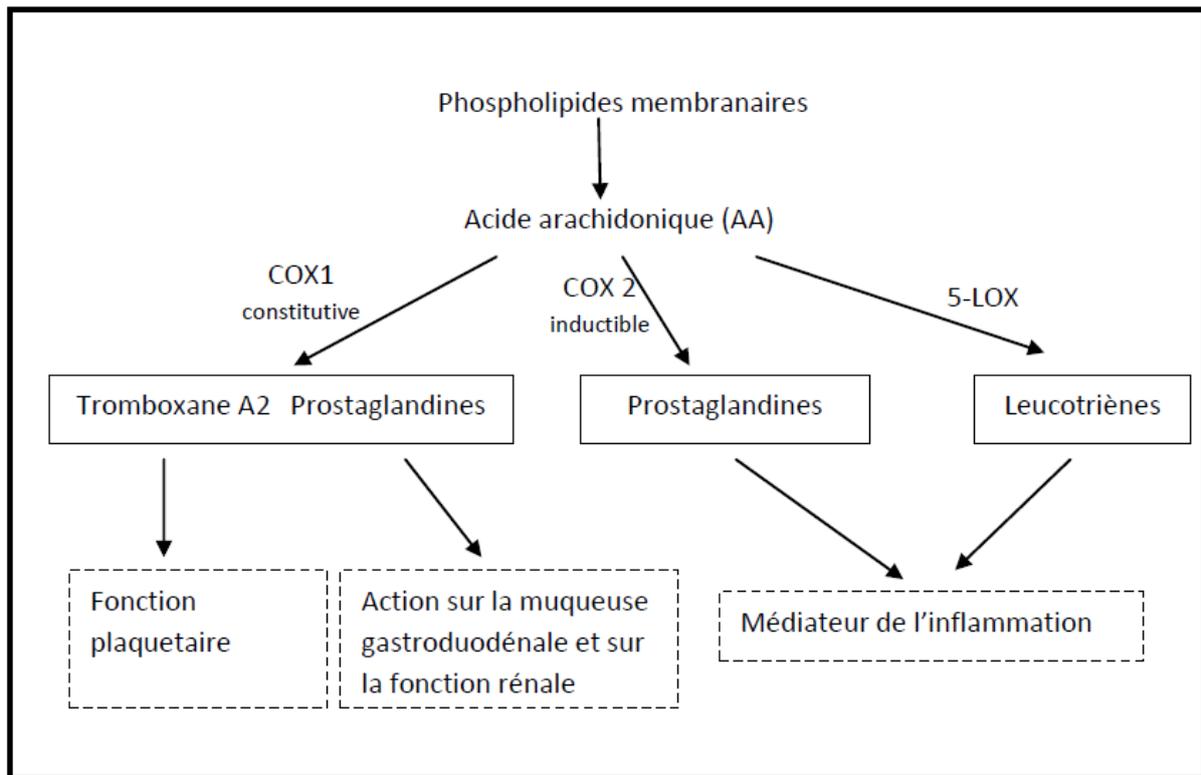


Schéma n10 : Effets physiologiques des COX et LOX

[23]

Pour obtenir l'extrait de réglisse testé, des racines de réglisse ont été chauffées à reflux trois fois avec de l'acétone (dans des proportions 1/4). Le liquide obtenu a été filtré et distillé sous vide pour obtenir une pâte épaisse, ensuite séchée sous vide pour obtenir l'extrait final. De plus, il a été vérifié par HPLC que l'extrait contenait bien les trois substances recherchées : la glabridine, la glycyrrhizine, et l'isoliquiritigénine. Une étude de toxicité *in vivo* a été réalisée pour valider l'expérience dans les conditions compatibles du vivant. Le médicament de référence utilisé comme contrôle est la dexaméthasone, un corticoïde à demi-vie d'élimination longue n'ayant pas d'activité minéralocorticoïde mais possédant une activité glucocorticoïde 25 à 30 fois supérieure au cortisol (ou hydrocortisone). Quant à l'effet sur la fonction plaquettaire, c'est l'acide acétylsalicylique qui est utilisé. C'est un anti inflammatoire non stéroïdien (AINS) inhibant la cyclooxygénase 1 responsable de la diminution du thromboxane A2, donc de l'activité anti-aggrégante plaquettaire. Le captopril est utilisé comme référent pour l'inhibition de la production de leucotriène B4 pro-inflammatoire. C'est également un inhibiteur de l'enzyme de conversion utilisé en médecine courante pour réduire la pression artérielle des patients hypertendus. Mais ici ce médicament est le référent pour la diminution de la production des leucotriènes B4.

Résultats :

Les résultats montrent que l'extrait de *Glycyrrhiza glabra* diminue significativement la production de prostaglandine E2 par les macrophages mis en cultures. Plus précisément, la glabridine et l'isoliquiritigénine inhibent significativement cette production, mais la glycyrrhizine seule ne montre aucune inhibition sur la production de prostaglandine E2. Le témoin positif, la dexaméthasone a aussi démontré son effet dans ces mêmes conditions, ce qui montre qu'il y a bien un réel effet sur la production de prostaglandine.

De plus, l'extrait de *Glycyrrhiza glabra* diminue significativement le taux de thromboxane A2, plus spécifiquement la glabridine présente un effet inhibiteur intéressant alors que l'isoliquiritigénine a une très faible activité. L'acide acétylsalicylique a aussi prouvé son effet inhibiteur, ce qui conforte l'expérience en prouvant qu'il s'agit bien spécifiquement d'une inhibition du thromboxane A2.

Enfin, l'extrait de *Glycyrrhiza glabra* a significativement fait diminuer la production de leucotriène B4, mais la glycyrrhizine et l'isoliquiritigénine n'ont pas démontré d'effet significatif. L'effet de l'extrait serait donc dû d'avantage à la glabridine et à une synergie des phytoconstituants de l'extrait. Ces résultats sont confortés par le fait que le captopril inhibe la production des leucotriènes B4.

Ces trois résultats sur l'inhibition spécifique de la production de prostaglandine E2, du thromboxane A2, et de leucotriène B4, montrent que l'extrait de *Glycyrrhiza glabra* possède bien un triple effet inhibiteur. Mais que dans chacun des cas, la glycyrrhizine seule n'a pas d'effet. Les effets probables seraient donc dus à la glabridine et l'isoliquiritigénine mais aussi à tous les autres constituants présents dans l'extrait de *Glycyrrhiza glabra*.

La réglisse et son extrait possède donc un effet anti-inflammatoire important de type corticoïde et non anti-inflammatoire non stéroïdien.

[25]

IV-3-Effets antidépresseurs

L'objectif de l'étude dirigée par D. Dhingra en Inde, est de rechercher le pouvoir antidépresseur d'un extrait de *Glycyrrhiza glabra* chez la souris par deux tests spécifiques : la nage forcée et la suspension caudale. Les résultats sont présentés versus placebo et versus des antidépresseurs de référence. [26]

La nage forcée a été utilisée par Persolt (en 1977/1978) pour tester l'activité antidépresseur. Le principe est de mettre une souris dans un bocal dans une eau à 25°C et de 15 cm de profondeur. Pour survivre les souris ont en général une activité vigoureuse durant 2 min puis adopte une position immobile pour maintenir la tête hors de l'eau avec seulement des mouvements d'équilibre pendant en moyenne 4 à 6 minutes. Il faut noter que les souris sont utilisées qu'une seule fois pour cette expérience pour éviter une éventuelle adaptation à la situation de stress proposée.

La suspension caudale est utilisée pour mesurer l'activité d'antidépresseurs par Steru (en 1985). Le principe est de suspendre les souris sur le rebord d'une table à 50 cm du sol par une fixation de la queue par du ruban adhésif et le temps d'immobilité est mesuré lorsque la souris ne présente aucun mouvement du corps et reste pendu passivement. Le temps d'enregistrement de cette expérience est de 6 minutes.

Dans ces deux modèles, une souris recevant une molécule antidépressive, va poursuivre d'avantage ces mouvements et donc diminuer la période d'immobilité par rapport à une souris témoin. Ce qui montre que l'effet de découragement et désespoir caractéristique de la pathologie dépressive est inhibée.

Ces deux types d'expériences sont très largement utilisés chez la souris pour sélectionner de nouvelles molécules à visée antidépressives, car les principales classes de médicaments antidépresseurs (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, IMAO, tricycliques et atypiques) sont détectées grâce à ces deux tests proposés.

La dépression est une pathologie mentale qui se manifeste par des degrés de gravité plus ou moins importants. Ces manifestations sont le reflet d'un déséquilibre en neurotransmetteurs comme la dopamine, sérotonine, et noradrénaline.

En 1991, Hatano et son équipe ont démontré que la glycyrrhizine est un inhibiteur de la monoamine oxydase. La monoamine oxydase va jouer un rôle important dans le catabolisme de monoamines comme la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine, ce qui explique que son inhibition augmente les concentrations au niveau synaptique de ces neurotransmetteurs. La glycyrrhizine va donc avoir un effet de type antidépresseur.

Cette présente étude s'inspire des résultats de Hatano de 1991. Elle a comparé les effets d'extrait de *glycyrrhiza glabra* par rapport à deux antidépresseurs de référence possédant une autorisation de mise sur le marché (AMM) : le Prozac® (fluoxétine) qui est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et le Tofranil® (imipramine) qui est un antidépresseur tricyclique.

Les souris utilisées dans cette expérience sont des albinos mâles, élevées avec une nourriture standard (eau, farine et huile), un cycle nocturne de 12h et un temps d'acclimatation de cinq jours avant le début des expériences pour ne pas que l'environnement influence les résultats.

L'extrait de réglisse a été préparé à partir de la poudre de réglisse en double macération (eau/chloroforme à 0,1% dans un rapport 1/8). Ensuite le macérat a été filtré et porté à ébullition, puis mis au repos et enfin de nouveau filtré pour obtenir une matière solide. Le rendement de cette extraction est de 34,6% et la présence de composés de la réglisse est mise en évidence par CCM et HPLC.

Les huit groupes de souris sont constitués avec pour chacun des groupes une injection de l'un des six produits suivants : I : contrôle (eau) ; II : fluoxétine ; III : imipramine ; IV à VI : extrait de réglisse à différentes doses ; VII : contrôle (eau) + réserpine ; VIII : extrait de réglisse+ réserpine

Les résultats montrent qu'une faible dose (75 mg/kg) et une forte dose (300 mg/kg) d'extraits de réglisse n'ont pas d'effet significatif sur la période d'immobilité de la souris dans les deux tests. Cependant, une dose moyenne (150 mg/kg) d'extrait de réglisse va diminuer significativement la période d'immobilité par rapport à une souris témoin ayant reçu une dose de placebo (eau). Les souris ayant reçu les antidépresseurs conventionnels possédant une AMM présentent les mêmes résultats que les souris tests qui ont ingéré l'extrait de réglisse. Cela indique donc que l'extrait de réglisse à une dose modérée provoque un effet antidépresseur significatif. *A contrario*, la réserpine qui est un alcaloïde isolé de la racine du *Rauwolfia serpentina*, a pour effet de provoquer une dépression significative due à un appauvrissement en amine biogène (norépinéphrine, la 5-hydroxytryptamine et la dopamine). Elle est donc utilisée ici pour induire pharmacologiquement un état de dépression. Cette molécule pro-dépressive, a augmenté la période d'immobilité lors de ces expériences. En effet, une souris dépressive est résignée et désespérée plus rapidement. Donc la période d'immobilité va être significativement augmentée. Chez des souris ayant reçu la dose optimale d'extrait de réglisse (150 mg/kg), une dose de réserpine a été administrée. Les résultats ont montré que la période d'immobilité a été significativement réduite par rapport aux résultats obtenus chez les souris ayant reçues une dose de réserpine seule, mais aussi par rapport au placebo (eau), ce qui conforte les résultats précédents.

Par la suite, l'étude a essayé de rechercher les mécanismes pharmacologiques et les neuromédiateurs impliqués dans ce pouvoir antidépresseur.

L'effet antidépresseur de l'extrait de la réglisse n'est pas associé à des effets moteurs car la fonction locomotrice de la souris n'a pas été modifiée par rapport aux témoins donc l'augmentation de l'activité motrice observée lors des deux tests n'est pas due à une stimulation du système moteur mais véritablement à une activité antidépressive de l'extrait de réglisse.

Lors de l'ingestion de la prazosine qui est un antagoniste des récepteurs α_1 adrénergiques et du sulpiride qui est un antagoniste sélectif des récepteurs D2 dopaminergiques, a été observée une inversion de l'effet démontré dans l'expérience précédente avec l'extrait de la réglisse. Ce qui laisse penser que l'effet de la réglisse serait dû à un mécanisme impliquant une interaction directe avec les récepteurs α_1 adrénergique et/ou

D2 dopaminergique ou indirecte par augmentation des taux de noradrénaline et dopamine au niveau cérébral chez ces souris.

Lors de l'administration de p-chlorophenylalanine (p-CPA) qui est un inhibiteur de la synthèse de la sérotonine, il n'a pas été observé de modification de l'effet antidépresseur de l'extrait de la réglisse, ce qui démontre que l'effet antidépresseur de la réglisse n'impliquerait pas la sérotonine ni par un effet agoniste, ni par une inhibition de la recapture. Pour démontrer l'effet du p-chlorophenylalanine ont été administrés conjointement de la fluoxétine et du p-CPA à une souris, et a été observé une forte diminution de l'effet antidépresseur de la fluoxétine.

D'après les essais effectués avec la prazosine, le sulpiride et le p-chlorophenylalanine, l'hypothèse antidépressive porte d'avantage sur une implication des neuromédiateurs adrénergique et dopaminergique car le test s'avèrent montrer une inversion des effets avec les antagonistes $\alpha 1$ adrénergique et D2 dopaminergique.

Cette étude sur la souris a donc démontré un réel effet antidépresseur de l'extrait aqueux de réglisse, semblable à celui observé avec des antidépresseurs de référence couramment prescrit en clinique (fluoxétine et imipramine). Ce qui donne une valeur potentielle en thérapeutique pour traiter les troubles dépressifs.

[26]

IV-4-Anti-ulcère

Un ulcère gastroduodénal est la conséquence d'une inflammation de la muqueuse de l'estomac et/ou du duodénum qui est la partie haute du grêle. L'inflammation et les douleurs sont dues à un déséquilibre entre les sucs gastriques acides corrosifs (l'acide chlorhydrique (HCl)) et le mucus produit par les cellules épithéliales gastriques, chargé de protéger la muqueuse, ainsi qu'une contamination bactérienne par *Helicobacter pylori* dans 80% des cas.

Le mucus sécrété prévient l'atteinte traumatique de la paroi gastrique en lubrifiant le contenu gastrique et en formant une couche protectrice contenant des ions bicarbonates basifiants, car le pH du contenu gastrique lors de la phase de digestion peut descendre jusqu'à 1,5. [27]

Helicobacter pylori est une bactérie spiralée dotée de 4 à 6 flagelles qui lui permettent de s'enfoncer dans le mucus gastrique donc de se protéger du contenu acide de l'estomac. Elle est anaérobie et adaptée à la vie dans ce milieu. En outre, *Helicobacter pylori* produit une enzyme, l'uréase. Celle-ci métabolise l'urée en ammoniac (NH_3) et en dioxyde de carbone (CO_2). L'ammoniac libéré a un pouvoir tampon et neutralise l'acide chlorhydrique autour de la bactérie pour la protéger. Cette bactérie va aussi rompre les jonctions cellulaires étanches, donc déstabiliser la muqueuse et l'affaiblir. [28]

Le traitement médicamenteux classique est l'association d'un inhibiteur de la pompe à proton (IPP), l'oméprazole, avec deux antibiotiques, l'amoxicilline qui est une pénicilline à large spectre et la clarithromycine appartenant à la famille des macrolides pendant 7 à 14 jours. En seconde intention la clarithromycine sera remplacée par un dérivé imidazolé comme le métronidazole. En cas de résistance, on associera à ces trois premiers médicaments un colloïde de bismuth : le salicylate de bismuth.

La nouvelle spécialité contenant du bismuth sortie en 2013, est constituée d'une association de métronidazole et de tétracycline.

L'objectif de l'étude de M. Rahnama en Iran, est de remplacer le bismuth par de la réglisse, chez les patients recevant oméprazole, métronidazole et amoxicilline [30]. Trois

paramètres vont être explorés, le taux de guérison de l'ulcère par une étude histologique, l'éradication de la bactérie *Helicobacter pylori* par le test à l'uréase et le soulagement de la douleur pour le patient.

Les résultats montrent un taux de guérison de 90% avec le bismuth contre 70% pour la réglisse, l'éradication d'*helicobacter pylori* est de 55% pour le bismuth et 40% pour la réglisse, enfin la diminution de la douleur a lieu chez 80% des patients ayant pris le bismuth contre 70% pour ceux ayant reçu la réglisse.

La réglisse présente des effets légèrement inférieurs à ceux observés avec le nouveau traitement par le bismuth, mais l'avantage de la réglisse est un coût nettement inférieur, et des effets secondaires moins importants. Les principaux effets toxiques des sels de bismuth sont des troubles neurologiques de type encéphalopathies. [29]

[30]

D'autres études montrent une efficacité semblable du bismuth et de la réglisse. L'extrait de réglisse provoque une augmentation de la production des prostaglandines E2. Cette prostaglandine stimulerait la production de mucus et de bicarbonates par la muqueuse gastrique, ce qui aiderait à la cicatrisation de l'ulcère gastroduodéal. Il y aurait également un effet antimicrobien propre à l'extrait de réglisse. Un des avantages important est qu'aujourd'hui, aucune des cinq souches d'*Helicobacter pylori* n'est résistante à la réglisse. [31]

Une spécialité pharmaceutique, le Duogastrone®, a été mise sur le marché et possédait comme principe actif de la carbenoxolone, dérivé hémi-synthétique de l'acide glycyrrhizique. Ce médicament a été retiré du marché car le rapport bénéfice/risque a été jugé non satisfaisant, de part la diminution du potassium sérique donc des effets cardiovasculaires qui en découlent.

IV-5-Inhibition de l'absorption des lipides

L'objectif de l'étude menée par B. Birari en Inde, est de rechercher une activité inhibitrice de la lipase pancréatique par des composés issus de la racine de la réglisse, ainsi que des effets sur le taux de lipides sanguins et des effets bénéfiques sur l'obésité [32].

Tout d'abord l'obésité est un trouble métabolique des lipides avec une implication de nombreuses enzymes. Ces enzymes représentent potentiellement des cibles thérapeutiques où peuvent agir médicaments, extraits de plantes, voire même l'apport d'aliments.

Dans cette étude B. Birari et son équipe se sont intéressés plus particulièrement à une enzyme synthétisée et sécrétée par le pancréas : la lipase pancréatique. Cette enzyme présente en émulsion dans le suc pancréatique, a pour rôle d'hydrolyser les triglycérides présents dans l'alimentation. Elle est retrouvée au niveau du duodénum pour libérer les acides gras qui vont pouvoir être absorbés au niveau de la bordure en brosse intestinale.

Un médicament mis sur le marché existe, l'Orlistat® : la tétrahydrolipastatine, qui est indiquée dans le traitement de l'obésité en association à une alimentation équilibrée et adaptée aux besoins du patient. Ce médicament a pour mécanisme d'action l'inhibition de la lipase pancréatique. Ce qui laisse penser qu'un éventuel inhibiteur de la lipase pancréatique issu de composés végétaux pourrait avoir un effet sur l'obésité.

De nombreuses études portent sur l'utilisation des flavonoïdes dans cette indication, la racine de *Glycyrrhiza glabra* en contient, ce qui laisse présager une piste de recherche potentiellement fructueuse.

Différentes méthodes d'extraction des substances actives de la racine de réglisse ont été réalisées :

- Extraction par le dichlorométhane pour obtenir 4 flavonoïdes
- Extraction avec de l'acétate d'éthyle puis hexane, dichlorométhane, méthanol par ordre de polarité croissante pour obtenir 5 aglycones différents.
- Purification réalisée à partir de la solution précédente pour donner 2 glycosides.

Dans cette expérience, après 7 jours d'acclimatation, les animaux (souris) ont été séparés en deux groupes : un groupe témoin alimenté avec une nourriture classique et l'autre groupe avec un régime alimentaire riche en lipide. Puis, après 29 jours, les souris ont reçu les différents composés extraits de la racine de réglisse ainsi que la spécialité de référence, l'Orlistat®.

Tout au long des expériences, la masse corporelle des souris a été mesurée une fois par semaine et la nourriture ingérée a été quantifiée.

A la fin de ces différentes expériences, un prélèvement sanguin a été fait au niveau de la veine caudale des souris dans un tube hépariné, pour pouvoir déterminer le taux de glucose, le niveau de triglycérides ainsi que le cholestérol total.

Les analyses révèlent que les taux de cholestérol et de triglycérides sanguins sont nettement augmentés avec une alimentation enrichie en lipide pendant les 28 premiers jours. Mais il n'y a aucun effet sur la glycémie. Après les traitements par l'extrait de réglisse et l'Orlistat®, les taux de triglycérides et cholestérols ont été significativement diminués, mais il n'y a pas d'effet sur la glycémie.

Les souris nourries avec une alimentation riche en composés lipidiques présentent une prise de poids significativement supérieure à celle d'une souris alimentée de façon classique. De plus, les souris ayant reçu cette même alimentation riche en lipides et les composés extraits de la racine de la réglisse, montrent une augmentation de leur masse corporelle significativement inférieure à celle du groupe de référence nourris avec cette même nourriture.

Cette étude démontre qu'il n'y a pas d'effet sur le métabolisme glucidique que ce soit l'induction d'hypo ou d'hyper-glycémie. Par contre, les résultats sont en faveur d'une action de l'extrait de réglisse sur le métabolisme des lipides. En raison de l'inhibition de la lipase pancréatique qui diminue l'absorption des graisses alimentaires au niveau intestinal. Cela explique une réduction des taux de lipides sanguins après ce traitement, ainsi qu'une prise de poids moindre car les lipides sont les composés les plus énergétiques retrouvés dans

l'alimentation. Cela représente 9 kilocalories par gramme pour les lipides contre 4 kilocalories par gramme pour les glucides et les protéines.

[32]

IV-6-Inhibition de la PTP1B, ouverture dans la pathologie diabétique

L'extrait de la variété de réglisse *Glycyrrhiza inflata* peut aussi jouer un rôle important dans la pathologie diabétique en ciblant spécifiquement un gène codant pour la protéine tyrosine phosphatase 1B : PTP1B. Les antidiabétiques oraux classiques qui augmentent la sensibilité de l'insuline des tissus et facilitent l'utilisation du glucose par ces derniers, ils ont un effet secondaire très marqué qui est une prise de poids. C'est le cas de la metformine (famille des biguanides), qui est un médicament de référence très prescrit chez les patients diabétiques de type 2.

Cette cible thérapeutique potentielle en voie de recherche permettra de réguler l'expression génétique d'une tyrosine phosphatase et fournir de nouveaux traitements dans le diabète de type 2. Cela pourrait permettre d'avoir une nouvelle molécule dans l'arsenal thérapeutique du traitement du diabète, sans avoir l'effet indésirable de la prise de poids.

L'objectif de l'étude entreprise par G. Yoon en Corée du sud, est de réaliser une inhibition ou une modulation de l'expression du gène codant pour la protéine tyrosine phosphatase 1B [33]. Cette protéine tyrosine phosphatase intracellulaire entraîne une régulation négative de l'insuline et de la voie de signalisation des leptines. La voie des leptines est impliquée dans l'obésité. Les leptines sont sécrétées par les adipocytes et stimulées par l'apport énergétique alimentaire qui diminuerait la prise alimentaire et régulerait la masse corporelle.

L'extraction des composés de *Glycyrrhiza inflata* se fait par le dichlorométhane (CH₂Cl₂). L'extrait de réglisse obtenu permettrait d'avoir un effet inhibiteur du gène codant pour la PTP1B. L'étude compare les résultats issus de l'extrait de réglisse avec un produit de

référence : l'acide ursolique, qui a un effet sur la réduction de la masse grasseuse et une augmentation de la masse musculaire.

L'étude des différentes molécules extraites de cette variété de réglisse ainsi que des composés semi-synthétiques révèle qu'il est utile que l'hydroxyl sur le cycle B en position 4' soit méthylé pour augmenter l'efficacité de l'inhibition de PTP1B. [33]

De plus, une seconde étude plus spécifique sur la PTP1B, montre que l'inhibition de cette enzyme empêche le dysfonctionnement endothélial ou athérosclérose, induit par le diabète. Cela ouvre une nouvelle voie thérapeutique dans le traitement des complications vasculaires induites par le diabète, comme les maladies coronariennes, l'athérosclérose et les différentes angiopathies.

[34]

Cette protéine tyrosine phosphatase 1B, fait l'objet de recherche comme cible thérapeutique dans le traitement de certains cancers du sein. Les études menées se portent sur des inhibiteurs chimiques de type triazolo-thiadiazoles. Cette PTP1B est donc une cible très pertinente qui pourrait si les résultats s'avèrent concluants, déboucher sur de nouveaux médicaments [35].

IV-7-Anti oxydant

La peroxydation lipidique :

L'organisme produit dans certains cas des espèces dérivées du dioxygène très réactives au sein de cellules. Ces molécules sont des radicaux libres oxygénés produits par la chaîne respiratoire mitochondriale. L'ubiquinone et le cytochrome C permettent le transport d'électrons et la formation d'eau (H_2O). Or, un pourcentage d'oxygène échappe à cette étape de neutralisation et est réduit en des intermédiaires réactifs comme le radical superoxyde ($O_2^{\circ -}$), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) ou le radical hydroxyle (OH°). Ces espèces réactives sont capables d'initier la première étape d'une longue réaction en chaîne sur des constituants essentiels de la cellule. Par exemple, sur des protéines entraînant leur mort ou bien des dommages de l'ADN de la cellule avec des mutations génétiques aboutissant à des cancers. Mais aussi une peroxydation des lipides cellulaires, plus particulièrement sur les acides gras insaturés diminuant ainsi la fluidité des membranes cellulaires, développant des maladies cardiovasculaires entre autre.

L'alimentation apporte des anti-oxydants évitant que les électrons célibataires très réactifs n'entraînent des dommages cellulaires. Ces anti-oxydants alimentaires sont l'alpha tocophérol (ou vitamine E), l'acide ascorbique (ou vitamine C) par exemple.

Dans une variété de réglisse, *Glycyrrhiza inflata*, des composés phénoliques ont été mis en évidence. Ces molécules sont des rétrochalcones. Les rétrochalcones se distinguent des chalcones par deux fonctions hydroxyles en moins. L'objectif est donc d'évaluer le pouvoir anti-oxydant de ces composés.

Dans un premier temps a été mesurée l'activité antioxydante de l'extrait de réglisse par la réactivité avec le radical libre DPPH (diphényl-picrylhydrazyle). Le DPPH est de couleur bleu et sa coloration va diminuer lorsqu'un antioxydant va capter son électron non apparié. Le but est donc de mettre en contact le DPPH avec un antioxydant potentiel et de mesurer l'absorbance de la solution. Plus l'absorbance est faible, plus l'anti-oxydant est puissant. Les résultats montrent que parmi les cinq rétrochalcones testés, les licochalcones B et D sont les plus puissants (parmi les licochalcones A, B, C, D et l'échinatin) [36]. Ces résultats sont

confortés par l'inhibition de l'anion superoxyde avec une efficacité supérieure pour les licochalcones B et D par rapport aux autres. De plus, on note que l'inhibition de la peroxydation lipidique, est plus efficace avec les licochalcones B et D par rapport aux autres, car pour les licochalcones B et D il est nécessaire de mettre de plus faibles concentrations de ces substances pour obtenir une inhibition maximale.

Ces anti-oxydants se sont aussi révélés efficaces en inhibant l'hémolyse érythrocytaire par les dérivés oxydants. L'érythrolyse est un phénomène physiologique normal qui marque la fin de vie d'un globule rouge après 120 jours d'activité en moyenne. Or, de puissants oxydants comme des dérivés de l'oxygène peuvent induire une hémolyse précoce entraînant une anémie dite hémolytique.

On en déduit donc une activité antioxydante des composés de cette variété de réglisse, permettant concrètement de protéger les cellules du stress oxydant et du vieillissement cellulaire.

[36]

IV-8-Protecteur rénal

La glabridine, un des principes actifs majoritaires de la réglisse a montré une activité de protection au niveau rénal chez la souris où une insuffisance glomérulaire a été induite.

Une étude Japonaise conduite par T Fukai, s'est basée sur l'administration de différentes doses de glabridine chez une souris rendue insuffisante rénale pharmacologiquement avec des anticorps anti cellules glomérulaires [37].

Les résultats comparent principalement l'excrétion rénale de protéines au niveau urinaire entre une souris témoin, une souris de référence insuffisante rénale, et la souris insuffisante rénale traitée par la glabridine. Les résultats montrent chez la souris traitée une diminution de 50% de l'excrétion de protéines urinaires par rapport à la souris de référence. Une diminution de la créatinine urinaire est observée également ce qui démontre un effet protecteur rénal.

Le mécanisme de l'effet néphroprotecteur de la glabridine n'est pas actuellement connu. D'autres études seront nécessaires pour mieux comprendre ce mécanisme et éventuellement protéger la fonction rénale des patients, car l'insuffisance rénale chronique est une pathologie lourde avec des séances de dialyse plusieurs fois par semaine et un régime alimentaire contraignant.

[37]

IV-9-Antiseptiques

L'objectif de l'étude dirigée par SL. Ajagannanavar en Inde, est de comparer un antiseptique classique : la chlorhexidine à un extrait de réglisse alcoolique et aqueux, pour rechercher un éventuel effet bactériostatique ou bactéricide [38]. La comparaison va porter sur la présence de bactéries dans la muqueuse buccale et l'induction de carie.

On sait que les caries dentaires sont une pathologie très fréquente dans les pays industrialisés et posent un problème de santé publique. Pour comprendre ce phénomène, il est utile de connaître la physiopathologie de la formation d'une carie pour pouvoir en corriger les causes.

La dégradation de l'émail dentaire est due à des acides. Ces acides sont produits par la fermentation d'hydrates de carbone par des bactéries. Les hydrates de carbone sont des sucres, et généralement sous leur forme la plus simple (saccharose, glucose...) apportés dans la cavité buccale par l'alimentation. Les bactéries sont présentes de façon physiologique normale dans la salive. Or, dans certains cas, lorsque le nettoyage mécanique des dents est insuffisant ou incomplet, un biofilm se développe c'est-à-dire que des bactéries présentes à l'état physiologique normal vont adhérer à la surface des dents et former une plaque dentaire. Cette augmentation du nombre de bactéries dans la cavité buccale va donc entraîner une augmentation de la fermentation des hydrates de carbone donc une augmentation de la libération d'acides, qui vont déminéraliser l'émail dentaire.

Des études ont démontré que principalement *Streptococcus mutans* est impliqué dans la formation des caries, surtout pour un nombre supérieur à 10^6 germes par millilitre.

Il existe, sur le marché, des bains de bouche à base d'un antiseptique : la chlorhexidine qui peut lutter contre la présence de ces bactéries. La chlorhexidine étant un médicament qui possède des effets bénéfiques mais aussi des effets secondaires. Le principal étant une coloration de la plaque dentaire surtout si cette dernière n'a pas subi un nettoyage mécanique (brossage) avant l'utilisation de cet antiseptique. Comme tous les produits qui agissent sur les bactéries, que se soit les antibiotiques ou les antiseptiques, il y a un phénomène de résistance

surtout lors d'une utilisation répétée ou chronique, mais aussi une dénaturation de la flore buccale.

L'extrait aqueux de réglisse a été préparé à partir de bâton de réglisse séché puis réduit en poudre. Ensuite 50 g de poudre ont été chauffés avec 100 ml d'eau et puis filtrée. Cet extrait aqueux est de couleur ambrée. L'extrait alcoolique est obtenu par macération de 50 g de poudre de racine de réglisse avec 100 ml d'alcool éthylique à 70%. Après une semaine, la macération a été filtrée.

Si on cherche à éliminer les différentes souches de bactéries par une antibiothérapie, la recolonisation de la dent sera immédiate après l'arrêt du traitement étant donné que la salive n'est pas un milieu stérile. Cette néo-colonisation de la dent se fera en partie par des bactéries commensales et pathogènes qui sont cariogènes.

La chlorhexidine a été utilisée comme médicament de référence car elle est active sur *S. mutans* et son utilisation en dentisterie est très répandue. Son action s'exerce à la fois sur les bactéries gram positif et négatif par entrée de potassium (K⁺) dans la cellule et aussi par l'inhibition de l'adénosine triphosphatase. Pour des concentrations plus élevées la chlorhexidine va induire la précipitation des protéines cytoplasmiques et des acides nucléiques conduisant à la destruction de la bactérie, ce qui a pour conséquence une diminution de la production d'acides organiques corrosifs pour la dent.

Les tests de comparaison des trois produits (chlorhexidine, extraits aqueux et alcoolique de réglisse) se font sur cultures *in vitro* de différents germes sur gélose dans des boîtes de pétri, en mesurant après incubation à 37°C à l'étuve le diamètre d'inhibition de la pousse bactérienne autour de la zone où l'antiseptique a été déposé.

Les résultats sont les suivants :

Pour *Streptococcus mutans* :

Chlorhexidine	→	20,5 ± 0,42 mm
Extrait aqueux de réglisse	→	22,8 ± 0,27 mm
Extrait alcoolique de réglisse	→	26,7 ± 0,34 mm

Pour *Lactobacillus acidophilus* :

Chlorhexidine	→	13,2 ± 0,24 mm
Extrait aqueux de réglisse	→	14,4 ± 0,21 mm
Extrait alcoolique de réglisse	→	15,1 ± 0,12 mm

Les résultats montrent que les extraits de réglisse sont plus efficaces que la chlorhexidine. La zone d'inhibition est plus importante pour les extraits de réglisse que pour la chlorhexidine, et cela pour *Streptococcus mutans* ainsi que pour *Lactobacillus acidophilus*. De plus, l'expérimentation révèle que l'extrait aqueux de réglisse a une efficacité moindre à inhiber la prolifération microbienne que l'extrait alcoolique. Les hypothèses formulées pour expliquer cette différence seraient soit que les composés actifs de la réglisse seraient d'avantage solubles dans l'alcool que dans l'eau donc mieux extraits par l'alcool, soit que l'alcool aurait un effet antiseptique et donc que la différence observée entre ces deux extraits de réglisse serait simplement dû à l'action de l'alcool.

Après cette première, expérience qui prouve que l'extrait de réglisse a des propriétés anti-microbiennes comparables voire même supérieures à l'antiseptique de référence qui est la chlorhexidine, il a été recherché la concentration minimale inhibitrice (CMI), c'est-à-dire la concentration minimale en substances actives pour laquelle il va y avoir encore un effet sur l'inhibition de la prolifération du micro organisme étudié.

Les résultats sont exprimés en pourcentage de dilution de la solution mère:

CMI pour l'extrait aqueux :

S. mutans → 25%

L. acidophilus → 50%

CMI pour l'extrait alcoolique :

S. mutans → 12,5%

L. acidophilus → 6,25%

Cette recherche de la CMI conforte la première expérience qui montre que l'extrait alcoolique est plus efficace que l'extrait aqueux. En effet, les CMI de l'extrait alcoolique sont inférieures à celles de l'extrait aqueux, ce qui signifie qu'il faut une plus petite quantité de substance active pour avoir l'effet souhaité.

Par contre, on note que la CMI de l'extrait aqueux pour *L. acidophilus* est supérieure à celle de *S. mutans*. Cela signifie que l'extrait aqueux de réglisse est plus efficace sur *S. mutans* que sur *L. acidophilus*. Cependant, on observe des résultats inverses pour l'extrait alcoolique. Dans ce cas, on peut en déduire que l'éthanol joue un rôle d'inhibiteur sur la multiplication de *L. acidophilus*.

Cette étude, démontre donc des propriétés anti-bactériennes des extraits de réglisse sur deux micro-organismes *Streptococcus mutans* et *Lactobacillus acidophilus* qui sont responsables majoritairement d'infections parodontales et de caries.

Cette étude a été réalisée *in vitro*. Il faudrait maintenant pouvoir confronter ces résultats avec une étude chez l'animal ou l'Homme, pour pouvoir observer les effets des extraits de réglisse sur ces micro-organismes dans leur milieu de colonisation habituel, tout en évaluant les risques liés à l'utilisation de ces extraits.

[38]

IV-10-Effet protecteur chez la femme ménopausée

Pour soulager les troubles dus à la ménopause, certaines femmes se tournent vers la phytothérapie et utilisent des plantes ayant des propriétés oestrogéniques comme le houblon ou le soja. Certaines pathologies comme les cancers hormonaux dépendants contre-indiquent l'utilisation de ces phytoestrogènes.

De plus, des complexes de phytothérapie à base de curcuma et brocoli induisent l'expression d'une oxydoreductase 1, au niveau de l'épithélium du sein. Cette oxydoreductase contribuerait à un rôle protecteur vis-à-vis du développement de tumeur maligne de la glande mammaire.

Chez des rats femelles supplémentées en *Glycyrrhiza glabra*, l'expression de l'oxydoreductase 1 a été faiblement améliorée au niveau du tissu mammaire, pour une période de traitement de 4 jours. Il faut savoir que les femmes ménopausées prennent ces compléments sur de plus longues périodes, donc on peut espérer atteindre un niveau d'expression de l'oxydoreductase 1 supérieur sur le long terme. [39]

La réglisse possède aussi une activité œstrogène-like comme le houblon, mais a un degré d'activité plus faible. La molécule active physiologiquement serait la liquiritigénine. Des précautions d'emploi sont donc importantes, même dans les troubles liés à la ménopause. [40]

IV-11-Antiviral

IV-11-1-Anti-HSV-1

Il a été mis en évidence une résistance au médicament de référence du traitement de l'herpes : l'aciclovir. L'aciclovir est un analogue nucléosidique qui va s'incorporer lors de la synthèse de l'ADN viral et bloquer sa réplication. Or, les virus mettent en place des moyens de résistance aux médicaments pour assurer leur pérennité. C'est pourquoi il a été cherché de nouvelles molécules pour éviter une multirésistance aux traitements. L'étude va porter sur l'utilisation de la réglisse comme méthode anti-herpétique ou virucide sur des cultures de cellules.

Les résultats montrent que l'extrait de réglisse diminue la charge virale dans les cellules mises en culture. Plusieurs mécanismes d'action de *Glycyrrhiza glabra* sont susceptibles d'être mis en jeu pour agir sur le virus de l'herpes simplex sérotype 1. Une des premières propriétés de l'extrait de réglisse serait de diminuer l'adhésion du virus aux cellules de part la présence de nombreux polysaccharides dans l'extrait. Les virus ont besoin de pénétrer dans les cellules pour pouvoir détourner la machinerie de réplication cellulaire pour ensuite se multiplier. De plus, la glycyrrhizine et l'acide glycyrrhizique présenteraient des effets inhibiteurs sur la croissance virale et sur les effets cytopathiques.

L'extrait de *Glycyrrhiza glabra* représente donc une ouverture pour d'éventuels nouveaux traitements antiviraux. Il faudra malgré tout évaluer la toxicité chez l'Homme et l'efficacité de l'extrait de réglisse dans une utilisation systémique ou locale, car entre une utilisation sur des cultures cellulaires en laboratoire et l'utilisation sur l'animal ou l'Homme, de nombreux paramètres peuvent interférer.

[41]

IV-11-2-Effet contre le virus *influenzae*

Le virus influenza sévit chaque année en hiver et entraîne en France environ 2.5 millions de cas et de nombreux décès, avec un impact économique important si on prend en compte les consultations médicales, arrêts de travail, traitements médicamenteux et, pour les cas les plus graves, des hospitalisations. [42]

Des traitements spécifiques existent ; ce sont des inhibiteurs des neuraminidases qui vont bloquer la pénétration du virus dans de nouvelles cellules non infectées.

Une étude portant sur les conformations en 3 dimensions des constituants de la réglisse a montré une grande similitude entre les molécules et les inhibiteurs connus des neuraminidases. Ceci constitue une piste de recherche supplémentaire pour pouvoir augmenter le nombre de molécules capables de lutter contre la grippe saisonnière et éviter que le virus ne devienne résistant à l'oseltamivir prescrit en cas d'épidémie virulente. [43]

IV-11-3-Anti-Hépatite C

L'hépatite C se transmet par voie sanguine. Une grande majorité des patients infectés vont développer une infection chronique du foie. Malgré l'existence d'un vaccin pour les populations à risque (usager de drogues injectables), la France recense 4 000 nouveaux cas chaque année. [44]

Des traitements chroniques existent mais des recherches utilisent des extraits de *Glycyrrhiza uralensis* pour combattre ce virus. Les résultats montrent que ce potentiel phytomédicament agirait sur l'étape avant l'entrée du virus dans la cellule. [45]

IV-12-Antitussif

La toux est un phénomène réflexe dû à une stimulation de nerf sensitif au niveau pharyngé. Puis, cette information sensitive est transmise au niveau central qui va entrainer un reflexe transmis par les fibres de type C pour induire une toux. [20]

Les principaux médicaments connus et utilisés régulièrement en pratique médicale sont les antitussifs opiacés comme la codéine et ses dérivés. C'est pourquoi les études expérimentales vont comparer l'effet d'extraits de *Glycyrrhiza glabra* avec l'antitussif de référence qui est la codéine. Dans les études, la toux a été provoquée par l'acide citrique chez le cobaye. Les résultats montrent que la sédation de la toux a été supérieure avec l'extrait de réglisse qu'avec la codéine. [46] [47]

IV-13-Edulcorant

L'acide glycyrrhizique est un édulcorant de choix couramment utilisé par l'industrie agroalimentaire, de part son pouvoir sucrant mais aussi pour son rôle de renforçateur de goût. L'acide glycyrrhizique possède un pouvoir sucrant cinquante fois plus élevé que le saccharose.

On retrouve de la réglisse dans les boissons anisées avec ou sans alcool, mais aussi dans de nombreuses infusions où elle est utilisée comme aromatisant.[13]

V- Toxicité

Comme on l'a vu précédemment, la réglisse possède de nombreuses propriétés thérapeutiques. Cependant, on dénombre des effets indésirables.

Dans cette partie sont répertoriés les comptes rendus cliniques d'intoxications à la réglisse, ainsi que les précautions d'emplois d'utilisation de cette plante.

Deux types d'intoxications peuvent être retrouvés : intoxications aiguë ou chronique. L'intoxication aiguë correspond à l'ingestion d'une quantité relativement importante de substance en une seule prise, contrairement à l'intoxication chronique qui est un processus caractérisé par l'ingestion de la substance à doses modérées sur de moyennes ou longues périodes. Dans le cas de la réglisse, on relève de nombreux cas d'intoxications par un processus d'intoxications chroniques que l'on va développer.

V-1-Cas cliniques d'intoxication chronique

La réglisse fût utilisée comme substitut du vin dans le sevrage alcoolique dans les années 1950. Or, les malades en cure de désintoxication présentaient des troubles curieux et inhabituels lors d'un sevrage alcoolique. Les symptômes décrits étaient une faiblesse musculaire et une prise de poids considérable par rétention d'eau ainsi que la formation d'œdèmes volumineux. [2]

Des médecins du CHU de Rangueil à Toulouse ont recensé les 3 cas cliniques suivants :

- Pour le premier, il s'agit d'un homme âgé de 38 ans, ayant aucun antécédent de pathologie cardiovasculaire, seulement un éthyisme épisodique. L'homme présente une prise de poids rapide de 2 à 3 kilogrammes avec un œdème du visage et des chevilles survenus rapidement en moins de 48 heures. Son bilan biologique est normal ainsi que la pression artérielle.

- Le second est le cas d'une femme de 50 ans en périménopause, qui consulte pour une sensation de gonflement avec oppression thoracique, céphalées et une prise de 4 kilogrammes. A l'auscultation, son abdomen est tendu, le visage est bouffi et on observe un œdème rétro-malléolaire, une radiographie montre un petit épanchement pleural. Le bilan biologique est normal et élimine toute cardiopathie.
- Le dernier patient est un homme de 32 ans sans aucun antécédent, qui présente des dyspnées d'effort, un œdème des paupières, des membres inférieurs, céphalées et une prise de poids de 4 kilogrammes en 15 jours. La pression artérielle est normale, par contre la kaliémie est basse et l'activité de la rénine plasmatique est diminuée.

Chez ces trois patients, on note un caractère diffus de l'œdème corrélé avec une prise de poids relativement rapide. L'interrogatoire révèle une consommation importante de pastille à la réglisse par ces 3 individus, ce qui démontre une implication des composants de la réglisse dans la survenue de cet épisode. Ces observations sont confortées par la régression spontanée des œdèmes à l'arrêt de la consommation de la réglisse. [48]

Cas d'un patient de 57 ans adressé aux urgences de l'hôpital de Montbeliard pour confusion avec anorexie, amaigrissement et vomissement. Ce patient est en sevrage alcoolique depuis quelques mois et semble respecter le protocole de soin. Le bilan biologique ne montre aucun cas d'inflammation ou d'infection, par contre la kaliémie est faible et la natrémie est nettement élevée. L'hypothèse formulée est en faveur d'un hyperminéralocorticisme confirmé par la chute du taux d'aldostérone et de rénine. Les observations du mode de vie du patient montrent que le patient consomme un litre de pastis sans alcool par jour depuis une durée de 8 mois. Cette boisson anisée est généralement utilisée par les patients en période de sevrage. Le patient présente donc une intoxication chronique à la réglisse. Cette seconde hypothèse est confortée par un taux de cortisol libre élevé et un taux de cortisone diminué. [49]

Cas d'une lycéenne de 15 ans à Madrid, qui présente une hypokaliémie sévère et son électrocardiogramme révèle un allongement de l'espace QT de 600 millisecondes. Après la correction de l'hypokaliémie par des perfusions en intraveineuse de chlorure de potassium, les bilans biologiques redeviennent normaux rapidement. Ces troubles s'avèrent être dus à une consommation excessive de réglisse durant les deux semaines précédant les troubles décrits. [50]

Ces cas d'intoxications rapportés de différents services hospitaliers montrent un réel effet de la réglisse au niveau de la régulation hydrominérale. Chez ces patients, la kaliémie était à chaque fois nettement diminuée. Le potassium est un cation très présent dans l'organisme de l'ordre de 80 mmol/kg de poids corporel chez un sujet d'âge et de corpulence moyenne. Ce cation est majoritairement intracellulaire à 90%, contre 8% au niveau du tissu osseux et 2% dans les liquides extracellulaires. Au repos, les membranes cellulaires sont perméables au potassium. La concentration en potassium est le déterminant majeur du potentiel de membrane qui est lui-même un élément essentiel de l'excitabilité des cellules musculaires, et par conséquent de la contraction musculaire. C'est aussi un élément essentiel dans la contraction du cœur, car cet organe est constitué de cellules musculaires pour exercer son activité contractile. La régulation du potassium se fait en totalité par le rein. Il y a une petite perte via les selles et la transpiration qui ne se régule pas.

Les hypokaliémies favorisent les extrasystoles ventriculaires et les troubles du rythme ventriculaire. [90] Des torsades de pointes apparaissent se caractérisant par un allongement sur l'électrocardiogramme de l'espace QT. Les extrasystoles ventriculaires sont des battements prématurés à ondes QRS larges, non précédés d'onde P. Le cas le plus grave d'une hypokaliémie est la fibrillation ventriculaire. C'est une urgence médicale avec une contraction ventriculaire incoordonnée, anormalement fréquente et inefficace. Le sang ne va plus être envoyé dans l'aorte ni dans l'artère pulmonaire. Le pouls n'est plus perçu, le patient devient inconscient et la respiration s'arrête. Si le trouble n'est pas corrigé, la mort surviendra par anoxie cérébrale.

[20][51]

Les symptômes de l'intoxication à la réglisse sont semblables à ceux de la maladie de Conn. Cette maladie est une production exagérée d'aldostérone par les corticosurrénales, c'est pourquoi on parle de pseudo-syndrome de Conn lors de ce type d'intoxication.

[2]

V-2-Intoxication par contamination de la matière première

Le consommateur peut aussi s'intoxiquer en ingérant de la réglisse contaminée. L'étude de Herrera et son équipe en Espagne, ont montré une contamination aléatoire des confiseries à base de réglisse par l'ochratoxine A ou OTA [52].

L'ochratoxine est une mycotoxine, c'est-à-dire une toxine sécrétée par des champignons microscopiques comme *Aspergillus* et *Penicillium verrucosum*. Cette substance est aussi très connue pour contaminer les céréales, le café, les fruits secs, les épices, mais aussi des produits d'origine animale comme les abats. C'est un cancérigène probable, qui est aussi néphrotoxique, immunotoxique et tératogène.

Les résultats d'une étude quantitative montrent qu'entre 39 à 52% des échantillons de réglisse en confiserie contiennent de l'ochratoxine. L'étude explique que pour une consommation moyenne de réglisse quotidienne, l'apport d'ochratoxine serait de 11 nanogrammes. La dose hebdomadaire tolérable fixée au niveau européen est de 120 ng par kilogramme de poids corporel. L'intoxication par l'ochratoxine suite à l'ingestion de réglisse contaminée est donc faible, mais cela contribue à augmenter l'apport journalier d'une toxine déjà présente en partie dans les céréales qui est un produit de très grande consommation.

Le risque principal est une consommation excessive de produit de confiserie à base de réglisse par des enfants dont le poids corporel est nettement inférieur à celui de l'adulte, donc le pourcentage de toxines ingérées par rapport à la dose maximale tolérée peut avoisiner les 9 %, ce qui n'est pas négligeable pour une simple confiserie.

Il existe des mesures préventives pour diminuer le taux de contamination, comme par exemple un meilleur stockage de la matière première, mais aussi un épluchage rigoureux de la racine qui pourrait réduire de 50% la contamination, mais encore une exposition aux rayons gamma pour diminuer la population microbienne.

Une législation espagnole proposerait un taux de 80 microgrammes d'ochratoxine par kilogramme de racine au maximum. Cela représenterait pour une confiserie contenant 5% d'extrait de réglisse, un taux de 4 microgrammes d'ochratoxine par kilogramme de confiserie.

[52]

V-3-Précaution d'emplois et interactions médicamenteuses

La constitution d'un dossier abrégé d'autorisation de mise sur le marché pour l'emploi de réglisse en poudre, en tisane, extrait aqueux ou hydro alcoolique, ne nécessite pas d'étude toxicologique. Néanmoins, l'emploi de cette plante requiert des précautions d'utilisation comme par exemple en cas d'hypertension artérielle, de troubles du rythme cardiaque, d'œdèmes, d'insuffisance rénale sévère ou d'hypokaliémie.

Il ne faut pas l'associer à un traitement corticoïde, à un traitement hypokaliémiant comme les diurétiques thiazidiques, mais aussi à un traitement à base de digitaline.

La réglisse est dénuée d'effet tératogène, mutagène ou cancérigène. Mais la consommation régulière d'acide glycyrrhizique durant la grossesse augmenterait la fréquence des accouchements prématurés. Donc par précaution, l'emploi de médicaments ou compléments alimentaires contenant de la réglisse à forte dose sont déconseillés pendant la grossesse.[13]

VI- Emplois de la réglisse

VI-1-Alimentaires

La réglisse, de part son gout sucré et agréable, est employée en confiserie et dans l'industrie agroalimentaire, soit pour la saveur caractéristique qu'apporte la racine dans de nombreux bonbons, gommes à mâcher ou boissons, soit comme édulcorant uniquement pour son pouvoir sucrant.

Or, comme on l'a vu précédemment, la réglisse n'est pas une simple plante nutritive. Elle est inscrite à la pharmacopée pour ses propriétés thérapeutiques. Donc on ne peut pas l'utiliser sans risque. Le consommateur doit être averti sur les emballages des aliments de consommations courantes de la présence de réglisse qui pourrait avoir des effets non souhaités sur sa santé. C'est pourquoi la législation impose une mention particulière sur l'étiquette des produits employant de la réglisse.

D'après le « Code de la consommation, R112-9-1 » :

- La mention "contient de la réglisse" pour les confiseries ou boissons contenant de l'acide glycyrrhizinique ou son sel d'ammonium à la suite de l'ajout de la ou des substances telles quelles ou de réglisse *Glycyrrhiza glabra*, à une concentration supérieure ou égale à 100 mg/kg ou 10 mg/l.

Cette mention figure juste après la liste des ingrédients, sauf si le terme "réglisse" y figure déjà ou s'il figure dans la dénomination sous laquelle le produit est commercialisé.

En l'absence de liste des ingrédients, la mention figure près de la dénomination sous laquelle le produit est commercialisé ;

- La mention "contient de la réglisse - les personnes souffrant d'hypertension doivent éviter toute consommation excessive" pour les confiseries contenant de l'acide glycyrrhizinique ou

son sel d'ammonium à la suite de l'ajout de la ou des substances telles que la réglisse ou de réglisse *Glycyrrhiza glabra*, à des concentrations supérieures ou égales à 4 g/kg.

Cette mention figure après la liste des ingrédients.

En l'absence de liste des ingrédients, la mention figure près de la dénomination sous laquelle le produit est commercialisé ;

- La mention "contient de la réglisse - les personnes souffrant d'hypertension doivent éviter toute consommation excessive" pour les boissons contenant de l'acide glycyrrhizinique ou son sel d'ammonium à la suite de l'ajout de la ou des substances telles que la réglisse ou de réglisse *Glycyrrhiza glabra*, à des concentrations supérieures ou égales à 50 mg/l, ou supérieures ou égales à 300 mg/l dans le cas des boissons contenant plus de 1,2 % en volume d'alcool.

Cette mention figure après la liste des ingrédients.

En l'absence de liste des ingrédients, la mention figure près de la dénomination sous laquelle le produit est commercialisé.

Le code de la consommation avertit le consommateur de la présence d'extrait de réglisse dans le produit de grande consommation. C'est à lui ensuite de modérer son utilisation en toute connaissance de cause et cela protège les industriels de toutes procédures en justice.

VI-2-Cosmétologie

VI-2-1-Hyperpigmentation cutanée

Le principe actif naturel utilisé est la glabridine. Une de ses propriétés est l'inhibition des isoenzymes T1 et T3 de la tyrosinase. Les tyrosinases catalysent la formation de L-Dopa à partir de la L-Tyrosine mais aussi la formation de la dopaquinone à partir de la L-Dopa. La glabridine inhibe deux fonctions de la tyrosinase, l'activité monophénolase (qui est l'ajout d'une fonction hydroxyle sur un phénol) et l'activité diphénolase (qui est l'oxydation de deux fonctions hydroxyles en cétones).

La dopaquinone, synthétisée par les tyrosinases, est un précurseur des pigments cutanés (mélanines noires et mélanines rouges) stockés par les mélanocytes. C'est pourquoi en application cutanée, la glabridine est utilisée pour les peaux hyperpigmentées dans l'objectif d'unifier le teint et de gommer les taches persistantes de mélanine. Cette inhibition de la synthèse de la mélanine se fait de façon dose-dépendante. Dès 1% de concentration dans des formulations cosmétiques, la glabridine produira son effet thérapeutique.

Ce principe actif est retrouvé par exemple dans la formulation de Laser SPF 50+ du laboratoire Bioderma. Ce produit diminue de 41% en 4 jours la synthèse de mélanine grâce à l'effet de la glabridine et la propriété du produit de filtrer les UVA et UVB.

VI-2-2-Prévention de l'herpe simplex viridae

Les personnes contaminées par le virus de l'herpes lors d'une primo infection, portent en elles le virus de façon latente au niveau du ganglion sensitif du territoire de la première infection. Ce dernier va se multiplier de façon récurrente influencé par différents facteurs comme le stress, la fatigue, une immunodépression ou les rayons ultra violets du soleil.

Une des principales préventions que l'on peut conseiller au patient victime de ce virus est une photoprotection lors d'exposition au soleil en particulier en période estivale ou lors de la pratique de sports d'hiver où les réverbérations sur la masse neigeuse projettent sur le visage de grandes quantité de rayonnements UV.

Le laboratoire Bioderma a développé un stick labial de protection solaire associé à de l'acide glycyrrhizique en prévention des éruptions cutanées chez les patients à risque. Ce produit permet d'agir à la fois sur un des facteurs déclenchant l'infection, mais aussi directement sur le virus en inhibant sa prolifération.

VI-2-3-Réactivité cutanée

Les produits de la gamme créaline® du laboratoire Bioderma contiennent de l'acide glycyrrhizique utilisé ici pour son effet anti-inflammatoire au niveau cutané dans le cas de peaux sensibles et très réactive.

La crème émolliente topialyse® du laboratoire SVR contient aussi de l'acide glycyrrhizique qui est utilisé pour ses propriétés anti-inflammatoires, dans le cas de réaction cutanée pour des peaux atopiques chez l'enfant et l'adulte.

VI-3-Médicaments anti-inflammatoires en application locale

VI-3-1-Irritations cutanées

La crème PO12 contient 2% d'énoxolone et est indiquée dans les irritations cutanées modérées. Son utilisation doit se faire pendant 7 jours maximum, à raison de quatre applications maximum par jour en couche mince, et sur une peau non infectée.

L'énoxolone est aussi utilisée dans la crème Irrisédermyl® pour les irritations cutanées consécutives à des piqûres d'insectes ou rougeurs provoquées par des végétaux. L'objectif est donc de calmer l'inflammation.

VI-3-2-Inflammations gingivales

La pâte gingivale Arthrodont® contient comme unique principe actif de l'énoxolone à 1%. Les indications sont les inflammations gingivales aiguës ou chroniques et les blessures par prothèse.

VI-3-3-Crises hémorroïdaires

La crise hémorroïdaire est une congestion sanguine au niveau des veines hémorroïdes internes et/ou externes, associée à une inflammation. Les principaux traitements reposent sur l'utilisation de veinotoniques et d'anti-inflammatoires associés éventuellement à des anesthésiques locaux pour agir en complément sur la douleur. Les crèmes Phlébocreme® et Sédorroïde® ainsi que les suppositoires de ces mêmes gammes de produits contiennent de l'énoxolone pour agir sur l'inflammation. La crème agira en externe et la forme galénique suppositoire aura son action en interne.

VI-4-Médicaments de la sphère ORL

VI-4-1-Maux de gorges

La sphère ORL est un lieu privilégié pour les infections hivernales. Les traitements de première intention reposent sur l'emploi d'antiseptiques, d'antalgiques, d'anti-inflammatoires et éventuellement d'anesthésiques locaux, dans des formes galéniques collutoires et comprimés à sucer majoritairement.

Certains produits contiennent de l'énoxolone pour diminuer l'inflammation au niveau des amygdales dans le cas d'angine. Ces produits sont les pâtes à sucer Vocadys®, les comprimés Hexalyse® et les gommes Humex gorge irritée®.

VI-4-2-Trachéite – Laryngite

Dans la spécialité du laboratoire Boiron, Sambucus® pâte à sucer, on retrouve 4% de suc de réglisse associé à la teinture mère de sambucus. L'indication de ce médicament est le traitement de la toux sèche, rauque et les enrouements. Ce médicament peut être utilisé seul grâce à l'action antitussive des deux principes actifs, ou en traitement adjuvant d'un sirop antitussif ou de comprimés de codéine.

VI-5-Digestif

Le laboratoire de micronutrition Pilèje possède un produit contenant un extrait de réglisse. L'indication de ce médicament classifié comme complément alimentaire, est le maintien des fonctions de la muqueuse de l'estomac et de l'intestin. Associée à la réglisse, on retrouve de la cannelle qui a des propriétés antibactériennes, et des probiotiques pour une bonne stabilité de la flore digestive. Ce produit est conseillé à des patients présentant des ulcères gastroduodénaux résistant ou non aux traitements antibiotiques visant à éradiquer *H.pylori*.

VI-6-Energétiques

La Turquie est un pays où la culture de la réglisse est importante. L'objectif est la récolte des racines pour des visées édulcorantes pour l'agroalimentaire. Donc les parties aériennes de la plante génèrent des déchets assez importants et non utilisés. L'objectif de l'étude réalisée par une équipe de recherche turque dirigée par Durak H. est de valoriser ces déchets dans un intérêt écologique pour diminuer la production de déchets végétaux et produire une ressource énergétique [53].

Le principe de la biomasse est, que la plante durant sa croissance et toute sa vie, stocke du dioxyde de carbone présent dans l'air sous forme d'hydrate de carbone (sucre, cellulose par exemple). Ce phénomène est appelé la photosynthèse. Ces hydrates de carbone sont des composés organiques qui constituent la biomasse. Lorsque les plantes meurent, le processus de décomposition va libérer cette énergie stockée, en dioxyde de carbone dispersé dans l'atmosphère. L'objectif de l'utilisation de la biomasse est de se servir des hydrates de carbone de la plante pour une utilisation énergétique avant que la décomposition ait lieu.

La méthode est de laisser sécher les parties aériennes à l'air libre, puis de les broyer. Ensuite, les composés énergétiques sont extraits de la poudre obtenue. Puis, l'extraction est réalisée dans un autoclave avec des solvants et en présence de catalyseurs. Enfin, les solvants sont évaporés pour obtenir le composé final : la bio-oil.

[53]

VII-Conclusion

Ainsi, la réglisse est une plante vivace de la famille des fabacées, pouvant se cultiver dans les régions tempérées françaises. Cette plante inscrite à la pharmacopée possède de nombreuses molécules actives comme des saponosides ou flavonoïdes. De ces molécules actives, nous avons répertorié des activités thérapeutiques diversifiées. Comme pour toutes substances présentant des propriétés thérapeutiques intéressantes pour la santé humaine, des précautions d'emplois sont nécessaires pour éviter des intoxications. Aujourd'hui, dans le domaine pharmaceutique et dermo-cosmétique, la réglisse est employée dans différentes formes galéniques pour ses propriétés pharmacologiques.

Bibliographie

[1] : Girre L. – Traditions et propriétés des plantes médicinales – Edition Privat 1997 – 271 pages

[2] : Delaveau P. – Histoire et renouveau des plantes médicinales – Edition sciences d'aujourd'hui/Albin Michel 1982 – 353 pages

[3] : Fournier P.V. et Boisvert C. – Dictionnaire des plantes médicinales et vénéneuses de France – Edition omnibus 2010 – 1047 pages

[4] : Fiore C, Eisenhut M, Ragazzi E, Zanchin G, Armanini D. – A history of the therapeutic use of liquorice in Europe – J Ethnopharmacol. 2005 – 317-24.

[5] : <http://www.bibliacatolica.com.br/fr/biblia-de-jerusalem/ecclesiastique/38/#.UwzU93uYbVI>

[6] : <http://www.acupuncture-medecines-naturelles-25.com/medecines-douces-therapies-naturelles/medecine-traditionnelle-sino-vietnamienne/>

[7] : Dupont F et Guignard J.L. – Abrégés Botanique : Les familles des plantes – Edition Elsevier 2012, 11^{ème} édition – 313 pages

[8] : Botineau M. et Pelt J.M. – Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs – Edition Lavoisier 2010 – 1195 pages

[9] : <http://www.isv.cnrs-gif.fr/recherche/ek/ek.html>

[10] : Wichtl M. et Anton R. – Plantes thérapeutiques – Edition TEC 2003 – 692 pages

[11] : Vial B. – Botanique médicale – Edition similia – 415 pages

[12] : http://images.google.fr/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Fwww.plantes-botanique.org%2Fimg%2Fsyst%2FFabaceae%2Ffabaceae-001.gif&imgrefurl=http%3A%2F%2Fwww.plantes-botanique.org%2Ffamille_fabaceae&h=440&w=270&tbnid=3megGo_wkxpjIM%3A&docid=MD0ShlZQJXVQnM&ei=a4f9VvyaGYfYU8iPgJAG&tbnid=isch&iact=rc&uact=3&dur=424&page=2&start=20&ndsp=25&ved=0ahUKEwi8_Nrc4OvLAhUH7BQKHcgHAGIQMwhOKBcwFw

- [13] : Bruneton J. – Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales – Edition TEC 2009 – 1269 pages
- [14] : <http://botanique.univ-lyon1.fr/cours%20botanique%202009%202010%20web%20partie%202.pdf>
- [15] : http://svtbcpst.free.fr/livrets_pdf/analyse_florale.pdf
- [16] : Pharmacopée française – Monographie 2^{ème} partie – 9^{ème} édition 1976
- [17] : <http://www.ljardin2plantes.info/fiches/787/reglisse.php>
- [18] : <http://www.avogel.ca/fr/encyclopedie-plantes/glycyrrhiza-glabra.php>
- [19] : Raymond R. – Matière médicale pharmacognosie – tome 1 généralités-monographies – Edition Masson 1976 – 339 pages
- [20] : Guénard H. et Boudon C. – Physiologie Humaine – Edition pradel 3^{ème} édition 2001 – 606 pages
- [21] : <http://www.angelfire.com/sc3/toxchick/celmolbio/celmolbio13.html>
- [22] : <http://biology.stackexchange.com/questions/21465/what-is-the-physiological-difference-between-cortisone-and-cortisol>
- [23] : Vander – Physiologie humaine : les mécanismes du fonctionnement de l'organisme – Edition Maloine, 4^{ème} édition française 2004 – 809 pages
- [24] : Allain P. – Pharmacologie : les médicaments – Edition CdM 2000 – 501 pages
- [25] : Chandrasekaran CV, Deepak HB, Thiyagarajan P, Kathiresan S, Sangli GK, Deepak M, Agarwal A. – Dual inhibitory effect of Glycyrrhiza glabra (GutGard™) on COX and LOX products. – Phytomedicine. 2011 – 278-84
- [26] : Dhingra D, Sharma A. – Antidepressant-like activity of Glycyrrhiza glabra L. in mouse models of immobility tests. – Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2006 – 449-54.
- [27] : Roos J.S. et Wilson K.J – Anatomie et physiologie normales et pathologique – Edition Masson - 11^{ème} édition 2011 – 520 pages

[28] : Sherwood L. – Physiologie humaine – Edition de Boeck , 2^{ème} édition - 2006 – 629 pages

[29] : Lettre destinée aux medecins généralistes et gastro entérologues par le laboratoire Aptalis pharma du 18/03/2013 : http://www.apima.org/img_bronner/Pylora_bismuth_pharmacovigilance.pdf

[30] : Rahnama M, Mehrabani D, Japoni S, Edjtehadi M, Saberi Firoozi M. – The healing effect of licorice (*Glycyrrhiza glabra*) on *Helicobacter pylori* infected peptic ulcers. – J Res Med Sci. 2013 – 532-3

[31] : Momeni A, Rahimian G, Kiasi A, Amiri M, Kheiri S. – Effect of licorice versus bismuth on eradication of *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcer disease. – Pharmacognosy Res. 2014 – 341-4

[32] : Birari RB, Gupta S, Mohan CG, Bhutani KK. – Antiobesity and lipid lowering effects of *Glycyrrhiza* chalcones: experimental and computational studies. – Phytomedicine. 2011 – 795-801

[33] : Yoon G, Lee W, Kim SN, Cheon SH. – Inhibitory effect of chalcones and their derivatives from *Glycyrrhiza inflata* on protein tyrosine phosphatase 1B. – Bioorg Med Chem Lett. 2009 – 5155-7

[34] : Herren DJ, Norman JB, Anderson R, Tremblay ML, Huby AC, Belin de Chantemèle EJ. – Deletion of Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B) Enhances Endothelial Cyclooxygenase 2 Expression and Protects Mice from Type 1 Diabetes-Induced Endothelial Dysfunction. – PLoS One. 2015 – e0126866

[35] : Baburajeev CP, Dhananjaya Mohan C, Ananda H, Rangappa S, Fuchs JE, Jagadish S, Sivaraman Siveen K, Chinnathambi A, Ali Alharbi S, Zayed ME, Zhang J, Li F, Sethi G, Girish KS, Bender A, Basappa, Rangappa KS. – Development of Novel Triazolo-Thiadiazoles from Heterogeneous "Green" Catalysis as Protein Tyrosine Phosphatase 1B Inhibitors. – Sci Rep. 2015 – 5:14195

[36] : Haraguchi H, Ishikawa H, Mizutani K, Tamura Y, Kinoshita T. – Antioxidative and superoxide scavenging activities of retrochalcones in *Glycyrrhiza inflata*. – Bioorg Med Chem. 1998 – 339-47

[37] : Fukai T, Satoh K, Nomura T, Sakagami H. – Preliminary evaluation of antinephritis and radical scavenging activities of glabridin from *Glycyrrhiza glabra*. – *Fitoterapia*. 2003 – 624-9.

[38] : Ajagannanavar SL, Battur H, Shamarao S, Sivakumar V, Patil PU, Shanavas P. – Effect of aqueous and alcoholic licorice (*glycyrrhiza glabra*) root extract against streptococcus mutans and lactobacillus acidophilus in comparison to chlorhexidine: an in vitro study. – *J Int Oral Health*. 2014 – 29-34.

[39] : Hajirahimkhan A, Simmler C, Dong H, Lantvit DD, Li G, Chen SN, Nikolić D, Pauli GF, van Breemen RB, Dietz BM, Bolton JL. – Induction of NAD(P)H:Quinone Oxidoreductase 1 (NQO1) by *Glycyrrhiza* Species Used for Women's Health: Differential Effects of the Michael Acceptors Isoliquiritigenin and Licochalcone A. – *Chem Res Toxicol*. 2015 – 2130-41

[40] : Hajirahimkhan A, Simmler C, Yuan Y, Anderson JR, Chen SN, Nikolić D, Dietz BM, Pauli GF, van Breemen RB, Bolton JL. – Evaluation of estrogenic activity of licorice species in comparison with hops used in botanicals for menopausal symptoms. – *PLoS One*. 2013 – e67947

[41] : Sabouri Ghannad M, Mohammadi A, Safiallahy S, Faradmal J, Azizi M, Ahmadvand Z. – The Effect of Aqueous Extract of *Glycyrrhiza glabra* on Herpes Simplex Virus 1. – *Jundishapur J Microbiol*. 2014 – e11616

[42]: <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/grippe>

[43] : Grienke U, Braun H, Seidel N, Kirchmair J, Richter M, Krumbholz A, von Grafenstein S, Liedl KR, Schmidtke M, Rollinger JM. – Computer-guided approach to access the anti-influenza activity of licorice constituents. – *J Nat Prod*. 2014 – 563-70

[44] : <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/hepatites-virales?&emkfid=EMF-1906470980-k-transmission%20hepatite%20c-30547624340-b-s&gclid=CNPfrqWFgckCFYQfwwodtw0I0g>

- [45] : Adianti M, Aoki C, Komoto M, Deng L, Shoji I, Wahyuni TS, Lusida MI, Soetjipto, Fuchino H, Kawahara N, Hotta H. – Anti-hepatitis C virus compounds obtained from *Glycyrrhiza uralensis* and other *Glycyrrhiza* species. – *Microbiol Immunol.* 2014 – 180-7.
- [46] : Saha S, Nosál'ová G, Ghosh D, Flešková D, Capek P, Ray B. – Structural features and in vivo antitussive activity of the water extracted polymer from *Glycyrrhiza glabra*. – *Int J Biol Macromol.* 2011 – 634-8
- [47] : Nosalova G, Fleskova D, Jurecek L, Sadlonova V, Ray B. – Herbal polysaccharides and cough reflex. – *Respir Physiol Neurobiol.* 2013 – 47-51.
- [48] : Communications en medecine interne, oedèmes généralisés induits par la réglisse : un nouveau syndrome. A propos de 3 observations. Volume 14, numéro 10 Page 984 date : 1993. Fait par le service de medecine interne B, CHU Rangueil, Toulouse Cedex
- [49] : Société de medecine de Franche-Comté, Service de néphrologie, CH Montbéliard, <http://www.chu-besancon.fr/smfc/pdf201004/10-04-05.pdf>
- [50] : An Unexpected Cause of Severe Hypokalemia ; Case Reports in Nephrology Volume 2015 (2015), Article ID 957583,3 page 3 <http://dx.doi.org/10.1155/2015/957583>
- [51] : Issard R. et Lacroix D. – *Cardiologie ECN 2^{ème} édition* – Edition Elsevier Masson 2009
- [52] : Herrera M, Herrera A, Ariño A. – Estimation of dietary intake of ochratoxin A from liquorice confectionery. – *Food Chem Toxicol.* 2009 – 2002-6.
- [53] : Durak H. – Bio-oil production from *Glycyrrhiza glabra* through supercritical fluid extraction – *J. of Supercritical fluids* 2014 – 373-386

Résumé :

La réglisse, de son nom latin *Glycyrrhiza glabra*, appartient à la famille botanique des fabacées, anciennement nommée légumineuses. Le rhizome est la partie de la plante couramment utilisée pour extraire les principes actifs. Ce rhizome possède de nombreuses indications connues depuis l'Antiquité, dans différentes pathologies ORL. Le saponoside caractéristique de la réglisse, l'acide glycyrrhizique, ainsi que les flavonoïdes tels que l'isoliquiritine, la liquiritine, la glabridine, le glabrène et les autres substances actives de la réglisse présentent de nombreuses autres propriétés thérapeutiques encore à l'état de recherches fondamentales. Des études sont actuellement menées avec des dérivés de la réglisse sur des pathologies occidentales très répandues comme le diabète, la dépression et l'obésité. Les composés actifs de la réglisse sont aussi présents dans la formulation de médicaments couramment conseillés dans l'exercice officinal. L'acide glycyrrhizique est dénommé enoxolone dans les différentes spécialités pharmaceutiques actuellement commercialisées. Cette plante, employée à de fortes doses, entraîne de nombreux effets indésirables, c'est pourquoi la législation impose un étiquetage particulier des produits alimentaires contenant de la réglisse.

Mots clés : Réglisse ; *Glycyrrhiza glabra* ; glycyrrhizine ; glabridine ; glabrène ; anti-inflammatoire ; cortisone-like ; anti-ulcère ; antidépresseur ; antidiabétique ; toxicité ; médicament

SERMENT DE GALIEN

~~~~

Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

**D'honorer** ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

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

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

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

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

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

