



HAL
open science

Apport des drogues végétales dans la prévention des maladies cardiovasculaires liées à l'hypercholestérolémie

Séverine Jung

► **To cite this version:**

Séverine Jung. Apport des drogues végétales dans la prévention des maladies cardiovasculaires liées à l'hypercholestérolémie. Sciences pharmaceutiques. 2005. hal-01733784

HAL Id: hal-01733784

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733784v1>

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY 1

2005

DOUBLE

FACULTE DE PHARMACIE

**APPORT DES DROGUES VEGETALES DANS LA
PREVENTION DES MALADIES
CARDIOVASCULAIRES LIEES A
L'HYPERCHOLESTEROLEMIE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 24 juin 2005

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par Séverine JUNG
Née le 16 janvier 1982

DB 31845

Membres du Jury

Président : M. Max HENRY, Professeur, Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges : M. François MORTIER, Professeur Honoraire, Faculté de Pharmacie de Nancy
M. Benoît BEAUDOUIN, Pharmacien titulaire à Montigny-Lès-Metz



BU PHARMA-ODONTOL



104 070162 4

UNIVERSITE HENRI POINCARE – NANCY 1

2005

FACULTE DE PHARMACIE

**APPORT DES DROGUES VEGETALES DANS LA
PREVENTION DES MALADIES
CARDIOVASCULAIRES LIEES A
L'HYPERCHOLESTEROLEMIE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement

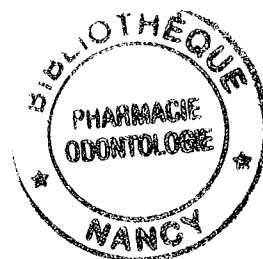
Le 24 juin 2005

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par Séverine JUNG
Née le 16 janvier 1982

JB 31845



Membres du Jury

Président : M. Max HENRY, Professeur, Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges : M. François MORTIER, Professeur Honoraire, Faculté de Pharmacie de Nancy
M. Benoit BEAUDOUIN, Pharmacien titulaire à Montigny-Lès-Metz

Membres du personnel enseignant 2004/2005

Doyen

Chantal FINANCE

Vice Doyen

Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie

Pierre LABRUDE

Responsable de la Commission de la Recherche

Jean-Claude BLOCK

Directeur des Etudes

Gérald CATAU

Responsable de la Filière officine

Gérald CATAU

Responsables de la Filière industrie

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Isabelle LARTAUD

Responsable de la Filière hôpital

Jean-Michel SIMON

DOYEN HONORAIRE

M. VIGNERON Claude

PROFESSEURS HONORAIRES

Mlle BESSON Suzanne

Mlle GIRARD Thérèse

M. JACQUE Michel

M. LECTARD Pierre

M. LOPPINET Vincent

M. MARTIN Jean-Armand

M. MORTIER François

M. MIRJOLET Marcel

M. PIERFITTE Maurice

PROFESSEURS EMERITES

M. BONALY Roger

M. HOFFMAN Maurice

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Mme FUZELLIER Marie-Claude

Mme POCHON Marie-France

Mlle IMBS Marie-Andrée

PROFESSEURS

| | | |
|------|------------------------------------|--|
| M. | ASTIER Alain | Pharmacie clinique |
| M. | ATKINSON Jeffrey | Pharmacologie cardiovasculaire |
| M | AULAGNER Gilles | Pharmacie clinique |
| M. | BAGREL Alain | Biochimie |
| Mlle | BATT Anne-Marie | Toxicologie |
| M. | BLOCK Jean-Claude | Santé publique |
| Mme | CAPDEVILLE-ATKINSON Christine | Pharmacologie cardiovasculaire |
| Mme | FINANCE Chantal | Virologie, immunologie |
| Mme | FRIANT-MICHEL Pascale | Mathématiques, physique, audioprothèse |
| Mlle | GALTEAU Marie-Madeleine | Biochimie clinique |
| M. | HENRY Max | Botanique, mycologie |
| M. | JOUZEAU Jean-Yves | Bioanalyse du médicament |
| M. | LABRUDE Pierre | Physiologie, orthopédie, maintien à domicile |
| Mme | LAURAIN-MATTAR Dominique | Pharmacognosie |
| M. | LALLOZ Lucien | Chimie organique |
| M. | LEROY Pierre | Chimie physique générale |
| M. | MAINCENT Philippe | Pharmacie galénique |
| M. | MARSURA Alain | Chimie thérapeutique |
| M. | MERLIN Jean-Louis | Biologie cellulaire oncologique |
| M. | NICOLAS Alain | Chimie analytique |
| M. | REGNOUF de VAINS Jean-Bernard | Chimie Thérapeutique |
| M. | RIHN Bertrand (Professeur associé) | Biochimie |
| Mme | SCHWARTZBROD Janine | Bactériologie, parasitologie |
| M. | SIEST Gérard | Biochimie |
| M. | SIMON Jean-Michel | Droit officinal, législation pharmaceutique |
| M. | VIGNERON Claude | Hématologie, physiologie |

MAITRES DE CONFERENCES

| | | |
|------|-----------------------------|--|
| Mme | ALBERT Monique | Bactériologie - virologie |
| Mme | BANAS Sandrine | Parasitologie |
| M. | BOISBRUN Michel | Chimie Thérapeutique |
| Mme | BOITEUX Catherine | Biophysique, Audioprothèse |
| M. | BONNEAUX François | Chimie thérapeutique |
| M. | CATAU Gérard | Pharmacologie |
| M. | CHEVIN Jean-Claude | Chimie générale et minérale |
| M. | CHILLON Jean-Marc | Pharmacologie |
| M | CLAROT Igor | Chimie analytique |
| Mme | COLLOMB Jocelyne | Parasitologie, conseils vétérinaires |
| M. | COULON Joël | Biochimie |
| M. | DANGIEN Bernard | Mycologie |
| M. | DECOLIN Dominique | Chimie analytique |
| M. | DUCOURNEAU Joël | Biophysique, audioprothèse, acoustique |
| M. | DUVAL Raphaël | Microbiologie clinique |
| Mme | FAIVRE Béatrice | Hématologie |
| M. | FERRARI Luc | Toxicologie |
| Mlle | FONS Françoise | Biologie végétale, mycologie |
| M. | GANTZER Christophe | Virologie |
| M. | GIBAUD Stéphane | Pharmacie clinique |
| Mlle | HINZELIN Françoise | Mycologie, botanique |
| M. | HUMBERT Thierry | Chimie organique |
| M. | JORAND Frédéric | Santé, environnement |
| Mme | KEDZIEREWICZ Francine | Pharmacie galénique |
| Mlle | LAMBERT Alexandrine | Biophysique, biomathématiques |
| M. | LAMPRECHT Alf | Pharmacie galénique |
| Mme | LARTAUD Isabelle | Pharmacologie |
| Mme | LEININGER-MULLER Brigitte | Biochimie |
| Mme | LIVERTOUX Marie-Hélène | Toxicologie |
| Mme | MARCHAL-HEUSSLER Emmanuelle | Communication et santé |
| Mme | MARCHAND-ARVIER Monique | Hématologie |
| M. | MENU Patrick | Physiologie |
| M. | MONAL Jean-Louis | Chimie thérapeutique |
| M. | NOTTER Dominique | Biologie cellulaire |
| Mme | PAULUS Francine | Informatique |
| Mme | PERDIAKIS Christine | Chimie organique |
| Mme | PERRIN-SARRADO Caroline | Pharmacologie |
| Mme | PICHON Virginie | Biophysique |
| Mme | SAUDER Marie-Paule | Mycologie, botanique |
| Mlle | THILLY Nathalie | Santé publique |
| M. | TROCKLE Gabriel | Pharmacologie |
| Mme | ZINUTTI Colette | Pharmacie galénique |

PROFESSEUR ASSOCIE

| | | |
|-----|------------------|---------------------|
| Mme | GRISON Geneviève | Pratique officinale |
|-----|------------------|---------------------|

PROFESSEUR AGREGE

| | | |
|----|--------------------|---------|
| M. | COCHAUD Christophe | Anglais |
|----|--------------------|---------|

ASSISTANTS

| | | |
|-----|------------------------|-------------------------------|
| Mme | BEAUD Mariette | Biologie cellulaire |
| Mme | BERTHE Marie-Catherine | Biochimie |
| Mme | MOREAU Blandine | Pharmacognosie, phytothérapie |
| Mme | PAVIS Annie | Bactériologie |

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens 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 et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; 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.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

En premier lieu, je tiens tout particulièrement à remercier Monsieur Mortier, mon directeur de thèse, pour l'aide précieuse qu'il m'a apportée dans la réalisation de ce travail et pour la disponibilité dont il a fait preuve tout au long de son développement.

Mes remerciements s'adressent aussi à Monsieur Beaudouin, mon maître de stage, qui m'a fait bénéficier de son expérience professionnelle durant les 6 mois de stage officinal.

Je remercie également Monsieur Henry qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ma soutenance.

Toute ma reconnaissance va aussi à mes parents qui m'ont toujours encouragée et soutenue durant mes études.

Je dédie également ce travail à Aurélien pour l'amour et la confiance qu'il a su m'apporter au cours de ces dernières années.

Enfin, je souhaite remercier Madame Marchal de la Bibliothèque de Pharmacie Odontologie qui a bien voulu m'accorder de son temps pour la correction de ma bibliographie.

TABLE DES MATIERES



Introduction

1^{ère} PARTIE : RAPPELS SUR LE CHOLESTEROL

| | |
|---|----|
| 1) Origines du cholestérol..... | 3 |
| a) Origine exogène..... | 3 |
| b) Origine endogène..... | 3 |
| 2) Devenir du cholestérol dans l'organisme..... | 5 |
| a) Structure des lipoprotéines..... | 5 |
| b) Différentes catégories de lipoprotéines..... | 5 |
| c) Voies de dégradation..... | 6 |
| 3) Rôles du cholestérol..... | 7 |
| 4) Les valeurs physiologiques du cholestérol..... | 7 |
| 5) Les conséquences possibles d'une hypercholestérolémie..... | 9 |
| 6) Mesures diététiques pour diminuer la cholestérolémie..... | 9 |
| 7) Traitement médicamenteux de l'hypercholestérolémie..... | 10 |
| a) Médicaments empêchant la réabsorption intestinale du cholestérol..... | 10 |
| b) Médicaments agissant sur la synthèse et/ou le catabolisme des lipoprotéines..... | 11 |
| c) Les inhibiteurs de l'HMG-coA réductase..... | 11 |
| d) Autres médicaments mineurs..... | 12 |
| 8) Apport possible des plantes dans cette problématique..... | 12 |

2^{ème} PARTIE : L'AIL

| | |
|---|----|
| 1) Etude botanique..... | 15 |
| a) Classification..... | 15 |
| b) Distribution géographique..... | 15 |
| c) Description botanique..... | 15 |
| d) La drogue..... | 16 |
| 2) Etude chimique..... | 17 |
| a) Analyse quantitative des composés contenus dans l'ail..... | 17 |
| b) Analyse qualitative des composés contenus dans l'ail..... | 18 |
| c) Identification..... | 21 |

| | |
|---|----|
| 3) Etude pharmacologique..... | 22 |
| a) Historique et emplois..... | 22 |
| b) Propriétés diverses..... | 22 |
| c) Effet hypocholestérolémiant..... | 26 |
| - Etudes sur cultures cellulaires..... | 27 |
| - Etudes chez l'animal..... | 27 |
| - Etudes chez l'homme..... | 29 |
| e) Utilisation de l'ail..... | 34 |
| 4) Toxicité de l'ail..... | 35 |
| a) Odeur de l'ail..... | 35 |
| b) Effets indésirables rencontrés lors de l'utilisation de l'ail..... | 35 |
| c) Toxicologie..... | 36 |
| d) Contre-indications..... | 36 |
| 5) Conclusion..... | 37 |

3^{ème} PARTIE : LE PSYLLIUM

| | |
|--|----|
| 1) Etude botanique..... | 40 |
| a) Classification..... | 40 |
| b) Distribution géographique..... | 40 |
| c) Description botanique..... | 40 |
| d) La drogue..... | 41 |
| 2) Etude chimique..... | 42 |
| 3) Etude pharmacologique..... | 44 |
| a) Propriété « principale »..... | 44 |
| b) Propriétés diverses du mucilage..... | 45 |
| c) Pouvoir hypocholestérolémiant..... | 46 |
| - Etudes animales..... | 46 |
| . Etudes chez le rat..... | 46 |
| . Etudes chez le hamster..... | 53 |
| . Etudes chez le cobaye..... | 55 |
| - Etudes cliniques..... | 62 |
| d) Utilisation du psyllium..... | 73 |
| 4) Toxicité du psyllium..... | 75 |
| a) Effets indésirables rencontrés lors de l'utilisation du psyllium..... | 75 |
| b) Contre-indications..... | 75 |
| c) Toxicologie..... | 76 |
| 5) Conclusion..... | 77 |

4^{ème} PARTIE : LE GUGGUL

| | |
|---|-----|
| 1) Etude botanique..... | 80 |
| a) Classification..... | 80 |
| b) Distribution géographique..... | 80 |
| c) Description botanique..... | 80 |
| d) La drogue..... | 81 |
| 2) Etude chimique..... | 81 |
| a) L'huile essentielle..... | 81 |
| b) La gomme-résine..... | 82 |
| 3) Etude pharmacologique..... | 84 |
| a) Historique de l'emploi du guggul..... | 84 |
| b) Les différentes fractions du guggul utilisées..... | 88 |
| c) Pouvoir hypocholestérolémiant..... | 89 |
| - Etudes animales..... | 89 |
| . Résultats sommaires de quelques études..... | 89 |
| . Etudes chez les rats, les lapins et les poussins..... | 89 |
| . Etudes sur le singe..... | 94 |
| - Etudes cliniques..... | 95 |
| . Activité hypolipidémiant..... | 95 |
| . Etudes cliniques chez des patients ayant une maladie cardiaque ischémique..... | 100 |
| . Etudes cliniques chez des patients hémiplegiques..... | 101 |
| . Effets de la gomme-résine sur les facteurs de coagulation..... | 101 |
| . Effets de la gomme de guggul sur le poids..... | 102 |
| d) Autres propriétés..... | 102 |
| e) Utilisation de la plante..... | 103 |
| 4) Etude toxicologique..... | 104 |
| a) Effets indésirables..... | 104 |
| b) Toxicologie..... | 104 |
| 5) Conclusion..... | 105 |

5^{ème} PARTIE : LE CHRYSANTHELLUM

| | |
|--|-----|
| 1) Etude botanique..... | 109 |
| a) Classification..... | 109 |
| b) Répartition géographique..... | 109 |
| c) Description botanique..... | 109 |
| d) La drogue..... | 110 |
| 2) Etude chimique..... | 110 |
| 3) Etude pharmacologique..... | 113 |
| a) Historique de l'utilisation de la plante..... | 113 |

| | |
|---|-----|
| b) Propriétés diverses..... | 113 |
| c) Pouvoir hypocholestérolémiant..... | 116 |
| d) Utilisation de la plante..... | 118 |
| 4) Etude toxicologique..... | 119 |
| a) Tolérance / Effets indésirables..... | 119 |
| b) Toxicologie..... | 119 |
| 5) Conclusion..... | 120 |

Conclusion générale

TABLE DES FIGURES

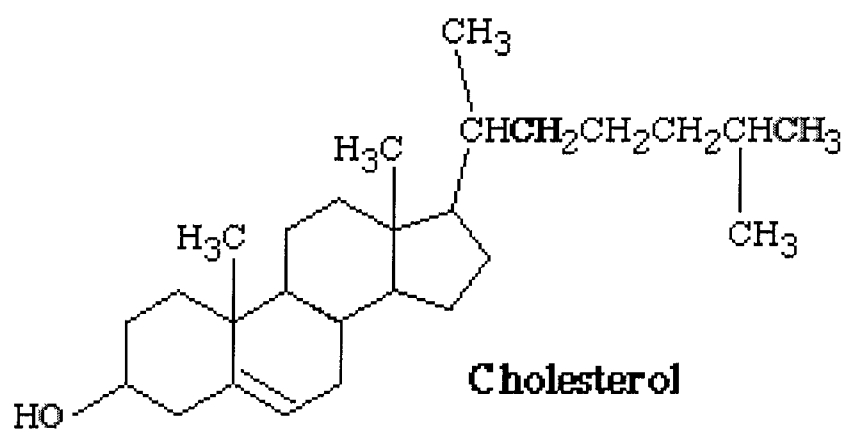
| | |
|---|----|
| <u>Figure 1</u> : Synthèse hépatique du cholestérol..... | 4 |
| <u>Figure 2</u> : Schéma d'une lipoprotéine..... | 5 |
| <u>Figure 3</u> : Bilan des entrées et des sorties du cholestérol (mg/jour) dans le lumen de l'intestin, chez un adulte ayant un régime alimentaire normal..... | 7 |
| <u>Figure 4</u> : Photographie de l'ail (plante entière) et des fleurs..... | 16 |
| <u>Figure 5</u> : Le bulbe d'ail..... | 17 |
| <u>Figure 6</u> : Transformation de l'alliine en allicine et de l'allicine en disulfure d'allyle..... | 19 |
| <u>Figure 7</u> : Formation des ajoènes..... | 20 |
| <u>Figure 8</u> : Différents traitements appliqués à l'ail et produits obtenus..... | 20 |
| <u>Figure 9</u> : Récapitulatif des principales molécules présentes dans l'ail..... | 20 |
| <u>Figure 10</u> : Effet hypolipémiant de l'extrait d'ail âgé chez les rats..... | 29 |
| <u>Tableau 1</u> : Effet de la supplémentation nutritionnelle sur le cholestérol total sanguin..... | 30 |
| <u>Tableau 2</u> : Effet de la supplémentation nutritionnelle sur le LDL-cholestérol..... | 31 |
| <u>Tableau 3</u> : Effet de la supplémentation nutritionnelle sur le HDL-cholestérol..... | 31 |
| <u>Figure 11</u> : Réduction des concentrations plasmatiques du cholestérol total et du LDL-cholestérol par une supplémentation en extrait d'ail âgé chez des hommes hypercholestérolémiques..... | 32 |
| <u>Figure 12</u> : Récapitulatif des réductions du cholestérol total obtenues dans les différentes études prises en compte dans cette métaanalyse..... | 33 |
| <u>Figure 13</u> : Photographie du psyllium : plante entière..... | 41 |
| <u>Figure 14</u> : Photographie de graines de psyllium..... | 42 |
| <u>Figure 15</u> : Activité de la cholestérol-7- α -hydroxylase hépatique chez des rats nourris par une alimentation semi-purifiée contenant 5 % d'hydrocolloïde de psyllium, de pectine, de son d'avoine ou de cellulose, ou 2 % de cholestyramine..... | 47 |
| <u>Figure 16</u> : Activité de la cholestérol-7- α -hydroxylase hépatique chez des rats nourris par une alimentation semi-purifiée contenant 5 % de cellulose, de son d'avoine, de son de riz ou d'hydrocolloïde de psyllium avec ou sans 0,25 % de cholestérol alimentaire..... | 48 |

| | |
|--|----|
| <u>Tableau 4</u> : Niveaux en cholestérol plasmatique et hépatique chez des rats nourris avec de la cellulose, du son de riz, du son d'avoine ou du psyllium avec ou sans ajout de cholestérol alimentaire..... | 48 |
| <u>Figure 17</u> : Concentrations de cholestérol plasmatique chez les rats nourris avec une alimentation semi-purifiée contenant soit de la cellulose, soit du psyllium..... | 51 |
| <u>Figure 18</u> : Concentrations en HDL-cholestérol, LDL-cholestérol et VLDL-cholestérol chez des rats nourris par une alimentation semi-purifiée contenant soit de la cellulose, soit du psyllium..... | 51 |
| <u>Figure 19</u> : Quantités totales de cholestérol dans le foie et le plasma des rats nourris par une alimentation semi-purifiée contenant soit de la cellulose, soit du psyllium pendant une durée de 8 semaines..... | 52 |
| <u>Tableau 5</u> : Poids corporel, concentration plasmatique en triglycérides, cholestérol hépatique et excrétion fécale des stérols chez des rats nourris par une alimentation semi-purifiée contenant soit de la cellulose, soit du psyllium..... | 52 |
| <u>Tableau 6</u> : Concentrations en cholestérol plasmatique et apoB chez les cobayes nourris avec le régime contrôle, de la pectine, de la gomme de guar ou du psyllium avec une supplémentation pauvre ou riche en cholestérol..... | 56 |
| <u>Tableau 7</u> : Concentrations en cholestérol hépatique et activité de la cholestérol-7- α -hydroxylase chez les cobayes nourris avec le régime contrôle, de la pectine, de la gomme de guar ou du psyllium avec une supplémentation pauvre ou riche en cholestérol..... | 56 |
| <u>Tableau 8</u> : Absorption du cholestérol chez les cobayes nourris avec le régime contrôle, de la pectine, de la gomme de guar ou du psyllium avec une supplémentation pauvre ou riche en cholestérol..... | 57 |
| <u>Tableau 9</u> : Paramètres cinétiques des LDL chez des cobayes nourris avec un régime contrôle, de la pectine, de la gomme de guar ou du psyllium avec une supplémentation pauvre ou riche en cholestérol..... | 57 |
| <u>Figure 20</u> : Distribution des tailles des particules de VLDL chez les cobayes nourris avec le régime « contrôle », la pectine, la gomme de guar et le psyllium..... | 58 |
| <u>Tableau 10</u> : Contenance et taille des VLDL mûres isolés des cobayes nourris avec 12.5 % de cellulose (contrôle), 12.5 % de pectine, 12.5 % de gomme de guar ou 7.5 % de psyllium..... | 58 |
| <u>Tableau 11</u> : Concentrations sanguines en cholestérol total par groupe et semaine d'étude... | 65 |
| <u>Tableau 12</u> : Concentrations sanguines en LDL-cholestérol par groupe et semaine d'étude... | 66 |
| <u>Tableau 13</u> : Concentrations sanguines en HDL-cholestérol par groupe et semaine d'étude... | 66 |

| | |
|--|-----|
| <u>Tableau 14</u> : Concentrations sanguines en triglycérides par groupe et semaine d'étude..... | 67 |
| <u>Tableau 15</u> : Diminutions attendues du cholestérol total et du LDL-C avec 1 g de fibres..... | 68 |
| <u>Figure 21</u> : Le guggul : plante entière..... | 80 |
| <u>Figure 22</u> : Photographie de la gomme-résine de guggul..... | 81 |
| <u>Figure 23</u> : Schéma de séparation des différentes fractions de la drogue..... | 82 |
| <u>Figure 24</u> : La Z-guggulstérone et la E-guggulstérone..... | 84 |
| <u>Tableau 16</u> : Analogie entre l'ancien concept de Medoroga extrait du Susruta et le concept moderne de la pathogénie de l'athérosclérose..... | 86 |
| <u>Figure 25</u> : Différents traitements appliqués à la gomme-résine..... | 88 |
| <u>Tableau 17</u> : Résultats de l'analyse de la phase « traitement » pour les paramètres des lipoprotéines à la semaine 8..... | 98 |
| <u>Figure 26</u> : Chrysanthellum : plante entière..... | 109 |
| <u>Figure 27</u> : Structure de la chrysanthelline A..... | 111 |
| <u>Figure 28</u> : Structure de la chrysanthelline B | 112 |
| <u>Tableau 18</u> : Action du Chrysanthellum sur les taux pathologiques du cholestérol et des triglycérides..... | 117 |

En 2005, les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité de la population française, devant les cancers, les morts violentes par accidents ou suicides et les maladies de l'appareil respiratoire. L'excès de cholestérol est impliqué dans la survenue de ces affections du système cardiovasculaire. La prise en charge actuelle de l'hypercholestérolémie est basée dans un premier temps sur la mise en place d'un régime chez le patient. Dans un second temps, si le régime bien conduit s'avère insuffisant, des thérapeutiques médicamenteuses seront prescrites en association avec la poursuite du régime. Il existe différents traitements hypolipémiants. Les principaux sont : les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ou statines, les fibrates de deuxième génération, les résines chélatrices des sels biliaires (QUESTRAN). D'autres thérapeutiques peuvent éventuellement être envisagées : les acides oméga 3 polyinsaturés (MAXEPA), le tiadénol (FONLIPOL), le benfluorex (MEDIATOR) et la vitamine E ou Alpha-Tocophérol. Les statines sont le traitement de 1^{ère} intention de l'hypercholestérolémie en raison de leur puissant effet hypocholestérolémiant. Cependant, elles ne sont pas dénuées d'effets secondaires avec en particulier la survenue de troubles digestifs. Actuellement de nombreuses études font état d'une possible activité de certaines plantes (soja, ail, guggul, psyllium etc.) dans la diminution du cholestérol sanguin. Ne pourrait-on pas alors envisager, dans certains cas, une « thérapeutique » à base de plantes, alternative ou complémentaire au traitement médicamenteux ? Les plantes sont réputées pour présenter moins d'effets indésirables et de contre-indications que les thérapeutiques médicamenteuses « classiques », qu'en est-il vraiment ? Pourraient-elles permettre de retarder le recours au traitement médicamenteux ? Utilisées en association avec les médicaments, permettent-elles de diminuer leurs posologies et donc leurs effets secondaires ? Nous allons donc nous efforcer d'apporter une réponse à cette problématique avec l'étude de 4 plantes : l'ail, le psyllium, le guggul et le chrysanthellum d'un point de vue botanique, chimique, pharmacologique, et quand cela est possible, d'un point de vue clinique et toxicologique.

RAPPELS SUR LE CHOLESTEROL



Le cholestérol fait partie des stérols animaux. Chimiquement, il s'agit d'un alcool polycyclique avec les caractéristiques d'une substance grasse. C'est la substance lipidique la plus abondante du Monde Animal. Il est indispensable à la vie, à la fois chez l'Homme et les animaux (21). Il est présent dans toutes les cellules de l'organisme.



1) Origines du cholestérol

Il présente 2 origines principales : l'**alimentation** et la **synthèse endogène** par les cellules. Il peut également être **recyclé à partir du cycle entérohépatique** (44).

a) Origine exogène

L'alimentation apporte **0,5 à 1 g de cholestérol par jour**. Les principales sources alimentaires de cholestérol sont les œufs, le beurre, les graisses animales (charcuterie). Le cholestérol estérifié est hydrolysé par une **cholestérol-estérase pancréatique**. Le cholestérol libre entre dans la composition des micelles mixtes. Il diffuse passivement dans l'entérocyte au niveau du jéjunum. Le pourcentage d'absorption diminue lorsque les apports en cholestérol augmentent mais la quantité absorbée en valeur absolue augmente. Dans l'entérocyte, 80 % du cholestérol alimentaire est réestérifié grâce à l'**acylcholestérolacyl transférase (ACAT)**. L'entérocyte synthétise aussi du cholestérol à partir d'acétate (0,3 à 0,7 g/24h). Le cholestérol libre ou estérifié s'incorpore dans les chylomicrons. Les stérols végétaux (phytostérols) consommés en grande quantité inhibent l'absorption du cholestérol (44).

b) Origine endogène

La synthèse endogène peut se faire dans toutes les cellules de l'organisme, à l'exception des cellules nerveuses et des érythrocytes (44). Néanmoins, c'est **dans le foie** que se fait la plus grande partie de cette synthèse (58). Cette synthèse est à l'origine de **0,7 à 0,9 g de cholestérol par jour**. La réabsorption digestive des acides biliaires est, quant à elle, source de 1 à 2 g de cholestérol par jour.

Au niveau moléculaire, le cholestérol est un lipide de structure stéroïdienne en C27, dérivée du phénanthrène.

La synthèse du cholestérol est détaillée Figure 1.

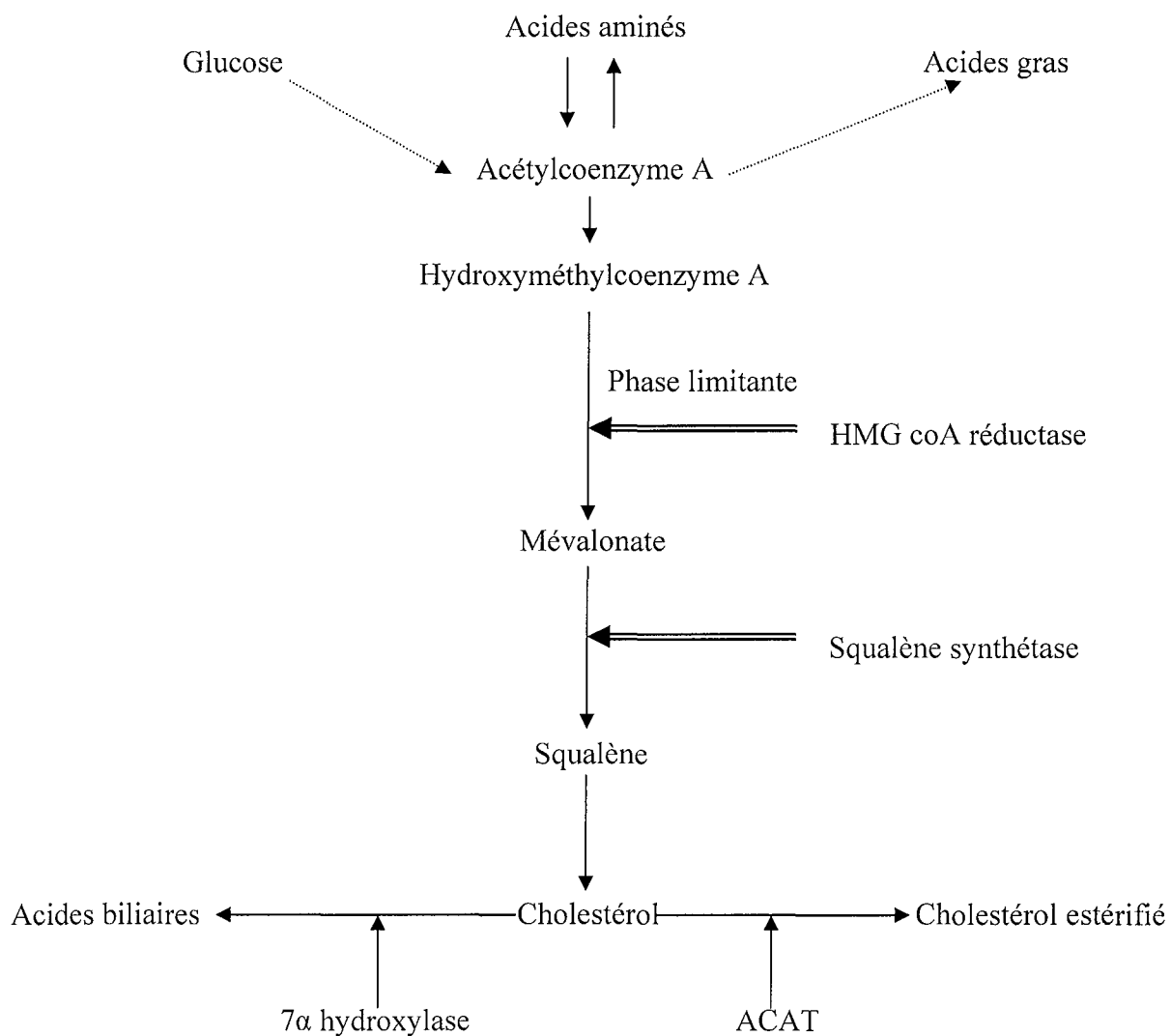


Figure 1 : Synthèse hépatique du cholestérol

2) Devenir du cholestérol dans l'organisme

Dans l'organisme, le cholestérol se trouve sous deux formes : une forme estérifiée et une forme libre.

Des échanges réciproques de cholestérol s'effectuent entre le plasma d'une part, tous les autres compartiments d'autre part (21).

Le cholestérol est estérifié par des acides gras à longue chaîne. Les esters sont transportés par des lipoprotéines plasmatiques (58).

a) Structure des lipoprotéines

Les esters sont localisés au centre, qui est entouré d'une couche de **phospholipides** et de **cholestérol libre**. La lipoprotéine est stabilisée par des protéines spécifiques : les apolipoprotéines ou apoprotéines (cf figure 2). Elles permettent la solubilisation du cholestérol par formation de micelles.

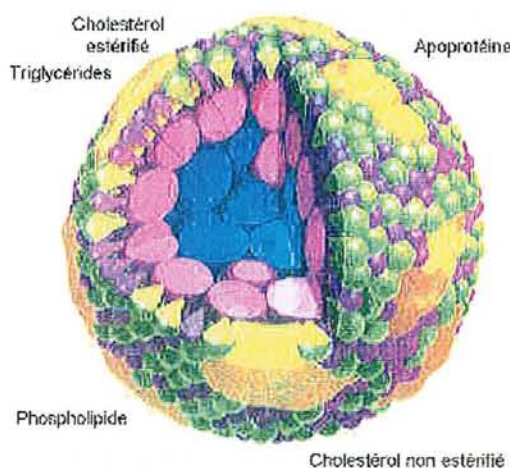


Figure 2 : Schéma d'une lipoprotéine (d'après (75) en biblio)

b) Différentes catégories de lipoprotéines

On en dénombre quatre, qui diffèrent par leur densité et leur composition :

- les chylomicrons
- les VLDL

- les LDL
- les HDL

Nous allons plus particulièrement nous intéresser aux LDL et HDL, qui sont les lipoprotéines les plus importantes du point de vue du cholestérol.

- **Les LDL** :

Ils transportent le cholestérol du foie vers les tissus périphériques. Les cellules présentent des récepteurs sur lesquels se logent les LDL. Ces lipoprotéines sont responsables du transport de 65 à 70 % du cholestérol. Leur partie protéique est essentiellement représentée par l'apoB. Si le LDL-cholestérol est présent en quantités trop élevées, la quantité de LDL qui pénètre au niveau de l'épithélium (après dégradation par les macrophages) est augmentée. Il y a formation de cellules spumeuses qui sont en partie responsables de la formation de la plaque d'athérome.

Le LDL-cholestérol est donc souvent dénommé « **Mauvais Cholestérol** ».

- **Les HDL** :

Ils contiennent des proportions plus faibles de cholestérol. Ils transportent le surplus de lipides des tissus périphériques vers le foie. Le HDL-cholestérol est donc souvent dénommé « **Bon Cholestérol** » puisque il est responsable du transport « reverse » du cholestérol. Les HDL sont surtout associés aux apoA1.

c) Voies de dégradation

La principale voie de catabolisme du cholestérol est la **transformation en acides biliaires**, éliminés par la bile puis par les matières fécales (21). Le cycle entérohépatique permet la réabsorption d'une grande partie de ces acides au niveau intestinal. Il peut également être transformé en **stéroïdes** ou en **vitamine D**. Il y a aussi une élimination annexe par la peau (sécrétion sébacée, desquamation) et par l'urine (stéroïdes) : les quantités respectives sont de l'ordre de 50 à 100 mg/jour et 50 mg/jour (21). La figure 3 récapitule les entrées et les sorties du cholestérol.

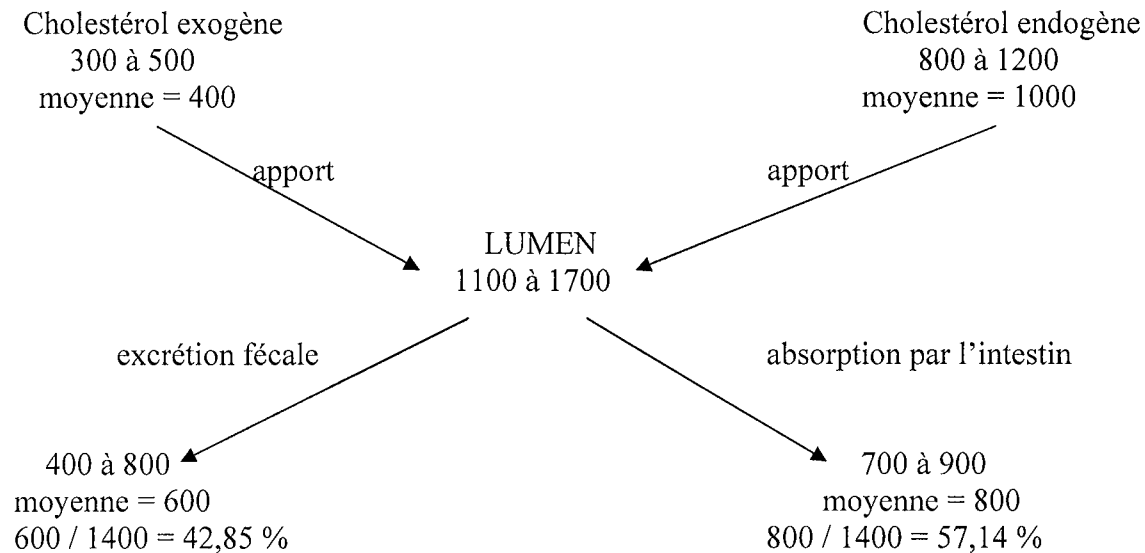


Figure 3 : Bilan des entrées et des sorties du cholestérol (mg/jour) dans le lumen de l'intestin, chez un adulte ayant un régime alimentaire normal (d'après (21) en biblio)

3) Rôles du cholestérol

Le cholestérol est indispensable à la vie pour le bon fonctionnement des cellules, en particulier pour les neurones. Il participe au renouvellement des **membranes plasmiques** et des **gaines de myéline**. Il augmente la viscosité des membranes et leur cohésion mécanique (44). Il intervient dans la synthèse des **hormones stéroïdiennes** (hormones testiculaires, hormones ovariennes, hormones corticosurréaliennes) et des **acides biliaires** (leur action est nécessaire à la solubilisation du cholestérol non transformé, à l'hydrolyse et à l'absorption des lipides). C'est aussi un **précurseur de la vitamine D**. Il s'agit également d'un constituant essentiel de la bile (58). Par contre, il ne participe pas aux réserves énergétiques de l'organisme (44).

4) Valeurs physiologiques du cholestérol

Le corps humain contient de 1 à 2 grammes de cholestérol par kilogramme de poids, soit **90 à 120 grammes**. La teneur en cholestérol varie selon les organes corporels. Elle est élevée dans la moelle épinière, le cerveau, les glandes surrénales, les poumons, les reins et le foie. L'ensemble du plasma sanguin en contient 8 grammes (21).

❖ Cholestérol total : (source : Dorosz)

Adulte : 3,87 à 6,45 mmol/L

Adolescent : 3,3 à 5 mmol/L

Enfant : 3,3 à 4,3 mmol/L

Rq : mmol X 0,387 = g

❖ HDL-Cholestérol :

Homme : > 1,1 mmol/L

Femme : > 1,3 mmol/L

Pour déterminer le risque cardiovasculaire en fonction du taux de HDL, on peut dresser le tableau suivant :

| | Pas de risque CV | Risque modéré | Risque élevé |
|----------------|------------------|--------------------|------------------|
| Homme (mmol/L) | Supérieur à 1,45 | Entre 0,9 et 1,45 | Inférieur à 0,9 |
| Femme (mmol/L) | Supérieur à 1,68 | Entre 1,15 et 1,68 | Inférieur à 1,15 |

❖ LDL-Cholestérol :

Formule de Friedewald :

LDL-cholestérol = cholestérol total – [HDL-cholestérol + (triglycérides/2,2)] (en mmol/L)

Avant 30 ans : < 3 mmol/L

Entre 30 et 65 ans : < 3,5 mmol/L

Après 65 ans : < 4,1 mmol/L

❖ Apolipoprotéines :

A1 : Homme : 1,20 à 1,60 g/L

Femme : 1,30 à 2,10 g/L

B : 0,50 à 1,30 g/L

5) Les conséquences possibles d'une hypercholestérolémie

L'augmentation du cholestérol sanguin est souvent le résultat d'une mauvaise hygiène de vie mais d'autres facteurs peuvent être en cause : prédisposition génétique, diabète, troubles organiques... Ils existent également des hypercholestérolémies essentielles souvent héréditaires.

Le cholestérol intervient dans la **genèse des calculs biliaires**. Cependant, la conséquence la plus importante de l'excès de cholestérol est l'**athérosclérose**. En effet, le cholestérol non utilisé a tendance à s'accumuler sur les parois des artères. C'est une cause ou une manifestation de la formation des athéromes (21).

Les complications de l'athérosclérose sont multiples :

- **artériopathie des membres inférieurs**, lorsque les artères des membres inférieurs sont touchées,
- **accident vasculaire cérébral** constitué ou accident ischémique transitoire ou encore démence (dite vasculaire) quand il y a atteinte de l'artère carotide et de ses branches,
- **angor voire infarctus du myocarde** lorsque l'artère coronaire est atteinte... (44)

En ce qui concerne la prévention des maladies coronariennes, la surveillance de la cholestérolémie est indispensable. Le rapport HDL/LDL ou le rapport ApoA1/ApoB donne l'indice d'athérogénicité. Plus il est faible, plus le risque d'athérome est important.

6) Mesures diététiques pour diminuer la cholestérolémie

Avant de mettre en place une thérapeutique hypocholestérolémiante, il faut commencer par un **régime normocalorique** (si le poids est normal) **et hypocholestérolémiant** ou un **régime hypocalorique** (en cas d'excès de poids) **et hypocholestérolémiant**.

Il est nécessaire de maintenir l'équilibre : 30 % de lipides, 55 % de glucides et 15 % de protides. En ce qui concerne les lipides, leur répartition « idéale » est de 10 % d'acides gras saturés (graisses animales), de 10 % d'acides gras monoinsaturés (présent par exemple dans l'huile d'olive) et de 10 % d'acides gras polyinsaturés (acides gras essentiels). Il est recommandé de consommer **300 mg/jour de cholestérol** (équivalent à environ un jaune

d'œuf). Par contre, un régime « sans graisses » est contre-indiqué, les lipides étant indispensables à la vie.

Parmi les produits dont la consommation doit être limitée, on retrouve : les viandes grasses (mouton, porc), les abats, les plats en sauce, les crustacés, la charcuterie, les œufs, le lait entier, le fromage et les pâtisseries.

Au contraire, **on doit privilégier** : le **poisson**, les **viandes maigres** (bœuf, volaille sans la peau), les **huiles hypocholestérolémiantes** (huile de tournesol par exemple), les **protéines végétales** : les légumineuses (soja, haricots), les céréales, les crudités.

Le régime doit être poursuivi au minimum pendant 3 à 6 mois pour qu'on puisse juger de ses résultats. En principe, on observe une diminution de 15 % du cholestérol (ce qui peut être suffisant dans les formes mineures). Si le régime s'avère insuffisant, la thérapeutique médicamenteuse sera mise en place tout en poursuivant le régime.

7) Traitement médicamenteux de l'hypercholestérolémie

Le traitement médicamenteux est en général mis en place **à partir de 3 g/L de cholestérol**. Entre 2 et 3 g/L, le traitement n'est pas systématique. Les médicaments hypolipémiants sont prescrits de façon continue sans fenêtre thérapeutique. La dose n'est pas modifiée quand l'objectif au niveau du bilan lipidique est atteint.

a) Médicaments empêchant la réabsorption intestinale du cholestérol

Il s'agit de la **cholestyramine (QUESTRAN)**. C'est une **résine anionique** qui capte les acides biliaires dans la lumière intestinale, il y a formation de complexes insolubles non résorbables. Elle a donc pour effet de diminuer le cholestérol, conséquence de la diminution du LDL-cholestérol. Ses principaux effets indésirables sont la **constipation** et les **ballonnements abdominaux**. D'autres sont possibles comme une augmentation des triglycérides ou une mauvaise absorption des vitamines liposolubles. Elle altère également l'absorption d'autres médicaments pris simultanément.

b) Médicaments agissant sur la synthèse et/ou le catabolisme des lipoprotéines

Il s'agit des **fibrates**. Actuellement ne sont plus utilisés que les fibrates de 2^{ème} génération :

- **Fénofibrate** : LIPANTHYL, SECALIP, FEGENOR, LIPIREX, LIVESAN, FENOFIBRATE
- **Bézafibrate** : BEFIZAL
- **Ciprofibrate** : LIPANOR
- **Gemfibrozil** : LIPUR

Ils entraînent une **diminution des triglycérides, du LDL-cholestérol et une augmentation du HDL-cholestérol en augmentant le catabolisme des VLDL et en diminuant leur production hépatique**. Leurs principaux effets indésirables sont des **gastralgies, des douleurs musculaires, de la diarrhée, une diminution de la libido, des céphalées**. Ils peuvent entraîner des anomalies des transaminases et il faudra également modifier la dose des antivitaminiques K en cas d'association avec les fibrates.

c) Les inhibiteurs de l'HMG-coA réductase

Ce sont les **statines** :

- **Simvastatine** : LODALES, ZOCOR
- **Pravastatine** : VASTEN, ELISOR
- **Fluvastatine** : FRACTAL, LESCOL
- **Atorvastatine** : TAHOR

Elles entraînent une **diminution du LDL-cholestérol par inhibition de l'HMG-coA réductase** qui secondairement provoque une **augmentation des récepteurs des LDL**. Les effets indésirables sont rares : céphalées, douleurs musculaires, troubles digestifs, très rarement des insomnies.

Leur emploi nécessite quelques précautions : elles peuvent augmenter le taux de transaminases et de créatinephosphokinase (CPK). Il faut éviter leur association avec les fibrates, la ciclosporine et l'acide nicotinique.

d) Autres médicaments mineurs

➤ **Les antioxydants : vitamine E ou tocophérol**

VITAMINE E, TOCO 500, DERMORELLE, TOCOLION, TOCOPA

Elles agissent par ralentissement de l'oxydation des LDL (l'oxydation des LDL peut être à l'origine de l'apparition et du développement de l'athérosclérose). Il n'y a pas d'effets indésirables aux doses utilisées.

➤ **Les acides gras polyinsaturés ω 3 :**

Acide eïcopentaénoïque (EPA) et acide docosahexaénoïque (DHE) : MAXEPA

Il s'agit d'un dérivé de l'huile de poisson. Il provoque une diminution des triglycérides et de l'agrégation plaquettaire. Ses principaux effets indésirables sont d'ordre digestif.

Il est important de noter qu'il entraîne une augmentation du temps de saignement chez les patients traités par anticoagulants.

➤ **Tiadénoïl (FONLIPOL)**

Son mécanisme d'action est encore mal connu (diminution probable de la synthèse du cholestérol entre les stades acétate et mévalonate).

➤ **Benfluorex (MEDIATOR)**

Il diminue la synthèse hépatique du cholestérol et des triglycérides. Ses principaux effets indésirables sont rares : troubles digestifs, asthénie, somnolence, vertiges.

8) Apport possible des plantes dans cette problématique

Comme nous venons de le voir, des effets indésirables graves sont possibles avec les médicaments hypocholestérolémiants : **hépatites médicamenteuses** (augmentation des transaminases) et **myolyse** (augmentation des CPK).

De plus, peu de médicaments sont disponibles pour le traitement des enfants.

En ce début de 21^{ème} siècle, les patients se tournent volontiers à nouveau vers les thérapeutiques « naturelles ».

Les plantes pourraient donc être une **alternative envisageable** aux traitements médicamenteux ou un **adjuvant à ces médicaments** dans le but de diminuer leurs posologies et donc leurs effets indésirables. Les plantes peuvent également être administrées en toute sécurité en pédiatrie.

Parmi les nombreuses plantes qui bénéficient d'une certaine réputation en tant qu'agent hypocholestérolémiant, nous avons retenu quatre plantes : l'ail, le psyllium, le guggul et le chrysanthellum. L'ail est une plante bien connue aujourd'hui aussi bien au niveau de ses molécules actives qu'au niveau de ses propriétés pharmacologiques. Il nous a semblé important de faire le point sur les connaissances dont on dispose à son sujet. Le psyllium, utilisé surtout pour ses propriétés laxatives, a fait l'objet de nombreuses études pharmacologiques et cliniques portant sur son éventuel pouvoir hypocholestérolémiant. Nous avons décidé d'étudier quelques-unes de ces publications, afin de montrer si une application thérapeutique était possible quant à son action sur le cholestérol. Le guggul est une plante moins bien connue en Occident mais l'analogie qui existe entre l'ancien concept de Medoroga extrait du Susruta et le concept moderne de la pathogénie de l'athérosclérose nous a semblé très pertinente et nous avons cherché des publications qui pourraient appuyer cette théorie. Quant au chrysanthellum, c'est une plante qui a été délaissée depuis une quinzaine d'années. Des publications des années 80 avaient mis en évidence par des études pharmacologiques et cliniques son pouvoir hypocholestérolémiant. Avec l'avancée actuelle des maladies cardiovasculaires, une telle plante pourrait être encore d'actualité.

L'AIL



1) Etude botanique

a) Classification

L'ail est une plante monocotylédone. Il appartient à l'ordre des **Liliales**, à la famille des **Liliacées** et au genre *Allium*. Le nom botanique de l'ail commun est *Allium sativum L.* (30) « *Allium* » provient du celtique « *All* » qui signifie « brûlant », en raison des propriétés de la plante et de la saveur de son bulbe et « *sativum* » signifie « cultivé ». Il est également dénommé « Thériaque des Pauvres » ou « Kigmen » en Bretagne (30).

b) Distribution géographique

L'ail est originaire d'Asie Centrale (7)(29). De là, il passera en Egypte puis dans le bassin méditerranéen. Aujourd'hui, sa culture est largement répandue en Europe. Il croît sans intervention humaine en **Sicile**, en **Espagne**, en **Egypte** et en **Algérie** (22)(30). En France, il est cultivé en Limagne, dans les régions du Sud-Ouest et de la vallée de la Loire (26). Sa culture peut se faire à partir de bulbilles situés dans l'inflorescence ou à partir des fragments du bulbe (caïeux)(26).

c) Description botanique

Il s'agit d'une **plante herbacée, vivace** par l'intermédiaire d'un bulbe ou « tête d'ail » (26). Elle est représentée figure 4. Son odeur est forte et piquante (29).

Sa tige est creuse et peut atteindre 50 cm de hauteur (30).

Ses feuilles sont linéaires, engainantes à limbe allongé, plat, étroit, atténué, en pointe. Les feuilles renversées et tombantes naissent toutes du bulbe. Elles sont de plus en plus longues et emboîtées les unes dans les autres, pouvant atteindre le milieu de la tige (29).

La tige se termine par des fleurs blanchâtres ou rosées, largement pédonculées, groupées, mêlées à des bulbilles en ombelles simples terminales, renfermées avant la floraison dans une spathe membraneuse, munie d'une pointe très longue et ne persistant pas (16).

La fleur est composée de 3 sépales et de 3 pétales libres persistants, de 6 étamines plus courtes que le périanthe et disposées en 2 verticilles. Les filets des étamines internes sont

dilatés, élargis à 3 pointes égales au sommet, la pointe médiane portant seule l'anthère. L'anthère introrse est oblongue et fixée par le dos (29).

Après fécondation, il y a formation d'une **capsule triangulaire**, libre à 3 loges avec 2 ovules par loge.

Les graines sont anguleuses et comprimées, noires et à albumen charnu (29).

Le style est mince et persistant, le stigmate quant à lui est petit.

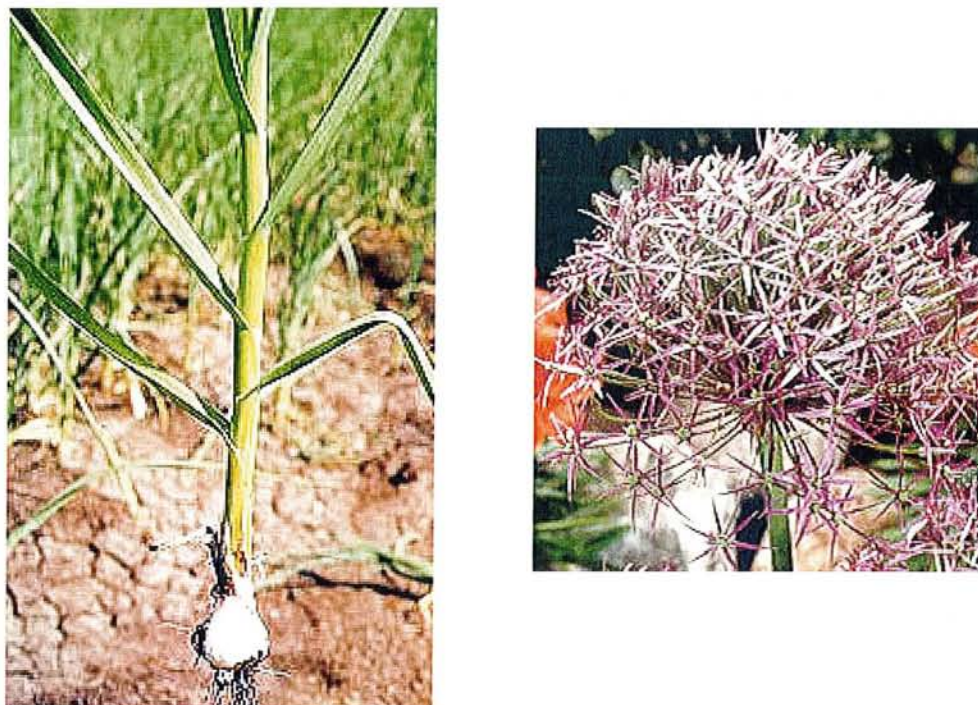


Figure 4 : Photographie de l'ail (plante entière) et des fleurs (d'après (70) en biblio)

d) La drogue

C'est le **bulbe** ou « tête d'ail » (cf figure 5). Il a une odeur caractéristique (30)(32). Il est utilisé depuis l'Antiquité comme antiseptique. Il fournit, après cryodessiccation ou séchage à une température inférieure à 65 °C, la poudre d'ail officinale (Ph. Eur., 3^{ème} édition, add 1998) (16). La poudre contient **au minimum 0,45 % d'allicine** (16).

Le bulbe entier est composé d'une dizaine de caïeux (bulbilles) improprement appelés « gousses », insérés sur un axe aplati portant des restes membraneux de feuilles.

Les feuilles extérieures forment une enveloppe particulière à chacun des caïeux nés à leur aisselle.

Les caïeux sont blanchâtres ou rosés, ovoïdes, oblongs, comprimés latéralement et un peu arqués. Ils forment une masse charnue enveloppée d'une tunique propre, plus ou moins résistante et cartilagineuse.



Figure 5 : le bulbe d'ail (d'après (74) biblio)

2) Etude chimique

a) Analyse quantitative des composés contenus dans l'ail

Les parties comestibles contiennent (29):

- 64,66 % d'eau
- 6,76 % de substances azotées
- 0,06 % de lipides
- 26,3 % de substances extractibles non azotées
- Sucre
- 0,77 % de substances de membrane
- 1,44 % de cendres (avec chaux et silice)

Le bulbe contient (8) :

- manganèse (17,84 mg/kg de matière sèche)
- cuivre (10,23 mg/kg de matière sèche)
- zinc (31,7 mg/kg de matière sèche et 10,0 mg/kg de matière fraîche)

- aluminium (36 mg/kg de matière sèche et 19,9 mg/kg de matière fraîche)
- brome (0,00051 g % de poids sec)
- chlore (0,066 g % de poids sec)

Il a été aussi prouvé que l'ail est capable de fixer d'importantes quantités d'iode (33).

Les glucides contenus dans les bulbes à maturité se répartissent en :

- 1,2 % de sucres réducteurs
- 3,6 % de saccharose
- 75 % d'un fructosane appelé fructosane 5 (=glucofructosane) (29).

Les caïeux donnent de 0,680 à 0,750 % d'huile essentielle (en % du poids sec)(29).

Les tiges fournissent 0,665 à 0,720 % d'huile essentielle par expression (29). Par distillation, seulement 0,05 à 0,09 % d'huile essentielle est obtenue. L'huile essentielle d'ail est jaune, d'odeur forte et désagréable et de saveur brûlante (26).

b) Analyse qualitative des composés contenus dans l'ail

Comme nous l'avons vu précédemment, le bulbe d'ail renferme des sucres (fructanes), des saponosides (hétérosides de furostanols : sativosides, proto-éruboside-B etc.) (16)(26).

Mais les composés les plus connus qui le composent sont les **dérivés soufrés**. Le composant principal de l'ail frais non contusé est l'**alliine** ou sulfoxyde de S-allyl-L-(+)-cystéine. C'est un composé sulfuré stable sans odeur qui a été isolé en 1948 par Arthur Stoll et Erwald Seebeck (33). Le bulbe d'ail en contient en moyenne de **0,35 % à 1,15 %** (68) et jusqu'à 1,8 %. Lorsque les tissus sont blessés, l'alliine est transformée par une enzyme, l'**allinase** (= S-alkyl-L-cystéine sulfoxyde lyase), en acide pyruvique et acide 2-propènesulfénique, qui sera immédiatement transformé en **allicine** (0,3 % de la masse fraîche)(7)(26)(33)(32) (cf figure 6). L'allicine (ou allyl-2 propèthiosulfate) a été isolée pour la première fois en 1944 par Chester J. Cavallito à partir d'un extrait aqueux d'ail frais. C'est un composé sulfuré, instable et odorant (odeur de l'ail fraîchement coupé) aux propriétés antibactériennes (33). Il se décompose, selon la température et les conditions du milieu en composés soufrés volatiles et fortement aromatiques (68).

D'autres précurseurs sont également retrouvés : la **cycloalliine** et la **méthylalliine** qui sont décomposés en trisulfure de méthylalliine (26).

L'oxydation par l'air de l'alicine conduit au 1,7-dithiaocta-4,5-diène, ou **disulfure de diallyle** (cf figure 6) (6 % de la masse sèche (29)) : c'est lui qu'on retrouve majoritairement dans l'«essence» d'ail (26)(33). On retrouve également divers vinyldithiines provenant de la cycloaddition du propènethial par exemple (68).

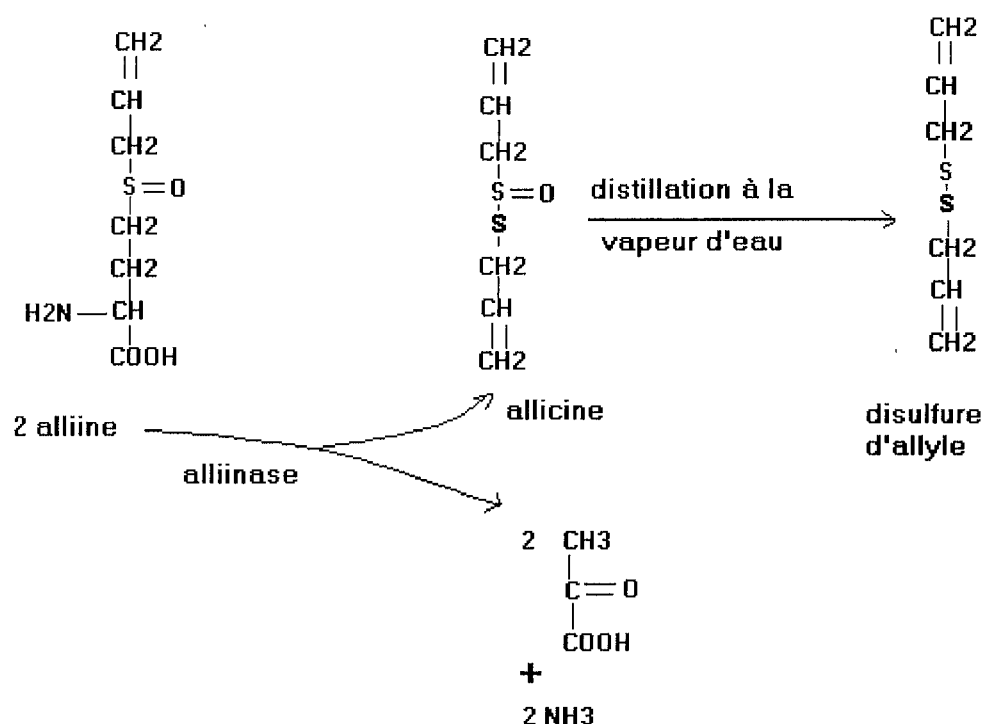


Figure 6 : Transformation de l'alliine en alicine et de l'alicine en disulfure d'allyle

En analysant les extraits alcooliques d'ail, on retrouve la présence de produits de condensation de l'alicine, les **6Z-** et **6E-ajoènes** (4,5,9-trithiadodéca-1,6,11-trièn-9-S-oxyde) et de produits de cycloaddition du propènethial (vinyldithiines) (5). Les ajoènes sont des produits obtenus secondairement par dégradation de l'alicine (cf figure 7). L'ajoène est formé par condensation de 3 molécules d'alicine. Dès que l'ail est coupé, il y a formation de dérivés cis et trans de l'ajoène.

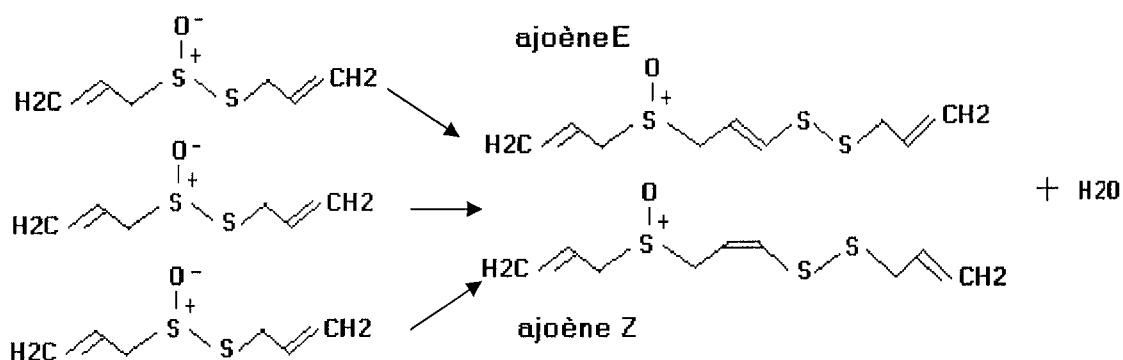


Figure 7 : Formation des ajoènes

De nombreux composés identifiés en CPG dans les diverses « essences » d'ail ne sont que des artefacts. Ceci a été confirmé par l'analyse en CLHP des produits obtenus par simple distillation sous vide poussé et à température ambiante : il n'a été trouvé que des thiosulfates R-S(0)-R' ; l'allicine (R=R'=allyl) étant le composé majoritaire (80-90%). La figure 8 récapitule les différents traitements pouvant être appliqués à l'ail et les produits obtenus. La figure 9 reprend les différentes molécules retrouvées dans l'ail.

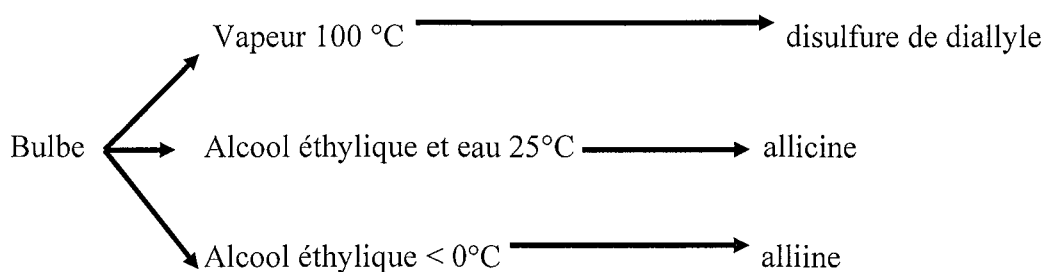


Figure 8 : Différents traitements appliqués à l'ail et produits obtenus

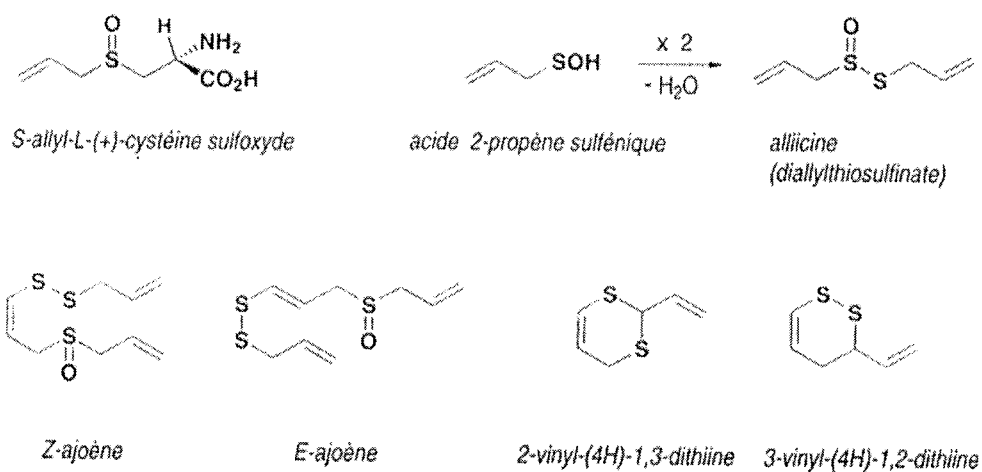


Figure 9 : Récapitulatif des principales molécules présentes dans l'ail (d'après (16) en biblio)

L'ail contient également des **biocatalyseurs** : hormones sexuelles mâles et femelles, des **lectines**, des **prostaglandines**, **oxydases**, **peroxydases** (tyrosinase, catalase), des vitamines (vitamine A, vitamines B1, B2, B6, vitamine P et vitamine C), des **acides gras**, des **glycolipides**, des **phospholipides**, des **anthocyanines**, des **flavonoïdes**, de l'**acide phénolique** et des **acides aminés essentiels** (15). On retrouve jusqu'à 127 mg de vitamine C pour 100 g de feuilles sèches (29).

L'huile essentielle contient de l'alicine, des sulfides, des diallyles, divers ferments, de la vitamine A1, B1, B2 et du nicotylamide (55).

De plus, l'ail renfermerait une substance à réaction alcaloïdique.

c) Identification

Elle se fait par **microscopie** (présence d'un parenchyme à grandes cellules avec quelques vaisseaux spiralés et annelés) et au moyen de la chromatographie sur couche mince (39).

CCM :

- Support : gel de silice 60 F₂₅₄
- Solution à examiner : Mélanger 1,0 g de poudre d'ail avec 5 mL de méthanol, agiter environ 1 minute et filtrer. Le filtrat sert de solution à examiner.
- Solution de référence : dissoudre en chauffant 5 mg d'Alanine dans 5 mL de méthanol et avec quelques gouttes d'eau.
- Dépôts : 20 µL de solution à examiner et 10 µL de solution de référence
- Solvants d'élution : Ethanol-isopropanol-eau-acide acétique glacial (8 : 4 : 4 : 4)
- Développement : 8 cm Durée : 60 min environ
- Détection et interprétation : après évaporation complète du solvant, pulvériser une solution à 0,2 % de ninhydrine dans un mélange isopropanol-acide acétique glacial (95 : 5) et chauffer pendant 5 min à 120 °C

Solution de référence : Alanine (Rf 0,55 ; rouge-violet)

Solution à examiner : Alliine (Rf environ 0,51) accompagnée d'autres zones rougeâtres, moins intenses

- Falsification : pratiquement inexistantes

- Pharmacopée européenne : . Identification par CCM
- . Dosage par Chromatographie Liquide Haute Performance utilisant le parahydroxybenzoate de butyle comme étalon interne

3) Etude pharmacologique

a) Historique et emplois

Depuis l'Antiquité et au Moyen-Age, l'ail est employé comme condiment cru ou cuit (50). Il est connu depuis le plus haute Antiquité. Les constructeurs des pyramides consommaient beaucoup d'ail et l'avait élevé au rang de divinité ! Les Hébreux l'introduisirent en Palestine. Les Grecs et les Romains en faisaient grand usage pour diminuer la fatigue (38) et les Croisés le ramenèrent en France. Dans les temps anciens, on l'utilisait comme remède pour les **désordres intestinaux**, **flatulences**, les **vers**, les **infections respiratoires**, les **maladies de la peau**, les **blessures** et les **symptômes de l'âge** (3). Il a été également utilisé comme **antiseptique** contre diverses maladies (peste, choléra...), comme **diurétique** et **vermifuge**. Il a été employé dans le soin des blessures durant la deuxième Guerre Mondiale (3). De nos jours, il est employé comme **antiseptique pulmonaire et intestinal**, contre les *Oxyures* et comme **hypotenseur**. Différentes formes sont utilisées : l'huile, les extraits, la macération, les poudres et les dragées (55)(3). En homéopathie, il est utilisé sous forme de teinture de bulbe frais (55).

b) Propriétés diverses

➤ Propriétés antiseptiques, antibactériennes, antivirales, antifongiques, antiparasitaires

L'ail est un **excellent antiseptique** : il peut être utilisé comme antiseptique intestinal (22)(65). Il a des propriétés bactéricides (l'activité bactéricide a été découverte par PASTEUR en 1885 (33)) et bactériostatiques (68). Il a été montré que le jus d'ail dilué 125000 fois avait des propriétés inhibitrices sur le développement des *Staphylocoques*, des

Streptocoques, des *Vibrio*, des *Bacillus* et une activité sur certains champignons zoopathogènes et de nombreuses levures (22). Il a prouvé son **activité antifongique** (68) sur *Microsporum*, *Tricophyton*, *Candida*, *Cryptococcus* et *Aspergillus* (22). Les études de l'Institut des Plantes Médicinales de Poznan (Pologne) ont montré son action importante sur les dermatophytes (33). En Chine, l'ail est utilisé depuis 1964 pour ses **propriétés antivirales** dans le traitement de la **méningite encéphalite virale aiguë** et de la **méningite à *Cryptococcus*** (33). Il a fait preuve de **propriétés antihelminthiques** : cette activité proviendrait du pouvoir de pénétration de l'essence d'ail à travers les téguments. Les principes volatils et excitants que répand l'ail dans le tube digestif semblent tuer tous les vers qui s'y trouvent et conduisent à leur expulsion (41)(55)(68).

Le principe actif antifongique et bactéricide serait l'**allicine**. Son pouvoir bactéricide est égal au centième de celui de la pénicilline.

Les ajoènes auraient une activité contre *Candida albicans* (47).

Les saponines stéroïdiennes contenues dans l'ail aurait aussi un rôle antifongique et antibactérien (47). L'éruboside B a une activité contre *Candida albicans* comparable à l'activité de l'allicine et des ajoènes (47).

➤ **Modifications des sécrétions respiratoires**

L'alcoolature d'ail a été utilisée dans les **tuberculoses pulmonaires**. L'ail peut aussi avoir des effets dans les gangrènes pulmonaires (41). Il a également certaines propriétés curatives et préventives dans la **coqueluche** (41). Il possède aussi des **propriétés expectorantes** (55).

➤ **Propriétés préventives vis-à-vis du cancer**

La prise régulière d'ail dans l'alimentation quotidienne semble avoir un rôle dans la prévention des cancers. Le principe actif impliqué dans cette propriété serait l'**allicine**, qui a montré une **action inhibitrice sur des tumeurs**. LORAND a émis l'hypothèse que l'ail augmenterait la sécrétion de suc gastrique et désinfecterait l'intestin (41). La **S-allylcystéine** (composé stable et inodore) inhiberait le processus de cancérogénèse (3). Les **saponines** ont également montré une activité antitumorale. Toutes les saponines dérivées du spirostanol et les sapogénines semblent avoir des effets inhibiteurs. L'éruboside aurait également une action cytotoxique. Le furostanol, quant à lui, n'a aucune activité (47).

Une étude a été réalisée en Chine : des composés soufrés, notamment le disulfure d'allyle, diminue le taux de cancers gastriques quand ils sont consommés régulièrement. Les **composés soufrés inhibent la métabolisation de certains cancérogènes** comme les nitrosamines en agissant au niveau de certains cytochromes P450 (68).

Une **lectine de bulbes d'*Allii sativum*** s'est révélée très cytotoxique pour les cellules tumorales humaines, induisant l'apoptose, sans effet sur les cellules saines (68).

En 2001, différentes préparations d'ail ont été testées chez des rats par **KASUGA et ses collaborateurs** pour leur activité antitumorale (38). Ils ont utilisé du jus d'ail, du jus d'ail chauffé, de la poudre d'ail déshydraté et de l'extrait d'ail vieilli. Ils ont montré que le jus d'ail chauffé et l'extrait d'ail vieilli diminuaient la taille des tumeurs mais pas de façon significative. L'**extrait d'ail vieilli** inhibe la croissance des cellules tumorales et augmente les activités des cellules Nk et des cellules « killers ». Le jus d'ail chauffé a aussi une petite activité. Les deux autres préparations sont sans effet.

➤ Action hypoglycémiant

L'association de sulfures organiques avec un produit non sulfuré présente les caractères d'un alcaloïde. Ce principe actif dépourvu de soufre, est inactif par lui-même et n'acquiert son pouvoir hypoglycémiant que par l'association avec les composés sulfurés du suc d'ail ou la combinaison aux sulfures d'allyle ou de diallyle purs (22). Il semblerait que l'éventuel pouvoir hypoglycémiant de l'ail soit dû à l'**allicine** et au **disulfure d'allylpropyle** (32).

➤ Propriétés cardiovasculaires

L'ail agirait comme **vasodilatateur des artérioles et des capillaires** ce qui produirait une hypotension (effet dû aux fructosanes et au disulfure d'allyle). Il existe des différences significatives des veinules, des artérioles et des capillaires chez les patients qui reçoivent de l'ail par rapport aux patients n'en recevant pas (33). La prise régulière d'ail a la capacité de **diminuer la pression artérielle** (65)(69). En 1992, **MAC MAHON et JAIN** ont administré à 9 patients souffrant d'hypertension artérielle sévère 2400 mg d'une poudre d'ail standardisée en une prise. Ils ont constaté une diminution significative des pressions artérielles diastoliques et systoliques avec une diminution nette de la tension au bout de 4 heures et ce, pendant 8 heures sans effets indésirables. L'ail est surtout utile dans le cas de maladies légères, limitées

et souvent à titre prophylactique chez les patients à haut risque. L'ail **inhiberait la libération des catécholamines** (thiocyanate d'allyle ; Prostaglandines A, B, F) **et en diminuerait l'effet** (32).

Il existe une spécialité à base d'ail qui agit en prévention ou en association avec le traitement de l'affection cardiovasculaire (22).

L'**huile essentielle** d'ail a une **activité fibrinolytique** (69) mais cette action est plus importante chez un sujet sain que chez le coronarien. Elle est encore plus faible si le coronarien a déjà fait un infarctus (22). **MAC NAMARA** a également démontré les **propriétés antiagrégantes plaquettaires** in vivo et in vitro. L'effet antiagrégant plaquettaire serait dû aux **ajoènes** (33)(3). Les plaquettes libèrent un certain nombre de constituants granulaires et synthétisent du thromboxane, précurseur des prostaglandines. Les ajoènes inhibent la libération des granules intraplaquettaires et affectent la structure de la membrane des plaquettes. De plus, ils inhibent la synthèse de thromboxane (33). Le **disulfure d'allyle**, le **trisulfure d'allyle** et surtout le **trisulfure de méthylallyle** ont cette même propriété en inhibant la thromboxane-synthétase (32). **L'allicine**, quant à elle, a un rôle sur les plaquettes, les neutrophiles par un mécanisme faisant intervenir les ions calcium (33). Certaines saponines comme l'**isoéruboside B** **inhibe la coagulation sanguine** et a un effet promoteur sur la fibrinolyse (comme le protoisoéruboside B) (47). L'ail augmente donc la fluidité sanguine. Il a donc un rôle non négligeable à tenir dans le traitement des maladies coronariennes, de l'infarctus et des thrombose veineuses et artérielles (22).

➤ Autres propriétés

Il a été également montré que l'huile essentielle d'ail dont le sulfure de diallyle a été converti en bromure d'allyle a des **effets carminatifs** (41). L'ail est aussi **cholérétique** et **cholagogue** (55). Les fructosanes contenus dans l'ail ont aussi une certaine activité **diurétique**. L'**allisatine** (22) et les **saponines stéroïdiennes** de l'ail (47) ont montré une activité **antiinflammatoire**. L'ail a aussi une action sur les sécrétions internes : à faible dose, il entraîne une hyperactivité de la thyroïde et à forte dose, il est à l'origine d'une hypoactivité de celle-ci. L'ail aurait également un **pouvoir antigoutteux**? Il **stimulerait la fonction immunitaire** (en stimulant la fonction phagocytaire des macrophages et la prolifération des lymphocytes (69)), il entrerait en jeu dans des processus de **détoxication**, de **radioprotection** (3). Il a également été prouvé que les produits à base d'ail ont des effets **protecteurs hépatiques** contre les toxines comme l'alcool (20). En effet, la toxicité de l'alcool est en partie due à l'acétaldéhyde, et l'extrait d'ail vieilli et la poudre d'ail déshydraté

protègent contre l'intoxication à l'acétaldéhyde. Ils augmenteraient l'activité de l'aldéhyde déshydrogénase.

c) Effet hypocholestérolémiant

Les composés sulfurés de l'ail ont un rôle dans cette activité. Différentes formes d'ail peuvent être utilisées dans les suppléments :

- **Pail cru** : gousse d'ail lavée et débarrassée de son enveloppe. Il contient 0,8 % d'alliine (3).

- **Pail cuit** : gousse d'ail avec son enveloppe soumise à la vapeur pendant 15 min, refroidie à température ambiante, pelée puis hachée.

- **la poudre d'ail** : ail frais pulvérisé et séché immédiatement à environ 60 °C. Elle contient les mêmes composés que l'ail cru mais en proportion différente. La poudre d'ail contient au plus 1 % d'alliine (il y a des pertes durant la déshydratation), environ 0,5 % à 2,5 % d'allicine et de petites quantités d'autres composés soufrés, comme la scordinine (thioglycoside) ainsi que l'alliinase intacte (68). Il est en effet important de conserver le système « alliine-alliinase » et d'inhiber une transformation ultérieure de l'allicine déjà formée (68). Certaines poudres ont la réputation de « générer de l'allicine » mais pas en quantité réellement appréciable. Les sucs gastriques et les sécrétions intestinales les altèrent (3).

- **P'extrait sec d'ail** : on utilise des gousses d'ail non pelées soumises tout d'abord à un traitement de courte durée par les micro-ondes, ce qui inactive l'alliinase. Ainsi, lors de l'extraction hydro-alcoolique ultérieure, les composés soufrés odorants ne peuvent se développer et seuls les composés hydrophiles de l'ail sont extraits. Cet extrait est surtout constitué de polysaccharides, de saponosides stéroïdiques et triterpéniques (68).

- **P'extrait alcoolique** : poudre d'ail macérée au bain-marie à 60 °C, dans de l'éthanol pendant 20 minutes puis filtrée, le filtrat est ensuite évaporé 3 fois et les résidus d'évaporation sont réunis. Il contient principalement des composés hydrosolubles et quelques composés liposolubles : S-allylcystéine (SAC) et S-allylmercaptocystéine (SAMC). Durant le processus de vieillissement, les composés odorants et irritants sont convertis en composés sulfurés stables et neutres : SAMC et SAC surtout (3).

- **P'huile essentielle** : la gousse est écrasée, le jus d'expression est récolté puis mélangé à de l'éther, la fraction étherée est prélevée, l'éther est évaporé, l'huile essentielle est ensuite

enfermée dans une capsule de gélatine (22). L'huile essentielle « vraie » est obtenue par une macération aqueuse préalable pendant plusieurs heures, d'ail fraîchement fragmenté, suivie d'une distillation à la vapeur d'eau. On retrouve 0,02 à 0,5 % d'huile essentielle dans les gousses d'ail. Elle contient 50 à 60 % de sulfides comme le diallyldisulfide (DADS) et le diallyltrisulfide. L'allicine est éliminée de l'huile essentielle, tout comme les produits hydrophiles. Les capsules d'huile d'ail contiennent des huiles végétales et de l'huile essentielle d'ail en petite quantité (3).

- **l'huile macérée** : elle est la plupart du temps utilisée à titre de condiment. Elle est obtenue en agitant pendant 48 heures l'ail fraîchement fragmenté dans de l'huile grasse (68). Elle contient de l'alliine qui est transformée en allicine, et des produits provenant de la dégradation de l'allicine : vinylthiines, ajoènes et allyl-oligosulfides (3)(68).

Etudes sur cultures cellulaires

En utilisant des **cultures cellulaires d'hépatocytes**, il a été trouvé des effets inhibiteurs de la synthèse du cholestérol dans la fraction d'ail frais extraite par l'eau, dans la fraction extraite par le méthanol et celle extraite par l'éther (69). Cette étude a prouvé que les composés hydrophiles (S-allylcystéine SAC, S-éthylcystéine SEC, S-propylcystéine SPC) et lipophiles (Diallylsulfide DAS, diallyldisulfide DADS, diallyltrisulfide DATS, dipropylsulfide DPS, dipropyldisulfide DPDS) extraits de l'ail sont efficaces dans **l'inhibition de la production de cholestérol**. Cependant ce sont les **composés hydrophiles qui sont le plus efficaces**. De plus, il a été prouvé que les composés lipophiles sont cytotoxiques. L'inhibition maximale est retrouvée avec une action concertée de différents composés de l'ail. Les extraits d'ail diminuent la synthèse de triacylglycérol en diminuant la synthèse des acides gras. L'action des dérivés hydrophiles proviendrait de leur action sur la voie de synthèse du cholestérol tandis que l'action des dérivés lipophiles proviendrait plutôt de leur cytotoxicité (69).

Etudes chez l'animal

BORDA a réalisé une étude chez le **lapin** (22). Il a administré 0,5 g de cholestérol par jour à des lapins. La cholestérolémie a été multipliée par 10 en 4 mois. L'administration simultanée d'huile essentielle d'ail ou d'oignon a permis de limiter cette augmentation : la

cholestérolémie a été multipliée par 7 avec l'ail. L'hypertriglycémie a été divisée par 2 avec l'administration simultanée d'huile essentielle d'ail. L'augmentation des β -lipoprotéines a aussi pu être limitée avec l'ail et l'oignon.

L'ail aurait donc une **activité protectrice en évitant une chute importante des α -lipoprotéines et une augmentation des β -lipoprotéines**. L'ail augmenterait l'activité fibrinolytique par rapport à un régime à base de cholestérol sans ail.

KANAMA et CHANDRASEKARA ont utilisé des rats rendus hyperlipémiques pour leurs expériences (22). Ils ont déterminé que la teneur optimale en poudre d'ail était de 2 % environ (6 à 7 % en ail frais). Ils ont montré que l'ail entraîne une **diminution des teneurs sériques et hépatiques en cholestérol**. Il permet aussi une diminution du taux de LDL-cholestérol et une augmentation relative en HDL-cholestérol.

THIERSCH a nourri des lapins avec du cholestérol et il a montré que l'huile essentielle d'ail s'oppose au développement de l'artériosclérose (41).

En 2000, **AOUDI et ses collaborateurs** étudièrent l'effet hypocholestérolémique de l'ail (8). Ils constituèrent 4 groupes de rats : le groupe « contrôle » reçu un régime alimentaire standard, le deuxième groupe un supplément avec 10 % d'ail frais, le troisième 2 % de cholestérol et le quatrième 2 % de cholestérol et 10 % d'ail frais. A la fin de l'étude, le cholestérol sanguin fut significativement plus faible dans le deuxième groupe par rapport au groupe « contrôle ». De plus, l'hypercholestérolémie induite par le cholestérol alimentaire fut réduite significativement par l'ail. **La supplémentation en ail augmente les HDL-cholestérol et diminue les LDL-cholestérol chez les rats « normaux » et hypercholestérolémiques**. Ces résultats démontrent que l'ail exerce des effets hypocholestérolémiques quelque soit le régime alimentaire des rats.

Les **saponines** contenues dans l'ail auraient aussi un rôle hypocholestérolémiant (47). Des études sur des modèles animaux comme les rats ont été résumées en 2001. **Les saponines inhiberaient l'absorption intestinale du cholestérol** et entraîneraient donc une diminution du cholestérol sanguin. Chez les rats hyperlipémiques, les saponines stéroïdiennes, surtout les saponines dérivées du spirostanol, semblent être responsables de la diminution du cholestérol total. On constate dans tous les cas une **diminution du LDL-cholestérol** et parfois une

augmentation du HDL-cholestérol (47). Les saponines agiraient par formation d'un complexe avec le cholestérol ou auraient un effet direct sur le métabolisme du cholestérol.

En 2001, **YEH et LIU** ont nourri des rats avec un régime riche en graisses (69). Les concentrations en **cholestérol total et en triglycérides** furent **plus basses** dans le groupe « rats supplémentés en ail » que dans le groupe « placebo » (cf figure 10).



En blanc est représenté le groupe « placebo » et en noir, le groupe « intervention ».

Figure 10 : Effet hypolipémiant de l'extrait d'ail âgé chez les rats (d'après (69) en biblio)

Plusieurs études animales ont montré que **l'ail diminue les activités hépatiques** des enzymes de la lipogénèse et de cholestérogénèse (69) comme **l'enzyme malique, l'acide gras synthétase, la glucose-6-déshydrogénase et l'HMG-coA réductase** (69).

Etudes cliniques

BELAICHE a étudié l'activité hypolipémiante de l'huile essentielle d'*Allium sativum*. Il a administré à 23 malades, 6 centigrammes d'huile essentielle d'ail (22).

Chez 12 malades, il a constaté une **diminution du cholestérol total, du LDL-cholestérol, des triglycérides** avec un retour à la normale et une **augmentation de 15 % du HDL-cholestérol**. Chez 6 malades, il a retrouvé une diminution du cholestérol total (toujours supérieur à 2,85 g/L), une diminution discrète du LDL-cholestérol et des triglycérides mais aucune augmentation du HDL-cholestérol. Les différences constatées pourraient provenir des différences de qualité entre les huiles essentielles utilisées.

Chez 9 malades, il provoque une hyperlipémie postprandiale en leur administrant 100 grammes de beurre. Sans ail, 195 minutes après le repas : on constate une augmentation de 10 % de la cholestérolémie dans la période postprandiale. Avec l'ail, le taux de cholestérol total diminue de 8 % par rapport à la valeur initiale.

MADER a testé le traitement de l'hyperlipidémie par des comprimés de poudre d'ail. Les 261 patients de son étude avaient un taux de cholestérol et/ou de triglycérides supérieur à 200 mg/dL (22). Chez le groupe traité, la **cholestérolémie a diminué de 12 %** et les **triglycérides de 17 %** pendant le traitement de 4 mois. Les meilleurs effets hypocholestérolémiantes ont été retrouvés chez les patients dont les taux de cholestérol initiaux se situaient entre 250 et 300 mg/dL. Le principal problème rencontré a été celui de l'odeur de l'ail : les comprimés d'ail étaient facilement reconnaissables des comprimés placebo. L'ail diminue donc le cholestérol total plasmatique chez les sujets hypercholestérolémiques (69).

En 1997, **ADLER et HOLUB** ont étudié les effets de l'ail et de l'huile de poisson sur la diminution des lipides et des lipoprotéines chez les sujets hypercholestérolémiques lors d'une étude randomisée versus placebo (2). Pour leur étude, ils ont sélectionné des sujets avec un cholestérol total supérieur à 5,2 mmol/L, sans traitement agissant sur la tension artérielle ou les lipides, non diabétiques ou atteints d'une maladie cardiovasculaire.

La concentration du cholestérol total est plus faible chez les patients supplémentés en ail que chez ceux qui ne le sont pas (cf tableau 1).

Tableau 1 : Effet de la supplémentation nutritionnelle sur le cholestérol total sanguin (d'après (2) en biblio)

| Time | Supplementation group | | | |
|---------|---------------------------|------------------------------|--------------------------|------------------------------|
| | Placebo | Garlic | Fish oil | Garlic + fish oil |
| | <i>mmol/L</i> | | | |
| Week 0 | 6.46 ± 0.26 | 6.54 ± 0.25 | 6.54 ± 0.34 | 6.51 ± 0.29 |
| Week 3 | 6.41 ± 0.31 | 6.62 ± 0.29 | 6.59 ± 0.32 | 6.46 ± 0.26 |
| Week 6 | 6.33 ± 0.28 ^{ab} | 6.33 ± 0.27 ^{ab} | 6.49 ± 0.29 ^a | 6.15 ± 0.25 ^{b2} |
| Week 9 | 6.43 ± 0.33 ^a | 6.23 ± 0.30 ^{b3} | 6.67 ± 0.37 ^a | 5.81 ± 0.22 ^{a2} |
| Week 12 | 6.49 ± 0.31 ^a | 5.79 ± 0.23 ^{b2} | 6.51 ± 0.38 ^a | 5.71 ± 0.20 ^{b1} |
| | (0.5 ± 1.8) ³ | (-11.5 ± 2.1) ^{2,3} | (-0.5 ± 2.1) | (-12.2 ± 1.3) ^{1,2} |

¹ $\bar{x} \pm SE$. Values with different superscript letters are significantly different from other groups at the corresponding time, $P < 0.05$.

^{2,3} Significantly different from baseline: ² $P < 0.01$, ³ $P < 0.05$, ⁴ $P < 0.001$.

³ Percentage change from week 0 in parentheses.

⁴ Significantly different from placebo and fish oil, $P < 0.01$.

Le LDL-cholestérol est également **plus faible** (cf tableau 2).

Tableau 2 : Effet de la supplémentation nutritionnelle sur le LDL-cholestérol (d'après (2) en biblio)

| Time | Supplement group | | | |
|---------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| | Placebo | Garlic | Fish oil | Garlic + fish oil |
| | <i>mmol/L</i> | | | |
| Week 0 | 4.32 ± 0.25 | 4.39 ± 0.18 | 4.42 ± 0.27 | 4.47 ± 0.27 |
| Week 3 | 4.19 ± 0.25 ^a | 4.26 ± 0.23 ^a | 4.75 ± 0.32 ^{b2} | 4.68 ± 0.29 ^b |
| Week 6 | 4.16 ± 0.27 ^a | 4.26 ± 0.27 ^a | 4.78 ± 0.41 ^{b2} | 4.47 ± 0.28 ^a |
| Week 9 | 4.19 ± 0.28 ^a | 3.90 ± 0.28 ^{b3} | 4.94 ± 0.43 ^{c1} | 4.19 ± 0.28 ^{a2} |
| Week 12 | 4.26 ± 0.31 ^a | 3.77 ± 0.24 ^{b2} | 4.81 ± 0.40 ^{c2} | 4.06 ± 0.24 ^{b5} |
| | (-1.1 ± 2.8) ^d | (-14.2 ± 2.6) ^e | (8.5 ± 5.6) ^{d,2} | (-9.5 ± 3.2) ^{d,6} |

¹ $\bar{x} \pm SE$. Values with different superscript letters are significantly different from other groups at the corresponding time, $P < 0.05$.

^{2,3,5} Significantly different from baseline: ² $P < 0.05$, ³ $P < 0.001$, ⁵ $P < 0.01$.

^d Percentage change from week 0 in parentheses.

⁶ Significantly different from placebo and fish oil, $P < 0.01$.

⁷ Significantly different from placebo, garlic, and fish oil, $P < 0.05$.

Il en est de même pour les ratio cholestérol/HDL-cholestérol et LDL-cholestérol/HDL-cholestérol. Par contre, aucun effet n'a été constaté sur l'HDL-cholestérol (cf tableau 3).

Tableau 3 : Effet de la supplémentation nutritionnelle sur le HDL-cholestérol (d'après (2) en biblio)

| Time | Supplement group | | | |
|---------|----------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|
| | Placebo | Garlic | Fish oil | Garlic + fish oil |
| | <i>mmol/L</i> | | | |
| Week 0 | 1.20 ± 0.10 | 1.26 ± 0.06 | 1.12 ± 0.27 | 1.13 ± 0.05 |
| Week 3 | 1.19 ± 0.10 ^a | 1.36 ± 0.11 ^{b2} | 1.22 ± 0.09 ^{b,1} | 1.22 ± 0.08 ^{b,1} |
| Week 6 | 1.24 ± 0.10 ^a | 1.34 ± 0.10 ^{b,2} | 1.20 ± 0.14 ^{b,2} | 1.27 ± 0.07 ^{b,1} |
| Week 9 | 1.28 ± 0.11 ^a | 1.38 ± 0.09 ^{b,1} | 1.26 ± 0.12 ^{a,1} | 1.26 ± 0.08 ^{a,1} |
| Week 12 | 1.26 ± 0.11 ^{b,1} | 1.29 ± 0.08 ^b | 1.21 ± 0.11 ^{a,b,2} | 1.24 ± 0.06 ^{b,1} |
| | (4.9 ± 1.7) ³ | (2.6 ± 3.2) | (8.5 ± 4.4) ³ | (9.1 ± 3.0) ² |

¹ $\bar{x} \pm SE$. Values with different superscript letters are significantly different from other groups at the corresponding time, $P < 0.05$.

²⁻⁴ Significantly different from baseline: ² $P < 0.05$, ³ $P < 0.01$, ⁴ $P < 0.001$.

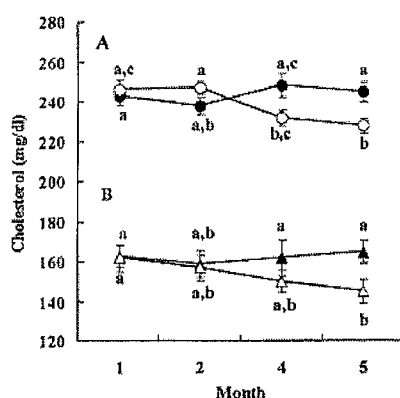
⁵ Percentage change from week 0 in parentheses.

Il semblerait que la diminution du cholestérol total observée avec l'ail provienne grandement de la diminution du LDL-cholestérol, due à **l'inhibition de l'HMG-coA réductase**. L'ail entraîne également une **diminution des pressions artérielles diastolique et systolique**, qui s'expliquerait par la production de NO. L'effet indésirable principal fut l'odeur de l'ail. En conclusion, il semblerait que la supplémentation en ail diminue significativement le cholestérol total et le LDL-cholestérol.

Les expérimentations de la Nutrition International Company ont montré que l'ail **diminuait la concentration plasmatique du cholestérol total, du LDL-cholestérol et des triglycérides en agissant sur l'HMG-CoA réductase** (22). Ces résultats ont été confirmés chez l'animal à l'Université de Tübingen et chez l'Homme à l'Université de Lubeck. Dans ces Universités, l'action de l'ail a été comparée à celle de la lovastatine.

Une autre cible de l'ail pourrait être la **squalène monooxygénase**. GUPTA et PORTER, en 2001, ont étudié l'effet d'un extrait d'ail frais et de 16 composés lipophiles et hydrophiles dérivés de l'ail sur la squalène monooxygénase recombinante humaine (35). La squalène monooxygénase est impliquée dans la biosynthèse du cholestérol. Les seuls composés qui se sont révélés actifs pour inhiber l'enzyme parmi les composés testés sont la **sélénocystine**, la **S-allyl-cystéine**, l'**alliine**, le **diallyltrisulfide** et le **diallyldisulfide** (le composé le plus efficace serait la S-allylcystéine). L'inhibition de l'enzyme est lente et irréversible. Elle est temps- et concentration-dépendante. Les composés actifs agiraient par l'intermédiaire de liaisons covalentes à l'enzyme.

Egalement en 2001, YEH et LIU réalisèrent une étude randomisée, double bras chez des sujets hypercholestérolémiques (69). 5 mois après la supplémentation, les concentrations de cholestérol total et de LDL-cholestérol étaient respectivement de 17 et 21 mg/dL plus faibles que dans le groupe placebo (cf figure (11)). La modification du régime alimentaire aurait pu jouer un rôle dans l'effet hypocholestérolémiant mais il a été prouvé dans cette étude que les **effets** ne peuvent pas être **attribués** au régime alimentaire modifié mais bien à la **supplémentation en ail**.



La partie A montre l'évolution du cholestérol total et la partie B l'évolution du LDL-cholestérol. Les ronds et triangles noirs représentent le groupe « placebo » et les ronds et triangles blancs le groupe « intervention ».

Figure 11 : Réduction des concentrations plasmatiques du cholestérol total et du LDL-cholestérol par une supplémentation en extrait d'ail âgé chez des hommes hypercholestérolémiques (d'après (69) en biblio)

Une **métaanalyse réalisée en 2000**, portant sur 13 études (randomisées, double bras, versus placebo) réalisées avec des patients présentant au minimum 5,17 mmol/L de cholestérol a montré une **diminution significative du cholestérol total chez les patients recevant de l'ail** (57) (cf figure 12). En revanche, il n'a pas été trouvé de différence significative dans la diminution du LDL-cholestérol et dans l'augmentation du HDL-cholestérol entre l'ail et le placebo. L'ail diminue le cholestérol total chez les personnes au taux déjà élevé, mais de façon modeste. Il semble qu'il n'y ait pas de différence significative dans la diminution des valeurs lipidiques entre l'ail et le bezafibrate après 12 semaines de traitement chez 98 patients. Les effets indésirables classiquement retrouvés sont des symptômes gastro-intestinaux et la mauvaise haleine.

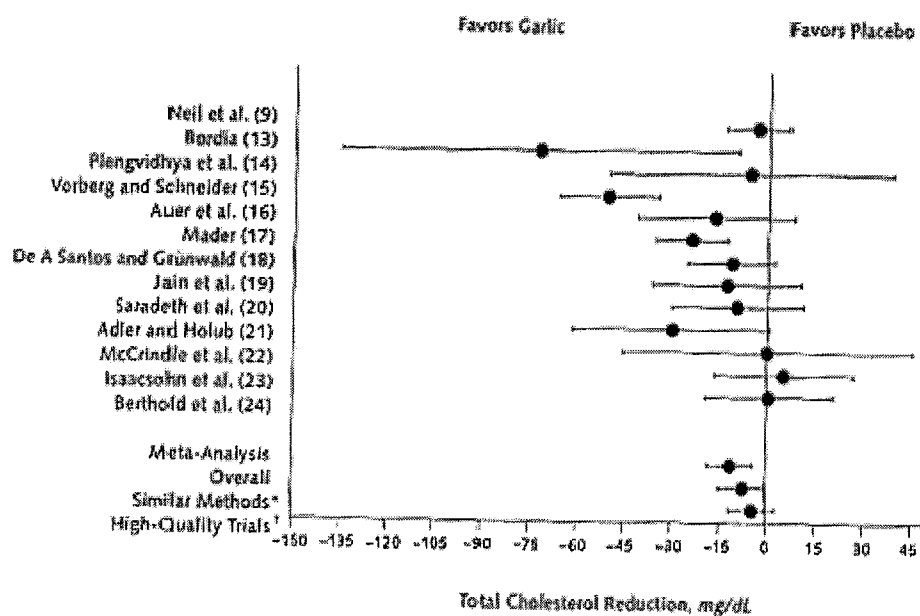


Figure 12 : Récapitulatif des réductions du cholestérol total obtenues dans les différentes études prises en compte dans cette métaanalyse (d'après (57) en biblio)

Des études effectuées à Cologne sur 133 patients ont montré une **diminution significative des LDL et une augmentation des HDL** d'où une action bénéfique de l'ail sur les maladies cardiovasculaires.

Au vu de ces différentes études, il semble que l'ail, chez l'Homme, diminue le cholestérol total, le LDL-C et les triglycérides. Ces effets semblent dus à l'inhibition de l'HMG-CoA réductase et à l'inhibition de l'absorption du cholestérol. Une autre cible pourrait

être la squalène monooxygénase. Dans certains cas, on constate également une augmentation des HDL.

Attention !!! Toutes les préparations à base d'ail ne sont pas hypocholestérolémiantes (3).

d) Utilisation de l'ail

➤ **Posologie :**

Dose journalière moyenne = 4 g de bulbe frais ou de préparations correspondantes

➤ **Mode d'administration :**

Voie orale

➤ **Médicaments :**

- Formes de gélules à 430 mg d'ail titré à 0,2 % d'alliine (3 gél/j)
- Nombreuses préparations ont été utilisées : teinture, macéré, alcoolature, sirop et vinaigre
- Spécialités : Arkogélules Inodail (posologie = 1 gélule gastrorésistante matin, midi et soir à prendre au cours du repas), Artérase, Elusanes ail, vermifuge LHF, Thirial etc.

De nouvelles autorisations ont été acceptées pour diverses formes d'administrations : drogue coupée, pulvérisée, macérat huileux et extrait sec. La forme la plus utilisée est le dragée gastro-résistant, mais des comprimés et gélules, voire des solutions orales sont proposées.

Plus d'une centaine de spécialités sont disponibles.

Ex : Alliosan, Béni-Cur gastrorésistant, Kwai, Valverde Knoblauch

Préparations composées : Ilja Rogoff, Klosterfrau-Aktiv-Kapseln, Kneipp Dru-Pflanzen, Dragées Mistel-Weissdorn-Knoblauch

4) Toxicité de l'ail

a) Odeur de l'ail

Sa consommation entraîne une **odeur forte de l'haleine et de la peau**, reconnaissable et persistante (3)(68). Des travaux ont été entrepris pour désodoriser l'ail ou pour masquer son odeur.

LECLERC a essayé de neutraliser son odeur. Il soutenait que 2 ou 3 grains de café à mâcher, la consommation de quelques grains d'anis ou de cumin, d'une pomme ou d'une branche de persil pouvaient masquer son odeur (64)(65). D'autres ont dit qu'une mastication longue de l'ail ne donnait pas une « mauvaise haleine ».

Mais tous ces « trucs » sont faux : l'odeur de l'ail est **due au sulfure d'allyle**, contenu dans l'huile essentielle d'ail et dont on élimine l'excédent par voie pulmonaire.

b) Effets indésirables rencontrés lors de l'utilisation de l'ail

L'ail est parfois mal toléré car il est **peu digeste**. Il est aussi **très irritant pour les muqueuses**.

Il peut être à l'origine de **troubles digestifs** (68). La consommation de bulbe frais, d'extraits ou d'essence peut être à l'origine de manifestations digestives (nausées, vomissements, diarrhées...). L'ail cru et la poudre peuvent **diminuer le taux plasmatique des protéines et du calcium** (3). Ils peuvent être à l'origine d'**anémies** et d'une **inhibition de la spermatogénèse** (3).

On peut retrouver des **réactions allergiques** consécutives à l'inhalation de poudre d'ail. L'élimination de l'essence d'ail se fait par voie pulmonaire : elle peut entraîner une irritation des muqueuses bronchiques, à l'origine d'un bronchospasme. Après sa consommation, un goût et une odeur désagréables au niveau de la cavité buccale se développent.

Des manifestations allergiques peuvent être retrouvées : dermatites de contact, crise d'asthme sévère suite à l'inhalation de poudre d'ail...(68)

Des **saignements** peuvent se produire lorsque les doses usuelles sont dépassées.

c) Toxicologie

Divers accidents consécutifs à une utilisation par voie externe (cataplasmes d'extraits d'ail par exemple) peuvent être rencontrés lors d'utilisations **à fortes concentrations : phlyctèmes étendus et nécroses...**

Des accidents consécutifs à une utilisation par voie interne sont également possibles : 3 ou 4 têtes d'ail riches en principes soufrés agressifs pour les muqueuses peuvent entraîner des **brûlures d'estomac**, une **irritation des voies urinaires** qui peut aller jusqu'à une cystite accompagnée de fièvre (25). Des lavements à base d'ail (dans le but d'expulser des vers intestinaux) à fortes doses peuvent provoquer une **dysentérie**.

Attention !!! Les **composés organosulfurés lipophiles de l'ail**, actifs dans la diminution des lipides présentent à haute dose une **certaine cytotoxicité** (ce qui n'est pas le cas des composés organosulfurés hydrophiles) (3). L'alliine est un des plus irritants et le DAS est le plus allergène (3).

L'**allicine** peut se comporter comme un **agent oxydant** et entraîner des irritations de l'estomac et l'intestin (3).

L'extrait d'ail vieilli ne présente pas d'effets indésirables (3).

La S-allylcystéine est 30 fois plus toxique que l'allicine et le DADS (3).

En revanche, la cancérogénécité et la tératogénécité ne sont pas établies.

d) Contre-indications

Les **dermatoses**, les **dartres**, les **irritations de l'estomac et des intestins** contre-indiquent l'utilisation de l'ail (64)(65).

L'ail est également **contre-indiqué chez les femmes qui allaitent** car il altère le lait et donne des coliques aux nourrissons.

Les **symptômes congestifs pulmonaires** (toux sanguinolente, toux sèche et forte, fièvre) empêchent son usage (64)(65).

5) Conclusion

L'ail est désormais une plante bien connue.

Son action repose sur les dérivés soufrés : alliine, allicine et 6Z- et 6E-ajoènes.

Ses propriétés antiseptiques, antibactériennes, antivirales, antifongiques sont indéniables. Elles proviennent de l'allicine, des saponines stéroïdiennes et des ajoènes. Une action contre le cancer de l'allicine, de la S-allylcystéine et des saponines a aussi été notée. L'ail semble aussi faire preuve d'une action hypoglycémiant mais cela reste à confirmer.

Son éventuel pouvoir hypocholestérolémiant a été bien étudié. L'action hypocholestérolémiant proviendrait des composés sulfurés de l'ail. Des études sur cultures cellulaires d'hépatocytes ont montré une action concertée de tous les composants de l'ail avec une efficacité plus marquée des composés hydrophiles. Des études animales chez le lapin et le rat ont montré une nette diminution des LDL et du cholestérol avec l'ail et une action sur l'artériosclérose. On retrouve une diminution des activités hépatiques des enzymes de la lipogénèse et de la cholestérogénèse (enzyme malique, acide gras synthétase, glucose-6-synthétase et HMG-coA réductase).

Des études cliniques sont venues appuyer ces études animales. L'étude de BELAICHE a retrouvé des résultats intéressants mais l'échantillon étudié est faible et il apporte peu de précisions quant aux modalités de son étude. L'étude de MADER est plus significative (échantillon important et étude sur 4 mois) : l'ail fait preuve d'une action hypocholestérolémiant chez des patients hypercholestérolémiques. ADLER a noté des résultats positifs chez des patients hypercholestérolémiques sans traitement et non malades. Le mécanisme à l'origine de l'action hypocholestérolémiant serait une inhibition de l'HMG-coA réductase. Dans cette étude, on constate aussi une diminution de la pression artérielle. GUPTA et PORTER retrouvent, quant-à-eux, une inhibition de la squalène monooxygénase par la sélénocystine, l'alliine, le diallyltrisulfide, le diallyldisulfide et surtout la S-allylcystéine. YEH et LIU, qui ont réalisé une étude chez des sujets hypercholestérolémiques ont retrouvé eux-aussi des effets positifs de l'ail sur le cholestérol. Il est important également de noter que la métaanalyse de 13 études a retrouvé des résultats encourageants pour le cholestérol total mais pas de différence significative pour la diminution des LDL et l'augmentation des HDL. Au vu de toutes ces études, le pouvoir hypocholestérolémiant de l'ail se voit confirmer.

A cette action s'ajoutent d'autres actions bénéfiques de l'ail au niveau cardiovasculaire : une action vasodilatatrice, fibrinolytique (de l'huile essentielle), anti-agrégante plaquettaire (ajoènes, disulfure d'allyle, trisulfure d'allyle et trisulfure de méthylallyle) et une inhibition de la coagulation (isoéruboside B = saponine).

L'ail possède donc un réel potentiel dans le traitement des maladies cardiovasculaires. A dose modérée, il présente peu d'effets indésirables et ces effets indésirables peuvent être maîtrisés par une galénique adaptée. Aucune étude qui comparerait l'ail et les traitements médicamenteux actuels de l'hypercholestérolémie n'a été retrouvée. De même, l'association médicament/ail ne semble pas avoir été évaluée. Des études complémentaires mériteraient donc d'être entreprises. Cependant, compte-tenu des résultats présentés ici, nous estimons que l'ail peut tout-à-fait être proposé en première intention chez des patients avec une hypercholestérolémie modérée en association au régime. Le cas des fortes hypercholestérolémies est plus délicat mais on pourrait envisager un apport d'ail complémentaire au traitement médicamenteux. Peu d'effets indésirables sont à craindre et le bénéfice apporté par l'ail est non négligeable.

LE PSYLLIUM



1) Etude botanique

Le psyllium (ou *Plantago psyllium L.*) est souvent assimilé à l'ispaghul (*Plantago ovata*).

a) Classification

On regroupe sous le nom de psyllium deux espèces assez proches : *P. afra L.* (= *P. psyllium L.*) et *P. indica L.* (= *P. arenaria Waldst. et Kit.*) (16). Le psyllium fait partie de la famille des **Plantaginacées**. Il est appelé vulgairement « Herbe aux puces », « Oeil de Chien », « Pucière », « Pucier » ou « Pucilaire » (29)(30)(51).

b) Distribution géographique

Ce sont des plantes des **régions sablonneuses du bassin méditerranéen** (13)(32). Les plantains sont cultivés en Provence (le *P. afra* est aussi appelé : plantain noir de Provence, plantain des sables, plantain d'Italie), en Espagne, au Maroc (*P. indica*) (16)(68). Son Habitat est en effet limité aux milieux humides du Sud de l'Europe.

c) Description botanique

C'est une **herbe annuelle** de petite taille (8 à 50 cm) à tiges dressées, ramifiées (31)(51), à feuilles sans pétiole différencié, opposées ou verticillées par 3 (51). Elle est représentée figure 13. Les feuilles sont étroites, velues, glanduleuses (30), à nervures convergentes (68), lâchement dentées ou entières (29).

Les inflorescences sont des **épis** grêles à bractées courtes (*P. afra*) ou des épis serrés à bractées pointues, plus longues que les fleurs (*P. indica*). Les fleurs sont régulières de **type 4** et comportent un calice persistant, une corolle plus ou moins blanche marcescente à tube cylindrique ridé et pétales étalés, 4 étamines à anthère cordiforme mobiles (29). Les étamines attirent les insectes en raison de la présence d'une forte quantité de pollen (68). La fécondation est **anémophile** (68). Les fleurs sont hermaphrodites. Elles sont autofécondables. La floraison a lieu d'avril jusqu'en août (30)(29).

Le fruit est une **capsule (Pyxide)** ovoïde membraneuse circumscissile (s'ouvre circulairement) à deux graines ovoïdes et aplaties (1 graine par loge) (29)(13)(32). Les graines ressemblent à des puces, d'où le nom de la plante (30)(31).



Figure 13 : Photographie du psyllium : plante entière (d'après (72) en biblio)

c) La drogue

Il s'agit de la **graine** (cf figure 14). La graine mûre, entière et sèche est inscrite à la 3^{ème} édition de la Pharmacopée européenne.

La graine de *P. afra* est lisse, luisante, elliptique (2-3 X 0,8-1 mm), élargie à une extrémité, de couleur allant du brun clair au brun noirâtre, sans être franchement noire (68). La face ventrale est creusée d'une dépression linéaire avec en son milieu une tache de couleur plus claire (qui correspond au hile) et limitée par des bords relevés en forme de bourrelets. Sur la face dorsale, une ligne longitudinale plus claire marque l'emplacement de l'embryon (51). La graine de *P. indica* est un peu moins luisante, plus large (au max : 1,5 mm) (16)(68).

Elles **gonflent très fortement dans l'eau** et s'entourent rapidement d'une couche mucilagineuse transparente et incolore (68).

Leur saveur est fade à douceâtre, mucilagineuse (68).

Remarque : l'enveloppe de la graine et la graine elle-même de *Plantago ovata* sont souvent référencées sous le nom de « psyllium » (6).

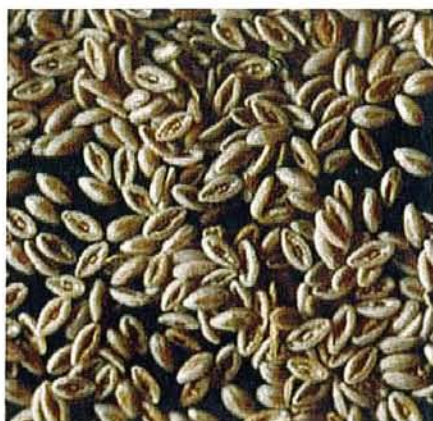


Figure 14 : Photographie de graines de psyllium (d'après (72) en biblio)

Les falsifications sont très rares. Les graines des autres *Plantago* sont brun-noir foncé ou rouge brun-clair et gonflent peu dans l'eau (68).

2) Etude chimique

La graine renferme de 5 à 10 % de **lipides à acides gras insaturés** (19) , des **stérols** (sitostérols), des **protéines** (15-18 %) (19), de la **choline**, des traces **d'alcaloïdes cyclopentapyridiniques** (noscapine qui a une action antispasmodique, narcotine, arénaïne, plantagonine, indicaïne, indécamine, choline (13)) et de l'**aucuboside** (19) (un iridoïde). Elle contient aussi des **sucres** : plantéose (un trisaccharide) et 10-12 % de **mucilage** (19) de type hétéroxylanique qui après hydrolyse donne du D-xylose (70 %), du L-arabinose (10 %), du rhamnose, ainsi que de l' α -D-galacturonyl-(1→4)-L-xylose et du D-galactose (30)(16)(31)(68). On retrouve également un **hétéroside iridoïde** (Plantarénaloside) qui a un rôle antiinflammatoire (31).

Il n'y a pas d'amidon (68).

Constituants actifs

L'enveloppe de la graine renferme une grande proportion d'**hémicellulose** (68), composé d'un noyau xylane lié avec de l'arabinose, du rhamnose et de l'acide galacturonique.

La graine contient **35 % de polysaccharides solubles** et **65 % de polysaccharides insolubles** (cellulose, hémicellulose et lignine).

Le psyllium est une fibre mucilagineuse, qui forme un gel dans l'eau. L'endosperme de la graine de *P. ovata* a un rôle dans cette propriété : il retient l'eau pour empêcher la graine de se dessécher (6).

Plusieurs expériences ont été réalisées par **MARLETT et FISCHER** pour voir si les composants formant un gel dans la graine de psyllium sont fermentés et si ces composés sont responsables des propriétés laxatives et hypocholestérolémiantes de la graine de psyllium (45).

Une première expérience fut mise en place pour prouver que les hydrates de carbone formant un gel dans la graine de psyllium ne sont pas fermentés. Marlett et Fischer appliquèrent un régime contrôlé à 14 patients, hommes et femmes et leurs fécès furent recueillis. L'expérience comporta 4 phases. La première phase (12 jours) consista en l'administration d'un supplément de 8,8 g de psyllium, en plus du régime habituel des patients. La deuxième phase (7 jours) marque le passage à une diète contrôlée avec toujours l'administration du supplément. La troisième phase (2 semaines) est une phase de wash-out (régime habituel). La dernière phase est identique à la 2 mais sans supplément. Marlett et Fischer constatèrent que les fécès augmentaient en quantité mais que le temps de transit intestinal n'était pas modifié. La viscosité apparente de l'extrait aqueux des fécès « psyllium » est significativement meilleure que la viscosité des extraits aqueux des fécès « contrôle ». Un gel fut isolé des fécès « psyllium » mais pas des fécès « contrôle ». Le « matériel » isolé est principalement des sucres : essentiellement du xylose et de l'arabinose, sucres qui prédominent dans la graine de psyllium. On peut donc en conclure que la **graine de psyllium contient un gel non fermenté** qui agit comme un émoullient pour favoriser la lubrification et l'expulsion des fécès du colon.

La graine de psyllium est fractionnée en 3 fractions :

- Fraction A : insoluble en milieu alcalin (171 mg/g)
- Fraction B : forme un gel (575 mg/g)
- Fraction C : visqueuse mais ne forme pas un gel (129 mg/g)

Les 3 fractions sont ensuite évaluées chez des rats colectomisés pour juger de leur capacité à altérer l'absorption iléale des acides biliaires. La quantité d'acides biliaires dans l'excréta iléal est 2 fois plus élevée quand les rats sont nourris avec la graine de psyllium ou la fraction B qu'avec la fraction A, la fraction C ou la cellulose. La **fraction B** formant un gel (qui représente environ 55 % de la graine de psyllium) **augmente l'humidité des selles et**

l'excrétion fécale des acides biliaires : ce qui conduit à une diminution du taux de cholestérol, c'est donc le **composé actif** de la graine de psyllium.

Une troisième expérience est menée pour tester la capacité des 3 fractions à être fermentées in vitro. La fermentation est mesurée avec la disparition des sucres totaux, arabinose et xylose et la production de chaînes courtes d'acides gras. La fraction B est peu fermentée. La fraction C, représentant moins de 15 % de la graine de psyllium est rapidement fermentée. La fraction A, fraction insoluble en milieu alcalin est non fermentée. Il est supposé que la chaîne linéaire du gel de la graine de psyllium est fermentée jusqu'à ce qu'un certain point sur une branche atypique qui ne peut pas subir une activité microbienne, soit atteint.

Au vu de ces observations, il semble que la **fraction active** de la graine de psyllium soit un **arabinoxylane** contenant un noyau xylose et des chaînes auxiliaires d'arabinose et de xylose.

3) Etude pharmacologique

a) Propriété « principale »

L'ispaghul (graine et tégument de la graine) et le psyllium (graine) sont classés dans la catégorie « **laxatifs ayant un effet de lest** » (31). Ils ont un effet purement mécanique et qui est lié à leur mucilage. Les macromolécules polysaccharidiques de l'enveloppe sont très peu fermentescibles. Elles absorbent un grand volume d'eau, donnant au niveau du colon, un **gel volumineux** qui augmente la masse, le degré d'humidité et l'acidité du bol fécal (31)(32). Ce qui **stimule le péristaltisme et facilite l'exonération** sans modifier la durée du transit (en l'absence de constipation). En cas de constipation, les fibres diminuent le temps de transit gastro-intestinal et augmente le poids des selles. Le psyllium a surtout un intérêt dans le **traitement des constipations par insuffisance de mouvements péristaltiques** (31)(68). Il a été prouvé que 18 g/j d'enveloppe de psyllium augmente le poids fécal et la production d'acides gras à courte chaîne (6). Le mucilage n'est pas dépolymérisé au niveau de l'intestin grêle et n'est dégradé que très partiellement par les bactéries du colon (16). Puisque les fibres du psyllium ne sont pas résorbées dans l'intestin : elles forment une **couche protectrice sur les muqueuses digestives** (68). Le psyllium peut donc avoir un rôle utile dans l'ulcère d'estomac, les colites et les gastro-entérites (31)(32).

b) Propriétés diverses du mucilage

Il est fait référence aux graines et au mucilage de psyllium dans le **Traité des simples de Leclerc** (1) : la graine ingérée relâcherait le ventre ; à dose modérée, elle calmerait l'inflammation de la bile. Utilisée avec de l'huile de violettes, elle assouplirait les cheveux et les fortifierait. Le mucilage serait utilisé avec succès chez les pleurétiques et il calmerait les céphalées. Il serait également salutaire dans la dysenterie surtout celle des enfants. Il tempérerait la pituite, calmerait les colites, le tenesme et l'irritation de l'estomac.

Le mucilage entraînerait une **diminution de l'hyperglycémie post-prandiale** (par augmentation de la viscosité dans l'intestin grêle qui freinerait la résorption du sucre) (16).

Le psyllium aurait aussi une **activité contre le cancer colo-rectal** (6). En effet, les graines de psyllium en se dégradant, produisent de grandes quantités de butyrate et d'acétate. Or il a été trouvé pour l'acide butyrique (principal substrat oxydant des cellules du colon) une activité anti-néoplasique dans le cas du cancer du colon. Le psyllium aurait donc une utilité dans le **traitement des colites ulcérées**. Il a été administré 20 grammes de psyllium par jour pendant 3 mois à des patients avec un cancer du colon réséqué, une augmentation de 42 % de la production d'acide butyrique a été trouvée (6).

Une autre étude intéressante du point de vue cardio-vasculaire a été menée par **OBATA et ses collaborateurs** (48) chez des rats spontanément hypertendus pour observer l'effet du psyllium sur l'hypertension artérielle.

40 rats mâles ont été répartis en 4 groupes : le premier groupe contrôle fut nourri par une diète de base, le deuxième groupe avec la diète de base substituée par 3 % de psyllium, le troisième groupe avec la diète de base substituée par 10 % de psyllium et le dernier groupe avec 10 % de cellulose. Tous les groupes reçurent en plus 0,5 % d'eau salée.

L'hypertension accélérée par le sel est significativement atténuée chez les rats nourris avec 3 ou 10 % de psyllium. La quantité de sodium, le ratio quantité de sodium/consommation de sodium et le ratio Na/K dans les fécès sont significativement augmentés dans les groupes « 3 % et 10 % de psyllium ». Le ratio excrétion urinaire de Na/Na consommé est diminué dans les groupes « 3 % et 10 % de psyllium » par rapport aux groupes « diète de base » et « 10 % de cellulose ». L'augmentation de la quantité de sodium dans les

féces et l'augmentation de la quantité de féces sont en faveur **d'une diminution de l'absorption gastro-intestinale du sodium.**

Le **psyllium atténue donc l'hypertension accélérée par le sel** chez les rats par un mécanisme possible de diminution de l'absorption gastro-intestinale du sodium et d'augmentation de son excrétion fécale.

En 2001, une étude similaire a été réalisée chez l'Homme par **BURKE et son équipe.** Ils ont cherché à déterminer si les protéines et les fibres alimentaires ont des effets additifs sur la diminution de la pression sanguine chez les hypertendus (18).

Des patients hypertendus sont soumis durant 4 semaines à un régime pauvre en protéines (12,5 % de l'énergie) et pauvre en fibres (15 g/j). Puis, ils conservent ce régime pendant 8 semaines supplémentaires (groupe contrôle) ou on rajoute un supplément de protéines de soja (protéines = 25 % de l'énergie), un supplément de fibres (psyllium) (fibres = 27 g/j) ou les deux suppléments à la fois.

Les protéines et les fibres ont des effets additifs significatifs pour diminuer la pression sanguine et la pression systolique sur la journée. On rencontre une diminution de la pression sanguine systolique des 24 h de 5,9 mmHg avec les fibres et les protéines. La consommation de fibres est inversement reliée à la pression sanguine.

On peut donc en conclure que les **protéines et les fibres alimentaires en supplément diminuent la pression sanguine par un effet additif** chez les hypertendus. Les fibres ont probablement un petit effet hypotenseur. Les fibres sont donc une alternative intéressante pour la prévention et la prise en charge de l'hypertension artérielle.

c) Pouvoir hypocholestérolémiant

□ Etudes animales

▪ Etudes chez le rat

En 1995, **MATHESON et ses collaborateurs** ont mesuré l'influence de la consommation de psyllium, de la pectine ou de la cholestyramine sur l'activité du facteur limitant dans la synthèse des acides biliaires, la cholestérol-7- α -hydroxylase (46).

Dans une première expérience, ils ont utilisé une alimentation semi-purifiée contenant 5 % de cellulose, de l'hydrocolloïde de psyllium, de la pectine ou du son d'avoine comme sources de fibres ou 2 % de cholestyramine, pour nourrir 10 rats mâles. Dans une 2^{ème} expérience, ils ont employés des groupes de 6 rats nourris avec une alimentation à base de cellulose (5 %), de son de riz, de son d'avoine ou de psyllium avec ou sans 0,25 % de cholestérol.

Dans la première expérience, l'activité de la 7- α -hydroxylase est la plus haute dans le groupe traité par la cholestyramine, suivent les groupes « psyllium » et « pectine » qui montrent une activité 2 fois supérieure à celle des groupes « cellulose » (cf figure 15).

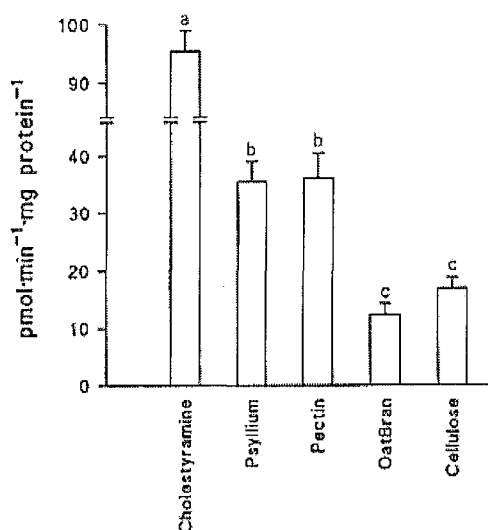
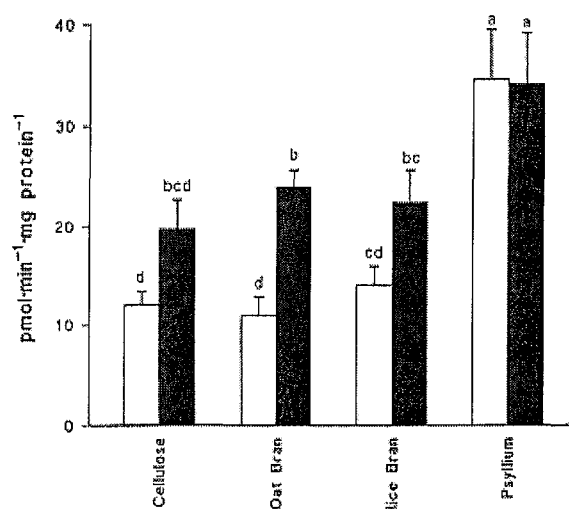


Figure 15 : Activité de la cholestérol-7- α -hydroxylase hépatique chez des rats nourris par une alimentation semi-purifiée contenant 5 % d'hydrocolloïde de psyllium, de pectine, de son d'avoine ou de cellulose, ou 2 % de cholestyramine (d'après (46) en biblio)

Dans la deuxième expérience, le cholestérol entraîne une activité significativement plus importante de l'enzyme dans les groupes « cellulose », « son d'avoine » ou « son de riz » mais il n'y a pas de différences d'activité avec le cholestérol dans le groupe « psyllium » (cf figure 16 et tableau 4).



En noir est représenté le régime incluant du cholestérol et en blanc, le régime sans cholestérol.

Figure 16 : Activité de la cholestérol-7- α -hydroxylase hépatique chez des rats nourris par une alimentation semi-purifiée contenant 5 % de cellulose, de son d'avoine, de son de riz ou d'hydrocolloïde de psyllium avec ou sans 0.25 % de cholestérol alimentaire (d'après (46) en biblio)

Tableau 4 : Niveaux en cholestérol plasmatique et hépatique chez des rats nourris avec de la cellulose, du son de riz, du son d'avoine ou du psyllium avec ou sans ajout de cholestérol alimentaire (d'après (46) en biblio)

| Group | Dietary cholesterol | Liver weight | Scrum cholesterol | Liver cholesterol | Total liver cholesterol |
|---------------|---------------------|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------------|
| | | g | mmol/L | $\mu\text{mol/g}$ | μmol |
| Cellulose-fed | - | 16.9 ^{cd} | 2.09 ^a | 7.83 ^d | 129 ^d |
| | + | 19.4 ^a | 2.15 ^a | 38.0 ^a | 742 ^a |
| Rice bran-fed | - | 17.1 ^{cd} | 2.08 ^a | 7.66 ^d | 132 ^d |
| | + | 20.0 ^a | 2.26 ^a | 22.6 ^c | 455 ^{bc} |
| Oat bran-fed | - | 17.2 ^{bcd} | 2.24 ^a | 6.96 ^d | 119 ^d |
| | + | 19.0 ^a | 2.30 ^a | 30.0 ^b | 579 ^b |
| Psyllium-fed | - | 15.5 ^d | 1.77 ^b | 9.02 ^d | 140 ^d |
| | + | 18.4 ^{abc} | 2.07 ^a | 20.2 ^c | 370 ^c |
| Pooled SEM | | 0.56 | 3.72 | 0.80 | 18.2 |

¹Values are means, n = 6. Within a column, values with different superscripts are significantly different ($P < 0.05$).

Plusieurs hypothèses peuvent être émises pour expliquer ces résultats. L'augmentation de l'excrétion des stérols neutres, des acides biliaires et des dérivés du cholestérol peut être due à la **diminution de l'absorption intestinale et/ou à l'augmentation des liaisons luminales des acides biliaires**. Une seconde hypothèse est une **augmentation de la conversion du cholestérol endogène et exogène en acides biliaires** dans le foie, causant une **augmentation des récepteurs des LDL** qui entraîne à son tour une diminution des

concentrations de cholestérol sanguin. Cette hypothèse implique une augmentation de la capacité biosynthétique dans la voie des acides biliaires.

Les changements dans la composition en acides biliaires dans la bile modifient l'hydrophobicité de la bile, ce qui atténue l'inhibition feed-back des acides biliaires sur la cholestérol-7- α -hydroxylase (cela favorise une activité plus haute de cette enzyme). Il semblerait donc que **l'effet hypocholestérolémiant des fibres solubles soit modulé par l'augmentation de synthèse et de taille du pool des acides biliaires.**

En 1997, une autre étude a été menée par l'équipe d'ARJMANDI pour étudier comment les conditions de stockage et les taux de psyllium dans le régime module ses effets hypocholestérolémiants (9).

75 rats mâles ont été nourris avec un régime contenant du cholestérol pendant 21 jours. 5 groupes ont été formés : un groupe « 10 % cellulose » (contrôle), un groupe « 5 % psyllium stocké 8 mois à 5 °C », un groupe « 10 % psyllium stocké à 5 °C », un groupe « 5 % psyllium stocké 8 mois à 40 °C » et un dernier groupe « 10 % psyllium stocké à 40 °C ».

La température la plus haute de stockage entraîne une diminution du poids moléculaire du psyllium.

Les taux de synthèse hépatique des stérols sont significativement plus hauts chez tous les rats nourris avec du psyllium par rapport aux rats contrôle (même constatation pour les taux de synthèse intestinale). Les **concentrations de cholestérol total et de lipides totaux dans le foie sont significativement plus faibles chez les rats nourris avec du psyllium.** De plus, il y a un niveau seuil pour l'efficacité du psyllium. Les triglycérides et l'HDL-C ne varient pas significativement entre les groupes.

De nombreux mécanismes sont proposés pour expliquer l'effet hypocholestérolémiant du psyllium : une suppression de la synthèse hépatique des stérols (mécanisme à exclure d'après ces résultats) ou une augmentation de la synthèse des stérols dans le foie et l'intestin pour compenser la perte fécale des stérols et des acides biliaires. Pour que cette hypothèse soit confirmée il faut que la perte fécale soit plus importante que la synthèse compensatoire des stérols : ce qui est reflété par les concentrations plus faibles du cholestérol dans le foie et le sang.

On peut donc en conclure que **l'activité hypocholestérolémiante du psyllium n'est pas altérée par les conditions de stockage qui sont la cause d'un degré modéré d'hydrolyse.**

En 1998, **BUHMAN** et ses collaborateurs ont cherché à déterminer par quels mécanismes le psyllium diminue le cholestérol (17). Un des mécanismes possibles est une meilleure excrétion fécale des acides biliaires et des stéroïdes totaux et une « up-régulation » de la biosynthèse des acides biliaires. La synthèse des acides biliaires à partir du cholestérol est régulée par une inhibition en feed-back de la cholestérol-7- α -hydroxylase par les acides biliaires retournant au foie via la circulation entérohépatique.

Il a déjà été montré que **l'activité de la cholestérol-7- α -hydroxylase est plus élevée chez des rats nourris avec 5 % de psyllium**, ce qui correspond à une augmentation des niveaux des ARN_m de la cholestérol-7- α -hydroxylase.

4 groupes de 10 rats ont été utilisés : un groupe nourris avec 5 % de cellulose, un groupe avec 5 % de cellulose et 1 % d'acide cholique, un groupe avec 5 % de cellulose et 2 % de cholestyramine et le dernier groupe avec 5 % d'hydrocolloïde de psyllium pendant 3 semaines.

Les rats nourris avec de la cholestyramine et ceux nourris avec le psyllium ont un contenu hépatique plus faible en cholestérol (par rapport au groupe contrôle). L'excrétion fécale totale des stéroïdes et des acides biliaires est meilleure chez les rats nourris avec l'acide cholique, la cholestyramine et le psyllium. Les activités et les taux d'ARN_m de la 7- α -hydroxylase dans le groupe « cholestyramine » et dans le groupe « psyllium » sont plus élevés.

On peut donc en conclure que **chez les rats nourris au psyllium, l'excrétion fécale des acides biliaires et des stéroïdes est plus haute** (de même pour **l'activité et les taux d'ARN_m de la 7- α -hydroxylase**).

Les effets de la consommation du psyllium sur les rats femelles ont été peu étudiés. Les femelles sont plus sensibles aux changements de taux de cholestérol induits par l'alimentation. Une étude a été réalisée par **TERPSTRA** et ses collaborateurs en 2000 pour observer l'effet hypocholestérolémiant chez les rats femelles (60).

Deux groupes de rats femelles ont été nourris avec une alimentation enrichie en cholestérol (1 % de cholestérol et 0,2 % d'acide cholique) contenant soit 3 % de cellulose, soit 3 % de psyllium, pendant 8 semaines.

L'alimentation enrichie en cholestérol entraîne une augmentation progressive des niveaux de cholestérol sanguin. **Les rats nourris avec du psyllium ont un taux de**

cholestérol significativement plus bas que les animaux nourris avec de la cellulose (8,92 +/- 4,42 et 16,47 +/- 8 mmol/L respectivement) (cf figure 17).

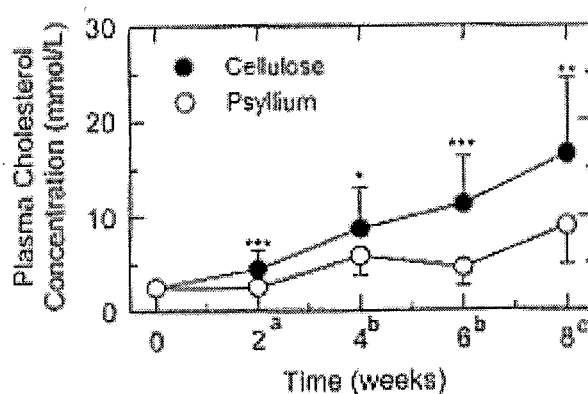


Figure 17 : Concentrations de cholestérol plasmatique chez les rats nourris avec une alimentation semi-purifiée contenant soit de la cellulose, soit du psyllium (d'après (60) en biblio)

La plupart du cholestérol à la fin de l'étude était retrouvé dans la fraction VLDL et les différences en cholestérol total sont principalement reflétées par les différences en VLDL-C (cf figure 18).

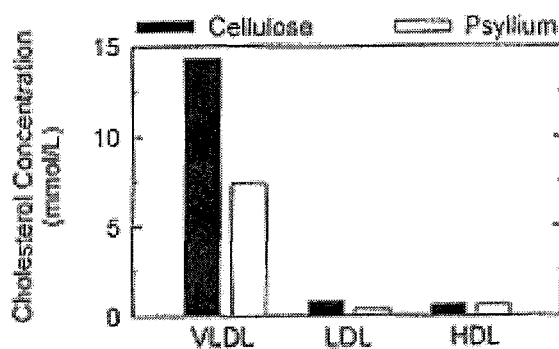


Figure 18 : Concentrations en HDL-cholestérol, LDL-cholestérol et VLDL-cholestérol chez des rats nourris par une alimentation semi-purifiée contenant soit de la cellulose, soit du psyllium (d'après (60) en biblio)

Les concentrations dans le foie, parallèles aux concentrations de cholestérol sanguin sont significativement plus basses chez les rats nourris avec le psyllium que chez les rats nourris par la cellulose (cf figure 19).

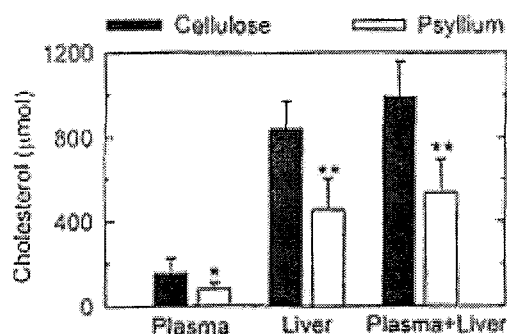


Figure 19 : Quantités totales de cholestérol dans le foie et le plasma des rats nourris par une alimentation semi-purifiée contenant soit de la cellulose, soit du psyllium pendant une durée de 8 semaines (d'après (60) en biblio)

La substitution de la cellulose par le psyllium résulte d'une augmentation de l'excrétion des acides biliaires fécaux de 26 % (par rapport au groupe cellulose) (cf tableau 5) et l'augmentation est principalement causée par une excrétion augmentée d'acide β -muricholique et des acides biliaires dérivés (acide ω -muricholique et acide hydoxycholique).

Tableau 5 : Poids corporel, concentration plasmatique en triglycérides, cholestérol hépatique et excrétion fécale des stérols chez des rats nourris par une alimentation semi-purifiée contenant soit de la cellulose, soit du psyllium (d'après (60) en biblio)

| | Cellulose | Psyllium |
|--|---------------|----------------|
| Body weights, g | | |
| Initial | 176 ± 13 | 176 ± 16 |
| Final body | 237 ± 16 | 234 ± 21 |
| Triglycerides, mmol/l | | |
| Initial | 0.57 ± 0.20 | 0.61 ± 0.21 |
| 6 weeks | 0.15 ± 0.13 | 0.23 ± 0.09 |
| Livers | | |
| Weight, g | 9.25 ± 1.17 | 7.43 ± 1.00* |
| Percentage of body weight | 3.89 ± 0.33 | 3.18 ± 0.30* |
| Cholesterol, µmol/g liver | 90.31 ± 13.81 | 60.49 ± 15.25* |
| Fecal bile acid excretion, µmol/day/rat | 82 | 104 |
| Cholic acid and its derived bile acids | 53 (64%) | 56 (54%) |
| Chenodeoxycholic acid and its derived bile acids | 16 (20%) | 20 (19%) |
| β -Muricholic acid and its derived bile acids ¹ | 13 (16%) | 28 (27%) |
| Fecal neutral sterol excretion, µmol/day/rat | 156 | 146 |
| Cholesterol | 150 (96%) | 138 (95%) |
| Other neutral sterols | 6 (4%) | 8 (5%) |

The values within parentheses indicate the percentage of total fecal bile acids or neutral sterols. * $p < 0.001$.

¹ This also includes α -muricholic acid.

L'augmentation de l'excrétion des acides biliaires résulte peut-être de la viscosité du psyllium (interférence avec la formation des micelles) ou de la diminution du taux de diffusion des acides biliaires et des stérols neutres.

Ces résultats montrent que chez le rat, le psyllium entraînerait une augmentation de l'excrétion des stérols neutres, des acides biliaires et des dérivés du cholestérol. Il y aurait également une diminution de l'absorption intestinale (due à la viscosité du psyllium) et/ou une augmentation des liaisons lumenales des acides biliaires. On constate aussi une augmentation de la conversion du cholestérol endogène et exogène en acides biliaires dans le foie (reflétée par l'augmentation de l'activité et du taux d'ARNm de la cholestérol-7- α -hydroxylase). La quantité de récepteurs des LDL augmente elle-aussi. Tous ces facteurs sont en faveur de la diminution du cholestérol sanguin retrouvée chez le rat.

▪ Etudes chez le hamster

Le hamster est souvent choisi comme modèle animal en raison des similarités qui existent au niveau du métabolisme du cholestérol entre l'Homme et l'hamster. Un régime enrichi en cholestérol et en acides gras saturés entraîne une augmentation substantielle du LDL-C et le développement rapide de lésions athérosclérotiques chez le hamster. De plus, la cinétique de la production et de la dégradation du LDL-C sont connues en détail dans cette espèce.

En 1995, **TURLEY et DIETSCHY** ont réalisé une étude chez le hamster pour déterminer par quels mécanismes le mucilage hydrophile de psyllium diminue le LDL-C (63). Ils ont cherché à déterminer si cette action provenait d'une diminution de la production de LDL-C, d'une augmentation de la clairance des récepteurs du LDL ou d'une combinaison de ces deux mécanismes.

Des hamsters mâles sont nourris pendant 30 jours avec une alimentation à base de céréales contenant du cholestérol (0,1 %), de l'huile de noix de coco hydrogénée (10 %) avec de la cellulose microcristalline (7,5 %) ou du psyllium (7,5 %).

Les **hamsters nourris avec du psyllium ont un cholestérol total plus bas** (122,1 +/- 4,1 vs 399,4 +/- 39,4 mg/dL) et un **LDL-C lui aussi plus bas** (46,0 +/- 2,2 vs 143,5 +/- 12 mg/dL). Le psyllium empêche aussi l'augmentation du cholestérol total hépatique et la suppression de la synthèse de cholestérol hépatique. Les animaux nourris avec du psyllium

ont une production de LDL-C 44 % plus basse et une clairance des LDL hépatiques 2 fois plus haute. Une alimentation riche en lipides augmente le taux de production de LDL de 175 % par rapport à ce qui est rapporté avec les diètes où on n'incorpore pas de cholestérol et des graisses. Cependant, quand le psyllium est ajouté à une diète riche en lipides, une partie de la surproduction de LDL-C peut être prévenue. Le traitement au psyllium **prévient la down-regulation de l'activité des récepteurs des LDL au niveau hépatique**. Le psyllium augmente aussi l'excrétion fécale des acides biliaires et étend ainsi le pool des acides biliaires. Il **stimule l'activité de la cholestérol-7- α -hydroxylase**. Il **augmente la dégradation du cholestérol** et donc **diminue le LDL-C**.

L'action de diminution du LDL-C chez les hamsters est donc médiée par ces deux mécanismes (diminution de la production des LDL et augmentation de la clairance des récepteurs des LDL), l'effet principal s'exerce au niveau de la production de LDL-C.

En 1999, **TRAUTWEIN et ses collaborateurs** cherchèrent à savoir quels mécanismes étaient impliqués dans l'action hypocholestérolémiant du psyllium chez les hamsters (62). Ils examinèrent l'effet du psyllium sur l'excrétion des acides biliaires et sur les altérations de composition dans le pool des acides biliaires. Ils observèrent aussi l'effet du psyllium sur les calculs biliaires.

Pour cela, ils nourrirent des hamsters mâles avec un régime lithogénique contenant 5 g/100 g de graisses, 0,4 g/100 g de cholestérol et 0 (contrôle), 4 ou 6 % de psyllium ou 1 % de cholestyramine pendant 5 semaines.

Le psyllium diminue le cholestérol total et les triglycérides d'une amplitude comparable à celle induite par la cholestyramine. Par contre, il ne prévient pas le stockage hépatique du cholestérol estérifié. Le psyllium diminue les acides biliaires conjugués à la taurine, surtout le taurochenodeoxycholate. La conjugaison glycine : taurine et le ratio Chololate/chenodeoxycholate sont plus élevés avec le psyllium. Or, une grande quantité d'acides biliaires hydrophobes comme la chenodeoxycholate et le deoxycholate réprime la cholestérol-7- α -hydroxylase au niveau transcriptionnel, le **psyllium pourrait donc atténuer l'inhibition feedback de la synthèse des acides biliaires et stimuler l'action de la cholestérol-7- α -hydroxylase**. Le psyllium a également une action normalisante sur l'index lithogénique et prévient la formation de calculs biliaires. L'excrétion fécale journalière des acides biliaires est environ 400 % meilleure avec 6 % de psyllium. Le **psyllium semble**

interrompre la circulation entérohépatique des acides biliaires à cause de son haute viscosité et de sa capacité à former un gel.

On peut donc en conclure que **l'excrétion fécale des acides biliaires augmentée et les altérations du pool circulant des acides biliaires apparaissent être les principaux modulateurs de l'action hypocholestérolémiant du psyllium** qui conduit à une « up-regulation » de la synthèse hépatique des acides biliaires.

Chez le Hamster, il semblerait que le psyllium prévient la down-regulation de l'activité des récepteurs des LDL, d'où un taux de LDL-C diminué. Il stimulerait l'activité de la cholestérol-7- α -hydroxylase (augmentation de la dégradation du cholestérol) et diminuerait l'inhibition feed-back de la synthèse des acides biliaires. Il interromprait la circulation entérohépatique des acides biliaires entraînant ainsi une excrétion augmentée des acides biliaires.

▪ **Etudes chez le cobaye**

Les cobayes sont choisis car ils présentent des similitudes avec l'Homme au niveau de leur réponse aux fibres alimentaires, de leur profil des lipoprotéines, de la distribution des pools hépatiques du cholestérol. De plus, ils possèdent un profil digestif assez similaire à l'Homme.

En 1995, **FERNANDEZ** chercha à déterminer les mécanismes par lesquels les fibres alimentaires (pectine, gomme de guar et psyllium) diminuent le LDL-C sanguin chez les cobayes (27). Pour cela, elle s'intéressa aux effets de ses fibres sur l'absorption du cholestérol, l'activité hépatique de la cholestérol-7- α -hydroxylase et sur le transport des LDL in vivo.

Différents régimes de base furent employés : soit avec un faible taux de cholestérol « physiologique » (0,04 % soit 0,25 fois la synthèse journalière endogène de cholestérol), soit avec un haut taux de cholestérol (0,25 % soit 1,5 fois la synthèse journalière endogène de cholestérol). Les cobayes furent répartis en 4 groupes : 12,5 % cellulose (fibre insoluble), 12,5 % pectine, 12,5 % gomme de guar ou 7,5 % psyllium + 5 % de cellulose. L'étude se prolongea pendant 4 semaines.

Le psyllium diminue les concentrations de cholestérol plasmatique et hépatique dans les deux cas (faible taux ou taux élevé de cholestérol) (cf tableaux 6 et 7). Il diminue significativement les concentrations d'apoB (cf tableau 6).

Tableau 6 : Concentrations en cholestérol plasmatique et apoB chez les cobayes nourris avec le régime contrôle, de la pectine, de la gomme de guar ou du psyllium avec une supplémentation pauvre ou riche en cholestérol (d'après (27) en biblio)

| Diets | Plasma Cholesterol | | ApoB |
|--------------------|-----------------------|--|---------------------------|
| | mg/dl | | |
| Low cholesterol | | | |
| Control | 68 ± 12 ^a | | 44.9 ± 13.3 |
| Pectin | 56 ± 17 ^b | | 46.2 ± 9.8 |
| Guar gum | 53 ± 15 ^b | | 29.8 ± 7.8 |
| Psyllium | 46 ± 10 ^b | | 45.1 ± 12.2 |
| High cholesterol | | | |
| Control | 167 ± 38 ^a | | 194.9 ± 36.0 ^a |
| Pectin | 85 ± 29 ^b | | 83.6 ± 34.2 ^b |
| Guar gum | 104 ± 38 ^a | | 95.8 ± 22.6 ^b |
| Psyllium | 75 ± 25 ^b | | 70.1 ± 5.4 ^b |
| Two-way ANOVA | | | |
| Fiber effect | <i>P</i> < 0.0001 | | <i>P</i> = 0.03 |
| Cholesterol effect | <i>P</i> < 0.0001 | | <i>P</i> < 0.0001 |
| Interaction | N.S. | | N.S. |

Values are presented as mean ± SD for n = 21 animals per dietary group for plasma cholesterol and n = 6-8 for apoB concentrations. Values in the same column within the low or high cholesterol group with different superscripts are significantly different as determined by one-way ANOVA and Newman-Keules post hoc test (*P* < 0.001).

Tableau 7 : Concentrations en cholestérol hépatique et activité de la cholestérol-7- α -hydroxylase chez les cobayes nourris avec le régime contrôle, de la pectine, de la gomme de guar ou du psyllium avec une supplémentation pauvre ou riche en cholestérol (d'après (27) en biblio)

| Diets | Hepatic Cholesterol | | Cholesterol 7 α -Hydroxylase |
|--------------------|--------------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| | Free | Esterified | |
| | mg/g | | pmol/min-mg |
| Low cholesterol | | | |
| Control | 3.10 ± 0.31 ^a | 0.31 ± 0.02 ^a | 1.19 ± 0.17 ^b |
| Pectin | 2.52 ± 0.22 ^b | 0.21 ± 0.07 ^b | 3.27 ± 0.66 ^a |
| Guar gum | 2.43 ± 0.16 ^b | 0.26 ± 0.01 ^b | 1.12 ± 0.60 ^b |
| Psyllium | 2.51 ± 0.11 ^b | 0.13 ± 0.04 ^b | 3.06 ± 0.70 ^a |
| High cholesterol | | | |
| Control | 5.42 ± 1.12 ^a | 2.81 ± 0.50 ^a | 1.54 ± 0.22 ^a |
| Pectin | 2.22 ± 0.23 ^b | 0.15 ± 0.07 ^b | 5.07 ± 2.30 ^a |
| Guar gum | 4.03 ± 0.79 ^a | 2.10 ± 1.54 ^{a,b} | 1.90 ± 0.08 ^b |
| Psyllium | 3.32 ± 0.31 ^b | 0.93 ± 0.51 ^b | 2.51 ± 0.62 ^b |
| Two-way ANOVA | | | |
| Fiber effect | <i>P</i> < 0.001 | <i>P</i> = 0.01 | <i>P</i> = 0.05 |
| Cholesterol effect | <i>P</i> < 0.001 | <i>P</i> < 0.001 | N.S. |
| Interaction | N.S. | <i>P</i> = 0.02 | N.S. |

Values are presented as mean ± SD for n = 6 animals per dietary group. Values in the same column within the low or high cholesterol groups with different superscripts are significantly different as determined by one-way ANOVA and Newman-Keules post hoc test (*P* < 0.001).

Le psyllium « up-regule » l'activité de la 7- α -hydroxylase de 3 fois avec la diète pauvre en cholestérol. Par contre, il n'y a pas de différences dans l'absorption du cholestérol entre le groupe « psyllium » et le groupe « contrôle » (cf tableau 8).

Tableau 8 : Absorption du cholestérol chez les cobayes nourris avec le régime contrôle, de la pectine, de la gomme de guar ou du psyllium avec une supplémentation pauvre ou riche en cholestérol (d'après (27) en biblio)

| Diets | Cholesterol Absorption | | | |
|--------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Control | Pectin | Guar Gum | Psyllium |
| | % | | | |
| Low cholesterol | 60.8 ± 19.5 ^a | 37.1 ± 5.3 ^a | 64.2 ± 12.4 ^a | 64.6 ± 10.6 ^a |
| High cholesterol | 64.1 ± 10.3 ^a | 47.5 ± 12.7 ^a | 44.5 ± 14.4 ^a | 61.8 ± 15.8 ^a |
| Two-way Anova | | | | |
| Fiber effect | | N.S. | | |
| Cholesterol effect | | N.S. | | |
| Interaction | | N.S. | | |

Values are presented as mean ± SD for n = 6 animals per dietary group, except for pectin where n = 5. Values in the same row with different superscripts are significantly different as determined by ANOVA and Newman-Keules post hoc test ($P < 0.001$).

Le psyllium employé avec la diète riche en cholestérol entraîne un taux de catabolisme plus rapide de la fraction LDL (FCR). Mais il n'a pas d'effet sur le flux des LDL-apoB ou sur la taille du pool (cf tableau 9).

Tableau 9 : Paramètres cinétiques des LDL chez des cobayes nourris avec un régime contrôle, de la pectine, de la gomme de guar ou du psyllium avec une supplémentation pauvre ou riche en cholestérol (d'après (27) en biblio)

| Diets | ApoB Pool Size | FCR | ApoB Production rate |
|--------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|
| | mg/kg | pools/h | mg/kg-h |
| Low cholesterol | | | |
| Control | 19.2 ± 5.8 | 0.073 ± 0.005 ^a | 1.42 ± 0.36 |
| Pectin | 19.7 ± 4.2 | 0.093 ± 0.005 ^b | 1.70 ± 0.53 |
| Guar gum | 12.7 ± 3.4 | 0.113 ± 0.020 ^a | 1.58 ± 0.30 |
| Psyllium | 19.0 ± 5.2 | 0.103 ± 0.015 ^a | 1.95 ± 0.62 |
| High cholesterol | | | |
| Control | 51.8 ± 13.8 ^a | 0.057 ± 0.009 ^a | 2.81 ± 0.50 ^a |
| Pectin | 32.3 ± 13.6 ^b | 0.078 ± 0.019 ^a | 2.17 ± 0.49 ^b |
| Guar gum | 37.3 ± 8.7 ^b | 0.059 ± 0.016 ^b | 2.10 ± 0.39 ^b |
| Psyllium | 26.5 ± 2.0 ^b | 0.080 ± 0.010 ^a | 2.08 ± 0.40 ^b |
| Two-way ANOVA | | | |
| Fiber effect | $P = 0.033$ | $P < 0.0001$ | $P = 0.003$ |
| Cholesterol effect | $P < 0.0001$ | $P < 0.0001$ | $P = 0.004$ |
| Interaction | N.S. | N.S. | $P = 0.01$ |

Values are presented as mean ± SD for n = 5-8 animals per dietary group. Values in the same column within the low or high cholesterol groups with different superscripts are significantly different as determined by one-way ANOVA and the Newman-Keules post hoc test ($P < 0.001$).

Cela suggère que les **fibres diminuent les concentrations de cholestérol sans diminuer le nombre de particules de LDL**. Le psyllium est à l'origine de la **formation de particules plus petites contenant moins de cholestérol** par particule. Le psyllium induit des VLDL appauvris en esters de cholestérol qui ne sont pas immédiatement convertis en LDL.

En 1997, **FERNANDEZ** poursuivit ses recherches et chercha à démontrer que les fibres solubles alimentaires avaient un rôle dans la régulation des lipoprotéines contenant des apolipoprotéines B (28).

Les cobayes furent séparés en 4 groupes : 12,5 % de pectine, 12,5 % de gomme de guar, 7,5 % de psyllium ou cellulose.

Les **concentrations de cholestérol sont diminuées** de 42 % avec la pectine, de 46 % avec la gomme de guar et **de 35 % avec le psyllium**. Il y a également diminution du nombre de particules de LDL. La **taux de sécrétion des apoB est plus faible** avec les 3 fibres. Elles « up-regulent » les récepteurs hépatiques apoB/E. Les 3 fibres altèrent la composition des VLDL nouvellement sécrétés en augmentant le nombre de molécules de triglycérides et de phospholipides dans les lipoprotéines. De plus, elles **diminuent le diamètre des VLDL mûres** (cf figure 20) et leur **contenance en esters de cholestérol** (cf tableau 10).

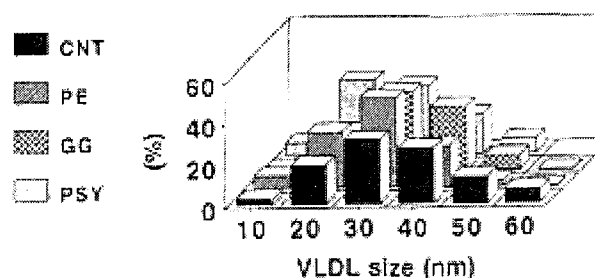


Figure 20 : Distribution des tailles des particules de VLDL chez les cobayes nourris avec le régime « contrôle », la pectine, la gomme de guar et le psyllium (d'après (28) en biblio)

Tableau 10 : Contenance et taille des VLDL mûres isolés des cobayes nourris avec 12.5 % de cellulose (contrôle), 12.5 % de pectine, 12.5 % de gomme de guar ou 7.5 % de psyllium (d'après (28) en biblio)

| Diet | Number of molecules | | | | Size nm |
|----------|---------------------|-------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
| | Free cholesterol | Cholesteryl ester | Triacylglycerol | Phospholipid | |
| Control | 409 ± 194 | 1459 ± 522 ^a | 5657 ± 1660 | 1209 ± 736 | 33.8 ± 11.7 ^a |
| Pectin | 357 ± 217 | 867 ± 408 ^a | 5119 ± 1920 | 1012 ± 559 | 27.4 ± 8.3 ^c |
| Guar gum | 358 ± 261 | 1140 ± 227 ^b | 7498 ± 2452 | 1079 ± 925 | 32.0 ± 10.1 ^b |
| Psyllium | 389 ± 292 | 785 ± 292 ^b | 6671 ± 2484 | 925 ± 398 | 27.7 ± 9.4 ^c |

^{a, b, c} $\bar{x} \pm 5D$; $n = 8$ animals per dietary group, except for size where $n = 150$ VLDL particles per dietary group. Values in the same column with different superscript letters are significantly different, $P < 0.01$ (one-way ANOVA and the Newman-Keuls post hoc test).

La lécithine-cholestérylacyltransférase et la protéine de transfert des esters de cholestérol ont des activités plus faibles avec les 3 fibres, c'est ce qui explique la diminution du contenu en esters de cholestérol des VLDL. Les fibres entraînent également un **turn-over plus rapide des VLDL et LDL-apoB** et un flux plus faible des VLDL-apoB. L'effet hypocholestérolémiant du psyllium est donc associé avec des modifications dans les processus intravasculaires des lipoprotéines, comme cela est indiqué par la diminution de l'activité de la protéine de transfert des esters de cholestérol et les modifications du contenu en phospholipides des particules des LDL.

Les fibres solubles diminueraient les concentrations en cholestérol en réponse à des effets primaires dans l'intestin reliés à des propriétés physicochimiques : **interférence avec l'absorption des lipides** et/ou **interruption de la circulation entérohépatique des acides biliaires**. Le taux de sécrétion de l'apoB, les changements de composition dans les lipoprotéines et l'up-régulation des récepteurs des LDL (associée à un taux de turn-over des LDL-apoB plus rapide) sont des réponses métaboliques secondaires induites par les fibres qui contribuent à la diminution des concentrations en cholestérol. Le **psyllium affecte donc non seulement l'homéostasie du cholestérol hépatique** (diminution des concentrations en cholestérol) **mais aussi le métabolisme des lipoprotéines** en diminuant le nombre de VLDL sécrétés, l'activité de la protéine de transfert des esters de cholestérol (et donc la concentration en esters de cholestérol dans les VLDL mûres d'où une diminution de la conversion en LDL) et en stimulant le turn-over des VLDL et LDL-apoB.

En 1998, **VERGARA-JIMEREZ et ses collaborateurs** (dont Fernandez) poursuivirent les recherches sur le pouvoir hypolipémiant de la pectine et du psyllium chez les cobayes (67). Ils essayèrent de déterminer si la pectine ou le psyllium peuvent inverser l'augmentation du cholestérol et des triglycérides induite par des régimes riches en graisses ou riches en sucrose et les mécanismes impliqués dans ces effets éventuels.

2 types de régimes furent utilisés pour nourrir les animaux : un régime pauvre en graisses et un régime riche en graisses et dont 80 % de l'énergie dérivée des hydrates de carbone est fournie par le sucrose. Les régimes pauvres en graisses et riches en sucres sont connus pour augmenter les concentrations de triglycérides alors que les régimes riches en graisses et pauvres en sucres sont corrélés avec des concentrations plus hautes en LDL. Le sucrose augmente le taux de sécrétion des VLDL-apoB et les concentrations de cholestérol par rapport aux glucides complexes. 3 types de fibres sont utilisés dans cette étude : cellulose, pectine et psyllium. L'étude se déroula sur 4 semaines.

Le LDL-C, les triglycérides, les apoB et les esters de cholestérol hépatiques sont plus faibles chez les cobayes nourris avec de la pectine ou du psyllium. Le psyllium a une action hypocholestérolémiante plus forte que la pectine. Le nombre de récepteurs hépatiques apoB/E est 45 % plus élevé avec la pectine et le psyllium. **Les fibres augmentent le catabolisme des LDL.** L'acylCoAacyltransférase, l'HMG-CoA réductase et la cholestérol-7- α -hydroxylase ont des activités plus hautes dans le groupe « régime riche en graisse » par rapport au groupe « régime pauvre en graisses ». **Le psyllium dans le groupe « régime riche en graisse » up-regule les activités de la cholestérol-7- α -hydroxylase et de l'HMG-CoA réductase.** La sécrétion d'apoB est réduite par la pectine et le psyllium alors que le **taux catabolique des LDL est 100 % plus rapide avec le psyllium et la pectine.** Le psyllium diminue le nombre de molécules d'esters de cholestérol et augmente le nombre de phospholipides dans les VLDL naissants. Les VLDL sont plus larges. Les VLDL sont donc moins facilement convertis en IDL, puis en LDL. Les VLDL sont davantage supprimés de la circulation par l'intermédiaire des récepteurs apoB/E.

La réponse secondaire à la consommation de fibres solubles est une « up-régulation » des récepteurs hépatiques apo B/E avec un turn-over augmenté des LDL.

L'amplitude de la réponse hypolipémiante est spécifique à chaque type de fibre et associée avec la quantité de sucrose. **Le psyllium altère l'activité des enzymes hépatiques de l'homéostasie du cholestérol dans le groupe « régime riche en graisse ».**

En 1998, **SHEN et ses collaborateurs** (dont Fernandez) évaluèrent les effets de la pectine, de la gomme de guar et du psyllium sur le métabolisme des VLDL et des LDL chez les cobayes femelles nourris avec un régime riche en cholestérol (56).

Le régime de base comprend 15 g/100 g de graisse dont 0,25 g/ 100 g de cholestérol, auquel s'ajoute 12,5 g/ 100 g de pectine, 12,5 g/100 g de gomme de guar, 7,5 g/100 g de psyllium ou 12,5 g/100 g de cellulose (contrôle). L'étude dure 4 semaines.

On constate une **diminution** de 29 % du cholestérol avec la pectine, de 43 % avec la gomme de guar et **de 39 % avec le psyllium.** **L'apoB est de 16 à 22 % plus faible** avec les fibres solubles. **Le LDL-C est plus faible de 40 à 55 %** avec les fibres solubles. Les concentrations de cholestérol hépatique et de triglycérides ne diffèrent pas. Il n'y a pas de différences dans les triglycérides ou le taux de sécrétion des apoB alors que **le taux de catabolisme des LDL-apoB est plus élevé avec la gomme de guar et le psyllium.** La composition des VLDL naissants est affectée par les fibres solubles (plus grande proportion de triacylglycérol et de phospholipides) et leur taille est aussi plus petite. C'est un des facteurs

responsables de l'effet hypocholestérolémiant des fibres solubles. La composition des LDL est elle-aussi affectée. Toutes les sources de fibres solubles diminuent le flux des LDL-apoB, cela provient de la **diminution de conversion des VLDL en LDL**. Les paramètres cinétiques des LDL sont affectés par les fibres solubles. Avec les fibres, le ratio cholestérol libre/phospholipides est plus faible : les fibres ont donc la propriété de changer la fluidité des membranes cellulaires et le passage des substances à travers les membranes. Un ratio plus faible augmente la fluidité des microsomes hépatiques et entraîne donc une meilleure excrétion du cholestérol. Les **fibres solubles entraînent des altérations modérées dans les lipides hépatiques et microsomaux**.

Les femelles et les mâles des cobayes répondent différemment à la consommation importante de cholestérol. Chez les femelles, on obtient des concentrations plus hautes en cholestérol sanguin avec une consommation élevée de cholestérol. Mais les **femelles ont un taux plus faible en cholestérol hépatique**. La sécrétion de triglycérides est plus haute chez les mâles et le taux de FCR des LDL-apoB est plus haut chez les femelles. Avec le psyllium, chez les cobayes mâles, on retrouve un plus grand nombre de récepteurs hépatiques apo B/E et un FCR des LDL plus rapide. Quand les cobayes mâles sont nourris avec beaucoup de cholestérol, le psyllium augmente l'activité de l'HMG-CoA réductase et de la cholestérol-7 α -hydroxylase et diminue l'activité de l'ACAT (**les résultats sont plus modérés chez les femelles**).

On peut donc en conclure que les **mécanismes de diminution du LDL-C par les fibres solubles sont distincts pour chaque source de fibres et cela résulte en des altérations spécifiques dans le métabolisme des lipoprotéines chez les cobayes femelles**. Il est possible que les effets des fibres solubles chez les femelles soient reliées à l'augmentation de l'excrétion des stérols neutres fécaux et à une diminution de la réabsorption du cholestérol.

En 2002, **ROMERO et ses collaborateurs** (dont Fernandez) étudièrent plus précisément les effets hypolipidémiant potentiels de la graine de *Plantago ovata* et les mécanismes associés à cette diminution des lipides chez les cobayes (53).

Deux types de régimes furent utilisés pour nourrir les animaux : un régime contrôle avec 10 g/ 100 g de cellulose et 2,5 g/ 100 g de gomme de guar ou un régime contenant 7,5 g ou 10 g/ 100 g de psyllium. L'expérience se prolongea pendant 4 semaines.

Les triglycérides et LDL-C furent respectivement 34 et 23 % plus faibles dans les groupes « psyllium ». Les activités de la LCAT et de la protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP) sont affectées par le psyllium. Dans le groupe « contrôle », les activités de

la LCAT et de la CETP sont respectivement 100 et 36 % plus hautes. Les concentrations hépatiques de cholestérol total et de cholestérol libre ne sont pas affectées par le psyllium mais la **concentration d'esters de cholestérol est 50 % plus faible dans le groupe « psyllium »**. **L'activité de l'HMG-CoA réductase est « up-régulée » dans le groupe « psyllium » de 37 %** (il y a donc une synthèse augmentée de cholestérol hépatique). L'activité de la cholestérol-7 α -hydroxylase est 33 % plus haute dans le groupe psyllium. **L'excrétion des acides biliaires est 3 fois plus haute dans les groupes « psyllium »**.

On peut donc en conclure que le psyllium exerce son effet hypolipidémiant en affectant l'absorption des acides biliaires et altère le métabolisme du cholestérol hépatique.

Ces études semblent montrer que chez le cobaye, le psyllium entraîne une diminution du cholestérol plasmatique et hépatique et une diminution de l'apoB. On retrouve une augmentation de l'activité de la cholestérol-7 α -hydroxylase et de l'HMG-CoA réductase et une down-regulation de l'acylCoAacyltransférase. Il y a formation de particules d'apolipoprotéines plus petites contenant moins de cholestérol (diminution du diamètre des VLDL matures et de leur contenance en esters de cholestérol) : ce qui entraîne une diminution de la conversion des VLDL en LDL. Il augmenterait le catabolisme des LDL et le nombre de récepteurs des apoB/E. Le psyllium interférerait avec l'absorption des lipides et/ou la circulation entérohépatique des acides biliaires. Le psyllium augmente aussi l'excrétion des acides biliaires. De plus, il a été prouvé que les fibres solubles entraînent une altération des lipides hépatiques et microsomaux.

□ Etudes cliniques

En 1996, **DAVIDSON et ses collaborateurs** réalisèrent une étude randomisée, double-bras, croisée chez des enfants pour tester l'apport des céréales enrichies en psyllium dans le traitement de l'hypercholestérolémie (23). Le traitement de l'hypercholestérolémie chez l'enfant pose en effet un problème puisque seules les mesures diététiques et les résines chélatrices d'acides biliaires peuvent être utilisées. Une alternative aux résines biliaires pour diminuer le cholestérol pourrait être les fibres solubles dans l'eau.

25 enfants avec une hypercholestérolémie furent inclus dans cette étude. L'étude commença par 8 semaines de « stabilisation ». Les enfants furent séparés en 2 groupes. Le premier groupe reçut d'abord le placebo durant 6 semaines puis après 6 semaines de « wash-

out », il reçut le psyllium. Le deuxième groupe reçut d'abord le psyllium durant 6 semaines puis après la période « wash-out », le placebo.

Aucun changement ne fut noté pour le cholestérol total et le LDL-C avec le placebo. En revanche, des changements significatifs furent remarqués dans la phase « psyllium ». **Pendant la phase « psyllium », le cholestérol est passé de 6,02 +/- 1,29 mmol/L à 5,70 +/- 1,08 mmol/L après 6 semaines.** La diminution du cholestérol s'explique surtout par la **diminution du LDL-C**. Le psyllium entraîne une réduction modeste de 7 % du LDL-C par rapport au placebo. Aucun changement n'est noté pour les HDL ou les triglycérides.

Le psyllium est bien toléré (un seul enfant s'est plaint de troubles gastro-intestinaux).

Le psyllium est donc un **adjuvant potentiel au traitement de l'hypercholestérolémie en pédiatrie**. Le psyllium peut être facilement incorporé à la nourriture (dans les pains, les céréales, les pâtes, les snacks). Il faut tout de même rester prudent chez les enfants sujets aux allergies car des cas de réactions allergiques ont été rapportés.

En 1997, deux études randomisées et croisées ont été réalisées par **JENKINS et ses collaborateurs** pour déterminer si l'effet du psyllium est modifié par les acides gras monoinsaturés (37).

Dans la première étude, le psyllium est comparé au son de blé (contrôle). Le régime de base est composé d'environ 6 % d'énergie à base d'acides gras monoinsaturés (ils représentent 20 % des graisses totales). La deuxième étude est similaire, seul le régime de base est modifié, il est composé d'environ 12 % d'énergie à base d'acides monoinsaturés (29 % des graisses totales).

Dans les deux études, le **psyllium diminue le cholestérol total, le LDL-C, l'HDL-C et l'apoB** comparativement au son de blé. La diminution du LDL-C est de 12,3 +/- 1,5 % avec 6 % d'acides gras monoinsaturés et de 15,3 +/- 2,4 % avec 12 % d'acides gras monoinsaturés. En augmentant la quantité d'acides gras monoinsaturés consommée, on ne freine pas toujours la diminution de l'HDL observée avec les fibres solubles. La consommation de psyllium et d'acides gras monoinsaturés est inversement reliée au changement de pourcentage du ratio LDL/HDL. **L'excrétion des acides biliaires semblent être plus hautes avec le psyllium qu'avec la diète contrôle.**

Le psyllium diminue donc le LDL et l'HDL-C tout comme la consommation d'acides gras insaturés. Cependant, il semble qu'il y ait certains **avantages à combiner les fibres solubles et les acides gras monoinsaturés.**

En 1997, **OLSON et son équipe** ont réalisé une métaanalyse pour étudier l'effet de la consommation de produits céréaliers enrichis en psyllium sur le cholestérol total, le LDL-C et l'HDL-C (49).

Cette métaanalyse regroupait 8 études publiées et 4 études non publiées (études randomisées, contrôlées, croisées ou parallèles) soit un total de 404 adultes avec une hypercholestérolémie modérée qui consommaient un régime pauvre en graisses. Les femmes sont divisées en deux groupes pour étudier l'effet de la ménopause sur les lipides sanguins. La quantité de fibres solubles dans les céréales de psyllium va de 3 à 12 g/j.

Le psyllium diminue le cholestérol total et le LDL-C mais le HDL-C n'est pas affecté. Incorporer du psyllium à un régime pauvre en graisses entraîne une diminution du cholestérol total de 5 % et une diminution du LDL-C de 5 à 8 % sans changements de l'HDL-C. Ajouter du psyllium à un régime avec 30-40 % de l'énergie totale fournie par des graisses entraîne des résultats variables : diminution du cholestérol total et du LDL-C de 6 à 15-20 %. L'HDL-C n'est pas affecté par l'ajout de psyllium à un régime pauvre en graisses. **Le sexe, l'âge ou la ménopause n'influent pas sur l'effet du psyllium sur les lipides sanguins.**

La consommation de céréales enrichies en psyllium associée à un régime pauvre en graisses améliore le profil lipidique des adultes hypercholestérolémiques. De plus, ajouter une céréale à un régime augmente systématiquement le taux de vitamines et de minéraux et diminue le taux de graisses et de cholestérol. De plus, la consommation de fibres est inversement reliée à l'infarctus du myocarde chez l'Homme et les fibres sont associées à un risque plus faible de maladies cardiovasculaires. Incorporer une céréale enrichie en psyllium au régime est un moyen simple et peu coûteux d'augmenter la prise de fibres tout en diminuant les concentrations en cholestérol.

En 1998, **ROMERO et son équipe** ont réalisé une étude randomisée qui a consisté en l'administration de « cookies » enrichis en psyllium ou en son d'avoine à des hommes au cholestérol normal ou élevé (52).

Deux profils d'hommes ont été recrutés : d'un côté les hommes avec un cholestérol inférieur à 200 mg/dL et de l'autre les hommes hypercholestérolémiques avec un cholestérol supérieur à 220 mg/dL. Les fibres sont donc administrées avec des cookies (100 g) qui contiennent soit 1,3 g, soit 2,6 g/j de fibres solubles. 3 groupes d'étude ont été constitués : un groupe contrôle, un groupe « psyllium » et un groupe « son d'avoine ». L'étude a été poursuivie 8 semaines. On conseille aux patients de diminuer leur consommation des aliments qui augmentent le cholestérol.

Le régime de fond étant libre dans cette étude, il a été constaté que les hommes se tournaient surtout vers une alimentation considérée comme hypercholestérolémique. Le **cholestérol total diminue de 33,5 à 45,5 mg/dL chez les sujets qui consomment du psyllium ou du son d'avoine**. Le LDL-C diminue de 22,6 % avec le psyllium et de 26 % avec le son d'avoine. **Aucun effet n'a été constaté sur le HDL-C et sur les triglycérides**. Le ratio LDL/HDL diminue après 8 semaines avec le psyllium ou le son d'avoine.

On peut donc en conclure que le psyllium et le son d'avoine sont efficaces dans la diminution du LDL-C chez les personnes au cholestérol normal et les personnes hypercholestérolémiques.

En 1998, **DAVIDSON et ses collaborateurs** étudièrent les effets à plus long terme de la consommation d'aliments contenant de l'enveloppe de la graine de psyllium sur les lipides sanguins chez des sujets avec une hypercholestérolémie (24) à l'aide d'une étude randomisée, contrôlée en double aveugle.

Pour cela, on administra 0, 3,4 g, 6,8 g ou 10,2 g de psyllium par jour à 279 individus hypercholestérolémiques pendant 24 semaines. Les sujets choisis pour cette étude avaient leur LDL-C compris entre 3,36 et 5,68 mmol/L. Leurs triglycérides devaient être inférieurs à 3,92 mmol/L.

Avec 10,2 g de psyllium par jour, les individus ont un LDL-C 5,3 % plus faible que dans le groupe contrôle à la semaine 24 (cf tableau 12). Avec la haute dose de psyllium, le cholestérol total est de 2 à 4 % plus faible durant les 24 semaines de traitement (cf tableau 11).

Tableau 11 : Concentrations sanguines en cholestérol total par groupe et semaine d'étude (d'après (24) en biblio)

| Treatment group ² | Baseline ¹ | Week 4 | Week 8 | Week 12 | Week 16 | Week 20 | Week 24 |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | <i>mmol/L (mg/dL)</i> | | | | | | |
| Control (n = 58) | 6.15 ± 0.09 (238.0 ± 3.3) | 6.10 ± 0.09 (236.0 ± 3.7) | 6.15 ± 0.09 (238.0 ± 3.8) | 6.19 ± 0.11 (239.4 ± 3.9) | 6.22 ± 0.11 (241.0 ± 3.9) | 6.28 ± 0.11 (243.1 ± 3.9) | 6.27 ± 0.11 (242.8 ± 3.9) |
| Low-dose PSII (n = 56) | 6.15 ± 0.08 (237.9 ± 3.2) | 6.02 ± 0.09 (233.1 ± 3.7) | 5.97 ± 0.09 (231.0 ± 3.8) | 6.15 ± 0.11 (238.0 ± 3.9) | 6.09 ± 0.10 (235.5 ± 4.0) | 6.22 ± 0.11 (240.7 ± 3.9) | 6.15 ± 0.11 (238.1 ± 3.9) |
| Medium-dose PSII (n = 40) | 6.29 ± 0.10 (243.6 ± 3.9) | 6.15 ± 0.12 (238.1 ± 4.3) | 6.22 ± 0.12 (240.7 ± 4.6) | 6.22 ± 0.12 (240.8 ± 4.7) | 6.26 ± 0.12 (242.1 ± 4.7) | 6.36 ± 0.12 (246.3 ± 4.6) | 6.27 ± 0.12 (242.7 ± 4.7) |
| High-dose PSII (n = 42) | 6.19 ± 0.10 (239.7 ± 3.9) | 5.98 ± 0.11 (231.4 ± 4.4) | 6.02 ± 0.12 (233.1 ± 4.5) | 6.11 ± 0.12 (236.5 ± 4.6) | 6.05 ± 0.12 (234.2 ± 4.7) | 6.07 ± 0.12 (235.1 ± 4.7) | 6.14 ± 0.12 (237.8 ± 4.6) |

¹ Least-squares \bar{x} ± SEM. PSII, psyllium seed husk.

² Treatment ($P = 0.05$) and time ($P = 0.001$) main effects were significant. There was no significant treatment-time interaction ($P = 0.93$). Tukey-Kramer pairwise comparisons for treatment group (marginals) showed a significant difference in response between the control and high-dose PSII groups ($P = 0.02$).

³ Baseline values were generated from ANOVA models containing terms for treatment, sex, and treatment-sex interaction. Treatment values were generated from repeated-measures ANOVA models containing terms for treatment, sex, treatment-sex interaction, time, treatment-time interaction and age. There was no significant treatment main effect ($P = 0.66$) or treatment-sex interaction ($P = 0.79$) at baseline.

Tableau 12 : Concentrations sanguines en LDL-cholestérol par groupe et semaine d'étude (d'après (24) en biblio)

| Treatment group ¹ | Baseline ¹ | Week 4 | Week 8 | Week 12 | Week 16 | Week 20 | Week 24 |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| <i>mmol/L (mg/dL)</i> | | | | | | | |
| Control (n = 58) | 4.23 ± 0.07 (165.1 ± 2.8) | 4.20 ± 0.08 (162.6 ± 3.0) | 4.25 ± 0.08 (164.6 ± 3.2) | 4.29 ± 0.09 (166.0 ± 3.4) | 4.31 ± 0.08 (166.8 ± 3.3) | 4.34 ± 0.08 (168.0 ± 3.4) | 4.39 ± 0.08 (170.0 ± 3.4) |
| Low-dose PSH (n = 56) | 4.22 ± 0.07 (163.5 ± 2.7) | 4.09 ± 0.08 (158.2 ± 3.0) | 4.05 ± 0.08 (156.9 ± 3.2) | 4.18 ± 0.09 (161.7 ± 3.4) | 4.11 ± 0.08 (159.0 ± 3.4) | 4.24 ± 0.08 (164.0 ± 3.4) | 4.17 ± 0.08 (161.5 ± 3.4) |
| Medium-dose PSH (n = 40) | 4.30 ± 0.09 (166.3 ± 3.3) | 4.21 ± 0.09 (162.9 ± 3.6) | 4.28 ± 0.09 (165.7 ± 3.8) | 4.22 ± 0.11 (163.5 ± 4.1) | 4.32 ± 0.10 (167.0 ± 4.0) | 4.33 ± 0.10 (167.7 ± 4.0) | 4.25 ± 0.10 (164.3 ± 4.0) |
| High-dose PSH (n = 42) | 4.25 ± 0.09 (164.3 ± 3.3) | 4.06 ± 0.09 (157.3 ± 3.5) | 4.10 ± 0.09 (158.6 ± 3.8) | 4.16 ± 0.10 (161.1 ± 4.0) | 4.11 ± 0.10 (159.0 ± 4.0) | 4.11 ± 0.10 (159.0 ± 4.0) | 4.17 ± 0.10 (161.4 ± 4.0) |

¹ Least-squares $\bar{x} \pm$ SEM, PSH, psyllium seed husk.

² Treatment ($P = 0.04$) and time ($P = 0.001$) main effects were significant. There was no significant treatment-time interaction ($P = 0.57$). Tukey-Kramer pairwise comparisons for treatment group (marginals) showed a significant difference in response between the control and high-dose PSH groups ($P = 0.03$).

³ Baseline values were generated from ANOVA models containing terms for treatment, sex, and treatment-sex interaction. Treatment values were generated from repeated-measures ANOVA models containing terms for treatment, sex, treatment-sex, time, treatment-time interaction, and age. There was no significant treatment main effect ($P = 0.93$) or treatment-sex interaction ($P = 0.99$) at baseline.

Le cholestérol total et le LDL-C des sujets « faible dose » et « dose moyenne » sont généralement entre les valeurs des contrôles et des « hautes doses ». Ce qui suggérerait un **effet-dose réponse**. Il n'y a pas de différences significatives pour le HDL-C (cf tableau 13) ou les triglycérides (cf tableau 14).

Tableau 13 : Concentrations sanguines en HDL-cholestérol par groupe et semaine d'étude (d'après (24) en biblio)

| Treatment group ¹ | Baseline ¹ | Week 4 | Week 8 | Week 12 | Week 16 | Week 20 | Week 24 |
|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| <i>mmol/L (mg/dL)</i> | | | | | | | |
| Control (n = 58) | 1.27 ± 0.04 (49.0 ± 1.5) | 1.24 ± 0.04 (47.8 ± 1.6) | 1.24 ± 0.04 (47.8 ± 1.5) | 1.24 ± 0.04 (48.1 ± 1.5) | 1.26 ± 0.04 (48.9 ± 1.5) | 1.28 ± 0.04 (49.7 ± 1.6) | 1.44 ± 0.04 (48.7 ± 1.5) |
| Low-dose PSH (n = 56) | 1.26 ± 0.04 (48.6 ± 1.5) | 1.22 ± 0.04 (47.3 ± 1.6) | 1.21 ± 0.04 (46.8 ± 1.5) | 1.25 ± 0.04 (48.4 ± 1.5) | 1.25 ± 0.04 (48.3 ± 1.5) | 1.25 ± 0.04 (48.4 ± 1.6) | 1.25 ± 0.04 (48.5 ± 1.5) |
| Medium-dose PSH (n = 40) | 1.29 ± 0.05 (49.9 ± 1.8) | 1.22 ± 0.05 (47.3 ± 1.9) | 1.23 ± 0.04 (47.7 ± 1.8) | 1.25 ± 0.04 (48.4 ± 1.8) | 1.28 ± 0.04 (49.6 ± 1.8) | 1.26 ± 0.05 (48.6 ± 1.9) | 1.22 ± 0.04 (47.3 ± 1.8) |
| High-dose PSH (n = 42) | 1.25 ± 0.05 (48.5 ± 1.8) | 1.24 ± 0.05 (48.1 ± 1.9) | 1.26 ± 0.04 (48.6 ± 1.8) | 1.25 ± 0.04 (48.2 ± 1.8) | 1.26 ± 0.04 (48.7 ± 1.8) | 1.28 ± 0.05 (49.4 ± 1.9) | 1.29 ± 0.04 (49.8 ± 1.8) |

¹ Least-squares $\bar{x} \pm$ SEM, PSH, psyllium seed husk.

² The treatment main effect was not significant ($P = 0.29$); the time main effect was significant ($P = 0.001$). There was no significant treatment-time interaction ($P = 0.82$).

³ Baseline values were generated from ANOVA models containing terms for treatment, sex, and treatment-sex interaction. Treatment values were generated from repeated-measures ANOVA models containing terms for treatment, sex, treatment-sex interaction, time, treatment-time interaction, and age. There was no significant treatment main effect ($P = 0.95$) or treatment-sex interaction ($P = 0.59$) at baseline.

Tableau 14 : Concentrations sanguines en triglycérides par groupe et semaine d'étude (d'après (24) en biblio)

| Treatment group ¹ | Baseline ² | Week 4 | Week 8 | Week 12 | Week 16 | Week 20 | Week 24 |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | <i>mmol/L (mg/dL)</i> | | | | | | |
| Control (n = 58) | 1.33 ± 0.08 (118.8 ± 7.2) | 1.43 ± 0.10 (127.8 ± 8.1) | 1.44 ± 0.10 (128.3 ± 8.9) | 1.42 ± 0.10 (126.7 ± 8.5) | 1.42 ± 0.10 (126.3 ± 9.3) | 1.42 ± 0.12 (127.1 ± 10.7) | 1.36 ± 0.11 (121.1 ± 10.1) |
| Low-dose PSH (n = 56) | 1.44 ± 0.08 (128.8 ± 7.2) | 1.54 ± 0.10 (137.2 ± 8.2) | 1.53 ± 0.10 (136.5 ± 9.0) | 1.55 ± 0.10 (138.1 ± 8.6) | 1.58 ± 0.11 (141.2 ± 9.5) | 1.60 ± 0.12 (142.9 ± 10.8) | 1.63 ± 0.11 (145.9 ± 10.2) |
| Medium-dose PSH (n = 40) | 1.53 ± 0.10 (136.5 ± 8.7) | 1.64 ± 0.10 (145.9 ± 9.8) | 1.53 ± 0.12 (136.3 ± 10.7) | 1.63 ± 0.11 (145.2 ± 10.2) | 1.62 ± 0.13 (137.2 ± 11.3) | 1.78 ± 0.14 (159.2 ± 12.7) | 1.73 ± 0.14 (154.8 ± 12.1) |
| High-dose PSH (n = 42) | 1.51 ± 0.10 (134.6 ± 8.6) | 1.45 ± 0.11 (129.4 ± 9.6) | 1.45 ± 0.11 (129.6 ± 10.5) | 1.52 ± 0.11 (135.7 ± 10.2) | 1.54 ± 0.13 (137.2 ± 11.2) | 1.51 ± 0.14 (135.2 ± 12.8) | 1.51 ± 0.13 (135.2 ± 11.9) |

¹ Least-squares \bar{x} + SEM. PSH, psyllium seed husk.

² The treatment main effect was not significant ($P = 0.11$); the time main effect was not significant ($P = 0.30$). There was no significant treatment-time interaction ($P = 0.82$).

³ Baseline values were generated from ANOVA models containing terms for treatment, sex, and treatment-sex interaction. Treatment values were generated from repeated-measures ANOVA models containing terms for treatment, sex, treatment-sex interaction, time, treatment-time interaction, and age. There was no significant treatment main effect ($P = 0.37$) or treatment-sex interaction ($P = 0.08$) at baseline.

Les réponses au niveau du LDL-C et du cholestérol total sont similaires entre les deux sexes pour le groupe contrôle et le groupe « haute dose de psyllium ». Pour les deux autres groupes, la réponse est meilleure chez les hommes. La tolérance est bonne. 6 sujets se sont plaints d'effets indésirables : 4 de troubles gastro-intestinaux, 1 d'une exacerbation du goût et 1 a souffert d'un syndrome de la Tourette qui s'est révélé sans lien avec le psyllium.

Les interventions diététiques sont généralement moins coûteuses pour l'intervention primaire des maladies cardiovasculaires. La consommation d'aliments contenant du psyllium en ajout avec un régime approprié entraîne un maintien des concentrations en LDL diminuées sans affecter les concentrations d'HDL et de triglycérides. **Le psyllium pourrait donc avoir des effets bénéfiques à long terme.**

En 1999, **BROWN et son équipe** réalisèrent une métaanalyse portant sur les effets hypocholestérolémifiants des fibres alimentaires : pectine, son d'avoine, gomme de guar et psyllium (14).

67 études contrôlées furent incluses dans cette métaanalyse : 25 portent sur le son d'avoine, 17 sur le psyllium, 7 sur la pectine et 18 sur la gomme de guar. Au total, elles comptaient 2990 sujets. La dose moyenne de fibres administrée était de 9,5 g/j pour une durée moyenne de 49 jours.

Les fibres solubles, administrées de 2 à 10 g/j sont associées avec de petites mais **significatives diminutions du cholestérol total et du LDL-C** (cf tableau 15). **Les triglycérides et le HDL-C ne sont pas influencés par les fibres solubles.** Il n'y a pas de linéarité significative dans la réponse pour les doses supérieures à 10 g/j pour le cholestérol

total et pour les doses supérieures à 8 g/j pour le LDL-C. **1 g de fibre soluble/j produit un changement de – 0,045 mmol/L pour le cholestérol total et de – 0,057 mmol/L pour le LDL-C.**

Tableau 15 : Diminutions attendues du cholestérol total et du LDL-C avec 1 g de fibres (d'après (14) en biblio)

| 1g de fibre | Diminution attendue du cholestérol total (mmol/L) | Diminution attendue du LDL-C (mmol/L) |
|---------------|---|---------------------------------------|
| Psyllium | - 0.028 | - 0.029 |
| Avoine | - 0.037 | - 0.032 |
| Pectine | - 0.070 | - 0.055 |
| Gomme de guar | - 0.026 | - 0.033 |

Des fibres solubles variées dans des quantités similaires diminuent le cholestérol total et le LDL-C. Cependant, augmenter les fibres solubles ne peut avoir qu'une petite contribution à la thérapeutique diététique pour diminuer le cholestérol.

En 2000, **ANDERSON et son équipe** réalisèrent une autre métaanalyse qui portait, elle, sur 8 études cliniques. Ils cherchèrent à mieux définir les effets hypolipémiants et la sécurité d'emploi du psyllium quand il est utilisé en complément d'un régime pauvre en graisses (suivi du régime) chez des hommes et des femmes hypercholestérolémiques (4).

8 études cliniques furent regroupées dans cette métaanalyse, soit 384 patients avec du psyllium et 272 avec de la cellulose (placebo). Les effets de 10,2 g de psyllium ajoutés à un régime pauvre en graisses pendant 8 semaines (au minimum) furent étudiés.

La consommation de 10,2 g de psyllium par jour diminue le cholestérol total de 4 %, le LDL-C de 7 % et le ratio apoB/apoA1 de 6 %. Il n'a pas d'effet sur l'HDL ou le triglycérides. On constate des différences entre les deux sexes. Le LDL-C diminue de 0,269 mol/L chez la femme et de 0,243 mmol/L chez l'homme. Plus l'âge du groupe est élevé, plus le ratio LDL/HDL et le ratio cholestérol total/HDL diminuent avec le traitement au psyllium. Peu d'effets indésirables sont rencontrés : 3,2 % (psyllium) et 2,6 % (placebo). Le plus souvent ce sont des symptômes digestifs : flatulences, douleurs abdominales, diarrhée, constipation, dyspepsie ou nausées ou des symptômes caractéristiques des infections du système respiratoire supérieur. Aucun décès n'a été rencontré durant l'étude.

En 2000 toujours, **ANDERSON et ses collaborateurs** évaluèrent l'efficacité à plus long terme des fibres de psyllium en complément d'un régime dans le traitement des personnes avec une hypercholestérolémie primaire (5), à l'aide d'une étude double bras, en parallèle.

Pour cela, ils réunirent 250 personnes hypercholestérolémiques de LDL-C compris entre 3,36 et 4,91 mmol/L. Ils leur administrèrent 5,1 g de psyllium ou de cellulose 2 fois par jour pendant 26 semaines. Le régime de base était constitué de 55 % de sucres, 15 % de protéines et de moins de 30 % de graisses (moins de 10 % d'acides gras saturés et moins de 300 mg de cholestérol/jour).

Les concentrations de cholestérol total et de LDL-C sont respectivement 4,7 et 6,7 % plus faibles dans le groupe « psyllium » après 24 à 26 semaines de traitement. Les effets indésirables rencontrés sont d'ordre gastro-intestinaux pour la plupart (flatulences, indigestion, nausées, brûlures d'estomac, diarrhée, constipation).

On peut donc en conclure que 5,1 g de psyllium 2 fois par jour produit une **diminution significative du cholestérol total et du LDL-C**. Dans cette étude, 5,1 g de psyllium deux fois par jour diminue de 5 % environ le cholestérol total et de 7 % le LDL-C. Puisque chaque diminution de 1 % du cholestérol total entraîne une diminution de 2 à 3 % du risque de maladies cardiovasculaires, **les changements induits par le psyllium peuvent réduire le risque de maladies cardiovasculaires de 10 à 15 %** (plus que le régime seul).

La plupart des études épidémiologiques suggèrent que les fibres alimentaires sont inversement reliées aux maladies cardiovasculaires. Par exemple, une consommation journalière de 3 g de fibres solubles/ j (par ex : 3 pommes) peut diminuer le cholestérol total d'environ 0,129 mmol/L soit 2 % de réduction ce qui entraîne une diminution de l'incidence des maladies cardiovasculaires d'environ 4 % (14). Le psyllium est donc un adjuvant efficace au régime et une alternative sûre, acceptable et efficace au traitement médicamenteux. On manque cependant encore de données sur les effets à long terme du psyllium sur l'hématologie, la chimie, les autres résultats biologiques, la coagulation, les vitamines ou le statut vitaminique.

Une étude de 4 mois a aussi été faite chez 12 patients hypercholestérolémiques : la diminution du cholestérol avec le psyllium s'est avérée importante (20 %) (6). Une autre étude a retrouvé une diminution significative du cholestérol total chez 176 personnes qui ont utilisé du psyllium pendant un an (6).

En 2002, **JENKINS et son équipe** évaluèrent l'efficacité du β -glucan et du psyllium dans la diminution des lipides sanguins, facteurs de risque des maladies cardiovasculaires (36).

Pour cela, ils utilisèrent le β -glucan à la dose de 0,75 g par ration et le psyllium à la dose de 1,78 g par ration, 4 fois par jour. 68 adultes hyperlipidémiques furent inclus dans l'étude (étude randomisée, croisée). Avant l'étude tous les sujets avaient un LDL-C supérieur à 4,1 mmol/L. On leur administra d'abord la diète-test (riche en fibres) puis un régime pauvre en graisses (25 %), pauvre en cholestérol (< 150 mg/j) pendant un mois. Les deux périodes sont séparées de 2 semaines de « wash-out ». La diète riche en fibres comprend 4 portions par jour de β -glucan ou de psyllium.

Le régime riche en fibres diminue le cholestérol total, les ratios cholestérol total/HDL, LDL/HDL et apoB/apoA1. En appliquant l'équation de Framingham, on retrouve une **diminution du risque cardiovasculaire de 4,2 +/- 1,4 %**. De plus, de petites diminutions de la pression sanguine sont retrouvées dans les deux régimes.

Bien que relativement modérée au niveau individuel, la réduction du risque cardiovasculaire est significative sur une population de base.

En 2003, **VEGA-LOPEZ et ses collaborateurs** étudièrent les effets du psyllium sur les lipides, l'HMG-CoA réductase, les récepteurs du LDL et de la lipoprotéine lipase ainsi que sur l'abondance de l'ARNm de l'HMG-CoA réductase mesurée dans les cellules mononucléaires isolées de ces sujets (66). Ils cherchèrent en particulier à voir si l'effet du psyllium est modulé par le statut sexuel ou hormonal.

68 volontaires (24 hommes, 23 femmes préménopausées et 21 femmes postménopausées) furent recrutés dans cette étude randomisée. Il leur fut administré 0 ou 15 g de psyllium/j pendant 30 jours, sous la forme de 100 g de cookies par jour pendant 30 jours suivies d'une période de 21 jours de « wash-out ».

La consommation de **psyllium augmente l'abondance de l'ARNm de l'HMG-CoA réductase** (8 % chez les hommes, 27 % chez les femmes préménopausées et 25 % chez les femmes postménopausées) alors qu'il n'y a **pas de changements significatifs dans l'abondance de l'ARNm des récepteurs des LDL**. L'abondance de l'ARNm de la lipoprotéine lipase est 24 % plus haute chez les hommes et 23 % plus faible chez les femmes postménopausées. Elle n'est pas modifiée chez les femmes préménopausées.

La diminution du LDL-C induite par le psyllium est reliée à des **changements dans l'expression des gènes de l'HMG-CoA réductase dans les monocytes** alors que **l'expression de la lipoprotéine lipase dans le système est affectée par le sexe et le statut hormonal**. Les effets du psyllium sur le métabolisme des triglycérides est modulé par le statut sexuel et hormonal (66). Chez les hommes, on retrouve une diminution de 17 % des triglycérides avec une diminution des concentrations d'apoCIII et d'apoE, apolipoprotéines impliquées dans la régulation de l'activité de la lipoprotéinelipase, alors que les femmes postménopausées ont des réponses opposées (augmentation de 16 % des triglycérides, augmentation de 12 % des apoCIII et de 9 % des apoE). Par contre, chez les femmes préménopausées, il n'y a pas de changements dans les triglycérides ou les apolipoprotéines après consommation de psyllium (53). L'apo CIII (majoritairement dans les VLDL) inhibe l'hydrolyse des triglycérides par la LPL (53). L'hydrolyse des triglycérides médiée par la LPL est aussi inhibée par l'apoE, probablement en interférant avec la liaison de l'apoCII (un activateur de la LPL) (539). La surexpression de l'apoB contribue à l'hypertriglycéridémie pas seulement parce qu'elle favorise la production de VLDL mais aussi parce qu'elle détériore l'hydrolyse des VLDL. Les effets du psyllium sur les triglycérides peuvent être attribués à l'influence du statut hormonal et sexuel sur l'activité de la LPL.

Dans cette étude, le psyllium n' « up-regule » pas les récepteurs des LDL. La réponse observée dans les cellules mononucléaires reflète plutôt les changements dans le compartiment intravasculaire.

Au vu des résultats de ces différentes études, il semble que le psyllium soit utilisable en pédiatrie et qu'il ait une action chez les personnes au cholestérol « normal » ou augmenté. Il entraîne une diminution du cholestérol total, du LDL-C et de l'apoB. Il n'a pas d'effet sur l'HDL-C et sur les triglycérides. Il aurait un effet possible à long terme et sur les maladies cardiovasculaires.

Mécanismes impliqués dans la diminution du cholestérol induite par le psyllium :

Plusieurs mécanismes ont été envisagés :

- Une **diminution de l'absorption du cholestérol** : Les études chez l'Animal et chez l'Homme ont conclu que le psyllium n'interfère pas avec l'absorption du cholestérol. Le psyllium affecte plutôt le flux entérohépatique des acides biliaires (63).

- Une **liaison du psyllium à des acides biliaires** : Il y a peut-être un effet de capture des acides biliaires et une interférence avec la formation des micelles d'où une absorption diminuée du cholestérol et des acides biliaires et une up-régulation des récepteurs des LDL associée à une augmentation de la clairance des LDL (14)(24).
- Des **effets sur les hormones ou d'autres paramètres**,
- Une **production d'acides gras volatils** (14)(27) : Il est possible que les **acides aliphatiques en C2 et C3** produits par la flore bactérienne du côlon **inhibent partiellement la synthèse hépatique du cholestérol** (16)(4)(5).

Les plus plausibles sont :

- **L'interruption de la circulation entérohépatique des acides biliaires** (27),
- **L'augmentation des acides biliaires fécaux** (la perte en acides biliaires affecte le métabolisme du cholestérol : diminution de l'absorption des lipides et augmentation de la conversion du cholestérol hépatique en acides biliaires pour maintenir l'homéostasie des acides biliaires) (4)(53). Le **mucilage augmenterait l'élimination fécale des acides biliaires et du cholestérol et diminuerait leur réabsorption intestinale** (16). Dans les études chez l'Homme, le **psyllium diminue l'absorption du cholestérol et augmente le turn-over fractionné de l'acide chenodesoxycholique et de l'acide cholique**. Le psyllium diminue le LDL-C en premier lieu par la **stimulation de la synthèse des acides biliaires**. (60). Des études chez l'Homme et l'Animal suggèrent que le mécanisme premier par lequel les fibres solubles diminuent le cholestérol est l'augmentation de synthèse des acides biliaires et de leur excrétion fécale d'où une augmentation de la synthèse hépatique du cholestérol (9). Les **fibres solubles** qui forment des gels visqueux dans le tractus digestif **semblent plus efficaces dans la diminution du LDL-C** que celles qui n'ont pas cette propriété..

D'autres sites d'action sont possibles comme la synthèse des VLDL (diminution de la production intestinale post-prandiale des chylomicrons donc de la production hépatique des VLDL ?), la conversion des VLDL en LDL et le métabolisme des VLDL dans les compartiments intravasculaires (27).

d) Utilisation du psyllium

On utilise la drogue en nature ou le mucilage extrait des graines. On absorbe les graines en **une ou deux cuillères à café avant le dîner** (31) et leur absorption est **suivie de l'ingestion d'un volume d'eau adéquat** (150 mL pour 5 g) (68). Le mucilage, quant à lui, ne doit pas être croqué et doit aussi être pris avec une quantité suffisante d'eau. Il est utilisé soit seul soit en association : sorbitol, citrate, huile de paraffine.

Indications

➤ **Constipation**

L'utilisation possible du psyllium dépend de la cause de la constipation. On ne peut pas l'utiliser dans le cas de constipation secondaire à une autre pathologie (6).

➤ **Incontinence fécale**

Car le psyllium retient l'eau (6).

➤ **Hémorroïdes**

Traitement a minima d'un mois (6)

➤ **Colites**

Dans le cas des colites ulcéraives, le psyllium s'est montré aussi efficace que la mésalamine car il augmente les taux d'acide butyrique.

Les graines de psyllium peuvent aussi être employées comme traitement adjuvant de la composante douloureuse des colites spasmodiques (16).

➤ **Diarrhée**

A 40 grammes environ, le psyllium se comporte comme un antidiarrhéique en épaississant fortement la consistance du bol fécal. Il ralentit ainsi le transit (68).

➤ **Contrôle de l'appétit :**

Les fibres avec une haute viscosité diminuent l'absorption des macronutriments ce qui conduit à une augmentation de la sensibilité à l'insuline et donc une augmentation de la satiété (consommation de moins d'énergie) (4)(14).

- **Hyperlipidémie**
- **Diabète associé à une hypercholestérolémie**

5,1 grammes de psyllium ont été administré deux fois par jour à 34 hommes diabétiques et hypercholestérolémiques : le LDL-C est diminué de 1 % et le cholestérol total de 8,9 % (6).

Les mucilages à base de psyllium diminuent également la pathogénécité des bactéries intestinales ainsi que l'absorption de certains médicaments (digitaliques, dérivés coumariniques, éléments minéraux, vitamines...) (68).

Ils peuvent également être incorporés à certains milieux pour microorganismes (68).

Leur usage en cosmétologie est aussi répandu (68).

Interactions avec les autres médicaments

On ne retrouve pas de changements dans les concentrations plasmatiques des médicaments associés au psyllium.

Le psyllium augmente un peu l'absorption de l'éthynylestradiol chez des lapins femelles (6).

Posologie

5-30 g de graines/j en plusieurs fois. On peut aller jusqu'à 40 g (19).

Commencer avec une dose plus faible et augmenter progressivement.

Formes utilisées (68)

- **Infusion** : comme laxatif → laisser en contact environ 10 grammes de drogue dans environ 100 mL d'eau. Absorber ce mélange matin et soir avant de boire au moins 200 mL de liquide
- **Tisanes** : ∅

Spécialités

- psyllium seul : **Psyllium Langlebert**
- psyllium en association avec des molécules isolées : **Parapsyllium, Psyllia, Transilane**

Ce sont des spécialités surtout utilisées aux Etats-Unis.

Notes dans les Cahiers de l'Agence 1998

Usage interne : « traditionnellement utilisé comme traitement adjuvant de la composante douloureuse des troubles fonctionnels digestifs/ Traitement symptomatique de la constipation »

4) Toxicité du psyllium

a) Effets indésirables rencontrés lors de l'utilisation du psyllium

L'ispaghul et le psyllium n'entraînent pas d'effets indésirables majeurs. Une sensation de **ballonnement** est parfois rencontrée.

Des sujets ont rapporté de **l'inconfort gastro-intestinal** et des **nausées** à la première consommation de ce type de produit (49).

La consommation de psyllium n'entraîne pas de changements dans les niveaux sanguins des vitamines et minéraux (6).

Leur toxicité est négligeable : quelques **rare cas de réactions allergiques** induites par l'ingestion de graines ou par la poussière de psyllium ont été signalés. Des manifestations asthmatiques ont été trouvées avec des préparations incluant des laxatifs à base de psyllium (13).

Dans le Traité des simples (1), il est dit que son usage abusif peut entraîner des troubles, de la dyspnée, une dépression des forces, de la constipation, des nausées et même parfois la mort ? Le « remède » serait du miel dans de l'eau chaude avec un peu de décoction d'aneth.

b) Contre-indications

Toutes les préparations à base de plantain sont **contre-indiquées en cas d'affections sténosantes du pylore** (notamment occlusion intestinale (68)). La prudence est de rigueur en cas de mégacôlon par altération de la motricité colique.

Il ne faut pas administrer ces produits à une personne alitée pour éviter la stagnation du produit dans l'œsophage (16).

Il est préférable d'espacer la prise de psyllium de celle d'autres médicaments (interaction possible au niveau de l'absorption) (16).

Chez l'enfant de 6 à 12 ans, la posologie est à réduire de moitié (68).

c) Toxicologie

Un cas d'anaphylaxie fatale a tout de même été rapporté chez une femme âgée de 42 ans (39). Cette femme avait connue des problèmes d'asthme dans l'enfance. Infirmière, elle était fréquemment exposée au psyllium en préparant des préparations laxatives aux patients. En août 2000, elle est hospitalisée pour arrêt respiratoire. Elle a ingéré un produit appelé « Clean start » à base de psyllium. Malgré l'intubation, l'administration d'épinéphrine, de diphenhydramine et de méthylprednisolone, elle est décédée. A l'autopsie, un taux élevé de tryptase a été retrouvé. Il s'agit donc d'un cas d'occlusion des voies aériennes supérieures avec un œdème sévère laryngé et épiglottique. On retrouve également une dégranulation focale des cellules mastocytaires au niveau de la muqueuse laryngée, un haut taux d'anticorps IgE. Un test a été réalisé avec les anticorps IgE sur 22 allergènes possibles. La seule réponse positive retrouvée le fut avec le psyllium. Les médecins ont donc conclu que la cause de la mort était une **anaphylaxie médiée par les IgE secondairement à une sensibilisation au psyllium chez un individu hautement atopique**.

Suite à ce cas, des recherches dans la littérature ont été entreprises pour retrouver d'éventuels cas similaires. Tous les articles entre 1966 et 2002 sur ce sujet référencés dans MEDLINE ont été consultés (570 études dont 45 ont été retenues).

Il en ressort que **l'hypersensibilité au psyllium** est bien décrite chez les **personnels de santé et les employés des firmes pharmaceutiques** qui manipulent les produits dérivés du psyllium. Les symptômes retrouvés vont des « petits » problèmes du système respiratoire supérieur (rhinites, conjonctivites...) à l'anaphylaxie par ingestion. Le composant allergène dans les produits du psyllium semblent être les dérivés de composants contaminant l'endosperme et l'embryon de la graine plutôt que l'enveloppe elle-même. L'épitope allergène n'est pas connu. On retrouve une **nette relation entre atopie et allergie au psyllium**. L'allergie au psyllium ingérée semble être acquise par l'inhalation de psyllium dans l'air.

5) Conclusion

Le psyllium est encore peu connu pour ses propriétés hypocholestérolémiantes mais plutôt pour les propriétés qu'il a sur le transit intestinal.

La drogue du psyllium est donc la graine qui contient un gel non fermenté (émollient) qui augmente l'humidité des selles et favorise l'excrétion fécale des acides biliaires. La fraction active est la fraction arabinoxylane.

Le psyllium est surtout employé comme laxatif ayant un effet de lest. Il diminuerait aussi l'hyperglycémie post-prandiale. Il posséderait une action contre la cancer colo-rectal et atténuerait l'hypertension artérielle accélérée par le sel.

L'éventuel pouvoir hypocholestérolémiant du psyllium a fait l'objet de nombreuses études chez le rat, l'hamster et le cobaye. Chez l'animal, le psyllium diminue l'absorption intestinale des acides biliaires et augmente leur excrétion fécale. Il interrompt donc la circulation entérohépatique des acides biliaires. Il augmente également la conversion du cholestérol endogène et exogène en acides biliaires. Il stimule l'activité de la cholestérol-7- α -hydroxylase. Il augmente le nombre de récepteurs de LDL et diminue donc le cholestérol sanguin. Il diminue aussi le cholestérol et les lipides totaux dans le foie. Le psyllium entraîne également une modification au niveau des particules de LDL : particules plus petites et avec moins de cholestérol. Cela provient du fait qu'il diminue l'activité de la LCAT et de la protéine de transfert des esters de cholestérol.

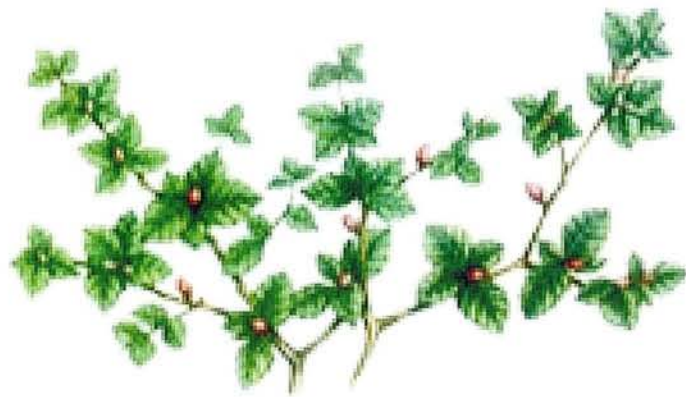
Des études cliniques viennent appuyer ces théories. L'étude de DAVIDSON chez des enfants hypercholestérolémiques a retrouvé des résultats positifs sur le cholestérol total et les LDL mais l'échantillon est trop faible pour que l'étude soit réellement concluante. JENKINS qui a réalisé une étude avec un régime contrôlé a retrouvé des résultats intéressants sur le cholestérol total, le LDL-C et les apoB, mais négatifs sur les HDL. Il a constaté une augmentation de l'excrétion des acides biliaires. La métaanalyse d'OLSON est très intéressante puisqu'elle repose à la fois sur des études publiées et des études non publiées, ce qui élimine un des biais souvent rencontré dans les métaanalyses. De plus, elle ne comprend que des études avec régime contrôlé et des patients avec une hypercholestérolémie modérée. Les résultats sont positifs sur le cholestérol total et le LDL-C. Il n'y a pas d'effet relatif au sexe, à l'âge ou à la ménopause. ROMERO a choisit de donner des conseils de régime alimentaire aux patients (hypercholestérolémiques et normocholestérolémiques) qui ont suivi son étude. Il retrouve une diminution du cholestérol total et du LDL-C au bout des 8 semaines

d'étude. La deuxième étude de DAVIDSON est concluante puisqu'il obtient une diminution du cholestérol total et des LDL. De plus, son étude a le mérite d'être réalisée sur un nombre acceptable de patients et sur une période assez longue. BROWN a réalisé une « grosse » métaanalyse (67 études et 2990 sujets !!!), les résultats sont globalement modestes mais positifs sur le cholestérol total et le LDL-C. La métaanalyse d'ANDERSON portant sur moins d'études comporte des études réalisées chez des hommes et femmes hypercholestérolémiques suivant un régime pauvre en graisses. Il retrouve une diminution du cholestérol total, des LDL et du ratio apoB/apoA1. Il réalisa une étude avec des sujets hypercholestérolémiques (échantillon important) pendant une période assez longue (26 semaines), ses résultats furent aussi encourageants. Dans son étude, il retrouva une diminution possible des maladies cardiovasculaires de 10 à 15 % compte-tenu de la diminution du cholestérol total. JENKINS obtient des résultats plus modérés dans son étude : une diminution du risque cardiovasculaire de 4,2 +/- 1,4 % mais l'échantillon est faible. VEGA-LOPEZ trouva que les effets du psyllium sur le métabolisme des triglycérides est modulé par le statut sexuel et hormonal (effet sur la lipoprotéine-lipase).

Les mécanismes de l'action hypocholestérolémiante du psyllium ne sont pas encore certains mais il semblerait qu'il n'est pas d'action sur l'absorption du cholestérol. Le mécanisme le plus plausible serait une interruption du cycle entérohépatique des acides biliaires. Il augmenterait les acides biliaires fécaux et la conversion du cholestérol hépatique en acides biliaires.

Ces études sont donc globalement en faveur d'un effet hypocholestérolémiant du psyllium. Cet aspect de son potentiel thérapeutique mériterait d'être approfondi en vue d'une éventuelle application. Etant donné le peu d'effets indésirables de cette plante, elle pourrait parfaitement être utilisée chez des patients qui montrent une élévation modeste du cholestérol, en première intention. Nous n'avons pas trouvé d'études comparant traitement par le psyllium et traitement médicamenteux. C'est regrettable parce qu'il s'agit d'un point intéressant à préciser. Avec les connaissances acquises dans ce travail, il ne nous semble pas encore possible de proposer le psyllium lors d'hypocholestérolémies graves.

LE GUGGUL



1) Etude botanique

a) Classification

Le guggul ou *Commiphora mukul* (appelé aussi *Commiphora wightii*) est une plante de la famille des **Burseraceae** (16). Il appartient à l'ordre des **Térébinthales**.

b) Distribution géographique

C'est une plante des **régions désertiques de l'Inde** (16), plus précisément des zones arides du nord-ouest de l'Inde (plaines très sèches de Rajasthan, plateaux desséchés de Kathiawar dans le Gujarat) ainsi que des **régions arides du Pakistan** (Baluchistan) et du **Bangladesh** jusqu'en Arabie (19).

c) Description botanique

Le guggul est un **arbrisseau buissonnant** à branches épineuses, à écorce cendrée se détachant en fins rouleaux. Il peut atteindre 2 à 3 m de haut (cf figure 21).

Les feuilles sont 1, 3-foliolées. Elles comportent **des tissus excréteurs à huile et résine**.

Les fleurs sont 4, 5-mères serrées en panicules à l'extrémité des tiges, à calice velu et glanduleux et à corolle rouge brunâtre.

Les fruits sont des **drupes ovoïdes**, rouges à maturité (16).



Figure 21 : Le guggul : plante entière (d'après (71) en biblio)

d) La drogue

La drogue est la **gommo-oléorésine** secrétée par cette plante (16) (cf figure 22). Elle est employée dans la **médecine ayurvédique** (16).

Un arbre mature en bonne santé produit de **250 à 500 g (poids sec) de gomme résine en une saison**. En hiver, il peut produire jusqu'à 700-900 g de résine par arbre (19). La gomme-résine est récoltée à intervalles réguliers (de novembre à janvier et même jusqu'à mai-juin) puis séchée. Le gemmage se fait sur des plantes de plus de 5 ans d'âge. Une incision est pratiquée sur l'écorce et le fluide jaune pâle aromatique est recueilli au niveau de cette incision (la résine est élaborée au niveau des canaux résinifères schizogènes répartis dans tout le parenchyme cortical de l'écorce des branches). Le liquide va durcir lentement pour former la gomme-résine de guggul de couleur jaune-brun ou rouge-brun (saveur amère et odeur balsamique).

La drogue sèche de bonne qualité se présente sous forme de fragments vermicellés translucides, jaune pâle ou verdâtres, de saveur aromatique et amère, d'odeur balsamique (16).



Figure 22 : Photographie de la gomme-résine de guggul (d'après (71) en biblio)

Les principales falsifications sont les gommes d'*Albizia lebeck (L.) Benth*, *Acacia senegal (L.) Willdenow*, *Acacia arabica L.*, *Boswellia serratia L.*, *Moringa oleifera (Lamarck)*...

La drogue brute de *Commiphora wightii*, émulsionnable dans l'eau, peut être caractérisée par addition successive, sur une cassure fraîche, d'acide acétique puis d'acide nitrique : cela donne une coloration brun-doré caractéristique.

2) Etude chimique

a) L'huile essentielle

Elle est obtenue par **hydrodistillation de la résine**. On retrouve principalement 19 composés avec notamment du **dimyrcène** (11 %), **myrcène** (6,4 %), **polymyrcène** et

caryophyllène. L'huile essentielle a des propriétés antibactériennes, antifongiques et surtout antihelminthiques (contre *Taenia solium*, *Bunostomum trigonocephalum*, *Oesophagostomum columbianum*...) (58).

b) La gomme-résine

Des recherches ont été entreprises en Inde pour isoler et caractériser les composés de la gomme-résine responsables de l'activité hypolipémiante et hypocholestérolémiante.

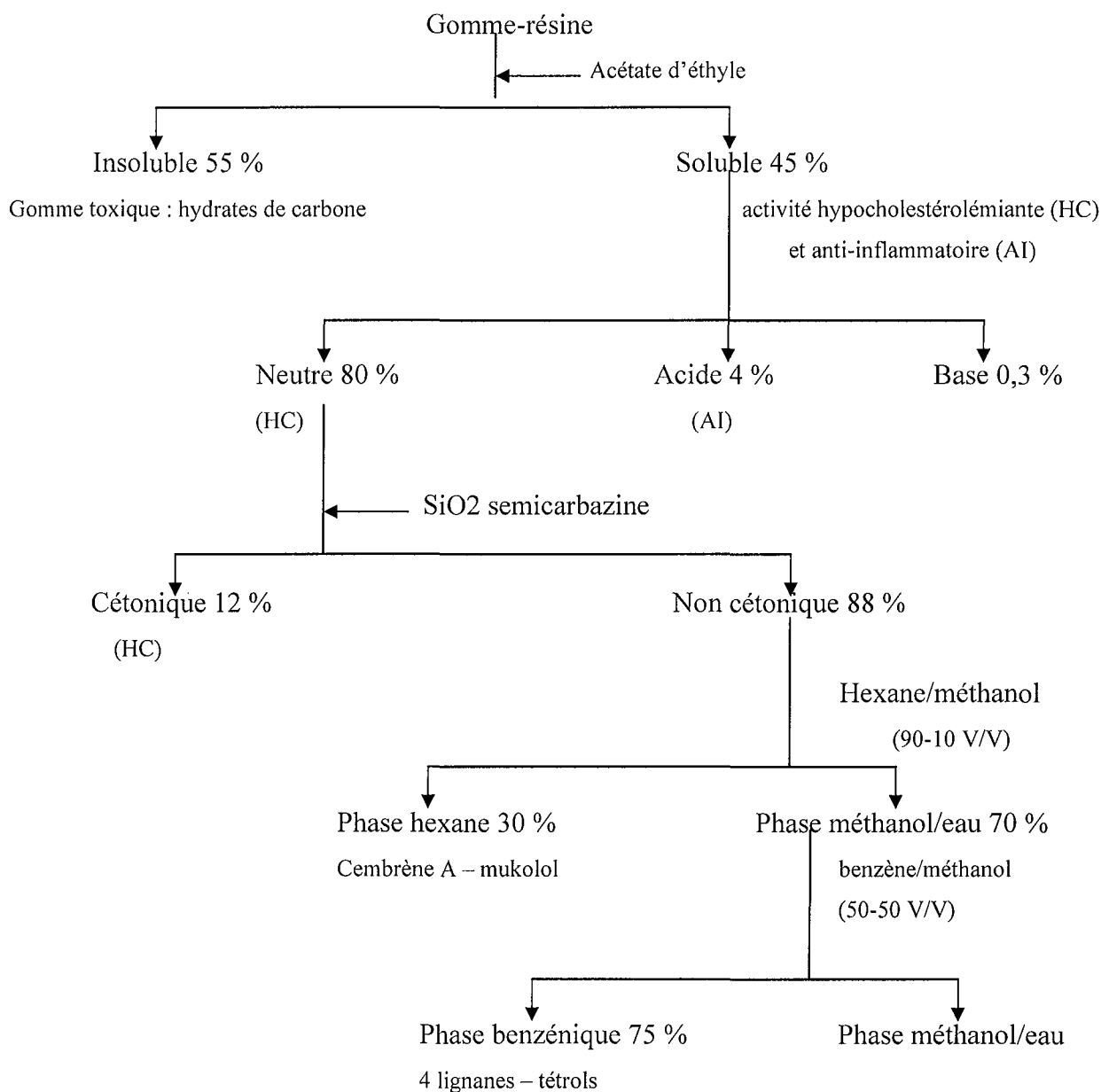


Figure 23 : Schéma de séparation des différentes fractions de la drogue (d'après (58) en biblio)

La séparation des différentes fractions de la drogue est représentée figure 23.

On fait agir l'**acétate d'éthyle** sur la gomme résine. On obtient 2 parties :

- une partie soluble dans l'acétate d'éthyle : c'est la **résine**. Elle possède des propriétés hypolipémiantes et antiinflammatoires.

- une partie insoluble dans l'acétate d'éthyle. Il s'agit des **hydrates de carbone** de la gomme. Ce sont des polysaccharides acides, hautement ramifiés, avec de L-arabinose, du fucose, du D-galactose et de l'éther méthylique en C-4 de l'acide D-glucuronique (16)(19).

Attention : la gomme est toxique !

La partie soluble dans l'acétate d'éthyle peut être divisée en trois fractions :

- la **fraction basique**
- la **fraction acide** : activité antiinflammatoire
- la **fraction neutre** : activité hypolipémiante (19)

La fraction neutre contient de nombreuses cétones. On peut la séparer en deux fractions par **chromatographie sur gel de silice** :

- la **fraction cétonique** : elle présente une forte activité hypolipémiante
- la **fraction non cétonique** : elle est sans activité hypolipémiante importante. Elle possède une activité synergique sur l'activité pharmacologique de la fraction cétonique.

La fraction non cétonique peut être traitée par un **mélange hexane/méthanol** (90-10 v/v) :

- La phase **hexane** comprend deux **diterpénoïdes macrocycliques** : le **cembrène A** et le **mukolol**
- La phase **méthanol** peut être soumise à l'action d'un mélange **benzène/méthanol** (50-50 v/v).

La phase benzénique comprend alors :

. **4 lignanes diarylfuranofuraniques** (16) (**sésamine** et composés apparentés) de structure comparable aux phytosphingosines, présents dans les constituants de biomembranes spécialisées (cérébrosides et gangliosides)

. **Solide cireux : mélange d'esters**. Il s'agit de longues chaînes de carbures saturés en C18, C19, C20 polyhydroxylés (les **guggultétrols**) et d'acide férulique : c'est la première fois qu'on retrouve une telle structure dans la nature (16) (19).

La fraction volatile de l'oléo-résine est principalement composée de **monoterpènes** (myrcène).

L'activité biologique sur les lipides est liée à la fraction résine extractible par l'acétate d'éthyle : le **guggulipide**.

On effectue un fractionnement des constituants neutres du guggulipide. On constate l'**absence de triterpènes** (ce n'est pas le cas chez *Commiphora glandulosa*) mais la présence de **diterpènes**, de **sésamine**, de **triols** aliphatiques à longue chaîne et de **stéroïdes**.

10 stéroïdes ont été isolés à partir de la résine :

- 4 sont dérivés du cholestane en C27 : **cholestérol, guggulstéroïdes I, II et III**
- 6 sont dérivés du pregnane dont les **Z et E-guggulstérones** (2 % de la gomme-résine), isomères géométriques de la prégnane-4, 17 (20)-diène-3, 16-dione. Ces substances actives sont responsables de l'activité hypolipémiant (16) (cf figure 24).

Les guggulstérones pourraient être une source de synthèse de corticostéroïdes (comme la dexaméthasone ou la bétaméthasone) (58). Le guggulipide contient un **minimum de 50 mg de guggulstérones/ g d'extrait** (19).

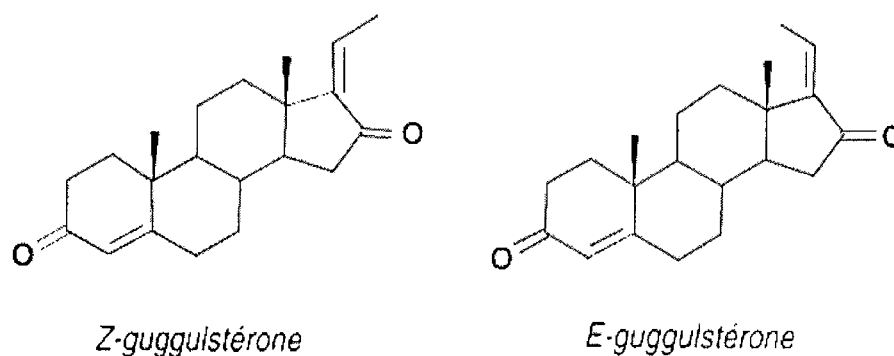


Figure 24 : La Z-guggulstérone et la E-guggulstérone (d'après (16) en biblio)

3) Etude pharmacologique

a) Historique de l'emploi du guggul

Le guggul est employé dans la **médecine ayurvédique**. Il est notamment mentionné par Avicenne, Ibn al-Baytal et d'autres médecins arabopersans. (58)

La plus ancienne référence au guggul est retrouvé dans l'**Atharva-Veda** (l'une des 4 écritures saintes hindoues) : « La maladie n'afflige pas celui que la délicieuse odeur du Gugul curatif pénètre, de même que la malédiction ne l'afflige jamais. O Gulgulu ! Aussi né du Sind ou de la mer, chante ton nom pour la suppression des maladies ». Dans ce verset, la drogue est appelée Gulgulu, c'est-à-dire qui a le pouvoir divin de guérir.

Dans la médecine ayurvédique, les indications du guggul sont : l'**obésité**, les **désordres lipidiques**, les **problèmes cardiovasculaires**, l'**arthrite**, les **fractures**... Mais les traités ayurvédiques insistent surtout sur les propriétés relatives aux désordres lipidiques. Il n'est pas fait mention du guggul dans la médecine chinoise. Cependant les chinois ont utilisé d'autres variétés de Commiphora.

Le pouvoir hypolipémiant du guggul est rapporté pour la première fois dans une thèse de doctorat présentée à l'université indienne de Bénarès en 1964 (58). Cette thèse s'était inspirée d'une **strophe en sanskrit extraite du Susruta Samhita** : « L'obésité ou la perte de poids est déterminée par le terme « **rasa** » qui est défini comme étant le fluide circulant dans le corps, transportant des nutriments et des produits sécrétés par les tissus, ce qui correspond à la description du plasma ou de la lymphe ». L'abus de nourriture contribue à la formation de « **shleshma** ». La vie sédentaire, le manque d'exercice, les excès de nourriture font circuler l'« **ama** » dans le corps (l'ama ce sont les nutriments incomplètement métabolisés). La plupart des substances de l'« **amarasa** » (circulation des substances partiellement métabolisées) sont converties en « **meda** » (graisses) qui s'accumulent dans le corps et contribuent à une corpulence excessive. La croissance des tissus autres que les tissus adipeux est altérée par la graisse recouvrant les « canaux de la circulation interne » : mise en danger « **bala** » (référence à la force du corps et à la résistance vis à vis des maladies). L'obèse doit faire face à des problèmes de santé : diabète, furoncles, fistules anales... D'autres complications sont aussi à craindre. De plus, leur espérance de vie est diminuée.

L'histoire du Guggul en tant qu'agent hypolipémiant a réellement commencé lorsque **Satyavati et Dwarakanath** ont montré la **forte analogie entre l'ancien concept de Medoroga extrait du Susruta et le concept moderne de la pathogénie de l'athérosclérose**.

Tableau 16 : Analogie entre l'ancien concept de Medoroga extrait du Susruta et le concept moderne de la pathogénie de l'athérosclérose (d'après (58) en biblio)

| Concept moderne | Concept ancien indien |
|--|--|
| <p>Régime alimentaire</p> <ul style="list-style-type: none"> - déséquilibré - excès de graisses, de calories - Acides gras saturés + cholestérol <p>+ manque d'exercice</p> <p style="text-align: center;">⇓</p> <p>Désordres du métabolisme des lipides : hyperlipidémie avec métabolismes cholestérol, lipides et lipoprotéines altérés</p> <p style="text-align: center;">⇓</p> <p>Athérosclérose :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dépôts de lipides épaississant la paroi interne des vaisseaux - rétrécissement de la lumière <p style="text-align: center;">⇓</p> <p>Complications :</p> <ul style="list-style-type: none"> - cérébrale : hémiplégie - coronaire : ischémie, maladie cardiaque - périphérique : gangrène | <p>Régime alimentaire</p> <p>Excès de table : Shleshmalahara (Visishtahara)</p> <p>+ manque d'exercice</p> <p style="text-align: center;">⇓</p> <p>Production d' « amarasa » au niveau de Dhatwagnipaka</p> <p>Métabolisme des tissus altérés</p> <p style="text-align: center;">⇓</p> <p>Avrata marga et Niruddha Marga</p> <p>Obstruction des canaux par Medas et Kapha</p> <p style="text-align: center;">⇓</p> <p>Nombreuses complications dont : Vata Vikaras (Margavarajananya) menant à la mort</p> |

Cette constatation a conduit à une étude sur plus de 2 ans sur des lapins avec une hyperlipidémie induite qui a montré que la **gomme brute de guggul** prise par voie orale **diminue les taux de cholestérol et de phospholipides chez les lapins**. D'où une protection contre l'athérosclérose (58).

En 1966, **Satyawati** a montré que la gomme a une **action chez les patients obèses avec une hypercholestérolémie**.

Plusieurs études pharmacologiques, cliniques, de phytochimie et de pharmacognosie sur la gomme ont prouvé son intérêt vis-à-vis des lipides.

En 1988, un mélange de stéroïdes isolés de la gomme-résine de *Commiphora wightii* a été mis sur le Marché en Inde. L'agent hypolipémiant en question est le guggulipide.

Emplois du Guggul dans la médecine traditionnelle (58)

Par voie externe, il est sans action sur la peau saine mais **astrigent et antiseptique sur peau lésée et les muqueuses**. Par voie interne, il est **carminatif, antispasmodique, diaphorétique (action sur la transpiration), ecbolique (action sur le pancréas), antisuppuratif**. Il est également **emménagogue et aphrodisiaque**. Dans la médecine tibétaine, le guggul est employé en mélange avec d'autres plantes et utilisé contre les **maladies de la peau, les anémies, les oedèmes, les lourdeurs d'estomac**. En lotion, il est utilisé contre les **ulcères cutanés**. En gargarisme, il est employé comme **soin dentaire**. La gomme peut être utile dans les **angines et maux de gorge**. Le guggul peut être employé en fumigation dans le **rhume de foins, le catarrhe nasal, la laryngite, la bronchite et la phtisie**. La gomme-résine a des vertus dans les **rhumatismes, les troubles urinaires, l'obésité, la syphilis, le serofule, les désordres neurologiques**. Dans la médecine arabo-persane, le guggul est considéré comme fluidifiant du sang, il est aussi employé pour ses **propriétés antiinflammatoires et antiarthritiques et contre les ulcères et ballonnements**.

C'est aussi un agent liant et désintégrant des comprimés et il peut servir d'agent de suspension et d'émulsion.

En parfumerie, il est aussi utilisé sous forme d'encens et de fixatif.

b) Les différentes fractions du guggul utilisées

On fait subir différents traitements à la gomme-résine (58) (cf figure 25).

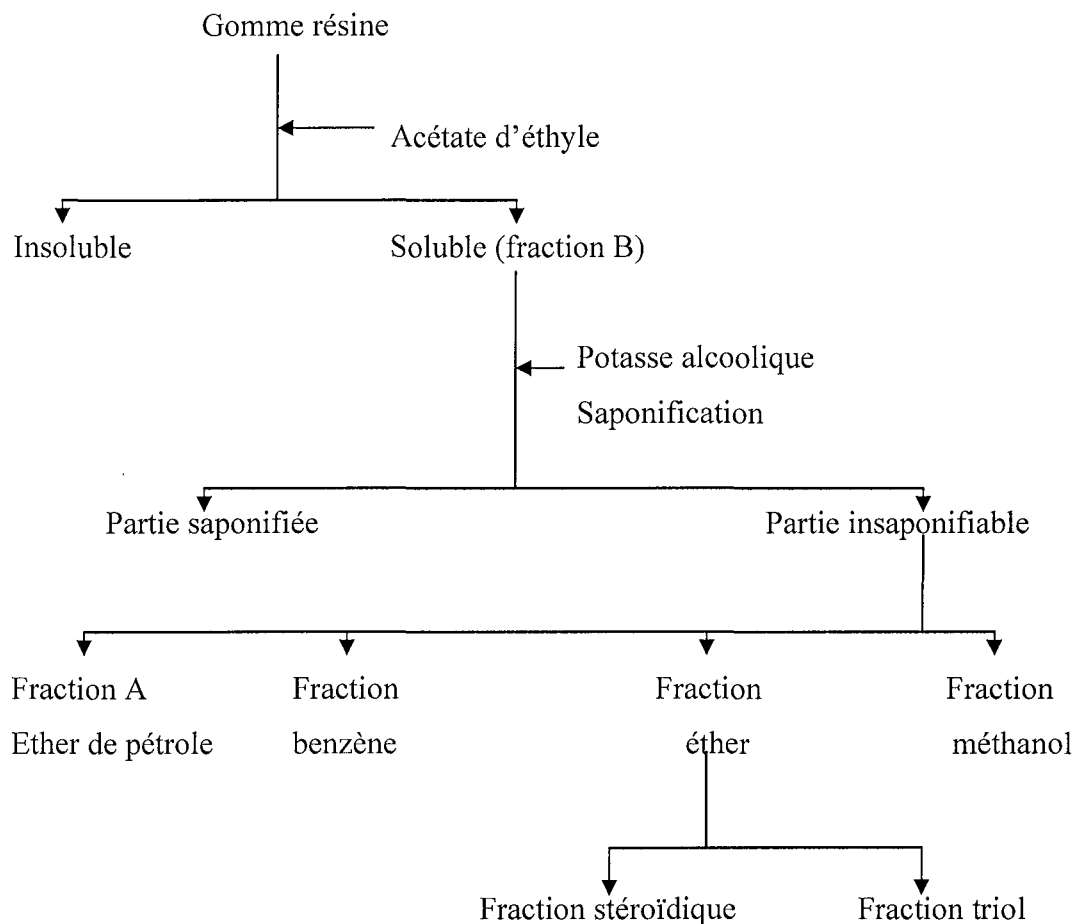


Figure 25 : Différents traitements appliqués à la gomme-résine. (d'après (58) en biblio)

La **fraction A** est la fraction soluble dans l'éther de pétrole. Elle contient des **diterpènes alcooliques** (27 %), des **diterpènes hydrocarbonés** (8 %), de la **sésamine** (1-2 %), du **cholestérol** (2 %) et de la **Z-guggulstérone** (5 %).

La **fraction B** est la fraction soluble dans l'acétate d'éthyle. Elle correspond au **guggulipide**, avec un grand nombre d'esters. La fraction neutre comprend de la **Z-guggulstérone** (0-6 %) et de la **E-guggulstérone** (0-5 %), des **guggulstérols I, II et III** (1-2 %) et des longues chaînes de **triols aliphatiques** (15-20 %).

On utilise aussi deux autres fractions : la fraction stéroïdique et la fraction soluble dans le méthanol.

c) Pouvoir hypocholestérolémiant

□ Etudes animales

- Résultats sommaires de quelques études (58)

La **fraction A** et un **extrait alcoolique de la gomme-résine** diminuent le taux de cholestérol chez des **poussins** présentant une hypercholestérolémie. L'**extrait alcoolique** a une action similaire chez les **cochons** et les **lapins**. Les **fractions A et B** diminuent les taux de cholestérol, de triglycérides, de lipides totaux et de phospholipides chez des **poussins** avec une hyperlipidémie (obtenue par l'administration d'estrogènes). La **fraction A** a montré une action hypolipémiante significative chez des **gerbilles de Montgolie** avec une hyperlipidémie. Chez des **poussins** blancs rendus hyperlipidémiques, la **gomme-résine** donnée à la dose de 3g/kg par voie orale pendant un mois, est à l'origine d'une diminution du cholestérol et des triglycérides sanguins et diminue le processus d'athérosclérose au niveau de l'aorte. Chez les **lapins** et les **singes rhésus** hyperlipémiques, le guggulipide diminue le taux de cholestérol et de triglycérides, en altérant le rapport HDL/LDL et en diminuant les lésions athéromateuses. Le **guggulipide** protège aussi partiellement les **rats** de la nécrose myocardique. Chez des **lapins** en bonne santé, l'**extrait alcoolique de la gomme-résine** administré pendant 5 jours a une légère action hypocholestérolémiante.

Quelques études méritent d'être approfondies.

- Etudes chez les rats, les lapins et les poussins

On compare l'activité hypocholestérolémiante de l'**extrait alcoolique de la gomme-résine de *Commiphora wightii*** (50 mg/kg/j par voie orale) avec celle de la **fraction stéroïdique** (25 mg/kg/j par voie orale) chez des rats et des lapins (58).

3 groupes d'animaux sont constitués

- rats normaux : 6 sont traités avec l'extrait alcoolique, 6 avec la fraction stéroïdique et 6 servent de contrôle
- rats prétraités par une injection de triton (20 mg/100 g) qui augmente la cholestérolémie : 6 reçoivent de l'extrait alcoolique, 6 la fraction stéroïdique et 6 servent de contrôle

- lapins rendus hyperlipidémiques avec un régime à base d'huile d'arachide pendant 90 jours : 6 reçoivent un régime « normal » (contrôle) et 6 reçoivent l'extrait alcoolique

Chez les rats normaux, l'extrait alcoolique et la fraction stéroïdique **diminuent le cholestérol**. Chez les rats prétraités par du triton, la diminution du cholestérol est plus forte. Chez les lapins hyperlipidémiques, on obtient **une diminution du taux de cholestérol** dans les deux groupes mais elle est plus rapide chez les lapins recevant l'extrait de Guggul (32 à 75 %).

Cela montre donc que **l'extrait alcoolique et la fraction stéroïdique ont un effet hypocholestérolémiant chez les rats** (normaux et hyperlipidémiques) **et chez les lapins**. Cependant, **l'effet est beaucoup plus marqué avec la fraction stéroïdique**. Chez les lapins, on ne retrouve pas de réels changements au niveau de la plaque d'athérome.

Pour compléter cette étude, la biosynthèse du cholestérol a été étudiée in vitro (avec de l'acétate radioactif marqué par le carbone 14). **En présence des différentes fractions de la gomme-résine de *Commiphora wightii*, l'inhibition de l'incorporation d'acétates dans le cholestérol est peu importante par rapport à celle retrouvée avec Atromid.**

Cette première étude a été approfondie chez 36 rats mâles sains (58). Chez 10 rats, on provoque une hypercholestérolémie par injection intrapéritonéale de triton (20 mg/100 g de poids). Chez les rats traités par le triton, la fraction de gomme-résine diminue le taux de cholestérol de 25 à 45 %. La chute maximale est réalisée avec la fraction stéroïdique.

L'Atromid n'est actif que chez les rats normaux. L'extrait alcoolique et la fraction stéroïdique ont un effet hypocholestérolémiant chez les rats normaux et les rats ayant reçu le triton. **L'effet hypocholestérolémiant des stéroïdes du guggul est un peu plus marqué que d'autres fractions du guggul** comme l'extrait total d'acétate d'éthyle, partie insaponifiable de cet extrait, la fraction soluble dans l'éther de pétrole, la fraction éther et la fraction méthanolique (actions similaires sur le taux de cholestérol). Les trialcools gras ne diminuent pas la cholestérolémie. Le résidu insoluble correspondant à la gomme est toxique pour les animaux.

On peut donc en conclure que **l'activité hypocholestérolémiante se retrouve dans un certain nombre de fractions de guggul**. Elle n'est pas limitée à un seul composant de la fraction.

Une étude a été mise en place pour comparer les effets d'*Allium sativum*, d'*Allium cepa* et de *Commiphora mukul* sur l'hyperlipidémie et l'athérosclérose (40).

On administre oralement un extrait étheré d'*Allium sativum*, d'*Allium cepa* et un extrait acétylacétate de *Commiphora mukul* à des **rats albinos**. 5 groupes sont constitués. Les groupes I à IV reçoivent un régime athérogénique pendant 5 jours consécutifs, contenant 1,5 mL d'une solution d'huile d'olive, avec de la vitamine D3 (3200000 UI) et du cholestérol (40 mg). Puis, le groupe I continue le régime, le groupe II reçoit l'extrait d'*Allium sativum*, le groupe III l'extrait d'*Allium cepa*, le groupe IV l'extrait de *Commiphora mukul*. Le groupe V reçoit une solution saline (placebo).

Ces 3 extraits préviennent les augmentations du cholestérol et des triglycérides, causées par un régime athérogénique. Le plus efficace est l'*Allium sativum*.

Ils confèrent une protection significative contre le régime athérogénique induisant une athérosclérose.

D'autres études ont été faites pour mettre en évidence le mécanisme d'action de la gomme-résine de guggul en tant qu'agent hypolipémiant (58).

Le premier mécanisme envisagé est **l'action d'anions chélateurs d'acides biliaries**. Les acides biliaries se feraient piéger par des anions ce qui entraînerait une augmentation de l'excrétion du cholestérol.

Un autre mécanisme potentiel est **l'inhibition de la biosynthèse du cholestérol**. NITYANAND et KAPOOR ont exploré cette voie. Ils ont constaté une **légère inhibition de la biosynthèse du cholestérol par incorporation d'acétates**, chez des rats traités par un extrait alcoolique de la gomme-résine de *Commiphora wightii* et par un stéroïde isolé de cet extrait. L'Atromid a montré une inhibition plus importante. Le guggul agirait donc **par inhibition de la synthèse du cholestérol en diminuant l'incorporation d'acétate et par stimulation de sa dégradation et de son excrétion biliaire** (19).

Une **augmentation de la sécrétion du cholestérol** est aussi possible. Des études cinétiques chez des rats de souche Wistar ont montré une augmentation de la sécrétion du cholestérol par la fraction A de *Commiphora wightii* et par le clofibrate.

Il est également possible que le **guggul entraîne une stimulation de la thyroïde**. Pour explorer ce mécanisme : l'effet du cétostéroïde de *Commiphora wightii* sur la thyroïde

est testé chez des **rats et des poussins**. Le céstéroïde neutralise l'action du carbimazole (antithyroïdien de synthèse).

Des tissus thyroïdiens de **jeunes souris** sont cultivés avec un **extrait de la fraction A de la gomme-résine** (soluble dans l'éther de pétrole) ou de la **mélatonine**. Dans le milieu avec la fraction A : on constate une augmentation de la capture des iodures par la glande et du taux d'hormones T3. Le guggul peut donc être utilisé dans le traitement des hypothyroïdies.

L'administration de Z-guggulstérones chez des rats stimule la thyroïde. Il y a augmentation de la captation d'iodures par la thyroïde, augmentation des enzymes thyroïdiennes (peroxydase et protéase), augmentation de la consommation d'O₂ par des tissus isolés de foie ou de muscle. Cela pourrait expliquer **l'action hypolipémiante**.

La stimulation de la thyroïde par la Z-guggulstérone ne se fait pas par l'intermédiaire de l'axe hypothalamo-hypophysaire, car l'activité inhibitrice du carbimazole ne peut être renversée par une augmentation des hormones TSH. **La Z-guggulstérone agirait donc directement sur la glande** (16)(19).

Les guggulstérones **activeraient aussi les récepteurs membranaires de fixation des LDL au niveau hépatique** (16).

En 2003, CUI et ses collaborateurs ont mis en place une étude pour déterminer par quel mécanisme les guggulstérones agissent sur les acides biliaires (20).

3 groupes de rats sont constitués : un groupe contrôle, un groupe reçoit 2,8 % de guggul et le dernier 5,6 % de guggul pendant 10 jours.

Il semblerait que les **guggulstérones peuvent agir comme un ligand antagoniste du FXR** (Farnesoid X Receptor) et **diminueraient l'expression des gènes activés par les acides biliaires**. Le FXR est un récepteur nucléaire des acides biliaires et il contrôle l'expression des gènes critiques de l'homéostasie des acides biliaires et du cholestérol. Il inhibe l'expression de la cholestérol-7 α -hydroxylase, de la stérol-12 α -hydroxylase, du polypeptide du co-transport Na⁺/taurocholate et de l'apolipoprotéine AI et active l'expression de la protéine intestinale de liaison des acides biliaires et la protéine de transfert des phospholipides, de la pompe d'exportation des sels biliaires, de la dehydroepiandrosterone sulfotransférase et l'apo CII. Les **guggulstérones augmentent la transcription de la pompe d'exportation des acides biliaires (BSEP) induites par les agonistes du FXR**. Dans les cellules HepG2, en la présence d'un agoniste du FXR, les **guggulstérones augmentent l'expression endogène de la BSEP** avec une induction maximale de 400-500 % celle induite par un agoniste du FXR

seul. De plus, la guggulstérone seule augmente un peu l'activation du promoteur BSEP en l'absence d'agoniste du FXR. Les guggulstérone n'ont pas d'effets significatifs sur les niveaux des protéines FXR ou des isoformes. Chez les rats Fischer, le **traitement au guggulipide augmente l'ARNm de la BSEP**. Chez ces animaux, **l'expression du récepteur nucléaire orphelin SHP**, une cible connue du FXR, **est aussi significativement augmentée**, alors que **l'expression des autres cibles du FXR** (7 α -hydroxylase, stérol 12 α -hydroxylase, protéine intestinale de liaison des acides biliaires) **reste inchangée**.

Les **guggulstérone** sont donc des **modulateurs sélectifs des récepteurs des acides biliaires qui régulent l'expression de certaines cibles du FXR**. Le traitement au guggulipide chez les rats diminue les triglycérides et augmente les HDL. Les **guggulstérone** **définissent une nouvelle classe de ligands du FXR** caractérisées par des activités antagonistes dans le cas des associations de coactivateurs mais avec la capacité d'augmenter l'action des agonistes sur l'expression de la BSEP in vivo.

Les guggulstérone sont aussi des **antagonistes des récepteurs des acides biliaires (BAR)** qui est lui aussi impliqué dans la régulation du métabolisme des acides biliaires et du cholestérol. La **Z-guggulstérone** **semble diminuer l'absorption du cholestérol par l'intermédiaire de ces effets sur les transporteurs intestinaux des acides biliaires**.

Cependant, il est possible que les **guggulstérone** aient un effet à la fois **antagoniste et agoniste sur l'activité des FXR**, et pourraient avoir des effets différents sur les lipides dans différentes populations.

D'autres études ont été menées pour mettre en évidence **l'effet du guggulipide sur les taux de catécholamines et de la dopamine- β -hydroxylase chez des lapins sains ou présentant une hypercholestérolémie (58)**. Chez les lapins suralimentés en cholestérol, les taux de catécholamines et de dopamine- β -hydroxylase sont diminués. Avec l'administration de guggulipide, les lapins peuvent se remettre de cette diminution de la biosynthèse des catécholamines. Chez des lapins en bonne santé, l'administration de guggulipide (100 mg/kg) augmente significativement ces hormones et cette enzyme.

L'**administration de guggulstérone (isomères Z et E) à des rats inhibent les catécholamines et la dopamine- β -hydroxylase au niveau du cerveau et les stimulent au niveau du cœur**. Par contre, elles **augmentent le taux de sérotonine et d'histamine au niveau du cerveau et les diminuent au niveau du cœur**.

Il semblerait qu'il y ait une **altération de l'activité des amines biogènes et de la dopamine- β -hydroxylase avec les guggulstérones** (16).

Au vu des ces différentes études, il semblerait que l'extrait alcoolique et la fraction stéroïdique du guggul soient hypocholestérolémiants chez les rats et les lapins. L'effet hypocholestérolémiant des stéroïdes est un peu plus marqué que celui d'autres fractions du guggul chez les rats. Le guggul semble un peu moins efficace que *l'Allium sativum* chez les rats. Différents mécanismes sont envisagés pour expliquer l'action du guggul chez le rat : action d'anions chélateurs d'acides biliaires, inhibition de la synthèse du cholestérol, augmentation de la sécrétion du cholestérol, stimulation directe de la thyroïde par la Z-guggulstérone. Les guggulstérones seraient également des modulateurs sélectifs des récepteurs des acides biliaires (en particulier ligands du FXR). Elles diminueraient l'absorption du cholestérol par ces effets sur les transporteurs intestinaux des acides biliaires.

- Etudes sur le singe

Des études ont été réalisées pour **comparer les effets hypolipémiants de la fraction stéroïdique et du clofibrate** (58).

On a induit une hyperlipidémie chez **10 singes** par injection de triton (200 mg/kg de poids). Ces singes ont été divisés en 2 groupes. Dans le premier groupe, on teste la fraction stéroïdique du guggul et chez l'autre groupe on teste le clofibrate. Les deux produits sont administrés à la posologie de 200 mg/kg par voie orale. On effectue deux administrations à 2 heures d'intervalle.

On retrouve une chute importante du cholestérol total après la 36^{ème} heure. Elle est maximale chez les animaux traités par le guggul (diminution de 60,5 %) alors que le traitement par le clofibrate ne le diminue que de 47,6 %. Les triglycérides sanguins sont mieux diminués par le clofibrate que par les stéroïdes du guggul. La chute maximale des phospholipides sanguins est de 42,2 % avec le guggul et de 41,7 % avec le clofibrate. Le taux d'acides gras non estérifiés est plus nettement abaissé par la fraction stéroïdique de *Commiphora wightii* que par le clofibrate.

Commiphora wightii diminue le taux de cholestérol total de 60,5 % mais aussi le taux de LDL-C de 76,1 % et de VLDL-C par 40,6 %. Il augmente l'HDL-C et le ratio HDL/cholestérol total d'où son éventuelle **association à une diminution du risque athéromateux chez l'homme**.

On peut donc en conclure que la **fraction stéroïdique du guggul pourrait être utilisée dans le traitement de l'hyperlipidémie.**

Des études ont été réalisées pour déterminer l'**effet du guggulipide sur les taux de catécholamines et de la dopamine- β -hydroxylase** chez des singes rhésus (comme cela a été fait chez des lapins). Les taux de noradrénaline, dopamine et de dopamine- β -hydroxylase augmentent progressivement lors de l'administration de doses croissantes de guggulipide (60, 120 puis 240 mg/kg) (58).

□ Etudes cliniques

- Activité hypolipidémiant

- Etudes cliniques sur la gomme-résine seule

A l'Université de Bénarès, la gomme-résine, 2 g 3 fois par jour, a été administrée à des **sujets obèses ou avec une hyperlipidémie.** Elle a **diminué le taux de cholestérol et de phospholipides mais aussi le poids** (58).

25 patients ont reçu la gomme, 12 à 16 g/j, pendant 3 mois. On constate une **diminution du taux de cholestérol et des triglycérides et la gomme supprime les anomalies de l'ECG.** Chez 16 patients, on a en plus une perte de poids (58).

Chez des individus en bonne santé et des patients avec une maladie coronaire, la gomme ne réduit la cholestérolémie de façon importante que si le taux initial de cholestérol est supérieur à 2,2 g/L (58).

Des études ont été réalisées en comparant la gomme à un placebo (58) .

PATIALA a administré la gomme brute à 60 obèses (4 g/j pendant 4 semaines). Les différents taux de lipides ont diminué, mais **sans différences significatives avec le placebo** (58).

SEWAGRAM a réalisé une étude sur 47 patients (58). Il leur administré le placebo pendant un mois puis 2 g de gomme 3 fois par jour pendant 3 mois. Chaque mois, on assiste à

une **diminution importante du cholestérol** (jusqu'à 3 mois après l'arrêt), des **triglycérides** (après 2 mois de traitement et jusqu'à 3 mois après l'arrêt), des **β -lipoprotéines sériques** (après 3 mois et jusqu'à 3 mois après). Par contre, il n'y a pas de modifications du taux de phospholipides.

Une étude a été faite chez 40 patients avec une **hyperlipidémie de type II**. On constate une **diminution importante du cholestérol total, des VLDL et des LDL et une augmentation des HDL avec le guggul** (58).

Une autre étude n'a **pas retrouvé d'effet hypocholestérolémiant notable** chez des témoins en bonne santé et chez des patients atteints d'une maladie coronaire (58).

En 2003, **THOMPSON COON et ERNST** ont réalisé une **métaanalyse** évaluant différentes plantes dans le traitement de l'hypercholestérolémie (61). Cette métaanalyse rassemble 6 études cliniques randomisées sur le guggul portant sur 388 patients : 4 études versus placebo et une compare le guggul à 2 composés référence. Ces études retrouvèrent une **diminution du cholestérol total de 10 à 27 %**. En ce qui concerne l'**HDL**, une **augmentation significative** fut retrouvée dans une des études après 8 semaines de traitement. Une autre étude montra une diminution des peroxydes des lipides. Les effets indésirables notifiés avec le guggul sont : **rash, nausées, vomissements, éructations, hoquet, maux d'estomac, diarrhées, nervosité et appréhension**. Des interactions sont possibles avec le **propranolol** et le **diltiazem** : on observe une diminution significative des pics de concentrations plasmatiques de ces deux drogues. Cependant, cette métaanalyse a montré que la **sécurité à long terme de l'utilisation des produits à base de ce type de plantes n'a pas encore été établie**. De plus, on est souvent incapable d'identifier les ingrédients actifs et il y a toujours possibilité d'altération et de confusion de produits.

Globalement, ces études sont plutôt en faveur d'une activité hypolipémiante de la gomme-résine.

➤ Etudes cliniques sur fraction A seule

Des études ont **comparé la gomme-résine et la fraction A**.

MADRAS a constitué 3 groupes de 40 **patients obèses**. L'un a reçu de la gomme brute (2 g 3 fois par jour), l'autre la fraction A (0,5 g 3 fois par jour) et le dernier groupe, le

placebo. L'expérience a duré 21 jours. Il a constaté une **diminution significative du cholestérol chez les patients traités** par de la gomme brute et par la fraction A. L'effet hypocholestérolémiant de la gomme brute est environ égal à celui de la fraction A (58).

D'autres études ont **comparé la fraction A au clofibrate** (58).

Chez 20 patients, l'effet hypolipémiant de la **fraction A** est **meilleur** que celui du clofibrate.

Une autre étude a été effectuée à New Dehli chez des patients avec une **hyperlipoprotéïnémie**. 51 ont reçu la fraction A (1,5 g/j) et 10 le clofibrate (2 g/j) pendant 75 semaines. On retrouve une **diminution importante des taux des lipides : cholestérol et triglycérides**. Chez 3 patients ayant reçu la fraction A et souffrant de xanthomatose, on assiste à une résolution progressive et complète des lésions au bout de 4 semaines. Chez 1 patient ayant reçu du clofibrate et souffrant lui-aussi de xanthomatose, il y a résolution complète des lésions.

Chez 12 patients avec une hyperlipoprotéïnémie, la **fraction A et le clofibrate augmentent l'excrétion fécale des stérols**.

Chez 30 patients avec une **hyperlipidémie**, on administre soit de la fraction A (300 mg de fraction A 2 fois par jour), soit du clofibrate (500 mg 2 fois par jour), soit un extrait d'ail (1 gousse 2 fois par jour) pendant 1 mois. On obtient le **maximum de régression des taux de cholestérol, du LDL-C et des triglycérides avec la fraction A**.

La fraction A a donc un pouvoir hypolipémiant. Elle agirait par augmentation de l'excrétion fécale des stérols.

➤ Etudes cliniques sur le guggulipide seul

400 mg de guggulipide sont administrés 3 fois par jour pendant 4 semaines à 21 patients (9 avec une hypertension artérielle, 3 avec une maladie cardiovasculaire, 2 diabétiques, 3 hypertendus et diabétiques, 3 hypertendus avec une maladie cardiovasculaire et 1 goutteux). On constate une **diminution importante du cholestérol et des triglycérides** chez 15 patients (58).

Une deuxième étude est réalisée chez 18 patients avec une hyperlipémie primaire (7 avec des antécédents d'infarctus du myocarde, 3 avec un angor, 3 hypertendus avec angor, 2 hypertendus, 3 avec une suspicion de maladie cardiovasculaire). On leur administre 500 mg de guggulipide 3 fois par jour pendant 12 semaines (58).

Le guggulipide **semble être efficace dans les hyperlipidémies de type IIb et IV et dans les hypercholestérolémies familiales combinées**. Le guggulipide ne représente **aucun danger pour la santé humaine** : il n'a pas d'activité sur le foie, la glycémie, l'urémie, l'ECG et les paramètres hématologiques.

En 2003, SZAPARY et son équipe étudièrent la sécurité à court terme et l'efficacité de deux doses d'un extrait de guggul standardisé chez des adultes en bonne santé avec un hyperlipidémie (59).

103 participants furent recrutés dans cette étude (étude double-bras, randomisée, versus placebo, méthode parallèle). Leur LDL-C est compris entre 3,37 et 5,19 mmol/L, leurs triglycérides sont inférieurs à 4,52 mmol/L. Ils reçurent 3 doses de guggulipide par jour, soit une dose standard (1000 mg), soit une haute dose (2000 mg). Un groupe contrôle fut aussi constitué (placebo). Le LDL-C, le cholestérol total, le HDL-C, les triglycérides et les VLDL-C furent mesurés. Ils recherchèrent aussi les effets indésirables et les effets du guggul sur les niveaux d'électrolytes et la fonction hépatique et rénale.

La dose standard entraîne une augmentation du LDL-C de 4 %, la haute dose une augmentation du LDL-C de 5 %. On ne retrouve pas de changements significatifs dans les niveaux de cholestérol total, d'HDL-C, les triglycérides et les VLDL-C (cf tableau 17).

Tableau 17 : Résultats de l'analyse de la phase « traitement » pour les paramètres des lipoprotéines à la semaine 8 (d'après (59) en biblio)

| Parameter, mg/dL | Placebo Group (n = 36) | | | Standard-Dose Guggulipid (n = 33) | | | | High-Dose Guggulipid (n = 34) | | | |
|-------------------|------------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------------------|---------------------|-----------------------|----------------------|-------------------------------|---------------------|-----------------------|----------------------|
| | Baseline, Mean (SD) | Mean (SD) Change, % | P Value (vs Baseline) | Baseline, Mean (SD) | Mean (SD) Change, % | P Value (vs Baseline) | P Value (vs Placebo) | Baseline, Mean (SD) | Mean (SD) Change, % | P Value (vs Baseline) | P Value (vs Placebo) |
| Total cholesterol | 247 (24) | -2.45 (11) | .17 | 243 (31) | -0.88 (9) | .46 | .52 | 248 (29) | +1.67 (9) | .28 | .07 |
| LDL-C | 160 (26) | -4.93 (16) | .68 | 156 (21) | +3.66 (13) | .10 | .01 | 161 (27) | +4.71 (13) | .04 | .006 |
| HDL-C | 50 (15) | -1.43 (9) | .33 | 52 (15) | -2.72 (10) | .12 | .06 | 55 (13) | -2.71 (9) | .07 | .062 |
| VLDL-C | 36 (22) | +36.40 (921) | .13 | 35 (21) | +6.38 (129) | .68 | .25 | 33 (15) | +9.75 (59) | .94 | .30 |
| Triglycerides | 152 (53) | +8.88 (32) | .28 | 155 (33) | -0.37 (30) | .45 | .26 | 141 (59) | +5.79 (37) | .60 | .56 |

Abbreviations: HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; VLDL-C, very low-density lipoprotein cholesterol. SI conversion factors: To convert total cholesterol, LDL-C, HDL-C, and VLDL-C values to mmol/L, multiply by 0.0259; to convert triglyceride values to mmol/L, multiply by 0.0113. *All percentage changes reported as least-squares means from 2-factor analysis of variance.

Quand on considère une réponse positive comme une diminution de 5 % au minimum du LDL-C et une réponse négative comme une augmentation minimale de 5 % du LDL-C, **10 patients sur les 55 traités montrent une réponse positive et 28 sur 55 montrent une réponse négative**. La dose standard et la haute dose de guggulipide diminuent le Lp(a) de 7 et 5 % respectivement. Chez 6 participants, on retrouve un **rash d'hypersensibilité**. Il n'y a pas de changement dans la fonction rénale, les enzymes hépatiques ou des électrolytes.

La **réponse favorable (18 %) des taux de LDL-C au guggulipide est bien plus faible que ce qui a été retrouvé dans les populations indiennes (60 à 80 %)**. Il existe entre ces deux populations, des différences de régime alimentaire et des différences génétiques. Ces résultats suggèrent que les **guggulstérones ne diminuent pas les niveaux de cholestérol chez les hommes avec un régime occidental**. Il existe plusieurs limitations dans cette étude : l'étude est courte (8 semaines), aucun régime n'est recommandé, le guggulipide de l'étude ne contient peut-être pas suffisamment de guggulstérones (21 mg/tablette).

On peut donc en conclure que **dans une population d'adultes américains typiques**, utilisant un produit à base de guggulipide standardisé, il n'y a pas de diminution mais plutôt une **augmentation des taux de LDL-C**. Il peut aussi être la cause de **réactions d'hypersensibilité**.

Des études ont **comparé le guggulipide au clofibrate (58)**.

Chez 245 patients avec une hyperlipidémie, le guggulipide a montré une **activité hypolipémiante comparable à celle du clofibrate**. Il a été actif chez 80 % des patients.

C'est pour cela qu'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été donnée en Inde en 1986. Le guggulipide a été commercialisé en 1988, sous le nom de « **Guglip** » (comprimés à 500 mg) pour le traitement des hyperlipidémies combinées (3 cps/j).

On peut donc en conclure que les résultats semblent contradictoires en fonction des origines des populations traitées : chez les populations indienne, on retrouve de bons résultats avec le guggul (le guggulipide **diminue les niveaux sanguins de triglycérides et de cholestérol** en augmentant le taux de VLDL et LDL dans le foie et **augmente parfois le taux d'HDL (19)**) ; il semble que çà ne soit pas le cas chez les populations occidentales traitées. Ces différences de résultats pourraient s'expliquer par des différences de patrimoine génétique, des différences de mode de vie et de culture.

➤ Etudes cliniques sur des préparations

Une étude clinique a été réalisée sur une **préparation naturelle contenant entre-autre de la gomme-résine de guggul** (58).

La préparation se nomme : « **Arogyavardhini** ». C'est un mélange de plantes et de minéraux (Fe, Hg, Cu et mica). Les proportions sont : 1 partie d' Arogyavardhini + 2 parties de Triphala (*Terminalia chebula*, *Terminalia belerica* et *Emblica officinalis*) + 3 parties de Shilajit (asphalte) + 4 parties d'un mélange avec gomme de guggul pure, *Plumbago zeylanica* et *Picrorhiza kurroa*.

Ce mélange a été administré à 101 patients avec une hypercholestérolémie sévère, moyenne ou faible sous forme de comprimés (240 g 3 fois par jour) pendant 3 mois. On retrouve une **diminution du cholestérol** dans les 3 groupes. Cette action est attribuée à la gomme de guggul mais aussi à d'autres drogues comme *Picrorhiza kurroa* qui est un cholagogue.

- Etudes cliniques chez des patients ayant une maladie cardiaque ischémique

Le guggul n'est pas utilisé seul mais en association avec d'autres plantes selon la pratique ayurvédique (58).

Une **préparation composée** (quantités identiques de poudre de racines d'*Inula racemosa*, de gomme de guggul purifiée et d'une expression de *Bacopa monnieri*) est administrée à 50 sujets coronariens (6 g/j) pendant 6 mois. On retrouve une **diminution importante de la cholestérolémie, des lipides totaux, des triglycérides, des acides gras libres et du taux d'acide urique**. L'ECG est amélioré chez 8 patients, modérément amélioré chez les 22 autres. On assiste à un important **soulagement des douleurs précordiales** et des **dyspnées**. Une **perte de poids** est aussi retrouvée (58).

Une préparation à base de gomme-résine de *Commiphora wightii* et d'*Inula racemosa* est administrée à **50 patients avec une maladie ischémique**, à la dose de 6 g/j pendant 4 mois. Après ce traitement, **5 patients ont été considérés comme guéris** (58).

On administre à 25 patients avec une maladie ischémique une préparation composée nommée **Pushkara gugglu** (racines d'*Inula racemosa* + poudre de gomme-résine de

Commiphora wightii) à la dose de 6 g/j pendant 3 mois. On obtient une **amélioration importante de l'ECG** chez 2 personnes, moyenne chez 12 autres et nulle chez 11 personnes. Les **taux d'adrénaline sont pratiquement inchangés**. Les **taux de noradrénaline et d'AMPc diminuent à la fin du traitement**. La diminution de l'activité sympathique est due à une **probable propriété β - de la drogue**. On retrouve un **soulagement des symptômes** chez 10 sujets et une guérison chez 3 d'entre eux (58).

- Etudes cliniques chez des patients hémiplésiques

Chez **25 patients hémiplésiques**, on administre de la gomme purifiée de guggul, à la dose de 12 à 16 g/j en 4 prises pendant 3 mois. 9 patients avec une paresthésie sont guéris, 3 autres patients sans ces symptômes le sont aussi. Chez 10 patients, on obtient une amélioration mais il reste une paralysie résiduelle. Chez 4 patients, on assiste à une légère amélioration. Chez tous les patients, il y a une **diminution importante des taux de cholestérol, de phospholipides, de triglycérides et des acides gras libres** (58).

- Effets de la gomme-résine sur les facteurs de coagulation

SASTRY et **TRUPATHI** ont montré que le guggul à l'état brut et sa fraction soluble dans l'alcool **diminuent le trouble du sérum et augmentent le temps de coagulation et de prothrombine chez des lapins et des sujets obèses et/ou avec une hyperlipidémie**. La **fraction stéroïdique et les Z- et E-guggulstérones inhibent complètement l'agrégation plaquettaire** induite par l'ADP, l'adrénaline et la sérotonine. L'effet inhibiteur des guggulstérones (0,0001 M) est similaire à celui du clofibrate (58).

La **fraction A** est administrée à 20 individus en bonne santé ou avec une maladie coronaire (6,4 g deux fois par jour) pendant 30 jours. On n'observe **aucune chute significative de la cholestérolémie et l'activité fibrinolytique est augmentée** de façon importante. L'agrégation plaquettaire est, quant à elle, diminuée. La fraction A a donc une action directe sur le mécanisme de coagulation, indépendante de son action sur les lipides sanguins (58).

Chez des patients avec une maladie ischémique, la **gomme de guggul améliore l'activité fibrinolytique mais n'agit pas sur l'agrégation plaquettaire**.

Une autre étude a montré que le **guggul augmente le temps de coagulation**, sans changer les taux de fibrinogène plasmatique.

JAIN a administré le **guggul à l'état brut** (2 g 3 fois par jour pendant 3 mois) à 47 patients avec une hyperlipidémie. Les **taux de cholestérol, de triglycérides, d'acides gras libres et de β -lipoprotéines sont diminués**. Il n'y a aucune variation du taux de phospholipides, des temps de saignement et du nombre de plaquettes (58).

Là aussi, les résultats semblent contradictoires. Ils pourraient s'expliquer par la variabilité des préparations utilisées.

- Effets de la gomme de guggul sur le poids

L'Université indienne de Bénarès a montré que la **gomme de guggul diminue significativement le poids chez l'Animal et l'Homme** (58).

Quelques chercheurs ont retrouvé une tendance à la diminution du poids.

KOTIYAL a montré une **diminution importante de l'épaisseur des bourrelets** après 8 à 12 semaines de traitement par le guggul (58).

Il semblerait qu'un « **vieil** » échantillon de **guggul diminue le poids** de façon importante alors qu'un échantillon « récent » a plutôt tendance à l'augmenter (58).

Une étude chez 70 obèses a été effectuée. Ils ont été répartis en 4 groupes de I à IV (58). Le groupe I a reçu du Gokhurqdi guggul, le groupe II du Sinhanad, le groupe IV du Chandraprabha vati. Ces 3 groupes ont aussi reçu en plus du Triphala guggul. Le traitement s'est poursuivi pendant 3 mois. Le groupe III reçoit le placebo. Dans les groupes I, II, IV, on retrouve une **diminution du poids, des bourrelets, des tours de taille et de hanche**. On constate aussi une **diminution du cholestérol et de triglycérides sanguins, une augmentation des HDL**, mais aucune variation de la pression sanguine, ni de la température corporelle.

Toutes ces préparations semblent être efficaces dans le **traitement de l'obésité**, pour l'amaigrissement et la diminution des lipides sanguins.

d) Autres propriétés

La gomme-résine de guggul possède aussi une **activité antiinflammatoire**. Elle est utilisée dans le traitement des arthrites par les médecins ayurvédiques. L'oléorésine de guggul a montré une activité antiinflammatoire et antiarthritique significative à partir d'une dose de

12,5 mg/100 g chez des rats albinos même s'ils ne sont pas surrénalectomisés. L'effet antiinflammatoire ne semble donc pas transmis à travers l'axe Hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (58).

La gomme-oléo-résine a montré une **certaine action contre la fertilité** : elle diminue le poids de l'utérus, des ovaires et du col chez les rates (58).

e) Utilisation de la plante

La plante ne figure pas à la Pharmacopée, ni dans la note de 1998. Les préparations à base de guggul commercialisées en France sont **habituellement proposées**, seules ou associées (à l'ispaghul ou à la prêle) **dans le contrôle de l'obésité** (16).

Formes disponibles en France

Elles sont commercialisées par le laboratoire Arkopharma.

- **Arkogélules Gugulon**

Exsudat résineux de *Commiphora mukul* : 300 mg de poudre totale titrée à 2 % de céstéroïdes

2 gélules matin et soir, dans un grand verre d'eau

notice : « Le Guggul a un effet hypolipémiant révélé efficace par la médecine traditionnelle hindoue. Efficace pour lutter contre l'excès de cholestérol et triglycérides. Préviend le dépôt de cholestérol au niveau des artères (athérosclérose). Grande aide au cours des régimes amincissants. Pour augmenter l'action hypocholestérolémiant : arkogélules d'huile de germes de blé ou de lécithine de soja »

- **Arkotitrat Gugul** (65 g et 425 g)

Ces deux spécialités n'ont pas d'AMM.

Le guggulipide a été commercialisé en Inde sous forme de comprimés à 500 mg, soit 25 mg de guggulstérones (19). Ces comprimés sont indiqués dans le **traitement des hyperlipidémies mixtes, des hypertriglycéridémies et des hypercholestérolémies** (16). La dose journalière est de **1500 mg/j** (en 3 doses) soit 75 mg de guggulstérones (19).

4) Etude toxicologique

a) Effets indésirables

Le **guggul à l'état brut** peut être à l'origine d'effets indésirables comme du **rash cutané**, de la **diarrhée**, des **ménorrhagies** et des **menstruations irrégulières**. L'incorporation du guggul dans une décoction de triphala permet d'éliminer certains effets indésirables comme le rash cutané. On retrouve d'autres effets indésirables comme du hoquet, de l'agitation, de l'appréhension, une légère irritation gastroduodénale, de l'anorexie, de l'urticaire et de la polyurie (58)(19). Il n'affecte pas les fonctions du foie et des reins (19). Il ne perturbe pas les tests hématologiques ou les niveaux sanguins de sucre chez les patients diabétiques (19).

Il n'y a **pas d'effets indésirables lors de l'administration de la fraction A** pendant de plus ou moins longues périodes (4 à 12 semaines) (58).

Le **guggulipide est bien toléré** mais il faut être prudent en cas d'affection hépatique ou de troubles intestinaux (diarrhées) (58)(16)(19).

L'utilisation chez l'enfant n'est pas recommandée (58).

b) Toxicologie

Chez les souris, la DL50 de l'huile essentielle de gomme est de 705 mg/kg en intrapéritonéale et de 1669 mg/kg par voie orale (58). Les doses intrapéritonéales de 400 et 600 mg/kg de l'huile essentielle n'ont **aucun effet sur le système nerveux central** : aucune action analgésique, ni de changement de conduite. L'huile essentielle n'a pas d'effet sur l'abdomen de la grenouille. Elle a un faible effet dépresseur sur le cœur isolé de la grenouille mais il est contrecarré par l'administration de calcium (58).

L'émulsion de gomme-résine de guggul dans 5 % de gomme arabique n'a aucune action sur le cœur du chien, sa pression sanguine, ni sur le cœur et les vaisseaux de la grenouille (58).

Chez le rat, le chien et le singe, le produit purifié semble **dépourvu de toxicité aiguë, subaiguë** (plus de 6 mois d'étude sur le rat (58)). Il n'est **ni mutagène, ni tératogène**

(58)(16) chez les chiens, les rats et les singes. Le Gugglip peut être administré sans danger aux rats, aux lapins et aux singes Rhésus.

Le guggulipide est **dépourvu d'action sur le foie, le système nerveux central**, il n'a **pas d'action sur la diurèse, ni sur l'urée sanguine et les paramètres hématologiques**, il n'a **pas d'effets hormonaux et cardiovasculaires** (58).

Dossier toxicologique des laboratoires Arkopharma (58)

- Administration d'une dose unique chez la souris mâle et femelle

Dose de 5 g/kg administrée par gavage

La dose unique maximale ingérable d'oléorésine de *Commiphora mukul* ne montre pas, chez la souris, des signes de toxicité aiguë.

- Administration réitérée chez le rat mâle et femelle

2 doses : 300 et 600 mg/kg/j

Dans les conditions expérimentales de l'étude, la dose maximale administrable ne montre pas de toxicité.

L'exsudat résineux de *Commiphora mukul* administré chez le rat mâle et femelle est bien toléré à la dose de 300 mg/kg/j. A la dose de 600 mg/kg/j, il n'y a pas de modifications histologiques sauf chez deux rats femelles avec des modifications rénales habituellement d'origine spontanée et sans signification toxicologique.

5) Conclusion

Le guggul est une plante indienne peu connue en France.

Sa drogue est la gomme-résine et son activité biologique sur les lipides est liée à la fraction résine extractible par l'acétate d'éthyle : c'est le guggulipide. Le guggulipide est composé de diterpènes, sésamine, triols et stéroïdes (Z- et E-guggulstérones en particulier). Le guggul était employé en médecine ayurvédique et il existe une forte analogie entre l'ancien concept de Meroga extrait du Susruta et le concept moderne de la pathogénésie de l'athérosclérose. C'est cette analogie qui est à l'origine des premières études sur le pouvoir hypocholestérolémiant du guggul.

Des études animales réalisées chez le rat, le lapin et le poussin ont exploré le pouvoir hypocholestérolémiant de cette plante. Chez ces animaux, on a retrouvé des effets hypocholestérolémiants avec l'extrait alcoolique et la fraction stéroïdique (effet plus marqué avec la fraction stéroïdique). On constate peu d'effets sur la biosynthèse du cholestérol. On note aussi que le guggul est un peu moins efficace que l'ail. Différents mécanismes sont possibles pour expliquer cette action sur le cholestérol : action d'anions chélateurs d'acides biliaires, inhibition de la biosynthèse du cholestérol par diminution de l'incorporation d'acétates, stimulation de sa dégradation et de son excrétion biliaire, stimulation de la thyroïde (Z-guggulstérones), activation de récepteurs membranaires de fixation des LDL au niveau hépatique... Le mécanisme exact n'est pas encore connu. D'autres études ont été menées chez le singe, elles ont permis de supposer que *Commiphora wightii* pourrait être associé à une diminution du risque athéromateux chez l'Homme.

Des études cliniques ont précisé l'action du guggul chez l'Homme. La gomme-résine seule diminue le cholestérol, les triglycérides et le poids (les résultats sont plus significatifs chez les sujets malades et au cholestérol élevé). On retrouve des résultats contradictoires en fonction des études : PATIALA a réalisé une petite étude et a trouvé des résultats défavorables ; SEWAGRAME a conduit une petite étude lui-aussi mais ses résultats furent encourageants : il a constaté une augmentation des HDL. THOMPSON-COON et ERNST réalisèrent une métaanalyse de 6 études (388 patients) et trouvèrent une diminution du cholestérol total et une augmentation des HDL. Des études furent menées sur la fraction A seule. MADRAS mena une étude sur 120 patients et obtint des résultats positifs. L'étude de New Dehli est intéressante puisqu'elle se déroula sur une durée plus longue : on trouva une diminution importante du taux des lipides et une augmentation de l'excrétion fécale des stérols. Le guggulipide employé seul a lui-aussi fait l'objet de plusieurs études. Une petite étude sur 21 patients a trouvé une diminution importante du cholestérol et des triglycérides mais la taille de l'échantillon ne permet pas vraiment de conclure. Une autre petite étude sur 18 patients semble montrer que le guggul est plus efficace dans les hyperlipidémies de type IIb et IV que dans les hypercholestérolémies familiales combinées. SZAPARY a mené une étude sur un échantillon plus acceptable de patients. La population choisie pour son étude est une population américaine. Ses résultats sont négatifs. Il semblerait donc que les guggulstérones ne diminuent pas les niveaux de cholestérol chez les hommes avec un régime occidental. Mais on peut aussi reprocher à cette étude certains points : étude courte, pas de recommandations de régime, utilisation de guggulipide à faible teneur en guggulstérones. Une

étude a été réalisée sur une préparation à base entre autre de guggul (Arogyavardhini), son effet fût positif sur le cholestérol.

L'action du guggul a aussi été recherchée chez des patients avec des maladies cardiaques ischémiques. Les résultats furent encourageants mais ne peuvent être attribués qu'au guggul puisqu'on utilisa des préparations complexes.

Le guggul a aussi montré une action positive sur la coagulation (augmentation de son temps, inhibition de l'agrégation plaquettaire, augmentation de l'activité fibrinolytique). On peut donc imaginer une possible action préventive sur les thromboses mais aussi des effets indésirables potentiels.

L'étude de SZAPARY introduit donc un doute quant à la réelle efficacité du guggul sur le cholestérol dans notre population occidentale. Hors, peu d'études ont été réalisées sur des patients occidentaux avec un régime occidental. Cette incertitude mériterait d'être éclaircie par des études plus approfondies en Europe et aux Etats-Unis. Mais le guggul ne doit pas être écarté pour autant. Le régime accompagnant son administration est probablement plus essentiel que pour les plantes précédentes pour obtenir une réelle efficacité sur le cholestérol.

Comme pour l'ail et le psyllium, peu d'études portant sur une comparaison entre le traitement médicamenteux et le traitement phytothérapeutique ont été trouvées. C'est donc un point supplémentaire à explorer.

LE CHRYSANTHELLUM



1) Etude botanique

a) Classification

Le *Chrysanthellum indicum subsp. Afroamericanum* B. L. Turner fait partie de la famille des Asteraceae (16).

b) Répartition géographique

Cette plante est **originaire du Pérou et de Bolivie**. C'est une plante des **montagnes d'Amérique du Sud**. Elle est commune en Afrique où elle croît au bord des chemins, dans les friches et autour des habitations surtout dans les **régions de hauts plateaux**. Elle se développe dès la fin de la saison des pluies (42).

c) Description botanique

Il s'agit d'une **plante herbacée** (31) de la tribu des Heliantheae. Elle mesure de 15 à 20 cm de hauteur et ressemble dans son ensemble à la Camomille (43).

Elle possède des feuilles bi- et tripennatiséquées, des **fleurs jaunes-orangées** (d'où son nom de « Camomille d'Or ») groupées en petits **capitules** (8-10 mm) de type radié à 1-2 bractées linéaires, des **akènes ovoïdes** plus ou moins comprimés à aile membraneuse (31) (cf figure 26).



Figure 26 : Chrysanthellum : plante entière (d'après (73) biblio)

Elle peut être falsifiée par *C. americanum* (L.) Vatke, à feuilles plus ou moins lobées, ou par d'autres Asteraceae telles que *Parthenium integrifolium* L. Il est possible de s'affranchir de ces confusions en procédant à un **examen morphologique attentif** et à une **chromatographie sur couche mince** (16).

d) La drogue

La drogue est constituée par la **plante entière** (16). Les feuilles, les fleurs et les fruits ont un intérêt thérapeutique (32).

2) Etude chimique

La plante renferme des **flavonoïdes** de distribution assez restreinte : **7-O-glucosyl-ériodictyol**, **7-O-glucosyl-iso-okanine**, **maritiméine** (une aurone), **maréine** (une chalcone) et des **saponosides**, les **chrysanthellines A et B** (42). Les polyphénols sont des acides phénols (**acide caféique**) mais surtout des flavonoïdes avec un groupement orthodiphénolique sur un cycle de leur structure. Ces diverses substances confèrent à la plante et son extrait sa **coloration jaune-brun** (42).

L'étude structurale des chrysanthellines a montré que ce sont des **bidesmosides** et que leurs génines (acide échinocystique et caulophyllogénine) sont des dérivés hydroxylés de l'acide oléan-12(13)-énoïque (16) (structure triterpénique) (31).

Les molécules actives sont les **saponosides** et les **polyphénols** (31).

Une étude des **propriétés antiradicalaires, antilipoperoxydantes et antioxydantes** in vitro d'une série de flavonoïdes a montré une relation structure/activité : grande importance du **groupement orthodiphénolique sur le cycle B** (cas des molécules synthétisées par *Chrysanthellum*) (31)(32).

BECCHI et ses collaborateurs ont étudié plus précisément la structure de la **Chrysanthelline A de *Chrysanthellum procumbens*** (11). Les 2 saponines A et B sont séparées par chromatographie sur colonne de gel de silice G. Le rapport saponine A/saponine B est de 12/1. La structure de la saponine A a été déterminée par des méthodes chimiques, la

résonance nucléaire magnétique et la spectrométrie de masse. Ils ont montré que **l'aglycone est un triterpène : acide échinocystique** et que les **composés carbonhydrates** présents sont le **D-glucose**, le **D-xylose** et le **L-rhamnose**.

La structure de la chrysanthelline A est donc : 3-O-β-D-glucopyranosyl[L-rhamnopyranosyl-(α1→3)-D-xylopyranosyl-(β1→4)-L-rhamnopyranosyl-(α1→2)-D-xylopyranosyl]-(α1→28)-echinocystyl (cf figure 27).

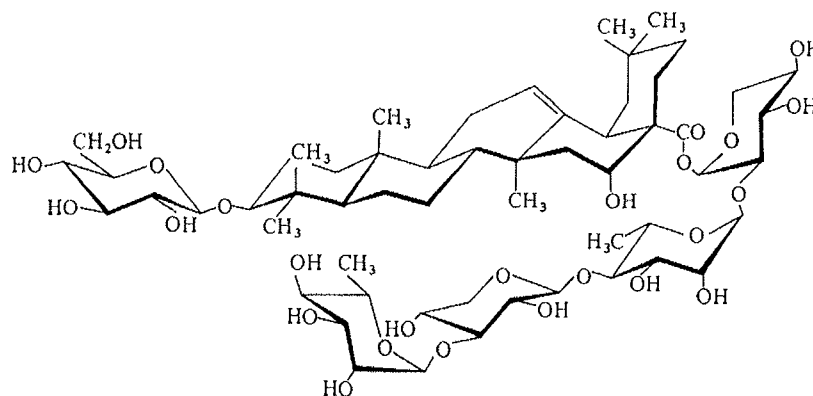


Figure 27 : Structure de la chrysanthelline A (d'après (11) en biblio)

Cette étude fut suivie par l'étude de la **chrysanthelline B** (10), toujours par la même équipe. De la même façon, la structure de cette autre saponine fut déterminée par spectrométrie de masse, de proton et résonance nucléaire magnétique. La **partie aglycone** de la chrysanthelline B est aussi un **triterpène** : l'acide 3β, 16α, 23trihydroxy-olean-12-en-28-oïque ou **caulophyllogénine**. Les **composés carbonhydrates** retrouvés sont le **D-glucose**, le **D-xylose** et le **L-rhamnose**.

La structure de la chrysanthelline B est donc : 3-O-β-D-glucopyranosyl[L-rhamnopyranosyl-(α1→3)-D-xylopyranosyl-(β1→4)-L-rhamnopyranosyl-(α1→2)-D-xylopyranosyl-(β1→28)]caulophyllogénine (cf figure 28). On retrouve 1 g de chrysanthelline B pour 8 kg de plante. La chrysanthelline B accompagne, en proportion plus faible, la chrysanthelline A dans *Chrysanthellum procumbens Rich* (10).

Il semblerait que les flavonoïdes et les saponines oeuvrent simultanément : les saponines (facteurs tensio-actifs) tout en jouant leur rôle spécifique, facilitent le passage des flavonoïdes à travers la membrane cellulaire (42).

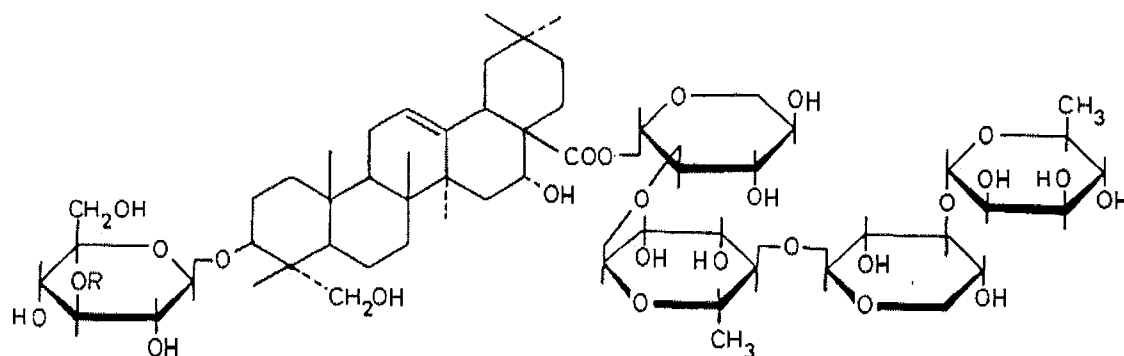


Figure 28 : Structure de la chrysanthelline B (d'après (10) en biblio)

Les deux saponines ont une structure relativement proche mais on retrouve tout de même quelques différences. Le tétrasaccharide (séquence identique dans les 2 cas) est lié au carboxyl de l'aglycone par une liaison α -D-xylosidique dans la chrysanthelline A et par une liaison β -D-xylosidique dans la chrysanthelline B. Il y a une fonction alcool en C23 dans la chrysanthelline B.

La caulophyllogénine est une sapogénine rare dans la nature. On la retrouve dans une seule saponine : la cauloside B de *Caulophyllum robustum* (10).

3) Etude pharmacologique

a) Historique de l'utilisation de la plante

C'est un Antillais, **AJAX**, qui a importé en Afrique au 19^{ème} siècle l'usage du *Chrysanthellum* jusqu'alors seulement utilisé dans le nouveau monde, uniquement comme **cicatrisant** et pour **traiter divers troubles intestinaux d'origine infectieuse ou non** (42). Au Sénégal, le décocté est classiquement employé en bain de bouche en cas de douleurs dentaires et pour « laver » la tête en cas de céphalée.

b) Propriétés diverses

La drogue est présentée comme ayant des **propriétés hépatoprotectrices** (en particulier vis-à-vis de l'alcool éthylique (32) et du CCl₄ (43)) et **anti-oedémateuse**. Elle peut être employée dans le **traitement préventif ou curatif des affections hépatiques** (séquelles d'hépatites virales ou d'intoxication, retentissement hépatique de l'éthylisme, pré-cirrhoses, cirrhoses compensées, insuffisances de la sécrétion biliaire). L'action hépatoprotectrice est incontestable chez le rat lorsque le produit est administré par voie intrapéritonéale (42). A la fois préventivement vis-à-vis de l'intoxication au CCl₄ à raison d'un traitement de 12 jours à 100 mg/kg que vis-à-vis de l'alcool éthylique, le produit étant alors administré parallèlement à l'éthanol, actif dès les doses de 25 mg/kg avec des effets particulièrement significatifs aux dose de 100 mg/kg ingérées durant 60 jours. Le produit paraît d'autant plus actif que le sujet est sensible à l'effet du toxique. On constate une absence totale de cellules nécrosées chez tous les animaux traités par le *Chrysanthellum* alors que la proportion de celles-ci s'élève à 22 % chez les intoxiqués les plus atteints n'ayant pas bénéficié du produit (42). Au niveau des organes et des systèmes, les flavonoïdes et les saponines possèdent des effets combinés (42). Ainsi, **la relance hépatique dont témoignent une biligénèse augmentée et une meilleure auto-défense de l'hépatocyte serait le résultat à la fois d'une action directe de la drogue au niveau de celui-ci et d'une amélioration des échanges hémocellulaires**. Cette amélioration résulterait d'une exploitation optimisée d'un réseau vasculaire protégé de l'athérosclérose, le *Chrysanthellum*, en **normalisant les fonctions du foie s'opposerait à la viciation des métabolismes lipo-protéiques** (42).

L'action anti-oedémateuse évaluée vis-à-vis de la carraghenine est faible lorsque la drogue est administrée par voie orale. Par voie intra-péritonéale, le Chrysanthellum se montre supérieur à l'Aspirine et à la Phénylbutazone (42). Le Chrysanthellum est donc une thérapeutique de drainage et de détoxication.

Le Chrysanthellum possède aussi un **effet cholérétique prolongé** (31)(32)(43). Chez le rat, par voie intra-duodénale, l'action cholérétique est significative à la dose de 250 mg/kg où elle représente environ le quart de celle de 100 mg de déhydrocholate de sodium après 15 secondes, mais de plus du tiers entre 15 minutes et 30 minutes alors qu'à 120 minutes, elle est 8 fois plus forte.

Il est également proposé dans le **traitement préventif ou curatif des affections vasculaires** (artériopathies des membres inférieurs, capillarites, affections rétinienne et choroïdiennes d'origine vasculaire). En effet, il possède des **effets positifs sur la perméabilité et la fragilité capillaire**, ainsi que **sur la microcirculation périphérique, grâce à ses propriétés vitaminiques P** (31). Ceci a été démontré par le **professeur CLOAREC** (43). Les malades atteints d'artérites des membres inférieurs voyaient augmenter leur périmètre de marche. Il est important de noter que les effets de la drogue ne se manifestaient pleinement qu'après un certain laps de temps. Deux patients eurent leur circulation rétinienne améliorée, un autre son angor, ses céphalées et ses bourdonnements d'oreilles. Trois fois, une insuffisance veineuse a rapidement réagi au traitement. Concernant les artérites, la plante pourrait avoir plusieurs points d'impacts : **action anti-inflammatoire précoce par effet de contact et via les surrénales, induction lente d'une circulation de suppléance ou peut-être remaniement des tuniques vasculaires, sans oublier les conséquences d'une baisse de lipémie**. C'est donc un **bon médicament des affections vasculaires** (varices, hémorroïdes, troubles oculaires d'origine vasculaire) (32). Dans l'expérimentation animale, l'extrait de Chrysanthellum s'est montré peu actif par voie orale sur l'hyperperméabilité et la fragilité capillaire mais ses effets sont néanmoins supérieurs à ceux de la Rutine et de ses dérivés. Par voie intra-péritonéale, son activité importante est toujours en relation avec les doses administrées (42). Il semblerait que l'effet de la drogue se manifeste avec un certain retard lorsqu'elle est utilisée par voie orale (42). En Pharmacologie Clinique, le Professeur **CLOAREC** a réalisé des travaux dans le cadre d'essais préliminaires chez l'Homme, sur une préparation contenant 100 mg d'un extrait de Chrysanthellum (42). Il a retrouvé une diminution significative de la perméabilité après un mois de traitement à raison

de 500 mg par jour chez 25 sujets. Chez les mêmes patients, la résistance capillaire augmente significativement alors que l'accroissement est encore plus net un mois après l'arrêt de la thérapeutique et que deux mois après, il est toujours significatif. Les effets du produit sur la micro-circulation ont été jugés positifs. Le débit sanguin moyen au niveau du membre inférieur chez des malades souffrant d'une artérite thrombosante chronique a augmenté de 30 % après un mois de traitement et de 53 % après 2 mois.

Un travail a été réalisé chez 29 malades atteints d'affections rétiniennes et choroïdiennes, à qui on a administré 400 mg par jour d'extrait (42). Globalement, un résultat positif a été retrouvé dans 24 cas sur 29.

Une autre évaluation clinique a porté sur 26 malades artéritiques qui ont reçu 300 mg par jour d'extrait de *Chrysanthellum* durant 3 mois face à 32 autres auxquels ne fut administré qu'un placebo (42). Les malades traités rapportent une amélioration de leurs symptômes et un accroissement de leur activité spontanée. Il existe une excellente corrélation entre l'amélioration clinique et celle du débit sanguin mesuré par effet doppler tant au niveau des membres inférieurs qu'à celui des artères supra-aortiques.

C'est la **richesse du *Chrysanthellum* en flavonoïdes et en saponosides** qui lui confère une action bénéfique sur le système circulatoire.

Il soulage les jambes lourdes par son **action veinotonique**.

Le *Chrysanthellum* serait **antilithiasique** (16)(43). Avec l'action synergique de ses principaux constituants, c'est un excellent médicament des lithiases rénales et biliaires, des colites, des hépatites et des cirrhoses (31)(32). On relate aussi de bons résultats dans la lithiase salivaire (43). Le Docteur **COUDERC** a fait état de résultats nettement positifs quelque soit la localisation ou la composition des calculs (42). Il fonde ses résultats sur plus de 2000 observations de lithiase rénale, une centaine de lithiases biliaires et quelques cas de lithiases salivaires. Dans le cas de lithiases rénales, le traitement fait disparaître les micro-calculs. Les concrétions plus importantes sont souvent diminuées de volume. Les douleurs rénales cessent, de même que la poliakurie nocturne. Dans les lithiases biliaires, on note une disparition des petits calculs et une diminution ou stabilisation des autres. Quant aux calculs salivaires, ils sont éliminés après une dizaine de jours. Le docteur **COUDERC** retrouve également des résultats intéressants dans la **colibacillose chronique**, dans les **suites des hépatites infectieuses**, les **conséquences hépatiques de l'éthylisme**, les **dysmétabolismes lipo-protéiques**. Le docteur Janet a lui aussi retrouvé des résultats intéressants dans le traitement des lithiases (42). Les docteurs **REYMOND** et **PELLOUX** ont eux aussi obtenus

des résultats encourageants dans les affections relevant de la sphère hépato-biliaire. Les cliniciens s'accordent pour faire de Chrysanthellum un **médicament des troubles hépato-biliaires et des lithiases de toute nature chimique et de toute localisation** (42).

Cette plante a également des **vertus anti-inflammatoires**. Cela a été montré chez l'animal lorsque la médication est administrée par voie parentérale (43). L'effet anti-inflammatoire du Chrysanthellum est alors supérieur à celui de la phénylbutazone. Mais cet effet n'est que faiblement retrouvé lorsque la drogue est ingérée.

Cette plante peut aussi être considérée comme un **médicament de certaines conséquences du stress** (31).

Pour mémoire, on peut citer des **effets hypotenseurs et bradycardisants mais par voie intra-veineuse uniquement** (42). Ils s'expliquent par une action vaso-dilatatrice périphérique qui résulterait d'une intervention directe au niveau de la fibre lisse des vaisseaux.

4 cas d'**amélioration concernant le pancréas** ont été rapportés et chez 6 malades, on a constaté la **diminution des douleurs rhumatismales** accompagnée d'un assouplissement des articulations (43). Un fait, bien qu'isolé mérite d'être rapporté : une **importante augmentation de la ventilation pulmonaire** chez une asthmatique hypertendue (43). Les deux dernières constatations sont en faveur d'une **activité anti-inflammatoire** (43).

c) Pouvoir hypocholestérolémiant

La drogue posséderait aussi des **propriétés hypolipémiantes** (16)(31)(43).

LIEVRE et ses collaborateurs ont recherché l'action de Chrysanthellum sur le cholestérol et les triglycérides, d'une part chez les malades ne recevant que la drogue et par ailleurs chez d'autres où elle était associée à diverses médications, généralement de nature végétale (43). C'est une étude réalisée en ambulatoire. 46 malades ont reçu un extrait concentré de Chrysanthellum par séquence de 10 jours chaque mois durant 3 mois. **Lorsque le Chrysanthellum est utilisé seul, on retrouve une diminution moyenne du cholestérol**

de 17 % et une diminution moyenne des triglycérides de 66 %. Quand le Chrysanthellum est utilisé en association, une diminution moyenne de 16 % est constatée pour le cholestérol et de 72 % pour les triglycérides (cf tableau 18).

Tableau 18 : Action du Chrysanthellum sur les taux pathologiques du cholestérol et des triglycérides
(d'après (43) en biblio)

| | CHOLESTÉROL > 2,60 G/l | | | | | TRIGLYCÉRIDES > 1,40 G/l | | | |
|---|------------------------|------------|------------|------------|---|--------------------------|------------|------------|----------|
| | Cas | Avant cure | Après cure | Différence | % baisse | Avant cure | Après cure | Différence | % baisse |
| CHRYSANTHELLUM utilisé seul | 6 A | 3,35 | 2,20 | - 1,15 | 34,32 | | | | |
| | 10 A | 2,60 | 2,10 | - 0,50 | 19,61 | 2,66 | 1,20 | - 1,46 | 54,88 |
| | 12 A | 3,50 | 2,66 | - 0,84 | 24,00 | | | | |
| | 13 A | 3,30 | 2,80 | - 0,50 | 15,15 | | | | |
| | 15 A | 3,39 | 2,88 | - 0,51 | 15,04 | 3,99 | 1,19 | - 2,80 | 70,17 |
| | 16 A | 3,26 | 3,10 | - 0,16 | 4,90 | | | | |
| | 20 A | 3,12 | 2,92 | - 0,20 | 6,41 | 2,08 | 2,57 | + 0,49 | |
| | 21 A | | | | | 2,61 | 1,79 | - 0,82 | 68,58 |
| Moyenne des baisses : moins 17 % | | | | | Moyenne des baisses : moins 66 % | | | | |
| CHRYSANTHELLUM utilisé en association | 7 B | 3,19 | 2,13 | - 1,06 | 33,22 | 6,80 | 0,90 | - 5,90 | 86,67 |
| | 8 B | 3,05 | 2,85 | - 0,20 | 6,55 | 3,29 | 1,15 | - 2,14 | 65,04 |
| | 14 B | 2,60 | 3,10 | + 0,50 | | 1,26 | 1,84 | + 0,58 | |
| | 16 B | 2,70 | 2,18 | - 0,52 | 19,25 | | | | |
| | 18 B | 2,50 | 2,68 | + 0,18 | | 2,70 | 2,83 | + 0,13 | |
| | 19 B | | | | | 1,39 | 1,67 | + 0,28 | |
| | 21 B | 3,51 | 3,44 | - 0,07 | 1,99 | 2,45 | 3,11 | + 0,66 | |
| | 23 B | 2,92 | 2,52 | - 0,40 | 13,69 | 2,15 | 0,78 | - 1,37 | 63,72 |
| 24 B | 3,44 | 2,69 | - 0,75 | 21,80 | | | | | |
| Moyenne des baisses : moins 16 % | | | | | Moyenne des baisses : moins 72 % | | | | |

On constate que l'administration conjointe d'autres drogues et de Chrysanthellum ne majore pas l'action de celui-ci. Le Chrysanthellum est **plus actif sur les taux pathologiques** que sur les taux physiologiques. De plus, les triglycérides sont plus fortement influencés par le Chrysanthellum que le cholestérol (c'est ce qu'on retrouve également avec le clofibrate). On peut alors s'interroger sur le mécanisme d'action du Chrysanthellum. Chrysanthellum et

clofibrate ont-ils un même mode d'action ? L'un et l'autre fondent leur efficacité sur leur **hépatotropisme**. Ils interfèrent tous les deux avec le métabolisme de l'alcool. Le Chrysanthellum protège les hépatocytes contre la nécrose induite par ce toxique, le clofibrate, quant à lui, diminue l'accumulation hépatique des triglycérides, qui est augmentée par l'alcool.

d) Utilisation de la plante

Elle n'est pas inscrite à la Pharmacopée et ne fait pas partie des plantes pouvant faire l'objet d'une AMM à dossier abrégé. Elle est utilisée en phytothérapie **sous forme d'infusion, de nébulisat ou de poudre** (16). Le chrysanthellum peut être utilisé dans (42):

- les **atteintes hépatiques et les désordres métaboliques qu'elles peuvent induire** : insuffisance de la sécrétion biliaire, intoxications hépatiques d'origines diverses, dysmétabolismes lipo-protéiques (hyperlipémie, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémies...), lithiases de toutes origines et localisations

- les **désordres de la micro-circulation** : artérites oblitérantes des membres inférieurs, affections rétiniennes ou choroïdiennes d'origine vasculaire, fragilité et perméabilité capillaires-capillarites acrocyanose

Rq : Puisqu'il est normolipémiant, le chrysanthellum peut revendiquer la défense des gros vaisseaux contre l'athérosclérose.

- Les **entéro-colites** : correction de la flore intestinale via la normalisation de la biligénèse ou action purement antiseptique

Présentations

Elle est utilisée sous forme de **tisane**, sous forme de **nébulisat**, sous forme **d'extrait fluide** ou sous forme de **poudre** (en multipliant par 5 la dose de nébulisat) (31)(43).

D'un point de vue cosmétique, l'extrait de Chrysanthellum est aussi présenté comme « **produit anti-âge** » (16).

Exemples de spécialités

Arkogélules Chrysanthellum (1 gélule de poudre totale cryobroyée matin, midi et soir à prendre au moment des repas)

Posologie et conduite du traitement

En général, on utilise **12 à 16 g de plante sèche par jour** ou son équivalent. En tisane (1 cuillerée à café = 2 g de plante), **3 à 4 tisanes par jour** à consommer de préférence après les repas. La tisane se prépare par décoction et infusion dans l'eau. En extrait (1 cuillerée à café = 2 g de plante), à consommer 3 à 4 fois par jour de préférence après les repas. En raison de son amertume, il peut être pris après dilution dans de l'eau sucrée ou dans un jus de fruit (42).

Les doses sont progressives ou réduites de moitié chez les sujets sensibles au plan hépato-biliaire (6 à 8 g de plante au lieu de 12 à 16 g par jour). Les traitements d'attaque sont menés sous forme de cure de 10 jours par mois pendant 2 à 3 mois. A ce traitement d'attaque peut s'ajouter une phase de consolidation de 10 jours par mois un mois sur deux durant 12 mois. Les traitements d'entretien sont limités à des cures de 10 jours tous les 2 à 3 mois et ceci pendant au minimum 12 mois (43).

4) Etude toxicologique

a) Tolérance / Effets indésirables

Un patient sur 5 rencontre des intolérances diverses plus ou moins directement rattachables aux fonctions digestives et largement dominées par des **nausées**.

On peut également noter des **sensations de brûlures gastriques** après absorption d'extrait non dilué et plus rarement des **migraines** et des **céphalées**. (43)

Ces intolérances mineures peuvent s'expliquer en partie par le pouvoir cholérétique de la drogue mais aussi par l'amertume de son extrait fluide. C'est pourquoi Chrysanthellum est aujourd'hui présenté sous forme d'un extrait sec nébulisé présenté en gélules. On note aux faibles posologies une **augmentation du transit**, cet effet a tendance à s'inverser quand on augmente les doses (42).

b) Toxicologie

La toxicité per os est nulle aux doses de 100 grammes par kilo (pour la souris) (42).

Une recherche très complète de toxicité a été faite à partir d'un extrait sec titré à 30 % de glucosides flavoniques de *Chrysanthellum* (42).

On admettra qu'en poids, une partie d'extrait équivaut à 25 parties de plante sèche.

Toxicité aiguë (42)

Chez la souris et le rat, per os, la toxicité est si faible qu'aucune mortalité n'est constatée, pour une dose unique de 4 g/kg, correspondant à 100 g/kg de plante sèche.

Par voie intra-péritonéale, chez la souris, la DL 50 est de 1g/kg, alors qu'elle est généralement supérieure chez le rat. Par voie intra-veineuse, la DL 50 est de 700 mg/kg chez la souris.

Chez le chien, par voie veineuse et en perfusion, la D.M.M. se trouve entre 1000 et 1200 mg/kg (25 et 30 g/kg de plante sèche).

Toxicité chronique (42)

Chez des chiens Beagle recevant 225 mg d'extrait par kilo pendant 182 jours, on n'a noté **aucun décès**. L'examen nécropsique des animaux ne montrait **aucune anomalie des organes**.

Mutagénéicité

Aucune action mutagène n'a été montrée.

5) Conclusion

Pour le *chrysanthellum*, toute la plante est considérée comme active.

Les substances actives sont les flavonoïdes, les saponosides et les *chrysanthellines* A et B.

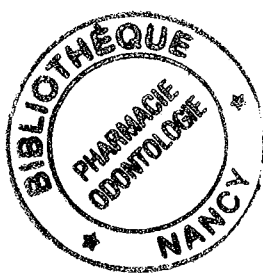
Le *chrysanthellum* est en premier lieu employé dans le traitement préventif ou curatif des affections vasculaires ou hépatiques. Il présente des propriétés anti-oedémateuses et anti-inflammatoires. Il a une action positive sur la perméabilité et la fragilité vasculaire et sur la microcirculation périphérique. Il est aussi antilithiasique et cholérétique. Il possède des effets hypotenseurs et bradycardisants mais par voie IV uniquement.

Des études datant des années 80 avaient exploré son éventuel pouvoir hypocholestérolémiant. Des résultats positifs avaient été retrouvés pour le cholestérol et les triglycérides. Mais il apparaissait que le chrysanthellum était plus actif sur les taux pathologiques que sur les taux physiologiques. Depuis une dizaine d'années, il semblerait que cette plante ait été complètement abandonnée pour ses propriétés sur le cholestérol. Cependant, vu la progression des maladies cardiovasculaires, il nous semble dommage qu'une plante potentiellement active sur le cholestérol ait été ainsi écartée. Nous serions en faveur d'une reprise des études portant sur son éventuel pouvoir hypocholestérolémiant.

Dénués d'effets indésirables graves, l'ail, le psyllium, le guggul et le chrysanthellum sont donc quatre plantes potentiellement utilisables pour traiter l'excès de cholestérol. Cependant, avant d'envisager une utilisation sérieuse du chrysanthellum pour ses propriétés hypocholestérolémiantes, des études plus poussées devront être entreprises.

Avec la progression actuelle des maladies cardio-vasculaires et compte-tenu des effets indésirables parfois graves des traitements médicamenteux classiques de l'hypercholestérolémie, on pourrait parfaitement envisager de se tourner vers une approche phytothérapique en première intention. De plus, il semble judicieux de profiter du vif succès que remportent actuellement les thérapeutiques « saines » et « naturelles » pour proposer un traitement phytothérapique. Cependant, étant donné l'absence ou la quasi-absence d'études comparant le traitement médicamenteux et le traitement par les plantes, il est difficile d'envisager un usage des plantes dans le cas des hypercholestérolémies les plus graves. De même, aucune étude ne semble avoir sérieusement exploré l'association médicament/plante. Il n'est donc pas encore possible de dire si l'utilisation de la plante en complément du médicament permettrait de diminuer les posologies du traitement médicamenteux et donc les effets indésirables.

Il est important de garder à l'esprit que si le cholestérol est un facteur important dans le développement des maladies cardio-vasculaires, il n'est pas le seul. Tabac, manque d'activité physique, régime inapproprié, diabète... entrent aussi en jeu dans les pathologies cardio-vasculaires. La prévention et la prise en charge de ces maladies doivent donc être avant tout globales. Des plantes comme l'ail qui agissent à plusieurs niveaux sont donc des atouts de poids. Il faut également préciser aux patients que pour obtenir les meilleurs résultats possibles, le traitement phytothérapique doit toujours être accompagné d'un régime alimentaire approprié.



BIBLIOGRAPHIE



- (1) ABD ALLAH IBN AHMAD IBN AL-BAYTAR
Traité des Simples – Reprint de la trad. de Lucien Leclerc, publiée en 1883
Paris : Institut du monde arabe, 1987.- 3vol. – (Notices et extraits des manuscrits de la Bibliothèque du Roi lus au Comité établi par Sa Majesté dans l'Académie Royale des Inscriptions et Belles Lettres ; 23–25–26)
- (2) ADLER A.J., HOLUB B.J.
Effect of garlic and fish oil supplementation on serum lipid and lipoprotein concentrations in hypercholesterolemic men
Am. J. Clin. Nutr., 1997, 65, 445-450
- (3) AMAGASE H., PETESCH B.L, MATSURA H., et al.
Intake of garlic and its bioactive components
J. Nutr., 2001, 131, 3S, 955S-962S
- (4) ANDERSON J.W, ALLGOOD L.D., LAWRENCE A., et al.
Cholesterol-lowering effects of Psyllium intake adjunctive to diet therapy in men and women with hypercholesterolemia : meta-analysis of 8 controlled trials
Am. J. Clin. Nutr., 2000, 71, 2 , 472-479
- (5) ANDERSON J.W., DAVIDSON M.H., BLONDE L., et al.
Long-term cholesterol-lowering effects of Psyllium as an adjunct to diet therapy in the treatment of hypercholesterolemia
Am. J. Clin. Nutr., 2000, 71, 6, 1433-1438
- (6) ANONYME
Monograph – *Plantago ovata* (psyllium)
Altern. Med. Rev, 2002, 7, 2, 155-
- (7) ANONYME
Théra : toujours d'actualité : l'Ail
Monit. Pharm. Lab., 1991, 1942, 23-24
- (8) AOUADI R., AOUIDET A., ELKADHI A., et al.
Effect of fresh garlic (*Allium sativum*) on lipid metabolism in male rats
Nutr. Res., 2000, 20, 2, 273-280
- (9) ARJMANDI B.H., SOHN E., JUMA S., et al.
Native and partially hydrolyzed Psyllium have comparable effects on cholesterol metabolism in rats
J. Nutr., 1997, 127, 3, 463-469
- (10) BECCHI M., BRUNETEAU M., TROUILLOUD M., et al.
Structure de la Chrysanthelline B, nouvelle saponine isolée de *Chrysanthellum procumbens* Rich
Eur. J. Biochem., 1980, 108, 271-277

- (11) BECCHI M., BRUNETEAU M., TROUILLOUD M., et al.
Structure of a new saponin : Chrysanthellin A from *Chrysanthellum procumbens* Rich
Eur. J. Biochem., 1979, 102, 11-20
- (12) BEZANGER-BEAUQUESNE Lucienne, PINKAS Madeleine, TORCK Monique
Les plantes de la thérapeutique moderne
Paris : Maloine, 1975.- 529 p.
- (13) BEZANGER-BEAUQUESNE Lucienne, PINKAS Madeleine, TORCK Monique, et al..
Plantes médicinales des régions tempérées
Paris : Maloine, 1980.- 439 p.
- (14) BROWN L., ROSNER B., WILLEL W.W, et al.
Cholesterol-lowering effects of dietary fiber : a meta-analysis
Am. J. Clin. Nutr., 1999, 69, 1, 30-42
- (15) BRUNETON, Jean
Eléments de phytochimie et de pharmacognosie
Paris : Technique et Documentation-Lavoisier, 1987.- 585 p.
- (16) BRUNETON, Jean
Pharmacognosie : phytochimie, plantes médicinales
Paris : Tec&Doc ; Cachan : EM inter, 1999.- 1120 p.
- (17) BUHMAN K.K., FURUMOTO E.J., DONKIN S.S, et al.
Dietary Psyllium increases fecal bile acid excretion, total steroid excretion and bile acid biosynthesis in rats
J. Nutr., 1998, 128,7, 1199-1203
- (18) BURKE V., HODGSON J.M., BEILIN L.J., et al.
Dietary protein and soluble fiber reduce ambulatory blood pressure in treated hypertensives
Hypertension, 2001, 38, 821-826
- (19) CAPASSO F., GAGINELLA T.S., GRANDOLINI G., et al.
Phytotherapy : a quick reference to Herbal Medicine
Edition Springer, 2003. – 424 p.
- (20) CUI J., HUANG L., ZHAO A., et al.
Guggulsterone is a Farnesoid X Receptor antagonist in coactivator association assays but acts to enhance transcription of bile salt export pump
J. Biol. Chem., 2003, 278, 12, 10214-10220
- (21) DACOSTA, Yves
Nutrition et athérosclérose : le point actuel sur un sujet complexe et de plus en plus controversé
Paris : Y. Dacosta, 2002.- 334 p.

- (22) DAIF, Nadia
L'ail, *Allium sativum L.* (Liliacées) : de la tradition à ses perspectives en thérapeutique moderne
Th. : Pharm. : Nancy 1 : 1993 ; 12., 104 f.
- (23) DAVIDSON M.H., DUGAN L.D., BURNS J.H.
A Psyllium-enriched cereal for the treatment of hypercholesterolemia in children : a controlled, double-blind, crossover study
Am. J. Clin. Nutr., 1996, 63, 96-102
- (24) DAVIDSON M.H., MAKI K.C., KONG J.C., et al.
Long-term effects of consuming foods containing psyllium seed husk on serum lipids in subjects with hypercholesterolemia
Am. J. Clin. Nutr., 1998, 67, 367-376
- (25) DEBELMAS, Anne-Marie
Guide des plantes dangereuses – 2^e éd.
Paris : Maloine, 1983.- 200 p.
- (26) DELAVEAU, Pierre
Ail : *Allium sativum L.* (Liliacées)
Actual. Pharm., 1982, 184, 67-68
- (27) FERNANDEZ M.L.
Distinct mechanisms of plasma LDL lowering by dietary fiber in the guinea pigs : specific effects of pectin, guar gum and psyllium
J. Lipid. Res., 1995, 36, 2394-2402
- (28) FERNANDEZ M.L., VERGARA-JIMENEZ M., CONDE K., et al.
Regulation of apolipoprotein B-containing lipoproteins by dietary soluble fiber in guinea pigs
Am. J. Clin. Nutr., 1997, 65, 814-822
- (29) GARNIER Gabriel, BEZANGER-BEAUQUESNE Lucienne, DEBRAUX Germaine
Ressources médicinales de la flore française I
Paris : Vigot, 1961.- 1511 p.
- (30) GIRRE, Loïc
Connaître et reconnaître les plantes médicinales
Rennes : Ouest France, 1980.- 333 p.
- (31) GIRRE, Loïc
La santé par les plantes
Rennes : Ouest-France, 1992.- 221 p.
- (32) GIRRE, Loïc
Les plantes et les médicaments : l'origine végétale de nos médicaments
Paris : Delachaux et Niestlé, 2001.- 253 p.

- (33) GRUN-THOMAS, Stéphanie
Etude de trois plantes médicinales et condimentaires : l'ail, le safran, le romarin
Th. : Pharm. : Nancy 1 : 1998 ; 63., 137 f.
- (34) GUIGNARD, Jean-Louis
Botanique – 9^e ed. rev.
Paris : Masson, 1994.- 276 p.
- (35) GUPTA N., PORTER T.D.
Garlic and garlic-derived compounds inhibit Human Squalene Monooxygenase
J. Nutr., 2001, 131, 6, 1662-1667
- (36) JENKINS D.J.A., KENDALL C.W.C, VUKSAN V., et al.
Soluble fiber intake at dose approved by the US Food and Drug Administration for a claim of Health benefits : serum lipid risk factors for cardiovascular disease assessed in a randomized controlled crossover trial
Am. J. Clin. Nutr., 2002, 75, 5, 834-839
- (37) JENKINS D.J.A., WOLEVER T.M.S, VIDGEN E., et al.
Effect of Psyllium in hypercholesterolemia at two monounsaturated fatty acid intakes
Am. J. Clin. Nutr., 1997, 65, 1524-1533
- (38) KASUGA S., UDA N., KYO E., et al.
Pharmacologic activities of Aged Garlic Extract in comparison with other Garlic Preparations
J. Nutr., 2001, 131, 3S, 1080S-1084S
- (39) KHALILI B., BARDANA E.J., YUNGINGER J.W.
Psyllium-associated anaphylaxis and death : a case report and review of the literature
Ann. Allergy Asthma Immunol., 2003, 91, 579-584
- (40) LATA S., SAXENA K.K., BHASIN V., et al.
Beneficial effects of *Allium sativum*, *Allium cepa* and *Commiphora mukul* on experimental hyperlipidemia and atherosclerosis : a comparative evaluation
J. Postgrad. Med., 1991, 37, 3, 132-135
- (41) LECLERC, Henri
Précis de phytothérapie : essai de thérapeutique par les plantes françaises
Paris : Masson, 1976.- 363 p.
- (42) LIEVRE H., GUILLOT B.
Chrysanthellum americanum : une plante tropicale au service des vaisseaux, du foie et de l'orthodoxie des métabolismes lipo-protéiques
Extrait de la Revue du Jeune Médecin, 1984
- (43) LIEVRE H., GUILLOT B., REYMOND E.
Chrysanthellum : un hépatotrope, normolipémiant et vasculotrope : confirmations et acquisitions
Tiré à part du Journal du Jeune Praticien, 1984, 7

- (44) LUC, Gérard
Cholestérol et athérosclérose
Paris : Masson, 1991.- 246 p.
- (45) MARLET, FISCHER
The active fraction of psyllium seed husk
Proc. Nutr. Soc., 2003, 62, 1, 207-209
- (46) MATHESON H.B., COLON I.S., STORY J.A.
Cholesterol 7 α -hydroxylase Activity is increased by dietary modification with
Psyllium Hydrocolloïd, Pectin, Cholesterol and Cholestyramine in Rats
J. Nutr., 1995, 125, 454-458
- (47) MATSUURA H.
Saponins in Garlic as modifiers of the risk cardiovascular disease
J. Nutr., 2001, 131, 3S, 1000S-1005S
- (48) OBATA K., IKEDA K., YAMASAKI M.
Dietary fiber, Psyllium, attenuates salt-accelerated hypertension in stroke-prone
spontaneously hypertensive rats
J. Hypertens., 1998, 16, 1959-1964
- (49) OLSON B.H., ANDERSON S.M., BECKER M.P., et al.
Psyllium-enriched cereals lower blood total cholesterol and LDL-cholesterol, but not
HDL-cholesterol, in hypercholesterolemic adults : results of a meta-analysis
J. Nutr., 1997, 127, 10, 1973-1980
- (50) PARIS René R., MOYSE Hélène
Précis de Matière Médicale – 2^e ed. rev.
Paris : Masson, 1976-1981
- (51) PERROT, Emile, PARIS René
Les plantes médicinales
Paris : PUF, 1971.- 245 p.
- (52) ROMERO A.L., ROMERO J.E., GALAVIZ S., et al.
Cookies enriched with Psyllium or Oat Bran lower plasma LDL-cholesterol in normal
and hypercholesterolemic men from Northern Mexico
J. Am. Coll. Nutr., 1998, 17, 6, 601-608
- (53) ROMERO A.L., WEST K.L., ZERN T., et al.
The seeds from *Plantago ovata* loxer plasma lipids by altering hepatic and bile acid
metabolism in Guinea Pigs
J. Nutr., 2002, 132, 1194-1198
- (54) ROSS I.A.
Medicinal Plants of the world : chemical constituents, traditional and modern
medicinal uses
Totowa : Humana Press, 1999-2000.- 415 p.

- (55) SCHAUENBERG, Paul
Guide des plantes médicinales
Paris : Delachaux et Niestlé, 1977.- 396 p.
- (56) SHEN H., HE L., PRICE R.L., et al.
Dietary soluble fiber lowers plasma LDL-cholesterol concentrations by altering lipoprotein metabolism in female guinea pigs
J. Nutr., 1998, 128, 9, 1434-1441
- (57) STEVINSON C., PITTLER M.H., ERNST E.
Garlic for treating Hypercholesterolemia
Ann. Intern. Med., 2000, 133, 420-429
- (58) SUTY, Anne-Claire
Cholestérol et phytothérapie : mythe ou réalité? Etudes de deux plantes : le guggul et la luzerne - 114 f.
Th. : Pharm. : Nancy 1 : 1994 ; 43
- (59) SZAPARY P.O., WOLFE M.L., BLOEDON L.T., et al.
Guggulipid for the treatment of Hypercholesterolemia : a randomized controlled trial
JAMA, 2003, 290, 6, 765-772
- (60) TERPSTRA A.H.M., LAPRE J.A., DEVRIES H.T., et al.
Hypercholesterolemic Effect of Dietary Psyllium in female rats
Ann. Nutr. Metab., 2000, 44, 223-228
- (61) THOMPSON COON J.S., ERNST E.
Herbs for serum cholesterol reduction : a systematic review
J. Fam. Pract., 2003, 52, 6
- (62) TRAUTWEIN E.A., KUNATH-RAU A, ERBERS DOBLER H.F.
Increased fecal bile acid excretion and changes in the circulating bile acid pool are involved in the hypercholesterolemic and gallstone-preventive actions of psyllium in hamsters
J. Nutr., 1999, 129, 896-902
- (63) TURLEY S.D., DIETSCHY J.M.
Mechanisms of LDL-cholesterol-lowering action of psyllium hydrophilic mucilloid in the hamster
Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1255, 177-184
- (64) VALNET, Jean
Aromathérapie – Traitement des maladies par les essences de plantes
Paris : Maloine, 1974.- 418 p.
- (65) VALNET, Jean
Traitement des maladies par les légumes, les fruits, les céréales
Paris : Maloine, 1982.- 525 p.





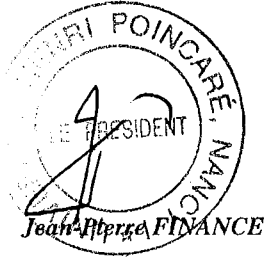
- (66) VEGA-LOPEZ S., FREAKER H.C., FERNANDEZ M.L.
Sex and hormonal status modulate the effects of Psyllium on plasma lipids and monocyte gene expression in Humans
J. Nutr., 2003, 133, 67-70
- (67) VERGARA-JIMENEZ M., CONDE K., ERICKSON S.K, et al.
Hypolipidemic mechanisms of Pectin and Psyllium in guinea pigs fed high fat-sucrose diets : alterations on hepatic cholesterol metabolism
J. Lipid Res., 1998, 39, 1455-1465
- (68) WICHTL Max, ANTON Robert
Plantes thérapeutiques : tradition, pratique officinale, science et thérapeutique - 2ème édition
Paris : Ed. Tec & doc-Lavoisier ; Cachan : Ed. médicales internationales, 2003.- 692 p.
- (69) YEH Y.Y, LIU L.
Cholesterol-lowering effect of Garlic Extracts and Organosulfur compounds : Human and Animal Studies
J. Nutr., 2001, 131, 3S, 989S-993S

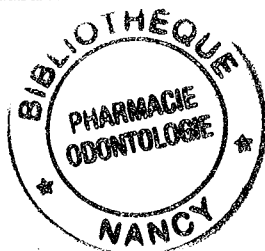
REFERENCES INTERNET

- (70) International Research Institute of the Tibetan Medicine (page consultée le 5 avril 2005). Tibetan medicine encyclopedia, [En ligne]. Adresse URL :
http://www.doctorgarma.com/rst/allium_sativum/
- (71) LEFRANCOIS, Pierre et RUBY, Françoise (page consultée le 5 avril 2005). Guggul, [En ligne]. Adresse URL :
http://www.reseauproteus.net/fr/solutions/plantessupplements/fiche.aspx?doc=guggul_ps
- (72) LEFRANCOIS, Pierre et RUBY, Françoise (page consultée le 5 avril 2005). Psyllium, [En ligne]. Adresse URL :
http://www.reseauproteus.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=psyllium_ps
- (73) PHARMAXIE (page consultée le 5 avril 2005). Le guide des plantes, [En ligne]. Adresse URL : <http://www.pharmaxie.com/index.php?page=PhytoPlantes>
- (74) PROTEUS (page consultée le 5 avril 2005). Ail, [En ligne]. Adresse URL :
http://www.reseauproteus.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=ail_ps

(75) PUEH, David (page consultée le 5 avril 2005). Le risque athérogène (infarctus) (1ère partie), [En ligne]. Adresse URL : <http://www.caducee.net/DossierSpecialises/cardiologie/risque-atherogene.asp>

DEMANDE D'IMPRIMATUR

| | |
|--|---|
| <p>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par Séverine JUNG</p> <p><u>Sujet :</u> Apport des drogues végétales dans la prévention des maladies cardiovasculaires liées à l'hypercholestérolémie</p> <p><u>Jury :</u> Président : M. Max HENRY, Professeur Juges : M. François MORTIER, Professeur Honoraire M. Benoît Beaudouin, Pharmacien</p> | <p>Vu, Nancy, le 29 avril 2005</p> <p>Le Président du Jury Le Directeur de Thèse</p> <p> </p> <p>M. Max HENRY, Professeur M. François MORTIER, Professeur Honoraire</p> |
| <p>Vu et approuvé, Nancy, le 23 mai 2005</p> <p>Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,</p> <p> Chantal FINANCE</p>  | <p>N° 2222 Vu, Nancy, le 30 mai 2005</p> <p>Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,</p> <p> Jean-François FINANCE</p> |



N° d'identification : PH Nanuy 05 n°47

TITRE

**Apport des drogues végétales dans la prévention
des maladies cardiovasculaires liées à l'hypercholestérolémie**

Thèse soutenue le 24 juin 2004

Par Mlle Séverine JUNG

RESUME :

En 2005, les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité de la population française. Le traitement médicamenteux de l'hypercholestérolémie, impliquée dans le développement de ces maladies, peut être à l'origine d'effets indésirables graves. La phytothérapie est une médecine "naturelle" dont les effets indésirables sont plus modestes. Des études pharmacologiques et cliniques ont montré que l'ail, le psyllium, le guggul et le chrysanthellum ont un pouvoir hypocholestérolémiant. Ces plantes pourraient être valablement utilisées pour traiter l'excès de cholestérol.

MOTS CLES : Maladies cardiovasculaires - Cholestérol
Phytothérapie
Ail - Psyllium - Commiphora - Chrysanthellum

| Directeur de thèse | Intitulé du laboratoire | Nature |
|-----------------------|--|--|
| Professeur F. MORTIER | Laboratoire de Botanique et de Mycologie | Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input checked="" type="checkbox"/> |

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle