



HAL
open science

La grande consoude, *Symphytum officinale* L., Borraginacées

Catherine Evreux

► **To cite this version:**

Catherine Evreux. La grande consoude, *Symphytum officinale* L., Borraginacées. Sciences pharmaceutiques. 1989. dumas-01675622

HAL Id: dumas-01675622

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01675622v1>

Submitted on 4 Jan 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 n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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 au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.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/juridique/droit-auteur>

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

UNIVERSITÉ Joseph FOURIER

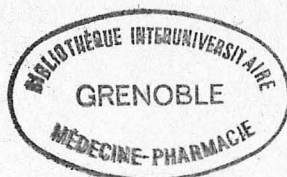
GRENOBLE I - Sciences Technologie Médicale

U.F.R. DE PHARMACIE
Domaine de la Merci . La Tronche

1989

7011

LA GRANDE CONSOUDE
SYMPHYTUM OFFICINALE L.
BORRAGINACEES



THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER GRENOBLE I
pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Mademoiselle Catherine EVREUX

[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 18 Avril 1989

Devant

Madame le Professeur Anne Marie MARIOTTE, Présidente du Jury

et

Monsieur le Docteur Vincent DANIEL, Praticien Hospitalier

Madame Nicole MENONI , Pharmacien

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Madame **A.M. MARIOTTE**, professeur de Pharmacognosie à l'U.F.R. de Grenoble, qui m'a permis dans toutes les phases de ce travail, de bénéficier de sa compétence et m'a accordé son aide.

A sa bienveillance, je dois d'avoir pu consulter les nombreux ouvrages généraux de sa bibliothèque.

Mes remerciements s'adressent également à Madame **N. MENONI**, pharmacien d'officine, qui m'a fait bénéficier de son expérience lors des journées de travail effectuées en sa compagnie.



115 005517 8

Que Monsieur le Docteur **V. DANEL**, praticien hospitalier au centre anti-poison du C.H.R.U. de Grenoble, soit également remercié de la présence parmi le jury.

Enfin que mes parents et nombreux amis qui m'ont aidée et encouragée tout au long de mes études et dans cette tâche, trouvent ici le témoignage de ma reconnaissance.

INTRODUCTION

L'avis 86/20 bis d'Août 1986 sur les spécialités pharmaceutiques à base de plantes répertorié une liste de 112 plantes bénéficiant d'un dossier allégé d'autorisation de mise sur le marché.

C'est en vue de proposer une liste additionnelle de nouvelles plantes, que se situe cette mise au point bibliographique sur la Grande Consoude. Cette étude traitera 5 aspects : botanique, chimique, pharmacologique, toxicologique et les utilisations.

Cette plante est une Borraginacée indigène appartenant au genre *Symphytum* ; il s'agit de l'espèce *officinale*. Sa principale caractéristique est de contenir des alcaloïdes pyrrolizidiniques, qui lui confèrent une certaine toxicité. Ce travail a pour objectif principal d'apporter une réponse aux questions suivantes :

- que penser de la toxicité potentielle de la Grande Consoude ?
- la Grande Consoude peut-elle être utilisée en phytothérapie ?
- si oui, dans quelles indications ?

PREMIERE PARTIE

Etude Botanique



LA GRANDE CONSOUDE : *SYMPHYTUM OFFICINALE*

I. SITUATION DANS LA CLASSIFICATION BOTANIQUE

La Consoude est le nom commun de plantes du genre *Symphytum*, faisant partie de la famille des Borraginacées et originaire de l'Europe et de l'Asie Occidentale.

Le genre *Symphytum* regroupe environ six espèces parmi lesquelles l'espèce officinale qui fait l'objet de notre étude (7). Elle est classée dans l'ordre des Polémoniales, la sous-classe des Gamopétales tétracycliques superovaires, la classe des Dicotylédones et l'embranchement des Phanérogames.

Elle présente de nombreux noms vernaculaires tels que Confée, Consyre, Grande Consyre, Pecton, Herbe à la Coupure, Herbe aux Charpentiers, Oreille d'Ane, Langue de vache..... (20).

Le nom commun de cette plante rappelle que dans le passé elle a été fort appréciée pour guérir les plaies, cicatriser les blessures et consolider les fractures.

De nos jours, elle jouit d'une popularité grandissante en tant que légume à salade et tisane, en particulier aux Etats-Unis (3).

II. REPARTITION

La Grande Consoude appartient au patrimoine floristique de la France : commune dans la plupart des contrées du Nord, de l'Ouest, de l'Est et du Centre, elle est ailleurs de distribution assez inégale ; par exemple, assez commune dans la Gironde, rare dans les Landes, assez rare dans les Basses Pyrénées, très rare dans le Tarn et l'Aveyron, commune dans la Limagne mais très rare dans le Limousin et dans le Cantal ; assez rare dans la région méditerranéenne. Elle est aussi commune en Suisse et en Belgique, sauf dans la région ardennaise, et dans presque toute l'Europe, jusque dans la partie méridionale de la péninsule scandinave.

Hors d'Europe, on la trouve dans l'Oural, en Sibérie Occidentale et en Amérique du Sud où elle est naturalisée (8).

III. HABITAT - BIOTOPE

La Grande Consoude pousse communément dans les endroits humides, sur les bords des ruisseaux, dans les sols frais et riches des prairies, à la lisière des bois (6) (20).

En général, elle ne s'élève pas à de grandes altitudes ; elle ne se trouve dans nos montagnes que jusqu'à la zone des sapins (jusqu'à 1500 mètres d'altitude) (8).

IV. DESCRIPTION DES DIFFERENTES PARTIES DE LA PLANTE

1. - Aspect général (Fig. 1)

La Grande Consoude est une grande plante herbacée, vivace, entièrement recouverte de poils longs et raides, d'aspect robuste haute de 60 cm à 1 mètre, à tiges fleuries fortes, dressées, rameuses dans leur partie supérieure et dont les fleurs sont groupées en petites grappes qui sont ordinairement penchées. Elle pousse en formant de grosses et larges touffes (5) (7).

2. - La racine (Fig. 2)

Les parties souterraines sont constituées par un volumineux rhizome, portant des racines adventives atteignant 30 cm sur 2,5 cm ; ce sont les ramifications qui perpétuent ou multiplient la plante (16) (20). Cette racine s'enfonçant profondément dans le sol, présente une surface externe gris-noirâtre ou noire, sillonnée de stries longitudinales assez profondes ; la cassure est blanche et cireuse (28).

3. - La tige

La souche noirâtre donne naissance à une tige herbacée robuste pouvant atteindre 1 mètre de hauteur. Elle est rameuse dans sa partie supérieure (5). Elle porte de minces côtes saillantes d'où son aspect anguleux. Très velue, elle est hérissée sur toute sa hauteur de soies raides, droites cylindriques, ce qui explique la sensation rugueuse au toucher (16).

4. - Les feuilles (Fig. 3)

Elles sont alternes, largement lancéolées, acuminées, ondulées sur les bords ; les feuilles inférieures sont plus grandes que les feuilles moyennes : celles du bas sont longues de 20 cm à 1 mètre et atténuées en pétiole ; celles supérieures mesurent de 10 à 20 cm sur 2 à 6 cm de large et sont longuement décurrentes le long de la tige (8) (16).



Symphytum consolida Ledeb.
Consoude

Figure 1 : (d'après Bézanger-Beauquesne L.) (5).

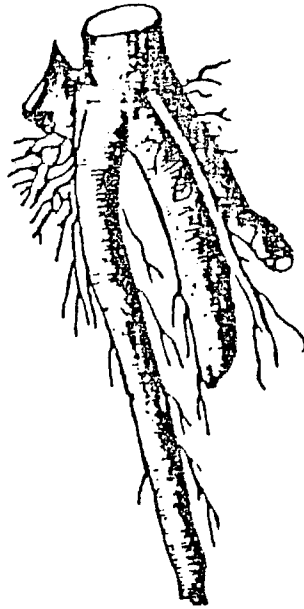


Figure 2 : D'après Héraud A., dictionnaire des plantes médicinales
4e édition.
Baillièrè et fils, Paris, 1909, 209-211.

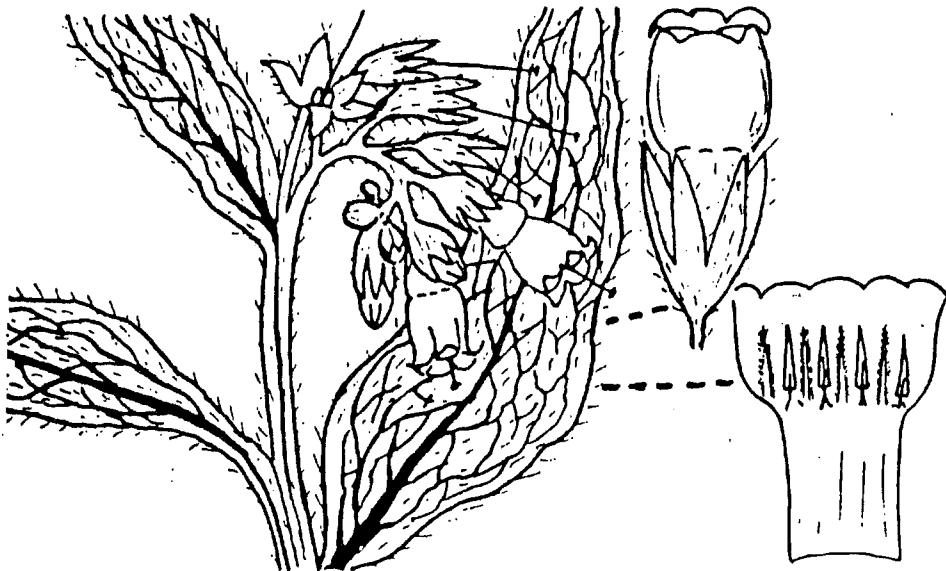


Figure 3 : D'après Fournier P. (16).

Aspect et histologie

Le limbe épais, est également recouvert de poils rudes.

Au microscope, sur une coupe du limbe foliaire, on doit remarquer :

- des poils sécréteurs capités plus ou moins pédicellés ;
- des stomates à 3 cellules annexes.

5. - Les fleurs (Fig. 3)

5.1. Epoque de floraison

De Mai à Juillet, parfois jusqu'en Août et même en Septembre se montrent des fleurs rosées ou violettes, parfois d'un blanc plus ou moins jaunâtre (8).

5.2. L'inflorescence (Fig. 3 et 4)

Les fleurs sont regroupées en inflorescences de type cymeux (cymes) ; la cyme est dite unipare car à chaque ramification seul se développe l'un des deux axes inférieurs.

De plus, cette cyme est dite scorpioïde car son axe est enroulé en queue de scorpion dans un plan vertical (7).

Cette cyme scorpioïde unipare se déploie à l'ouverture des fleurs.

5.3. Détail d'une fleur (Fig. 5)

Le périanthe est double, différencié en calice et en corolle :

- ce genre est surtout caractérisé par la corolle de moins de 17 mm en général, qui a environ 3 fois la longueur du calice et qui se termine par 5 dents très courtes, renversées vers l'extérieur.

La forme générale de la fleur est en tube presque droit jusqu'à environ la moitié de sa longueur puis un peu en cloche dans sa moitié supérieure : elle est dite tubulo-campanulée (8).

- le calice est à 5 divisions aiguës, sensiblement égales entre elles et mesurant plus des trois quarts de sa longueur totale. Ce calice est accrescent (8).

- la corolle porte à la gorge 5 éperons internes en forme d'écailles triangulaires, et tout à fait renfermées dans l'intérieur de la corolle (8).

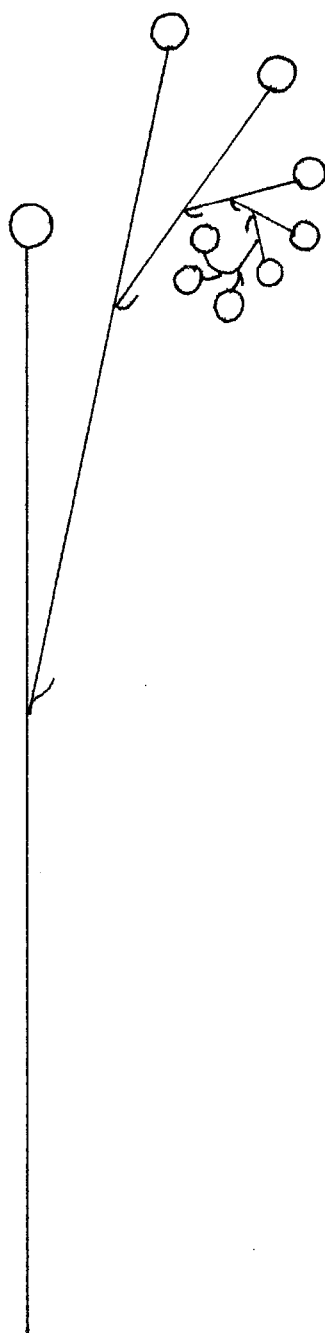


Figure 4 : Cyme unipare scorpioïde

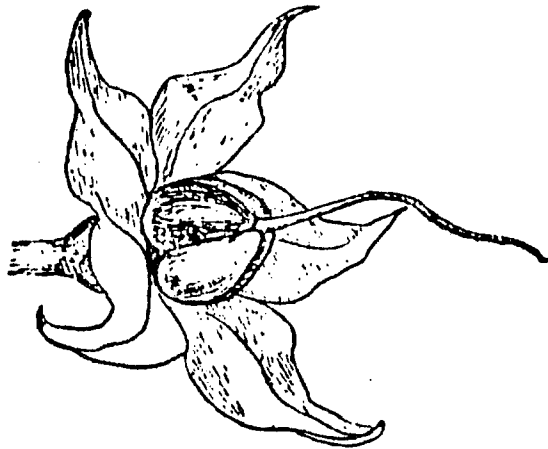
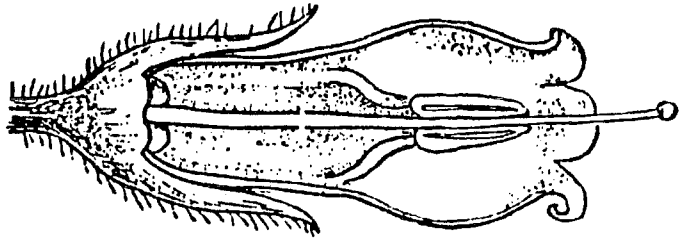


Figure 5 : D'après Bézanger-Beauquesne L. et Garnier G. (20)

- Ces écailles alternent avec les anthères des étamines qui sont également renfermées dans le tube de la corolle (8).

Ces étamines sont au nombre de 5, attachées par leur filet sur le tube de la corolle. Les anthères aigües sont d'ailleurs plus longues que les filets (8).

- Le gynécée est formé de 4 carpelles renfermant chacun un ovule (7).

- Le style, persistant, est étroit et souvent dépasse le tube des pétales (Fig.5).

- Le fruit est un tétrakène dont les 4 parties lisses et brillantes, noires, concaves à leur base, sont d'abord dressées puis inclinées au sommet (Fig.5) (20).

Remarque: les **abeilles** visitent abondamment les fleurs de cette espèce lorsque la corolle a été percée, vers sa base, par les bourdons sauvages. Le nectar recueilli est produit par un nectaire blanchâtre formé d'un anneau situé à la base et autour de l'ovaire et cet anneau se prolonge en 4 proéminences opposées aux 4 parties de l'ovaire (8).

V. DESCRIPTION DE LA DROGUE

1. - Parties utilisées

La drogue officinale est constituée de l'ensemble des organes souterrains.

Le rhizome était officinal autrefois : *Radix symphyti*, inscrit dans les pharmacopées autrichienne, belge, danoise, espagnole, hongroise, hollandaise, portugaise, roumaine et serbe et à la pharmacopée française de la I à la Ve édition. Quant aux feuilles, elles sont inscrites dans les pharmacopées danoise et espagnole (26).

2. - Récolte de la drogue

Elle se fait sur des plantes sauvages, la cueillette suffisant actuellement à la consommation, très réduite.

Les racines, arrachées au printemps dès que la plante commence à sortir du sol, ou à l'automne, à la fin de la végétation, sont lavées, raclées, sectionnées en tronçons de 2 cm de longueur et séchées au soleil (13) (20).

3. - Caractéristiques microscopiques : coupe

Examinée au microscope, une coupe transversale révèle de l'extérieur vers l'intérieur, une zone formée de plusieurs couches de cellules épaisses subérifiées, brun-foncé, un parenchyme cortical peu abondant, à cellules polygonales remplies de grains d'amidon, une zone libérienne à cellules plus petites en files radiales.

Le cambium bien visible, à 3 ou 4 épaisseurs de cellules rectangulaires, donne à l'intérieur le bois secondaire formé de gros vaisseaux rayés entourés par le parenchyme ligneux en files radiales.

Quelques fibres bordent les massifs de bois primaire, du côté interne. Si la coupe a été faite dans le rhizome, on trouve au centre une importante moëlle amylacée, absente ou peu abondante dans les coupes de racines.

De longs rayons médullaires à cellules allongées traversent liber, cambium et bois (20).

4. - Caractères organoleptiques de la racine

Elle possède une odeur peu prononcée, une saveur mucilagineuse, faiblement astringente (20).

5. - Éléments de diagnose

Ce sont les fragments de racines vaguement cylindriques de 1 cm de diamètre environ, généralement coupés à 2 cm de longueur ; la surface est de couleur noire, à section blanchâtre.

VI. CONCLUSION DE L'ETUDE BOTANIQUE

Plusieurs éléments caractérisent la Grande Consoude : c'est une plante herbacée ; elle est recouverte de poils raides sur la tige et les feuilles ; les feuilles sont entières, alternes ; les fleurs sont de type 5 : 5 sépales, 5 pétales, 5 étamines ; les pétales sont soudés ; les fleurs sont regroupées en grappes unilatérales denses, roulées avant épanouissement. Cependant, la littérature décrit de nombreuses anomalies de cette espèce : fleurs verdies, soit à pétales soudés en une corolle tubuleuse, soit à 5 pétales libres ; fleurs à divisions de l'ovaire relativement très grosses ; fleurs portant sur l'axe au-dessus du calice, un bourgeon qui peut développer une inflorescence ;

fleurs à 4 sépales, 4 pétales, 4 étamines ; fleurs à 6 sépales, 6 pétales et 6 étamines ; fleurs dont le tube de la corolle porte extérieurement 10 petites languettes colorées (8).

DEUXIEME PARTIE

Etude Chimique

L'étude chimique permet de faire l'inventaire le plus complet possible des différents composés chimiques de la plante étudiée. Elle traite aussi bien des principes actifs responsables d'une activité définie que de ceux dont la présence dans la plante ne s'exprime pas franchement. Cependant, ce travail n'a pas la prétention de dresser une liste exhaustive car la composition exacte de la Grande Consoude est incomplètement connue. Cette deuxième partie de la thèse développe surtout ce qui a trait aux alcaloïdes pyrrolizidiniques - leur caractérisation et leur dosage - à cause de leur grande importance toxicologique.

I. LES GLUCIDES

Ils sont essentiellement représentés par un mucilage, et en quantité plus faible par de l'Inuline qui est un polymère du fructose (41) (43).

1. - Localisation

Les glucides sont localisés dans les parties souterraines qui en sont très riches, en particulier un abondant mucilage.

2. - Sucres simples (32)

Ce sont l'arabinose, le glucose et, sous forme de traces, le galactose.

3. - Sucres polymérisés (32)

Ce sont :

- l'inuline
- l'amidon
- la cellulose
- le mucilage :

sa composition est intéressante à connaître en raison de ses propriétés thérapeutiques. Ce mucilage est composé d'acides uroniques, 5,1 % du poids sec du mucilage, et de fructosanne, 68 % du poids sec.

Le mucilage est donc de nature uronique. Il est essentiellement formé par un polymère de fructose, le fructosanne.

II. LES ELEMENTS MINERAUX

La Grande Consoude contient de nombreux minéraux tels que le calcium, le phosphore, le fer, le manganèse, le cobalt (43).

III. LES VITAMINES

Les parties vertes de la plante renferment, outre les minéraux, des vitamines B₁, B₂, P et B₁₂ (43). D'après certains, il n'existerait aucune autre plante terrestre capable de produire la vitamine B₁₂ (43).

Ceci serait surtout intéressant chez les végétariens qui renoncent aussi aux produits laitiers et aux oeufs.

En fait, l'utilisation des feuilles de Grande Consoude en tant que source de vitamine B₁₂ ne semble pas retenir l'attention car elle y serait présente en trop faible quantité : un dosage réalisé sur 1 kilo de feuilles fraîches ne fournit que 0,4 microgramme de ladite vitamine (30).

IV. LES PROTEINES

La Grande Consoude est très riche en protéines au niveau de ses feuilles qui peuvent contenir jusqu'à 23 % de leur poids sec en substances protéiques (3) (43).

V. LES COMPOSES PHENOLIQUES

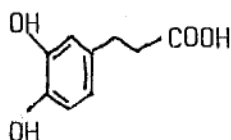
Cette classe regroupe d'une part les composés polyphénoliques, anthocyanes, flavonoïdes et tanins, d'autre part les acides phénols, composés quasi-universels.

1. - Les Acides phénols (29) (41)

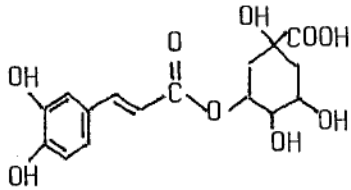
1.1. Nature et structure chimique :

ils sont représentés par l'acide caféique, l'acide rosmarinique et l'acide chlorogénique.

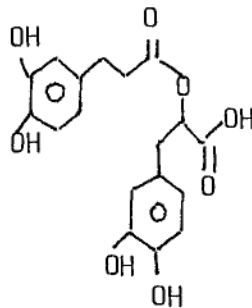
Structure de l'acide caféique :



acide chlorogénique



acide rosmarinique



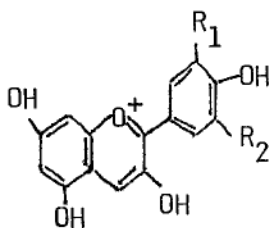
1.2. Localisation :

ils ont été caractérisés dans la racine (1).

2. - Les Anthocyanes (15)

2.1. Nature et structure chimique :

les aglycones anthocyaniques rencontrés dans le genre *Symphytum officinale* L. sont la delphinidine, la cyanidine et la malvidine. La structure chimique commune à ces trois aglycones anthocyaniques est la suivante (13) :



2.2. Localisation :

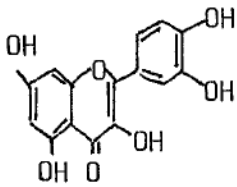
les anthocyanes sont présents uniquement dans les fleurs, les parties vertes de la plante n'en contiennent pas.

3. - Les flavonoïdes (15)

3.1. Nature et structure chimique :

les aglycones flavoniques rencontrées chez la Grande Consoude sont la quercétine et le kaempférol (1977).

La structure chimique de la quercétine est la suivante :



3.2. Localisation :

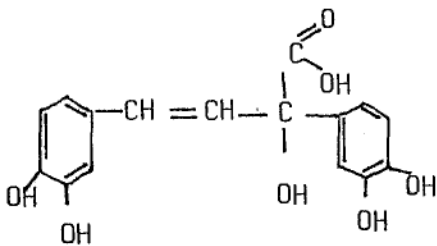
les flavonoïdes existent dans les fleurs et dans les organes verts de la plante mais les fleurs sont moins riches en flavonoïdes que les parties vertes.

4. - Les tanins

Les tanins sont présents dans les parties souterraines et dans les feuilles, mais ces dernières en sont plus riches (40) : 4 à 7 % dans les parties souterraines ; 8 à 9 % dans les feuilles.

VI. L'ACIDE LITHOSPERMIQUE (41) (44)

Cet acide a été caractérisé au niveau des racines de Grande Consoude ; il s'agit du 1,3-bis- [3',4'-dihydroxyphénol] -1 hydroxy-1 carboxy propène (2). Sa structure chimique est la suivante :

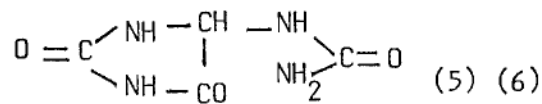


VII. L'ALLANTOÏNE

1.- Nature et structure chimique

L'allantoïne est un dérivé azoté dont la découverte remonte à 1912, par deux médecins anglais.

C'est un diuréide glyoxylique de formule chimique :



2. - Localisation

Il s'agit du produit le plus intéressant isolé de la drogue - en raison de sa relative rareté-et qui représenterait 1 à 1,5 % (27).

L'allantoïne est aussi présente dans les feuilles mais ces dernières en sont moins riches que la souche (38).

L'allantoïne est fréquente dans la famille des Borraginacées.

3. - Extraction et caractérisation de l'allantoïne :

un précipité blanc d'allantoïne est obtenu par extraction au méthanol de racines de Consoude dans un appareil de Soxhlet et évaporation du solvant sous pression (9).

L'allantoïne se présente sous forme de cristaux parfaitement incolores, transparents et fondant à 237°C avec décomposition.

Ils sont faiblement solubles dans l'alcool à froid, plus soluble à chaud, insolubles dans l'éther, le benzène, le chloroforme. Du fait de leur faible acidité naturelle, ils sont rapidement solubles dans l'ammoniaque.

D'autre part, l'allantoïne est précipitée par le nitrate d'argent et le nitrate mercurique (13).

Il existe aussi une méthode chromatographique permettant d'identifier l'allantoïne dans la teinture-mère de racine de Consoude (28) :

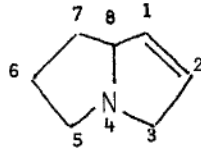
- support : gel de silice
- solvant : mélange d'acétate d'éthyle, d'acide formique anhydre et d'eau
- réactif : diméthylaminobenzaldéhyde
- Rf : témoin : 0,35
solution : 0,35

VIII. LES ALCALOÏDES PYRROLIZIDINIQUES

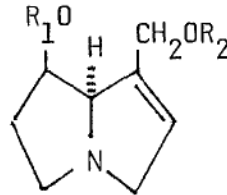
Leur présence est de règle chez les Borraginacées. Ces dérivés azotés ont été décrits au début du siècle sous les noms de Symphytoglossine, Consolicine et Consolidine (1).

1. Nature et structure chimique

Les alcaloïdes pyrrolizidiniques sont des produits naturels dont le noyau de base est l'hétérocycle bicyclique pyrrolizidine : (31)

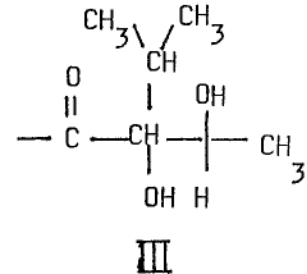
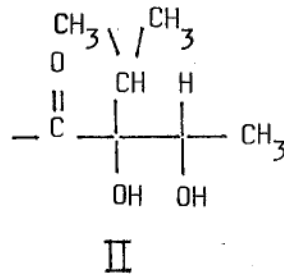
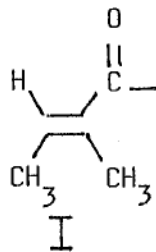
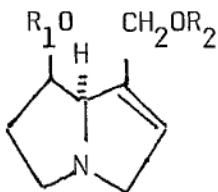


Ces alcaloïdes sont des esters d'un amino-alcool, la Rétronécine, et d'acides mono ou dicarboxyliques :



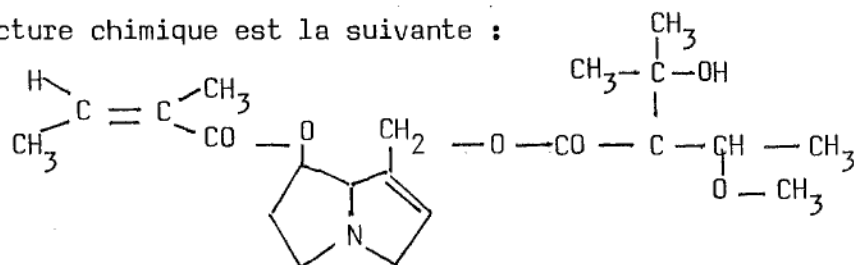
Rétronécine (42)

Dans la Grande Consoude, ces alcaloïdes sont des mono ou diesters d'acides monocarboxyliques ; les principaux composants sont deux mono-esters, la lycopsamine et l'intermédiaire, ainsi que leurs dérivés acétylés, la 7-acétyl lycopsamine et la 7-acétyl intermédiaire, plus la symphytine qui est un diester :



	R ₁	R ₂
Rétronécine	H	H
Lycopsamine	H	II
Intermédiaire	H	III
7-acétylycopsamine	CH ₃ CO	II
7-acétylintermédiaire	CH ₃ CO	III
Symphytine	I	II

Un autre alcaloïde pyrrolizidinique toxique, la lasiocarpine, a pu être isolé de certains échantillons de racines, mais en très faible quantité (18). Sa structure chimique est la suivante :



Les alcaloïdes pyrrolizidiniques ont un caractère insaturé par la présence d'une double liaison en 1-2.

2. - Localisation

Les alcaloïdes pyrrolizidiniques sont surtout présents dans les parties souterraines de la plante. Mais ils sont aussi caractérisés au niveau des feuilles où d'une façon approximative, leur concentration est dix fois inférieure à celle des racines (3).

D'autre part, le contenu en alcaloïdes des feuilles varie sensiblement selon l'époque et le stade de développement des feuilles : de jeunes feuilles en pleine croissance peuvent contenir jusqu'à 0,22 % d'alcaloïdes alors qu'au moment de la chute, le taux avoisine 0,05 % et que de vieilles feuilles peuvent contenir seulement 1/16e de la teneur des jeunes feuilles .

Donc au fur et à mesure du développement des feuilles, le pourcentage d'alcaloïdes diminue et les alcaloïdes sous forme N-oxydes sont progressivement convertis en alcaloïdes bases tertiaires (27).

En effet, les alcaloïdes pyrrolizidiniques peuvent se trouver sous ces deux formes dans la plante.

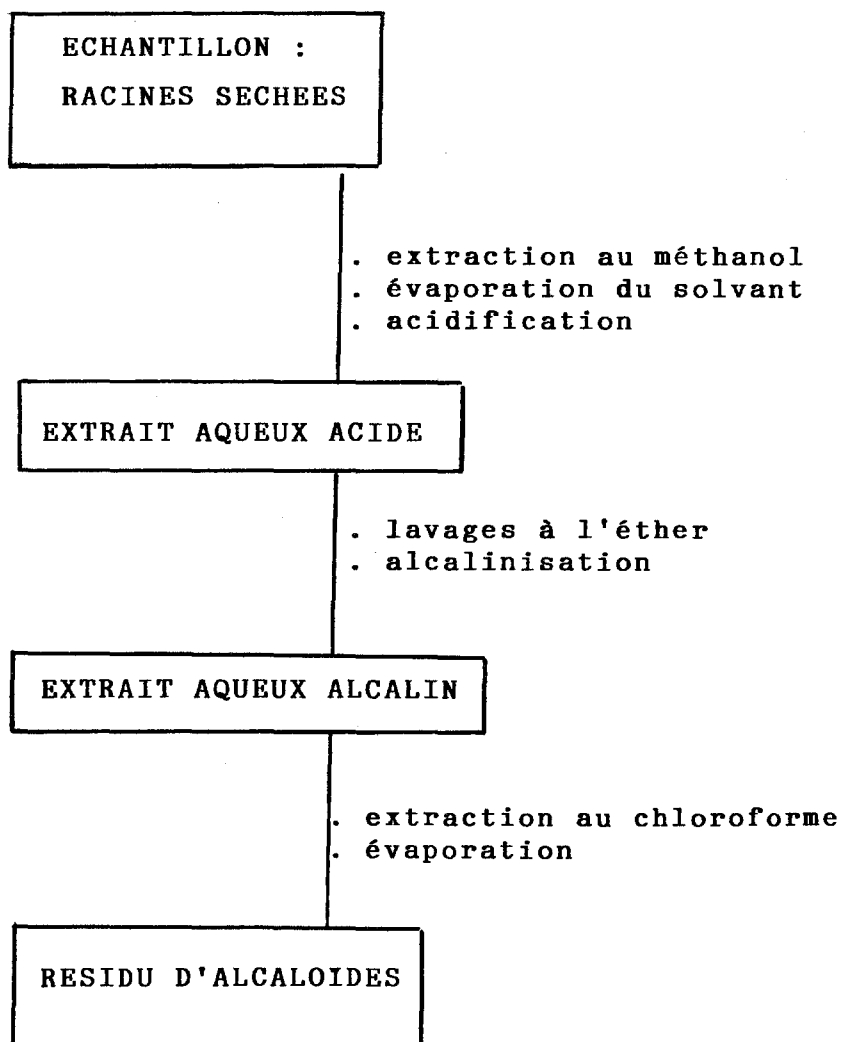
3. - Analyse qualitative (42)

L'analyse qualitative des alcaloïdes pyrrolizidiniques met en oeuvre successivement une extraction suivie d'une analyse chromatographique visant à mettre en évidence leur caractère pyrrolizidinique.

En effet, ces alcaloïdes sont facilement isolés parce qu'en tant qu'alcaloïdes, ils peuvent être extraits par une solution acide.

De plus, leur caractère insaturé permet la détection par chromatographie sur couche mince, qui utilise successivement deux réactifs d'identification :

3.1. - Schéma de l'extraction (18)

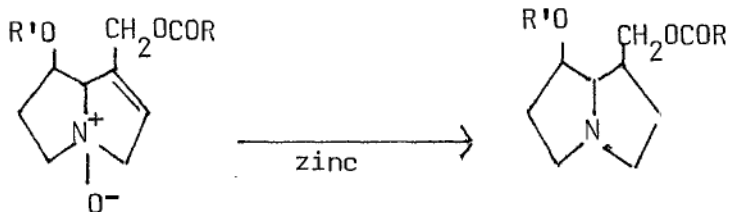


Les alcaloïdes pyrrolizidiniques étant solubles dans le méthanol, une extraction est pratiquée dans un appareil de Soxhlet.

Le méthanol est alors évaporé et le résidu traité par une solution aqueuse acide. Des lavages successifs à l'éther sont pratiqués afin d'écartier des constituants basiques non alcaloïdes.

Dans la plante, les alcaloïdes pyrrolizidiniques sont présents sous deux formes : alcaloïdes bases et alcaloïdes N-oxydes.

Ces derniers sont solubles dans le méthanol et dans l'eau et insolubles dans l'éther ; ils sont donc bien présents dans la fraction aqueuse acide. Par addition d'un excès de zinc, les alcaloïdes N-oxydes sont convertis en alcaloïdes bases :



Puis il ne reste plus qu'à alcaliniser la solution par un hydroxyde d'ammonium NH_4OH et à extraire les alcaloïdes par du chloroforme ou du chlorure de méthylène.

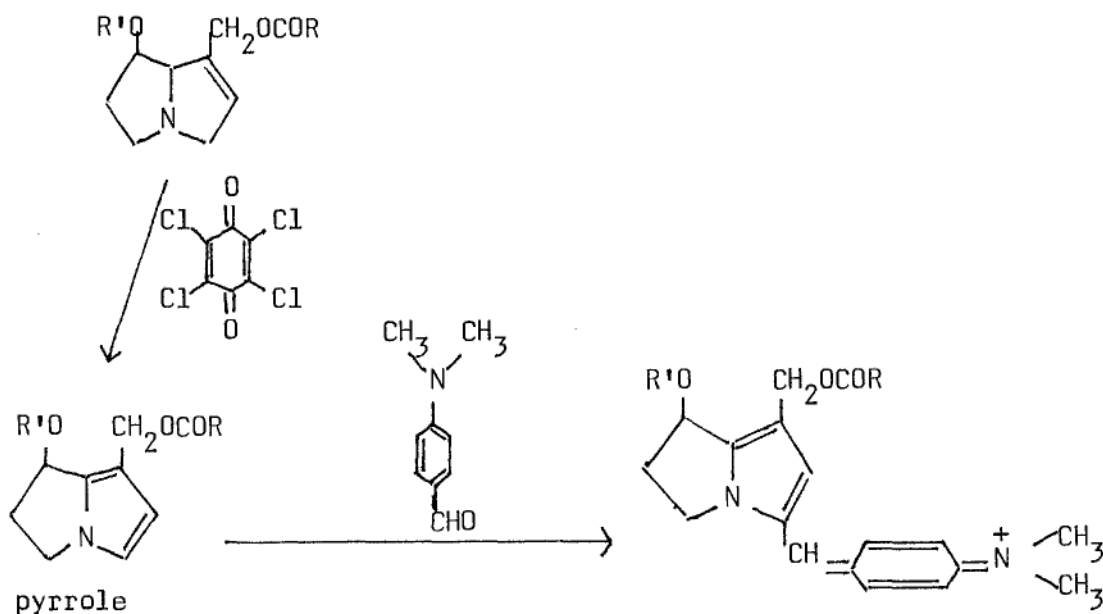
Le solvant est ensuite évaporé, ce qui laisse un résidu d'alcaloïdes.

3.2. Identification des alcaloïdes pyrrolizidiniques par chromatographie sur couche mince (42).

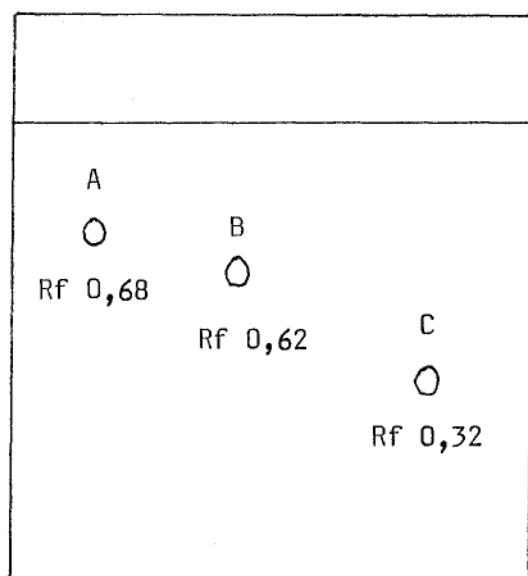
L'analyse chromatographique fait appel à une chromatographie sur couche mince de silice avec comme solvants l'acétate d'éthyle, l'acétone, l'éthanol et l'ammoniaque (5 : 3 : 1 : 1). La révélation est faite soit par le réactif de Dragendorff (non spécifique des alcaloïdes pyrrolizidiniques) soit par une méthode spéciale qui consiste à oxyder dans un premier temps tous les alcaloïdes pyrrolizidiniques insaturés ; cette oxydation est identique à celle qui a lieu au niveau du foie par les enzymes hépatiques et qui serait responsable de la toxicité de ces alcaloïdes.

Cette oxydation se fait par la tétrachloro-O-benzoquinone.

Dans un deuxième temps, l'opération consiste à pulvériser sur la plaque une solution acide de paradiméthylamino benzaldéhyde ou réactif de Ehrlich. Ce dernier forme avec les pyrroles un complexe coloré.



Le nombre d'alcaloïdes est celui qui est trouvé dans le système chromatographique qui donne des tâches rouges A, B, C avec respectivement : Rf 0,68 ; Rf 0,62 ; Rf 0,32 (Schéma 1) :



front du solvant

Ceci indique la présence d'au moins trois alcaloïdes pyrrolizidiniques différents. Chaque tâche est ensuite identifiée grâce à un témoin :

A : symphytine

B : 7-acétyllycopsamine et 7-acétylintermédiaire

C : lycopsamine et intermédiaire

Les deux composants de chacune des tâches B et C sont des diastéréoisomères.

L'intensité relative des spots alcaloïdiques indique que les 7-acétyllycopsamine et 7-acétylintermédiaire sont les alcaloïdes dominants.

Ceci est d'ailleurs confirmé par d'autres méthodes d'analyse telle que la chromatographie en phase gazeuse qui permet de séparer les alcaloïdes, associée à la spectrométrie de masse qui permet de les caractériser (9) :

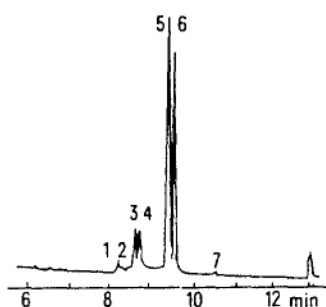


Figure 6 :

Les alcaloïdes de *Symphytum officinale* par chromatographie phase gazeuse (9).

Conditions : colonne Se 54
gaz vecteur He
injecteur 250°
colonne 100° 1 mn
10°/mn → 250°

Les pics 5 et 6 représentent les deux principaux composés, de même masse moléculaire et possédant un groupement acétyle : ce sont les 7-acétyllycopsamine et 7-acétylintermédiaire.

Les pics 3 et 4 montrent aussi des composés de même masse moléculaire et correspondant aussi à deux formes diastéréoisomères : lycopsamine et intermédiaire.

Quant à la Symphytine, elle n'est présente qu'à l'état de traces.

L'échimidine n'a pu être mise en évidence dans cet échantillon et les alcaloïdes des pics 1 et 2 n'ont pu être identifiés.

4. - Analyse quantitative

Les alcaloïdes pyrrolizidiniques dans les racines peuvent être dosés par protométrie en milieu non aqueux (43).

Leur quantité varie de 0,013 à 0,083 % dans l'échantillon étudié (42).

Les valeurs rapportées dans la littérature diffèrent quelque peu, mais sont tout de même proches de celles ci-dessus :

- 0,07 % (10)

- de 0,14 à 0,37 % (34)

- de 0,23 à 0,38 % (18)

Le contenu alcaloïdique de la Grande Consoude est particulièrement homogène puisque représenté uniquement par des alcaloïdes pyrrolizidiniques sous forme de bases tertiaires ou de N-oxydes.

Il confère à la plante une grande importance toxicologique.

IX. TRITERPENES ET STEROLS

Un communiqué de FURUYA et HIKICHI (1971) décrit la présence d'un triterpène typique, l'isobauerénol et d'un phytostérol, le β -sitostérol, dans les racines de Consoude (19).

Une petite quantité d'un autre phytostérol, le stigmastérol, a également été identifiée (3) (24).

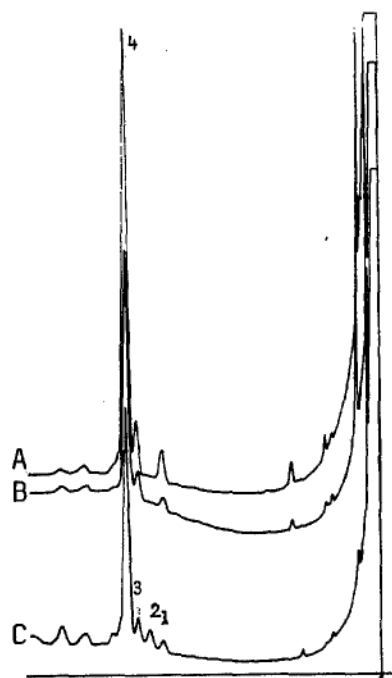


Figure 7

Phytostérols et triterpènes ; chromatographie gazeuse sur extrait de racines de *Symphytum officinale* (24)

Conditions : colonne OV-17
gaz vecteur N_2
injecteur 300°
colonne 240° $2^{\circ}/mn \rightarrow 280^{\circ}$

Profil A : cytotype 2 n = 24 ; racines récoltées en Novembre

Profil B : cytotype 2 n = 48 ; racines récoltées en Novembre

Profil C : cytotype 2 n = 48 ; racines récoltées en Mai

1 : Campestérol

2 : Brassicastérol

3 : b-sitostérol

4 : isobauerénol

Les différences mineures observées au niveau des constituants des profils B et C sont dues à des variations saisonnières.

L'isobauerénol est le principal constituant du profil chromatographique.

X. COMPOSES MINEURS

Les parties souterraines renferment des acides aminés, l'asparagine (1 à 3 %) et la choline (8) (35).

La plante contient une résine et une huile essentielle (20).

TROISIEME PARTIE

Etude Pharmacologique

Après avoir analysé les différents principes actifs de la Grande Consoude dans la précédente partie, l'étude pharmacologique détermine les propriétés des constituants de la plante.

Ce travail permettra de dégager d'éventuelles utilisations en thérapeutique, ce qui implique :

- des doses d'extraits standardisées, afin que les effets bénéfiques soient reproductibles
- l'absence de toxicité pour la voie d'administration préconisée.

Les propriétés pharmacologiques de la Grande Consoude sont abordées comme suit :

- activité cicatrisante
- action sur la synthèse des prostaglandines
- activité anti-gonadotrophique
- activité anti-cancéreuse
- activité anti-microbienne
- activité anti-inflammatoire

I. ACTIVITE CICATRISANTE - EPITHELIOGENE (1) (20) (41)

La Grande Consoude est douée de propriétés mucilagineuses, émollientes, adoucissantes et légèrement astringentes, mais c'est surtout un topique épithéliogène grâce à la présence du "proliférant cellulaire", l'allantoïne.

GOFF et LEVENSTEIN montrent que la Grande Consoude accélère de façon transitoire la cicatrisation de blessures chez des souris (3).

Les expressions mêmes de *Symphytum* et de Consoude rappellent la réputation de la plante comme cicatrisante pour traiter les plaies, ulcérations, brûlures....

L'application se faisait sous forme de pulpe rapée de la racine.

En usage externe, c'est donc principalement la racine qui est utilisée pour activer la cicatrisation des plaies et la régénération des tissus cutanés.

II. ACTION SUR LA SYNTHÈSE DES PROSTAGLANDINES

Une nouvelle donnée expérimentale vient revaloriser cette vieille ressource de la Pharmacognosie que représente la Grande Consoude.

Partant de sa réputation cicatrisante vis à vis des ulcères gastro-intestinaux, des auteurs britanniques montrent une augmentation de la synthèse des prostaglandines par des estomacs isolés de rats, sous l'effet d'une solution de Grande Consoude (1) (3) (36).

1. - Matériel végétal et techniques utilisées (36)

L'expérience est conduite à partir d'un extrait de Grande Consoude obtenu à l'aide de feuilles sèches qui sont homogénéisées dans une solution de Krebs. La solution finale est filtrée et l'on obtient une concentration équivalente à 10 mg de feuilles sèches par ml.

Les estomacs de plusieurs rats mâles sont prélevés et des coupes sont réalisées et mises à incuber d'une part dans la solution témoin représentée par 5 ml de solution de Krebs pure, d'autre part dans trois échantillons de solution de Krebs contenant respectivement 50, 500 et 5000 $\mu\text{g/ml}$ de l'extrait de feuilles de Consoude.

Il y a ensuite homogénéisation et 1 ml de chaque fraction est placé dans une solution d'acide arachidonique radio-actif, l'acide arachidonique étant le pré-curseur des prostaglandines.

Les prostaglandines sont alors extraites de chaque échantillon.

La même expérience est pratiquée avec l'estomac d'un seul rat mis à incuber dans la solution témoin et dans une solution à 5000 $\mu\text{g/ml}$ de l'extrait de feuilles de Consoude.

Incubation, homogénéisation et extraction sont identiques.

2. - Résultats

L'extraction des prostaglandines montre, par rapport à la solution témoin, une augmentation de leur teneur dans les échantillons mis à incuber avec les différents extraits de feuilles.

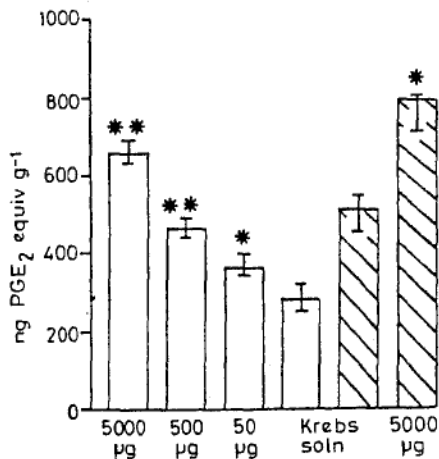


Figure 8

Extraction des prostaglandines à partir de broyats de tissus gastriques homogénéisés dans une solution de Krebs seule et dans une solution de Krebs contenant différentes concentrations de l'extrait de Consoude : 50, 500 et 5000 $\mu\text{g/ml}$ (36)

Les colonnes hachurées correspondent à l'expérience conduite sur un seul rat.

L'augmentation de la teneur en prostaglandines est dépendante de la concentration

de la solution.

Cette augmentation varie de 22 à 128 % par rapport à la solution témoin.

Le tissu gastrique d'un seul rat produit 35 à 60 % plus de prostaglandines que le contrôle.

Remarque : des concentrations inférieures d'extrait de feuilles ont été testées (0,5 et 5 $\mu\text{g/ml}$) mais n'ont donné aucune augmentation significative.

Afin de préciser la nature de ces prostaglandines, deux techniques sont utilisées : celle de l'autoradiographie et celle de la chromatographie liquide haute performance, ou H.P.L.C.

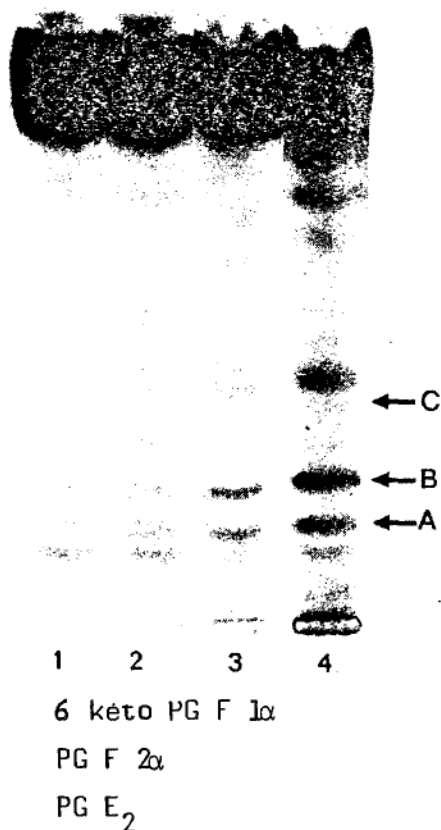


Figure 9

(36) Autoradiographie des produits du métabolisme de l'acide arachidique libérés par des broyats d'estomacs de rats dans :

- 1 : une solution de Krebs seule
- 2 : 50 $\mu\text{g/ml}$ de l'extrait de feuilles
- 3 : 500 $\mu\text{g/ml}$ de l'extrait de feuilles
- 4 : 5000 $\mu\text{g/ml}$ de l'extrait de feuilles

La présence de l'extrait aqueux de feuilles de Consoude provoque une augmentation, proportionnelle à la concentration, des prostaglandines.

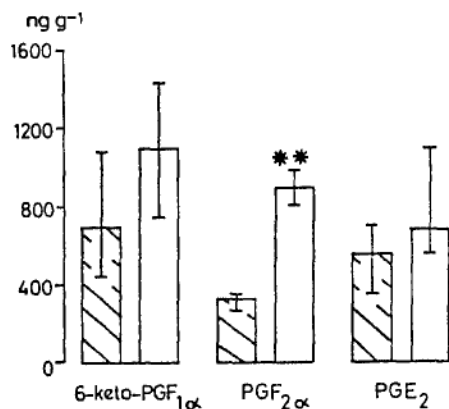


Figure 10

Chromatographie liquide haute performance (36)

Les colonnes hachurées représentent le taux de prostaglandines dans la solution témoin.

Un seul échantillon de solution de Krebs est testé, celui à 5000 $\mu\text{g/ml}$ de l'extrait de feuilles de Consoude.

La concentration de chacune des prostaglandines est augmentée dans la solution testée :

PG F₂ α : augmentation de 40 à 360 %

6 kéto PGF 1 α : augmentation de 6 à 220 %

PGE₂ : augmentation de 48 à 196 %.

Autoradiographie et HPLC montrent donc que quantitativement PGF 2 α et 6 kéto PGF 1 α sont les plus augmentées.

3. - Discussion

Chacun sait que diverses prostaglandines sont capables de protéger la muqueuse gastrique en exerçant une cyto-protection.

De par sa faculté d'augmenter la synthèse des prostaglandines, l'extrait de feuilles de Consoude présenterait peut être un intérêt dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux.

Mais de nouveaux travaux sont nécessaires pour prouver, outre son intérêt, l'inocuité du traitement possible, surtout dans une indication aussi pointue que le traitement de l'ulcère.

Les feuilles de Grande Consoude contiennent de l'allantoïne, un mucilage, des tanins, des protéines, des alcaloïdes pyrrolizidiniques, mais personne ne connaît dans quelle mesure ces différents produits peuvent accroître la production de prostaglandines par l'estomac de rats.

III. ACTIVITE ANTIGONADOTROPHIQUE (3) (5) (29) (44)

L'acide lithospermique, isolé de la poudre de racine de Grande Consoude et un phytostérol, le β -sitostérol, seraient responsables de l'activité anti-gonadotrophique observée chez des souris traitées par la fraction acide de l'extrait aqueux de Consoude : les propriétés antagonistes vis à vis des gonadotrophines de l'anté-hypophyse sont vérifiées par un test *in vivo* : chez des souris femelles, il y a inactivation des hormones gonadotrophiques après injections sous-cutanées, pendant 10 jours, de 12 mg d'acide lithospermique. Le mécanisme d'action n'est pas entièrement connu, mis à part l'hypothèse

de la formation, à partir de l'acide lithospermique, de dérivés quinoniques et le fait que des substances de ce groupe peuvent inhiber les hormones de nature protéique.

Il n'y a pas actuellement d'applications thérapeutiques des propriétés anti-hormonales de l'acide lithospermique que l'on retrouve dans d'autres espèces de Borraginacées en particulier le grémil.

La plupart des "anti-conceptionnels" utilisés sont des stéroïdes. Mais il est intéressant de rencontrer dans le règne végétal des propriétés physiologiques marquées.

IV. ACTIVITE ANTI-TUMORALE

Selon D.V.C. AWANG (1987), elle est attribuée au β -sitostérol qui montrerait une activité anti-cancéreuse, *in vitro*, sur l'adénocarcinome de Lewis et sur le sarcome de Walker (3).

V. ACTIVITE ANTI-MICROBIENNE

Parmi les substances biologiquement actives de la Grande Consoude ne figurent nulle part dans la littérature les saponines, aux propriétés antimicrobiennes.

Ceci justifie l'absence de notes concernant ces saponines, dans l'étude chimique précédente. Cependant, une expérience réalisée par TARLE, PETRICIC et KUPINIC laisse supposer la présence de tels produits dans la Grande Consoude : des extraits méthanoliques obtenus à partir de feuilles et de racines de Consoude donnent une réaction positive d'hémolyse sur du sang de bovin.

Or, les saponines sont douées de propriétés hémolytiques.

D'autre part, de tels extraits inhibent la croissance de trois micro-organismes en culture :

Staphylococcus aureus

Klebsiella pneumoniae

Candida nomosa (38)

A défaut de pouvoir identifier les substances hémolytiques de la Grande Consoude à des saponines, on ne peut que faire un rapprochement entre celles-ci et des saponines.

VI. ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE DE L'ACIDE ROSMARINIQUE (22)

1. - Matériel végétal

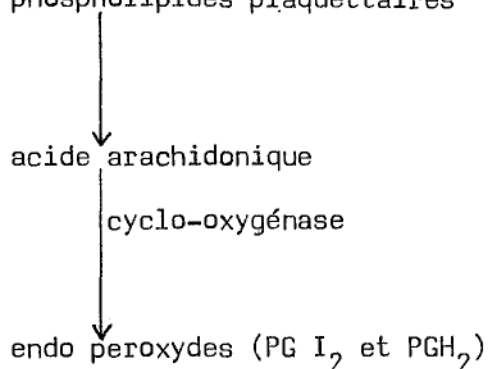
L'acide rosmarinique est isolé à partir de feuilles sèches de Grande Consoude où il représente 0,3 à 1,3 % du poids (ce pourcentage variant selon la période de végétation et le lieu).

2. - Méthodologie

L'activité anti-inflammatoire de l'acide rosmarinique est estimée *in vitro* par l'inhibition de la formation du malonaldéhyde (M.D.A.) dans les plaquettes.

En effet les phospholipides plaquettaires sont capables de synthétiser de l'acide arachidonique dont la plupart des dérivés d'oxydation déclenchent une réaction inflammatoire.

De plus, les plaquettes contiennent les enzymes nécessaires à cette oxydation (cyclo-oxygénase) : phospholipides plaquettaires



Les endopéroxydes sont transformés en malonaldéhyde qui est un marqueur de cette oxydation et qui est dosable en biologie par une méthode spectrophotométrique : c'est la réaction avec l'acide thiobarbiturique par laquelle une molécule de malonaldéhyde peut réagir avec 2 molécules d'acide thiobarbiturique en donnant une couleur rose avec une absorption maximale à 533 nm.

3. - Résultats

L'inhibition de la formation de cette coloration rose après addition de quantités variables d'acide rosmarinique est la preuve de son activité anti-inflammatoire.

La zone de concentrations efficaces de l'acide rosmarinique s'étend de 0,1 à 10 mMoles/l.

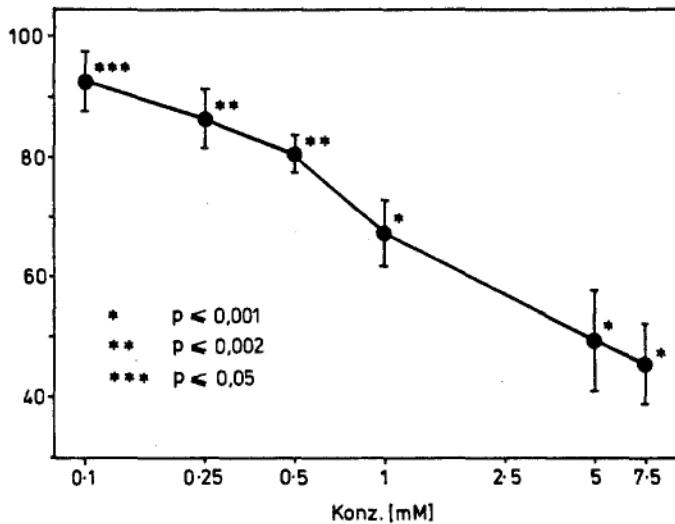


Figure 11

Inhibition de la formation de MDA par des concentrations croissantes d'acide rosmarinique (22).

L'acide rosmarinique présente donc une importante activité anti-oxydative sur l'acide arachidonique ; sa CI_{50} (concentration inhibitrice 50) est de 3,37 mMoles.

Acide chlorogénique et acide caféique sont testés de la même façon mais ne montrent aucune activité significative.

L'acide rosmarinique est donc le principal composé isolé de la Grande Consoude et possédant une activité anti-inflammatoire.

VII. CONCLUSION DE L'ETUDE PHARMACOLOGIQUE

A l'issue de cette troisième partie, deux activités se révèlent intéressantes pour une utilisation en thérapeutique :

- l'activité cicatrisante
- l'activité cyto-protectrice au niveau gastrique

Cependant, une question se pose : faut-il écarter complètement la Consoude comme désuète et en redouter les effets délétères en raison de la présence d'alcaloïdes pyrrolizidiniques toxiques ?

La réponse peut être formulée après une étude toxicologique - en particulier l'étude de la toxicité après administration cutanée.

D'autre part, avant d'envisager l'utilisation dans le traitement de l'ulcère, la voie est ouverte à de nouveaux travaux car l'hépatotoxicité de tels alcaloïdes est bien connue.

QUATRIEME PARTIE

Etude Toxicologique

La famille des Borraginacées revêt une grande importance toxicologique en raison de la présence des alcaloïdes pyrrolizidiniques trop réputés toxiques pour passer inaperçus.

Pourtant ces alcaloïdes entrent dans la composition de médicaments dans certains pays (capsules à base de pepsine et de Grande Consoude) ; la Grande Consoude est aussi utilisée dans les soins de la peau, en raison de la présence de l'allantoïne.

Cette étude toxicologique a pour but de faire le point sur la toxicité des alcaloïdes pyrrolizidiniques et donc de mieux connaître les risques d'utilisation d'une telle plante.

La toxicité peut s'exprimer sous deux formes :

- celle qui caractérise les alcaloïdes pyrrolizidiniques ou toxicité propre
- la toxicité "accidentelle"

I. TOXICITE "ACCIDENTELLE" (3) (4) (37)

Une telle toxicité s'est manifestée à deux reprises suite à la confusion de feuilles de Grande Consoude avec celles de Digitale pourpre.

1. - Description des signes d'intoxication

Après un épisode de diarrhées et de vomissements, un homme âgé de soixante-dix ans se présente à l'hôpital dans un état confus, apathique, léthargique, déshydraté et hypotonique. Il se plaint de hoquets et de flashes lumineux dans son champ de vision.

Un pouls irrégulier à 45 battements par minute est enregistré.

L'électrocardiogramme montre une bradycardie avec un intervalle P.R allongé et une inversion de l'onde de repolarisation S.T.

L'ionogramme révèle une kaliémie élevée à 6,8 mmol/l.

Une intoxication digitalique est alors diagnostiquée d'une part par les effets toxiques systémiques (nausées, vomissements, diarrhées, anorexie, confusion) et par l'effet toxique le plus important, la survenue de troubles du rythme. Ces troubles menaçant le pronostic vital sont dus à l'effet direct du produit sur le noeud auriculo-ventriculaire avec allongement de l'intervalle P.R.

L'hyperkaliémie est provoquée par une fuite du potassium intra-cellulaire et l'inversion de l'onde S.T. signe l'imprégnation digitalique.

Cette intoxication est confirmée par l'interrogatoire de l'entourage de cet homme, affirmant que pendant des années, il a consommé des soi-disant feuilles

de Consoude en tisanes.

A l'examen de celles-ci, la diagnose révèle des feuilles de Digitale pourpre. Un autre cas d'intoxication similaire est décrit, celui de deux personnes ayant trouvé la mort pour avoir commis la même confusion.

2. - Commentaire et conclusion

Le risque de confusion lors de la cueillette est donc bien réel.

Cette confusion vient de la difficulté à distinguer les feuilles de Grande Consoude avec celles de la Digitale Pourpre, en particulier lorsque la plante n'est pas en fleurs (figure 12).

Afin donc de limiter de tels accidents, un éventuel dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché pour cette plante devrait permettre de définir la plante, de la caractériser macroscopiquement et microscopiquement, de détecter d'éventuelles falsifications et d'avoir la certitude de la matière première - à savoir l'absence de falsifications et une teneur déterminée en principes actifs.



Figure 12 (4)

II. TOXICITE DECOULANT DE LA PRESENCE DES ALCALOÏDES PYRROLIZIDINIQUES

Les alcaloïdes pyrrolizidiniques représentent une classe d'alcaloïdes dont l'hépatotoxicité est désormais bien connue. Cette hépatotoxicité a été établie de différentes façons : chez l'animal les alcaloïdes pyrrolizidiniques sont responsables de sévères dégâts hépatiques notamment chez les chevaux et le bétail nourris de fourrage à base de feuilles de Consoude ; des expériences conduites chez le rat par HIRONO et son équipe prouvent l'hépatotoxicité. Chez l'Homme, quelques rares cas d'intoxication sont rapportés dans la littérature.

1. - Toxicité chez l'animal

1.1. Hépatocarcinogénicité (23)

C'est HIRONO au Japon (1978) qui a décrit le tropisme hépatique des alcaloïdes pyrrolizidiniques et leur activité hépatocarcinogène chez le rat : il montre dans son expérience que des feuilles et des racines de Grande Consoude, introduites à l'alimentation des rats, peuvent induire des tumeurs du foie.

1.1.1 Etude de la toxicité par voie orale : expérience de HIRONO, MORI et HAGA (1978)

1.1.1.1. La Plante

Des feuilles fraîches de Grande Consoude, après avoir été séchées à l'ombre et broyées, sont mélangées à l'alimentation de rats dans certains pourcentages ; les racines fraîches séchées par air pulsé, broyées, sont ajoutées de la même façon que les feuilles à l'alimentation.

1.1.1.2. Les animaux

Cette étude utilise des rats A.C.I. des deux sexes.

L'âge, le nombre de rats dans chaque groupe, le pourcentage de feuilles et de racines dans l'alimentation ainsi que la durée de l'expérience sont résumés dans le tableau 1.

Pour les groupes V-1 , V-2, VI et VII, des signes précoces de dommages hépatiques ont contraint l'expérimentateur à réduire le pourcentage de Grande Consoude dans l'alimentation à partir respectivement de 185, 180, 190 et 275 jours. Un autre groupe de 65 mâles et 64 femelles sert de groupe-témoin, ce dernier étant alimenté sans Consoude.

L'eau est donnée sans restriction.

L'expérience s'achève au bout de 600 jours après le début du régime pour les groupes I-2 , II et III, de 480 jours pour le groupe I-1 et avant 480 jours pour les autres groupes.

Tous les animaux sont autopsiés à leur mort et les tissus sont fixés par du formol à 10 % et colorés.

Tableau 1 (23)

groupe	âge (mois)	nombre total de rats	Consoude (feuilles ou racines)	% de Consoude dans le régime	durée du régime
I-1	1	19 (♂, 11; ♀, 8)	Leaf	33%	480 days
I-2	1-1.5	20 (♂, 10; ♀, 10)	Leaf	33%	600 days
II	1-1.5	21 (♂, 11; ♀, 10)	Leaf	16%	600 days
III	1	28 (♂, 14; ♀, 14)	Leaf	8%	600 days
IV	1	24 (♂, 12; ♀, 12)	Root	8%	Until death
V-1	1-1.5	24 (♂, 12; ♀, 12)	Root	4% (185 days), 2% (30 days), then 1%	Until death
V-2	1-1.5	24 (♂, 12; ♀, 12)	Root	4% (180 days), 0.5% (65 days), then basal diet	245 days
VI	1.5	24 (♂, 12; ♀, 12)	Root	2% (190 days), 0.5% (90 days), then basal diet	280 days
VII	1.5	15 (♂, 8; ♀, 7)	Root	1% (275 days) and subsequently basal diet and 0.5% diet alternately at 3-wk intervals	Until death

Répartition des rats dans chaque lot et pourcentage de feuilles et de racines de Grande Consoude dans l'alimentation.

1.1.1.3. Résultats

Le nombre total de tumeurs par groupe est rassemblé dans les tableaux 2 et 3.

Des tumeurs hépatiques sont induites dans tous les lots expérimentaux. Macroscopiquement, la plupart de ces tumeurs sont soit solitaires, soit multiples et se présentent sous forme de modules blanc-grisâtre.

Microscopiquement, ceux-ci sont formés de cellules arrangées en lignes irrégulières et sont nettement séparés du tissu hépatique sain.

Aucune métastase n'est observée.

Ces tumeurs sont classées dans les ADENOMES HEPATO-CELLULAIRES (tableau 4).

La différence de sexe ne semble pas avoir d'incidence sur ces adénomes puisque sur un nombre total de 186 rats, 46 mâles et 35 femelles sont atteints.

Trois rats associent à leur adénome hépato-cellulaire un sarcome hémangio endothélial du foie (tableau 4).

Des tumeurs de la vessie sont également induites dans plusieurs lots mais avec une incidence beaucoup plus faible.

Enfin, sur les 129 rats du groupe-témoin, cinq ont des tumeurs, mais aucune de ces tumeurs n'est hépatique.

Tableau 2 - Incidence des tumeurs du foie dans chaque lot (23)

Time after initiation of feeding, mo	Group I-1 fed 33% diet			Group I-2 fed 33% diet			Group II fed 16% diet				Group III fed 8% diet	
	No. of deaths	No. of rats with tumors		No. of deaths	No. of rats with tumors		No. of deaths	No. of rats with tumors			No. of deaths	No. of rats with tumors of the liver
		Liver	Bladder		Liver	Bladder		Liver	Bladder	Miscellaneous		
6				1							3	
7				1			1					
9	1	1										
10											1	
11	2			1							3	
12	2			1							1	
13	2			1								
14	1			2	1		1				3	
15	1	1		4	3	1	1			1	1	
16	10	3	3	5	3		1					
17				1	1		1				1	
18							4	1	1	1	2	
19											3	
20				3	3	1	12	6	2	1	10	1
Total	19	5	3	20	11	2	21	7	3	3	28	1

Tableau 3 - Incidence des tumeurs du foie dans chaque lot (23)

Time after initiation of feeding, mo	Group IV fed 8% diet			Group V-1 fed 4, 2, and 1% diets			Group V-2 fed 4 and 0.5% diets			Group VI fed 2 and 0.5% diets		Group VII fed 1 and 0.5% diets	
	No. of deaths	No. of rats with tumors		No. of deaths	No. of rats with tumors		No. of deaths	No. of rats with tumors		No. of deaths	No. of rats with tumors of the liver	No. of deaths	No. of rats with tumors of the liver
		Liver	Bladder		Liver	Bladder		Liver	Miscellaneous				
6	2			3			3			1			
7	1	1		3		1	3			7	1		
8	6	6		5			4	1		1			
9	2	2					3			5	2		
10	6	6		4			5	2		6	4	3	3
11	3	2					4	2	2	4	3	2	1
12	2	2		4	4		2	2				3	3
13	1			2	2							3	3
14				3	3							2	2
15	1		1										
16												2	
Total	24	19	1	24	9	1	24	7	2	24	10	15	12

Tableau 4 - Sites des tumeurs induites et différents types histologiques (23)

Tumor sites and histologic types	No. of rats with tumors									Controls
	Group I-1	Group I-2	Group II	Group III	Group IV	Group V-1	Group V-2	Group VI	Group VII	
Liver:										
Hepatocellular adenoma	5	11	7	1	19	9	7	10	12	
Hemangioendothelial sarcoma			1						2	
Urinary bladder:										
Papilloma	1	2	2		1					1
Carcinoma	2		1			1				
Miscellaneous:										
Lymphatic leukemia			1							
Colon adenoma			1							
Pituitary adenoma			1							
Adrenal cortical adenoma							2			
Cecal adenoma										1
Subcutaneous fibrosarcoma										1
Mammary fibroadenoma										1
Retroperitoneal teratoma										1

1.1.1.4. Discussion

Des adénomes hépato-cellulaires sont induits dans tous les groupes ayant reçu une alimentation à base de Grande Consoude ; de plus aucune tumeur hépatique n'est apparue dans le lot-témoin. L'incidence des tumeurs hépatiques semble être plus élevée dans les lots ayant reçu une alimentation à base de racines de Consoude, en dépit du fait que la proportion de feuilles soit plus élevée que celle de racines.

Par conséquent, il apparaît que l'alimentation à base de racines est plus toxique que celle à base de feuilles.

L'incidence élevée des tumeurs hépatiques, y compris le sarcome hémangio-endothélial, dans le lot VII, peut être attribuée à l'alternance d'un régime normal avec un régime comprenant 0,5 % de racines, après une alimentation, pendant 275 jours, à base de 1 % de racines.

Ceci est d'ailleurs en accord avec l'observation de MC LEAN selon laquelle les alcaloïdes pyrrolizidiniques produisent plus de tumeurs lorsque les doses sont administrées de façon discontinue.

Bien que plusieurs lots présentent des tumeurs vésicales, le nombre de ces animaux est trop limité pour conclure quant à la carcinogénicité vésicale de la Consoude, d'autant plus qu'un rat du lot-témoin a aussi développé une telle tumeur.

L'organe-cible des alcaloïdes pyrrolizidiniques est donc le foie au niveau duquel ils induisent des adénomes hépatocellulaires et des sarcomes hémangio-endothéliaux.

1.1.2. Toxicité induite par la voie intra-péritonéale (14)

Les alcaloïdes pyrrolizidiniques administrés par la voie intra-péritonéale à la dose de 71 mg/kg trois fois par semaine provoquent la mort au bout de 3 ou 4 semaines ; en examinant le tissu hépatique de ces animaux, C.C.J. CULVENOR constate que ces alcaloïdes peuvent également induire des modifications histologiques et biochimiques :

inhibition de la division cellulaire et apparition de mégaloctes, nécroses centro-lobulaires, occlusions veineuses, prolifération des conduits biliaires, cirrhose, ascite.

L'inhibition de la division cellulaire se traduit par un index mitotique nul et une densité de population nucléaire diminuée de moitié par rapport aux contrôles.

(La densité de population nucléaire représente le nombre moyen de noyaux parenchymateux dans le champ microscopique ; l'index mitotique étant le nombre de mitoses pour 1000 cellules parenchymateuses) (tableau 5).

Les paramètres biochimiques perturbés sont d'une part les protéines totales du plasma et l'albumine, dont les taux respectifs sont diminués de plus de 40 %, d'autre part le taux plasmatique des enzymes hépatiques qui est augmenté (TGO et LDH) en rapport avec la nécrose des cellules parenchymateuses (tableau 5).

Remarque : de telles modifications histologiques et biochimiques sont produites lors d'injections d'un alcaloïde puissamment hépatotoxique, la lasiocarpine. En revanche, aucune modification n'apparaît avec la platyphylline, alcaloïde non hépatotoxique.

Tableau 5 - Modifications histologiques et biochimiques induites par les alcaloïdes de la Grande Consoude (14)

Alcaloïde	Dose (mg/kg)	No. of rats	Mitotic index	Nuclear population density	Total plasma proteins (mg/ml)	Albumin/globulin	Plasma enzymes m units/ml	
							GOT	GLDH
Comfrey alkaloids	71	5	0	47 ± 1.1	26.9 ± 3.9	0.78 ± 0.13	141 ± 18	9.5 (2 rats)
Lasiocarpine	10.3	6	0.02 ± 0.02	57.2 ± 2.0	38.5 ± 3.3	1.09 ± 0.12	125 ± 4	
Platyphylline	33.7	5	1.52 ± 0.02	113.4 ± 3.4	54.2 ± 0.9	1.47 ± 0.05	45 ± 5	
Saline controls	-	6	1.70 ± 0.47	91 ± 3.7	55.1 ± 0.9	1.45 ± 0.06	41 ± 2	1.9 ± 1.1

Doses toxiques chez le rat (14) :

- DL₅₀ Echimidine : 200 mg/kg en intra-péritonéale
- DL₅₀ Symphytine : 300 mg/kg en i.p.

1.1.3. Recherche d'une toxicité après administration par la voie cutanée (9)
(10) : travaux de BRAUCHLI et LUTHY

HIRONO a établi l'hépatocarcinogénicité des alcaloïdes pyrrolizidiniques, introduits dans l'alimentation de rats ; CULVENOR a décrit une toxicité hépatique chronique par voie intra-péritonéale (modifications histologiques et biochimiques du tissu hépatique).

Leurs travaux laissent donc peu d'espoir pour une éventuelle indication de la Grande Consoude par voie orale.

Quel est le devenir de ces alcaloïdes après absorption cutanée ? Peut-on envisager une indication au niveau cutané, par exemple comme cicatrisant, alors que les utilisations traditionnelles la recommandent pour soulager les douleurs musculaires et l'inflammation des veines ?

1.1.3.1. Administration par voies orale et cutanée des alcaloïdes sous forme réduite

Quatre rats mâles de 200 grammes chacun sont placés dans des cages individuelles en polyéthylène contenant eau et nourriture.

Les urines seront recueillies toutes les 24 heures pendant 4 jours.

Pour la voie orale, 52 mg d'alcaloïdes forme réduite sont dissous dans 1 ml d'acide acétique 0,05 M et 2 rats reçoivent chacun par gavage 0,5 ml de cette solution.

Quant à l'administration cutanée, ce sont 26 mg d'alcaloïdes forme réduite qui sont mis en solution dans 0,25 ml d'éthanol et appliqués sur le dos de 2 rats la surface d'application mesurant environ 3 cm².

Après application, l'endroit est recouvert d'une feuille d'aluminium fixée par un bandage élastique. Le temps de contact est de 44 heures.

Comme pour la voie orale, les urines sont recueillies chaque jour.

Chaque échantillon d'urine est ensuite alcalinisé par de l'ammoniaque et les alcaloïdes sont extraits par 40 ml d'un mélange chloroforme-méthanol.

Le contenu alcaloïdique des phases aqueuse et organique est alors identifié.

1.1.3.2. Administrations orale et cutanée des alcaloïdes N-oxydes

Une dose de 31 mg par rat de l'extrait non réduit de *Symphytum officinale* (soit 194 mg d'alcaloïdes N-oxydes par kg) est administrée par voie orale à 2 rats.

La même dose est appliquée sur la peau de 2 autres rats.

Comme dans la première expérience, les urines sont recueillies et analysées.

1.1.3.3. Résultats

1.1.3.3.1. Absorptions cutanée et gastro-intestinale des alcaloïdes réduits

Les rats traités par gavage ainsi que ceux traités par la voie cutanée excrètent au niveau urinaire la 7-acétyllycopsamine, la 7-acétylintermédiaire, la lycopsamine, l'intermédiaire et la rétronécine.

Une estimation par chromatographie sur couche mince montre qu'il y a désacétylation des 7-acétyllycopsamine et 7-acétylintermédiaire, dans l'organisme et que les rats traités par la voie cutanée excrètent 20 fois moins d'alcaloïdes dans leurs urines que les rats traités par la voie orale.

1.1.3.3.2. Absorptions cutanée et gastro-intestinale des alcaloïdes N-oxydes (tableau 6)

Les résultats sont regroupés dans le tableau 6.

Tableau 6 - Absorptions cutanée et gastro-intestinale des alcaloïdes N-oxydes : excrétion de ces alcaloïdes et de leurs métabolites dans les urines (10)

Identified compound	% of applied dose			
	Oral		Dermal	
	Rat 1	Rat 2	Rat 3	Rat 4
7-Ac-intermediate/7-Ac-lycopsamine	3.7	1.2	n.d.	n.d.
7-Ac-intermediate/7-Ac-lycopsamine N-oxides	0.2	0.2	0.4	0.1
Intermediate/lycopsamine	4.1	1.4	n.d.	n.d.
Intermediate/lycopsamine N-oxides	1.4	0.1	n.d.	n.d.

1.1.3.4. Conclusion

La présente étude montre que les deux diastéréoisomères 7-acétyllycopsamine et 7-acétylintermédiaire sous leurs deux formes réduite et oxydée peuvent être absorbés par la voie cutanée, mais à un taux bien inférieur à celui que l'on trouve pour la voie orale : l'absorption cutanée conduit à une excrétion urinaire des alcaloïdes libres et N-oxydes de 0,08 à 0,41 % de la dose appliquée alors que l'absorption orale donne une excrétion urinaire de 3,4 à 9,4 % de la dose ingérée.

L'absorption cutanée des formes N-oxydes est donc inférieure d'un facteur de 20 à 50 comparée à l'absorption orale, si l'on se réfère à leur excrétion urinaire.

Les formes N-oxydes des 7-acétyllycopsamine et 7-acétylintermédine sont métabolisées de façon importante par la voie orale : elles subissent une réduction et une désacétylation.

Par la voie cutanée, on ne note aucune réduction des formes N-oxydes.

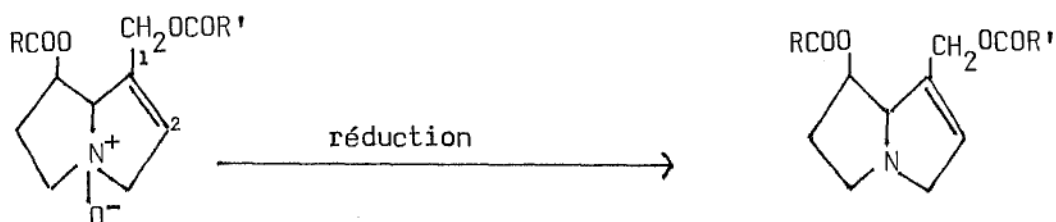
Remarque : dans les échantillons, les alcaloïdes étaient presque en totalité sous forme N-oxyde.

Les alcaloïdes N-oxydes absorbés par la voie cutanée sont peu ou pas du tout réduits dans l'organisme. Or, cette réduction semble être une étape essentielle pour que s'exerce la toxicité des alcaloïdes N-oxydes.

Ceci est d'ailleurs en accord avec les résultats de PAVIS selon lesquels la flore intestinale joue un rôle prépondérant dans la réduction des alcaloïdes N-oxydes.

1.1.4. Causes de la toxicité des alcaloïdes pyrrolizidiniques (42)

Leur toxicité serait due à la présence d'une double liaison en position 1-2. Il y aurait dans un premier temps réduction des formes N-oxydes par la flore intestinale :



puis transformation des alcaloïdes insaturés en pyrroles au niveau du foie, par les enzymes hépatiques :



Or, ces pyrroles sont de puissants agents alkylants. Ils réagissent très rapidement avec les constituants cellulaires et sont capables de les détruire, inhibant ainsi certaines fonctions hépatiques.

1.1.5. Conclusion

En usage externe, les préparations de Grande Consoude sont donc sans danger puisque les alcaloïdes sont peu ou pas absorbés par voie cutanée et que l'infime quantité absorbée ne subit pas de réduction dans l'organisme, étape déterminante dans leur toxicité.

1.2. - Mutagénicité (18) (45)

A partir d'une infusion de racines de Consoude 4 fractions sont isolées et testées : les trois premières solutions aqueuses contiennent chacune un alcaloïde défini, la dernière étant l'extrait aqueux total de racines.

A côté de ces fractions I, II, III, IV, la lasiocarpine, carcinogène puissant, sert de contrôle positif, à 3 concentrations différentes :

$$\begin{aligned} &3,2 \cdot 10^{-3}M \\ &1,6 \cdot 10^{-3}M \\ &0,8 \cdot 10^{-3}M \end{aligned}$$

Pour chaque fraction sont déterminés l'index mitotique (IM) et le pourcentage d'aberrations chromosomiques.

Ces deux paramètres sont testés sur des racines latérales de *Vicia faba* L. var. minor. Les racines sont mises à incuber 21 heures dans chaque solution puis subissent un traitement différent selon le paramètre mesuré.

Résultats : tableaux 7 et 8

Tableau 7 : index mitotique des différentes fractions extraites de *Symphytum officinale* (18)

Treatment	MI value
Control	7.11 ± 0.01
Fraction I	0.50 ± 0.04
Fraction II	6.98 ± 0.09
Fraction III	2.90 ± 0.19

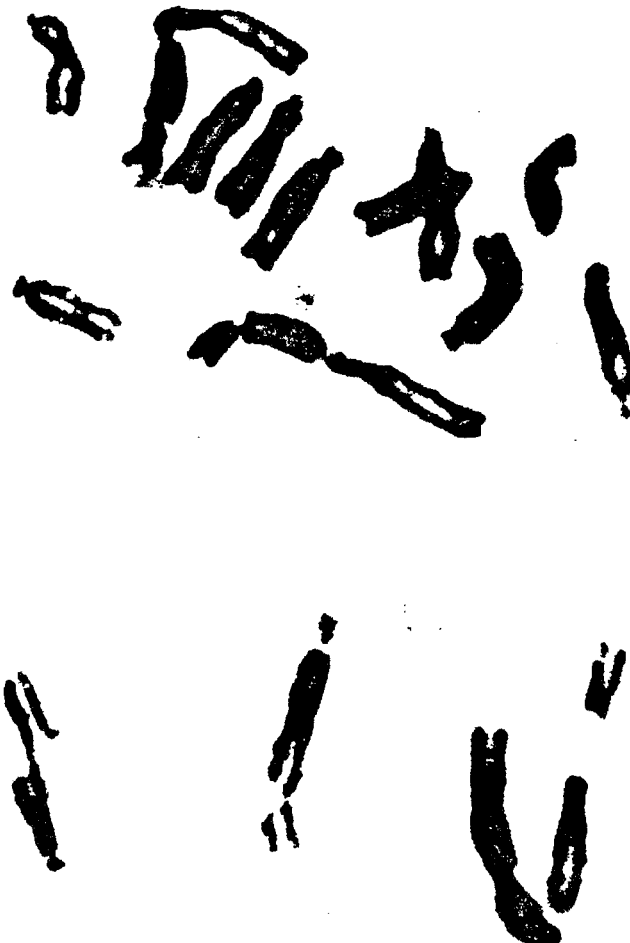
Tableau 8 : pourcentage d'aberrations chromosomiques sur des racines de *Vicia faba* L. induites par les différentes fractions (18)

Treatment	Concentration (M)	Metaphases with chromosomal aberrations (%)
Control	—	1.0
Lasiocarpine	0.8×10^{-3}	4.9
Lasiocarpine	1.6×10^{-3}	5.8
Lasiocarpine	3.2×10^{-3}	7.5
Fraction I	—	18.9
Fraction II	—	1.0
Fraction III	—	0
Infusion (X 8)	—	6.1
Infusion (X 16)	—	4.2

La fraction I combine les deux effets anti-mitotique et mutagène de façon très marquée. La fraction II ne montre pas de tels effets. La fraction III est anti-mitotique et non mutagène.

Les effets mutagènes se manifestent par des aberrations chromosomiques de deux types (figure 13) : des cassures au niveau des chromatides et des cassures au niveau de l'isolocus. Une analyse par chromatographie sur couche mince suggère que seule la fraction I contient de la lasiocarpine.

Figure 13 - Chromosomes de *Vicia faba* L. en métaphase : aberrations chromosomiques (18)



Remarque : un autre moyen de montrer la mutagénicité des alcaloïdes pyrrolizidiniques est de pratiquer le test d'Ames utilisant des souches de *Salmonella typhimurium* histidine - qui en présence de substances mutagènes deviennent Histidine +.

2. - Toxicité chez l'Homme ((2) (3) (33) (34)

L'hépatotoxicité est le résultat de travaux conduits sur l'animal mais de tels essais ne peuvent pas être appliqués à l'Homme, pour de simples raisons d'éthique.

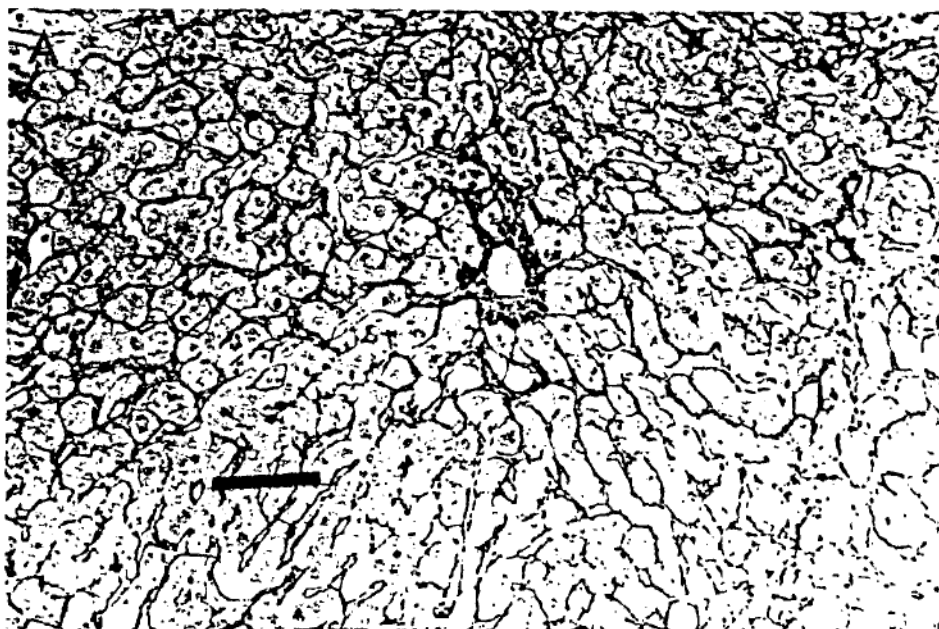
Alors qu'en est-il de la toxicité de ces alcaloïdes chez l'Homme ?

Un seul cas d'intoxication est décrit dans la littérature, celui d'une femme de 49 ans hospitalisée à la suite d'une augmentation progressive de son pourtour abdominal.

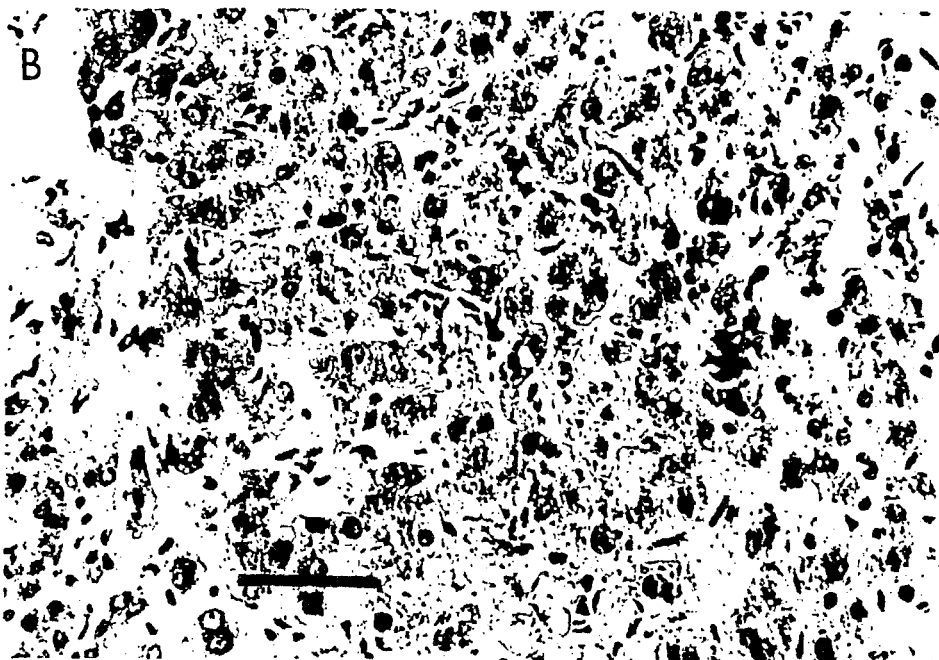
Un syndrome veino-occlusif analogue au syndrome de Budd-Chiari est diagnostiqué sur une biopsie du foie qui montre une congestion centro-lobulaire avec infiltration (figure 14).

Figure 14 - Biopsie du foie : congestion et infiltration du tissu hépatique (34)

A : coloration argentique

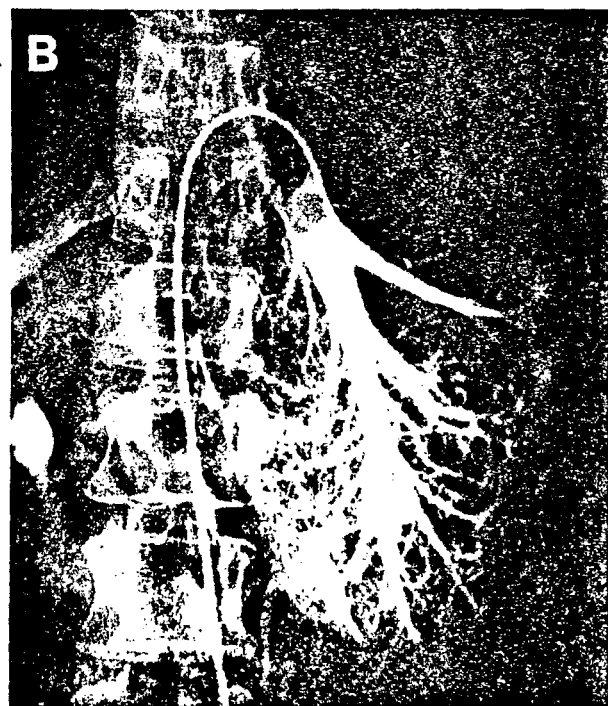


B : coloration par hématoxyline et éosine



L'hypertension portale est modérée et il n'y a pas de lésion oblitérante au niveau des veines sus-hépatiques de gros calibre (Figure 15 A).

En revanche, la diffusion d'un colorant montre une obstruction au niveau des veinules sus-hépatiques ainsi qu'une extravasation du colorant dans le parenchyme hépatique (Figure 15 B).



La patiente n'a pas d'antécédent de tumeur, ne souffrait pas de traumatisme abdominal avant son admission à l'hôpital ; après avoir écarté les différentes étiologies du syndrome de Budd-Chiari (grossesse, contraception orale...) les recherches s'orientent alors vers ses habitudes alimentaires.

On découvre que pendant les 4 mois précédant son hospitalisation, elle a ingéré à chaque repas 2 gélules d'un mélange de pepsine et de Grande Consoude, dans le but de soulager des troubles digestifs.

Après analyse du contenu des gélules, chaque gélule contient 107 nmol d'alcaloïdes pyrrolizidiniques réduits par gramme de poudre et 757 nmol d'alcaloïdes N-oxyde.

Au total, elle aurait ingéré chaque jour environ 2,07 micromol par jour d'alcaloïdes soit 14,1 microgrammes par kilo par jour pendant plusieurs mois. Les symptômes observés chez cette personne sont donc le résultat d'une consommation répétée de faibles taux d'alcaloïdes pyrrolizidiniques.

D'après les auteurs, aucun cas de maladie veino-occlusive consécutive à l'ingestion de tels alcaloïdes n'a jamais été décrit auparavant.

Un autre exemple illustre la toxicité des alcaloïdes pyrrolizidiniques chez l'Homme, bien que ces alcaloïdes ne proviennent pas de *Symphytum officinale* mais d'un autre genre appartenant à la famille des Borraginacées le genre *Heliotropium*.

Un groupe de 1700 Afghans a présenté de sévères troubles hépatiques après avoir consommé pendant plusieurs mois de la farine contaminée par des graines d'Héliotrope ; le taux d'alcaloïdes absorbé chaque jour étant estimé à 30-40 microgrammes par kilo par jour, soit 2 mg par personne par jour.

Comme chez l'animal donc, la toxicité semble résulter d'un tropisme hépatique important.

L'hépatotoxicité est donc établie chez l'animal, soupçonnée chez l'Homme bien que la littérature n'offre que peu d'exemples d'intoxication.

La prudence est donc recommandée quant à l'utilisation par voie orale de feuilles ou de racines de Grande Consoude.

CINQUIEME PARTIE

**Utilisations traditionnelles
et modernes (1) (3) (20)**

La Grande Consoude a longtemps eu la réputation de posséder d'innombrables vertus médicales, celles de guérir l'arthrite, les bronchites, le catarrhe, les diarrhées, la dysenterie, la goutte, les gastrites, l'hématurie, l'hémoptysie, les hépatites, les leucorrhées, les métrorragies, les phlébites, les maladies variqueuses, les hémorroïdes, la toux, la pleurésie, les furoncles : une véritable panacée !

Au temps des Grecs et des Romains, elle était utilisée comme un remède propre à cicatriser les plaies.

Au Moyen-Age, elle était réputée comme vulnéraire. Puis elle tomba dans l'oubli jusqu'au début du XXe siècle où elle fut à nouveau utilisée, pendant la première guerre mondiale : LECLERC, un célèbre phytothérapeute, traitait les plaies et les ulcérations par une application de cataplasme de pulpe de racines fraîches et finement râpées ou de compresses imbibées de la décoction suivante :

- Racines sèches de Consoude 200 g
- Eau 1 l

Faire bouillir un quart d'heure.

A l'intérieur, contre l'entérite des tuberculeux ou les lésions ulcéreuses, LECLERC prescrivait la potion suivante :

- Racines sèches de Consoude 50 g
- Gombo (fruit de l'*Hibiscus esculentus* L.) 50 g
- eau bouillante 300 g

Laisser macérer toute la nuit. Passer. Prendre ce liquide fortement mucilagineux en deux fois après les repas de midi et du soir.

Comme anti-diarrhéique, il administrait un sirop ainsi composé :

- extrait fluide de Consoude 10 g
- sirop de Coïng 100 g
- sirop de Cassis 90 g
- dose : 2 à 3 cuillerées à soupe

La décoction de racines de Consoude était employée en gynécologie toutes les fois qu'il était nécessaire d'exercer une action à la fois émolliente, astringente et sédative.

Grâce à son mucilage et à ses tanins, la Consoude servait d'auxiliaire dans le traitement de la toux sous forme de sirop.

De ce passé glorieux, il ne reste rien, sauf quelques rares spécialités pharmaceutiques ; en 1986 Lucienne BEZANGER-BEAUQUESNE citait (6) :

- Amcyccline (excipient)
- Antidartról
- Ardagh
- Balsolumine
- Balsolène
- Bribar
- Borostyrol liquide (excipient)
- Broncholactol
- Cigarettes et poudre Legras
- Crevassan
- Elixir dentifrice L.H.F.
- Flécutine
- Fumigalène
- Homéoplasmine
- Inotyol pommade
- Mictasol comprimés (excipient)
- Rhinyl

Dans la gamme Ligne Verte de Boiron, il existe une "crème régénératrice au *Symphytum*" ainsi qu'une "crème protectrice au *Calendula*". La première renferme des extraits de plantes fraîches de :

- *Symphytum officinale*
- *Tilia sylvestris*
- *Humulus lupulus*
- *Hamamelis virginiana*
- Extrait placentaire

La seconde contient :

- *Matricaria chamomilla*
- *Symphytum officinale*
- *Tilia sylvestris*
- *Arnica montana*
- *Calendula officinalis*

Chez Boribel, la tisane n°1 renferme 5 g de Grande Consoude officinale ; elle est anti-arthritique et anti-rhumatismale.

La médecine homéopathique utilise la Grande Consoude dans les cas de fractures, traumatismes, pour faciliter la production du cal et faire disparaître la sensibilité du périoste persistant après le traumatisme :

. exemple de prescription homéopathique :

- *Symphytum officinale* 12 CH
- *Nus vomica* 12 CH
- Hépatine

Prendre 5 granules le soir, en alternance.

La Grande Consoude n'est plus qu'une vieille ressource de la Pharmacognosie.

Mais en cette époque qui voit remettre à l'honneur d'anciennes drogues, pourquoi oublier la Grande Consoude, s'il est vrai, comme l'ont décrit plusieurs auteurs, qu'elle agit efficacement dans plusieurs affections cutanées ?

Dans les utilisations non thérapeutiques, notons que la Consoude est très abondamment consommée aux Etats-Unis et au Japon où elle jouit d'une popularité grandissante en tant que légume à salade et tisanes. Dans certaines régions, les jeunes pousses sont consommées en guise d'asperges et les jeunes feuilles sous forme de beignets.

Traitée par le bismuth, la plante peut servir à donner à la laine une teinture solide de couleur brune.

Dans certaines régions de Hongrie, on utilise les racines pour fabriquer un fard rouge.

On a aussi employé les feuilles pour la préparation d'une sorte de colle qui sert à apprêter la laine avant de la filer (8).

En ce qui concerne les utilisations médicales l'usage interne est tombé en désuétude.

Seul persiste l'usage externe qui utilise principalement la racine pour activer la cicatrisation des plaies et la régénération des tissus cutanés.

CONCLUSION

La Grande Consoude est une Borraginacée indigène représentant le genre *Symphytum* ; il s'agit de l'espèce *officinale*.

Le rhizome de cette plante, autrefois inscrit à de nombreuses pharmacopées, constitue aujourd'hui la drogue officinale.

La composition chimique est très diversifiée. Quelques composés ne retiennent pas l'attention car ils sont communs à de nombreuses plantes : tanins et composés polyphénoliques.

D'autres au contraire sont caractéristiques de la famille des Borraginacées : ce sont l'allantoïne et les alcaloïdes pyrrolizidiniques.

Quant au mucilage il est essentiellement constitué d'un polymère du fructose, le fructosanne.

Certains de ces composés suscitent un intérêt particulier :

- l'allantoïne, en raison de sa distribution rare et de ses propriétés thérapeutiques épithéliogènes et cicatrisante
- le mucilage, émollient et adoucissant;
- les alcaloïdes pyrrolizidiniques, à cause de leur toxicité.

Il est également intéressant de constater chez cette plante les propriétés antigonadotrophiques attribuées à l'acide lithospermique. D'autre part, l'augmentation de la synthèse gastrique des prostaglandines est provoquée par un extrait de feuilles de Consoude.

De cette étude pharmacologique il pourrait être retenu deux utilisations potentielles en phytothérapie :

- l'activité épithéliogène et cicatrisante de l'allantoïne, en usage externe ; ce n'est d'ailleurs pas une indication nouvelle puisqu'elle est déjà exploitée

- l'activité protectrice, au niveau gastrique, par exemple comme adjuvant dans les traitements de l'ulcère gastro-intestinal.

Il faut cependant tenir compte de la toxicité éventuelle de la Grande Consoude.

La présence d'alcaloïdes pyrrolizidiniques dans les parties souterraines et dans les feuilles confère à la plante un aspect toxicologique évident.

En effet, ces alcaloïdes ont un tropisme hépatique marqué, vérifié par l'expérimentation animale.

Ils sont hépatocarcinogènes, mutagènes et capables d'induire une toxicité chronique se manifestant par des modifications histologiques et biochimiques du foie.

Cette toxicité a lieu pour la voie orale alors qu'administrés par voie cutanée, ces alcaloïdes ne sont pas hépatotoxiques.

La Grande Consoude peut donc être classée comme une plante dont la toxicité, ne se manifestant qu'après une administration prolongée, peut conduire à l'apparition d'effets secondaires gravissimes touchant le foie.

Au vu de ces résultats, il serait prudent d'interdire l'usage de la plante par voie orale.

Au contraire, exploiter l'activité cicatrisante et épithéliogène en usage externe est sans danger puisque les alcaloïdes ne sont pas absorbés par cette voie.

En fait, les auteurs ne sont pas tous d'accord sur la toxicité de la Grande Consoude :

- certains considèrent que la teneur en alcaloïdes est si faible qu'elle ne peut représenter un véritable danger (1);
- d'autres affirment que les risques sont réels interdisant l'utilisation par la voie orale (2) (3).

Malgré sa toxicité, la plante jouit d'une popularité grandissante aux Etats-Unis et au Japon puisque les feuilles sont consommées sous forme de tisanes et de légume en salade.

On rapporte même qu'en 1978, c'était la plante la plus consommée Outre-Atlantique.

En France, la Consoude a beaucoup perdu de son intérêt mais on la rencontre encore dans nos pharmacies sous forme de tisanes anti-arthritique et anti-rhumatismale ou sous forme de crèmes régénératrices ou protectrices, associée à d'autres extraits de plantes.

Sans oublier le remède homéopathe *Symphytum* prescrit dans les troubles osseux. Compte tenu des travaux nombreux sur la toxicité des alcaloïdes pyrrolizidiniques l'usage interne tant apprécié jadis, dans moult indications est tombé en désuétude et ne persiste pratiquement que l'usage externe où sont exploitées les propriétés épithéliogènes de l'allantoïne.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) DELAVEAU P.
Plante médicinale - La Consoude
Act. Pharm., Novembre 1988, n°259, 33-34.
- (2) ANDERSON C.
Comfrey toxicity in perspective.
The Lancet, June 27, 1981, 1424.
- (3) AWANG D.V.C.
Herbal medicine, Comfrey.
Revue Pharmaceutique canadienne, 1987, 120 (2), 101-104.
- (4) BAIN R.J.I.
MRCP, medical registrar. Accidental digitalis poisoning due to drinking herbal tea.
British medical journal, 1985, 290, 1624.
- (5) BEZANGER-BEAUQUESNE L., PINKAS M., TORCK M., TROTTIN F.
Plantes médicinales des régions tempérées.
Maloine, Paris 1980, 285.
- (6) BEZANGER-BEAUQUESNE L., PINKAS M. TORCK M.
Les plantes dans la thérapeutique moderne.
Maloine, Paris 1986, 407-408.
- (7) BINZ A., THOMMEN E.
Flore de la Suisse.
Du Griffon, Neuchatel 1966, 278-281.
- (8) BONNIER G.
Flore complète illustrée en couleur de France, Suisse et Belgique.
Librairie générale de l'enseignement, Paris, 1964, 137-139.
- (9) BRAUCHLI J., LÜTHY J., ZWEIFEL U., SCHLATTER Ch.
Pyrrolizidine alkaloids from *Symphytum officinale* L. and their dermal absorption in rats.
Experientia, 1981, 37 (6), 667.
- (10) BRAUCHLI J., LÜTHY J., ZWEIFEL U., SCHLATTER Ch.
Pyrrolizidine alkaloids from *Symphytum officinale* L. and their percutaneous absorption in rats.
Experientia, 1982, 38 (9), 1085-1087.

- (11) BRUNETON J., LAVOISIER E.
Eléments de Pharmacognosie et de Phytochimie.
Lavoisier, Paris, 1987, 65.
- (12) Drug and therapeutics bulletin.
Herbal medicines. Safe and effective ? 1986, 24 (25), 97-100.
- (13) CORNELISE A.
La Grande Consoude, *Symphytum officinale*, Borraginacées : ses propriétés et son emploi.
Thèse d'Université, Reims, 1985.
- (14) CULVENOR C.C.J., CLARKE M., EDGAR J.A., FRAHN J.L., JAGO M.V.
PETERSON J.E., SMITH L.W.
Structure and toxicity of the alkaloids of Russian comfrey
a medicinal herb and item of human diet.
Experientia, 1980, 36 (4), 377-502.
- (15) DELORME P., JAY M., FERRY S.
Inventaire phytochimique des Borraginacées indigènes : étude des alcaloïdes et des composés polyphénoliques (composés anthocyaniques et flavoniques).
Plantes médicinales et phytothérapie, 1977, XI (1), 5-11.
- (16) FOURNIER P.
"Les 4 flores de France" I. Texte.
Lechevalier, Paris, 1977, 747. Planche 202 .
- (17) FRITZ MARTIN E.
Plantes vénéneuses. Vertus et dangers.
Silva, Zurich, 1984, 52.
- (18) FURMANOWA M., GUZEWSKA J., BELDOWSKA B.
Mutagenic effects of aqueous extracts of *Symphytum officinale* L.
and of its alkaloidal fractions.
Journal of applied toxicology, 1983, 3 (3), 127-130.
- (19) FURUYA T., ARAKI K.
Studies on constituents of crude drugs. Alkaloids of *Symphytum officinale* L.
Chem. Pharm. Bull., 1968, 16 (12), 2512-2516.
- (20) GARNIER G., BEZANGER-BEAUQUESNE L., DEBRAUX G.
Ressources médicinales de la flore française.
Vigot Frères, Paris, 1961, II, 1045-1047.

- (21) GARRETT B.J., CHEEKE P.R., MIRANDA C.L., GOEGER D.E., BUHLER D.R.
Consumption of poisonous plants (*senecio jacobaea*, *Symphytum officinale*, *Pteridium aquilinum*, *Hypericum perforatum*) by rats : chronic toxicity, mineral metabolism, and hepatic drug-metabolizing enzymes.
Toxicology letters, 1982, 10 (23), 183-188.
- (22) GRACZA L., KOCH H., LÖFFLER E.
Isolierung von Rosmarinsäure aus *Symphytum officinale* und ihre anti-inflammatorische Wirksamkeit in einem *In-vitro* Modell.
Arch. Pharm., 1985, 318, 1090-1095.
- (23) HIRONO I., MORI H., HAGA M.
Carcinogenic activity of *Symphytum officinale* .
J. NATL. Cancer INST., 1978, 61 (3), 865-868.
- (24) HUIZING H.J., MALINGRE T.M.
Chemotaxonomical investigations of the *Symphytum officinale* Polyploid Complex and *S. asperum* ; Phytosterols and Triterpenoids.
Pl. Syst. Evol., 1983, 143, 285-292.
- (25) HUXTABLE J.R., LÜTHY J., ZWEIFEL U.
Toxicity of comfrey pepsin preparations.
The new England journal of medicine, 1986, 315 (17), 1095.
- (26) IMBESI A.
Indice della piante
Scilla Messanae, 1964, 661.
- (27) MALLOCKS A.R.
Toxic pyrrolizidine alkaloids in Comfrey.
The Lancet, 1980, 1136-1137.
- (28) Monographies de souches pour préparations homéopathiques.
Pharmacopée française, Xe édition, 6e supplément.
- (29) PARIS R.R., MOYSE H.
Matière médicale.
Masson, 1971, III, 141-142.
- (30) PAYNE W.R., SAVAGE F.B.
Vitamin B₁₂ for vegans.
British medical journal, 1977, 458.

- (31) PEDERSEN E.
Pyrrolizidine alkaloids in Danish species of the family Boraginaceae.
Arch. Pharm. Chemi Sci., 1975, 3, 55-64.
- (32) PINKAS M., BEZANGER-BEAUQUESNE L., TROTIN F.
Précisions sur la composition du mucilage de Consoude.
C.R. Acad. Sci., Paris, 1966, 261, 834-837.
- (33) RIDKER P.M., OHKUMA S., MC DERMOTT W.V., TREY C., HUXTABLE R.J.
Hepatic venocclusive Disease associated with the consumption of pyrrolizidine-containing dietary supplements.
Gastroenterology, 1985, 88, 1050-1054.
- (34) ROITMAN N.J.
Comfrey and liver damage.
The Lancet, 1981, 1 (8226), 944.
- (35) SCHAUENBERG P., PARIS F.
Guide des plantes médicinales.
Delachaux et Niestlé, 1969, 2e édition, 53.
- (36) STAMFORD I.F., TAVARES I.A.
The effect of an aqueous extract of comfrey on prostaglandin synthesis by rat isolated stomach.
J. Pharm. Pharmacol., 1983, 35, 816-817.
- (37) SUMMERS R.S.
Cardiotoxic principle in comfrey.
Briewerubriek : correspondance, 1979, 37.
- (38) TARLE D., PETRICIC J., KUPINIC M.
Antimicrobial activity of common comfrey.
Acta Pharm. Jugosl., 1982, 32, 235-237.
- (39) TYLER V.E.
Herbal medicine in America.
Planta medica, 1987, 53 (1), 1-4.
- (40) VANHAELEN M.
La biochimie et l'activité de *Harpagophytum procubens* et de *Glycyrrhiza glabra*. Toxicité de *Symphytum consolidida*.
J. Pharm. Belg., 1986, 41 (3), 172-182.

- (41) VAN HELLEMONT J.
Compendium de Phytothérapie.
Service Scientifique de l'APB, 1986, 385-386.
- (42) VOLLMER J.J., STEINER N.C., LARSEN G.Y., MUIRHEAD K.M.
Pyrrolizidine alkaloids : testing for toxic Constituents of Comfrey.
Journal of chemical education, 1987, 64 (12), 1027-1030.
- (43) VONARBURG B.
Plantes médicinales au rythme des saisons.
Silva, III, 1985, 40-41.
- (44) WAGNER H., HÖRHAMMER L., FRANK U.
Lithospermsäure, das antihormonale Wirkprinzip von *Lycopus europaeus* L.
und *Symphytum officinale* L.
Arzneim Forsch., 1970, 5, 705-713.
- (45) WHITE R.D., KRUMPERMAN P.H., CHEEKE P.R., BUHLER D.R.
An evaluation of acetone extracts from six plants in the Ames
mutagenicity test.
Toxicology letters, 1983, 15, 25-31.



PLAN

	Pages
INTRODUCTION	4
<u>PREMIERE-PARTIE : ETUDE BOTANIQUE</u>	6
I. Situation dans la classification botanique	7
II. Répartition	7
III. Habitat - Biotope	7
IV. Description des différentes parties de la plante	8
1. - Aspect général	8
2. - La racine	8
3. - La tige	8
4. - Les feuilles	8
5. - Les fleurs	11
5.1. Epoque de floraison	11
5.2. L'infl orescence	11
5.3. Détail d'une fleur	11
V. Description de la drogue	14
1. - Parties utilisées	14
2. - Récolte de la drogue	14
3. - Caractéristiques microscopiques : coupe	15
4. - Caractères organoleptiques de la racine	15
5. - Elements de diagnose	15
VI. Conclusion de l'étude botanique	15
<u>DEUXIEME PARTIE : ETUDE CHIMIQUE</u>	18
I. Les Glucides	18
1. - Localisation	18
2. - Sucres simples	18
3. - Sucres polymérisés	18
II. Les éléments minéraux	19
III. Les vitamines	19
IV. Les protéines	19

	Pages
V. Les composés phénoliques	19
1. - Les acides phénols	19
1.1. Nature et structure chimique	19
1.2. Localisation	20
2. - Les anthocyanes	20
2.1. Nature et structure chimique	20
2.2. Localisation	20
3. - Les flavonoïdes	21
3.1. Nature et structure chimique	21
3.2. Localisation	21
4. - Les tanins	21
VI. L'acide lithospermique	21
VII. L'allantoïne	22
1. - Nature et structure chimique	22
2. - Localisation	22
3. - Extraction et caractérisation de l'allantoïne	22
VIII. Les alcaloïdes pyrrolizidiniques	23
1. - Nature et structure chimique	23
2. - Localisation	24
3. - Analyse qualitative	25
3.1. Schéma de l'extraction	25
3.2. Identification des alcaloïdes pyrrolizidiniques par chromatographie couche mince	26
IX. Triterpènes et stérols	29
X. Composés mineurs	30

	Pages
<u>TROISIEME PARTIE : ETUDE PHARMACOLOGIQUE</u>	32
I. Activité cicatrisante, épithéliogène	32
II. Action sur la synthèse des prostaglandines	32
1. - Matériel végétal et technique utilisée	33
2. - Résultats	33
3. - Discussion	35
III. Activité anti-gonadotrophique	35
IV. Activité anti-tumorale	36
V. Activité anti-microbienne	36
VI. Activité anti-inflammatoire	37
1. - Matériel végétal	37
2. - Méthodologie	37
3. - Résultats	37
VII. Conclusion de l'étude pharmacologique	38
 <u>QUATRIEME PARTIE : ETUDE TOXICOLOGIQUE</u>	 41
I. Toxicité "accidentelle"	41
1. - Description des signes d'intoxications	41
2. - Commentaire et conclusion	42
II. Toxicité découlant de la présence des alcaloïdes pyrrolizidiniques	42
1. - Toxicité chez l'animal	43
1.1. Hépatocarcinogénicité	43
1.1.1. Etude de la toxicité par voie orale : expérience de HIRONO, MORI et HAGA	43

	Pages
1.1.1.1. La plante	43
1.1.1.2. Les animaux	43
1.1.1.3. Résultats	44
1.1.1.4. Discussion	46
1.1.2. Toxicité induite par la voie intra-péritonéale	47
1.1.3. Recherche d'une toxicité après administration par la voie cutanée : travaux de BRAUCHLI et LUTHY	48
1.1.3.1. Administration par voies orale et cutanée des alcaloïdes sous forme réduite	48
1.1.3.2. Administration orale et cutanée des alcaloïdes N-oxydes	48
1.1.3.3. Résultats	49
1.1.3.3.1. Absorptions cutanée et gastro-intestinale des alcaloïdes réduits	49
1.1.3.3.2. Absorptions cutanée et gastro-intestinale des alcaloïdes N-Oxydes	49
1.1.3.4. Conclusion	49
1.1.4. Causes de la toxicité des alcaloïdes pyrroli- zidiniques	50
1.1.5. Conclusion	51
1.2. Mutagénicité	51
2. - Toxicité chez l'Homme	53
<u>CINQUIEME PARTIE : UTILISATIONS TRADITIONNELLES ET MODERNES</u>	57
<u>CONCLUSION</u>	61
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	64



AUTORISATION D'IMPRESSION

De la Thèse dont l'intitulé est : *Le grande croûde .
Symphytum officinale L. Boraginacées*

CANDIDAT : M *Catherine Evreux*

VU

GRENOBLE, le *20 mars 1979*

Le Président du Jury

Flariotte

VU

GRENOBLE, le *12 avril 1979*

Le Président de l'Université
Joseph FOURIER GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine

