



**HAL**  
open science

## Les propriétés de l'aloès, de la guimauve et de la réglisse dans le reflux gastro-œsophagien

Adeline Baccam

► **To cite this version:**

Adeline Baccam. Les propriétés de l'aloès, de la guimauve et de la réglisse dans le reflux gastro-œsophagien. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02345876

**HAL Id: dumas-02345876**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02345876v1>**

Submitted on 4 Nov 2019

**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.

## THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE  
DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE DE  
MARSEILLE

LE LUNDI 21 OCTOBRE 2019

PAR

Mme BACCAM ADELINE

Née le 23 NOVEMBRE 1993 à MARSEILLE.

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE :**

**LES PROPRIETES DE L'ALOEES, DE LA GUIMAUVE  
ET DE LA REGLISSE DANS LA PRISE EN CHARGE  
DU REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN**

**JURY :**

Président : Mme OLLIVIER Evelyne

Membres : Mme BAGHDIKIAN Béatrice

Mr ASTIER Pierre

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

#### **ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

#### **DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

#### **PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT  
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI  
Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
M. François DEVRED  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

## A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

## DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

## PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI  
M. Thierry AUGIER  
M. Edouard LAMY  
Mme Alexandrine BERTAUD  
Mme Claire CERINI  
Mme Edwige TELLIER  
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER  
M. Romaric LACROIX  
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET  
M. Michel DE MEO  
Mme Anne DAVIN-REGLI  
Mme Véronique ROUX  
M. Fadi BITTAR  
Mme Isabelle PAGNIER  
Mme Sophie EDOUARD  
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO  
M. Aurélien DUMETRE  
Mme Magali CASANOVA  
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

M. Maxime LOYENS

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –  
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT  
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE  
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

**A.H.U.**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

**ATER**

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE**

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

*« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »*

## Remerciements

- ❖ A ma famille et mes amis pour leur soutien infaillible durant toutes ses années
  
- ❖ A Madame Evelyne OLLIVIER, Professeur de pharmacognosie, d'ethnopharmacologie et d'homéopathie à la Faculté de Pharmacie de Marseille, à qui je tiens à remercier pour avoir accepté d'être ma directrice de thèse et membre de mon jury, pour sa gentillesse et pour sa disponibilité.
  
- ❖ A Monsieur ASTIER Pierre, pharmacien d'officine, qui bien ne me connaissant pas très bien, a bien voulu accepter de faire partie de mon jury et de thèse. J'adresse aussi mes remerciements à Mr et Mme Astier Anne-Marie pour leur accueil dans leur officine et leur gentillesse à mon égard.
  
- ❖ A madame BAGHDIKIAN Béatrice, Maître de conférences de pharmacognosie, d'ethnopharmacologie et d'homéopathie, qui a eu la gentillesse de faire partie de mon jury.

Enfin, je dédie ma thèse à ma sœur *Elise*.

## Table des matières

<b>I. LE REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN (RGO)</b> .....	<b>17</b>
1) Définition .....	17
2) Physiopathologie (5).....	17
A. Défaillance de la barrière anti-reflux (6) .....	17
B. Composition du contenu gastrique.....	19
C. Défaillance de la résistance de la muqueuse œsophagienne (6) .....	20
D. La hernie hiatale (6) .....	22
E. Altération de la clairance œsophagienne .....	22
F. Ralentissement de la vidange gastrique .....	23
G. Microbiote œsophagien (5).....	24
H. Hygiène de vie et alimentation.....	24
3) Manifestation du reflux gastro-œsophagien .....	26
A. Signes typiques.....	26
B. Signes atypiques.....	27
a) Signes digestifs .....	27
b) Signes extradiigestifs.....	27
i. ORL et stomatologique .....	27
ii. Respiratoire .....	28
iii. Signes dentaires .....	29
iv. Douleurs thoraciques de type angineux .....	29
4) Complications .....	29
A. Œsophagite peptique .....	29
B. Sténose de l'œsophage.....	30
C. Ulcère de l'œsophage .....	30
D. Endobrachyoesophage .....	31
E. Adénocarcinome œsophagien .....	31
5) Examens.....	31
A. Clinique.....	31
B. Fibroscopie œsogastroduodénale .....	32
C. pH-métrie œsophagienne .....	32
D. Impédancemétrie endoluminale œsophagienne (19).....	33

E.	Manométrie œsophagienne (20).....	33
F.	Transit oeso-gastro-duodéal .....	34
<b>II.</b>	<b>SOIGNER SON MODE DE VIE .....</b>	<b>35</b>
1)	Hygiène de vie .....	35
2)	Nutrition.....	36
A.	Aliments déclenchant un reflux .....	36
a)	Singulière à chaque personne.....	36
b)	Les aliments indésirables communs .....	37
B.	Les aliments à privilégier.....	37
<b>III.</b>	<b>LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX DU REFLUX GASTRO- OESPHAGIEN .....</b>	<b>39</b>
1)	Anti-acides et pansements gastriques .....	39
2)	Pansements gastriques .....	40
3)	Anti-sécrétoires gastriques.....	44
A.	Régulation de la sécrétion gastrique (26) .....	44
B.	Anti-histaminiques H <sub>2</sub> .....	47
C.	Inhibiteurs de la pompe à protons .....	49
<b>IV.</b>	<b>TROIS PLANTES D'INTERET DANS LE REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN</b>	<b>50</b>
<b>1)</b>	<b>ALOES.....</b>	<b>51</b>
A.	Classification selon l'APG (Angiosperm Phylogeny Group) IV.....	51
a)	Généralités sur les Monocotylédones.....	52
b)	Généralités sur les Asphodelaceae (29).....	52
B.	Description botanique et caractéristiques (31).....	53
C.	Répartition géographique.....	54
D.	Effet sur le RGO.....	54
a)	Drogue végétale (32).....	54
b)	Les différents types de monographies .....	55
c)	Composition chimique (36) (37) (29) .....	56
d)	Propriétés pharmacologiques du gel d'aloès utiles dans le reflux gastro- oesophagien .....	58
i.	Activité anti-inflammatoire.....	58

i.1.	Rappel de la réaction inflammatoire.....	58
i.2.	Etudes réalisées sur l’aloès concernant l’effet anti-inflammatoire de l’aloès....	60
i.2.A.	1 <sup>ère</sup> étude :.....	60
i.2.B.	2 <sup>ème</sup> étude :.....	62
i.2.C.	3 <sup>ème</sup> étude :.....	64
ii.	Effet cytoprotecteur .....	67
ii.1.	1 <sup>ère</sup> étude : .....	67
ii.2.	2 <sup>ème</sup> étude : .....	68
ii.3.	3 <sup>ème</sup> étude : .....	73
iii.	Cicatrisante.....	75
E.	Effets physiologiques des vitamines et minéraux .....	77
F.	Utilisations thérapeutiques .....	77
a)	Le statut de complément alimentaire.....	78
b)	Le gel d’aloès à l’officine.....	79
i.	Exemple du Pur’Aloe® .....	80
ii.	Exemple du Nectaloe® .....	81
G.	Effets indésirables, interactions médicamenteuses, contre-indications.....	82
2)	<b>GUIMAUVE</b> .....	83
A.	Classification selon l’APG (Angiosperm Phytoeny Group) IV.....	83
a)	Généralités sur les Dicotylédones vraies .....	84
b)	Généralités sur les Malvaceae.....	84
B.	Description et caractéristique de la guimauve (59).....	85
C.	Répartition géographique (61) .....	86
D.	Effet sur le RGO.....	86
a)	Drogue végétale (59).....	86
b)	Composition chimique de la racine de guimauve (65,66).....	87
c)	Propriétés pharmacologiques de la racine de guimauve utiles dans le reflux gastro-oesophagien .....	88
i.	Propriétés protectrices et régénératrices des muqueuses (68).....	88
ii.	Anti-inflammatoire (69).....	90

iii.	Anti-ulcéreuse (69) .....	92
E.	Effets indésirables (59).....	93
F.	Contre-indications (59) .....	93
G.	Utilisation thérapeutique de la racine de guimauve .....	93
a)	Etude/essai clinique (63) .....	93
b)	Utilisation à l'officine.....	93
3)	<b>REGLISSE</b> .....	95
A.	Classification.....	95
B.	Description et caractéristique de la réglisse.....	97
C.	Répartition géographique.....	98
D.	Effet sur le RGO.....	98
a)	Drogue végétale .....	98
b)	Composition chimique.....	100
c)	Propriétés pharmacologiques de la racine de réglisse utiles dans le reflux gastro-oesophagien .....	102
i.	Mucoprotecteur.....	102
i.1.	1 <sup>ère</sup> étude : .....	102
i.2.	2 <sup>ème</sup> étude : .....	105
i.3.	3 <sup>ème</sup> étude : .....	107
ii.	Anti-inflammatoire .....	108
ii.1.	1 <sup>ère</sup> étude : .....	108
ii.2.	2 <sup>ème</sup> étude : .....	109
iii.	Anti-oxydante .....	110
iii.1.	1 <sup>ère</sup> étude : .....	111
iii.2.	2 <sup>ème</sup> étude : .....	113
iv.	Anti-ulcéreuse.....	116
iv.1.	1 <sup>ère</sup> étude : .....	116
iv.2.	2 <sup>ème</sup> étude : .....	118
E.	Effets indésirables (75).....	120
F.	Contre-indications (29,75) .....	120
G.	Utilisation thérapeutique (75) .....	121

a) Etude/essai clinique.....	121
b) Utilisation à l'officine.....	121
<b>V. LES PLANTES DANS LE REFLUX GASTRO-CESOPHAGIEN .....</b>	<b>123</b>
<b>VI. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>125</b>

### **Liste des abréviations :**

RGO : Reflux gastro-œsophagien

SIO : Sphincter inférieur de l'œsophage

RTSIO : Relaxation transitoire du sphincter inférieur œsophagien

RCPG : Récepteurs couplés aux protéines G

ATP : Adénosine triphosphate

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

COX : Cyclooxygénase

DAG : Diacylglycérol

IP3 : Inositol 1,4,5-trisphosphate

OMS : Organisation mondiale de la Santé

EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments

IC<sub>50</sub> : Concentration médiane inhibitrice

ED<sub>50</sub> : Dose efficace médiane

DGC : Déhydriglyaspérine C

DGD : Déhydriglyaspérine D

IsoA : Isoangustone A

TNF- $\alpha$  : Facteur de nécrose tumoral alpha

ABTS : Acide 2,2'-azino-bis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique)

DPPH : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

## **Liste des figures :**

Figure 1 : Prévalence des facteurs de risques lié à l'hygiène de vie (9).....	25
Figure 2 : L'effet de l'alginate sur les symptômes du reflux gastro-œsophagien et comparé aux inhibiteurs de la pompe à proton et aux anti-histaminiques de type 2. ....	42
Figure 3 : Mécanisme de la sécrétion d'acide chlorhydrique dans l'estomac .....	47
Figure 4 : Photo d'un aloès des Barbades.....	53
Figure 5 : Schéma d'un Aloe vera et coupe d'une feuille d'Aloe vera (33).....	54
Figure 6 : Synthèse des médiateurs inflammatoires.....	58
Figure 7 : Effet de la préparation d'aloès et du gel frais d'aloès sur la sécrétion d'acide gastrique induite par l'histamine .....	70
Figure 8 : Effet de la préparation d'aloès et du gel frais d'aloès sur la sécrétion de pepsine...70	
Figure 9 : Effet de la préparation d'aloès et du gel frais d'aloès sur la sécrétion de mucus soluble .....	71
Figure 10 : Le gel d'Aloe vera du laboratoire Pur'aloë (56) .....	80
Figure 11 : Le gel d'Aloe vera du laboratoire Santé Verte (58) .....	81
Figure 12 : Photo d'une guimauve (60).....	85
Figure 13 : Les racines de guimauve (62).....	86
Figure 14 : Contrôle qualité de la racine de guimauve définie dans la Pharmacopée Européenne (35) .....	87
Figure 15 : Inhibition de l'œdème formée par la carraghénane par O-glucoside en C-8 de l'hypolaetine et la phénylbutazone et mesure de la formation d'ulcère par la carraghénane...91	
Figure 16 : La réglisse (73).....	97
Figure 17 : Photo de racines de réglisse (76).....	98
Figure 18 : Contrôle qualité de la racine de réglisse définie dans la Pharmacopée Européenne .....	99
Figure 19 : Réaction d'hydrolyse de l'acide glycyrrhizique (77) .....	100

## **Introduction :**

La phytothérapie est une science basée sur l'utilisation de plantes ou de préparations médicinales pour la prévention, le soulagement ou le traitement d'une maladie ou d'une blessure conformément aux normes des qualités, de sécurité et d'efficacité reconnus. (1).

Aujourd'hui, la phytothérapie est remise au goût du jour. La population française souhaite privilégiée les solutions naturelles au profit de médicaments, vus comme chimiques, et pourvus de nombreux effets indésirables, liés en partie par les différents scandales concernant certains médicaments. (2)

Désormais, plus de 41% des français déclarent utilisé des traitements naturels pour se soigner et parmi eux, 17% des patients ont recours à la phytothérapie. (3)

Leur efficacité repose sur les principes actifs présentent dans certaines parties de la plante. Elles peuvent être utilisées seules ou en complément d'une prise en charge médicale adaptée pour soigner notamment les maux du quotidien dont le reflux gastro-oesophagien. Ce dernier touche plus de 30% de la population française (4). Il peut être invalidant et altérer la qualité de vie du patient.

Les plantes sont consommées sous diverses formes : fraîches, séchés, sous forme de solutions buvables, sous forme de préparation magistrale ou elles sont conditionnées dans les gélules...

Le choix de la plante va d'une part reposer sur son utilisation traditionnelle et d'autre part, sur des études scientifiques et une démarche clinique, individualisée pouvant être proposés par le pharmacien.

Dans cette thèse, 3 plantes sont sélectionnées : l'aloès et la guimauve qui sont des plantes mucilagineuses et la réglisse, car elle suscite d'une part beaucoup d'intérêts par la population, ce sont des plantes qui sont « à la mode » et d'autres part, des études scientifiques et leurs usages traditionnels peuvent montrer un intérêt dans le reflux gastro-oesophagien.

# **I. LE REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN (RGO)**

## **1) Définition**

Le reflux gastro-œsophagien correspond au passage d'une partie du contenu gastrique dans l'œsophage à travers le cardia de manière intermittente ou permanente sans effort de vomissement.

Il existe un reflux gastro-œsophagien dit « **physiologique** » qui correspond à la faible fréquence de la remontée d'une partie du contenu gastrique dans l'œsophage et qui est non gênante et un reflux dit « **pathologique** » si la remontée acide est importante, prolongée et/ou trop fréquente.

## **2) Physiopathologie (5)**

La physiopathologie du reflux gastro-œsophagien tient compte de plusieurs facteurs :

### **A. Défaillance de la barrière anti-reflux (6)**

La barrière anti-reflux est composée de **l'angle de His** qui prévient la remontée d'aliments, **de la partie terminale de l'œsophage** (qui est au niveau intra-abdominale) permettant d'exercer une compression avec un effet anti-reflux assuré par la pression abdominale, **de l'orifice hiatal** et du **muscle diaphragmatique** qui est capable de se contracter en cas de pression abdominale intense et du **sphincter inférieur de l'œsophage** pouvant également se contracter pour empêcher la remontée du contenu gastrique dans l'œsophage et de se relâcher pour laisser passer le bol alimentaire.

Dans la plupart des cas, le RGO est dû à une altération de la barrière anti-reflux.

En temps normal, le sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) situé entre l'estomac et l'œsophage s'oppose à la remontée du contenu gastrique grâce à une pression qui est supérieure à la pression de l'estomac (soumis à la pression abdominale) qui est positive et à la pression de l'œsophage (soumis à la pression thoracique) qui est négative.

Lorsque cette pression du SIO est plus basse que la pression de l'estomac, la barrière anti-reflux n'est plus efficace et ne s'oppose plus au RGO.

Notamment, c'est le cas chez les patients souffrant de RGO qui ont une pression moyenne basale du SIO inférieure à la normale, en sachant que la pression basale au niveau du SIO est comprise entre 15 et 30 mmHg.

Ainsi, les relaxations transitoires du sphincter inférieur de l'œsophage (RTSIO) correspondant à des chutes prolongées et brutales de la pression basale, surviennent de façon brusque et non induite par des déglutitions. Elles vont provoquer des reflux puisque la différence de pression n'existe plus entre l'œsophage et l'estomac.

Donc pendant une relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage, une augmentation de la pression abdominale pousse le contenu gastrique à remonter vers l'œsophage.

Ces RTSIO sont provoquées par une distension de l'estomac ou une stimulation mécanique du pharynx et mettent en jeu tout un ensemble de mécanisme nerveux dont le mécanisme n'est pas entièrement élucidé : il est suggéré que les RTSIO sont des relaxations du sphincter inférieur de l'œsophage non induites par les déglutitions. Ce sont des réflexes nerveux déclenchés essentiellement par la distension de l'estomac proximal mettant en jeu un centre cérébral, et des voies efférentes et afférentes qui cheminent le nerf pneumogastrique. Le résultat est l'activation d'un neurone inhibiteur intrapariétal qui relargue du monoxyde d'azote, agissant sur le sphincter, à l'origine des RTSIO.

Ces relaxations transitoires du sphincter inférieur de l'œsophage surviennent aussi bien chez les sujets sains que chez les patients souffrant de RGO, elles apparaissent généralement deux heures après les repas, chez les patients en position couchée.

## **B. Composition du contenu gastrique**

La composition du contenu gastrique s'avère également être un élément essentiel dans la survenue du RGO.

Chez un patient sain, le liquide gastrique est très acide (pH situé entre 1 et 4) et le bas de l'œsophage baigne dans ce liquide acide pendant 4,2% du temps. Ce liquide va être sécrété de manière régulière et est augmenté lors de repas.

Le suc gastrique sécrété par les glandes de la paroi gastrique est composé ; d'aliments en cours de digestion, **d'acide chlorhydrique** sécrétée par l'estomac par la pompe à protons  $H^+/K^+$  ATPase, ce dernier permet d'activer l'hydrolyse du pepsinogène pour sécréter la **pepsine** (endopeptidase qui hydrolyse les liaisons peptidiques pour décomposer les protéines), du facteur intrinsèque et enfin de mucus, du bicarbonate. Ces deux derniers composés sont sécrétés pour contre-balancer l'action de la pepsine et de l'acide chlorhydrique qui peuvent, par leur acidité, créer des lésions au niveau de la muqueuse gastrique.

Le liquide gastrique est composé également, de **bile** provenant du foie qui facilite la digestion des graisses, d'**enzymes pancréatiques** et du **contenu duodénal** digérant les protéines, les sucres, et les graisses et de gaz. (5)

Lors d'une RTSIO, les patients sains présentent des reflux physiologiques. Il est composé de liquides, de gaz ou des deux.

Chez les patients souffrant de RGO, il est composé de reflux liquide et acide.

Lorsque les reflux acides remontent dans l'œsophage par ouverture de la barrière anti-reflux et y restent de manière prolongée, ils provoquent un ralentissement de la vidange gastrique.

Ils blessent la couche de mucus protégeant l'estomac, attaquent les jonctions serrées et pénètrent dans l'espace intracellulaire en créant une augmentation de la perméabilité de la muqueuse œsophagienne.

La cellule va lutter contre cette pénétration d'acide par une libération de molécules inflammatoires : les **cytokines** qui vont affecter la motricité de l'œsophage et stimuler la synthèse de monoxyde d'azote qui favorise le relâchement du SIO. (5)

### **C. Défaillance de la résistance de la muqueuse œsophagienne (6)**

L'œsophage est un tube musculomembraneux qui s'étend de l'oropharynx à l'estomac.

Elle fait 25 cm de longueur et est composée de 3 parties : cervicale (5cm), thoracique (16cm), abdominale (3cm) et traverse le diaphragme et s'ouvre sur l'estomac au niveau de cardia. (7)

Elle est composée d'une :

- **Muqueuse** avec des replis profonds au repos qui permettent une distension lors du passage du bol alimentaire.

Cette muqueuse est elle-même composée d'un revêtement épithélial et est soutenue par le chorion qui est un tissu conjonctif.

Son **épithélium** constitué de cellules malphigiennes non kératinisées qui permet de résister à une agression chlorhydropeptidique. Aussi, dans sa structure intercellulaire, elle associe des jonctions serrées et le matériel glycoprotéique, qui limitent la rétrodiffusion des ions protons et une pompe ionique qui évacue ces ions (en échange d'ions sodium pour réguler le pH intracellulaire).

Le **chorion ou lamina propria** a pour fonction l'absorption de nutriments et est composé d'une couche de mucus provenant de facteurs protecteurs contenus dans la salive déglutie et d'une sécrétion œsophagienne : ce sont le bicarbonate, les mucines, les prostaglandines E2, l'EGF (Epidermal Growth Factor) et le TGF $\alpha$  (Transforming Growth Factor  $\alpha$ ). Ce mucus a un effet tampon et retarde la rétrodiffusion de ions protons (H<sup>+</sup>).

Un autre mécanisme permet de protéger l'œsophage de l'acidité gastrique ; c'est **l'apport sanguin** qui va apporter le bicarbonate qui joue le rôle de tampon et qui alcalinise le pH, l'oxygène et les nutriments nécessaires aux cellules.

Il va aussi éliminer les produits du catabolisme cellulaire, diluer et évacuer les ions protons rétrodiffusant le flux sanguin muqueux en réponse aux agressions au niveau de la lumière de l'œsophage.

- **Musculaire-muqueuse** composée de cellules musculaires lisses qui propulsent les sécrétions des glandes par ses mouvements constants.
- **Sous-muqueuse** contenant des amas lymphoïdes et par endroit des glandes sous-muqueuses participant à la lubrification de l'œsophage.
- **Musculeuse** composée de différentes couches de cellules musculaires lisses. Dans le tiers supérieur de l'œsophage, les fibres musculaires striées prédominent puis les deux autres tiers c'est-à-dire la partie inférieure est constituée par des fibres musculaires lisses.  
Elle est également composée de 2 couches : la couche interne, circulaire et la couche externe longitudinale. Entre ces deux couches, se trouve le plexus nerveux myentérique d'Auerbach et des cellules de Cajal qui jouent un rôle sur le rythme du péristaltisme.
- Et de la **tunique externe : l'adventice** qui est constitué d'un tissu conjonctif lâche qui est solidaire aux organes voisins.

La lumière de l'œsophage est bordée par un épithélium pavimenteux stratifié épais assurant la protection contre les frictions causées par le bol alimentaire avec la paroi œsophagienne. A la jonction oeso-gastrique, la muqueuse pavimenteuse stratifiée devient une muqueuse glandulaire.

#### **D. La hernie hiatale (6)**

Elle correspond à une ascension de 2 cm de la jonction gastro-œsophagienne et au passage permanent d'une portion de l'estomac au travers de l'orifice hiatal du diaphragme.

Elle dissocie le sphincter du diaphragme en le remontant plus haut au niveau du thorax.

Ainsi, lors d'événement qui va engendrer une augmentation de la pression abdominale (toux, inspiration profonde...), et donc une augmentation du gradient de pression abdominothoracique, le muscle diaphragmatique ne va pas renforcer le sphincter inférieur de l'œsophage puisqu'il a été déplacé plus haut.

L'œsophage est ainsi exposé de manière plus longue au liquide gastrique acide.

De même, le SIO va se relâcher plus fréquemment en dehors des déglutitions.

Elle va retenir une fraction du liquide acide provenant d'un épisode antérieur de reflux, cela va altérer la clairance acide œsophagienne.

#### **E. Altération de la clairance œsophagienne**

La clairance œsophagienne est un ensemble de processus qui va permettre d'évacuer un reflux pour éviter un contact prolongé de la muqueuse œsophagienne avec l'acide gastrique.

Ce processus est composé de contractions et de mouvements de l'œsophage par sa couche musculuse : c'est le **péristaltisme œsophagien**. Dès que le patient déglutit, une onde contractile va se propager de l'oropharynx jusqu'au cardia.

Il existe le péristaltisme œsophagien dit « **primaire** » dû au passage du bol alimentaire du sphincter supérieur de l'œsophage au cardia et « **secondaire** » dû au volume et à l'acidité du reflux et se complémente au péristaltisme primaire lorsque celui-ci n'est plus suffisant indépendamment de la distension de l'œsophage. Ce dernier est élément essentiel de la clairance œsophagienne et est caractérisé par sa force, son amplitude et la durée des contractions et sa vitesse. Sa force de contraction efficace est de 30 mmHg. En dessous, l'amplitude et la durée n'influencent pas le transport du liquide gastrique refluant.

Les patients reflueurs présentent une diminution du péristaltisme primaire et de l'amplitude. La sévérité du reflux gastro-œsophagien est augmentée lorsque ces deux derniers sont amoindris.

Au péristaltisme œsophagien, se rajoute la sécrétion salivaire jouant un rôle de tampon dans l'œsophage par ses ions bicarbonates, qui va permettre de neutraliser le volume d'acide résiduel de manière plus lente. Il faut noter que le volume de la sécrétion salivaire est doublé lors d'une remontée d'acide.

Ainsi, une sécrétion de salive et un péristaltisme anormal peuvent altérer la clairance œsophagienne.

#### **F. Ralentissement de la vidange gastrique**

La vidange gastrique est un processus qui va vider le contenu de l'estomac.

Elle permet l'arrivée des nutriments dans l'intestin de manière régulière afin de permettre le bon déroulement de l'absorption et de la digestion assurant un confort digestif post prandial de l'individu.

La vidange gastrique est caractérisée par son volume. Elle est le produit du volume des aliments déglutis et de la sécrétion basale de l'estomac. Chez les patients souffrant de RGO, cette vidange gastrique est ralentie.

Cette diminution va favoriser la distension gastrique et donc augmenter le gradient de pression existant entre l'estomac et l'œsophage, le nombre de RTSIO et de la sécrétion gastrique. Ainsi, il y a une augmentation du risque d'exposition de la muqueuse œsophagienne à l'acidité gastrique.

### **G. Microbiote œsophagien (5)**

L'œsophage et l'estomac sont physiologiquement peuplé par des colonies de bactéries. Ces dernières sont essentielles pour le développement du système immunitaire gastro-intestinal, le maintien d'un environnement physiologique normal et l'absorption des nutriments. Lorsqu'elle est déséquilibrée, cette flore bactérienne peut engendrer des pathologies.

De récentes études (8) montrent qu'au niveau de la portion distale de l'œsophage peut être distinct des autres portions par les changements qu'induit les reflux gastriques.

En effet, l'exposition répétée à l'acidité gastrique altère le microbiote présent dans cette partie distale de l'œsophage et change l'environnement présent pouvant conduire au développement de certaines bactéries au profit d'autres populations bactériennes.

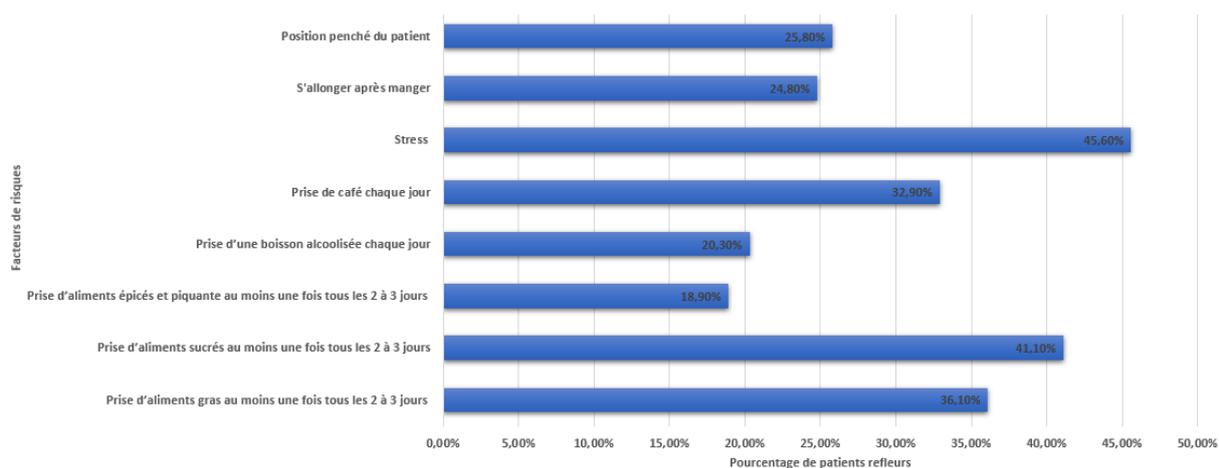
L'environnement devient plus acide à cause des reflux. Les conditions de vie étant changé dans cette partie de l'œsophage, certaines bactéries vont survivre, alors que d'autres vont disparaître et ils en existent certaines qui vont profiter de ce changement d'environnement pour proliférer. Aussi, les bactéries exclusivement gastriques vont remonter et envahir l'œsophage.

Cela peut conduire à des reflux gastro-œsophagiens beaucoup plus fréquents et évoluer vers une pathologie plus grave.

### **H. Hygiène de vie et alimentation**

Bien que le reflux gastro-œsophagien soit causés par de multiples facteurs anatomiques et fonctionnels précédemment cités, l'hygiène de vie également peut aussi jouer un rôle dans l'apparition ou dans l'aggravation du reflux et de ses symptômes.

Dans une étude datant de 2014, parmi les 12 653 patients ayant répondu à un questionnaire regroupant 8 facteurs de risques provoquant un reflux gastro-oesophagien. Parmi les facteurs de risques, le stress était majoritairement responsable des reflux gastro-œsophagiens puisque 46,5% d'entre eux ont déclaré que le stress était le principal facteur qui aggravait le reflux. (9)



*Figure 1* : Prévalence des facteurs de risques lié à l'hygiène de vie (9)

Le stress va induire la dissociation des jonctions serrées et favoriser une hyperperméabilité de la muqueuse gastro-œsophagienne laissant passer les molécules de petit poids moléculaire, dont les protons. Ainsi, ces altérations favorisent un passage accru d'acide à travers de la muqueuse gastro-œsophagienne aggravant la dissociation de espaces intercellulaires. (10)

De plus, le stress va augmenter le temps de la vidange gastrique, favoriser la distension gastrique et la relaxation transitoire du sphincter inférieur œsophagien. Aussi, le rôle de tampon de la sécrétion salivaire devient moins efficace au niveau de la protection des muqueuses œsophagiennes et de surcroît, le stress va provoquer une sécrétion d'hormones telles que l'adrénaline, la noradrénaline et le cortisol qui vont augmenter la sécrétion d'acide gastrique. (5)

Le stress n'est pas le seul facteur influant sur le reflux, l'alimentation est également un des points essentiels dans le reflux gastro-œsophagien

Les mécanismes exacts sont encore inconnus, mais l'hypothèse que la prise de ces aliments provoquerait une relaxation transitoire du sphincter inférieur de l'œsophage a été émise.(11)

Il est tout de même reconnu que le café, l'alcool, la nourriture épicé, sucrée telle que les confiseries, ou acide comme par exemple le citron augmentaient les reflux acides gastriques. (5)

Par ailleurs, ces relaxations transitoires du sphincter de l'œsophage inférieur cause l'apparition de reflux gastrique lorsque le patient est en position de décubitus dorsale ou lorsqu'il se penche.  
(11)

### 3) Manifestation du reflux gastro-œsophagien

Le reflux gastro-œsophagien s'accompagne de symptômes typiques, facilement diagnosticables grâce à l'interrogatoire du patient et des symptômes atypiques. Dans ce cas, il sera plus difficile à faire le lien avec les RGO tant les signes sont trompeurs.

#### A. Signes typiques

Environ 20 à 40% des reflueurs décrivent une sensation de brûlures rétrosternales qui part de l'épigastre et qui remonte le long de l'œsophage de manière ascendante jusqu'au pharynx s'accompagnant d'éructation et de reflux acide : c'est le **pyrosis**.

Également, les patients peuvent présenter des remontées acides sans effort de vomissement ni de nausée du contenu gastrique jusqu'au pharynx : ce sont des **régurgitations acides**.

Ces deux symptômes sont caractéristiques du reflux gastro-œsophagien.

Également, le **moment** et la **position** du patient peuvent orienter vers le diagnostic du reflux gastro-œsophagien.

Lorsque le corps est fléchi en avant (antéflexion du tronc, c'est le signe du lacet) ou est allongé (décubitus), il déclenche une remontée acide.

Aussi, les signes typiques du RGO peuvent apparaître en post-prandial, généralement deux heures après le repas ou lors d'un repas lourd ou riche en graisses ou épicé.

## **B. Signes atypiques**

### **a) Signes digestifs**

C'est la :

- Nausée
- Douleur gastrique : au niveau de l'épigastre, elle se traduit par des signes tels que la brûlure, la crampe, la pesanteur
- **Dyspepsie** fonctionnelle qui regroupe tous les états d'inconfort et de gêne épigastrique pouvant se traduire par des pesanteurs et des éructations et une digestion difficile.
- **Dysphagie** : c'est une sensation d'obstacle ou de gêne au passage des aliments après leur déglutition. Elle est intermittente.

### **b) Signes extradigestifs**

Ils sont dûs à **des micro-aspirations du contenu gastrique** provenant des reflux qui vont atteindre la trachée, le larynx, le pharynx, la cavité buccale et l'oreille moyenne et à **l'hypersensibilité de la muqueuse**.

Également, le **réflexe vago-vagal** va entrer en jeu par l'agression acide de la partie basse de l'œsophage et par une bronchoconstriction réflexe médiée par le nerf vague (X) : l'œsophage et l'arbre bronchique sont innervés par le même nerf.

#### **i. ORL et stomatologique**

Cela va se traduire à différents niveaux par des manifestations :

- **Trachée** : une stimulation vagale réflexe et les micro fausses routes à ce niveau peuvent être responsables d'une **toux chronique** généralement sèche, perpétuelle et souvent nocturne.

- **Larynx** : Le reflux acide atteignant le larynx va provoquer une irritation des cordes vocales et entraîner une dysphonie voire une aphonie et/ou un **enrouement** chronique qui apparaît généralement le matin. Il peut provoquer aussi un laryngospasme c'est-à-dire une contraction involontaire des muscles entourant le larynx qui bloque les cordes vocales et la respiration.
  
- **Oropharyngées** : cela se manifeste sous forme de maux de gorge permanents avec impression de striction, de **brûlure**, de corps présent dans le pharynx qui va conduire à un hémhage régulier, occasionnant de nouvelles lésions inflammatoires.  
C'est soit un **globus hystericus** qui est la sensation d'avoir une boule à la gorge sans prise d'aliments ou sans masse présente, soit **une paresthésie bucco-pharyngé** lors de la déglutition de la salive qui va suggérer de fausses angines avec des signes de pharyngite généralement.
  
- **Oreille moyenne** : le reflux acide peut provoquer une inflammation de la muqueuse de la trompe d'Eustache et entraîner l'entretien d'une **otite séromuqueuse**. L'inflammation permanente de la partie moyenne de l'oreille peut favoriser des surinfections otitiques aiguës.

## *ii. Respiratoire*

Le reflux gastro-oesophagien va provoquer une bronchoconstriction vagale réflexe, dû aux récepteurs à l'acidité gastrique de la partie basse de l'œsophage et dû à la microaspiration du contenu gastrique, et une inflammation bronchique neurogénique (par réflexe d'axone des terminaisons nerveuse du même endroit cité précédemment). Tout cela se traduit par une aggravation de l'hyper-réactivité bronchique.

### **iii. Signes dentaires**

Un reflux acide peut provoquer une mauvaise haleine persistante, fragiliser la dentition par une déminéralisation de l'émail dentaire qui peut aller jusqu'à l'érosion dentaire.

Le pH de l'estomac qui est généralement en dessous de quatre est inférieur au pH de l'émail dentaire (5,5) va dissoudre les cristaux d'hydroxyapatite de l'émail. Cela va provoquer dans le temps, une érosion dentaire.

### **iv. Douleurs thoraciques de type angineux**

La présence d'un reflux gastro-œsophagien provoque chez des patients une douleur thoracique pseudo-angineuse qui est une douleur récidivante constrictive, rétrosternale, pouvant irradier au niveau postérieur dorsal et ascendant vers la mâchoire.

Elle est non distinguable d'une douleur cardiaque d'origine ischémique et les explorations ont formellement exclu une étiologie coronarienne »(13)

Les douleurs thoraciques associées aux reflux sont dûes à un trouble moteur œsophagien déclenché par un reflux et une hypersensibilité de la muqueuse œsophagienne à l'acidité gastrique.

## **4) Complications**

### **A. Œsophagite peptique**

Elle correspond à une inflammation de la muqueuse de l'œsophage secondaire à la pepsine notamment contenue dans l'estomac.

En France, la classification de Savary et Miller permet de caractériser cette œsophagite peptique en 4 stades :

Grade 1. Erosion unique ou multiple non confluyente

Grade 2. Erosion confluyente mais non circonférentielle

Grade 3. Erosion circonférentielle sans sténose

Grade 4. Œsophagites compliquées : ulcère, sténose, ou endobrachyoesophage

Ses principales complications sont l'hémorragie, la sténose, l'endobrachyoesophage et l'adénocarcinome œsophagien.

## **B. Sténose de l'œsophage**

C'est un rétrécissement de la lumière œsophagienne par le tissu œsophagien qui en se cicatrisant a réduit le diamètre de l'œsophage. Elle provoque ainsi des dysphagies, des troubles respiratoires.

La dysphagie est dite « organique » car elle touche l'organe et concerne les aliments d'abord solides puis au fur et à mesure liquides. Elle va provoquer une sensation de blocage des aliments soit au moment de la déglutition soit lors du passage dans l'œsophage et va provoquer une gêne au niveau de la poitrine.

## **C. Ulcère de l'œsophage**

C'est une perte de substance au niveau de la muqueuse œsophagienne qui est déjà inflammée, dûe à son contact avec le liquide acide de l'estomac. Cette érosion peut se développer sur une endobrachyoesophage, au niveau de la muqueuse malphigienne non kératinisée ou au niveau de la zone de jonction entre la muqueuse de l'œsophage et de l'estomac. Elle peut donner des hémorragies.

L'ulcère peut cicatriser mais en rétrécissant la lumière de l'œsophage, on parle alors de sténose. L'ulcère est une complication provoquée par le reflux gastro-œsophagien. Mais dans 80% des cas (14), c'est la bactérie *Helicobacter pylori* qui est impliquée dans la formation d'un ulcère gastrique. (15)

*Helicobacter pylori* est une bactérie de forme spiralée ou incurvée, micro-aérobie, qui colonise exclusivement la muqueuse de l'estomac. Elle est capable de survivre dans l'environnement acide de l'estomac grâce à la sécrétion d'une enzyme : l'uréase, qui transforme l'urée en dioxyde de carbone et en ammoniac. *Helicobacter pylori* est aussi dotée de 2 à 6 flagelles lui permettant de se déplacer sur le mucus gastrique. (16) Tous ces atouts lui permettent de coloniser et de persister au niveau de la muqueuse de l'estomac. Cette colonisation provoque une réaction inflammatoire avec une infiltration du chorion par les polynucléaires et lymphocytes et une érosion de la muqueuse gastrique (un ulcère). La persistance de l'infection et la chronicité de la réaction inflammatoire fait développer de manière progressive une atrophie de la muqueuse gastrique pouvant aboutir à un cancer gastrique. (17)

#### **D. Endobrachyoesophage**

Le contenu du reflux gastro-œsophagien (pepsine, sécrétion biliaire) et son pH acide vont provoquer des lésions et des ulcérations sur la muqueuse œsophagienne dans la partie terminale de l'œsophage. Cette dernière va cicatriser mais de manière anormale. La réparation va transformer la muqueuse malpighienne œsophagienne en une muqueuse glandulaire gastrique, c'est l'endobrachyoesophage.

La complication de l'endobrachyoesophage est sa possible transformation maligne en adénocarcinome.

#### **E. Adénocarcinome œsophagien**

L'adénocarcinome est une maladie rare. C'est une tumeur maligne qui prolifère de manière anarchique au détriment de l'épithélium glandulaire. Elle se développe souvent sur une endobrachyoesophage et touche généralement la partie distale de l'œsophage.

Elle se manifeste par une dysphagie et une odynophagie (douleur ressentie lors de la déglutition sans sensation de blocage).

### **5) Examens**

Il existe plusieurs outils pour permettre le diagnostic du reflux gastro-œsophagien. Les explorations vont permettre de confirmer que les symptômes du patient (notamment atypiques) sont dus à un reflux, de constater l'état de l'œsophage, de dépister une complication du RGO et de développer une prise en charge du patient.

#### **A. Clinique**

Il est basé sur l'interrogatoire du patient.

L'interrogatoire peut comprendre des questions sur les symptômes du patient : s'il présente une symptomatologie qui permet évoquer un reflux gastro-œsophagien : le pyrosis, signe pathognomonique du RGO, la régurgitation acide, son caractère postural, post-prandial ou nocturne.

Aussi sur les éléments tels que son âge, ses antécédents médicaux, chirurgicaux, médicamenteux familiaux, ses allergies possibles, ses habitudes alimentaires sont pris en compte.

Lorsque les signes cliniques ne sont pas suffisants pour évoquer un RGO, le recours à des examens permettant de confirmer ou non le diagnostic de RGO.

### **B. Fibroscopie œsogastroduodénale**

La fibroscopie permet de façon objective de confirmer la présence d'un reflux. Il est indiqué dans une évaluation diagnostique simple (18). C'est l'examen de première intention.

Elle permet d'observer les lésions de la muqueuse notamment lors de son inflammation au niveau de l'œsophage, de l'estomac et de la partie proximale du duodénum. Dans le même temps, en fonction de l'observation, un traitement peut être proposé.

Pour cet examen, le patient doit être à jeun six heures avant. Il dure cinq à dix minutes et peut se faire avec ou sans anesthésie générale. (18)

C'est une technique d'exploration visuelle utilisant un fibroscope (tube souple composé de fibres optiques muni d'une source lumineuse contenant des pinces qui permettent de réaliser des biopsies. Ce tube va être introduit dans l'œsophage par la bouche du patient. Les images sont retransmises sur un écran, peuvent être imprimées et enregistrées sur un CD par le médecin.

### **C. pH-métrie œsophagienne**

Elle a un intérêt pour le dépistage d'un RGO lorsqu'il n'y pas de lésions de l'œsophage et lorsque les symptômes sont atypiques.

Elle est basée sur l'acidité du liquide qui reflue de l'estomac au niveau du bas de l'œsophage. La pHmétrie va mesurer et enregistrer de manière continue grâce à une fine sonde munie d'une électrode qui est introduite par une narine. Le patient devra boire de l'eau afin de faciliter la progression de la sonde. Cette dernière va se situer au-dessus du sphincter œsophagien inférieur et est fixée à l'arcade nasale et sur la joue.

A l'autre extrémité de la sonde, se trouve un pH-mètre informatisé attaché à une ceinture qui permet au patient de réaliser l'examen en ambulatoire.

Il va enregistrer les variations sous forme de tracé du pH en fonction du temps. En général, cela dure 24 heures.

Il permet de mettre en évidence le temps d'exposition de l'œsophage au liquide acide gastrique, le nombre et la durée du reflux et le lien entre les symptômes éventuels ressentis par le patients et l'apparition des reflux. On considère que si le pH est inférieur à quatre pendant plus de 5% du temps sur 24 heures, il y a reflux gastro-œsophagien.

#### **D. Impédancemétrie endoluminale œsophagienne (19)**

Il repose sur la mesure d'un milieu traversé par un courant électrique entre 6 paires d'électrodes le long de la lumière œsophagienne. La sonde possédant un pHmètre est introduite par le nez et est positionnée au-dessus du sphincter inférieur œsophagien. Le pH mètre va permettre de différencier les reflux acides ou non acides.

Lorsque le patient va avoir un reflux liquide (acide ou non) et un bolus alimentaire, l'appareil va pouvoir reconnaître sa nature (liquide, gaz, mixte) entre 2 électrodes.

Si le milieu est liquide, qui est très conducteur, l'impédance va diminuer, si le milieu est gazeux, elle va augmenter car le gaz est peu conducteur.

Grâce aux nombreuses électrodes parcourant l'œsophage, il est possible de déterminer les différentes variations à différents niveaux de l'œsophage et donc d'établir de sens du flux : antérograde ou rétrograde.

Généralement, l'examen dure 24 heures et est réalisé en ambulatoire.

Son intérêt est d'améliorer la compréhension du RGO et de permettre une prise en charge thérapeutique adaptée.

#### **E. Manométrie œsophagienne (20)**

Elle est basée sur la mesure de la pression du sphincter inférieur de l'œsophage et des contractions de l'œsophage (fréquence, amplitude, durée) au repos et à la déglutition.

Une fine sonde munie de capteurs de pressions est introduite par une narine, va mesurer et enregistrer la motricité de l'œsophage et du SIO. Pour cela, il est considéré que les différences de pressions correspondent aux contractions de l'œsophage.

L'examen dure 20 minutes, le patient doit être à jeun.

La manométrie ne permet pas de diagnostiquer le reflux gastro-œsophagien mais permet d'évaluer la gravité, d'identifier les facteurs aggravant la maladie et de suivre le patient tout au long de son traitement.

Elle est indiquée dans les formes atypiques du reflux : en cas de douleurs thoraciques dûes à une maladie œsophagienne ou en cas de dysphagie (sans rétrécissement de l'œsophage) et en cas de bilan pré-opératoire d'un reflux.

#### **F. Transit oeso-gastro-duodéal**

C'est un examen radiologique permettant de visualiser l'œsophage, l'estomac, le duodénum grâce à une substance contenant de l'iode ou du baryum opaque aux rayons X pris par le patient. Elle permet de mettre en évidence des lésions et les anomalies morphologiques (fistules, diverticules...) des parties explorées. Il est effectué en cas d'impossibilité de réaliser une fibroscopie. L'examen dure une quinzaine de minutes et le patient doit être à jeun.

Le reflux gastro-oesophagien se produit lorsque le contenu gastrique remonte fréquemment dans l'œsophage. Cette remontée acide peut irriter la muqueuse gastro-œsophagienne et avoir des conséquences allant de son inflammation à la transformation de la muqueuse malphigienne en muqueuse glandulaire, pour finir enfin à des lésions cancéreuses.

Cependant, grâce à diverses techniques d'exploration, le diagnostic et la confirmation du reflux au niveau gastro-oesophagien permettent une prise en charge personnalisée du patient en fonction des lésions existantes.

Il existe plusieurs types de traitements : une modification du mode de vie, une prise en charge médicamenteuse et la phytothérapie notamment.

La plupart des patients peuvent contrôler la gêne causée par le RGO avec des changements de mode de vie.

## II. SOIGNER SON MODE DE VIE

### 1) Hygiène de vie

Dans le cas d'un léger reflux gastro-œsophagien, une modification de l'hygiène peut suffire à soulager le patient. Cependant, ces règles sont une base pour le traitement d'un reflux quel que soit son stade.

Il faut prendre un **repas non copieux** dans le **calme**, assis, à des **heures régulières** et de **manger de manière lente** en mâchant bien les aliments. Le **fractionnement de repas** est également possible pour diminuer les symptômes : le patient peut manger de petites quantités mais plusieurs fois par jour. Juste après un repas, il faut **éviter de se coucher et attendre au moins trois heures**.

La **tête du lit peut être surélevée** de 10 à 15 cm pour éviter les reflux nocturnes. Une nuit complète permet de diminuer le risque de reflux.

**L'arrêt du tabac** permet de diminuer le risque de développer un ulcère gastrique.

Le **maintien d'une activité physique régulière** permet d'une part de **réduire une surcharge pondérale** favorisant la réduction de la pression abdominale, l'amélioration de la vidange gastrique et d'autre part le maintien du bon fonctionnement du tractus digestif et un bien-être psychologique. La **pratique de sport** de façon intense et/ou prolongée peut provoquer ou exacerber les reflux. Ceci est dû à une diminution de la perfusion sanguine au niveau gastro-intestinal, à un changement de la motricité de l'œsophage et des contraintes exercées par la position du corps pendant l'exercice. Il est donc recommandé de **réaliser un sport à faible risque d'impact** comme la marche, le yoga ou la nage. De même, il est conseillé **d'attendre trois heures après un repas avant de pratiquer un sport**. Une **collation** peut être prise si besoin mais celle-ci doit être **légère**.

Le **port de vêtement ou de ceinture trop serrés**, une **mauvaise posture** tels que le penchement vers l'avant et le port **de charges excessives** peuvent conduire à une hyperpression abdominale.

Une étude a regroupé l'ensemble des articles de 1946 à 1980 afin d'évaluer le rôle de mesures d'hygiène de vie.

Les résultats d'essais cliniques réalisés montrent qu'une diminution du poids réduisait de 5,6 à 3,7% le temps d'exposition de l'œsophage à l'acide gastrique. L'arrêt du tabac chez un patient n'ayant pas de problème de poids, une élévation de la tête du lit par rapport à une position plate diminue le temps d'exposition de la partie inférieure de l'œsophage de 21% à 15%. Ces mesures diminueraient la symptomatologie du reflux. (21)

## 2) Nutrition

Les aliments ingérés peuvent irriter la muqueuse gastro-œsophagienne et déclencher des reflux acides. La maîtrise de l'alimentation permet de contrôler les reflux et d'éviter une aggravation des symptômes.

### A. Aliments déclenchant un reflux

#### a) Singulière à chaque personne

Afin d'éviter l'apparition des symptômes du reflux, les patients doivent **repérer les aliments déclencheurs**. Pour cela, ils peuvent tenir un **journal** dans lequel est notifié les aliments et les boissons ingérés lors d'un repas, le moment de la journée, les événements et la période et les symptômes perçus. Eventuellement, la prise de médicaments ou de compléments destinés à diminuer l'inconfort, l'efficacité ou non de ses traitements, les modifications de l'hygiène de vie peuvent être rajoutés.

Ce journal est à remplir tous les jours pendant au moins une semaine.

Il va permettre de mettre en évidence des situations ou des aliments provoquant les reflux. Le patient pourra donc corriger des situations ou éliminer les aliments en cause.

### ***b) Les aliments indésirables communs***

En général les plats épicés, le chocolat, les fruits acides comme le citron, les oranges, l'ananas, les tomates, et toutes les sauces à base de tomates, la menthe, l'ail, les oignons, les fritures et les plats riches en matières grasses.

Concernant les boissons, il est déconseillé de boire de l'alcool, ou des breuvages caféinés ou gazeux.

Ces aliments peuvent provoquer des reflux car ils irritent la muqueuse, favorisent la distension gastrique, ralentissent la vidange gastrique et augmentent la sécrétion acide.

Les gommes à mâcher ou les sucettes augmentent la quantité d'air avalé.

### **B. Les aliments à privilégier**

Les aliments à privilégier sont les fruits non acides tels que les bananes ou les pommes, les légumes, le blanc d'œuf, en général des plats à faibles matières grasses, avec des sucres complexes comme le riz complet, l'avoine, les pommes de terre.

Les fruits et les légumes sont des sources d'anti-oxydants, de vitamines, de minéraux et de fibres.

Une alimentation riche en fibre permet de contrôler et d'améliorer la motilité oesophagienne chez les patients atteints de RGO. Elle permet de diminuer : le nombre de reflux gastro-oesophagien, la fréquence des brûlures d'estomac. (22)

Les acides gras sont nécessaires pour le bon fonctionnement de l'organisme. Bien que les acides gras saturés et les acides gras trans (qui, eux, ne sont pas primordial pour le fonctionnement cellulaire) sont à éviter car il expose le patient à des risques cardiovasculaires et augmentent le risque de cancer et le nombre de reflux gastro-œsophagien, les acides gras monoinsaturés et polyinsaturés peuvent exercer un effet anti-inflammatoire par une diminution de la synthèse des cytokines, de leucotriènes, du facteurs de nécrose tumoral et anti-oxydante en réduisant la formation de radicaux libres. (23)

Soigner son hygiène et son mode de vie est essentielle chez le patient reflueurs quelque la sévérité du RGO. Ils constituent les règles de base permettant d'améliorer la qualité de vie du patient et de diminuer les symptômes du reflux gastro-oesophagien.

Cependant, ils peuvent ne pas être suffisant chez des patients, ils vont avoir besoin de médicaments pour traiter le reflux gastrique.

### **III. LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX DU REFLUX GASTRO-OESPHAGIEN**

#### **1) Anti-acides et pansements gastriques**

L'acidité du suc gastrique va être diminuée par neutralisation ou par effet tampon à l'intérieur de l'estomac par les anti-acides. Ils n'interfèrent pas avec son système sécrétoire.

Les anti-acides permettent de protéger les muqueuses gastro-œsophagiennes contre les agressions acides et agissent seulement sur les symptômes du reflux.

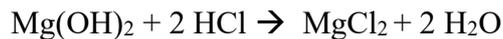
De ce fait, il faut les utiliser lors de l'apparition des symptômes ou lors d'évènement pouvant favoriser leurs survenues. Leur effet est immédiat et de courte durée.

Les anti-acides utilisés communément sont sous forme de sels : les sels d'aluminium sous forme d'hydroxydes ou de phosphates, le carbonate de calcium, le bicarbonate de sodium et les sels de magnésium sous forme de carbonates, de tri-silicates ou d'hydroxydes.

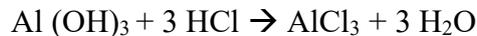
Leurs effets vont se traduire de la façon suivante :



Le bicarbonate de sodium va neutraliser l'acide chlorhydrique pour former du chlorure de sodium, de l'eau et du dioxyde de carbone.



L'hydroxyde de magnésium va s'associer avec l'acide chlorhydrique pour diminuer l'acidité en formant du chlorure de magnésium et de l'eau.



L'hydroxyde d'aluminium neutralise l'acide chlorhydrique pour le chlorure d'aluminium et de l'eau.



Le carbonate de calcium diminue l'acidité gastrique en réagissant avec l'acide chlorhydrique pour former du chlorure de calcium, de l'eau et du dioxyde de carbone.

Certains possèdent une activité d'adhésion et de formation d'une couche protectrice au niveau de la muqueuse gastrique, c'est le cas des sels d'aluminium, d'autres agissent sur la motricité intestinale comme l'aluminium qui constipe ou permet un effet laxatif comme les sels de magnésium. Également, les sels peuvent inactiver la pepsine, car son activation dépend d'un pH acide situé entre 1,8 et 4,4 (24) et augmenter la sécrétion de gastrine.

Les sels doivent être utilisés à distance des autres médicaments qui peuvent interagir avec ces derniers et diminuer voire annuler leur efficacité. Cela peut être dû à une complexation entre le médicament et les sels, une modification lors de l'absorption des médicaments qui dépend du pH de l'estomac ou un changement au niveau de l'élimination des médicaments dépendant du pH urinaire. Les effets indésirables principaux sont la constipation et la diarrhée et les réactions allergiques.

Ils peuvent être associés à un pansement gastrique comme l'acide alginique.

## **2) Pansements gastriques**

Pour les pansements gastriques, divers produits naturels sont utilisés.

Certains sont d'origine végétale tels que l'acide alginique, d'autres sont d'origine minérale tels que la diosmectite, le kaolin, l'attapulgite de Mormoiron

Il existe également des pansements gastriques qui proviennent de silicone comme la siméticone ou la diméticone qui est adsorbant.

Les pansements gastriques vont agir en formant un film protecteur tapissant la muqueuse gastro-œsophagienne grâce à leurs propriétés hydrophiles élevées. Ils peuvent être utilisés en prévention afin de protéger les muqueuses d'une agression future ou pour diminuer les symptômes associés au reflux gastro-œsophagien.

Le gel formé est visqueux permet de diminuer le pH intra-gastrique, de réduire l'action de la pepsine. Il va exercer un effet tampon dans l'estomac et isole les muqueuses du contenu gastrique.

Certains ont la propriété de surnager dans l'estomac : il s'agit de l'acide alginique (ou alginate) qui lorsqu'il y a un reflux, le gel visqueux d'acide alginique remonte au niveau de l'œsophage à la place du liquide acide gastrique.

L'acide alginique est un polysaccharide linéaire composé d'acide L-glucuronique et d'acide D-mannuronique, anionique, extrait d'algues brunes : les laminaires ou les fucus. Lorsque l'acide alginique se trouve sous forme de sels de calcium, de sodium et de potassium, il est appelé alginate. Il est présent dans la paroi cellulaire des algues et forme un gel visqueux au contact de l'eau. C'est ainsi, cette propriété qui est utilisée dans le reflux gastro-œsophagien, de par son hydrophilie élevée, l'alginate va créer une barrière physique visqueuse qui va s'interposer entre la paroi œsophagienne et le reflux acide. Sa viscosité permet de diminuer le nombre de reflux. Un article daté de 2017 (25) a recensé 6 études concernant l'effet de l'alginate sur les symptômes du reflux gastro-œsophagien et il est en plus, comparé aux inhibiteurs de la pompe à protons et aux anti-histaminiques de type 2.

Les critères d'inclusion sont les patients ayant plus de 18 ans et présentant les symptômes de reflux gastro-œsophagien et les critères d'exclusions sont les patients de moins de 18 ans, présentant une œsophagite érosive car l'indication des inhibiteurs de la pompe à protons sont clairement indiqués en traitement de première intention. Les données des essais cliniques ont démontré que l'effet de l'alginate sur le contrôle des symptômes du reflux et la diminution de reflux gastrique légers est supérieures aux placebos et aux anti-acides. Dans ces derniers cas, l'alginate peut être utilisé en première intention.

Étude	Types essais cliniques	Diagnostic et / ou gravité du RGO	Comparateurs (N)	Durée (formulation)	Résultat	Résultats
<b>Placebo ou anti-histaminique de type 2 comme comparateurs</b>						
Beeley et Warner	Cross-over simple centre randomisé, à double insu, à trois bras	Symptômes typiques et présence de hernie hiatale sur le baryum	Alginate (28) vs placebo (28)	2 semaines (tablette)	Amélioration de la régurgitation	Alginate (19/28) vs placebo (12/28)
Chevrel	Randomisé, ouvert, cross-over single center	Symptômes typiques et reflux sur le baryum	Alginate (44) vs anti-histaminique de type 2 (44)	2 semaines (liquide)	Amélioration globale des symptômes	Alginate (37/44) vs anti-histaminique de type 2 (10/44)
Lai et al	Groupe unique randomisé, ouvert, groupe parallèle	Symptômes typiques et EGD sans érosions	Alginate (69) vs anti-histaminique de type 2 (56)	6 semaines (comprimé)	Amélioration globale des symptômes évaluée par un médecin	Alginate (42/65) vs anti-histaminique de type 2 (18/56)
<b>Inhibiteur de la pompe à protons comme comparateur</b>						
Goves et al.	Groupe multicentrique randomisé, à simple insu, groupe parallèle	Symptômes typiques $\geq$ 2 jours / semaine	Alginate (337) contre IPP (333)	2 semaines (liquide)	Résolution complète des symptômes	Alginate (27/337) contre IPP (90/333)
Pouchain et al.	Groupe multicentrique randomisé, à double insu, parallèle	Symptômes typiques $\geq$ 2 jours / semaine	Alginate (120) contre IPP (121)	1 semaine (liquide)	Soulagement auto-évalué des brûlures d'estomac / de la douleur	Alginate (62/120) contre IPP (74/121)
Chiu et al.	Multicentres randomisés, à double insu, groupes parallèles	Symptômes typiques $\geq$ 2 jours / semaine et fibroscopie oesogastroduodénale ne montrant pas d'érosion	Alginate (92) contre IPP (91)	4 semaines (liquide)	Soulagement des brûlures d'estomac ou de la régurgitation	Alginate (49/92) contre IPP (46/91)

*Figure 2 : L'effet de l'alginate sur les symptômes du reflux gastro-œsophagien et comparé aux inhibiteurs de la pompe à proton et aux anti-histaminiques de type 2.*

En revanche, il faut atténuer ses résultats car sur les études en compte les symptômes typiques du reflux gastrique (brûlures d'estomac, régurgitation, dyspepsie et/ou douleurs rétro-sternale).

Par ailleurs, lors de l'inclusion des patients dans les études, seuls les patients présentant des symptômes typiques du reflux ont été sélectionnés, ils n'ont pas eu d'endoscopie ni la pHmétrie ambulatoire, donc il est probable que certains de ces patients avaient une oesophagite érosive et la réponse aux traitements dans la plupart de ses études repose sur une évaluation subjective de l'efficacité de l'alginate.

Ainsi, les données des essais clinique montre l'efficacité de l'alginate dans le traitement du reflux gastro-oesophagien symptomatique mais les hétérogénéités entre les différentes études sur les critères d'inclusion des patients, les critères de diagnostics du reflux gastrique et la durée de ses études montre qu'il faudrait confirmer cela par des essais contrôlés de plus grande envergure afin de tester l'efficacité de l'alginate chez des patients qui n'arrivent pas à contrôler leurs symptômes.

Les pansements gastriques sont utilisés généralement soit au moment ou avant les repas soit dès l'apparition des douleurs. Leurs actions sont symptomatiques et de courte durée.

Leurs effets indésirables principaux sont la diarrhée et les réactions allergiques. Également, ils peuvent interagir avec des médicaments en diminuant ou en annulant leurs effets par diminution de leur absorption dû à la barrière crée ou par une modification du pH gastrique. Il faut donc les prendre au moins deux heures après leur prise.

### 3) Anti-sécrétoires gastriques

#### A. Régulation de la sécrétion gastrique (26)

La sécrétion gastrique se réalise en plusieurs étapes :

- dans un premier temps, un cotransport des ions chlorures et potassium permettant le passage ces ions vers la lumière de l'estomac
- puis la pompe  $H^+/K^+$  ATPase capte l'ion potassique et l'échange contre un ion protons ( $H^+$ ) qui est sécrété dans la lumière gastrique

Il se forme alors de l'acide chlorhydrique (HCl) dans la lumière de l'estomac.

Bien qu'un environnement acide au niveau de l'estomac soit nécessaire à la digestion du bol alimentaire, il existe un rétrocontrôle permettant de diminuer la sécrétion acide afin de préserver la muqueuse gastrique.

Cette **régulation de la sécrétion** se divise en **3 phases** qui vont être influencées par différents stimuli et va faire intervenir le système nerveux et des hormones telles que l'histamine, l'acétylcholine, la gastrine et la somatostatine afin de réguler la quantité d'acide chlorhydrique sécréter par l'estomac.

Par ailleurs, il existe des récepteurs dans l'estomac pour chacune de ses hormones : les récepteurs à l'histamine sont des récepteurs couplés aux protéines G (ou RCPG) attaché à l'adénylate cyclase transformant l'ATP (adénosine triphosphate) en AMPc (adénosine monophosphate cyclique), les récepteurs à la gastrine, à l'acétylcholine et certains à l'histamine sont des récepteurs RCPG couplés à la phospholipase C formant à partir des phospholipides de l'inositol triphosphates (IP3) et des diacylglycérols (DAG) entraînant une augmentation d'ions calciques. Cet accroissement d'ions calciques et d'AMPc augmentent la sécrétion de protons dans la lumière gastrique en activant la pompe  $H^+/K^+$  ATPase.

La **première phase** est la **phase céphalique**. Elle se produit avant qu'un repas n'arrive à l'estomac. Elle va être stimulée par l'odorat, la vue, le son ou la simple pensée de nourriture.

Ces stimuli vont entraîner une décharge accrue du nerf vague vers les neurones entériques de l'estomac, ce qui entraîne la libération de la gastrine des cellules G, de l'histamine à partir de cellules ECL et de l'acétylcholine des neurones du plexus intestinal dans la paroi de l'estomac. Ces derniers vont stimuler les cellules sécrétoires des glandes gastriques afin d'initier les activités sécrétoires.

Cependant, la sécrétion d'acide gastrique pendant la phase céphalique est limitée.

La **deuxième phase** est la **phase gastrique**. Elle se produit une fois que la nourriture arrive à l'estomac, la sécrétion d'acide augmente. Elle représente 70% de la sécrétion totale d'acide gastrique associée à un repas.

Les stimuli sont :

- la distension de l'estomac : lorsque les mécano-récepteurs sensibles à la distension de l'estomac s'activent il existe une amplification de la stimulation de la sécrétion d'acide grâce à de courts réflexes locaux qui vont activer le nerf vague
- et la présence de produit de la digestion des protéines : les acides aminés et les polypeptides qui vont agir directement sur les cellules productrices de la gastrine, qui à son tour, va stimuler la sécrétion d'acide de l'estomac via une stimulation des cellules pariétales.

Cependant, ces dernières sont aussi responsables d'un rétrocontrôle négatif : l'augmentation des protons dans la lumière gastrique va entraîner l'activation des cellules SST qui inhibe les cellules produisant la gastrine et les cellules pariétales, diminuant ainsi, la production d'acide chlorhydrique.

La troisième phase est la phase intestinale. Elle se produit une fois que les aliments ont été digérés dans l'estomac. Les signaux situés dans la partie supérieure de l'intestin grêle influencent la sécrétion d'acide gastrique. La présence de chyme très acide dans le duodénum déclenche des réflexes qui inhibent la sécrétion d'acide gastrique. Lorsque les produits de digestion de l'estomac vont rejoindre le duodénum, un rétrocontrôle négatif se met en place diminuant la sécrétion d'acide gastrique via une production d'hormones qui vont agir sur les cellules pariétales.

Ainsi, les rétrocontrôles permettent de freiner la production d'acide chlorhydrique qui accompagne la prise alimentaire et sont indispensables au maintien de l'intégrité de muqueuse gastrique.

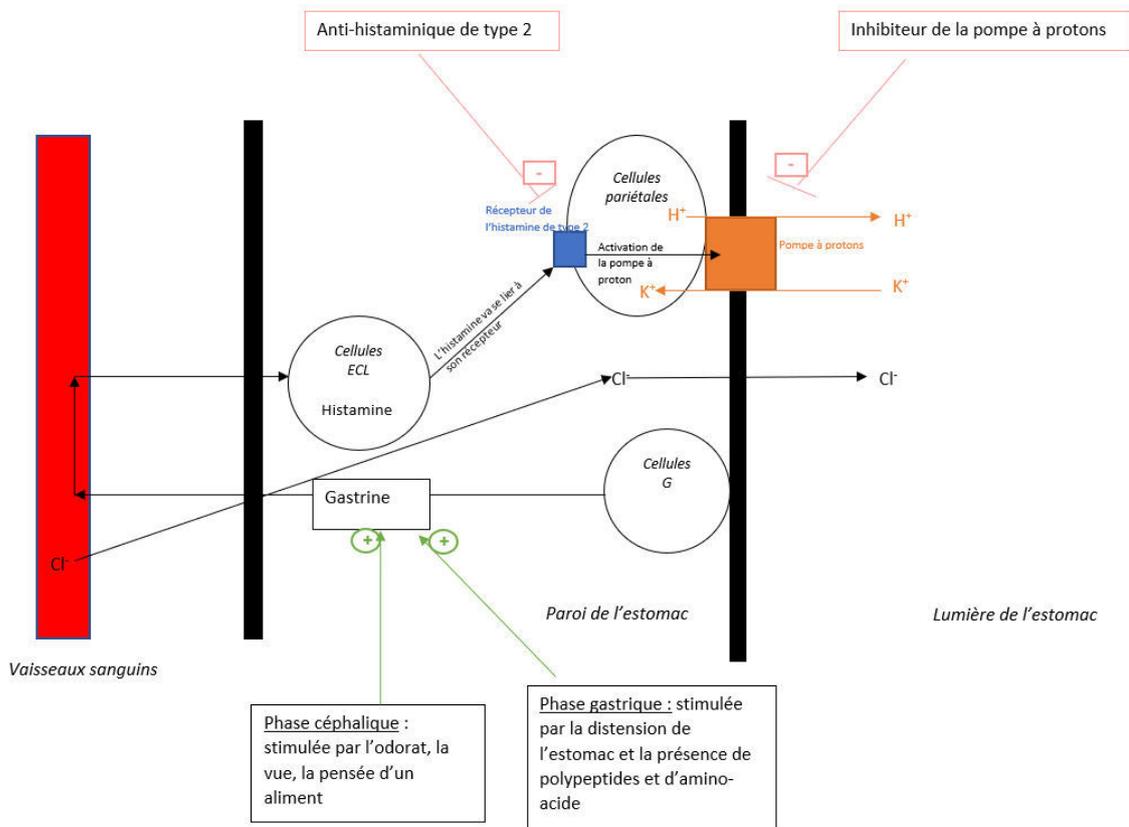
Bien que ces mécanismes de rétrocontrôles existent, il peut exister un déséquilibre de la sécrétion d'aide dans l'estomac provenant soit d'une production trop importante d'acide soit d'une inefficacité des rétrocontrôles.

De ce fait, il existe des anti-sécrétoires gastriques qui agissent par inhibition de la pompe  $H^+/K^+$  ATPase, responsable de la sécrétion d'ions  $H^+$  ou par blocage des récepteurs à l'histamine afin d'enrayer la sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales gastriques.

## B. Anti-histaminiques H<sub>2</sub>

Les récepteurs de l'histamine 2 sont exprimés au niveau des cellules pariétales de l'estomac, dans le cœur, sur les mastocytes et au niveau du cerveau.

Les cellules pariétales sont responsables de la sécrétion d'acide chlorhydrique, elles possèdent des ATPases H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> au niveau de leurs membranes apicales qui pompent de manière active les protons vers la lumière de l'estomac.



*Figure 3 : Mécanisme de la sécrétion d'acide chlorhydrique dans l'estomac*

Ainsi, les anti-histaminiques H<sub>2</sub> sont des antagonistes aux récepteurs de l'histamine de type 2 au niveau de la muqueuse de l'estomac.

Ils agissent en se liant aux récepteurs de l'histamine de type 2 qui sont au niveau de cellules pariétales gastriques. Grâce à cela, les anti-histaminiques de type 2 inhibent la sécrétion d'acide basale ou induite par le bol alimentaire et bloquent la libération d'histamine par les cellules entérochromaffine-like de l'estomac. Ainsi, il diminue significativement l'acidité de l'estomac.

L'effet apparaît rapidement mais il existe un phénomène de tolérance. Lorsqu'ils sont utilisés de façon chronique, l'inhibition de la sécrétion diminue.

Les anti-histaminiques de type 2 existants sont la cimétidine, la ranitidine, la famotidine et la nizatidine et sont bien tolérés.

Les effets indésirables principaux sont une asthénie, la diarrhée, les douleurs musculaires et les éruptions cutanées. Ils peuvent modifier l'absorption de certains médicaments et de la vitamine B12. (27)

Ils sont aujourd'hui peu utilisés au profit des inhibiteurs de la pompe à protons.

### **C. Inhibiteurs de la pompe à protons**

Cette pompe magnésium dépendante échange un ion  $H^+$  contre un ion  $K^+$  du cytoplasme vers la lumière gastrique grâce à l'énergie fournie par l'ATP et permet de maintenir un pH acide.

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont des pro-médicaments qui agissent par inhibition irréversible de la pompe à protons. Ce sont des bases faibles. Ils sont non ionisés, qui vont devenir actifs dans un environnement acide tel que dans l'estomac.

Dans un lieu dont le pH est bas, ils vont s'ioniser et devenir actifs en mettant en place des liaisons covalentes avec la pompe à proton.

Elle est ainsi inhibée et ne fonctionne plus, de ce fait l'activité de la pompe à proton ne pourra donc se faire que par synthèse de nouvelles pompes.

Une administration journalière unique suffit pour avoir une inhibition irréversible de son activité pendant une journée car sa demi-vie pour se renouveler est située entre 18 et 24 heures. Ils ont un effet retardé mais prolongé, l'effet maximal est acquis entre deux à quatre jours.

En général, les inhibiteurs de la pompe à protons sont bien tolérés. Les effets indésirables principaux sont les troubles digestifs et cutanés de type rash et des vertiges.

Une utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons sur le long terme peut diminuer l'absorption de magnésium et du calcium pouvant conduire à un risque de fracture.

D'autres études récentes font état de risques accrues d'infections, d'insuffisance rénale chronique, d'infarctus du myocarde et de développement de démence. (28)

Les molécules existantes sur le marché sont : l'oméprazole, l'esoméprazole, le lansoprazole, le pantoprazole et le rabéprazole.

Comme pour les anti-sécrétoires, la diminution du pH intra-gastrique peut favoriser la colonisation de bactéries au niveau gastro-intestinal.

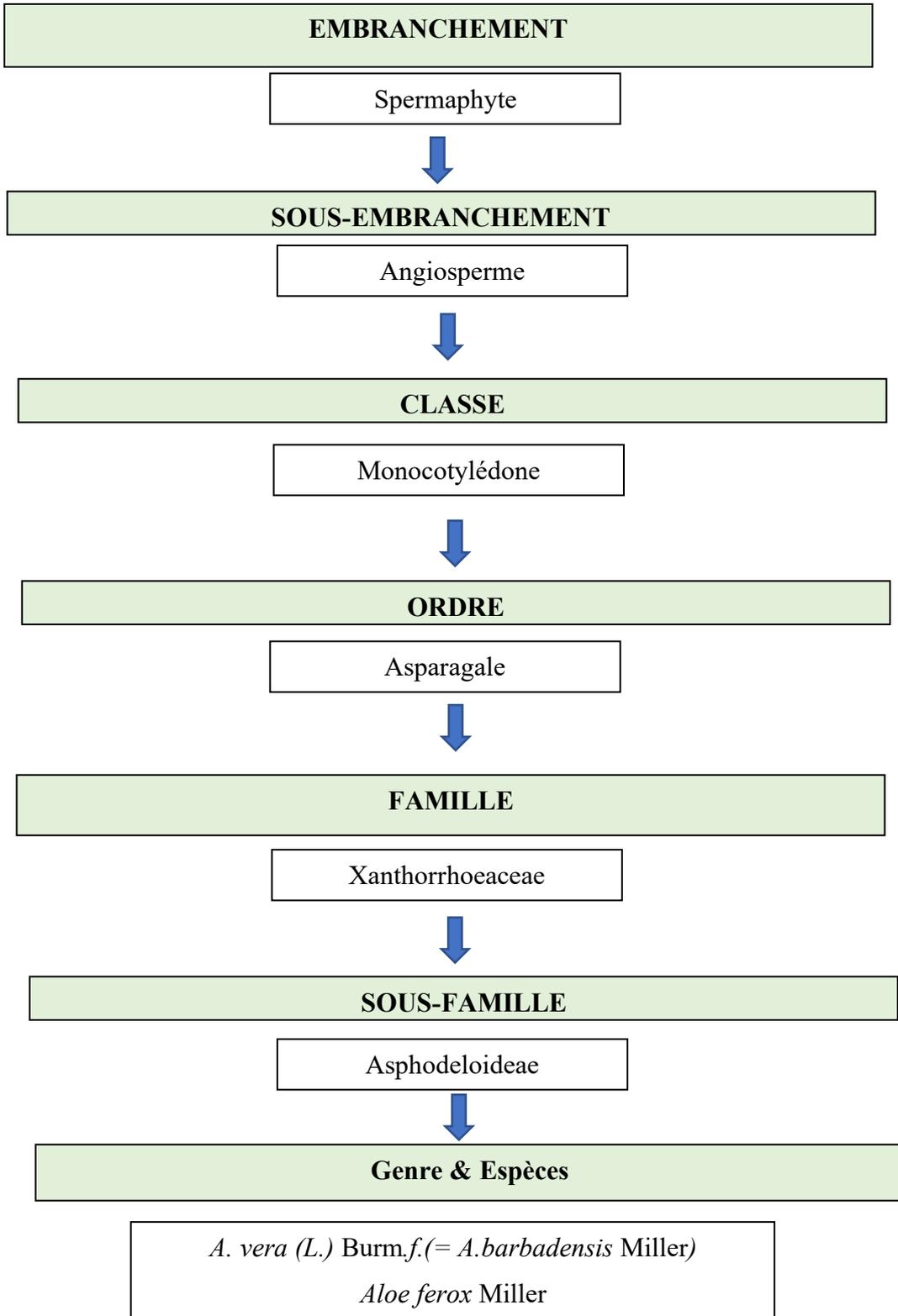
#### **IV. TROIS PLANTES D'INTERET DANS LE REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN**

Les mucilages sont des constituants présents dans certains végétaux et sont constitués de polysaccharides. Ils permettent aux végétaux de retenir l'eau. Le mucilage a la capacité de gonfler au contact de l'eau et de former une substance visqueuse.

Cette propriété va être utilisée pour former un gel et tapisser la muqueuse afin de prévenir l'apparition de lésions ou de diminuer une inflammation de la membrane muqueuse.

# 1) ALOES

## A. Classification selon l'APG (Angiosperm Phylogeny Group) IV



**a) Généralités sur les Monocotylédones**

Ils sont caractérisés par des caractères archaïques : les grains de pollen n'ont qu'un seul pore, les fleurs ne possèdent pas ou très rarement de sépales : le périanthe est homochlamyde, les fleurs sont généralement des trimères et la graine à albumen est persistante.

Il n'y a pas de formations secondaires, les espèces y appartenant sont des plantes herbacées et restent relativement au ras du sol.

Les feuilles sont simples, avec des nervures parallèles et constituées par un faux limbe. Elles sont allongées et rubanées.

Les racines se développent à partir de bourgeons adventifs qui se situe à la base de la tige et la racine principale avorte, on parle de système fasciculé.

**b) Généralités sur les Asphodelaceae (29)**

Ce sont des plantes herbacées, des arbustes ou de formes arborescentes(30).

Les feuilles sessiles sont disposées en rosettes. Elles sont de différentes tailles et de différentes formes (lancéolées, linéaires, ovales, elliptiques), avec de différents contours notamment dentelés ou entières.

La placentation est axile. La fleur possède 3 pièces par verticille, l'ovaire est supère donc la fleur est hypogyne et elle est bisexuée. L'androcée diplostémone est constitué de deux verticilles d'étamines et le gynécée est constitué de 3 carpelles un peu étroits soudés.

## **B. Description botanique et caractéristiques (31)**



*Figure 4 : Photo d'un aloès des Barbades*

C'est une plante herbacée vivace, qui peut mesurer de 60 cm à 1 mètre.

Elle est acaule et succulente (son parenchyme contient du mucilage, elle stocke l'eau et les nutriments). L'aloès présente des feuilles alternes épaisses disposées en rosettes, charnues, de forme lancéolée, les nervures sont parallélinerves, les contours sont dentelés, elle est de couleur verte à gris vert.

Les fleurs sont tubuleuses, de couleur jaune à orange, et est composées de 6 pétales soudés allongés qui s'ouvre à l'apex. Les fleurs sont regroupées sur un épi terminal d'une hampe florale.

Les fruits se présentent sous forme de capsules ovoïdes déhiscentes qui contiennent des graines en forme de triangle. La pollinisation est entomophile.

### C. Répartition géographique

On trouve l'aloès dans les régions tropicales avec un climat chaud, il est cultivé dans les régions méditerranéennes d'Afrique (notamment d'Afrique du Nord), les îles Canaries, au cap vert, l'Asie (notamment du Sud-est).

### D. Effet sur le RGO

On utilise généralement l'aloès des Barbades (*Aloe barbadensis* Miller) ou appelé aussi *Aloe vera* pour extraire le gel.

#### a) Droque végétale (32)

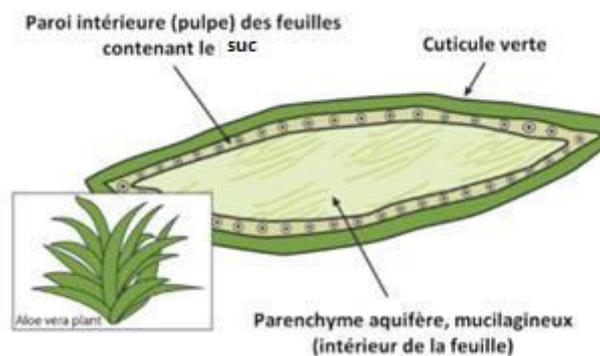


Figure 5 : Schéma d'un Aloe vera et coupe d'une feuille d'Aloe vera (33)

La drogue végétale utilisée est la feuille dont on extrait le mucilage.

Le gel est caractérisé par sa viscosité, il est incolore, inodore et à un goût légèrement amer. Il est récupéré en coupant longitudinalement la feuille, et s'oxyde rapidement à l'air libre. Ce gel est stabilisé à froid grâce à un processus créé par Bill Coats par neutralisation de l'action des enzymes oxydantes (incubation de la pulpe dans les cuves et ajout de vitamine C, E, sorbitol par homogénéisation qui va empêcher l'oxydation.

### **b) Les différents types de monographies**

Une monographie définit un ensemble de spécifications relatives aux caractéristiques qualitatives et quantitatives d'une substance afin de satisfaire aux exigences de santé publique (34). Il existe plusieurs monographies :

- La **monographie de la Pharmacopée européenne** qui fournit des normes, qui sont communes à l'échelle européenne sur le contrôle de la qualité des médicaments qu'ils soient de nature végétale, animale ou chimiquement synthétisé. (35)

Concernant l'aloès, il existe une monographie pour son suc mais il n'existe pas de monographie de la Pharmacopée européenne sur son gel.

- Une **monographie** publiée par l'**EMA** (Agence Européenne des Médicaments), HMPC (Committee on Herbal Medicinal Products), compile et évalue les données scientifiques sur les plantes et leur préparation afin de garantir leur sécurité et leur efficacité. Cette monographie propose les formes d'utilisation de la plante, leurs propriétés (qu'elle soit établies par des études ou lorsqu'elle repose sur une utilisation traditionnelle) et des informations sur leurs interactions avec d'autres médicaments et leurs effets indésirables éventuels.

Il existe une monographie HMPC de l'aloès mais il concerne son suc et non pas son gel.

- La **monographie de l'OMS** (l'Organisation Mondiale de la Santé) est une monographie mixte. Elle rassemble les informations de pharmacopées et de différentes études réalisées sur la plante. Il existe une monographie sur le gel d'aloès. Ce dernier est défini comme un gel mucilagineux incolore obtenu grâce aux cellules parenchymateuses d'une feuille fraîche d'aloès. (32)

Dans cette monographie, le gel *d'Aloe vera* est défini comme un gel mucilagineux incolore obtenu à partir des cellules parenchymateuses d'une feuille fraîche *d'Aloe vera*.

Au niveau de la qualité des plantes, il existe des tests de pureté qui permettent de garantir la non-toxicité et la sécurité d'utilisation de l'*Aloe vera*. L'organisation mondiale de la Santé propose des contrôles pour assurer la qualité du gel d'aloès recueilli :

- le gel ne doit pas contenir de bactéries du genre *Salmonella spp* ni de *Staphylococcus spp*.

Les autres micro-organismes acceptés sont dans les limites maximales :

- bactéries aérobies : pas plus de  $10^2$ /mL
- champignons microscopiques : pas plus de  $10^2$ /mL
- entérobactéries et certaines bactéries gram négatives : pas plus de  $10^1$ /mL de gel
- concernant la teneur en eau, le gel doit contenir au moins 98,5% d'eau et les recommandations
- les résidus en métaux lourds sont pour le plomb, leur présence dans le gel de ne pas dépasser 10 mg/kg et pour le cadmium 0,3 mg/kg dans leur forme galénique finale.
- Enfin, la teneur en cendre totale ne peut pas dépasser 2%.

### c) Composition chimique (36) (37) (29)

L'*Aloe vera* est une plante xérophile qui va stocker de l'eau dans ses feuilles. Ainsi, l'eau représente plus de 99,5% de sa composition. Le reste représentant 0,5 à 1% de l'aloès est composé de vitamines, de minéraux, d'enzymes, de lipides, d'acides organiques, de polysaccharides et de composés phénoliques.

Le gel d'aloès est constitué essentiellement de **polysaccharides** dont le principal est l'acémannane qui est un métabolite primaire. Les autres polysaccharides constituant le gel sont : l'aléoride, la, véracylglycanes A, B et C, l'arabinane, le xylogalactoglucane, le glucomannane, le glucogalactomannane, le galactoglucoarabinomannane, le galactane, l'arabinogalactane, la cellulose, et le xylane.

Les autres constituants sont :

- Les glucides, dont :
  - o **Monosaccharides** : mannose-6-phosphate, glucose, acide uronique, xylose, galactose, arabinose, fucose, L-rhamnose,
- Les **glycoprotéines** : alprogène, lectine et des substances lectine-like (alocline A et B)
- Les **lipides/stérols** : acide arachidonique, acide gamma-linoléique, campestérol, cholestérol, triglycérides, phospholipides,  $\beta$ -sistostérol, lupéol
- Les **acides aminés** (38) : isoleucine, leucine, lysine, méthionine, phénylalanine, thréonine, valine qui sont essentiels et d'autres qui sont non essentiels : aspartate, glutamate, alanine, arginine, cystine, glycine, histidine, proline, sérine, tyrosine
- **Vitamines** : vitamines A, B1, B2, B3, B6, B9, B12, C, E, choline
- **Minéraux** : calcium, chrome, manganèse, zinc, phosphore, sodium, potassium, fer, cuivre et le lactate de magnésium(39)

d) Propriétés pharmacologiques du gel d'aloès utiles dans le reflux gastro-oesophagien

Il n'existe pas d'études sur le gel d'aloès dans le RGO en revanche, parmi les composés vus précédemment, certains possèdent des propriétés particulières :

i. Activité anti-inflammatoire

i.1. Rappel de la réaction inflammatoire

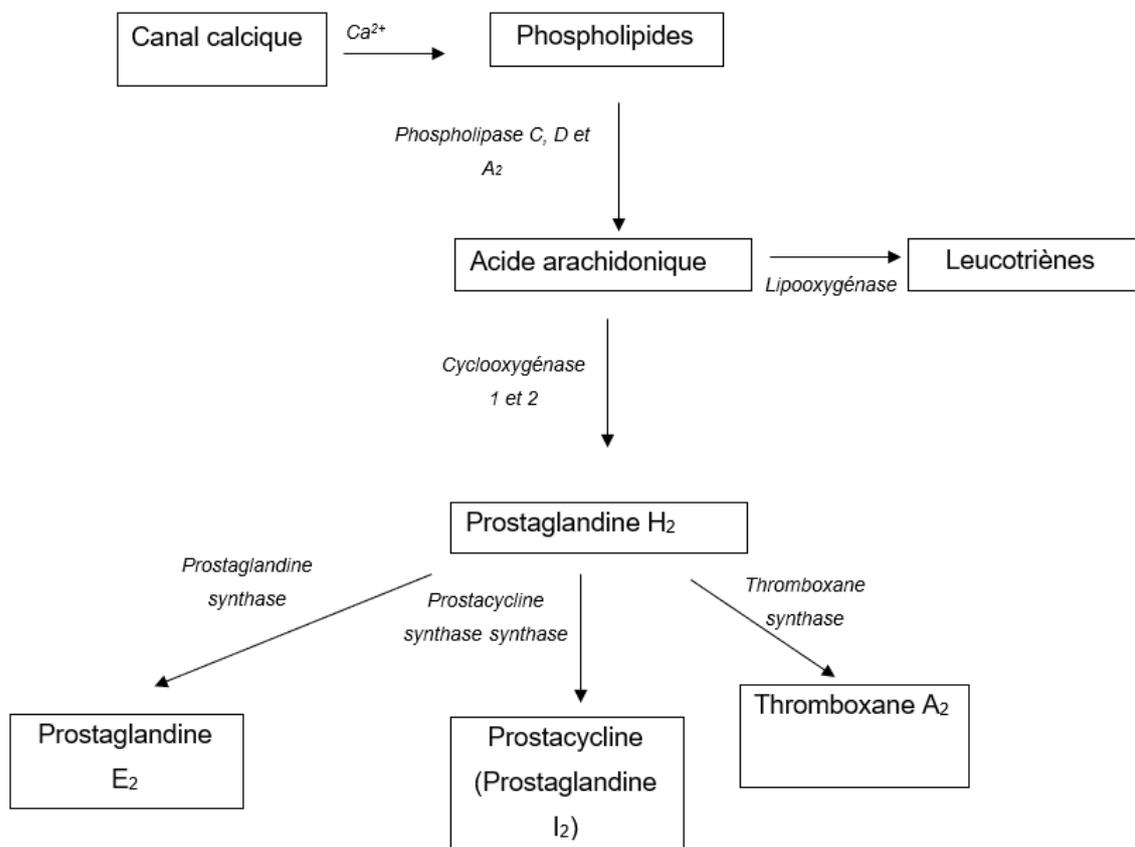


Figure 6 : Synthèse des médiateurs inflammatoires

La réaction inflammatoire met en jeu une cascade de réaction impliquant des médiateurs :

Les **prostaglandines** sont des médiateurs lipidiques formées lors d'une inflammation grâce aux cyclooxygénases. Il existe la **cyclooxygénase 1** *constitutive* qui fonctionne en permanence et qui assure l'agrégation plaquettaire, la protection de la muqueuse gastro-duodénale, la régulation du flux sanguin rénal et la **cyclooxygénase 2** *inductible*, qui est activée lorsqu'il existe une inflammation. Elle va mettre en jeu une cascade de réactions dont un influx de calcium et du **diacylglycérol** provenant du clivage du **phosphatidyl-inositol-4,5-bisphosphate** par la **phospholipase C** activant une **protéine kinase C**.

Il faut rajouter que bien que la **prostaglandine E<sub>2</sub>** soit un médiateur inflammatoire, il va permettre, au niveau gastrique, d'augmenter la sécrétion de mucus et de bicarbonate. Sa diminution lutte contre l'inflammation mais altère les mécanismes de défense de la muqueuse gastrique.

L'inflammation va provoquer une cascade de réponses dont la libération de **cytokines pro-inflammatoires** : le facteur de nécrose tumoral alpha qui va induire une libération de molécules d'adhésion et permet la coagulation au niveau du site inflammé ; les **interleukines** IL-1, IL-6, IL-12, IL-2, IL-18, qui vont provoquer la synthèse de prostaglandines, de facteurs de croissance et de protéines agissant sur la phase aiguë de l'inflammation ; les chimiokines qui vont recruter les cellules impliquées dans l'immunité par chimiotactisme et qui vont éliminer les pathogènes. De plus, une inflammation de la muqueuse gastrique provoque une libération excessive d'interleukine 1 qui a un effet anti-sécrétoire.

Également, les substances vasodilatatrices telles que les **prostanoides** et le **monoxyde d'azote** permettant une augmentation de la perméabilité vasculaire sont engagés dans la réaction.

Aussi, les **chimiokines** sécrétées vont attirer ces cellules vers l'endothélium. Ce dernier va exprimer à sa surface des récepteurs (les intégrines) permettant d'attacher les leucocytes et les faire traverser de l'endothélium vers le site inflammatoire.

Des cytokines anti-inflammatoires telles que l'interleukine 10 et le facteur de nécrose tumorale bêta sont recrutées permettant la régulation de l'inflammation afin qu'elle ne soit pas exagérée. Le maintien de la réaction inflammatoire engendre une diminution de la capacité de résistance de la muqueuse gastrique contre l'acidité de l'environnement, son atrophie et sa transformation en un ulcère. De ce fait, une action anti-inflammatoire est nécessaire afin d'éviter les complications du reflux gastrique.

### **i.2. Etudes réalisées sur l'aloès concernant l'effet anti-inflammatoire de l'aloès**

Le reflux provoquant une inflammation au niveau de la muqueuse, il faut pouvoir la diminuer. Le gel d'aloès fait l'objet d'étude concernant son potentiel effet anti-inflammatoire.

#### **i.2.A. 1<sup>ère</sup> étude :**

##### **Préparation :**

Une étude *in vivo* menée par une équipe thaïlandaise de l'université de médecine datant de 2014 (40) est réalisée sur des rats divisés en trois groupes de six rats.

Le premier groupe de rats est le **groupe contrôle** : auquel on administre de l'eau distillée (1mL).

Le **deuxième** est traité par de l'**indométacine** (150 mg/kg) qui est un anti-inflammatoire non stéroïdien induisant des lésions sur la muqueuse gastrique et le **troisième** groupe est traité par un mélange avec **d'extrait d'Aloe vera en poudre** (150 mg/kg) dissous avec de l'eau distillée et de l'indométacine.

##### **Résultats :**

Après isolement de la muqueuse gastrique de rats, l'étude histologique révèle en moyenne, une érosion sur les deux tiers de l'épithélium et le développement d'ulcère gastrique chez les rats traités par l'indométacine.

Les polynucléaires ont infiltrés un tiers de l'épithélium.

En revanche, lorsque l'aloès a été administré, seul un tiers de la muqueuse présente des signes d'érosion mais aucun ulcère n'est formé, et il n'y a pas d'infiltrations de polynucléaires.

De plus, le sérum récupéré chez les rats ayant reçu l'indométacine montre une augmentation significative d'interleukine 18 (cytokine intervenant dans l'inflammation et participant aux réactions immunitaires au niveau des muqueuses permettant l'organisation et l'initiation de la réponse immunitaire). Ils représentent 30,67% contre 5,01% d'interleukine 18 chez le groupe contrôle. L'infiltration de ces dernières chez les rats traités par l'aloès est diminuée et est de 13,21%.

De même, concernant le facteur de nécrose tumoral alpha (TNF- $\alpha$ ), le sérum de rats traités par indométacine voit une migration importante de TNF- $\alpha$ , le niveau est de 85,07% alors que chez le groupe contrôle, leur présence est de 27,78%. Ils diminuent sous l'effet de *l'Aloe vera*, ils représentent 35,19% du sérum.

▪ **Discussions** :

L'étude a été réalisée à partir d'un extrait d'*Aloe vera* en poudre. Il n'est pas certain que cette poudre soit exclusivement constituée par du gel d'aloès, de même, il n'est pas précisé quelle partie de la plante a été utilisée pour former cette poudre. Toutefois, cette étude semble indiquer que l'aloès possède un effet anti-inflammatoire.

Cependant, les résultats de cette étude montrent que l'administration d'*Aloe vera* diminuait l'effet ulcérogène de l'indométacine, probablement par son action anti-inflammatoire car il existe une diminution de polynucléaires neutrophiles et de médiateurs de l'inflammation (qui provoquent des lésions de la muqueuse gastriques).

Mais, une étude ne suffit pas pour montrer que l'aloès possède des effets anti-inflammatoires. Ainsi, une autre étude va montrer que *l'Aloe vera* possède ces effets.

### **i.2.B. 2<sup>ème</sup> étude :**

Une étude *in vivo* paru dans une revue scientifique le « *Clinical Hemorheology and Microcirculation* » (41) a comparé l'effet de l'*Aloe vera* sur l'interaction entre les leucocytes et l'endothélium au niveau de la microcirculation sanguine visualisée par vidéomicroscopie de fluorescence avec un groupe de rats dont la muqueuse est colonisée par *Helicobacter pylori* qui est une bactérie responsable de la formation d'ulcère au niveau de l'estomac. Ils ne subissent aucun traitement pendant 8 jours. De plus, le sérum des rats est récupéré afin d'étudier la concentration du TNF- $\alpha$ .

#### ▪ **Préparation**

36 rats mâles sont divisés en 3 groupes de 12 :

- **Un groupe contrôle** a eu un accès libre à l'eau et à la nourriture pendant quatorze jours, ensuite, 1 mL d'eau distillé deux fois par jour à un intervalle de 4 à 6 heures.
- **Un groupe de rats infectés par *Helicobacter pylori*** (1010 unité formatrice de colonie par millilitre et 1 millilitre de cette solution a été administré à chaque rat, deux fois par jour avec un intervalle de 4 heures pendant 3 jours. L'infection par H.pylori est confirmé par un test rapide à l'uréase et un examen histologique.
- **Un groupe de rats infectés par H.pylori sont traités par de l'*Aloe vera*** à une dose de 200 mg/kg deux fois par jour avec un intervalle de 4 à 6 heures pendant 3 à 8 jours quatorze jours après l'inoculation de la bactérie.  
L'aloès est sous forme de poudre, et est reconstitué dans de l'eau distillée.

#### ▪ **Résultats :**

- **L'adhésion leucocytaire** est augmentée chez le groupe de rats infectés par la bactérie et non traités car il est de 13,40 cellules/100 micromètre de vaisseaux alors que chez le groupe contrôle, l'adhésion leucocytaire est de 2.56 cellules/100 micromètre de vaisseaux.
- Chez le groupe de **rats infectés par H.pylori et traités par l'aloès** : l'adhésion leucocytaire sur l'endothélium a diminué, puisqu'il est 5,5 cellules/100 micromètre de vaisseaux contre 13,40 cellules/100 micromètre de vaisseaux chez les rats infectés par la bactérie.

De même, **la concentration de TNF- $\alpha$**  :

- Elle est augmentée chez le groupe de rats infectés par la bactérie et non traités car il est 76,76 pg/mL contre 9.92 pg/ml chez le groupe contrôle. il y a donc une augmentation de l'inflammation de la muqueuse gastrique du rat.
- Chez les rats traités par l'aloès, elle est significativement plus basse soit de 26,31 pg/ml alors qu'avec la muqueuse envahie par H.pylori, sans traitement, la concentration de TNF- $\alpha$  est de 76,76 pg/mL.

▪ **Discussions** :

Il n'est pas précisé quelle partie de la plante d'aloès est utilisée pour l'obtention de la poudre. Il est donc difficile de mettre en évidence seulement l'effet du gel d'aloès.

Cependant, les résultats de cette étude montrent que l'aloès possède des effets anti-inflammatoires puisqu'il permet de diminuer l'adhésion leucocytaire au niveau de la muqueuse gastrique de l'estomac et de diminuer des molécules pro-inflammatoires comme le TNF- $\alpha$ .

Il a été montré grâce aux précédentes études que *l'Aloe vera* possède des effets anti-inflammatoires, cependant, elles n'utilisent a priori pas le gel d'aloès seul.

Il existe, cependant, des études qui montrent que le gel d'aloès exerce des propriétés utiles dans le reflux gastro-œsophagien dont un effet anti inflammatoire.

### i.2.C. 3<sup>ème</sup> étude :

Un article datant de 1996 veut montrer que le gel d'aloès possède des effets anti-inflammatoires (42).

A travers cet article, 2 expérimentations *in vivo* sont réalisées :

#### ▪ Préparation

Le gel d'aloès est obtenu à partir de feuilles fraîches d'aloès. Les feuilles sont coupées, et le gel récupéré est séché et il est transformé en poudre.

Cette poudre va subir plusieurs extractions et dissolutions, par différents solvants, permettant d'obtenir une phase aqueuse (composée de mucilages, de pectines) et une phase chloroformique (composée de stérols).

Des rats mâles pesant entre 180 et 200 grammes sont choisis pour réaliser cette étude.

La première expérimentation *in vivo* étudie l'effet anti-inflammatoire du gel d'aloès :

- un groupe de 6 à 8 rats va subir une injection d'une solution saline et de propylène glycol.
- Dans une autre patte de ces rats, le carraghénane est injecté afin d'induire un œdème. 0.1 mL de 1% de carraghénane est injecté. *Le carraghénane est un polysaccharide extrait d'algues rouges et il est utilisé pour former une réaction inflammatoire (œdème) en expérimentation animale.*

Le volume de chaque patte du rat est mesuré avant et après l'injection de carraghénane ou de la solution saline.

Ces rats vont ensuite être traités par des composés connus pour leurs actions anti-inflammatoires et inhibiteurs des prostaglandines : l'indométacine et la dexaméthasone inhibant la phospholipase A<sub>2</sub> notamment.

Donc, dans deux autres groupes de rats : des rats sont ensuite traités par 10mg/kg l'indométacine et du dexaméthasone 0,5 mg/kg respectivement.

- Deux autres groupes de rats sont traités 60 minutes avant l'injection par 0.1 mL de carraghénane, par voie intra-péritonéale, de 100 mg/kg d'extrait chloroformique et un autre groupe par 100mg/kg d'extrait aqueux respectivement.

Une **deuxième expérimentation** *in vivo* étudie la migration des polynucléaires neutrophiles dans la cavité péritonéale.

- Un groupe de 6 à 8 rats va constituer le groupe contrôle : auquel on injecte une solution saline
- Un groupe de 6 à 8 rats est divisé en 2 groupes : l'un est traité par 400mg/kg d'extrait aqueux et l'autre, par 200 mg/kg d'extrait chloroformique. Une heure après, tous les rats subissent une injection de 3 mL de carraghénane dans la cavité péritonéale.

4 heures plus tard, la cavité est lavée avec une solution saline contenant de l'héparine et du sérum albumine. A partir de ce fluide, 5 mL de la solution sont prélevés.

#### ▪ **Résultats :**

Ces 2 phases (aqueuse et chloroformique) vont entraîner une action anti-inflammatoire sur l'œdème et sur la migration de polynucléaires neutrophiles.

Deux heures après **l'injection de carraghénane**, les résultats sont les suivants :

- Le **carraghénane** seul, a fait augmenter la patte de 160 microlitres
- alors qu'avec la **phase aqueuse** le volume de la patte est de 75 microlitres,
- et avec la **phase chloroformique**, le volume est de 62 microlitres.

Les 2 extraits, après injection de carraghénane, ont permis de limiter la formation de l'œdème et donc ont limité la réaction inflammatoire.

Comparativement :

- avec l'utilisation de dexaméthasone, le volume de la patte est de 55 microlitres
- et avec l'injection d'indométacine, le volume de la patte est de 45 microlitres.

Au niveau de la **migration des polynucléaires neutrophiles** :

- La **phase aqueuse** diminue la migration des polynucléaires neutrophiles de 28,6%
- La **phase chloroformique** diminue leur migration de 42,9 %.

Comparativement :

- la dexaméthasone diminue leur migration de 71,4% et
- l'indométacine diminue de 36% la migration de polynucléaires neutrophiles.

Ainsi, l'indométacine et l'extrait aqueux permet de diminuer significativement la production prostaglandine E<sub>2</sub> puisque l'on passe de 6.2% à 2.3% et 3.2% respectivement.

▪ **Discussions** :

Cette étude montre que l'extrait aqueux composé de mucilages, de pectines, et la phase chloroformique composée de stérols, sont capables de diminuer un œdème induit par le carraghénane et la migration de polynucléaires neutrophiles. Ils permettent donc de diminuer une réaction inflammatoire, même s'ils sont moins efficaces que l'indométacine et la dexaméthasone.

L'œdème formé va activer la migration de polynucléaires neutrophiles. Or, ils produisent des médiateurs lipidiques qui sont eux-mêmes issus de métabolites de la voie de l'acide arachidonique.

Par ailleurs, la dexaméthasone est un anti-inflammatoire connu pour agir dans l'inhibition de la phospholipase A<sub>2</sub> (cette dernière libère l'acide arachidonique, entraînant la cascade inflammatoire). Il est possible ainsi que le mucilage du l'aloès agissent sur la voie de l'acide arachidonique et inhibe la cascade inflammatoire.

## **ii. Effet cytoprotecteur**

Bien que le gel d'*Aloe vera* semble diminuer l'inflammation au niveau de la muqueuse gastrique, dont le mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé, une régulation de la sécrétion gastrique pourrait faire partie de son mécanisme d'action afin de protéger la muqueuse gastro-œsophagienne du reflux acide : ce serait l'effet cytoprotecteur gastrique.

Il se définit comme un processus qui vise à protéger la muqueuse gastrique par des moyens autres que l'inhibition ou la neutralisation de l'acidité gastrique (43). Il existe des mécanismes tels que la présence des prostaglandines E2 et I2. Ces dernières diminuent la sécrétion acide et provoquent une vasodilatation des vaisseaux sanguins permettant d'augmenter la résistance de la muqueuse gastrique et œsophagienne. Par ailleurs, la prostaglandine E2 augmente la sécrétion de bicarbonate.(44)

### **ii.1. 1<sup>ère</sup> étude :**

Une expérimentation *in vivo* est réalisée par le département de Physiologie d'une école de médecine d'Iran (45) :

#### **▪ Préparation**

L'extrait aqueux est préparé à partir de feuilles fraîches d'aloès qui sont coupées et réduites en poudre. Cette dernière est agitée pendant 2 jours avec de l'eau distillée. Enfin, ce mélange est filtré et il est séché par évaporation sous une pression réduite.

Pour cette étude *in vivo*, vingt-trois rats mâles sont divisés en trois groupes de sept :

- le premier étant le groupe contrôle recevant de l'eau distillée,
- le deuxième groupe est constitué par des rats avec un ulcère gastrique induit non traité par 0,02 mL d'acide acétique et
- le troisième groupe est composé de rats avec ulcère gastrique et traité par 200mg/kg d'extrait aqueux d'*Aloe vera* deux fois par jour pendant huit jours.

La sécrétion d'acide est collectée toutes les quinze minutes et mesurée par un titrage pH-métrique.

▪ **Résultats :**

Les résultats montrent que le groupe de rats ayant un **ulcère non traité** sécrète 9,66 µmol/15min alors que le groupe de rats **possédant un ulcère gastrique et traité par l'aloès** sécrète 6,10 µmol/15min d'acide gastrique.

Ainsi, l'aloès permet de diminuer la sécrétion d'acide gastrique et possèdent des effets gastroprotecteurs.

▪ **Discussions :**

L'extrait aqueux *d'Aloe vera* est composé essentiellement de mucilage et de pectine. Ces derniers entrent dans la composition du gel d'aloès.

De ce fait, cette étude montre que le gel *d'Aloe vera* permet de diminuer la sécrétion d'acide gastrique, responsable de l'érosion de la muqueuse de l'estomac.

Cependant, le mécanisme d'action est inconnu.

**ii.2. 2<sup>ème</sup> étude :**

Cette seconde étude veut montrer un effet cytoprotecteur de l'aloès et suggère un mécanisme d'action :

▪ **Préparation**

Une étude *in vivo* datant de 2004 publiée dans le « *Journal of Ethnopharmacology* » (46) a été réalisée sur la sécrétion gastrique d'histamine chez les rats afin de mettre en évidence les effets de l'aloès sur l'acidité gastrique, la sécrétion de mucus et la libération de pepsine sous l'influence de l'histamine en fonction de la forme d'aloès utilisée : soit sous forme de préparation soit sous forme de gel frais :

- Le gel frais est prélevé le jour de l'expérimentation. Il provient de feuilles *d'Aloe vera* et il est isolé du reste de la feuille, puis il est mélangé dans un robot et enfin, il est pressé dans de la mousseline.
- La préparation d'aloès est composée de 80% de gel d'aloès avec 0.1% d'acide benzoïque qui est un conservateur et 19.9% d'eau.

Les rats mâles sélectionnés sont à jeun pendant 2 semaines avant l'expérimentation. Ils pèsent entre 180 et 220 grammes. Ils sont nourris normalement jusqu'à 48 heures avant l'expérimentation, où après ils subissent un jeûne. Une fistule gastrique a été ensuite réalisée afin d'instiller les solutions.

Les rats sont divisés en 9 groupes de 8 et ils sont répartis de la manière suivante :

- Le groupe 1 est le groupe contrôle, 8 mL/kg de solution saline sont instillés.
- Les groupes 2 à 5 sont traités avec la préparation d'aloès à des doses de 1, 2, 4 et 8 mL/kg respectivement
- Les groupes 6 à 9 sont traités par le placebo qui est composé d'eau et de 0.1% d'acide benzoïque à des doses de 2, 4 et 8 mL/kg respectivement.
- Le groupe 10 est traité par 6.4 mL/kg de gel frais d'aloès.

Une heure après leur traitement, 8mL/kg d'histamine sont injectés par voie intramusculaire chez les rats afin de stimuler la sécrétion gastrique. La sécrétion d'histamine augmente la sécrétion d'acide gastrique par libération d'acide chlorhydrique.

#### ▪ Résultats :

##### - Concernant la sécrétion gastrique :

La détermination de la sécrétion acide est réalisée par titration pHmétrique.

Au niveau du pH gastrique chez les rats :

- Le pH gastrique chez le groupe contrôle est de 2.7
- Le pH gastrique chez les rats traités par la préparation d'aloès est de 3.3
- Le pH gastrique chez les rats traités par le gel frais d'aloès est de 4.8

Ainsi, la préparation d'aloès et le gel d'aloès permet d'alcaliniser l'environnement gastrique.

De plus, il est montré qu'une préparation d'aloès à 8mL/kg, à partir de 2h, inhibe de manière significative la sécrétion d'acide gastrique. (contrôle = 35,69  $\mu$ Eq/g stomach/h et préparation d'aloè à 8mL/kg = 24,80  $\mu$ Eq/g stomach/h).

Par ailleurs, l'effet de la préparation d'aloès sur la sécrétion gastrique dure jusqu'à 4 heures.

	<b>Sécrétion d'acide gastrique induite par l'histamine (<math>\mu\text{Eq/g stomach/h}</math>)</b>		
	<b>Temps (heure)</b>		
	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Contrôle (8 mL/kg)</b>	35.69	28.31	9.25
<b>Préparation d'aloès (8 mL/kg)</b>	24.80	17.18	9.15
<b>Gel frais d'aloès</b>	47.03	33.77	13.82

*Figure 7 : Effet de la préparation d'aloès et du gel frais d'aloès sur la sécrétion d'acide gastrique induite par l'histamine*

- A propos de la sécrétion de pepsine :

La sécrétion de pepsine est déterminée par la mesure de son activité protéolytique. L'hémoglobine est utilisée comme substrat de la pepsine.

La **sécrétion de pepsine** est diminuée, à une heure, à la dose de 8 mL/kg de préparation d'aloès par rapport à la sécrétion basale chez le rat. (contrôle = 394.5 U/g stomach/h et préparation d'aloè à 8mL/kg = 361.8U/g stomach/h).

De même, le gel frais d'aloès permet de diminuer la sécrétion de pepsine puisque l'on passe de 394.5 U/g stomach/h du groupe contrôle à 307.9 U/g stomach/h.

	<b>Sécrétion de pepsine (U/g stomach/h)</b>	
	<b>Temps (heures)</b>	
	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Contrôle (8 mL/kg)</b>	394.5	696.9
<b>Préparation d'aloès (8 mL/kg)</b>	361.8	1201.5
<b>Gel frais d'aloès</b>	307.9	337.5

*Figure 8 : Effet de la préparation d'aloès et du gel frais d'aloès sur la sécrétion de pepsine*

En revanche, au bout de 2 heures, la sécrétion de pepsine est augmentée chez les rats traités par la préparation alors qu'elle est diminuée chez les rats traités par le gel frais en comparaison du groupe contrôle.

- Concernant la sécrétion de mucus :

La sécrétion de mucus peut se dissoudre dans la sécrétion gastrique.

De ce fait, il faut déterminer la sécrétion qui est soluble grâce à l'utilisation de la chondroïtine sulfate et celle qui est visible à la surface de la muqueuse gastrique.

La **sécrétion de mucus soluble et visible** augmente à une dose de 8 mL/kg de la préparation d'aloë et de manière dose-dépendante. ((contrôle *soluble* = 35,0 µg/g stomach/h et préparation d'aloë à 8mL/kg = 669,2 µg/g stomach/h) ; (contrôle *visible* = 120 µg/g stomach/h et la préparation d'aloë à 8mL/kg = 250 µg/g stomach/h).

Le gel frais augmente également la sécrétion de mucus soluble puisque l'on passe de 35,0 µg/g stomach/h à 39 µg/g stomach/h. la sécrétion de mucus visible est aussi augmentée puisque l'on passe de 120 µg/g stomach/h avec le groupe contrôle à 39 µg/g stomach/h

	Sécrétion de mucus soluble (µEq/g stomach/h)		
	Temps (heure)		
	2	3	4
<b>Contrôle (8 mL/kg)</b>	35	28	11.8
<b>Préparation d'aloès (2 mL/kg)</b>	183.4	168.4	169.6
<b>Préparation d'aloès (4mL/kg)</b>	323.3	347.5	304.9
<b>Préparation d'aloès (8 mL/kg)</b>	669.2	684.5	682.9
<b>Gel frais d'aloès</b>	39.3	33.7	32.6

*Figure 9 : Effet de la préparation d'aloès et du gel frais d'aloès sur la sécrétion de mucus soluble*

▪ **Discussions** :

En sachant qu'une préparation d'aloès à 8mL/kg correspond à une dose de 6,4 mL de gel d'aloès frais, l'étude montre qu'il y a une différence au niveau de la sécrétion gastrique puisque la préparation diminuait cette dernière. Le niveau de sécrétion d'acide avec le gel frais est plus élevé que la sécrétion acide basale.

Cette différence peut être expliquée par une mauvaise absorption du gel d'aloès et il n'aurait pas d'action directe sur les cellules pariétales de l'estomac.

De même avec la **sécrétion de pepsine**, :

- le gel frais la diminue dans le temps.
- avec la préparation d'aloès, la sécrétion diminue jusqu'à 2 heures.

Ceci montre que l'effet sur la sécrétion de la pepsine de la préparation d'aloès diminue au bout de 2 heures, son effet est donc limité dans le temps.

Concernant la **sécrétion de mucus**, la préparation augmente clairement cette sécrétion alors que le gel frais ne montre pas d'augmentation significative. Ceci serait dû d'une part à une limitation du volume dans la fistule gastrique et d'autre part à une différence de la quantité des composants entre le gel d'aloès frais et la préparation. Par ailleurs, au bout de 4 heures, leurs effets sur la sécrétion de mucus semblent stagner.

Cette étude a pu montrer que le gel d'aloès possède un effet sur le reflux gastro-œsophagien par leur action sur la sécrétion gastrique. Son action reposerait sur une diminution des facteurs agressifs et une augmentation des facteurs protecteurs de la muqueuse gastrique.

### ii.3. 3<sup>ème</sup> étude :

#### ▪ Préparation

Une étude *in vivo* de 2006, paru dans le « *Global Journal of Medical Science* » (47) veut montrer une protection de la muqueuse gastrique chez le rat grâce au gel d'aloë.

Une ulcération gastrique est induite par l'administration intra-gastrique de 1,5 mL d'un mélange acide-alcool (volume à part égale). Une ligature est réalisée pour garder ce mélange dans l'estomac pendant 2 heures.

- Le premier groupe de rats constitue le groupe témoin n'ayant pas reçu de gel d'*Aloe vera* brut (*Aloe barbadensis M.*),
- Le second groupe d'étude, dit « *aigu* » est composé de rats ayant pris 0,2mL de gel d'*Aloe vera* pendant une heure puis ce dernier est éliminé grâce à une solution saline et par ouverture de la ligature. Puis un mélange alcool-acide est introduit dans l'estomac et laissé pendant 2 heures.
- Le troisième groupe dit « *chronique* » reçoit une dose quotidienne de 0,2 mL de gel d'*Aloe vera* pendant 28 jours avant l'induction d'une ulcération.

- **Résultats :**

Les résultats se basent sur la *méthode d'Ohara et al* qui a classifié les ulcères selon les grades suivants (47)

Grade 0	Pas de lésions
Grade 1	Erosion hémorragique (avec une fréquence d'apparition moins de 5)
Grade 2	Erosion hémorragique (avec une fréquence d'apparition de plus de 5 fois ou de petites ulcérations linéaires de la muqueuse)
Grade 3	Plusieurs petites ulcérations linéaires (plus de 2 mm ou une seule ligne)
Grade 4	Multiples ulcérations linéaires de tailles marquées.

Ainsi, le score d'ulcère est calculé en multipliant chaque grade par sa fréquence d'apparition.

La somme de toutes les valeurs forme le score d'ulcère pour chaque animal.

Les résultats montrent que le score moyen est de 36,4 pour le **groupe contrôle**.

Pour le groupe « aigu » le résultat est de 25,1 tandis que le **groupe « chronique »** montre un score de 27,9.

Il apparaît que le **groupe « aigu »** a significativement réduit le score d'ulcère par rapport au groupe témoin mais que le groupe chronique montre une diminution moins franche que le groupe contrôle.

▪ **Discussions** :

Les mécanismes mis en cause ne sont pas totalement élucidés, cependant une série d'études citées dans cette publication essaye de les expliquer :

L'étude de *Davis et al* (1994) (48) montre que l'aloès possède l'effet anti-inflammatoire dû à la présence de lupéol et en acide salicylique bloquant des médiateurs inflammatoires comme la bradykinine et le thromboxane. Cette diminution de l'inflammation pourrait contribuer à une augmentation de la résistance et de la protection de la muqueuse gastrique lors de l'unique prise d'*Aloe vera*.

Cette action est diminuée lors de la prise chronique d'aloès par voie orale car elle a été métabolisée pendant les 18 heures précédant l'expérimentation.

L'étude de *Vasquez et al* (42) (1996) démontre que l'*Aloe vera* inhibe la voie de l'acide arachidonique.

L'étude de Miyake et al (2006) (49) montre que le gel offrirait une protection directe de la muqueuse en la tapissant de gel grâce à un système similaire à la sécrétion de mucus.

Ainsi, l'*Aloe vera* a des vertus cytoprotectrice et pourrait protéger la muqueuse gastro-œsophagienne de l'acidité gastrique.(47)

**iii. Cicatrisante.**

En plus de posséder un effet cytoprotecteur gastrique permettant de protéger la muqueuse gastro-œsophagienne des agressions notamment acide, le gel d'*Aloe vera* peut améliorer la cicatrisation des lésions.

Une étude *in vivo* datant de 1989, sur des souris présentant des plaies de 6mm induites volontairement des deux côtés de la colonne vertébrale veut montrer que les blessures suite à une prise orale d'*Aloe vera* cicatrisaient mieux.

▪ **Préparation :**

Les souris sont divisées en 2 groupes de 8 :

- Le groupe contrôle subit une biopsie cutanée permettant de créer une blessure de 6mm. Ce groupe ne reçoit pas de traitement.
- Le second groupe subit également une biopsie cutanée mais il est traité par 100 mg/kg d'aloès dépourvu d'antraquinones pendant 2 mois.

▪ **Résultats :**

Le groupe de souris contrôle, ne recevant aucun traitement, voit le diamètre de sa cicatrice diminué de 3,5 mm alors que pour le groupe de souris prenant de l'*Aloe vera* à une dose de 100mg/kg/jour, la cicatrice est diminuée de 4,6 mm en 2 mois.

▪ **Discussion :**

La prise par voie orale d'*Aloe vera* permet de cicatriser une peau lésée et d'accélérer le processus de cicatrisation. Ceci serait dû à une meilleure vascularisation autour de la plaie. (50) Ainsi, il est suggéré que l'aloès améliore la perfusion sanguine autour des capillaires de la muqueuse gastrique, permettant de favoriser la cicatrisation des ulcères de l'estomac.

Il est suggéré que certains composés tel que le glucomannane interagit avec des facteurs de croissance des fibroblastes. Il va stimuler leurs activités et leurs proliférations, ce qui va permettre une augmentation de la synthèse de collagène.

Cependant, l'étude présente plusieurs biais : c'est une étude qui étudie l'effet de l'*Aloe vera* sur la cicatrisation de blessure, avec une prise par voie orale et c'est une étude qui a plus de 30 ans. Également, la provenance de l'aloès n'est pas précisée ni quelle partie de la feuille d'aloès est utilisée. L'étude précise seulement que l'aloès utilisé est dépourvu d'antraquinones. De ce fait, cette étude seule n'est pas représentative, mais elle peut constituer une base pour de futurs études.

Ainsi, au travers de ces différentes études, l'aloès a montré une efficacité sur la protection de la muqueuse grâce à son effet préventif sur l'apparition de lésions ulcéreuses sur la muqueuse d'une part grâce à son effet cytoprotecteur, son éventuelle capacité à améliorer la cicatrisation des lésions et d'autre part, grâce à son action anti-inflammatoire car elle agit au niveau des médiateurs de l'inflammation.

Cette action est similaire à celle des anti-inflammatoires non stéroïdiens, sans leurs effets indésirables tels que la formation d'ulcères et l'érosion mucosale importante.

### **E. Effets physiologiques des vitamines et minéraux**

D'après l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) (51) :

- La vitamine A, B2 et B3, contribue au maintien des fonctions physiologiques des muqueuses
- La vitamine B9 et B12, joue un rôle dans le mécanisme de la division cellulaire
- La vitamine C qui favorise l'activité des fibroblastes, protège les cellules du stress oxydatif, régénère la forme réduite de la vitamine E
- La vitamine E, le zinc protègent les cellules contre le stress oxydatif
- Le cuivre joue un rôle sur le maintien des tissus conjonctifs et protège les protéines, les lipides et l'ADN contre le stress oxydatif.

### **F. Utilisations thérapeutiques**

Il existe peu d'études et pas de consensus sur une posologie fixe qui agirait sur le reflux gastrique.

L'organisation mondiale de la Santé recommande l'utilisation de gel frais d'aloé ou de préparations contenant au moins 10 à 70% de gel frais d'aloé.

### a) Le statut de complément alimentaire

Le gel d'aloès est proposé dans des compléments alimentaires.

A l'officine, on attend du complément alimentaire qu'il permette de palier à un inconfort chronique ou ponctuel ou de palier à un déséquilibre de l'organisme.

De ce fait, la directive 2002/46/CE du Parlement européen, transposée par le décret du 20 mars 2006 définit les compléments alimentaires comme : « des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisées sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre et ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité... ». Par ailleurs, la commercialisation des compléments alimentaires ne nécessite pas d'autorisation individuelle de mise sur le marché fondée sur l'évaluation par une instance d'expertise d'un dossier soumis par l'industriel souhaitant les commercialiser. (52)

Cette définition permet de différencier un complément alimentaire d'un médicament.

De plus, un complément alimentaire ne peut pas affirmer prévenir ou guérir une maladie.

L'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) interdit les allégations thérapeutiques. Ainsi, les allégations font référence à une performance physique ou à un bienfait pour la santé sont autorisée sous certaines conditions.

Les allégations nutritionnelles communiquant ou suggérant qu'une denrée alimentaire possède des propriétés nutritionnelles bénéfiques (53), et fonctionnelles portant sur certains effets bénéfiques que procure la consommation d'un aliment ou d'un constituant alimentaire sur les fonctions normales ou les activités biologiques de l'organisme sont autorisées. (54)

De même que les allégations de santé sont autorisées. Elles doivent correspondre à celles autorisées par l'EFSA. On entend par allégation de santé « toute mention utilisée sur les étiquettes, à des fins de publicité, ou sur des produits de marketing selon laquelle la consommation d'un aliment donné peut avoir des bienfaits pour la santé »(53), il laisse donc entendre ou insinuer qu'un lien existe entre la consommation d'un aliment et l'état de santé.

***b) Le gel d'aloès à l'officine***

L'*Aloe vera* est commercialisé sous forme de gel.

A l'officine, le gel d'*Aloe vera* est sélectionné en fonction de sa méthode d'extraction et de filtration permettant de garantir un minimum d'impuretés dont la présence d'anthraquinones dans le gel. Il est important aussi que le moins d'adjuvants soient ajoutés comme les conservateurs. C'est pour cela que la quantité de gel va être au-delà des 70% de gel d'aloès préconisés par l'OMS.

Il existe de multiples laboratoires commercialisant le gel d'aloë, à titre d'exemple, les produits avec lesquels j'ai l'habitude de travailler :

*i. Exemple du Pur'Aloe®*

Il existe le gel du laboratoire Pur'Aloe. Ce gel est issu de la plante native (c'est-à-dire qu'il n'est pas issu de poudre). (55) Le gel est extrait manuellement des feuilles d'*Aloe barbadensis*. Il est ensuite maintenu dans des cuves réfrigérées puis il subit une filtration à froid permettant d'éliminer des composés tels que les anthraquinones contenues dans le suc d'aloès responsable des effets laxatifs. La filtration à froid permet de préserver sa teneur en nutriments.

Le gel du laboratoire Pur'aloè possède 99,27% d'*Aloe vera* et ne possède pas de conservateur, il doit être gardé au réfrigérateur après ouverture où il se conservera jusqu'à 4 semaines. (56)

Ses allégations reposent sur son pouvoir régénérant, augmentant la production d'enzymes digestives et rééquilibrant la flore intestinale, son pouvoir stimulant du système immunitaire et le gel améliorerait l'équilibre du pH intestinal. (57)

Il est conseillé de prendre 2 cuillères à soupe (soit 30 mL) de gel d'aloès avant les repas, soit pur ou dilué dans des jus de fruits en cure pendant 2 à 3 semaines.



*Figure 10 : Le gel d'Aloe vera du laboratoire Pur'aloè (56)*

Le gel de ce laboratoire est intéressant car il est issu de la plante et non pas de poudre qui est ensuite reconstitué. Sa concentration en aloe et sa méthode de filtration en fait un produit de choix à conseiller à l'officine.

ii. Exemple du Nectaloe®



*Figure 11 : Le gel d'Aloe vera du laboratoire Santé Verte (58)*

Cependant, ce n'est pas le seul laboratoire à réaliser un gel d'aloë de bonne qualité.

Le gel d'*Aloe vera* du laboratoire Santé verte possède 99,5% d'aloès. Le gel est extrait à froid des feuilles d'*Aloe barbadensis*. Il subit une filtration sur charbon végétal permettant d'éliminer des impuretés et des composés tels que les anthraquinones contenues dans le suc d'aloès responsable des effets laxatifs. Ce dernier possède en revanche des conservateurs (le sorbate de potassium et le benzoate de potassium). Par précaution, il est tout de même conseillé de garder la bouteille entamée au réfrigérateur jusqu'à 30 jours.

Il ne propose aucune allégation mais précise tout de même que le gel d'aloès posséderait « plus de 200 composants [...] traditionnellement reconnus pour ses propriétés bienfaitantes » (58).

Ce laboratoire conseille de prendre aussi 2 cuillères à soupe de gel d'aloès (soit 30 mL), mais il se boit pur et le moment de prise est différent, Santé Verte préconise de le prendre à n'importe quel moment de la journée, à sa convenance, avant ou après les repas. (58)

En général, les allégations des laboratoires concernant l'aloë reposent sur ses effets sur le tube digestif qui, grâce à ses polysaccharides, permet de tapisser la partie haute du tube digestif. Mais, outre les polysaccharides, le gel d'aloès est constitué de nombreuses substances telles que les vitamines, les minéraux, les phytostérols, des enzymes permettant d'avoir un effet anti-inflammatoire, cytoprotecteur, et cicatrisant, permettant d'agir sur le reflux gastro-œsophagien.

### **G. Effets indésirables, interactions médicamenteuses, contre-indications**

Le gel d'aloès ne présente pas d'effets indésirables, ni d'interactions médicamenteuses, ni de contre-indications.

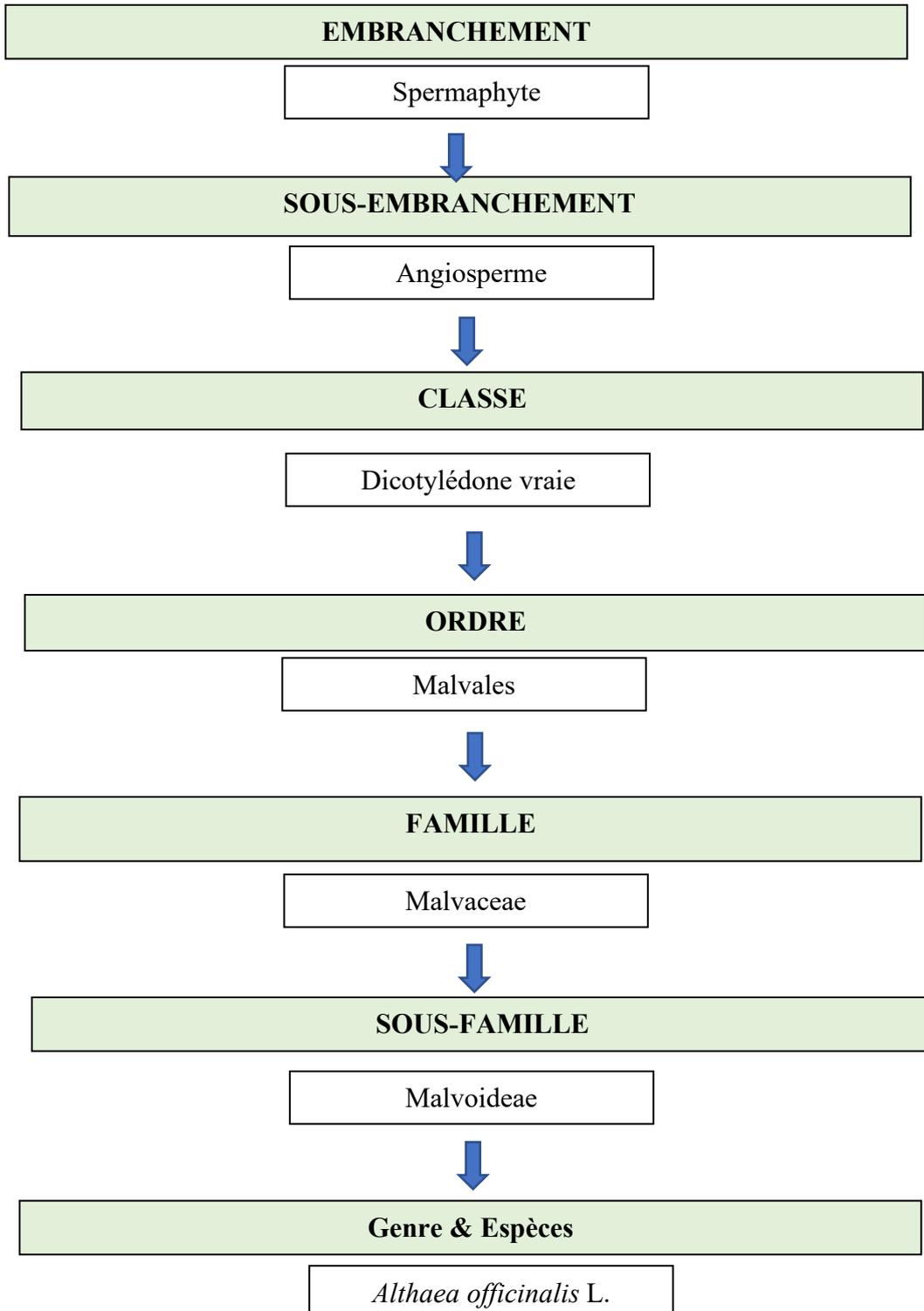
En résumé, le gel d'aloès contient un mucilage riche en polysaccharides et de nombreux composés tels que les vitamines, les phytostérols, qui permettent de diminuer l'inflammation de la muqueuse et de diminuer la sécrétion d'histamine et d'acide chlorhydrique.

Aussi, le gel d'aloès augmente la sécrétion de mucus afin de protéger la muqueuse gastrique et permet d'améliorer sa cicatrisation.

L'*Aloe vera* est une plante riche en mucilage qui peut être utilisé dans le RGO, mais dans l'arsenal phytothérapeutique, il existe aussi d'autres plantes mucilagineuses utilisables dans le RGO comme la guimauve.

## 2) GUIMAUVE

### A. Classification selon l'APG (Angiosperm Phytoeny Group) IV



a) **Généralités sur les Dicotylédones vraies**

Ils sont caractérisés par des plantes à fleurs pourvues de 2 cotylédons. Le pollen possède 3 ouvertures.

L'appareil végétatif est composé de vaisseaux parfaits et est constitué de véritables racines provenant du développement de la racine principale. A partir de cette dernière, de multiples racines secondaires se développent. Il se constitue aussi des tiges qui se ramifient et qui peuvent devenir arborescentes par la mise en place de méristèmes secondaires.

A la périphérie de la tige, un suber permet de protéger le végétal du froid.

Les feuilles généralement sont formées de limbes distincts qui peuvent être simples ou composés, de nervation pennée ou palmée.

La fleur est pentamère, hétérochlamyde avec l'apparition de sépales et de pétales qui permettent d'attirer les insectes. Généralement, elle possède 2 verticilles d'étamines et d'un gynécée de 5 carpelles.

b) **Généralités sur les Malvaceae**

Les *Malvaceae* appartenant à la sous classe des eucotylédones moyennes (ou Rosidées) et voient apparaître un embryon entouré de plusieurs couches de cellules protectrices.

La fleur est bisexuée, hermaphrodite, actinomorphe, pentamère et la préfloraison de la corolle est tordue.

Le périanthe est composé :

- Le calice possédant 5 sépales (non soudées pour le genre *Althea*)
- 1 calicule
- La corolle est composée de 5 pétales libres, extrêmement développés, colorés

Le gynécée est constitué de carpelles et de styles soudées en une colonne aboutissant au stigmate (ovaire pluricarpellé en placentation axile) et autour de lui se trouve l'androcée avec ses étamines soudés. La pollinisation est entomophile.

## **B. Description et caractéristique de la guimauve (59)**



*Figure 12 : Photo d'une guimauve (60)*

C'est une plante herbacée vivace dont les tiges peuvent atteindre 1,20 mètres de hauteur. Les feuilles sont alternes, entières et ovées à légèrement cordées et parfois trilobées. Elles sont velues et douces au toucher par la présence de poils blancs.

Les fleurs sont composées d'un calice à 5 sépales et est entouré de 6 à 9 bractées étroites. Sur la corolle sont disposés des pétales de couleur rose pâle.

Le fruit est un schizocarpe composé de carpelles disposée en cercle.

Les racines sont cylindriques ou effilées, légèrement torsadées. Elles peuvent faire jusqu'à 2cm d'épaisseur, avec de profonds sillons longitudinaux et marqués par endroits de cicatrices rondes. Elles sont de couleur brun-grisâtre, fibreuses et rugueuses.

En coupe, le cambium est brunâtre distinct entre l'écorce épaisse, blanchâtre. (29)

### **C. Répartition géographique (61)**

On retrouve la guimauve dans des régions humides, près des littoraux. Elle est cultivée en Europe, dans les régions de l'Ouest de l'Asie, en Afrique du Nord et au Nord-est de l'Amérique.

### **D. Effet sur le RGO**

#### **a) Drogue végétale (59)**



*Figure 13 : Les racines de guimauve (62)*

Le goût de la racine de guimauve est mucilagineux et possède une légère odeur aromatique. On utilisera la racine dont l'écorce externe a été enlevée ou non. (63) (64)

La racine de guimauve est définie par la pharmacopée Européenne comme une racine séchée, mondée ou non ou fragmentée d'*Althaea officinalis* L. (35) et l'OMS la définit comme se composant de racines sèches d' *d'Althaea officinalis* L. (59).

Il existe plusieurs monographies sur la racine de guimauve, mais la France étant un pays de l'Union Européenne, c'est la monographie de la Pharmacopée Européenne qui va être utiliser pour définir le contrôle de la qualité.

Contrôles	Normes
Eléments étrangers	Au maximum 2% de drogue présentant une altération brune.
Perte à la dessiccation	Au maximum 12% déterminé à l'étuve à 105°C pendant 2 h sur 1 gramme de racine de guimauve pulvérisée
Cendres totales	Au maximum 6% pour la racine mondée Et au maximum 8% pour la racine non mondée
Indice de gonflement	Au minimum 10 Déterminé sur la racine de guimauve pulvérisée

*Figure 14 : Contrôle qualité de la racine de guimauve définie dans la Pharmacopée Européenne (35)*

***b) Composition chimique de la racine de guimauve (65,66)***

La racine de guimauve est composée de métabolites primaires :

- Majoritairement de **mucilages** (10 à 20%) composés de D-galactose, acide D-glucuronique, D-galacturonique, L-rhamnose.
- Elle contient également des polysides comme des pectines (11%) (67) et de l'amidon (25-35%) et des di-saccharides comme le saccharose
- Monosaccharides : le glucose
- Lipides : la bêta-sistérol, du lanostérol, la lécithine
- Acide aminé : asparagine
- Vitamines : B1, B2, B3, A et C
- Minéraux : calcium cobalt, chrome, fer, magnésium, sodium

Et d'autres part de métabolites secondaires :

- Flavonoïdes : notamment les dérivés de l'hypolaetine et de l'isocutellaréine
- Coumarine : le scopolétole
- Alcaloïde : la bétalaïne

c) Propriétés pharmacologiques de la racine de guimauve utiles dans le reflux gastro-oesophagien

i. Propriétés protectrices et régénératrices des muqueuses (68)

▪ Préparation :

Une étude *in vitro* est réalisée par l'université de Munster.

- L'**extrait aqueux** de la racine de guimauve est utilisé pour montrer un effet sur une muqueuse irritée grâce à la présence de polysaccharides mucilagineux qui vont tapisser la muqueuse altérée.

Il est obtenu à partir d'une poudre de racine de guimauve et extrait avec de l'eau bidistillée à 20°C pendant 2h. Il a subi ensuite une centrifugation et a été lyophilisé.

- Les **polysaccharides** ont été isolés à partir d'un mélange aqueux de racine de guimauve. Ce dernier est centrifugé et ajouté goutte à goutte dans de l'éthanol. On le laisse reposer pendant 24h à 4°C puis on centrifuge. Les précipités gélatineux sont dissous dans de l'eau et dialysé et enfin lyophilisé.

On lie ensuite une molécule fluorescente (Isothiocyanate de fluorescéine) aux polysaccharides.

- Les **cellules KB** qui sont des cellules épithéliales provenant d'un cancer épidermoïde de la langue et de la bouche
- Les **cellules pNHDF** qui sont des fibroblastes provenant du derme humain.

▪ **Résultats** :

Dans un premier temps, l'étude met en évidence **l'action de l'extrait aqueux et des polysaccharides seuls sur les cellules épithéliales et sur les fibroblastes.**

- ⇒ L'extrait aqueux à 1 et 10 microlitres augmentent la viabilité des fibroblastes et légèrement les cellules KB (cellules épithéliales).
- ⇒ Les polysaccharides à 1 et 10 microlitres stimulent fortement l'activité des cellules KB et par conséquent la prolifération cellulaire.

Chacun agit sur des cibles différentes puisque l'un opère sur la viabilité et l'autre sur la prolifération mais les deux agissent seulement sur des cellules épithéliales. Ils n'ont aucune action sur les fibroblastes.

Dans un second temps, l'expression génétique de plusieurs gènes en même temps va être analysé grâce au principe du microarray, permettant d'avoir une **vision globale des phénomènes biologiques par un marquage fluorescent des polysaccharides.**

Ainsi, il est montré que 6 gènes permettant l'activation de la croissance cellulaire et de leur survie dont les gènes suppresseurs de tumeurs, 7 gènes liés aux cytokines et aux protéines de la matrice extracellulaire, 11 gènes jouant un rôle dans la régulation de l'apoptose et d'autres gènes liés à l'adhésion cellulaire sont influencés par les polysaccharides.

Dans un troisième temps, **l'internalisation des polysaccharides dans les fibroblastes** est étudiée grâce aux cellules pNHDF et aux cellules KB qui absorbent les molécules de haut poids moléculaire comme les polysaccharides via un transport endosomal.

Au bout de 20 heures, les polysaccharides liés à leurs marqueurs fluorescents, sont incubés et observés au microscope confocal à balayage laser.

Ils ne sont pas internalisés dans les cellules pNHDF mais ils sont adsorbés à la surface des cellules. Cela signifie donc que les polysaccharides restent à la surface des fibroblastes. En revanche, dans les cellules KB, les polysaccharides sont internalisés dans la cellule.

Ainsi, il est donc mis en évidence que l'extrait aqueux possède une activité de stimulation sur les cellules épithéliales et de protection par son effet bioadhésif. Le mucilage couvre la muqueuse permettant ainsi de la protéger des irritations locales.

Grâce à cette étude, il est montré que la racine de guimauve permet de protéger et de régénérer la muqueuse, mais ce n'est pas sa seule propriété, elle permet aussi de lutter contre une inflammation.

***ii. Anti-inflammatoire (69)***

La racine de guimauve contient du O-glucoside en C-8 de l'hypolaetine.

Une étude *in vivo* est publiée dans le « *Journal of Pharmacy and Pharmacology* » datant de 1984 (69) veut montrer que le O-glucoside en C-8 de l'hypolaetine montre un effet anti-inflammatoire.

▪ ***Préparation*** :

D'une part, une inflammation est induite chez des rats par l'injection de carraghénane par voie intradermique au niveau de la queue et de la patte arrière gauche du rat.

L'œdème ainsi formé est mesuré par pléthysmographie avant l'administration du carraghénane et à 3, 24, 48 et 72 heures après son injection.

L'action du O-glucoside en C-8 de l'hypolaetine est comparée à l'action de la phénylbutazone qui est un anti-inflammatoire non stéroïdien.

▪ **Résultats :**

Heure après administration de carraghénane	Rats contrôles avec œdème formé (%)	Inhibition de l'œdème (%)					
		Hypolétine-8-glucoside (mg/kg)			Phénylbutazone (90 mg/kg)		
		30	60	90	30	60	90
3	138.5	27.1	43.8	74.2	17.9	43.3	49.3
24	57.5	21.7	24.3	48.7	0	21.7	32.4
48	45.2	9.0	0.4	34.7	31.4	45.0	69
72	49.7	0	0	12.4	3.0	6.0	31.2
<b>Formation d'ulcère à 72 heures après administration de carraghénane (%)</b>	5.5	5.5	0	0	11.1	16.6	33.3

*Figure 15 : Inhibition de l'œdème formée par la carraghénane par O-glucoside en C-8 de l'hypolaetine et la phénylbutazone et mesure de la formation d'ulcère par la carraghénane*

Le flavonoïde montre une efficacité sur une inflammation aiguë (avant 24 heures) : il y a une diminution de l'œdème dose-dépendante et est plus efficace sur l'inhibition de la formation d'un œdème que la phénylbutazone.

Cependant à partir de 24 heures, son activité anti-inflammatoire décline pour devenir inexistante à partir de 72 heures.

De ce fait, l'action du O-glucoside en C-8 de l'hypolaetine sur l'œdème est plus puissante que la phénylbutazone lors d'une inflammation aiguë mais il décline au bout de 24 heures alors que la phénylbutazone exerce son action anti-inflammatoire prolongée jusqu'à 72 heures.

D'autre part, à la fin de cette expérience, les estomacs des rats ont été prélevés et examinés pour évaluer la formation d'ulcères.

Le O-glucoside en C-8 de l'hypolaetine ne produit pas de lésions gastriques puisque 72 heures après sa prise, aucune lésion gastrique n'est décelée. En revanche chez les rats traités par la phénylbutazone la muqueuse gastrique est ulcérée, notamment à forte dose (90 mg/kg) où un tiers de la muqueuse de l'estomac du rat est lésée.

▪ **Discussions** :

Les études sur l'effet anti-inflammatoire du O-glucoside en C-8 de l'hypolaetine sont rares. Bien que cette étude soit ancienne, elle montre que la racine de guimauve possède une activité pouvant diminuer l'inflammation au niveau de la muqueuse gastro-œsophagienne.

Cet effet est supérieur à celle de l'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) notamment lors d'une ulcération aiguë, mais, au long terme, lorsqu'elle évolue de façon chronique, son activité anti-inflammatoire diminue par rapport à celle de l'AINS qui exerce son activité de manière prolongée. Cependant, contrairement à cette dernière, la racine de guimauve ne provoque pas de lésions au niveau de la muqueuse gastrique.

**iii. Anti-ulcéreuse (69)**

Dans la même étude que précédemment, il est aussi montré que le O-glucoside en C-8 de l'hypolaetine possède un effet anti-ulcéreux.

L'ulcère est mesuré par le diamètre des lésions induites sur des rats ne pouvant que boire et placés dans des cylindres individuels à 4°C. L'efficacité du O-glucoside en C-8 de l'hypolaetine est comparée à celle de la cimétidine, anti-histaminique de type 2 généralement utilisé dans le traitement du reflux gastro-œsophagien.

Les deux composés montrent un effet protecteur de la muqueuse significatif contre la formation d'ulcères chez le rat :

- Pour prévenir 70% des lésions ulcéreuses, il faut 81,3 mg/kg de cimétidine et
- 45,6 mg/kg de O-glucoside en C-8 de l'hypolaetine diminue de 60% la zone de lésions ulcéreuses.

De plus, la dose efficace médiane du flavonoïde (ED<sub>50</sub>) est de 53,7 mg/kg et l'ED<sub>50</sub> de la phénylbutazone est de 23,9 mg/kg. Ainsi, pour avoir une même efficacité, la dose du flavonoïde doit être plus importante que celle de la cimétidine.

En revanche, le mode d'action de l'hypolétine-8-glucoside n'est pas connu.

### **E. Effets indésirables (59)**

Aucun effet indésirable n'a été rapporté d'après l'organisation mondiale de la Santé.

Néanmoins, les mucilages peuvent diminuer l'absorption de médicament, il n'est donc pas recommandé de prendre simultanément la racine de guimauve avec un traitement médicamenteux.

### **F. Contre-indications (59)**

Très peu d'études existent sur l'innocuité de la racine de guimauve chez la femme enceinte et allaitante, il est donc déconseillé de l'utiliser.

De plus, il est déconseillé chez l'enfant de moins de 3 ans (70)

### **G. Utilisation thérapeutique de la racine de guimauve**

#### ***a) Etude/essai clinique (63)***

Il n'y a pas d'étude clinique qui permettrait d'affirmer les propriétés de la racine de guimauve sur le reflux gastro-œsophagien.

Son utilisation dans le RGO repose sur un usage traditionnel au cours des années.

Dans sa monographie EMA, il est décrit que la racine de guimauve est traditionnellement utilisée pour soulager les symptômes d'un léger inconfort gastro-intestinal mais son utilisation dans le RGO n'est pas précisée. (66)

#### ***b) Utilisation à l'officine***

La racine de guimauve est retrouvée à l'officine sous forme desséchée. Elle est très hygroscopique et donc doit être conservée avec soin afin d'éviter l'apparition de moisissure sur la racine. Elle est à conserver à l'abri de la lumière et de l'humidité.

En général, la racine de guimauve est utilisée sous forme de tisanes. Ce sont des préparations aqueuses de drogues végétales convenablement divisées pour être facilement extraites par l'eau. (71) Parmi les procédés de préparations de tisanes, il existe la macération.

La monographie de l'EMA, qui est une référence dans les pays de l'Union Européenne, préconise d'utiliser 2 à 5 grammes de racine de guimauve en macérat 3 fois par jours.

La monographie de l'organisation mondiale de la Santé recommande l'utilisation de 3 à 5 grammes sous forme de macérat aqueux 3 fois par jour permettent de diminuer les symptômes d'une irritation gastrique. (59)

Un macérat aqueux consiste à maintenir la drogue végétale (dans notre cas, la racine de guimauve) en contact avec de l'eau pendant une durée allant de quelques minutes à quelques heures. (71)

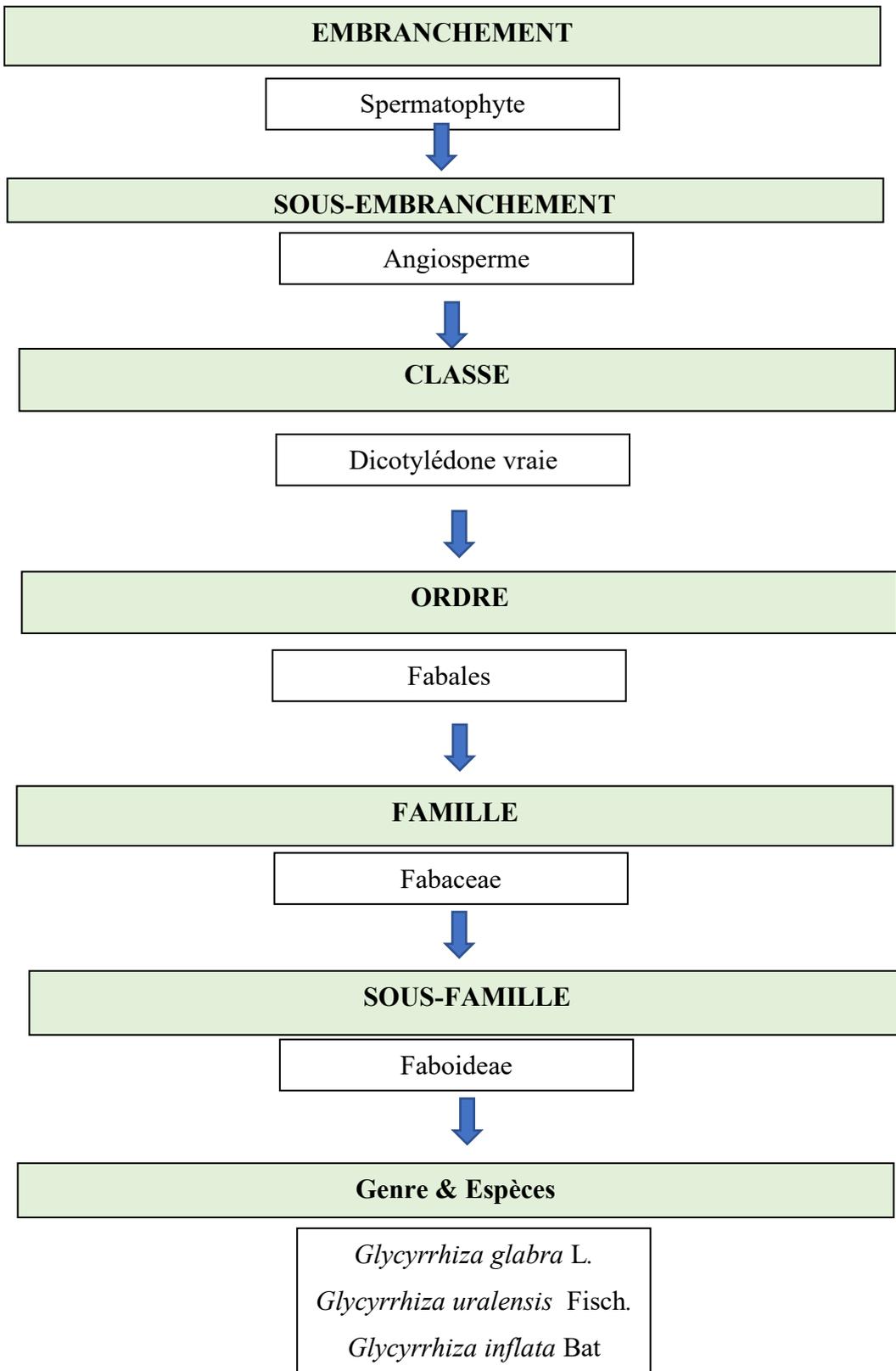
Plus traditionnellement, la racine de guimauve peut être aussi utilisée en décoction. Elle consiste à maintenir la drogue végétale avec de l'eau potable bouillante et à laisser refroidir 15 à 30 minutes. (71). Cette préparation peut être bue 1 à 3 fois par jour dans une tasse. (72)

Ainsi, grâce à sa composition riche en mucilage, la racine de guimauve permet de protéger et de régénérer la muqueuse gastrique. Les flavonoïdes composant la racine permettent de diminuer l'inflammation de la muqueuse de l'estomac et d'éviter son ulcération.

L'aloès et la guimauve sont deux plantes mucilagineuses qui sont utiles dans le reflux gastro-œsophagien et qui sont de plus en plus utilisées à l'officine, chez des patients désirant se tourner vers une médecine naturelle. Mais ce ne sont pas les seules, il existe une troisième plante qui est aussi intéressante dans les symptômes du RGO et qui est utilisé chez les patients, il s'agit de la réglisse.

### 3) REGLISSE

#### A. Classification



a) Caractéristiques des Fabaceae

Toutes les pièces de la corolle sont recouvertes du haut vers le bas.

Au niveau de l'appareil végétatif, les racines vont absorber l'azote du sol et sont en symbiose avec le rhizobium. Ce dernier est un champignon qui s'associe avec les racines de la réglisse donnant de l'azote puisé dans le sol et récupère les glucides que fabrique la plante.

Les feuilles sont au départ alternes, composées et imparipennées. Cependant, des modifications s'articulent autour de cette feuille classique. Chez certaines espèces, on peut retrouver des stipules qui se transforment en épines, la foliole terminale se transformant en vrille terminale, le nombre de folioles peut soit se réduire soit disparaître.

Les fleurs sont généralement groupées en grappes, avec des fleurs plus ou moins espacées. Elles sont pentamères, hermaphrodites et zygomorphes.

Le calice est réduit, scarieux, les sépales sont soudés. Il existe 5 petites dents témoignant des sépales d'origine et 2 lèvres caractéristiques.

Le périanthe est constitué d'un étendard qui recouvre les deux ailes et chacune des ailes recouvre la moitié de la carène.

L'androcée est composé de deux verticilles de cinq étamines. Ces étamines vont se souder par leur filet.

Le gynécée est constitué d'un seul carpelle fermé, généralement allongé avec un style et un stigmate. La placentation est pariétale.

## **B. Description et caractéristique de la réglisse**



*Figure 16 : La réglisse (73)*

C'est une plante vivace, qui peut atteindre jusqu'à un mètre de hauteur, stolonifère. Elle possède des feuilles alternes, entières, imparipennées qui peuvent être oblongues à lancéolées.

Les fleurs font un centimètre de long, de couleur bleuâtre ou violacée, en grappes en forme d'épis cylindriques sur des pédoncules axillaires.

Le calice est pubescent et muni de glandes, tubuleux, bossu à la base. Il possède deux lèvres à cinq dents lancéolées.

La gousse est plate, oblongue, bosselées et contient 2 à 4 graines en forme de lentille. Les étamines sont soudées par leur filet en deux faisceaux et le stigmate est oblique. (74,75)

### **C. Répartition géographique**

La réglisse est retrouvée dans les régions méditerranéennes dans le sud-ouest et dans le centre de l'Asie. Elle est cultivée en Afrique, en Inde et dans le sud de l'Europe.

### **D. Effet sur le RGO**

#### ***a) Drogue végétale***



*Figure 17: Photo de racines de réglisse (76)*

La drogue végétale utilisée est la racine ainsi que ses stolons séchés entiers ou coupés, nettoyée de son écorce (70,75) ou non, et qui contient 4% d'acide glycyrrhizique au minimum. La racine de réglisse est peu ramifiée possédant une écorce externe de couleur gris-brun et est striée longitudinalement. Au niveau interne, elle est constituée d'un suber mince, d'une écorce de couleur jaune, striée. Le stolon est cylindrique, avec une écorce externe gris-brun et possède à l'intérieur, une moelle centrale. (65) La racine de réglisse est caractérisée par sa légère odeur et un goût très sucré. (75)

Elle est définie comme se composant de racines et de rhizomes séchée de *Glycyrrhiza glabra* et/ou de *Glycyrrhiza uralensis* par l'OMS (75) et est inscrite dans la Pharmacopée Européenne comme des racines de stolons séchés, entiers ou coupés, mondés ou non de *Glycyrrhiza glabra* L. et/ou de *Glycyrrhiza inflata* Bat. et/ou de *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.

La Pharmacopée Européenne définit des critères afin de garantir l'innocuité et la pureté de la racine (35) :

<b>Contrôles</b>	<b>Normes</b>
<b>Perte à la dessiccation</b>	Au maximum 10% déterminé à l'étuve à 105°C pendant 2 h sur 1 gramme de racine de réglisse pulvérisée.
<b>Cendres totales</b>	Au maximum 6% pour la racine mondée Et au maximum 10% pour la racine non mondée
<b>Cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique</b>	Au maximum 0,5% pour la racine mondée Et au maximum 2% pour la racine non mondée
<b>Ochratoxine A</b>	Au maximum 20 µg/kg de racine de réglisse

*Figure 18 : Contrôle qualité de la racine de réglisse définie dans la Pharmacopée Européenne*

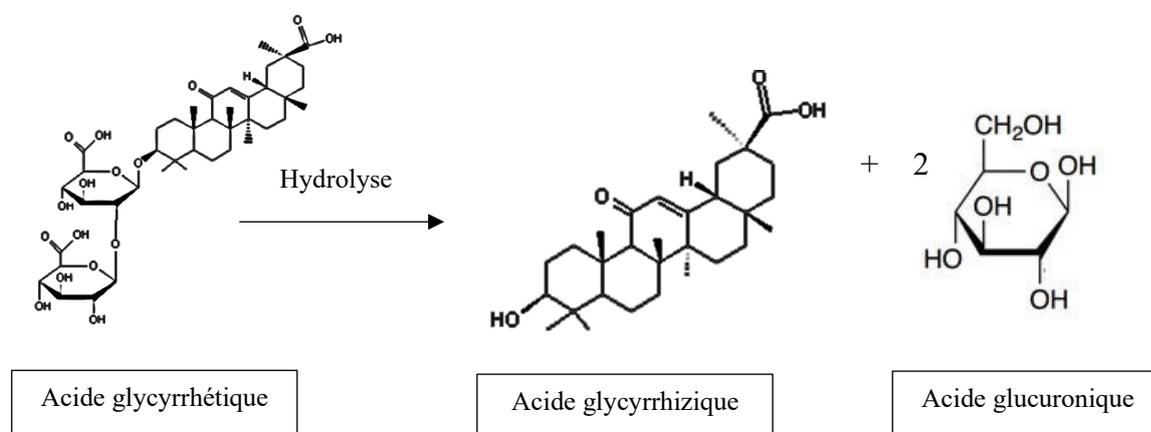
## b) Composition chimique

La racine de réglisse est constituée d'une part de métabolites primaires :

- Polysaccharides
  - **Glycyrrhizane** (10%)
  - Glucose
  - Acide D-glucuronique
- Amidon

Et d'autres part de métabolites secondaires :

- Saponosides triterpéniques :
  - **Acide glycyrrhizique** (au minimum 4%) (65)
  - **Acide glycyrrhétique** par hydrolyse de l'acide glycyrrhizique



*Figure 19 : Réaction d'hydrolyse de l'acide glycyrrhizique (77)*

- Flavonoïdes
  - Isoliquiritigénine
  - Isoquiritine
  - Liquiritigénine
  - Licochalcone
  - Glabrène
  - Glabiridine
  - Glabrol
  - Licoricidine
  - Prényllicoflavone
- Coumarines
  - Ombelliférone
  - Herniarine
  - Lico-coumarone

c) Propriétés pharmacologiques de la racine de réglisse utiles dans le reflux gastro-oesophagien

i. Mucoprotecteur

i.1. 1<sup>ère</sup> étude :

Une étude *in vivo* publiée en 2014 (78) évalue l'effet d'un extrait hydro-alcoolique (70% d'éthanol v/v) de racine de réglisse comparativement à celui de la cimétidine et à l'oméprazole dans le cas d'un ulcère chez des souris.

▪ Préparation :

Un ulcère va être induit grâce à un mélange d'acide chlorhydrique et d'éthanol, il va affaiblir les mécanismes de défenses de la muqueuse contre l'acidité. Les agents nécrotiques : l'éthanol et l'acide chlorhydrique vont créer des lésions sur la muqueuse et diminuer la sécrétion de mucus et de bicarbonate.

La sévérité de l'ulcère formée va être mis en évidence grâce à un **calcul d'index d'ulcère** qui va traduire l'efficacité de la substance contre la formation de lésions sur la muqueuse.

Les souris sont séparées en différents groupes dont :

- un groupe contrôle traité après leur exposition à une solution saline,
- un deuxième groupe traité avec 30 mg/kg d'oméprazole, et
- 4 autres groupes traités avec l'extrait hydro-alcoolique de racine de réglisse à des doses de 50, 100, 150 et 200 mg/kg.

▪ **Résultats** :

La muqueuse gastrique *ulcérée par l'éthanol et l'acide chlorhydrique* est récupérée chez la souris et témoigne que **l'oméprazole** est le plus efficace pour prévenir l'ulcère. Il possède un **index d'ulcère de 10,23**.

Cependant on retrouve quasiment le même résultat avec **l'extrait hydroalcoolique** à une dose de **150 mg/kg** et à **200 mg/kg** où l'**index** est de **10,09** et **10,33** respectivement comparée au **groupe contrôle** ayant un **index de 15,33**.

A plus faible dose telle qu'à 50 mg/kg, l'effet préventif est moins marqué puisque l'index est à 13,62.

Lorsque l'ulcère est provoqué par *un anti-inflammatoire non stéroïdien* tel que *l'indométacine*, la **cimétidine** permet de diminuer significativement les lésions de la muqueuse et possède un **index de 8,35** par rapport au **groupe contrôle** ayant un index de **18,54**.

L'extrait hydro-alcoolique a une dose de 200 mg/kg montre un léger effet sur la prévention de la formation de lésions alors qu'à la dose de 150 mg/kg, l'effet préventif est meilleur qu'à 200 mg/kg puisque l'index d'ulcère est de 15,01.

Lors d'un ulcère provoqué par un *stress induit* chez des souris privées de nourriture pendant 18h et hypothermiques, la prévention de la formation de lésions est plus efficace avec l'extrait hydro-alcoolique que la cimétidine : **l'index de l'extrait à 200 mg/kg est de 4.15 contre 18.33 avec la cimétidine dosée à 100 mg/kg et 32.28 pour le contrôle**. Cependant à faible dose d'extrait (50mg/kg), il a une action inférieure à l'anti-histaminique.

De plus, la diminution d'ulcère formé par l'extrait est dose-dépendante, puisqu'à 50mg/kg est à 26,50 et à 150 mg/kg, il est à 8.41.

▪ **Discussions** :

Dans cette étude, une déplétion de la muqueuse gastrique par le mélange éthanol/acide chlorhydrique est limité grâce à l'extrait hydro-alcoolique de la racine de réglisse. Ce mélange est connu pour diminuer la sécrétion de bicarbonate et de mucus.

De ce fait, il est suggéré que le mode d'action de l'extrait hydro-alcoolique de racine de réglisse reposerait sur l'augmentation de la sécrétion de mucus et de bicarbonate qui protègerait la muqueuse de l'action corrosive de l'éthanol et de l'acide chlorhydrique et cela de manière dose-dépendante.

L'indométacine diminue l'activité des cyclooxygénases 1 et 2 et donc la production de prostaglandines. Cependant l'extrait hydro-alcoolique permet de diminuer légèrement la formation de lésions gastriques, cela pourrait indiquer que l'effet gastro-protecteur proviendrait d'une augmentation de la synthèse de prostaglandines qui favorise les différents facteurs de défenses de la muqueuse.

De même, les conditions de stress induit, par une basse température et une absence d'alimentation, engendrent la formation d'espèces réactives de l'oxygène altérant la muqueuse gastrique, diminuent la synthèse de prostaglandines, et provoquent une augmentation de la sécrétion de suc gastrique acide. Or, l'extrait hydro-alcoolique s'y oppose en protégeant la muqueuse contre ses différents facteurs.

D'après toutes ces informations, il est possible que l'extrait hydro-alcoolique de la racine de réglisse protège la muqueuse gastrique grâce à une augmentation locale de la synthèse de prostaglandines qui va promouvoir la sécrétion de mucus et de bicarbonate.

### i.2. 2<sup>ème</sup> étude :

Une autre étude danoise datant de 1973 (79) veut montrer que la racine de réglisse dépourvue d'acide glycyrrhizique diminuerait la sécrétion d'acide gastrique et l'activité de l'histidine décarboxylase, molécule qui stimule la sécrétion d'acide chlorhydrique.

#### ▪ Préparation :

Pour réaliser cette étude *in vivo*, 3 groupes de 8 rats portent des fistules gastriques :

- Le groupe contrôle reçoit 10 mL de solution saline
- Le second groupe reçoit une solution de 200 mg/kg de racine de réglisse dépourvue d'acide glycyrrhizique suspendue dans une solution saline
- Le troisième groupe reçoit 200 mg/kg de racine de réglisse dépourvue d'acide glycyrrhizique deux fois par jour à 3 heures d'intervalle. Ensuite il subit une antrectomie.

La sécrétion basale d'acide est récupérée deux fois à une heure d'intervalle, et c'est ensuite que la solution de racine de réglisse dépourvue d'acide glycyrrhizique est administrée.

La sécrétion acide est déterminée par titration par une solution de NaOH et en utilisation la phénolphthaléine comme indicateur.

#### ▪ Résultats :

La **sécrétion d'acide** par le groupe contrôle de rats est de  $10 \text{ eqv H}^+ \times 10^{-5}/\text{h}$  alors qu'avec la solution déglycyrrhinée, la sécrétion de protons est de  $5 \text{ eqv H}^+ \times 10^{-5}/\text{h}$ . Il est donc observé une diminution significative de la sécrétion d'acide gastrique.

Chez le groupe contrôle qui est traité avec la solution saline, **l'activité de l'histidine décarboxylase** tend à augmenter significativement par rapport au groupe de rats qui n'a pas subi d'ablation de l'antre pylorique ( $18,4 \text{ pmoles CO}_2/\text{mg/h}$  par rapport au contrôle :  $5,2 \text{ pmoles CO}_2/\text{mg/h}$ ).

Le même effet est retrouvé lors de la **sécrétion de gastrine** ( $122 \text{ pg}$  équivalent en gastrine synthétique humaine contre une sécrétion contrôle de  $37 \text{ pg}$  équivalent en gastrine synthétique humaine)

En revanche, chez les rats ayant eu l'antrectomie et traités par la solution déglycyrrhinée de réglisse, il y a une diminution de l'activité de l'histidine décarboxylase (4,6 pmoles CO<sub>2</sub>/mg/h) et de la sécrétion de gastrine (27 pg équivalent en gastrine synthétique humaine).

▪ **Discussions :**

Cette ancienne étude montre que la racine de réglisse dépourvue d'acide glycyrrhizique permet de diminuer la sécrétion d'acide gastrique. Le mécanisme d'action exact n'est pas connu mais il peut être supposé que cette augmentation de l'activité de l'histidine décarboxylase chez les rats ayant leur antrum pylorique est due à une élévation du pH antral, qui pour garder un environnement acide physiologique va augmenter la sécrétion de protons grâce à la gastrine. De ce fait, dépourvue d'acide glycyrrhizique, la racine de réglisse peut protéger la muqueuse gastro-oesophagienne et limiter la formation d'ulcère.

### **i.3. 3<sup>ème</sup> étude :**

Une étude *in vivo* datant de 2015, plus récente, issue de la revue « *Planta Medica* » s'intéresse à un composé de la racine de réglisse : l'isoliquitigénine (80). Il suggère qu'il possède une absorption rapide au niveau gastro-intestinal (5 minutes) et que la distribution tissulaire préférentielle de l'isoliquitigénine se trouve dans l'estomac et permet *in vivo* d'avoir un effet gastroprotecteur.

#### ▪ **Préparation :**

Afin de montrer cet effet gastroprotecteur, les ulcères gastriques ont été induits chez 120 souris, par l'indométacine dont la muqueuse a été retirée. Ils sont divisés en 3 groupes :

- Un groupe contrôle traité par 0.5% de carboxyméthylcellulose
- Un deuxième groupe traité par l'isoliquitigénine (100 mg/kg)
- Et un troisième groupe est traité par de l'oméprazole (30mg/kg) pendant 3 jours respectivement.

La sécrétion de mucus gastrique est mise en évidence par le bleu d'Alcian.

#### ▪ **Résultats :**

Le groupe de souris traité par l'isoliquitigénine montre une inhibition de lésions gastriques de 74,51% par rapport au groupe contrôle n'ayant reçu que l'indométacine. Ainsi, l'étendue de la lésion gastrique est de 57,18 mm<sup>2</sup> chez le contrôle et de 14,63 mm<sup>2</sup> chez le groupe traité par l'isoliquitigénine.

De même, les souris traitées par l'oméprazole ont pu prévenir 64,67% l'apparition de lésions gastriques et la surface des lésions est de 20,21 mm<sup>2</sup>.

L'isoliquitigénine montre une meilleure efficacité sur la prévention d'apparition d'ulcère que l'oméprazole.

Également, le groupe de souris traité par l'isoliquitigénine augmente de 60,42% la sécrétion de mucus gastrique et celui traité par l'oméprazole augmente la sécrétion de 41,13%.

De cette étude, il est ressort que l'isoliquitigénine est un composé de la racine de réglisse qui va permettre d'augmenter la sécrétion de mucus gastrique, créant une barrière au niveau de la muqueuse gastrique.

## *ii. Anti-inflammatoire*

### *ii.1. 1<sup>ère</sup> étude :*

Physiologiquement, dans une muqueuse ulcérée, une inflammation se met en place par l'expression notamment des cyclooxygénases 1 (COX-1) et 2 (COX-2).

Dans l'étude précédente (80), les souris traitées par l'isoliquitigénine ont une ulcération de la muqueuse qui est diminuée grâce à une augmentation de la sécrétion de mucus. A cette propriété, se rajoute une action de la cyclooxygénase 2.

Son activité est étudiée par la technique du Western blot qui permet de mettre en évidence la présence de la COX-1 et de la COX-2.

L'activité COX-2 est augmentée modérément dans les muqueuses traitées par l'oméprazole et l'isoliquitigénine. Cela permet de montrer que la COX-2 participe à l'effet gastroprotecteur en s'activant et en augmentant son activité afin de compenser la diminution de l'activité de la COX-1 par l'anti-inflammatoire. Or, au niveau gastrique, la production par la cyclooxygénase 2 de prostaglandine E2 permet de stimuler la sécrétion de mucus et de bicarbonate. (80)

## ii.2. 2<sup>ème</sup> étude :

Une deuxième étude est réalisée. Elle étudie l'effet anti-inflammatoire de ***l'acide glycyrrhétinique***.

### ▪ Préparation :

Pour cela, une étude datant de 2016 *in vivo* est réalisée (81) chez les gerbilles de Mongolie. Ils sont séparés en 3 groupes :

- le premier représente le **groupe contrôle**, auquel on inocule *Helicobacter pylori* au niveau de muqueuse gastrique,
- le deuxième possède une **muqueuse envahie par la bactérie** et est traité par un **complexe antibiotique** (*clarithromycine, amoxicilline*) / **un inhibiteur de protons** (*ésoméprazole*)
- le troisième groupe a une **muqueuse également envahie par la bactérie** et il est traité par **l'acide glycyrrhétinique**.

L'étude histologique de la muqueuse gastrique est réalisée grâce à la coloration à l'hématoxyline et à l'éosine qui détecte les changements au niveau de l'épithélium et les cellules impliquées dans l'inflammation dont les neutrophiles et les lymphocytes infiltrant le chorion de la muqueuse. Les résultats concernant l'inflammation sont exprimés sous forme de points :

- 0 traduit une muqueuse normale,
- 1 : un des phénomènes cités se montre léger,
- 2 : modéré et
- 3 : marqué.

▪ **Résultats** :

Le groupe de gerbilles infecté par *H.pylori* a une **infiltration de neutrophiles** et de **monocytes** en moyenne de 1,6 et 1,3 points respectivement, l'infiltration est donc légère

En revanche, les muqueuses traitées par l'acide glycyrrhétinique voient leur infiltration diminuée, en moyenne l'entrée de neutrophiles et de monocytes atteignent respectivement 0,9 et 0,8 points ce qui est équivalent à l'effet des antibiotiques : les neutrophiles infiltrent de 0,9 point la muqueuse et les monocytes de 0,7 point.

La réaction inflammatoire mettant en jeu ces éléments cellulaires est donc diminuée avec ces deux composés.

De plus, l'**expression de la COX-2** et de l'**interleukine 1** a été augmentée de 14,4 et 37,5 fois chez les gerbilles contrôle alors que ceux traités par l'acide glycyrrhétinique, est réduite à 6,9 et 22,6 fois respectivement.

Ainsi, l'acide glycyrrhétinique diminue le processus inflammatoire de la gastrite grâce à une régulation négative de cette voie. Il permet de protéger la muqueuse gastrique, de moduler son environnement et diminue le risque d'atrophie de la muqueuse.

Outre son effet anti-inflammatoire permettant de limiter les lésions de la muqueuse, il peut également protéger l'organisme des radicaux par son action anti-oxydante.

***iii. Anti-oxydante***

Les antioxydants sont des molécules permettant de protéger les cellules du stress oxydatif. L'organisme génère des espèces réactives de l'oxygène de manière physiologique qui sont soit d'origine exogène soit d'origine endogène. Cependant, leur concentration peuvent augmenter en période de stress, provoquant un déséquilibre entre les composés oxydants et les systèmes de neutralisation aboutissant à un dommage des structures cellulaires.

Ces espèces dérivées de l'oxygène peuvent provoquer une peroxydation des lipides, qui vont notamment altérer la fonctionnalité des membranes cellulaires et provoquer des pathologies (cardiaques, neurologiques...).

D'autre part, l'activité anti-oxydante permet de diminuer les dommages cellulaires causés par les espèces réactives de l'oxygène qui aboutissent à un adénocarcinome.

### **iii.1. 1<sup>ère</sup> étude :**

Une étude datant de 2012 (82) isole 3 molécules de la racine de réglisse et étudie leur activité anti-oxydantes.

Les 3 molécules sont des dérivés des prénylflavonoïdes : le déhydriglyaspérine C (DGC), le déhydriglyaspérine D (DGD) et l'isoangustone A (IsoA).

#### ▪ **Préparation :**

Plusieurs expérimentations *in vitro* sont réalisées :

- **L'effet préventif** de ces 3 molécules est évalué par la quantité intracellulaire d'espèces réactives de l'oxygène formés. Pour cela, des cellules hépatocytaires humaine cancéreuse sont stimulés par chacune des 3 molécules pendant 24 heures. Ces cellules stimulées sont incubées avec 50  $\mu\text{M}$  de diacétate de dichlorofluorésceine pendant 30 minutes puis ils sont incubés dans 500  $\mu\text{M}$  de peroxyde d'hydrogène dilué dans une solution saline tamponnée au phosphate. La fluorescence de cette solution est mesurée.
- **L'inhibition des espèces réactives de l'oxygène** est étudiée grâce à la décoloration de l'acide 2,2'-azino-bis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique) ou l'ABTS. Il va permettre d'évaluer la capacité anti-oxydante des 3 molécules. La forme cationique de l'ABTS<sup>+</sup> va être utilisée car par addition de persulfate de potassium, l'ABTS<sup>+</sup> est de couleur bleue. Lorsqu'il réagit avec des anti-oxydants, il devient incolore. Ce changement peut être observé par spectrophotométrie. Les résultats obtenus vont être comparés par rapport au Trolox (anti-oxydant hydrophile provenant de la vitamine E usuellement utilisé) et à la vitamine E (qui est une vitamine lipophile).

- Le **piégeage de radicaux libres** : l'oxygène singulet va être mis en présence de p-nitrosodiméthylaniline qui va jouer le rôle de piègeur sélectif. Cette capture va provoquer un blanchiment de la p-nitrosodiméthylaniline (grâce à son noyau imidazolé) détectable par la spectrophotométrie (à 440 nm).

De ce fait, un mélange avec 3µg de rose de bengal (colorant réagissant à la lumière), 5mM d'imidazole et 4 µM de p- nitrosodiméthylaniline va être mis dans une cuve de plexiglass et il ensuite analysé par une lampe à halogène. L'acide ascorbique est utilisé comme un contrôle positif.

- La **peroxydation des lipides** : des foies de rats ont été prélevés et ils sont homogénéisés dans une solution tampon de phosphates salins à 4°C. L'homogénat est ensuite centrifugé et le surnageant est récupéré pour étudier *in vitro* la peroxydation des lipides. Elle est provoquée par du chlorure de fer.

De même, le rein d'un rat va être homogénéisé avec une solution tampon de Tris-HCl. Cet homogénat va être centrifugé, le surnageant est récupéré et il est incubé avec respectivement, de l'acide ascorbique et du sulfate de fer.

Le rein et le foie sont étudiés car les réactions de détoxifications sont plus importantes dans ces 2 organes.

- **Résultats** :

Ils ont montré également leur **effet préventif sur les dommages cellulaires causés par les espèces oxydatives** : ils peuvent de manière dose-dépendante diminuer leurs formations comme le montre le test avec le peroxyde d'hydrogène qui au niveau intracellulaire, augmente de six fois le taux d'espèces réactives de l'oxygène dans les cellules hépatocytaires.

En la présence de DGC, DGD et d'IsoA, diminuent de 84,6%, 52,9% et 52,8% respectivement leurs productions.

Au niveau de **l'inhibition des espèces réactives de l'oxygène**, Le DGC va piéger 123%, le DGD et l'IsoA inhibe tous les deux 93% respectivement les radicaux ABTS<sup>+</sup>. Ils ont un effet supérieur à l'alpha-tocophérol et au trolox qui inhibent respectivement 81 et 84% les espèces oxydatives.

Également, ces 3 composés vont pouvoir **piéger les radicaux libres**, notamment celui de l'oxygène singulet. A une dose de 100 microlitres, le DGC et le DGD vont piéger 34,5% et 7,9% le radical libre respectivement. Cependant l'Iso A ne montre pas un effet significatif.

Ils vont s'opposer à la **peroxydation des lipides** : Les 3 composés montrent une inhibition de ce mécanisme de manière dose-dépendante. Au niveau du rein, le niveau de substances réagissant avec l'acide thio-barbiturique (marqueur de l'oxydation des lipides) est de 34,6% avec le DGC, 32,7% avec le DGD et 39,3% avec l'IsoA.

Ces 3 composés ne semblent pas avoir d'effet cytotoxique, même à hautes doses.

▪ **Discussions** :

Cette étude montre que le déhydryglyaspérine, le déhydryglyaspérine et l'isoangustone A possèdent une activité anti-oxydante significative.

Ils peuvent prévenir de la mort cellulaire induit par le peroxyde d'hydrogène et diminuer la formation d'espèces réactives de l'oxygène. Le degré peroxydation des lipides peut être utilisé comme biomarqueur de composés à prévenir une détérioration oxydative des lipides. Les 3 composés permettent de diminuer ce phénomène.

De plus, si l'on compare l'effet anti-oxydant, parmi ces 3 composés isolés de la racine de réglisse, c'est la DGC qui possèdent la plus puissante activité anti-oxydante.

Cela peut ainsi suggérer qu'ils peuvent avoir un effet protecteur contre le développement de lésions cellulaires.

Cependant, le mécanisme anti-oxydant précis de ces 3 molécules ne sont encore élucidé et il faudrait réaliser des tests *in vivo* pour confirmer leurs efficacités et leurs biodisponibilités dans l'organisme afin de déterminer de manière plus précise leurs utilités en clinique.

**iii.2. 2<sup>ème</sup> étude :**

De même, d'autres constituants de la racine de réglisse : les licochalcones, sont étudiés.

Une étude datant de 1997 (83) s'intéresse à leur pouvoir d'inhibition de la production d'anions superoxydes et de la peroxydation lipidique induite par le chlorure de fer, et au piégeage des radicaux libres de la 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle.

▪ **Préparation** :

3 expérimentations *in vitro* sont réalisées :

- La **peroxydation des lipides** dans les microsomes est étudiée grâce aux foies du rats. Ils sont incubés à 37°C dans 1 mL d'une solution composée de Tris-Hcl, d'ADP et de nitrate de fer. La peroxydation débute par ajout de 0.1 nM de NADPH et elle est stoppée 5 minutes après avec 2mL d'un mélange de 15 % d'acide trichloroacétique, de 0.375% d'acide thiobarbiturique et 0.25 N d'acide chlorhydrique et de 2% de BHT.

La solution est ensuite chauffée pendant 15 minutes. Après refroidissement, les flocculants formés sont éliminés par centrifugation. Le surnageant est récupéré et la présence du malondialdéhyde du surnageant formé est calculé grâce à son absorbance à 535 nm.

Le malondialdéhyde est un biomarqueur du stress oxydatif et il est issu de l'oxydation des lipides.

- **Le piégeage des radicaux de la 2,2-diphényl-p-picrylhydrazyle** (ou DPPH) : la réaction consiste en un mélange d'1 mL de 100 mM d'une solution tampon d'acétate, d'1 mL d'éthanol et 2.5 mM de solution éthanolique de DPPH. La solution est laissée 20 minutes à température ambiante et la présence de DPPH restante est évaluée par colorimétrie à 517 nm. L'activité anti-oxydante (le piégeage des radicaux) est exprimée en pourcentage.

- **L'inhibition de la formation de l'anion superoxyde par la xanthine oxydase.** L'anion superoxyde est formé par diverses enzymes dont la xanthine oxydase. Cette expérimentation évalue la capacité des licochalcone à capter un radical libre : l'anion superoxyde qui est formé *in vitro* par la xanthine oxydase.

Cette inhibition est étudiée grâce à une réaction du mélange de 40 mM de solution tampon de carbonate, de 0.1 nM d'EDTA, de 50 µg de protéine/ml de sérum albumine bovin, 25 mM de nitrobleu tétrazolium (qui est de couleur jaune en solution) et  $3.3 \times 10^{-3}$  unités de xanthine oxydase.

Le mélange est incubé pendant 20 minutes à 25°C et la réaction est stoppée avec l'addition de 0.1 mL de 6mM de chlorure de cuivre.

L'inhibition de la formation de l'anion superoxyde par la xanthine oxydase est estimée grâce à l'absorbance du Formazan produit à 560 nm. Ce dernier, en présence de l'anion superoxyde, prend une couleur bleue. Ainsi, si les licochalcones sont capables de capter le radical libre, cela empêche la formation du bleu de Formazan.

▪ **Résultats** :

3 µg/mL de licochalcone B et D respectivement inhibent environ 98% la **peroxydation lipidique induite par le chlorure de fer dans les microsomes** du rat.

De même, 10 µg/mL de licochalcone B et D piègent respectivement 90% et 92% des **radicaux de la 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle**.

Également, 30 µg/mL de licochalcone B et D inhibent la **formation d'anion superoxyde** de 82% et 98% respectivement.

Alors que dans son activité inhibitrice de la peroxydation lipidique et le piégeage des radicaux libres, les deux licochalcones ont une activité quasi-équivalente, dans ce dernier cas, la licochalcone D a une activité inhibitrice supérieure à la licochalcone B.

Ainsi, les licochalcones B et D ont une activité anti-oxydante significative.

▪ **Discussions** :

Cette étude montre que les licochalcones, provenant de la racine de réglisse, possèdent une activité anti-oxydante et qu'elles sont capables de capter les radicaux libres et d'éviter la peroxydation des lipides.

Cependant, le mécanisme d'action n'est toujours pas été élucidé et cette étude ancienne n'a pas été encore confirmée par une étude plus récente utilisant des outils modernes qui seraient plus précis.

Des composés constituant la racine de réglisse possèdent un effet anti-oxydant, permettant de protéger l'organisme de lésions pouvant aboutir à des situations pathologiques, mais ce n'est pas sa seule propriété, elle contient également d'autre(s) composé(s) pouvant lutter contre la formation d'un ulcère provoqué par une bactérie.

#### *iv. Anti-ulcéreuse*

Afin d'étudier l'activité de la racine de réglisse sur *Helicobacter pylori* qui est une bactérie infectant la muqueuse gastrique responsable d'ulcères gastro-duodénaux et de gastrites, des études sont réalisées.

##### *iv.1. 1<sup>ère</sup> étude :*

###### ▪ *Préparation :*

Pour évaluer l'effet de la racine de réglisse, sur *Helicobacter pylori*, une étude *in situ* datant de 2009 (84) est réalisée.

La racine est extraite avec de l'eau à 8°C pendant 20 heures pour former l'extrait **aqueux**.

L'étude de l'effet des **polysaccharides** est réalisée en les isolant grâce à de l'**éthanol** et par chromatographie : ils vont constituer l'extrait éthanolique.

Plusieurs expériences sont réalisées afin d'observer leurs effets sur l'adhésion de la bactérie ;

- Des muqueuses sont prélevées chez des personnes qui ne présentent ni de lésions et qui ne possèdent ni la bactérie au niveau de la muqueuse gastrique. Elle constitue le **contrôle négatif**.
- D'autres muqueuses gastriques ont été incubées avec *Helicobacter pylori*. La bactérie est associée à une molécule fluorescente : cela constitue le **contrôle positif**.
- Les muqueuses prélevées subissent pendant 2 heures, un pré-traitement par l'*Helicobacter pylori* puis elles sont traitées par respectivement l'extrait aqueux, l'extrait éthanolique et par l'amoxiciline qui est un antibiotique utilisé pour lutter contre la bactérie

Également, sur des disques d'agar-agar, une culture d'helicobacter est réalisée à 37°C dans des conditions microaérophiles. Ensuite des disques imprégnés d'extrait éthanolique permettent d'observer son effet sur l'inhibition de l'adhésion de la bactérie.

▪ **Résultats** :

Le **groupe contrôle** n'ayant subi aucun traitement met en évidence **100%** d'adhésion d'*Helicobacter pylori* sur la muqueuse, le **groupe traité par l'extrait aqueux de racine de réglisse** présente **60%** d'adhésion de la muqueuse et le **groupe traité par l'amoxicilline**, possèdent une adhésion de **80%**.

**L'extrait éthanolique** est mis en contact avec la bactérie et montre une diminution de **30 à 40 %** de l'adhésion de la bactérie. En revanche lorsque l'extrait éthanolique est **mis en contact avec la muqueuse** subissant la présence d'hélicobacter, il n'y a pas d'inhibition de l'adhésion de la bactérie.

▪ **Discussions** :

Ainsi, il apparaît que l'extrait aqueux agit selon un mode qui n'est pas cytotoxique mais qui va diminuer significativement l'adhésion de la bactérie ulcérogène sur la muqueuse et montre une efficacité supérieure à l'antibiotique. Cependant l'extrait éthanolique a une action modérée sur la prévention de l'ulcère.

Il est donc suggéré que le pouvoir anti-adhésif des polysaccharides provient de leur interaction avec la surface membranaire externe d'hélicobacter et non pas avec les sites de liaisons de la muqueuse.

Cette première étude permet de montrer que la racine de réglisse possède une activité anti-ulcéreuse. Le mécanisme d'action précis n'est pas élucidé mais il apparaît qu'il doit exister une ou plusieurs molécules faisant partie notamment de l'extrait aqueux qui permettrait de diminuer significativement l'adhésion d'*Helicobacter pylori* à la muqueuse gastrique.

#### iv.2. 2<sup>ème</sup> étude :

Dans cette seconde étude *in vivo* datant de 2016 (81), un composé majeur de la racine de réglisse est isolé : l'**acide glycyrrhétinique**. Cette étude veut montrer que ce composé est capable de limiter les lésions de la muqueuse gastrique provoqués par *Helicobacter pylori*.

##### ▪ Préparation :

Chez 30 gerbilles de Mongolie colonisées volontairement par *Helicobacter pylori* :

- le groupe **contrôle** de 10 gerbilles n'est **pas traité** contre la **bactérie**,
- un **deuxième groupe** de 10 gerbilles se voit inoculer deux antibiotiques et un inhibiteur de protons respectivement : la **clarithromycine**, l'**amoxicilline** et l'**esoméprazole**
- un **troisième groupe** de 10 gerbilles est traité par l'**acide glycyrrhétinique**.

Plusieurs paramètres sont étudiés :

- leur pH est relevé grâce à du papier pH
- une étude histologique est réalisée afin d'évaluer les signes éventuels de lésions ou transformation de la muqueuse. Pour cela, la muqueuse gastrique est prélevée. Elle va ensuite subir une coloration d'hématéine et d'éosine afin de détecter une transformation de la muqueuse, des signes de son inflammation ou la formation d'un ulcère. Ce dernier est évalué grâce au système de Sydney qui est une échelle à 4 points :
  - 0 : la muqueuse est normale
  - 1 : une légère ulcération est observée
  - 2 : un ulcère modéré
  - 3 : ulcère marqué avec une atrophie sévère de la muqueuse

▪ **Résultats** :

Le groupe **contrôle** voit son pH gastrique augmenté à 3,2 au lieu d'un **pH** physiologique de 1,2.

Le **groupe traité par le complexe antibiotique-inhibiteur de protons** a un **pH** de 2,1 alors l'acide glycyrrhétinique a un **pH** de 2,6. Ces deux composés ont un effet similaire : ils s'opposent à l'augmentation du pH par la bactérie.

De plus, au niveau **histologique**, les gerbilles non traités ont des signes d'érosions, d'hyperplasies de la muqueuse et une augmentation excessive et anormale de l'afflux de mucus au niveau de l'estomac.

L'acide glycyrrhétinique limite **l'hyperplasie du corps de l'estomac**, en moyenne 0,7 point contre 1,5 points chez les gerbilles non traité et 0,6 point avec l'antibiotique.

La **formation d'ulcère** est aussi réduite, la moyenne avec l'acide glycyrrhétinique est de 0,9 point, avec l'antibiotique, elle est de 0,8 point alors que sans traitement, la moyenne est de 1,8 points.

▪ **Discussions** :

Dans une muqueuse colonisée par *Helicobacter pylori*, **l'acide glycyrrhétinique** permet de diminuer le pH gastrique, de limiter les signes d'une inflammation de la muqueuse : l'hyperplasie et l'ulcération notamment.

L'acide glycyrrhétinique permet d'obtenir des résultats similaires à ceux des antibiotiques sans leurs effets indésirables principaux tels que la confusion, l'hypergastrinémie aboutissant à une atrophie de la muqueuse et les candidoses contrairement aux antibiotiques utilisés usuellement pour lutter contre *Helicobacter pylori*

Ainsi, en plus de son pouvoir anti-inflammatoire, l'acide glycyrrhétinique possède une activité anti-ulcéreuse.

### **E. Effets indésirables (75)**

Aucun effet indésirable n'a été rapporté d'après l'organisation mondial de la Santé aux doses recommandées.

### **F. Contre-indications (29,75)**

La racine de réglisse ne doit pas être utilisé au-delà de 6 semaines sans un avis médical et la dose maximale est de 50 grammes par jour car elle peut provoquer un pseudo-aldostéronisme avec pour symptômes une rétention sodée, une déplétion potassique, un œdème, un gain de poids, de l'hypertension. Dans de rares cas, elle peut provoquer une myopathie ou une myoglobinurie.

Ainsi, la racine de réglisse est contre-indiquée chez : les patients hypertendus, les insuffisants rénaux chroniques, les patients cirrhotiques ou possédant un ictère cholestatique.

Il est déconseillé de prendre des corticoïdes, les diurétiques thiazidiques ou de l'anse, un digitalique, la spironolactone ou en général un hypokaliémiant en association avec la racine de réglisse car ils augmentent la perte de potassium et diminuent l'excrétion du sodium et de l'eau. De plus, ils peuvent diminuer l'efficacité des médicaments anti-hypertenseurs.

Ainsi, leur association avec la réglisse est déconseillée.

Il existe peu d'études permettant de s'assurer de l'innocuité de la racine chez la femme enceinte et allaitante, ainsi que chez l'enfant, il est donc déconseillé de l'utiliser.

## **G. Utilisation thérapeutique (75)**

### ***a) Etude/essai clinique***

Il n'y a pas d'études cliniques concernant son utilisation médicinale, qui permettrait d'affirmer l'efficacité de la racine de réglisse sur le reflux gastro-œsophagien.

Son utilisation est basée sur un usage traditionnel au cours des années : cela a permis de montrer sa sécurité d'utilisation sur le reflux.

Dans sa monographie EMA, la racine de réglisse est décrite comme étant utilisée traditionnellement pour soulager les symptômes digestifs dont la sensation de brûlures et la dyspepsie.

### ***b) Utilisation à l'officine***

En fonction des monographies, le dosage peut varier.

La monographie de l'EMA, préconise d'utiliser 1,5 à 2 grammes de racine de réglisse, 2 à 4 fois par jour soit en **infusion** soit en **décoction**.

La dose usuellement conseillée par l'**Organisation Mondiale de la Santé** est de 5 à 15 grammes de racine de réglisse brute, ce qui correspondrait à 200 à 800 milligrammes respectivement de glycyrrhizine. D'ailleurs cette fourchette correspond aux recommandations de l'agence européenne des médicaments, qui préconise d'utiliser 1,5 à 2 grammes de racines de réglisse broyées dans 150 mL d'eau soit en **infusion**, c'est-à-dire que la drogue végétale est versée dans d'eau potable bouillante et est laissée refroidir pendant 5 à 15 minutes soit en **décoction**, consistant au maintien de la racine de réglisse avec de l'eau potable jusqu'à l'ébullition pendant une durée allant de 15 à 30 minutes, à boire 2 à 4 fois par jour. (71,85)

Ainsi, traditionnellement, la racine de réglisse était utilisée comme un expectorant et un émoulliant. Mais, sa composition en acide glycyrrhétinique, saponoside triterpénique, lui confère une activité anti-inflammatoire, lui permettant de lutter contre l'inflammation d'une muqueuse ulcérée, il capte les radicaux libres, il empêche l'adhésion d'*Helicobacter pylori* à la paroi de l'estomac.

Cependant, même sans acide glycyrrhétinique, la racine de réglisse va stimuler la sécrétion de mucus et diminue la formation d'acide chlorhydrique.

Enfin, de par sa composition en flavonoïdes, notamment d'isoliquitigénine, possédant des effets anti-ulcéreux, la racine de réglisse peut être utilisée dans les ulcères gastriques.

## **V. LES PLANTES DANS LE REFLUX GASTRO- ŒSOPHAGIEN**

Aujourd'hui, les médicaments les plus prescrits dans le RGO sont les inhibiteurs de la pompe à protons. Or l'utilisation à long terme de médicaments sont nocifs pour la santé du patient. Les plantes comme l'aloès, la guimauve, et la réglisse, peuvent être conseillées seules dans le cadre d'un reflux léger ou en association avec les traitements médicamenteux dans le cadre d'un reflux modéré ou sévère.

Parmi les 3 plantes sélectionnées dans cette thèse, chacune possède ses particularités utiles dans le RGO :

- Le gel d'aloè possède différentes propriétés permettant d'être utilisé dans le reflux gastro-oesophagien : il est anti-inflammatoire, cytoprotecteur, stimulant de la sécrétion de mucus protégeant la muqueuse gastrique.
- Grâce à sa richesse en mucilage, la racine de guimauve permet d'exercer une action mucoprotectrice au niveau de l'oesophage et de l'estomac limitant l'inflammation et les lésions aboutissant à un ulcère.
- Du fait de sa composition, et notamment en acide glycyrrhizique, la racine de réglisse agit sur le reflux gastro-oesophagien, ainsi que ses complications telles que l'ulcère. Elle repose sur son activité anti-inflammatoire, anti-oxydante et une action favorable pour la protection de la muqueuse gastrique.

Bien que les plantes soient vues par les patients comme étant naturelles, elles seraient considérées comme étant plus sûres et avec aucun effet indésirable. Pour certaines plantes comme l'aloès et la guimauve, il est vrai qu'il n'y a pas d'effets secondaires.

En revanche, pour la réglisse, elle possède bien des effets indésirables, notamment cardiaques, et ne peut pas être utilisée sur le long terme. Ainsi, pour veiller à la bonne utilisation des plantes, des professionnels de santé, comme le pharmacien, garantissent la sécurité du conseil et de la prescription de la phytothérapie en officine.

Aujourd'hui, alors que la défiance vis-à-vis des médicaments augmente dans la population française, la phytothérapie peut constituer « un remède » de première intention pour un patient récalcitrant aux médicaments, ou comme une alternative chez le pharmacien devant conseiller un patient et ne pouvant pas délivrer de traitements sans ordonnance. Par ailleurs, ce dernier possédant les connaissances médicales et phytothérapeutiques peut traiter le patient en toute sécurité.

## **VI. BIBLIOGRAPHIE**

1. European Scientific Cooperative on Phytotherapy [Internet]. ESCOP. [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: <http://escop.com/about-escop/>
2. Les plantes médicinales et l'herboristerie : à la croisée de savoirs ancestraux et d'enjeux d'avenir [Internet]. [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.senat.fr/rap/r17-727/r17-7273.html>
3. Etat des lieux du marché des traitements naturels [Internet]. Ipsos. [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ipsos.com/fr-fr/etat-des-lieux-du-marche-des-traitements-naturels>
4. Bretagne J-F, Richard-Molard B, Honnorat C, Caekaert A, Barthélemy P. Le reflux gastro-œsophagien dans la population générale française. *La presse médicale*. 1 mars 2008;35(1-C1):23-31.
5. Cotinat M, Joyeux H. *Soignez le reflux naturellement*. Vergeze (Gard): Ed. Thierry Souccar; 2014. 312 p.
6. Ducrotté P, Chaput U. Physiopathologie du reflux gastro-œsophagien. *EMC - Hépatogastroenterologie*. 1 oct 2005;2(4):362-9.
7. Prades J-M, Asanau A. Anatomie et physiologie de l'œsophage. *EMC - Oto-rhinolaryngologie*. janv 2011;6(3):1-14.
8. Pei Z, Yang L, Peek RM, Jr Levine SM, Pride DT, Blaser MJ. Bacterial biota in reflux esophagitis and Barrett's esophagus. *World J Gastroenterol*. 14 déc 2005;11(46):7277-83.
9. Haruma K, Kinoshita Y, Sakamoto S, Sanada K, Hiroi S, Miwa H. Lifestyle Factors and Efficacy of Lifestyle Interventions in Gastroesophageal Reflux Disease Patients with Functional Dyspepsia: Primary Care Perspectives from the LEGEND Study. *Intern Med*. 2015;54(7):695-701.
10. Farré R, De Vos R, Geboes K, Verbecke K, Berghe PV, Depoortere I, et al. Critical role of stress in increased oesophageal mucosa permeability and dilated intercellular spaces. *Gut*. sept 2007;56(9):1191-7.

11. Castell DO, Murray JA, Tutuian R, Orlando RC, Arnold R. Review article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease – oesophageal manifestations. *AP&T*. 2004;20(s9):14-25.
12. Nandurkar S, Locke GR, Fett S, Zinsmeister AR, Cameron AJ, Talley NJ. Relationship between body mass index, diet, exercise and gastro-oesophageal reflux symptoms in a community. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2004;20(5):497-505.
13. SNFGE. Reflux gastro-œsophagien et douleurs thoraciques pseudo-angineuses : apport de la pHmétrie œsophagienne des 24 heures [Internet]. JFHOD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/reflux-gastro-oesophagien-et-douleurs-thora>
14. Zhang C, Yamada N, Wu Y-L, Wen M, Matsuhisa T, Matsukura N. Helicobacter pylori infection, glandular atrophy and intestinal metaplasia in superficial gastritis, gastric erosion, erosive gastritis, gastric ulcer and early gastric cancer. *WJC*. 14 févr 2005;11(6):791-6.
15. CISMeF. Helicobacter pylori [Internet]. Helicobacter pylori. [cité 17 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.chu-rouen.fr/page/helicobacter-pylori>
16. Groupe d'Études Français des Helicobacter. Informations sur Helicobacter pylori [Internet]. Helicobacter. [cité 17 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.helicobacter.fr/informations-sur-helicobacter-pylori/>
17. Bommelaer G, Stef A. Ulcère gastroduodéal: avant et après Helicobacter pylori. /data/revues/03998320/v33i8-9/S0399832009002449/ [Internet]. 21 sept 2009 [cité 17 juin 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/226454>
18. Coilly A. La Fibroscopie oeso-gastro-duodénale [Internet]. Centre Hépatobiliaire Paul Brousse. 2014 [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.centre-hepatobiliaire.org/soin-traitement/examens/fibroscopie-oeso-gastro-duodenale.html>
19. Olivier F, Brossard E. Apport de la pH-impédancemétrie au diagnostic du reflux gastro-œsophagien et de la dysphagie. *Rev Med Suisse*. 1 oct 2008;4:2103-6.

20. Lartigue S. manométrie oesophagienne - Gastro-Entérologues - Saint Augustin [Internet]. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.hepato-gastroenterologues-nantes.fr/explorations-examens/exploration-fonctionnelle/manometrie-oesophagienne>
21. Ness-Jensen E, Hveem K, El-Serag H, Lagergren J. Lifestyle intervention in gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* févr 2016;14(2):175-182.e3.
22. Morozov S, Isakov V, Konovalova M. Fiber-enriched diet helps to control symptoms and improves esophageal motility in patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease. *WJG.* 7 juin 2018;24(21):2291-9.
23. Rambaud J, Cadiot G. Le reflux gastro-oesophagien: questions d'actualité. Paris: John Libbey Eurotext; 1998. 188 p.
24. Enzyme digestive [Internet]. Futura Santé. [cité 3 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-enzyme-digestive-8928/>
25. Leiman DA, Riff BP, Morgan S, Metz DC, Falk GW, French B, et al. Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus.* 1 mai 2017;30(5):1-9.
26. Physiology Plus. Regulation of gastric acid secretion [Internet]. Physiology Plus. 2015 [cité 24 mars 2019]. Disponible sur: <http://physiologyplus.com/regulation-of-gastric-acid-secretion/>
27. Anti-histaminiques H2 [Internet]. Pharmacomédicale. [cité 3 nov 2018]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-histaminiques-h2>
28. Ueberschaer H, Allescher H-D. [Proton pump inhibitor - side effects and complications of long-term proton pump inhibitor administration]. *Z Gastroenterol.* janv 2017;55(1):63-74.
29. Bruneton J, Poupon E. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 5<sup>e</sup> éd. Paris: Tec & Doc; 2016. 1487 p.
30. Asphodelaceae / Asphodélacées [Internet]. auJardin.info. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.aujardin.info/plantes/famille-asphodelaceae.php>

31. Aloe vera - Aloès véritable [Internet]. quelleestcetteplante. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.quelleestcetteplante.fr/especes.php?genre=Aloe&variete=vera>
32. WHO. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants - Volume 1: Aloe Vera Gel [Internet]. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js2200e/6.html>
33. Aloe Vera entre mythes, marketing et réalité : “healthy food”, plante médicinale ou latex génotoxique ? – Quoi dans mon assiette [Internet]. [cité 28 févr 2019]. Disponible sur: <https://quoidansmonassiette.fr/aloe-vera-entre-mythes-realite-healthy-food-plante-medicinale-genotoxique/>
34. CISMef. CISMef [Internet]. [cité 19 août 2019]. Disponible sur: <http://www.chu-rouen.fr/page/cismef-type-ressource/monographie-pharmacie>
35. Pharmacopée Européenne. Vol. 1. Strasbourg: Conseil de l'europe; 01/17.
36. Sharrif Moghaddasi M SKV. Aloe vera their chemicals composition and applications [Internet]. BioMedSciDirect Publications. 2011 [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: [https://www.biomedscidirect.com/163/aloe\\_vera\\_their\\_chemicals\\_composition\\_and\\_applications/articlescategories](https://www.biomedscidirect.com/163/aloe_vera_their_chemicals_composition_and_applications/articlescategories)
37. Hamman JH. Composition and applications of Aloe vera leaf gel. *Molecules*. 8 août 2008;13(8):1599-616.
38. Composition de l'Aloès [Internet]. AloeInfo. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.aloeinfo.info/aloe03compo.html>
39. Ebadi MS. Pharmacodynamic basis of herbal medicine. Boca Raton, Fla: CRC Press; 2002. 726 p.
40. Werawatganon D, Rakananurak N, Sallapant S, Prueksapanich P, Somanawat K, Klaikeaw N, et al. Aloe vera attenuated gastric injury on indomethacin-induced gastropathy in rats. *World J Gastroenterol*. 28 déc 2014;20(48):18330-7.

41. Prabjone R, Thong-Ngam D, Wisedopas N, Chatsuwat T, Patumraj S. Anti-inflammatory effects of Aloe vera on leukocyte-endothelium interaction in the gastric microcirculation of Helicobacter pylori-infected rats. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2006;35(3):359-66.
42. Vázquez B, Avila G, Segura D, Escalante B. Antiinflammatory activity of extracts from Aloe vera gel. *Journal of Ethnopharmacology.* 1 déc 1996;55(1):69-75.
43. D'Souza RS, Dhume VG. Gastric cytoprotection. *Indian J Physiol Pharmacol.* avr 1991;35(2):88-98.
44. Solomon DH, Goodson NJ. Chapter 11 - Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Osteoarthritis. In: Sharma L, Berenbaum F, éditeurs. *Osteoarthritis [Internet]. Philadelphia: Mosby; 2007 [cité 15 oct 2018]. p. 178-201. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323039291500161>*
45. Keshavarzi Z, Rezapour TM, Vatanchian M, Zare Hesari M, Nabizade Haghighi H, Izanlu M, et al. The effects of aqueous extract of Aloe vera leaves on the gastric acid secretion and brain and intestinal water content following acetic acid- induced gastric ulcer in male rats. *Avicenna J Phytomed.* mars 2014;4(2):137-43.
46. Suvitayavat W, Sumrongkit C, Thirawarapan SS, Bunyaphatsara N. Effects of Aloe preparation on the histamine-induced gastric secretion in rats. *Journal of Ethnopharmacology.* 1 févr 2004;90(2):239-47.
47. Ani J, O. Ibu J, Ofem O, Nwosu B, A. E. Eno S. Cytoprotective effect of crude gel of aloe vera on gastric mucosa in rats. *Global Journal of Medical Sciences.* 1 janv 2006;5(2):93-6.
48. Davis RH, DiDonato JJ, Johnson RW, Stewart CB. Aloe vera, hydrocortisone, and sterol influence on wound tensile strength and anti-inflammation. *J Am Podiatr Med Assoc.* déc 1994;84(12):614-21.
49. Miyake K, Tanaka T, McNeil PL. Disruption-induced mucus secretion: repair and protection. *PLoS Biol.* sept 2006;4(9):e276.
50. Davis RH, Leitner MG, Russo JM, Byrne ME. Wound healing. Oral and topical activity of Aloe vera. *J Am Podiatr Med Assoc.* nov 1989;79(11):559-62.

51. Vasson M-P. Compléments alimentaires: les clés pour les conseiller à l'officine. Les Éditions "Le Moniteur des pharmacies. Paris-La Défense: Newsmed; 2015. 264 p.
52. Anses. Que sont les compléments alimentaires ? | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2019 [cité 28 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/que-sont-les-compl%C3%A9ments-alimentaires>
53. EFSA. Allégations nutritionnelles et de santé [Internet]. European Food Safety Authority. [cité 28 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/nutrition>
54. Gouvernement du Canada A canadienne d'inspection des aliments. Allégations santé [Internet]. 2014 [cité 28 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.inspection.gc.ca/aliments/exigences-et-documents-d-orientation-generales-sur/etiquetage/pour-l-industrie/allegations-sante/fra/1392834838383/1392834887794?chap=18#s41c18>
55. La fabrication-Pur'Aloe [Internet]. Pur'Aloé. 2019 [cité 27 févr 2019]. Disponible sur: <http://puraloe.com/la-fabrication-de-pulpe-d-aloe-vera/>
56. Gel à boire 1L Pur'Aloé [Internet]. CIEL D'AZUR LABS. 2019 [cité 27 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.cieldazur.com/fr/usage-interne/80-gel-a-boire-pasteurise-1l-puraloe-2009120010.html>
57. Gel d'Aloe Vera à Boire équitable pasteurisé 1L | Pur Aloé [Internet]. [cité 9 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.greenweez.com/pur-aloe-gel-d-aloe-vera-a-boire-equitable-pasteurise-1l-p88495>
58. Nectaloe Gelée à Boire [Internet]. Santé Verte. [cité 27 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.sante-verte.com/fr/les-produits/nectaloe-gelee-a-boire/>
59. WHO. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants - Volume 2: Radix Althaeae [Internet]. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js4927e/3.html#Js4927e.3>

60. Masclef A. *Althaea officinalis* L. [Internet]. 2001 [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:58\\_Althaea\\_officinalis\\_L.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:58_Althaea_officinalis_L.jpg)
61. S.L B. Marshmallow plant characteristics [Internet]. <https://www.botanical-online.com/english/marshmallow.htm>. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.botanical-online.com/english/marshmallow.htm>
62. Racine De Guimauve (*althaea Officinalis*) Bio - Buy Racine De Guimauve Product on Alibaba.com [Internet]. [www.alibaba.com](http://www.alibaba.com). [cité 10 sept 2019]. Disponible sur: [//www.alibaba.com/product-detail/Marshmallow-Root-Althaea-officinalis-organic\\_50020977030.html](http://www.alibaba.com/product-detail/Marshmallow-Root-Althaea-officinalis-organic_50020977030.html)
63. EMA. *Althaeae radix* | European Medicines Agency [Internet]. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/medicines/herbal/althaeae-radix>
64. Wichtl M, éditeur. *Herbal drugs and phytopharmaceuticals: a handbook for practice on a scientific basis*. 3rd expanded and completely rev. ed. Stuttgart : Boca Raton, FL: Medpharm ; CRC Press; 2004. 704 p.
65. Bruneton J. *Pharmacognosie: Phytochimie, plantes médicinales*. 4<sup>e</sup> éd. Paris: Technique & documentation-Lavoisier; 2009. 1268 p.
66. EMA. Assessment report on *Althaea officinalis* L., radix. EMA.
67. Al-Snafi AE. The Pharmaceutical Importance of *Althaea officinalis* and *Althaea rosea*: A Review. 5:8.
68. Deters A, Zippel J, Hellenbrand N, Pappai D, Possemeyer C, Hensel A. Aqueous extracts and polysaccharides from Marshmallow roots (*Althaea officinalis* L.): cellular internalisation and stimulation of cell physiology of human epithelial cells in vitro. *J Ethnopharmacol*. 8 janv 2010;127(1):62-9.
69. Villar A, Gasco MA, Alcaraz MJ. Anti-inflammatory and anti-ulcer properties of hypolaetin-8-glucoside, a novel plant flavonoid. *J Pharm Pharmacol*. déc 1984;36(12):820-3.

70. Fleurentin J, Hayon J-C, Pelt J-M. Du bon usage des plantes qui soignent. Ouest-France. Rennes: Editions Ouest-France; 2016. 378 p.
71. Ollier C. Le conseil en phytothérapie. Les Éditions "Le Moniteur des pharmacies. Paris-La Défense: Newsmed; 2011. 184 p.
72. Herboristerie Guimauve - Tisane vrac - Racine coupée de Laboratoire Iphym [Internet]. [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.mon-herboristerie.com/les-plantes-individuelles/545-home-guimauve-tisane-vrac-racine-coup%C3%A9e-de-laboratoire-iphym.html>
73. Réglisse, *Glycyrrhiza glabra*, Arom'antique, 450 aromatiques bio. [Internet]. Arom'antique. [cité 10 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.plantearomatique.com/nos-plantes/297-reglisse-3.html>
74. TeleBotanica. eFlore – Tela Botanica [Internet]. *Glycyrrhiza glabra* L. [cité 18 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.tela-botanica.org/eflore/>
75. WHO. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants - Volume 1: *Radix Glycyrrhizae* [Internet]. *Radix Glycyrrhizae*. [cité 18 oct 2018]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2200e/20.html>
76. KoS. Liquorice [Internet]. Wikipedia. 2019 [cité 19 sept 2019]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Liquorice&oldid=913757590>
77. Baron J. Les Edulcorants [Internet]. Edulcorants. [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: <https://tice.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille6/EDULCORANTS.htm>
78. Jalilzadeh-Amin G, Najarnezhad V, Anassori E, Mostafavi M, Keshipour H. Antiulcer properties of *Glycyrrhiza glabra* L. extract on experimental models of gastric ulcer in mice. *Iran J Pharm Res*. 2015;14(4):1163-70.
79. Håkanson R, Liedberg G, Oscarson J, Rehfeld JF, Stadil F. Effect of deglycyrrhizinized liquorice on gastric acid secretion, histidine decarboxylase activity and serum gastrin level in the rat. *Experientia*. 1 mai 1973;29(5):570-1.

80. Choi YH, Kim Y-J, Chae H-S, Chin Y-W. In Vivo Gastroprotective Effect along with Pharmacokinetics, Tissue Distribution and Metabolism of Isoliquiritigenin in Mice. *Planta Med.* mai 2015;81(07):586-93.
81. Cao D, Jiang J, You L, Jia Z, Tsukamoto T, Cai H, et al. The Protective Effects of 18 $\beta$ -Glycyrrhetic Acid on Helicobacter pylori-Infected Gastric Mucosa in Mongolian Gerbils. *Biomed Res Int.* 2016;2016:4943793.
82. Kim HJ, Seo J-Y, Suh H-J, Lim SS, Kim J-S. Antioxidant activities of licorice-derived prenylflavonoids. *Nutr Res Pract.* déc 2012;6(6):491-8.
83. Haraguchi H, Ishikawa H, Mizutani K, Tamura Y, Kinoshita T. Antioxidative and superoxide scavenging activities of retrochalcones in *Glycyrrhiza inflata*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* 1 mars 1998;6(3):339-47.
84. Wittschier N, Faller G, Hensel A. Aqueous extracts and polysaccharides from Licorice roots (*Glycyrrhiza glabra* L.) inhibit adhesion of *Helicobacter pylori* to human gastric mucosa. *Journal of Ethnopharmacology.* 7 sept 2009;125(2):218-23.
85. Anonymous. *Liquiritiae radix* [Internet]. European Medicines Agency - Commission. 2018 [cité 28 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/liquiritiae-radix>

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes 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, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

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