



**HAL**  
open science

## La réglisse : principales propriétés et utilisations

Mathilde Bouriquat

► **To cite this version:**

Mathilde Bouriquat. La réglisse : principales propriétés et utilisations. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03027311

**HAL Id: dumas-03027311**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03027311>**

Submitted on 27 Nov 2020

**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.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE PHARMACIE

Année : 2020

N°

THÈSE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement  
le 4 février 2020

par  
**Mathilde BOURIQUAT**

## **LA REGLISSE : PRINCIPALES PROPRIÉTÉS ET UTILISATIONS**

Directeur de thèse : **Mme Catherine FELGINES**

### **Jury**

Président : **Mme Catherine FELGINES**

Maître de Conférences  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Mme Laetitia DELORT**

Maître de Conférences,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

**Mr François SENEJOUX**

Maître de Conférences,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

**Mme Maryam PROVOST**

Docteur en pharmacie,  
Pharmacie LAFAYETTE à Clermont-Ferrand



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE PHARMACIE

Année : 2020

N°

THÈSE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement  
le 4 février 2020

par  
**Mathilde BOURIQUAT**

## **LA REGLISSE : PRINCIPALES PROPRIÉTÉS ET UTILISATIONS**

Directeur de thèse : **Mme Catherine FELGINES**

### **Jury**

Président : **Mme Catherine FELGINES**

Maître de Conférences  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Mme Laetitia DELORT**

Maître de Conférences,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

**Mr François SENEJOUX**

Maître de Conférences,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

**Mme Maryam PROVOST**

Docteur en pharmacie,  
Pharmacie LAFAYETTE à Clermont-Ferrand

# REMERCIEMENTS

A Madame Catherine FELGINES,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger et de présider ma thèse. Merci pour votre disponibilité, vos précieux conseils, vos corrections et vos encouragements. Je vous suis sincèrement reconnaissante.

A Madame Laetitia DELORT,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury. Veuillez recevoir mes remerciements les plus sincères pour l'intérêt que vous portez au sujet de cette thèse.

A Monsieur François SENEJOUX,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury et de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Madame Maryam PROVOST,

Je vous remercie de me faire l'honneur de votre présence dans ce jury. J'ai beaucoup appris grâce à vos conseils et votre professionnalisme. Je vous prie de trouver ici l'expression de ma profonde gratitude et de tout mon respect.

Je tiens aussi à remercier :

Mes parents pour m'avoir accompagnée et soutenue durant toutes mes études. Je vous aime.

Mon grand frère Pierre et le reste de ma famille pour leur présence et leur bienveillance.

Mes amies de toujours, Floriane, Christy, Sandra, Mélanie et Tiffany. Notre amitié est très précieuse et je sais que je peux compter sur vous. Merci pour tous ces bons moments qu'on a vécus et qu'on continue de vivre ensemble.

A mes ami(e)s de fac, Céline, Elodie, Kyliane, Laury, Kévin, Coraline, Samuel, Alim, Théo, Julie, Hubert, Amélie et tous les autres. Merci pour tous les bons moments passés ensemble en particulier aux souvenirs de nos soirées étudiantes qui resteront inoubliables.

# SOMMAIRE

Introduction.....	13
I. Description botanique de la réglisse .....	15
1. Classification.....	15
2. Espèces du genre <i>Glycyrrhiza</i> et leur localisation .....	16
3. Description de la réglisse : espèce <i>Glycyrrhiza glabra</i> .....	17
3.1. Appareil végétatif.....	17
3.2. Appareil reproducteur .....	18
3.3. Parties souterraines .....	19
3.3.1. Aspect macroscopique .....	19
3.3.2. Aspect microscopique .....	19
4. Culture de la réglisse .....	20
4.1. Conditions de culture.....	20
4.2. Méthodes de culture.....	20
4.3. Récolte et conservation. ....	21
5. Confusions : espèces appelées à tort « réglisse ».....	21
5.1. <i>Abrus precatorius</i> , Liane-réglisse .....	21
5.2. <i>Polypodium vulgare</i> , Réglisse des bois .....	22
II. Composition chimique et contrôle qualité de la racine de réglisse.....	22
1. Composés chimiques.....	22
1.1. Saponosides triterpéniques .....	22
1.1.1. Glycyrrhizine ou acide glycyrrhizique .....	23
1.1.2. Autres saponosides.....	24
1.2. Flavonoïdes .....	24

1.3.	Autres composés.....	25
2.	Contrôle de la réglisse selon la Pharmacopée européenne (9 <sup>ème</sup> édition).....	25
2.1.	Identification.....	25
2.2.	Essai.....	25
2.3.	Dosage.....	26
III.	Propriétés de la réglisse : études <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> .....	26
1.	Activité anti-inflammatoire .....	26
1.1.	Effet sur le métabolisme du cortisol.....	26
1.2.	Effet sur les médiateurs de l'inflammation .....	28
1.3.	Effet sur le système du complément .....	29
2.	Activité antitussive et expectorante .....	30
3.	Activité antiulcéreuse.....	31
3.1.	Généralités sur l'ulcère gastroduodéal.....	31
3.2.	Action de la réglisse sur l'ulcère gastroduodéal.....	32
4.	Activité antispasmodique.....	33
5.	Activité anti-infectieuse .....	34
5.1.	Activité antivirale .....	34
5.1.1.	Virus hépatiques (HBV, HCV).....	34
5.1.2.	Virus de l'immunodéficience humaine.....	35
5.1.3.	Virus de la grippe .....	35
5.2.	Activité antibactérienne.....	35
5.3.	Activité antifongique.....	36
6.	Activité antioxydante .....	36
7.	Activité antiathérogène.....	37
8.	Activité antidiabétique .....	38
9.	Activité hépatoprotectrice .....	38



10.	Activité antitumorale .....	39
11.	Activité antiallergique .....	39
12.	Activité hypertensive.....	40
12.1.	Rappel de physiologie du système-rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) ....	40
12.2.	Activité minéralocorticoïde de la réglisse .....	41
13.	Autres activités.....	43
13.1.	Activité antidépressive et hypnotique .....	43
13.2.	Activité œstrogénique et androgénique .....	43
13.3.	Activité antithrombotique.....	44
13.4.	Activités diverses.....	44
IV.	Etudes cliniques.....	45
1.	Dyspepsie fonctionnelle .....	45
2.	Ulcère gastrique et duodéal (UGD) .....	45
3.	Infection à <i>Helicobacter pylori</i> .....	46
4.	Stomatite aphteuse récidivante (SAR) .....	47
5.	Mal de gorge post-opératoire .....	48
6.	Caries dentaires.....	48
7.	Maladie de Parkinson .....	49
V.	Biodisponibilité de la glycyrrhizine et de l'acide glycyrrhétique.....	49
VI.	Toxicité de la réglisse .....	50
1.	Circonstances d'intoxication .....	50
2.	Conséquences cliniques et biologiques .....	50
2.1.	Troubles endocriniens.....	51
2.2.	Hypertension artérielle .....	51
2.3.	Conséquences de l'hypokaliémie.....	52
2.3.1.	Troubles cardiaques.....	52

2.3.2.	Troubles musculaires .....	52
2.3.3.	Troubles rénaux .....	53
2.3.4.	Troubles digestifs.....	53
2.4.	Trouble de la reproduction .....	53
3.	Traitements de l'intoxication .....	53
4.	Cas cliniques d'intoxication .....	54
4.1.	Cas d'intoxication au complément alimentaire Rhubarbe® .....	54
4.2.	Autres cas d'intoxication.....	55
VII.	Utilisations de la réglisse .....	56
1.	Usages thérapeutiques.....	56
1.1.	Formes d'emploi .....	56
1.1.1.	Extraits .....	56
1.1.1.1.	Extrait sec .....	56
1.1.1.2.	Extrait brut ou suc de réglisse .....	56
1.1.1.3.	Extraits fluides de plantes standardisés .....	57
1.1.1.4.	Extrait déglycyrrhiziné .....	57
1.1.1.5.	Autres extraits .....	57
1.1.2.	Racines de réglisse.....	57
1.2.	Dose recommandée .....	58
1.3.	Indications.....	59
1.3.1.	Utilisations traditionnelles.....	59
1.3.2.	Utilisations actuelles.....	59
1.4.	Contre-indications.....	60
1.5.	Interactions médicamenteuses.....	60
1.6.	Médicaments .....	60
1.6.1.	Spécialités à base d'acide glycyrrhétic ou énoxolone.....	60

1.6.2.	Spécialité à base de glycyrrhizine et de glycyrrhizate d'ammonium .....	62
1.6.3.	Spécialités à base de réglisse déglycyrrhizinée .....	63
1.6.4.	Autres spécialités à base de réglisse .....	63
2.	Compléments alimentaires .....	64
3.	Produits alimentaires .....	65
3.1.	Boissons .....	65
3.1.1.	Antésite® .....	65
3.1.2.	Coco Boer® .....	66
3.1.3.	Pastis .....	67
3.2.	Confiseries .....	67
3.3.	Législation des produits alimentaires .....	68
4.	Cosmétiques .....	69
4.1.	A base de glabridine .....	69
4.2.	A base d'acide glycyrrhétique .....	69
5.	Industrie du tabac .....	70
VIII.	Cas comptoirs : conseils de la réglisse à l'officine .....	70
1.	Cas n°1 : hygiène dentaire .....	70
2.	Cas n°2 : aphte buccal .....	71
3.	Cas n°3 : femme enceinte et Pâtes de réglisse au sambucus® .....	71
4.	Cas n°4 : hypertension artérielle et bonbons à la réglisse .....	72
5.	Cas n°5 : toux d'irritation et maux de gorge .....	72
6.	Cas n°6 : stress et reflux gastro-œsophagien .....	73
7.	Cas n°7 : enfant et dermatite de contact .....	73
8.	Cas n°8 : insuffisance cardiaque et décoction de réglisse .....	74
9.	Cas n°9 : insuffisance rénale et Axarola® .....	74
10.	Cas n°10 : sportif et Antésite® .....	75

11. Cas n°11 : rhume et infusion à base de réglisse.....	75
Conclusion .....	76
Bibliographie .....	77

# LISTE DES FIGURES

Figure 1: Classification de la réglisse .....	16
Figure 2: Feuille de la réglisse .....	17
Figure 3: Fleur de la réglisse .....	18
Figure 4: Gousses et graines de la réglisse .....	18
Figure 5: Racines de réglisse séchées .....	19
Figure 6: Poudre de réglisse .....	20
Figure 7: Fruits d' <i>Abrus precatorius</i> .....	21
Figure 8: Feuilles de <i>Polypodium vulgare</i> .....	22
Figure 9: Molécule de glycyrrhizine .....	23
Figure 10: Molécule d'acide glycyrrhétique .....	23
Figure 11: Action de la réglisse sur le métabolisme des hormones stéroïdiennes .....	27
Figure 12: Métabolisme de l'acide arachidonique .....	29
Figure 13: Fonctions du système complément (C3, C5, CAM) .....	30
Figure 14: Relaxation de la cellule musculaire lisse .....	31
Figure 15: Système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) .....	41
Figure 16: Mécanisme d'action de la réglisse au niveau rénal .....	42
Figure 17: Hyperaldostéronisme primaire et Pseudohyperaldostéronisme primaire .....	51
Figure 18: Bouteilles d'Antésite® .....	65
Figure 19: Boîtes Coco Boer® contenant la poudre de réglisse .....	66
Figure 20: Publicité pour la boisson rafraichissante Coco Boer® .....	66
Figure 21: Boîte de Cachou Lajaunie® .....	68
Figure 22: Produits cosmétiques à base d'énoxolone .....	70

# LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACTH : Adrénocorticotrophine

AFFSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ARE : Élément de réponse antioxydant

CAM : Complexe d'attaque membranaire

CAT : Catalase

CCM : Chromatographie sur couche mince

CLHP : Chromatographie en phase liquide à haute performance

COX : Cyclooxygénase

ECA : Enzyme de conversion

EPS : Extraits fluides de Plantes Standardisés

EROs : Espèces réactives de l'oxygène

FXa : Facteur Xa

GABA-A : Acide  $\gamma$ -aminobutyrique de type A

GMPC : Guanosine monophosphate cyclique

GPx : Glutathion peroxydase

HBV : Virus de l'hépatite B

HCV : Virus de l'hépatite C

HMPC : Committee on Herbal Medicinal Products

HSV : Virus de l'herpès

*HP : Helicobacter pylori*

11 $\beta$ -HSD 2 : 11 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2

HTA : Hypertension artérielle

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

IPP : Inhibiteur de la pompe à proton  
LC : Licochalcone  
LDL : Lipoprotéine de basse densité  
LOX : Lipoxygénase  
LPS : Lipopolysaccharides  
LT : Leucotriène  
MAO : Monoamine oxydase  
NF- $\kappa$ B : Nuclear factor kappa B  
PDE : Phosphodiesterase  
PG : Prostaglandine  
PK : Protéine kinase  
PLA2 : Phospholipase A2  
RGO : Reflux gastro-œsophagien  
SAR : Stomatite aphteuse récidivante  
SARM : Staphylocoques dorés résistant à la méticilline  
SOD : Superoxyde dismutase  
SRAA : Système-rénine-angiotensine-aldostérone  
SRAS : Syndrome respiratoire sévère aigu  
TI : Transcriptase inverse  
TNF $\alpha$  : Facteur de nécrose tumorale  
TX : Thromboxane  
UGD : Ulcère gastroduodéal  
VIA : Virus influenzae type A  
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

# INTRODUCTION

Au-delà des bonbons et des bâtons mordillés par les enfants, la réglisse (*Glycyrrhiza glabra*) est une plante assez méconnue qui possède pourtant de nombreux bienfaits sur la santé. Ce sont ses racines riches en substances actives, notamment en glycyrrhizine, qui lui procurent ses propriétés médicinales.

Cette plante ancestrale est reconnue et utilisée depuis l'Antiquité. Théophraste, grand philosophe du III<sup>ème</sup> siècle avant J.C., la recommandait déjà en cas d'ulcère. Plus tard, les propriétés antitussives et anti-inflammatoires de la plante n'avaient également pas échappé à Molière qui la conseillait aux acteurs de sa troupe pour soigner la toux et les maux de gorge. La réglisse était aussi considérée comme un élixir de longue vie dans la médecine chinoise. (1)

Toutefois, il convient d'utiliser cette plante à bon escient car elle est également responsable d'hypertension artérielle et d'œdèmes lorsqu'elle est consommée de façon excessive et prolongée.

Cette thèse rassemble les principales connaissances disponibles sur la réglisse jusqu'à ce jour.

Dans un premier temps, nous nous intéresserons à la plante d'un point de vue botanique avec notamment la classification, les différentes espèces, la description de l'espèce *Glycyrrhiza glabra* et la culture de la plante. Dans un deuxième temps, nous verrons la composition chimique et les contrôles qualité de la racine de réglisse.

La troisième partie de cette thèse présentera les principales propriétés de la réglisse s'appuyant sur des études scientifiques *in vitro* et *in vivo* et décrira, entre autres, les mécanismes d'action des substances actives issues de cette plante. Nous illustrerons par la suite quelques-unes de ces propriétés à travers des études cliniques.

La biodisponibilité de la glycyrrhizine et de l'acide glycyrrhétique sera abordée dans une cinquième partie. Nous nous intéresserons ensuite à la toxicité de la réglisse en présentant notamment les circonstances d'intoxication, ses conséquences sur la santé et sa prise en charge.



La septième partie sera consacrée aux différentes utilisations de la réglisse, tout d'abord en thérapeutique mais également dans d'autres domaines : compléments alimentaires, produits alimentaires (confiserie et boissons rafraichissantes), cosmétiques et tabac.

Enfin, nous terminerons ce travail par quelques cas comptoirs rencontrés à l'officine permettant de proposer plusieurs conseils autour de l'utilisation de la réglisse.

## **I. Description botanique de la réglisse**

Il existe plusieurs espèces de réglisse, la principale étant *Glycyrrhiza glabra*. Son nom de genre, *Glycyrrhiza*, dérive du grec *glykys rhiza* qui signifie « douce racine » faisant référence aux qualités édulcorantes et adoucissantes des racines de cette plante. (1)

### **1. Classification**

La réglisse (*G. glabra*) fait partie de l'embranchement des Spermaphytes appelées « plantes à graines » et du sous-embranchement des Angiospermes surnommés « plantes à fleurs ». La plante est également incluse dans la classe nouvellement définie des Eudicotylédones qui rassemble environ 210 000 espèces. Elle se trouve dans la sous-classe des Rosidées qui possèdent des stipules développées et un périanthe constitué d'un calice et d'une corolle. Enfin la réglisse fait partie de l'ordre des Fabales et de la famille des Fabacées (Figure 1).

La famille des Fabacées est répandue dans le monde entier et comprend aussi bien des plantes herbacées annuelles ou vivaces que des ligneux et des lianes. Elle dénombre entre 400 et 750 genres et entre 10 000 et 19 500 espèces. Les Fabacées vivent en symbiose avec des bactéries pour se développer. Elles possèdent au niveau de leurs racines des nodules bactériens qui fixent l'azote atmosphérique et le rendent utilisable par la plante. Les feuilles sont alternes et munies de stipules à l'insertion du pétiole sur la tige. Celle-ci sont composées pennées ou palmées. La grappe ouverte est le type d'inflorescence le plus courant et les fleurs sont caractéristiques. Elles sont papilionacées, formées d'un pétale supérieur (l'étendard), de deux pétales latéraux (les ailes) et de deux pétales soudés (la carène). Les ailes jouent un rôle d'attraction visuelle et la carène protège les étamines (10 au total) et l'ovaire. Chez certaines espèces, les étamines sont toutes soudées au tube staminal alors que chez d'autres 9 sont soudées et 1 reste libre. A l'intérieur du tube staminal se trouve l'ovaire composé d'un unique carpelle prolongé par un stigmate. Cette famille est également appelée famille des Légumineuses car le carpelle se transforme à maturité en un fruit caractéristique, la gousse qui contient plusieurs graines riches en protéines. (2)

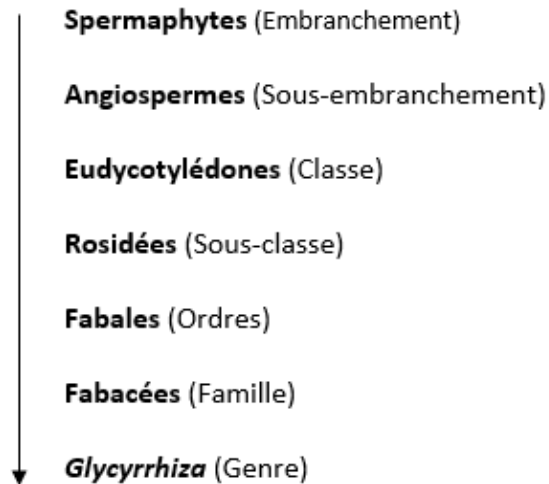


Figure 1: Classification de la réglisse, d'après (2)

## 2. Espèces du genre *Glycyrrhiza* et leur localisation

Il existe aujourd'hui une trentaine d'espèces du genre *Glycyrrhiza* originaires du bassin méditerranéen, d'Europe et d'Asie. *G. glabra* est l'espèce la plus utilisée dans le commerce. On trouve également *G. uralensis* (Gan Cao) et *G. inflata* qui sont traditionnellement utilisées dans la médecine chinoise.

*G. glabra* comprend diverses variétés dont les 4 principales sont : (3)(4)

- *typica* Reg. et Herd., le long des côtes espagnoles et italiennes.
- *violacea* Boiss. d'Iran et de Turquie : ses fleurs sont d'un violet vif.
- *glandulifera* Reg. Et Herd. d'Europe de l'est et de Russie : les racines de cette variété de réglisse sont nombreuses mais ne portent pas de stolon.
- *pallida* Boiss. d'Irak.

Aujourd'hui, ce sont les racines et les stolons de la réglisse qui sont convoités. La réglisse à l'état sauvage procure le plus souvent les « racines » que l'on trouve dans le commerce sous la forme de bâtons de réglisse ou de tisanes, tandis que les réglisses de culture, plus concentrées en principes actifs, sont utilisées pour la fabrication d'extraits. (4)

En France, on la trouve à l'état sauvage dans les départements riverains de la Méditerranée. Elle pousse généralement aux bords des fossés et des rivières.

La culture de la réglisse en France a débuté dans le midi à la fin de XIX<sup>ème</sup> siècle avec l'apparition des premières fabriques de réglisse comme la « réglisserie Carénou et Cie » à Moussac. Toutefois les cultures ont été abandonnées car elles étaient trop difficiles à maintenir. Aujourd'hui, la réglisse à l'état frais ou sous forme d'extrait provient à 80% de la région de Calabre en Italie où elle fait l'objet d'une culture intensive. On l'importe également d'Espagne, de Turquie, d'Iran, d'Irak et de Russie. La réglisse en provenance d'orient est surtout constituée de *G. uralensis* et *G. inflata*, espèces qui sont largement cultivées en Chine et en Mongolie. (3)(5)(6)(7)(8)

### 3. Description de la réglisse : espèce *Glycyrrhiza glabra*

#### 3.1. Appareil végétatif

La réglisse est une plante herbacée ou sous-arbrisseau vivace de 1 à 1,5 m de haut. (5) Sa tige florifère est dressée, striée et garnie de feuilles alternes d'un vert vif (Figure 2). Ses feuilles sont composées, imparipennées avec 7 à 17 folioles entières soit une foliole terminale et 3 à 8 paires de folioles latérales. Les feuilles présentent une surface inférieure visqueuse en raison de poils sécréteurs collants. A leur base on peut également trouver des petites stipules foliacées à l'insertion du pétiole sur la tige. (3)(5)(6) *G. uralensis* se différencie par sa tige pubescente et ses folioles glabres et obtuses. (1)

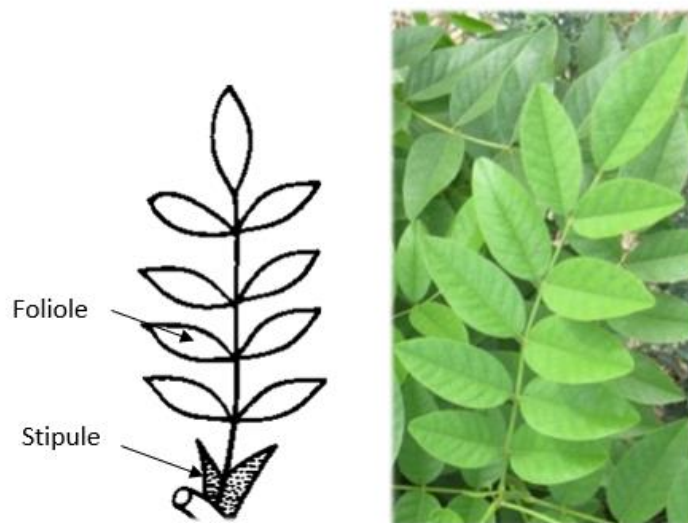
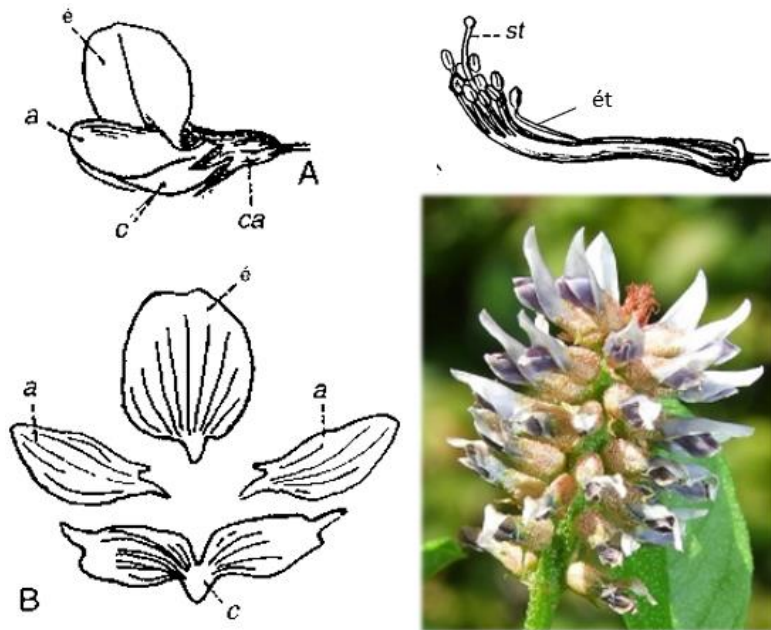


Figure 2: Feuille de la réglisse (9)(10)

### 3.2. Appareil reproducteur

La période de floraison de la réglisse se déroule en juin et en juillet. Les fleurs de la réglisse sont relativement petites, de couleur bleu pâle ou violacée. Elles sont disposées en grappe plus ou moins allongée. La corolle, très zygomorphe est « papilionacée ». L'étendard est très grand et recouvre les 2 ailes latérales qui à leur tour recouvrent les deux pétales soudés formant la carène. L'androcée se compose d'une étamine libre et de 9 étamines soudées entre elles par leur filet. Le pistil est formé d'un seul carpelle libre, surmonté d'un style qui se termine par un stigmate (Figure 3). (1)(4)(6)(9)



a : aile ; é : étendard ; c : carène ; ca : calice ; st : stigmate ; ét : étamine

Figure 3: Fleur de la réglisse (9)(11)

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

Le fruit est une gousse aplatie (1,5 à 2,5 cm), bosselée par les graines lenticulaires brunâtres qu'elle renferme (maximum 5) (Figure 4). (3)(5)



Figure 4: Gousses et graines de la réglisse (12)(13)

### 3.3. Parties souterraines

#### 3.3.1. Aspect macroscopique

Les parties souterraines (racines et stolons) sont au préalable séchées et potentiellement coupées ou mondées avant d'être identifiées (Figure 5). La racine est peu ramifiée et les stolons sont cylindriques. L'écorce externe de couleur brun-gris est striée longitudinalement et présente des traces de racines latérales. Elle est absente de la racine mondée. A la cassure, les racines et les stolons sont fibreux. Le suber est mince, l'écorce interne est épaisse et striée radialement et le cylindre central de couleur jaune (présence d'isoliquiritoside) est compact et rayonné. D'apparence identique, les stolons se différencient des racines par la présence de petits bourgeons à leur surface et par la présence d'une moelle centrale. (3)(14)



Figure 5: Racines de réglisse séchées (12)

#### 3.3.2. Aspect microscopique

Les racines et les stolons sont pulvérisés pour obtenir une poudre de couleur jaune claire voire grisâtre (Figure 6). Celle-ci est ensuite examinée au microscope avec une solution d'hydrate de chloral. On observe des fragments de fibres jaunes, allongées, à parois épaisses et à lumen punctiforme accompagnées de files de cellules cristallifères à prismes d'oxalate de calcium. Les parois des vaisseaux sont jaunes et lignifiées avec de nombreuses ponctuations aréolées avec fente. La poudre présente également des fragments de suber (absents de la racine mondée), des prismes isolés d'oxalate de calcium et des fragments de parenchyme. En utilisant un mélange de glycérol et d'eau, on peut observer de nombreux grains d'amidon simples, arrondis ou ovales. (3)(14)



Figure 6: Poudre de réglisse (12)

#### 4. Culture de la réglisse

##### 4.1. Conditions de culture

La réglisse s'implante au printemps (mars, avril) dans une terre meuble et profonde. Elle apprécie les climats chauds, c'est pourquoi elle a besoin d'une exposition ensoleillée à mi-ombre dans un sol riche, sablonneux ou argileux qui garde l'humidité. La plante résiste à la sécheresse et au froid jusqu'à -15°C environ. Toutefois on conseille d'installer un paillage épais sur le sol autour des tiges pour garder la fraîcheur du sol en été et protéger la plante des basses températures en hiver. Un arrosage occasionnel suffit au bon développement de la réglisse. (10)(15)(16)

##### 4.2. Méthodes de culture

Il existe 3 méthodes de culture de la réglisse : (10)(15)(16)

- Par bouturage de rhizome frais. La réglisse se développe rapidement à partir d'un morceau de stolon comportant un bourgeon.
- Par semis des graines préalablement scarifiées. Les graines de la famille des Fabacées sont protégées par des couches externes imperméables à l'eau. La scarification vise à endommager légèrement la pellicule externe de la graine afin de laisser passer l'eau. (10)
- Par division de souche au printemps ou en automne.

La réglisse peut devenir envahissante, on conseille de couper les repousses qui surgissent loin du pied. (15)

#### 4.3. Récolte et conservation.

Il faut patienter 4 ans pour obtenir des rhizomes riches en principes actifs. La récolte se fait à l'automne lorsque les parties aériennes de la plante sont dépéries. On prélève les rhizomes secondaires qui se trouvent autour de la souche principale.

Une fois récoltés, on peut consommer les rhizomes tels quel, frais ou secs. Il convient de les couper dans le sens de la longueur s'ils ont un diamètre important et de les sécher à l'ombre dans un endroit sec à l'abri du soleil. Les rhizomes se conservent sous forme de rhizome entier, ratissé ou de poudre. (10)(15)(16)

### 5. Confusions : espèces appelées à tort « réglisse »

#### 5.1. *Abrus precatorius*, Liane-réglisse

Cette espèce est également appelée liane-réglisse ou réglisse du Pays. Comme son nom l'indique, c'est une liane ligneuse commune des régions tropicales. Elle se différencie de *G. glabra* par ses feuilles alternes paripennées à folioles arrondies et ses fleurs de couleur rose. Ces graines sont également très caractéristiques (de couleur rouge écarlate avec une tache noire circulaire) mais très toxiques (Figure 7). En Inde, les racines de cette plante sont utilisées comme substitut à la réglisse dans le traitement de la toux du fait de leur richesse en glycyrrhizine. (1)



Figure 7: Fruits d'*Abrus precatorius* (17)(18)



## 5.2. Polypodium vulgare, Réglisse des bois

Le polypode vulgaire est connu sous le nom de réglisse sauvage, réglisse des bois ou fougère-réglisse. C'est une fougère qui pousse sur les troncs d'arbres et les murs ombragés dans les pays tempérés. Ses feuilles possèdent des spores bien visibles sur leurs faces inférieures. Les parties souterraines de cette plante supportent les frondes au fil des années, des cicatrices sont présentes à leur surface sous la forme de « traces de pas » (Figure 8). Riches en saccharose et en glycyrrhizine, elles constituent un remède de choix dans le traitement de diverses maladies digestives et respiratoires. (1)



Figure 8: Feuilles de *Polypodium vulgare* (19)

## II. Composition chimique et contrôle qualité de la racine de réglisse

Les racines de la réglisse renferment principalement des saponosides et des flavonoïdes, composés auxquels on rapporte l'activité pharmacologique. La pharmacopée définit les critères de pureté et les méthodes d'analyses de la racine de réglisse qui permettent d'assurer un contrôle de la qualité optimale. (5)(20)

### 1. Composés chimiques

#### 1.1. Saponosides triterpéniques

Les saponosides sont des hétérosides fréquents chez les végétaux. Ils sont notamment connus pour leur propriété tensioactive que leur confère leur caractère amphiphile, ils se dissolvent dans l'eau en formant des solutions moussantes. Pour rappel, un hétéroside est une molécule composée d'une partie osidique et d'une partie non sucrée appelée génine ou

aglycone. La racine de réglisse renferme des saponosides triterpéniques représentant 2 à 15 % de la drogue desséchée. (3)(5)

### 1.1.1. Glycyrrhizine ou acide glycyrrhizique

La glycyrrhizine est le saponoside majoritaire de la réglisse. Elle est présente sous la forme de sels de potassium, de calcium et de magnésium. C'est un monodesmoside, la liaison osidique reliant la génine à la partie sucrée est représentée par une liaison éther en position 3 (Figure 9). La glycyrrhizine libère par hydrolyse deux molécules d'acide glucuronique et une molécule d'acide glycyrrhétique qui est la génine correspondante. (5)

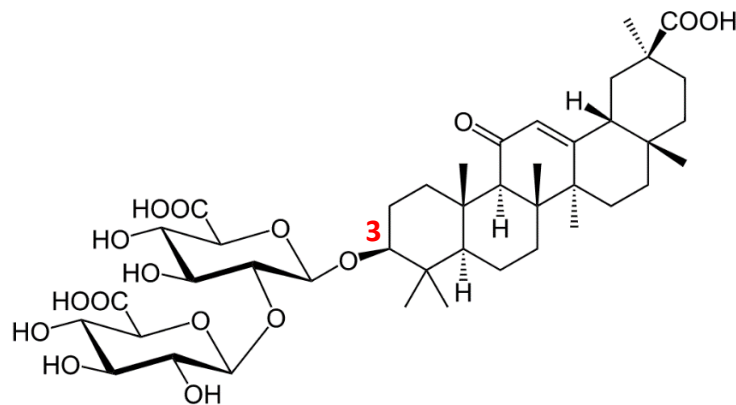


Figure 9: Molécule de glycyrrhizine (21)

L'acide glycyrrhétique (ou 18 $\beta$ -glycyrrhétique) est aussi appelé acide glycyrrhétinique. C'est un triterpène pentacyclique à squelette oléanane comportant un hydroxyle en 3, un carbonyle en 11 et une insaturation en 12-13 (Figure 10).

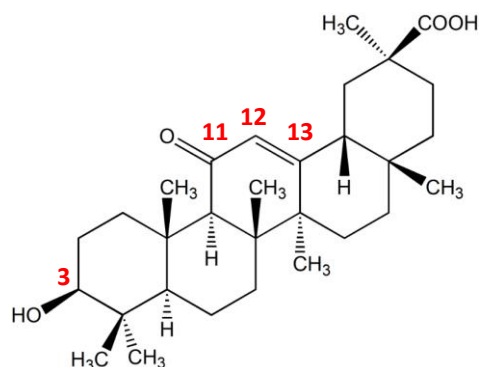


Figure 10: Molécule d'acide glycyrrhétique (22)

Nous verrons par la suite que la glycyrrhizine et l'acide glycyrrhétique sont responsables de la majorité des effets pharmacologiques de la réglisse.

### 1.1.2. Autres saponosides

D'autres saponosides triterpéniques apparentés sont retrouvés en plus faible concentration dans les racines (24-hydroxyglycyrrhizine, sojasaponines I et II) ainsi que des hétérosides dérivant d'autres aglycones (acide 18  $\alpha$ -hydroxyglycyrrhétic ou acide glabrinique, acide 28-hydroxyglycyrrhétic). (3)

### 1.2. Flavonoïdes

Ce sont des pigments retrouvés dans de nombreux végétaux. Ils sont responsables de la couleur jaune de la racine et représentent 0,65 à 2 % de la drogue sèche. (3)(5)

Plus d'une trentaine de flavonoïdes, isoflavonoïdes et substances apparentées ont été isolées des trois espèces officinales du genre *Glycyrrhiza* (23):

- Flavanones : liquiritoside, glabrol
- Chalcones : isoliquiritoside, licochalcone
- Flavones
- Isoflavones : glabrone
- Isoflavanones
- Isoflavanes : glabridine, licoricidine
- Isoflavènes : glabrène

Les composés majoritaires communs aux trois espèces retenues par la Pharmacopée européenne sont le liquiritoside, l'isoliquiritoside et leur génine respective, la liquiritigénine et l'isoliquiritigénine. (5)

Certains flavonoïdes sont spécifiques d'une espèce. La glabridine et le glabrène sont présents uniquement chez *Glycyrrhiza glabra* tandis que les licochalcones A et B sont présentes chez *Glycyrrhiza inflata*. (23)

### 1.3. Autres composés

- Les coumarines : ce sont des composés phénoliques dérivés de la 2H-1-benzopyrane-2-one comme par exemple la glabrocoumarine et la glycycomarine. La glycycomarine est spécifique à *Glycyrrhiza uralensis*. (3)(23)
- Les sucres : glucose, saccharose, amidon
- Les polysaccharides (10% de la drogue) : glycyrrhizane
- Les composés volatils (0,04 à 0,06% de la drogue) : anéthole, estragole, géraniol

De nouvelles molécules sont découvertes régulièrement et font l'objet d'études. En 2017, 11 nouveaux composés phénoliques, les glycybridines A-K, ont pu être isolées. (24)

## 2. Contrôle de la réglisse selon la Pharmacopée européenne (9<sup>ème</sup> édition)

### 2.1. Identification

L'identification repose sur un examen macroscopique et microscopique de la drogue (Cf 1.3.3-Parties souterraines) et sur la mise en évidence d'acide glycyrrhétic et d'isoliquiritigénine par chromatographie sur couche mince (CCM). Pour cela, après pulvérisation de la drogue, les saponosides et les flavonoïdes contenus dans la poudre de réglisse sont extraits et hydrolysés par de l'acide chlorhydrique dilué. Les génines ainsi formées sont ensuite extraites par de l'éther. La solution obtenue est examinée en lumière UV (254 nm) puis à la lumière du jour après pulvérisation d'une solution d'aldéhyde anisique. A la lumière du jour, le chromatogramme met en évidence la présence d'acide glycyrrhétic (bande violette) et d'isoliquiritigénine (bande jaune). (14)

### 2.2. Essai

- La perte à la dessiccation déterminée sur 1 g de drogue pulvérisée ne doit pas être supérieure à 10 %.
- La teneur des cendres totales (éléments minéraux) ne doit pas être supérieure à 10 % pour la drogue non mondée et 6% pour la drogue mondée.

- La teneur des cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique ne doit pas être supérieure à 2 % pour la drogue non mondée et 0,5 % pour la drogue mondée.
- La teneur en ochratoxine A ne doit pas dépasser 20 µg/kg de racine de réglisse. (14)

### 2.3. Dosage

La glycyrrhizine est dosée par chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP) couplée à un spectrophotomètre UV à 254 nm après extraction par une solution d'ammoniaque. La teneur en glycyrrhizine de la drogue desséchée doit être d'au minimum 4%. (14)

## **III. Propriétés de la réglisse : études *in vitro* et *in vivo***

Aujourd'hui, un grand nombre d'études sont publiées sur les propriétés pharmacologiques de la réglisse.

### **1. Activité anti-inflammatoire**

#### 1.1. Effet sur le métabolisme du cortisol

L'acide glycyrrhétique potentialise les effets des corticoïdes en jouant sur le métabolisme du cortisol. Il s'est révélé être un puissant inhibiteur compétitif de la 11β-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (11β-HSD 2) qui catalyse la réaction de transformation du cortisol (forme active) en cortisone (forme inactive) au niveau du foie et du rein (Figure 11). L'élimination des corticoïdes est ainsi ralentie, ce qui prolonge leur temps de demi-vie et permet une augmentation de leur activité. (5) Cet hypercorticisme est retrouvé chez des enfants dépourvus d'activité de l'enzyme 11β-HSD et atteints du syndrome de l'AME (Apparent mineralocorticoid excess). (25)

Pour rappel le cortisol est la principale hormone stéroïde sécrétée par les glandes surrénales à partir du cholestérol. C'est un anti-inflammatoire naturel. Il inhibe notamment la migration des leucocytes jusqu'au site de l'inflammation et l'expression du facteur NF-κB (nuclear factor kappa B, facteur de transcription activant la prolifération et la différenciation

cellulaires) à l'origine de la sécrétion de cytokines et d'interleukines pro-inflammatoires. Il agit également sur le métabolisme de l'acide arachidonique en inhibant la phospholipase A2, diminuant ainsi la production de médiateurs de l'inflammation comme les prostaglandines. (26)

L'acide glycyrrhétique inhibe plus faiblement d'autres enzymes hépatiques impliquées dans le métabolisme des hormones stéroïdiennes (25) :

- La 5 $\beta$ -réductase impliquée dans le métabolisme de l'aldostérone et de la cortisone.
- La 3 $\beta$ -hydroxydésydrogénase qui transforme la prégnénolone, la 17 $\alpha$ -hydroxyprégnénolone et la déhydroépiandrostérone respectivement en progestérone, 17 $\alpha$ -hydroxyprogestérone et androsténone. Pour rappel la prégnénolone est un précurseur commun du cortisol, de la progestérone et de la testostérone.
- La 17,20 desmolase qui transforme la 17 $\alpha$ -hydroxyprogestérone et la 17 $\alpha$ -hydroxyprégnénolone respectivement en androsténone et déhydroépiandrostérone.

Ainsi les saponosides sont responsables de l'activité anti-inflammatoire stéroïdienne de la réglisse.

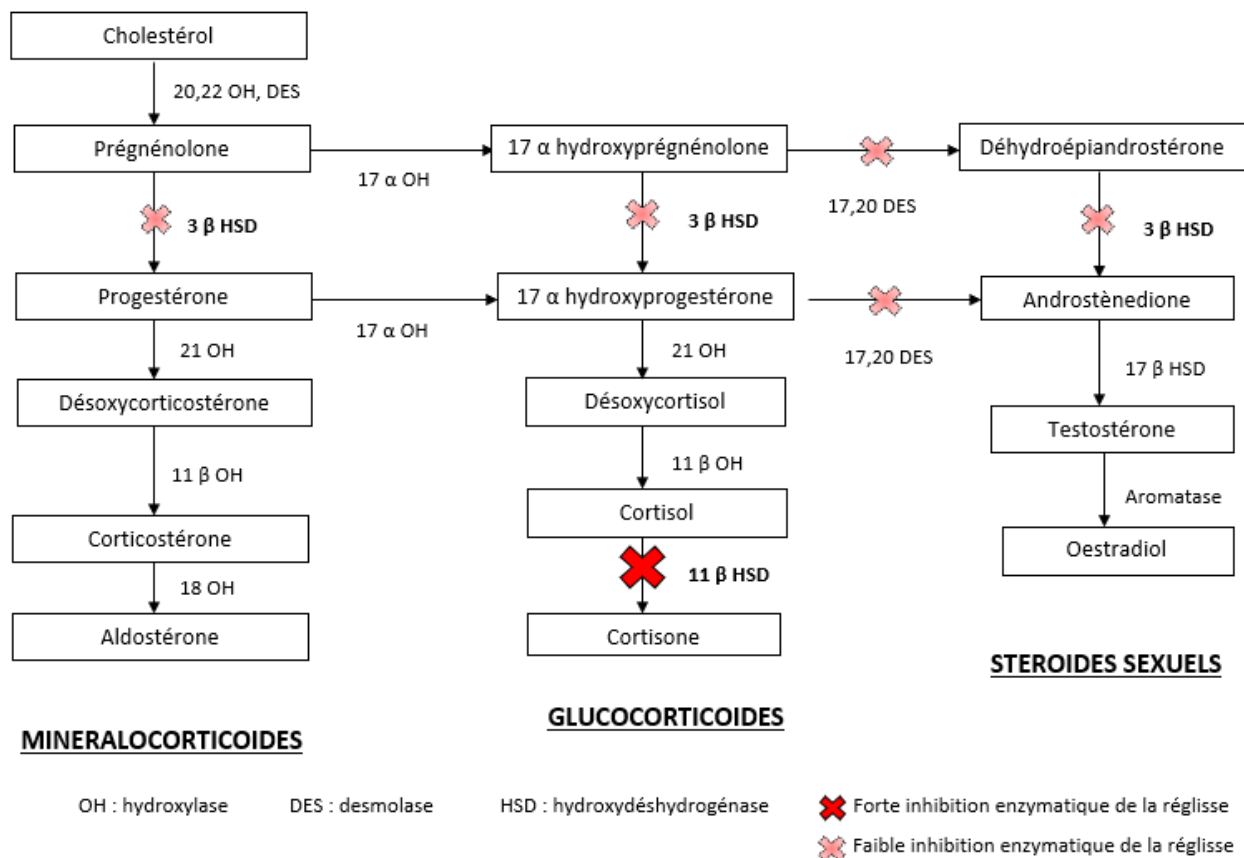


Figure 11: Action de la réglisse sur le métabolisme des hormones stéroïdiennes, d'après (27)

## 1.2. Effet sur les médiateurs de l'inflammation

Comme nous venons de le voir, la réglisse exerce son action anti-inflammatoire par l'intermédiaire du cortisol, on parle d'effet « cortisone-like ». Comme lui elle agit en amont des médiateurs de l'inflammation et intervient dans le métabolisme de l'acide arachidonique (Figure 12).

L'activité anti-inflammatoire de la glycyrrhizine et de l'acide glycyrrhétique de la réglisse a été étudiée sur des modèles de macrophages stimulés par des lipopolysaccharides (LPS). Tous deux inhibent l'activation du facteur NF- $\kappa$ B impliqué dans l'expression de gènes codant pour des molécules pro-inflammatoires comme le facteur de nécrose tumorale (TNF $\alpha$ ) et l'interleukine 1 (IL-1). Ces molécules sont à l'origine de l'inflammation, elles stimulent la phospholipase A2 (PLA2), l'enzyme clé qui forme de l'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires. Ainsi la réglisse inhibe la PLA2 et par conséquent la voie des cyclooxygénases (COX) et des lipoxygénases (LOX) qui libèrent les médiateurs de l'inflammation. (28)

Les saponosides de la réglisse ne sont pas les seuls à posséder cette action anti-inflammatoire. Chandrasekaran *et al.* ont testé un extrait de réglisse, le Gutgard® sur l'activité des COX et LOX. Cet extrait est riche en flavonoïdes (>10%) mais pauvre en glycyrrhizine ( $\leq 0,5\%$ ). La glabridine et l'isoliquiritigénine de l'extrait ont inhibé les voies des COX (type 1 et 2) diminuant ainsi la libération de prostaglandines (PG) et de thromboxane (TX). La glabridine a également diminué la libération de leucotriènes (LT) en inhibant la voie des LOX. (29)

Ainsi l'activité anti-inflammatoire non stéroïdienne de la réglisse est médiée par les saponosides et les flavonoïdes.

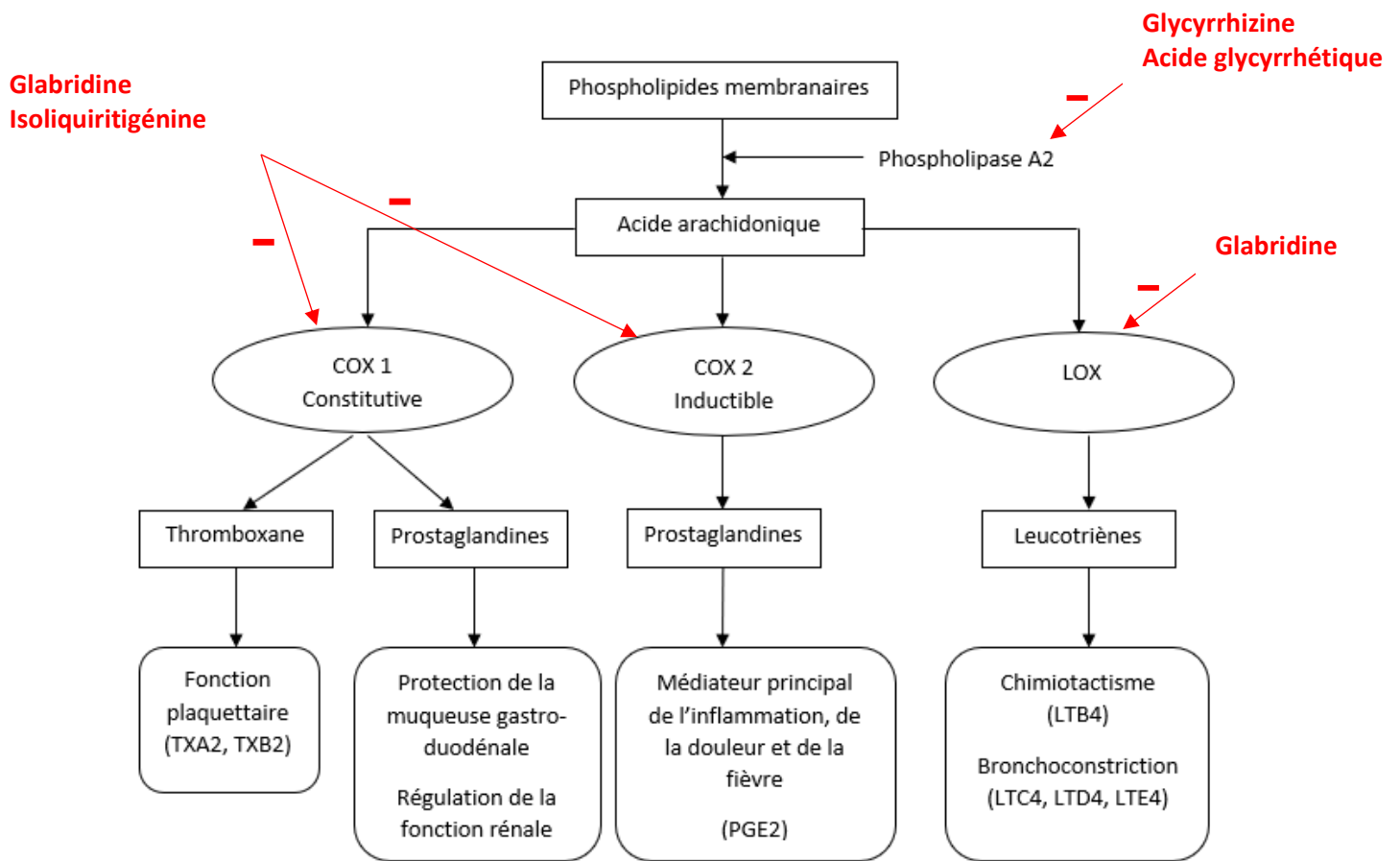


Figure 12: Métabolisme de l'acide arachidonique d'après (30)

### 1.3. Effet sur le système du complément

Ce système fait partie de l'immunité innée, il intervient dans la destruction des agents infectieux et dans l'élimination des complexes immuns, mais aussi dans le contrôle des réponses inflammatoires. Il possède trois fonctions principales : la phagocytose, la lyse et le chimiotactisme (Figure 13). (31)

Une étude *in vitro* a montré que la glycyrrhizine bloquait l'action des compléments C3a (anaphylatoxine) et C5a impliqués dans le chimiotactisme des cellules inflammatoires. La glycyrrhizine a également inhibé la voie lytique dans laquelle se forme le complexe d'attaque membranaire (CAM). Ces mécanismes suggèrent que la réglisse pourrait être utilisée dans le traitement de diverses maladies auto-immunes et inflammatoires. (32)



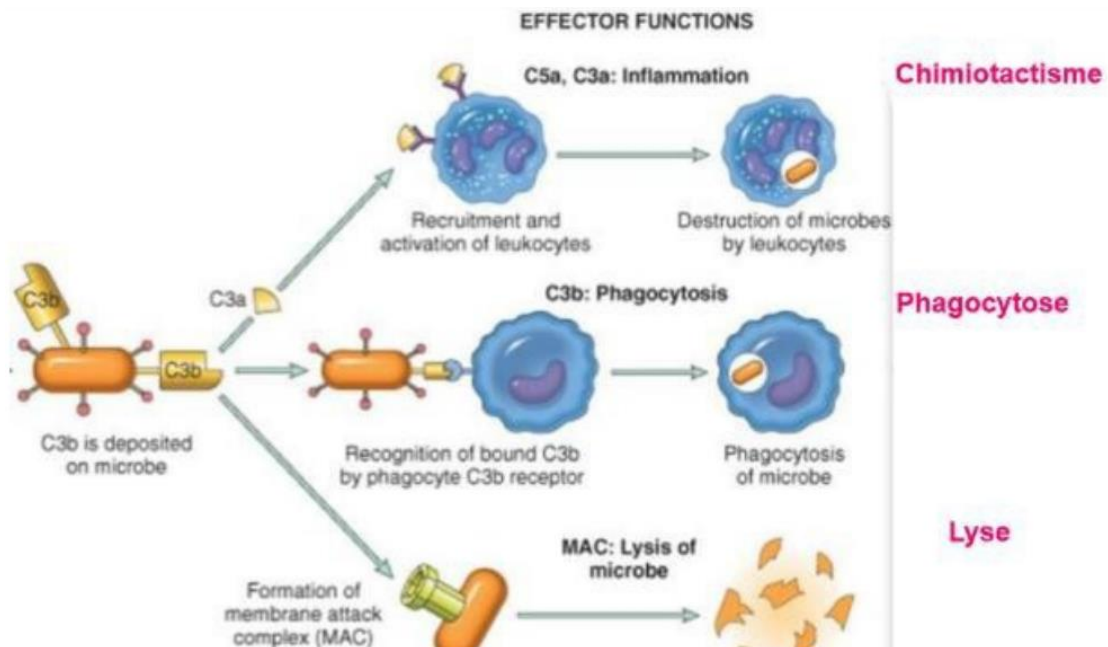


Figure 13: Fonctions du système complément (C3, C5, CAM) (31)

## 2. Activité antitussive et expectorante

Les saponosides de la réglisse sont responsables de l'activité antitussive et expectorante de cette plante. La glycyrrhizine possède une activité expectorante car elle exerce une action sécrétolytique et fluidifiante. C'est pourquoi on l'utilise traditionnellement dans le traitement de la toux mais également dans le traitement des bronchites et des inflammations des voies respiratoires supérieures (laryngite, pharyngite). (3) Elle présente également avec l'acide glycyrrhétique une activité antitussive. Tous deux rendent les sécrétions broncho-pharyngées plus fluides et moins irritantes, calment la toux et clarifient la voix. Ils accélèrent aussi la sécrétion du mucus trachéal. Pour certains, la réglisse atténue la toux en stimulant la sécrétion salivaire (et ainsi la déglutition). (5)

Les mucilages de la réglisse sont des émoullients naturels qui apportent un effet adoucissant aux traitements des maux de gorge. (4) L'arabinogalactane, principal polysaccharide de la réglisse, présente également des propriétés bioadhésives protégeant ainsi la muqueuse respiratoire contre de nombreux facteurs irritants. (33)

Le réflexe de la toux est également atténué par les flavonoïdes de la réglisse. Ces derniers possèdent une activité antispasmodique sur les muscles lisses des bronches. Une



Il s'agit d'une maladie évolutive et récidivante. L'UGD peut être symptomatique ou asymptomatique. Il se manifeste le plus souvent par une douleur épigastrique à type de crampe, de brûlure ou de faim douloureuse qui survient généralement après un repas. (35)

Deux causes majeures sont à l'origine de l'UGD :

- *Helicobacter pylori* (HP) (80 % des cas) : cette bactérie à gram négatif est capable de se multiplier dans l'estomac et d'induire une inflammation chronique de la muqueuse gastrique (on parle de gastrite chronique). Celle-ci évolue dans 10% des cas vers une maladie ulcéreuse. (36)
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : ils sont connus pour leur toxicité gastroduodénale en inhibant la synthèse de prostaglandines dans la muqueuse digestive et en réduisant la production de mucus.

Les traitements actuels stoppent l'évolution de la maladie et réduisent le risque de récurrences ou de complications. Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) diminuent les sécrétions acides de l'estomac et aident à la cicatrisation de l'ulcère. Ils sont associés à des antibiotiques dans l'éradication d'HP. (35)

### 3.2. Action de la réglisse sur l'ulcère gastroduodénal

L'activité antiulcéreuse de la réglisse a fait l'objet de nombreuses études expérimentales la présentant comme une alternative thérapeutique dans le traitement de l'UGD.

Plusieurs mécanismes d'action ont été décrits : (5)

- Inhibition de la sécrétion gastrique d'acide ;
- Augmentation de prostaglandines protectrices de la muqueuse gastrique ;
- Inhibition d'*Helicobacter pylori*.

Les saponosides ont prouvé leur efficacité dans la réduction de l'acidité gastrique. Lors d'une étude réalisée sur la souris, ils ont montré une activité antisécrétoire en jouant sur le métabolisme du tryptophane et de la sphingosine ayant pour conséquence un blocage de la pompe à protons H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/ATPase. L'étude montre également que ces triterpènes augmentent la

libération de prostaglandine E2 (PGE2) favorisant ainsi la sécrétion de carbonate et de mucus gastrique pour protéger la muqueuse. Leurs effets ont été similaires à l'oméprazole (IPP). (37)

L'acide glycyrrhétique exerce également une action bactéricide sur plusieurs souches d'*HP* dont des souches résistantes au métronidazole. (38) Une autre étude faite sur des gerbilles a également montré que l'acide glycyrrhétique diminuait de manière significative la migration des cellules de l'immunité (polynucléaires neutrophiles, macrophages), l'expression de cytokines (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) et d'enzymes (COX-2) impliquées dans les mécanismes de l'inflammation de la muqueuse gastroduodénale. (39)

Par ailleurs l'acidité gastrique et la croissance d'*HP* ont également été inhibés *in vitro* par certains flavonoïdes dont la glabridine et le glabrène isolés de *G. glabra*, la licochalcone A isolée de *G. inflata* ainsi que la licoricidine et la licoisoflavone B isolées de *G. uralensis*. (40)

Ainsi les saponosides et les flavonoïdes de la réglisse sont responsables de l'activité anti-ulcéreuse de la plante.

#### **4. Activité antispasmodique**

L'activité antispasmodique de la réglisse est principalement due aux flavonoïdes en particulier la liquiritigénine et l'isoliquiritigénine. Ils diminuent la contractilité des muscles lisses, aussi bien des bronches comme nous l'avons vu précédemment, que des intestins, de la vessie et de l'utérus. (3) Leur mécanisme d'action est quasi similaire au mécanisme vu précédemment avec le GMPc.

L'isoliquiritigénine a montré son action spasmolytique sur les contractions utérines induites par l'ocytocine. Elle inhibe notamment la protéine kinase C (PKC) et ainsi la phosphorylation de la protéine spécifique HSP27. Par conséquent la protéine HSP27 ne peut plus se lier à l'actine ce qui empêche la polymérisation de celle-ci et ainsi la contraction du muscle lisse utérin. Cette étude suggère que la réglisse pourrait être utilisée dans le traitement des dysménorrhées. (41)

La glycycomarine présente chez *G. uralensis* présente une activité antispasmodique intestinale. Celle-ci a été étudiée sur des souris préalablement traitées par la

carbamylocholines (CCh). La glycycomarine utilisée est extraite d'un mélange à base de plantes (*Shakuyaku-kanzo-to*) traditionnellement utilisé dans le traitement des douleurs abdominales. Son activité antispasmodique s'est avérée être similaire à celle de la papavérine (antispasmodique de référence des muscles lisses). Il semblerait qu'elle puisse inhiber les phosphodiésterases (PDE) notamment l'isoenzyme 3 (PDE3) qui dégrade l'adénylate monophosphate cyclase (AMPc) (Figure 14). Ainsi la glycycomarine entraîne l'accumulation d'AMPc intracellulaire et la relaxation des muscles lisses intestinaux. (42)

## 5. Activité anti-infectieuse

### 5.1. Activité antivirale

La réglisse est connue depuis longtemps pour inhiber la croissance et la pathogénicité d'une multitude de virus notamment les virus de l'hépatite B (HBV) et C (HCV), le virus de l'herpès (HSV), le virus influenzae type A (VIA), le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de la stomatite vésiculaire ainsi que le coronavirus impliqué dans le syndrome respiratoire sévère aigu (SRAS). On rapporte que la réglisse inhiberait la fixation des virus à la membrane cellulaire empêchant leur pénétration dans la cellule et leur réplication. Cependant les mécanismes d'action sont encore mal compris. Les saponosides sont les principaux constituants responsables de l'activité antivirale de la réglisse. (25)

#### 5.1.1. Virus hépatiques (HBV, HCV)

Le virus de l'hépatite C et le virus de l'hépatite B affectent le foie. Il se différencie par leur voie de transmission et leur mécanisme de réplication. Des traitements antiviraux permettent désormais d'obtenir une guérison favorable ; toutefois un portage chronique de ces virus peut conduire à terme à une cirrhose et à un cancer du foie. (43)

Une étude *in vitro* a montré que la glycyrrhizine empêchait la pénétration et la réplication du HCV dans les hépatocytes. (44) L'acide glycyrrhétique a quant à lui potentiellement un effet direct sur le HBV en affectant son antigène de surface HBs (AgHBs). (45)

Adianti *et al.* ont également prouvé *in vitro* que les flavonoïdes (glabridine, licochalcone A, isoliquiritigénine) pouvaient inhiber la croissance du HCV. (46)

#### 5.1.2. Virus de l'immunodéficience humaine

Le VIH se transmet par voie sexuelle, sanguine mais aussi de la mère à l'enfant. Ce virus est capable de se multiplier très rapidement dans les cellules et a la particularité de transformer son matériel génétique (ARN) en ADN via la transcriptase inverse (TI) en vue de s'intégrer dans le génome cellulaire. (36)

L'action de la réglisse sur le VIH est encore mal connue. Une étude *in vitro* a montré que la glycyrrhizine agirait au niveau de la liaison virus-cellule en induisant la production de chimiokines. Ces substances chimio-attractives empêchent la reconnaissance des récepteurs et des co-récepteurs des lymphocytes par le VIH. La glycyrrhizine stimulerait également la production des lymphocytes. Ainsi la réglisse serait capable de diminuer la réplication du VIH. (47)

#### 5.1.3. Virus de la grippe

Le VIA est responsable des épidémies de grippe saisonnière. Ce virus possède une enveloppe composée de deux glycoprotéines de surface : l'hémagglutinine et la neuraminidase. (36)

La réglisse aurait une activité endocytotique. Elle interagirait avec les glycoprotéines de surface empêchant ainsi le virus de pénétrer dans les cellules cibles. On rapporte cette activité à certains flavonoïdes. (48)

### 5.2. Activité antibactérienne

La réglisse a montré son efficacité dans l'éradication de nombreuses bactéries à gram positif et négatif comme *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ou encore *Pseudomonas aeruginosa*. Les mécanismes d'action sont multiples mais la réglisse diminuerait entre autres l'expression de gènes de virulence, la production de certaines toxines et ciblerait les paramètres

physiologiques des bactéries (activité d'efflux, perméabilité membranaire, formation de biofilm). (25)

L'acide glycyrrhétique aurait une activité bactéricide sur les staphylocoques dorés résistant à la méticilline (SARM) en diminuant l'expression de gènes de virulence (SaeR et Hla). La licochalcone E (LCE) réduirait également la production d' $\alpha$ -toxines libérées par la bactérie. La liquiritigénine quant à elle diminuerait la production d' $\alpha$ -hémolysine et préviendrait ainsi le risque de lésions. (49)

La glycyrrhizine de la réglisse aurait également une action antiseptique comparable à celle de la chlorhexidine. Elle inhiberait la croissance de *Streptococcus mutans* et de *Lactobacillus acidophilus* impliqués dans l'apparition de caries dentaires. (50)

### 5.3. Activité antifongique

*Candida albicans* est la levure la plus souvent en cause dans les infections mycosiques. L'acide glycyrrhétique serait capable d'inhiber la croissance de ce champignon en potentialisant la réponse immunitaire des lymphocytes Th1. La licochalcone A et la glabridine réduiraient également la formation de biofilms et la sécrétion d'enzymes protéolytiques. (49)

La réglisse inhiberait aussi la croissance de champignons filamenteux comme *Trichophytum rubrum* impliqué le plus souvent dans des lésions de la peau et des phanères. (51)

## 6. Activité antioxydante

Les radicaux libres hautement oxydatifs sont principalement représentés par les espèces réactives de l'oxygène (EROs) comme l'anion superoxyde ( $O_2^{\cdot-}$ ), le radical hydroxyle ( $OH^{\cdot}$ ) ou encore le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ). Ils sont produits en faible concentration par la chaîne respiratoire mitochondriale lors de la réduction de l'oxygène en eau. Ils jouent un rôle dans la signalisation cellulaire qui participe au maintien de l'homéostasie de la cellule. En excès, les EROs peuvent provoquer des dégâts oxydatifs irréversibles et induire diverses pathologies comme les cancers ou les maladies cardiovasculaires. Ils sont régulés par de nombreux agents antioxydants apportés par l'alimentation ou par certaines enzymes de l'organisme. (52)

Les flavonoïdes de la réglisse (isoflavones, chalcones et isoflavanes) sont des piègeurs de radicaux libres. (3) Ils seraient également capables d'activer et de potentialiser l'activité d'enzymes antioxydantes afin de prévenir les dommages oxydatifs.

Chen *et al.* ont évalué *in vitro* l'activité antioxydante et anticancéreuse de la licochalcone A (LCA) de la réglisse. Cette dernière a, entre autres, induit l'expression de trois enzymes clés impliquées dans la dégradation des radicaux superoxydes ( $O_2^{\bullet}$ ), issus de la réduction de l'oxygène : (53)

- La superoxyde dismutase (SOD) qui catalyse la dismutation des radicaux superoxydes en molécule de  $H_2O_2$ . Cette dernière peut être toxique en se dissociant en son radical hydroxyl ( $OH^{\bullet}$ ), très oxydatif ;
- L'enzyme héminique catalase (CAT) qui accélère la dismutation de  $H_2O_2$  ;
- La glutathion peroxydase (GPx) qui catalyse la réduction de  $H_2O_2$  par le glutathion.

L'isoliquiritigénine aurait également une activité en activant *in vivo* la voie de signalisation de l'élément de réponse antioxydant (ARE) présent au sein de gènes codant pour deux enzymes antioxydantes (la glutathion-S-transférase et la quinone réductase). (54)

## **7. Activité antiathérogène**

L'athérosclérose se caractérise par le dépôt d'une plaque essentiellement composée de lipides (on parle d'athérome) sur la paroi des artères. A terme, une sténose et une thrombose peuvent se former et être à l'origine de maladies cardiovasculaires. (26)

Une étude *in vivo* a montré qu'un extrait alcoolique de réglisse déglycyrrhiziné inhibait l'oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL) et la formation de plaque d'athérome chez des souris déficientes en apolipoprotéine E. La glabridine se lierait aux LDL et les protégerait de l'oxydation.

Par ailleurs l'administration d'extraits de réglisse à des sujets normolipidiques a inhibé la peroxydation lipidique et prévenu l'apparition de maladies cardiovasculaires. (55)



## **8. Activité antidiabétique**

La réglisse a montré des effets bénéfiques dans la prévention et le traitement des complications du diabète.

Une étude s'est penchée sur la prévention de la néphropathie dans un modèle de rats rendus diabétique par la streptozotocine. Un extrait de réglisse administré par voie orale pendant 60 jours a permis de réduire la glycémie, de rétablir la fonction rénale et d'atténuer la perte de poids corporel. En outre, cet extrait a amélioré le statut antioxydant et empêché des altérations histologiques au niveau rénal. (56)

## **9. Activité hépatoprotectrice**

Comme nous l'avons vu précédemment, la réglisse possède des propriétés antioxydantes, antivirales et anti-inflammatoires. Par conséquent elle protège le foie contre certains virus et certaines substances toxiques afin de prévenir le risque de lésions hépatiques. La glycyrrhizine et l'acide glycyrrhétique sont les principaux composés ayant une activité hépatoprotectrice.

Une étude a montré que l'administration concomitante de glycyrrhizine (1 mg) par voie intramusculaire et d'éthanol par voie orale sur une période de 1 à 9 mois protégeait les souris contre les lésions hépatocellulaires causées par l'alcool tandis que l'administration d'éthanol seul exposait le foie des souris à un risque de nécrose voire de fibrose tissulaire comme lors d'une exposition chronique à l'alcool. (57)

Chez la souris, l'acide glycyrrhétique présente des effets protecteurs contre la toxicité hépatique du tétrachlorure de carbone ( $\text{CCl}_4$ ). Administré à titre préventif, l'acide glycyrrhétique a empêché l'augmentation des transaminases induite par l'administration de  $\text{CCl}_4$  et inhibé la peroxydation des lipides hépatiques de façon dose dépendante. Il a également empêché l'épuisement du glutathion dans le foie des souris intoxiquées, favorisant son action antioxydante. De plus l'acide glycyrrhétique a inhibé l'expression et l'activité du cytochrome P450 2E1, isoenzyme nécessaire à la bioactivation du  $\text{CCl}_4$ . (58)

## **10. Activité antitumorale**

Plusieurs études ont montré les effets bénéfiques de la réglisse dans le traitement des cancers (côlon, foie, utérus, prostate, mélanome, poumon). Néanmoins il est encore nécessaire d'effectuer des évaluations biologiques approfondies *in vivo* et de procéder à des évaluations cliniques. (25)

Une étude *in vitro* a évalué les effets d'un extrait de *G. glabra* sur l'expression du gène HSP90, la croissance et l'apoptose dans la lignée cellulaire HT-29 du cancer du côlon. Les résultats ont montré que l'extrait à une concentration de 200 µg/ml inhibait la prolifération de cette lignée cellulaire ainsi que l'expression du gène HSP90, induisant l'apoptose des cellules HT-29. (25)

*Stronger Neo-Minophagen C* (SNMC) est un médicament japonais à base de glycyrrhizine, glycine et de L-cystéine couramment administré aux patients atteints d'hépatite C chronique afin d'améliorer le taux sérique d'alanine aminotransférase (ALT). Utilisé à long terme ce médicament serait susceptible de prévenir l'apparition de cancer du foie. (59) Or nous verrons que la prise de glycyrrhizine sur une longue durée peut entraîner des risques d'hypertension artérielle.

Farooqui *et al.* ont analysé les propriétés antiprolifératives et apoptotiques de la glycyrrhizine sur les cellules HeLa du cancer du col de l'utérus. Les résultats ont montré que l'exposition à la glycyrrhizine réduisait de manière significative la viabilité cellulaire des cellules HeLa avec une augmentation concomitante de la condensation nucléaire et de la fragmentation de l'ADN de manière dose-dépendante. Un arrêt du cycle cellulaire en phase G0/G1 a également été observé. (60)

## **11. Activité antiallergique**

La glycyrrhizine, l'acide glycyrrhétique et la liquiritigénine de la réglisse possèdent un pouvoir antiallergique. Ces composés ont notamment inhibé chez la souris asthmatique la production d'immunoglobuline E (IgE) induite par l'ovalbumine. Cette diminution d'IgE a également atténué la réaction anaphylactique cutanée chez des souris souffrant de

démangeaisons induites par un composé nommé 48/80. Ainsi la réglisse pourrait être utilisée dans le traitement des dermatites et de l'asthme. (61)

## **12. Activité hypertensive**

### **12.1. Rappel de physiologie du système-rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)**

Le système rénine angiotensine (SRA) joue un rôle majeur dans la régulation de la pression artérielle. Une diminution de la pression artérielle stimule la sécrétion de rénine. Cette enzyme protéolytique est synthétisée par les cellules de l'artériole afférente de l'appareil juxtaglomérulaire du rein. Une fois active elle agit sur l'angiotensinogène pour former l'angiotensine I inactive (décapeptide) qui va alors être transformée par l'enzyme de conversion (ECA) en angiotensine II active (octapeptide). L'angiotensine II exerce un effet vasoconstricteur puissant sur l'artériole efférente glomérulaire du rein induisant une augmentation de la pression artérielle. Elle stimule également la sécrétion surrénalienne d'aldostérone favorisant la réabsorption de sodium et d'eau.

L'aldostérone est la principale hormone minéralocorticoïde. Elle est synthétisée par la zone glomérulée des corticosurrénales et assure l'homéostasie hydroélectrolytique au niveau rénal. Elle agit plus spécifiquement au niveau du tubule contourné distal et du tube collecteur où elle augmente la réabsorption active du sodium en échange d'ions potassium et de protons. La réabsorption de sodium entraîne une réabsorption d'eau et par conséquent une augmentation du volume extracellulaire et une augmentation de la pression artérielle. L'aldostérone est sous le contrôle du SRAA mais elle est aussi régulée par la kaliémie et l'hormone adrénocorticotrophine (ACTH).

Face au risque d'hypertension artérielle (HTA), ce SRAA est soumis à de nombreux rétrocontrôles négatifs (Figure 15). (26)

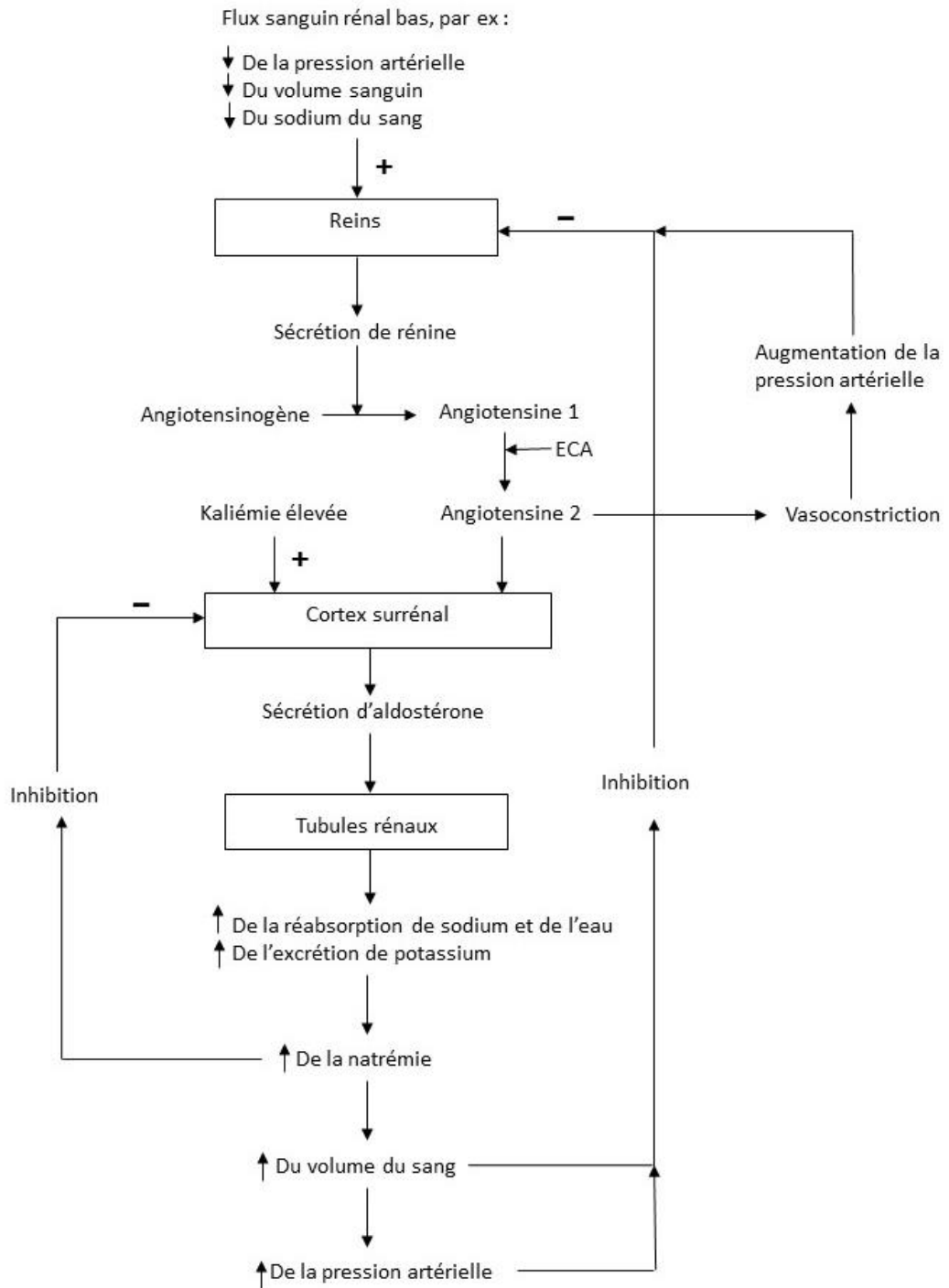


Figure 15: Système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), d'après (26)

## 12.2. Activité minéralocorticoïde de la réglisse

Les premières études ont longtemps cru à un effet direct de l'acide glycyrrhétique sur les récepteurs des minéralocorticoïdes du fait de son analogie structurale avec l'aldostérone.

Ils ont imaginé que l'acide glycyrrhétique se fixait sur les récepteurs rénaux de l'aldostérone et exerçait une activité comparable à celle-ci. Seulement l'affinité de l'acide glycyrrhétique pour les récepteurs minéralocorticoïdes est beaucoup plus faible (soit  $10^{-4}$ ) que celle de l'aldostérone.

Aujourd'hui le mécanisme d'action de l'acide glycyrrhétique est bien connu. Comme nous l'avons vu précédemment, il inhibe la 11 $\beta$ -HSD 2. L'inhibition de cette enzyme entraîne des concentrations élevées en glucocorticoïdes qui saturent les sites de fixation du cortisol aux protéines plasmatiques. Le cortisol libre (forme active) s'accumule au niveau rénal et se fixe sur les récepteurs minéralocorticoïdes pour lesquels il possède une plus grande affinité que l'aldostérone (Figure 16). (5)(25)(62)

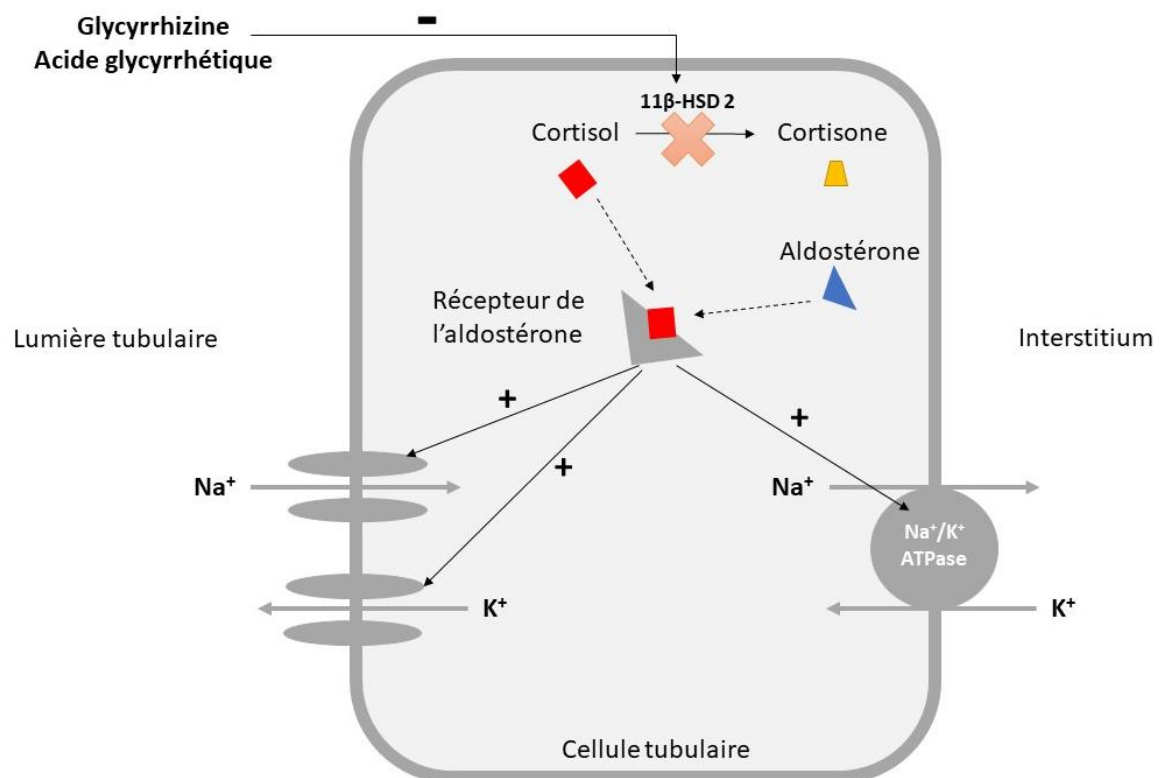


Figure 16: Mécanisme d'action de la réglisse au niveau rénal, d'après (63)

De ce fait l'acide glycyrrhétique induit une activité minéralocorticoïde en mimant les effets de l'aldostérone et augmente la pression artérielle. En réponse à cette élévation de la pression artérielle, le SRAA va alors se réguler en diminuant la sécrétion de rénine et d'aldostérone. Ainsi la réglisse inhibe indirectement le SRAA. Nous verrons par la suite que cette activité minéralocorticoïde est à l'origine de la toxicité de la réglisse.

### **13. Autres activités**

#### **13.1. Activité antidépressive et hypnotique**

La dépression résulte d'une diminution des neurotransmetteurs intervenant dans la régulation de l'humeur et de l'énergie : la sérotonine, la dopamine et la noradrénaline. (64)  
Un extrait aqueux de *G. glabra* a montré un effet inhibiteur sur la monoamine oxydase (MAO) et a induit une augmentation de noradrénaline et de dopamine dans le cerveau de souris sans augmentation du taux de sérotonine. Son efficacité s'est avérée être comparable à celle de l'imipramine et d'autres antidépresseurs. (65)

Un extrait alcoolique de *G. glabra* a également montré un effet hypnotique. Le glabrol, flavonoïde isolé de l'extrait, serait capable de se lier au récepteur de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique de type A (GABA-A) et d'induire le sommeil. Ces effets seraient comparables à ceux des benzodiazépines qui utilisent le même récepteur pour agir. (66)

#### **13.2. Activité œstrogénique et androgénique**

La ménopause résulte d'une carence en œstrogènes. La liquiritigénine et l'isoliquiritigénine se sont avérées être des agonistes sélectifs des récepteurs aux œstrogènes de type  $\beta$  (Er $\beta$ ) conférant ainsi une activité « œstrogène-like » à la réglisse (67). La prise à long terme de flavonoïdes de la réglisse réduirait également les bouffées de chaleur. (68)

Une étude clinique a montré que la consommation régulière de réglisse diminue la concentration sérique de testostérone chez les hommes et à l'inverse augmente la 17  $\alpha$ -hydroxyprogestérone. Cela suggère que la réglisse inhibe la 17,20-desmolase qui convertit la 17-hydroxyprogestérone en androstènedione, précurseur de la testostérone. (69)

Les recherches doivent être approfondies pour préciser la sécurité d'emploi de la réglisse chez les personnes souffrant de troubles sexuels ou encore de cancer hormono-dépendant.

### 13.3. Activité antithrombotique

Il a été démontré que la glycyrrhizine a une activité inhibitrice sur la thrombine et évite les risques de thrombose. Mais contrairement à l'héparine, elle ne potentialise pas l'activité inhibitrice de l'antithrombine III. (70) Enfin l'acide glycyrrhétique s'avère être un inhibiteur direct du facteur Xa de la coagulation (FXa). (71)

Plus récemment une étude a montré que la LCA spécifique de *G. inflata* inhibe l'agrégation plaquettaire induite par le collagène en interagissant avec la COX 1. (72)

### 13.4. Activités diverses

D'autres propriétés de la réglisse font l'objet de publications. (4)(25)

Activités validées :

- Action laxative modérée
- Activité immunostimulante

Activités suspectées :

- Anti-goutte : plusieurs flavonoïdes de la racine de réglisse tels que les isoflavones et les licochalcones ont la capacité d'inhiber, *in vitro*, la xanthine oxydase qui intervient dans le métabolisme de l'acide urique. (73)
- Amélioration des troubles de mémorisation et des troubles liés à la maladie d'Alzheimer : la glycyrrhizine, l'acide glycyrrhétique, l'isoliquiritigénine et la liquiritigénine diminuent *in vitro* l'accumulation du peptide  $\beta$ -amyloïde impliqué dans la formation de la plaque sénile. (74)
- Antiasthénique
- Anorexigène

## **IV. Etudes cliniques**

Plusieurs études cliniques ont été menées chez l'Homme pour évaluer l'efficacité de la réglisse dans le traitement de différentes maladies.

Cependant ces études sont généralement peu fournies et restent le plus souvent limitées : dose de réglisse non précisée, petit nombre de patients, étude non randomisée, double aveugle non effectué, résultats s'appuyant sur de simples questionnaires, etc.

Quelques études cliniques portant sur des pathologies courantes comme la dyspepsie fonctionnelle, l'UGD bénin, les maux de gorge, la toux, les caries dentaires et aphtes buccaux sont présentées ici.

### **1. Dyspepsie fonctionnelle**

La dyspepsie fonctionnelle est un trouble digestif souvent évoqué devant des symptômes d'inconfort au niveau de l'estomac, tels que sensation de plénitude, ballonnements, nausées, éructations, brûlures épigastriques, satiété précoce, régurgitations et perte d'appétit. (75)

Une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo a été menée pour évaluer l'efficacité de GutGard® (un extrait de réglisse riche en flavonoïdes et pauvre en glycyrrhizine) chez 50 patients présentant une dyspepsie fonctionnelle. La posologie quotidienne était de deux capsules par jour de Gutgard® ou de placebo pendant 30 jours. Les 25 patients traités par l'extrait ont vu leurs symptômes diminuer significativement au 15<sup>ème</sup> et au 30<sup>ème</sup> jour par rapport au placebo. L'extrait a été bien toléré et a permis d'améliorer la qualité de vie. (75)

### **2. Ulcère gastrique et duodéal (UGD)**

Plusieurs études cliniques ont évalué l'efficacité d'un extrait déglycyrrhiziné de réglisse, administré par voie orale, dans le traitement de l'UGD, mais l'absence de preuve d'efficacité a entraîné une perte d'intérêt pour cette indication. (25)



Récemment, une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo a été menée chez 96 patients atteints d'un ulcère gastrique d'aspect bénin, vérifié par endoscopie à l'entrée dans l'essai. Des examens physiques et radiographiques ainsi que des analyses de sang ont été effectués dans les 24 heures suivant l'endoscopie. Tous ont reçu un traitement avec un extrait déglycyrrhizinée de réglisse (500 mg) ou un placebo (200 mg de saccharose). La posologie était de deux capsules cinq fois par jour pendant quatre semaines. Au bout de quatre semaines de traitement, les examens n'ont montré aucune différence significative entre les deux groupes concernant la cicatrisation de l'ulcère et l'amélioration clinique. (76) Les auteurs de cette étude ont conclu que le nombre de patients était probablement trop faible pour avoir un effet significatif.

### **3. Infection à *Helicobacter pylori***

Une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo a évalué l'efficacité d'un lait fermenté (150 mL) contenant des probiotiques et un extrait déglycyrrhiziné de *G. glabra* (100 mg) dans l'infection à *HP*. Pour participer à cette étude, les patients âgés de 19 à 70 ans, devaient présenter une infection à *HP* confirmée par un test respiratoire à l'urée et un test histologique (coloration de Giemsa ou d'hématoxyline et d'éosine) dans un délai d'1 an. Pour rappel, le test respiratoire à l'urée est basé sur la forte activité uréase d'*HP*. Après administration par voie orale d'urée marquée au carbone 13 (<sup>13</sup>C), l'enrichissement en <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> des gaz expirés traduit une activité uréase qui indique la présence d'*HP*. Ce test permet de diagnostiquer et d'évaluer l'éradication d'*HP* après traitement. (77)

Les patients étaient exclus s'ils avaient utilisé des médicaments (AINS, corticostéroïdes, anti-acides, bismuth) ou des probiotiques moins de 2 semaines avant le dépistage, un UGD en cours, une malignité gastrique et d'autres critères (intolérance au lactose, grossesse, toxicomanie, alcoolisme). Parmi les 142 patients initialement retenus, seuls 63 ont reçu le traitement et 65 ont reçu le placebo (lait sans probiotiques et sans extrait de réglisse). La prise quotidienne était d'une bouteille de 150 mL de lait tous les matins pendant 8 semaines.

A 8 semaines, l'examen histologique a montré une diminution de l'inflammation de la muqueuse gastrique avec une dégradation de l'activité des polynucléaires neutrophiles dans le groupe traité. A l'inverse l'inflammation s'est amplifiée dans le groupe placebo.

Le test respiratoire à l'urée a également montré une inhibition de la croissance de la bactérie HP dans le groupe des patients traités, sans pour autant l'éradiquer complètement. Enfin, les symptômes gastro-intestinaux et la qualité de vie des patients se sont nettement améliorés au cours de l'étude dans le groupe traité. (78)

Une autre étude randomisée en double aveugle a également évalué l'efficacité de Gutgard® (extrait de réglisse riche en flavonoïdes et pauvre en glycyrrhizine) dans le traitement d'HP. Parmi les 100 patients infectés par la bactérie, 50 ont reçu par voie orale 150 mg de Gutgard® et 50 ont reçu un placebo, une fois par jour pendant 60 jours. Le test d'antigène des selles (HpSA) visant à rechercher la présence d'antigènes d'HP dans les selles par des anticorps monoclonaux s'est révélé être négatif chez 28 patients (56%) traités par Gutgard® contre 2 patients (4%) traités par placebo. Les résultats du test respiratoire à l'urée ont également montré une différence significative entre les deux groupes. (79)

#### **4. Stomatite aphteuse récidivante (SAR)**

La SAR est la maladie ulcéreuse la plus fréquente de la muqueuse buccale. Elle se caractérise par des aphtes douloureux, peu profonds, arrondis ou ovoïdes, bordés par un halo inflammatoire rougeâtre. (80)

Un essai clinique à l'aveugle et contrôlé par placebo, a évalué l'efficacité de patchs hydrogels adhésifs à la réglisse chez 15 patients connus pour leurs antécédents de SAR. Ces patchs contiennent un extrait de réglisse obtenu par la macération de *G. glabra* pendant 48 heures puis filtration et séchage. Au contact avec la salive, les patchs forment un hydrogel adhésif qui se fixe à la muqueuse buccale.

L'essai a été effectué sur trois épisodes consécutifs de SAR lors de trois visites cliniques :

- 1<sup>er</sup> épisode : aucun traitement
- 2<sup>ème</sup> épisode : traitement par placebo
- 3<sup>ème</sup> épisode : traitement par les patchs hydrogels à la réglisse

Un questionnaire détaillé d'évaluation personnelle a été complété à chaque épisode ulcéreux comprenant : site de l'ulcère, taille de l'ulcère, durée, fréquence, douleur, traitement antérieur et temps de guérison.

Les résultats ont montré que les patchs hydrogels à la réglisse réduisaient la douleur et le diamètre du halo inflammatoire, ainsi que le centre nécrotique de l'ulcère par rapport au placebo. (81)

Une autre étude en double aveugle a démontré que l'utilisation d'une solution composée de 200 mg de réglisse déglycyrrhizinée réduite en poudre et de 200 mL d'eau chaude avait réduit le temps nécessaire à la guérison des aphtes. Le protocole consiste à garder le liquide en bouche pendant 2 à 3 minutes puis de le recracher. Ce bain de bouche est répété matin et soir pendant une semaine. (82)

Ces deux études prouvent que la réglisse présente une activité anti-inflammatoire par voie locale et que cette action n'est pas due seulement à la glycyrrhizine.

## **5. Mal de gorge post-opératoire**

Une étude randomisée, à l'aveugle et contrôlée par placebo a évalué l'efficacité d'un gargarisme de réglisse pour atténuer le mal de gorge post-intubation chez 40 patients (18 à 60 ans). La solution de gargarisme a été préparée par décoction de 5 g de poudre de réglisse dans 300 mL d'eau avant d'être filtrée. Cinq minutes avant l'anesthésie, 20 patients ont reçu 0,5 g de réglisse dilué dans 30 mL d'eau et les 20 autres ont reçu le placebo (30 mL d'eau).

L'étude a évalué l'incidence et la gravité du mal de gorge au repos et à la déglutition ainsi que l'apparition d'effets secondaires comme la toux. Ces critères ont été analysés 0, 2, 4 et 24 heures après l'opération. Les résultats généraux ont montré que le gargarisme à la réglisse réduisait significativement le mal de gorge et la toux par rapport au placebo. (83)

Cette étude confirme que la réglisse réduit les irritations de la gorge et la toux.

## **6. Caries dentaires**

Une étude randomisée, en double aveugle, a évalué l'efficacité d'une sucette aux herbes à base d'extrait de racine de réglisse sur le développement salivaire de *Streptococcus mutans*, chez 108 enfants âgés de 5 à 11 ans.

Les enfants ont été divisés en 3 groupes :

- 1<sup>er</sup> groupe : enfants sans caries

- 2<sup>ème</sup> groupe : enfants à haut risque de caries ayant suivi un traitement dentaire
- 3<sup>ème</sup> groupe : enfants à haut risque de caries n'ayant pas suivi de traitement dentaire.

Chaque groupe a été divisé en deux sous-groupes : sucettes aux herbes et sans sucettes. Les enfants traités devaient consommer deux sucettes par jour (une le matin après le brossage des dents et l'autre le soir, au moins 30 minutes avant le brossage des dents) pendant trois semaines. Les enfants témoins ne devaient pas consommer de sucettes. Des échantillons de salive ont été prélevés avant et après la consommation de sucettes. Les résultats ont montré que la sucette aux herbes empêchait significativement le développement de la bactérie au niveau salivaire chez les enfants à haut risque de carie qui n'avaient pas suivi de traitement dentaire (3<sup>ème</sup> groupe) par rapport au placebo. (84)

## **7. Maladie de Parkinson**

Un essai en double aveugle a été réalisé chez 39 patients atteints de maladie de Parkinson. Les patients ont reçu un sirop à la réglisse ou un placebo. La posologie était de 5 cuillères à café, 2 fois par jour pendant 6 mois soit un total de 272 mg d'extrait de réglisse avec 24,28 mg de glycyrrhizine par jour. Six semaines après l'intervention, les activités quotidiennes et les tremblements se sont nettement améliorés. Il en est de même pour les tests moteurs et de rigidité, 4 mois après la consommation de réglisse. Aucun effet indésirable grave n'a été observé. Les valeurs de la pression artérielle, glycémie, kaliémie et natrémie sont également restées dans les normes au cours de l'étude. (85) Ainsi la glycyrrhizine serait en mesure de diminuer les symptômes de la maladie de Parkinson ; néanmoins une prise quotidienne et à vie de cette substance n'est pas envisageable du fait des divers effets indésirables qu'elle pourrait entraîner (Cf : VVI-Toxicité de la réglisse).

## **V. Biodisponibilité de la glycyrrhizine et de l'acide glycyrrhétique**

La glycyrrhizine possède une faible biodisponibilité par voie orale contrairement à son aglycone. Une fois ingérée, elle est métabolisée en acide glycyrrhétique par les bactéries intestinales contenant de la  $\beta$ -D-glucuronidase. L'acide glycyrrhétique libéré est alors rapidement absorbé par la muqueuse intestinale et transporté jusqu'au foie pour être métabolisé en dérivés glucuronidés et sulfatés. Ces métabolites sont excrétés avec la bile dans

l'intestin pour reformer de l'acide glycyrrhétique qui peut être réabsorbé ou éliminé dans les selles. Le cycle entérohépatique de l'acide glycyrrhétique est à l'origine de sa longue demi-vie. A noter qu'une petite quantité d'acide glycyrrhétique est également éliminée dans les urines. La glycyrrhizine et l'acide glycyrrhétique ne s'accumulent pas dans les tissus. Ils se lient fortement à l'albumine sérique (protéine de transport) et possèdent ainsi un volume de distribution élevé.

La pharmacocinétique de la réglisse varie d'une personne à une autre et peut être perturbée chez des personnes atteintes de pathologies hépatiques ou souffrant d'un ralentissement du transit pouvant ralentir l'élimination de la glycyrrhizine. (25)(86)

## **VI. Toxicité de la réglisse**

La réglisse est une plante médicinale et alimentaire, elle n'est donc pas toxique par nature. Toutefois son usage inconsidéré peut entraîner des troubles consécutifs à l'action minéralocorticoïde exercée au niveau du tissu rénal. (87)

### **1. Circonstances d'intoxication**

Une intoxication chronique à la réglisse résulte d'une consommation excessive et prolongée de produits à base de réglisse notamment les confiseries, les bâtons de réglisse, les infusions, les boissons non-alcoolisées ou encore les médicaments à base d'énoxolone et de glycyrrhizine. (5)(87)

### **2. Conséquences cliniques et biologiques**

Comme nous l'avons vu précédemment, la glycyrrhizine et l'acide glycyrrhétique exercent une activité minéralocorticoïde par l'intermédiaire du cortisol. L'activation permanente des récepteurs de l'aldostérone par le cortisol entraîne un pseudohyperaldostéronisme primaire qui se manifeste par une HTA, une hypokaliémie et une activité rénine plasmatique effondrée. (88)

Le diagnostic de l'intoxication à la réglisse peut également être confirmé par un dosage urinaire d'acide glycyrrhétique par chromatographie liquide haute performance couplée à un spectromètre de masse (CLHP-SM). (87)

### 2.1. Troubles endocriniens

L'accumulation de cortisol à la suite de l'inhibition de la 11 $\beta$ -HSD 2 entraîne une nette augmentation de sa concentration sanguine et urinaire. On observe ainsi une hypercortisolémie associée à une hypercortisolurie.

Les symptômes de l'intoxication à la réglisse sont semblables à ceux du syndrome de Conn (hyperaldostéronisme primaire) mais le pseudohyperaldostéronisme primaire se différencie de l'hyperaldostéronisme primaire par une aldostéronémie basse. On observe un effondrement du système rénine-angiotensine-aldostérone avec une activité rénine plasmatique diminuée et une hypoaldostéronémie (Figure 17). (88)

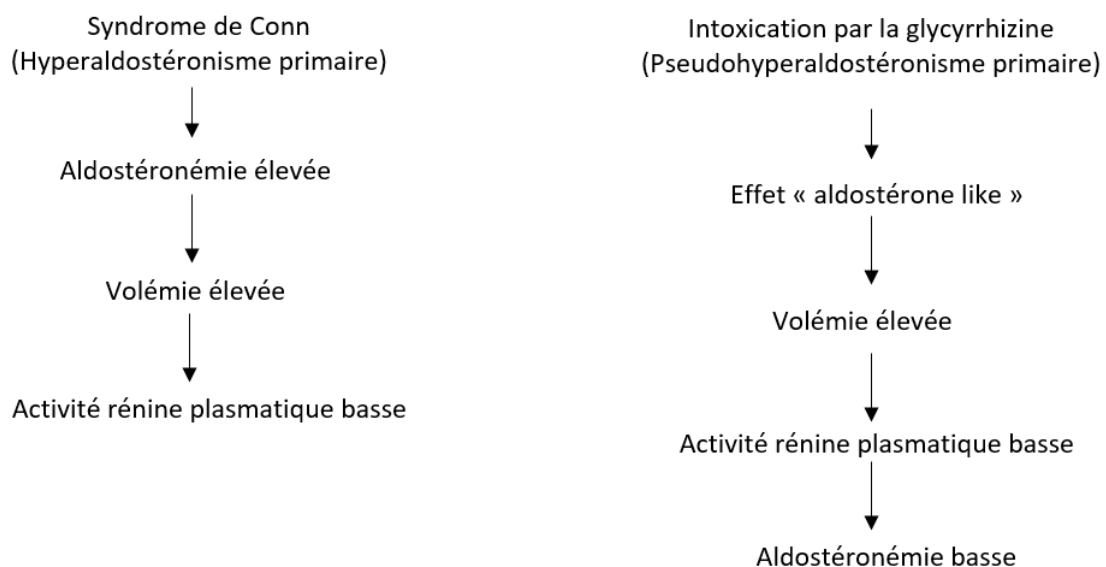


Figure 17: Hyperaldostéronisme primaire et Pseudohyperaldostéronisme primaire, d'après (88)

### 2.2. Hypertension artérielle

L'HTA est le signe le plus fréquent. Elle résulte d'une hypervolémie du fait de la réabsorption d'eau et de sodium par le rein. Elle est en général modérée se traduisant par des

céphalées. Toutefois, l'HTA est permanente ; elle régresse progressivement seulement après l'arrêt de la consommation de réglisse.

La rétention hydrosodée s'accompagne le plus souvent d'une hypernatrémie avec une diminution de la natriurèse. Elle entraîne l'apparition d'œdèmes généralisés avec une prise de poids allant de 2 à 5 kg.

En parallèle, la fuite urinaire de potassium et d'ions H<sup>+</sup> entraîne une hypokaliémie sévère associée à une alcalose métabolique. (87)(88)

### 2.3. Conséquences de l'hypokaliémie

#### 2.3.1. Troubles cardiaques

Les troubles du rythme et de la conduction consécutifs à l'hypokaliémie peuvent engager le pronostic vital. Ils se manifestent le plus souvent par une tachycardie et des extrasystoles ventriculaires.

Les torsades de pointes sont les troubles les plus représentatifs et les plus graves des déplétions potassiques induites par la glycyrrhizine. Elles sont secondaires aux troubles de la repolarisation (aplatissement du segment ST et de l'onde T, allongement de l'espace QT) et peuvent dégénérer en fibrillations ventriculaires. A terme, ces dernières peuvent entraîner un arrêt cardiorespiratoire puis la mort de la personne si celle-ci n'est pas prise en charge à temps. (88)

#### 2.3.2. Troubles musculaires

Des troubles de la contractilité musculaire peuvent être observés. Les faiblesses musculaires à type de crampes et de myalgies sont les plus fréquentes. Elles se localisent généralement au niveau des membres inférieurs et se manifestent lors de la marche. Dans de rares cas, on observe l'apparition de crises tétaniques et de paralysies accompagnées de rhabdomyolyse. (88)

### 2.3.3. Troubles rénaux

Un syndrome polyuro-polydipsique peut apparaître et altérer la fonction rénale. Il se caractérise par une polyurie à prédominance nocturne avec une diurèse de 2 à 5 litres accompagnée de polydipsie. (88)

Une insuffisance rénale aiguë peut également survenir à la suite d'une rhabdomyolyse.

### 2.3.4. Troubles digestifs

Si l'hypokaliémie est sévère, elle peut provoquer une distension gastrique, un ralentissement du transit et un iléus paralytique. (88)

### 2.4. Trouble de la reproduction

A forte dose, la glycyrrhizine peut avoir un effet anti-œstrogénique en bloquant les récepteurs œstrogéniques, effet se traduisant par une aménorrhée. (87)

## **3. Traitements de l'intoxication**

L'arrêt de la réglisse est la première mesure thérapeutique. L'intoxication à la réglisse est réversible à l'arrêt de sa consommation et entraîne la disparition des troubles en quelques semaines. Toutefois les concentrations plasmatiques de la rénine et de l'aldostérone restent basses durant 3 à 4 mois. (88)

Le traitement est uniquement symptomatique :

- Le traitement de l'hypokaliémie repose sur l'administration de chlorure de potassium par voie orale ou par voie intraveineuse si celle-ci est sévère. Une spironolactone comme l'Aldactone® peut être utilisée pour diminuer la fuite urinaire du potassium.
- Un régime strict hyposodé est également initié pour éviter le risque d'hypernatrémie.
- Un monitoring cardiaque peut être nécessaire face aux troubles cardiaques. Ces derniers peuvent être résistants aux antiarythmiques tant que persiste l'hypokaliémie. Il convient donc de commencer par traiter la déplétion potassique. (88)



L'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion semblent être inefficaces dans le traitement de l'HTA en raison d'une faible activité rénine plasmatique. (4)

#### **4. Cas cliniques d'intoxication**

La littérature rapporte aujourd'hui des dizaines de cas d'hypokaliémie sévère liés à la consommation de réglisse sous diverses formes : racine, thé, tisane, bonbon, arôme ou médicament. Les doses de réglisse responsables de l'intoxication sont comprises entre 5 et 200 g sur des durées de consommation allant de deux semaines à plusieurs mois, voire plusieurs années. Les doses de glycyrrhizine sont quant à elles rarement précisées. (89)

##### **4.1. Cas d'intoxication au complément alimentaire Rhubarbe®**

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) a récemment rapporté un cas d'intoxication lié à un mésusage du complément alimentaire Rhubarbe® à base de réglisse (dose non précisée), racine de rhubarbe (55%), racine de guimauve et bractées d'artichaut. Ce complément alimentaire est utilisé dans les troubles du transit.

Il s'agit d'une femme de 56 ans connue pour ses antécédents d'hypertension artérielle depuis plus de 10 ans et non traitée.

A l'automne 2017, elle débute la consommation de Rhubarbe® dans le but de perdre du poids. La posologie maximale préconisée est d'une gélule 3 fois par jour pendant 10 jours. Elle a commencé par la posologie recommandée puis a augmenté la posologie de façon progressive. Mi-août 2018, elle se présente aux urgences pour des myalgies et déclare prendre « 3 poignées de comprimés par jour » depuis plusieurs mois. Cette prise quotidienne est estimée à environ 30 gélules par jour. La biologie révèle une hypokaliémie à 1,43 mmol/L (norme : 3,50-5,10 mmol/L), une rhabdomyolyse avec une créatine phosphokinase (CPK) à 8349 UI/L (norme : 30-135 UI/L) et une légère insuffisance rénale avec une clairance de 55 mL/min (norme > 60 mL/min). Le jour même, elle arrête le complément alimentaire et une supplémentation en potassium est mise en place. Dix jours plus tard l'état clinique est corrigé et la patiente sort de l'hôpital.

L'ANSES déclare que ce tableau clinique (hypokaliémie sévère) présente une sévérité de niveau 3 (sur 4) avec menace du pronostic vital selon l'échelle de Nutrivigilance. L'hypokaliémie serait due à l'association de la réglisse et de la rhubarbe, consommées en excès. La rhubarbe, par ses propriétés laxatives, peut également entraîner de façon indirecte une hypokaliémie. (89)

#### 4.2. Autres cas d'intoxication

Un patient a présenté une paralysie hypokaliémique causée par une consommation excessive d'un thé édulcoré à la réglisse associée à une consommation quotidienne de bonbons à la réglisse (sac de 25 g). Le patient a admis avoir consommé de grandes quantités de ce thé (soit une estimation de 100 mg de glycyrrhizine supplémentaire par jour) deux semaines avant son admission ce qui a aggravé son hypokaliémie et entraîné l'apparition d'une paralysie progressive menaçant le pronostic vital. (90)

Un homme de 55 ans se plaignait d'asthénie et de crampes à la jambe depuis un mois. Les analyses biologiques ont dévoilé une hypokaliémie sévère (1,7 mmol/L), une alcalose métabolique, une concentration plasmatique de rénine basse (4 mUI/L ; norme : 5-75 mUI/L) et une faible aldostéronémie (0,06 nmol/L ; norme : 0,08-0,69 nmol/L). Le patient a admis avoir consommé quotidiennement un paquet (25 g) de racine de réglisse (contenant 2,3% de glycyrrhizine) après avoir arrêté de fumer. (91)

Une femme de 44 ans, sans antécédents, a présenté une hypokaliémie sévère induite par la réglisse, entraînant une fibrillation ventriculaire. Elle a révélé consommer quotidiennement 250 à 500 g de réglisse par jour pendant plusieurs années. (92)

La contamination de la matière première peut également être à l'origine d'effets toxiques. En 2011, l'ANSES a signalé un risque de contamination par l'ochratoxine A contenue dans une tisane à base de réglisse. Une exposition prolongée à cette toxine serait susceptible d'entraîner de graves troubles rénaux. (93)

## **VII. Utilisations de la réglisse**

La réglisse est principalement utilisée en thérapeutique et dans l'alimentation. Elle entre également dans la composition de divers produits cosmétiques et tabagiques. La réglisse est donc présente sous différentes formes commerciales. Son emploi change et évolue d'un pays à un autre. (5)

### **1. Usages thérapeutiques**

#### **1.1. Formes d'emploi**

##### **1.1.1. Extraits**

La réglisse est principalement utilisée pour la préparation d'extraits : extrait sec, extrait brut (suc de réglisse), extrait aqueux, extrait fluide, etc. La dose maximale d'extrait préconisée par l'AFSSAPS correspond à un apport maximal en glycyrrhizine de 3 mg/kg/jour. (5)

##### **1.1.1.1. Extrait sec**

La pharmacopée européenne mentionne l'extrait sec de réglisse pour aromatisation. C'est un extrait desséché produit à partir de la racine de réglisse coupée selon un mode opératoire approprié utilisant de l'eau. L'extrait contient 5 à 7% de glycyrrhizine et se présente sous la forme d'une poudre brun-jaunâtre ou brune au goût très sucré. (14)

##### **1.1.1.2. Extrait brut ou suc de réglisse**

L'extrait brut ou suc de réglisse est obtenu après décoction des racines préalablement lavées, filtration puis concentration sous pression réduite. Cet extrait est constitué de 10 à 40 % de matière sèche et contient 4 à 20 % de glycyrrhizine. Le suc se présente sous la forme d'une pâte noire épaisse qui est par la suite coulée dans des moules, liquéfiée ou même séchée pour former de la poudre, du sirop ou des blocs de réglisse. (5)(4)

#### 1.1.1.3. Extraits fluides de plantes standardisés

Le laboratoire Pilege développe depuis plus de 20 ans des Extraits fluides de Plantes Standardisés (EPS). Les racines de réglisse fraîchement cueillies sont congelées puis broyées en particules fines. L'extraction des substances actives est réalisée à l'aide de solutions hydro-alcooliques de titre alcoolique croissant. L'alcool est ensuite évaporé sous vide à basse température. L'ajout de glycérine permet d'obtenir des matières premières à usage pharmaceutique (MPUP). (94)

#### 1.1.1.4. Extrait déglycyrrhiziné

L'extrait déglycyrrhiziné est un extrait de réglisse dans lequel on a enlevé la glycyrrhizine responsable d'HTA. Cette forme est à privilégier pour un traitement prolongé au-delà de 6 semaines.

#### 1.1.1.5. Autres extraits

D'autres extraits peuvent être retrouvés dans la composition de médicaments, produits cosmétiques ou alimentaires (5) :

- Extrait mou aqueux
- Extrait fluide
- Teinture mère

#### 1.1.2. Racines de réglisse

Les racines séchées de la réglisse sont très souvent utilisées en nature. Elles sont coupées en morceaux pour l'utilisation en tisane et contiennent au minimum 4% de glycyrrhizine. (14)

La pharmacopée française préconise la préparation de tisane par décoction des racines de réglisse. La décoction vise à maintenir la drogue en contact avec de l'eau à ébullition, pendant une durée de 15 à 30 min. L'infusion peut également être utilisée. Elle consiste à verser de l'eau bouillante sur la drogue et de la laissez en contact pendant 10 à 15 minutes. (62)(95)

En usage interne, la décoction ou l'infusion soulage les troubles digestifs et la toux. La posologie usuelle recommandée par le Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) est de 2 à 4 tasses par jour (1,5-2 g de racines/150mL) en cas de troubles digestifs et de 2 tasses par jour (1,5 g de racines/150mL) en cas de toux. Dans le cas de troubles digestifs, la consommation de tisane se fait de préférence après les repas et ne doit pas excéder 4 semaines. Il est conseillé de consulter un médecin si les symptômes persistent au-delà de deux semaines pour les troubles digestifs et d'une semaine pour la toux. (62)

En usage externe, la décoction ou l'infusion soulage les inflammations de la muqueuse buccale (stomatites, aphtes) et accélère leur cicatrisation. Le dentiste Pascal EPPE conseille la préparation suivante « 40 g de bâtons de réglisse pour un litre d'eau froide, faire bouillir un quart d'heure et boire à volonté ». Si les aphtes sont en lien avec un syndrome prémenstruel, il préconise de « prendre trois fois par jour, après les repas, une infusion ou une décoction de 2 g à 4 g de racines séchées dans 150 ml d'eau ». (96)

Les décoctions de réglisse peuvent également être appliquées sur des compresses pour apaiser les yeux fragilisés (conjonctivite allergique et herpétique). (97)

## 1.2. Dose recommandée

Il existe une grande variabilité individuelle dans la susceptibilité à la glycyrrhizine.

Les personnes les plus exposées ont une activité 11 $\beta$ -HSD 2 diminuée ou consomment des boissons à base de concentré (diabétiques, sportifs, personnes en cure de désintoxication alcoolique). Les amateurs de friandises à la réglisse sont également plus sensibles à la glycyrrhizine. L'HTA et l'insuffisance rénale quant à elles favorisent une intoxication. (5) Il est donc difficile de prévoir une dose appropriée pour tous les individus.

En 2003, la Commission européenne a fixé une limite d'ingestion de glycyrrhizine et de son sel d'ammonium à 100 mg/jour. Elle a estimé qu'une dose journalière de 1 à 10 mg/personne/jour de glycyrrhizine constituait une dose sans danger pour la plupart des adultes en bonne santé. (86)

### 1.3. Indications

#### 1.3.1. Utilisations traditionnelles

En France, une note explicative de 1998 émanant de l'ex-Agence du médicament, l'AFSSAPS, admet que les parties souterraines de la réglisse peuvent être utilisées dans les indications suivantes (5) :

- Par voie orale, en 1<sup>ère</sup> indication « traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique de troubles digestifs tels que ballonnements épigastriques, lenteurs à la digestion, éructation, flatulence » et en 2<sup>ème</sup> indication « traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique de la toux ».
- Par voie locale, « traditionnellement utilisé (collutoire, pastille) comme antalgique dans les affections de la cavité buccale et/ou du pharynx ».

La monographie communautaire publiée par le HMPC confirme l'usage traditionnel de la réglisse pour soulager les symptômes digestifs (y compris sensation de brûlure et dyspepsie) et la toux. (62)

#### 1.3.2. Utilisations actuelles

La réglisse est également utilisée dans les indications suivantes : (25)

- Bronchites, trachéites
- Entérite, constipation
- Gastrites, ulcères gastriques et duodénaux
- Météorisme, aérophagie
- Spasmes intestinaux
- Bains de bouche dans glossites et stomatites
- Conjonctivites, inflammations des paupières

#### 1.4. Contre-indications

La réglisse est contre-indiquée chez les personnes atteintes de pathologies cardiovasculaires, rénales et hépatiques graves. Elle est également contre-indiquée chez les personnes souffrantes d'hypercortisolémie.

La réglisse diminue le taux de testostérone, elle est donc contre-indiquée chez les hommes souffrant d'impuissance et de baisse de libido.

La glycyrrhizine est dénuée d'effet tératogène, mutagène et cancérogène. Toutefois sa consommation régulière pendant la grossesse augmenterait la fréquence des accouchements prématurés et contribuerait à l'augmentation des risques de troubles psychiatriques et cognitifs chez le futur enfant ainsi qu'à une puberté précoce. La réglisse n'est donc pas recommandée chez la femme enceinte et allaitante ainsi que chez les enfants. (5)(87)(98)

#### 1.5. Interactions médicamenteuses

La réglisse est contre indiquée avec les médicaments suivants : (5)(88)

- Les médicaments aggravant l'hypokaliémie : diurétiques de l'anse (furosémide, bumétanide), diurétiques thiazidiques, laxatifs stimulants, glucocorticoïdes, alcalinisants.
- Les médicaments aggravant les troubles cardiaques : digitaliques (digoxine), anti-arythmiques, stabilisateurs de membrane.
- Les plantes laxatives et diurétiques pourraient également aggraver les effets indésirables de la réglisse.
- Les contraceptifs oraux peuvent augmenter la susceptibilité à la glycyrrhizine.

#### 1.6. Médicaments

##### 1.6.1. Spécialités à base d'acide glycyrrhétic ou énoxolone

La dénomination commune internationale de l'acide glycyrrhétic est énoxolone. Celle-ci est principalement utilisée en tant qu'anti-inflammatoire non stéroïdien à usage local. Elle peut être associée à un vasoprotecteur, un antibactérien ou à un anesthésique local. (5)

L'énoxolone est utilisée en tant que substance active dans les indications suivantes : (99)

➤ Irritations de la peau :

- **PO 12®** est une crème protectrice cutanée à 2% d'énoxolone qui traite les irritations modérées de la peau. Elle peut être appliquée en fine couche sur une peau non lésée et préalablement nettoyée, 2 à 4 fois par jour sans dépasser 7 jours de traitement.
- **Irrisédermyl®** est une crème protectrice qui contient 1,5% d'énoxolone et un antiseptique local (dodéclonium bromure). Ce médicament est utilisé dans le traitement des irritations et des démangeaisons de la peau. Il faut nettoyer la région à traiter puis faire pénétrer la crème par un léger massage, 3 ou 4 fois par jour. Un avis médical est préférable en cas de signes d'infection (rougeur, chaleur, douleur) ou de persistance de l'irritation après 7 jours de traitement.

➤ Crise hémorroïdaire :

- **Sédorrhoïde®** se présente sous la forme d'une crème ou de suppositoires. La crème contient 0,93% d'énoxolone et un suppositoire contient 23 mg d'énoxolone. Dans cette spécialité, l'énoxolone est associée à un anesthésique local (benzocaïne), un antiseptique (dodéclonium bromure) et un décongestionnant (esculoside). Elle est indiquée dans le traitement de la crise hémorroïdaire. La posologie est de 2 à 3 applications par jour sur une courte durée.
- **Phlébosup®** et **Phlébocrème®** ont une composition et une posologie similaires au Sédorrhoïde® avec une même concentration en énoxolone.

➤ Inflammations et blessures de la cavité buccale :

- **Arthrodon®** est une pâte gingivale indiquée dans le traitement de l'inflammation des gencives ou des blessures provoquées par les appareils dentaires. Elle contient 1% d'énoxolone qui a un effet décongestionnant et antalgique local. Après chaque repas, le brossage doit être suivi d'un massage de la gencive pendant quelques minutes avant de rincer. En raison de la présence



de dérivés terpéniques, ce médicament est contre-indiqué chez les enfants de moins de 3 ans (risque de convulsions).

➤ Maux de gorge :

- **Hexalyse**<sup>®</sup> sont des comprimés à sucer, indiqués dans le traitement des maux de gorge peu intenses et sans fièvre. Un comprimé se compose de 5 mg d'énoxolone associé à deux antiseptiques (biclotymol et chlorhydrate de lysozyme). La posologie usuelle est de 6 à 8 comprimés par jour pendant 5 jours.
- **Vocadys**<sup>®</sup> se présente sous la forme de pâtes à sucer pour traiter les irritations de la gorge. Une pâte contient 10 mg d'énoxolone, un anesthésique local (lidocaïne) et un extrait de plante aux propriétés adoucissantes (érysimum). La prise de ce médicament se fait à distance des repas soit 4 à 8 pâtes à sucer par jour chez l'adulte et 2 à 4 pâtes à sucer par jour chez les enfants de 6 à 15 ans, pendant 5 jours.
- **Humex lidocaïne gorge irritée**<sup>®</sup> est similaire au Vocadys<sup>®</sup> mais se présente sous la forme de gommes à sucer. Il est contre indiqué chez les enfants de moins de 15 ans.

1.6.2. Spécialité à base de glycyrrhizine et de glycyrrhizate d'ammonium

Il est recommandé de ne pas utiliser ces médicaments de façon prolongée dû au risque d'HTA et de tenir compte de la présence de glycyrrhizine ou de glycyrrhizate d'ammonium en cas d'apports supplémentaires en réglisse (boissons, confiseries). (99)

Le glycyrrhizate d'ammonium est utilisé comme édulcorant dans les spécialités suivantes : (99)

- Antibiotique : **Rulid**<sup>®</sup> comprimés
- Antiseptiques et anesthésiques locaux : **Drill**<sup>®</sup> citron menthe pastilles, **Drill**<sup>®</sup> miel rosat pastilles, **Drill**<sup>®</sup> sans sucre pastilles, **Hexaspray**<sup>®</sup> collutoire
- Expectorants : **Euphonyll**<sup>®</sup> sirop, **Terpone**<sup>®</sup> sirop
- Anti-agrégants plaquettaires : **Aspégic**<sup>®</sup> poudre en sachet, **Kardegic**<sup>®</sup> poudre en sachet
- Anti-VIH : **Isentress**<sup>®</sup> comprimés et gélules

- Antalgiques et anti-inflammatoires : **Paralyoc**® lyophilisats oraux, **Enantyum**® granulés en sachet
- Minéralisants : **Calciforte**® ampoules buvables

#### 1.6.3. Spécialités à base de réglisse déglycyrrhizinée

Ces spécialités ne présentent pas de risque de pseudohyperaldostéronisme. La réglisse déglycyrrhizinée se trouve principalement dans les substituts nicotiques en tant qu'excipient : pastilles à sucer **Nicopass**® **1,5mg et 2,5 mg** sans sucre réglisse menthe. (99)

#### 1.6.4. Autres spécialités à base de réglisse

Les concentrations en glycyrrhizine sont rarement précisées et les appellations sont diverses : extrait de réglisse, poudre de réglisse, réglisse pulvérisée, suc de réglisse, etc. (99)

Traitements des affections bronchopulmonaires :

- **Bronchokod**® sirop sans sucre, édulcorant
- **Pâtes de réglisse au sambucus**® Boiron, pâtes à sucer, excipient (suc de réglisse)
- **Humer toux**® miel plantain réglisse sirop, excipient (extrait)

Anti-acides et pansements digestifs :

- **Bédélix**® 3g poudre pour suspension buvable en sachet, excipient (extrait)
- **Gastropulgite**® poudre pour suspension buvable en sachet, excipient (extrait sec)

Laxatifs stimulants et traitements des ballonnements :

- **Médiflor**® **No 7** tisane en sachet, excipient (racine)
- **Tisane provençale**® **No 1** tisane en sachet, excipient (racine)
- **Boldoflorine**® tisane en sachet, excipient (racine)

Bains de bouche et dentifrices :

- **Botot**® Bain de Bouche anis citrus réglisse
- **Botot**® dentifrice anis citrus réglisse
- **Marvis noir**® pâte dentifrice menthe réglisse

## 2. Compléments alimentaires

Les espèces *Glycyrrhiza glabra* et *Glycyrrhiza uralensis* sont autorisées dans les compléments alimentaires sous réserve que la portion journalière recommandée ne conduise pas à l'ingestion de plus de 100 mg de glycyrrhizine et que l'étiquetage comporte la mention « ne pas utiliser pendant plus de 6 semaines sans avis médical » ainsi qu'un avertissement en déconseillant l'emploi chez les enfants. (100)

Aujourd'hui, de nombreux compléments alimentaires contenant de la réglisse sont sur le marché notamment sur internet. Seuls quelques-uns seront présentés parmi ceux disponibles en pharmacie et parapharmacie :

- **Endomenat®** élaboré par le laboratoire Copmed « aide à maintenir un bon confort féminin en particulier avant et pendant le cycle menstruel ainsi que pour apaiser les crampes abdominales périodiques chez les femmes ». C'est « une association synergique unique élaborée à base d'extraits de plantes (Pycnogenol®, EGCG, achillée millefeuille, réglisse, myrobolan chébulé, gattilier), vitamine E et minéraux ». « L'extrait de réglisse soutient la fonction de l'ensemble du système reproducteur et possède des propriétés antioxydantes significatives ». La posologie est de 4 gélules par jour, à prendre de préférence en deux prises, au moment des repas soit l'équivalent de 100 mg d'extrait de racine de réglisse par jour. (101)
- **Extrait Phytostandard® Réglisse** élaboré par le laboratoire Pilege améliore l'équilibre digestif et réduit les risques d'ulcères gastriques. La posologie est de 1 à 2 gélules par jour soit l'équivalent de 640 mg d'extrait de réglisse sur une durée maximale de 10 jours. (102)
- **Digebiane RFX®** élaboré par le laboratoire Pilege est une « solution alternative pour une digestion normale ». Ce produit se compose d'extraits de réglisse déglycyrrhizinée et de mélisse. La posologie est de 1 à 4 comprimés à croquer par jour, après les repas ou au coucher (soit 150 mg d'extrait par jour). (103)

- **Extrait et poudre de racine réglisse déglycyrrhizinée®** élaboré par la marque Solgar « soutient le système digestif et les voies respiratoires ». Une gélule se compose de 250 mg d'extrait standardisé de réglisse ( $\leq 1\%$  glycyrrhizine) et 225 mg de poudre de réglisse. La posologie usuelle est d'1 à 3 gélules par jour à avaler de préférence pendant le repas. (104) (105)

### 3. Produits alimentaires

La réglisse est largement employée dans le secteur de l'industrie agroalimentaire pour son rôle d'édulcorant. La glycyrrhizine est 50 fois plus sucrée que le saccharose. Elle est notamment présente dans certaines boissons (apéritifs anisés avec ou sans alcool, bières brunes) et confiseries. (5)

#### 3.1. Boissons

##### 3.1.1. Antésite®

L'Antésite® est un concentré de réglisse créé en 1898 par l'apothicaire Noël Perrot-Berton afin de lutter contre l'alcoolisme des cheminots de l'époque. Tirée du nom latin *ante sitis* qui signifie « anti-soif », ce concentré est dilué dans de l'eau pour donner une boisson désaltérante naturelle, sans sucre et sans édulcorant. On préconise 15 gouttes d'Antésite® par verre et 1,5 cuillère à café pour un litre. L'étiquette de la bouteille mentionne la présence de la réglisse et avertit que « les personnes souffrant d'hypertension doivent éviter toute consommation excessive ». Riche en goût, l'Antésite® peut également s'utiliser pure et être incorporée aux préparations de pâtisseries.

Aujourd'hui son parfum naturel d'anis est complété par d'autres aromatisants : citron, menthe, orange, pomme-cannelle, cola, thé, pamplemousse, rose, citron-vert et eucalyptus-pin (Figure 18).



Figure 18: Bouteilles d'Antésite® (106)

Les racines de réglisse proviennent d'Asie et du Moyen-Orient. Elles sont récoltées à la main puis séchées au soleil avant d'être acheminées à Coublevie dans l'Isère. Elles sont ensuite broyées et mises à macérer pour produire un infusé. Ce dernier est ensuite aromatisé.

Bien que l'Antésite® soit connue depuis plus d'un siècle, sa recette n'a pas changé et reste secrète. (106)

### 3.1.2. Coco Boer®

Le Coco Boer® est une ancienne friandise élaborée en 1902 par le pharmacien Jules Courtier. Il est fabriqué à partir de racines de réglisse broyées en poudre, puis déshydratées et aromatisées avec de l'anis. Il peut se déguster pur ou être dilué dans de l'eau pour former une boisson rafraîchissante. Le nom Coco Boer® lui a été attribué à l'époque, lors de la guerre des Boers, et fait également référence aux marchands de coco qui servaient cette boisson dans des demi-noix de coco. (107)



Figure 19: Boites Coco Boer® contenant la poudre de réglisse (107)

La marque a connu un très grand succès jusque dans les années soixante-dix avant d'être détrônée par les colas.



Figure 20: Publicité pour la boisson rafraichissante Coco Boer® (107)

### 3.1.3. Pastis

Les pastis sont des boissons apéritives à base d'anis qui utilisent la réglisse comme aromatisant. La concentration de glycyrrhizine varie selon les types de pastis : les pastis avec alcool en contiennent de l'ordre de 0,07 à 0,2 g/L alors que les pastis sans alcool en contiennent de l'ordre de 0,057 à 1,27 g/L, soit une concentration pouvant être 6 fois plus élevée. (108)

La consommation d'une faible quantité quotidienne de glycyrrhizine contenu dans un pastis sans alcool peut induire un hyperminéralocorticisme chez des malades éthyliques (sevrés ou en cours de sevrage) et certains cirrhotiques. Parmi les observations cliniques publiées, les doses toxiques de glycyrrhizine varient de 0,7 à 1,4 g/L chez des sujets non alcooliques. En cas d'intoxication d'alcool associée, elles sont nettement inférieures, variant de 0,173 à 0,38 g/L pour des durées d'intoxication de 2 à 3 mois. Les doses d'intoxications à la glycyrrhizine sont encore plus faibles chez les malades cirrhotiques soit 0,35 et 0,38 g/L pour des durées d'intoxication de 10 jours et 2 mois. (109)

Par conséquent même les pastis sans alcool doivent être consommés avec modération en raison de leur concentration en glycyrrhizine. Sont particulièrement concernés les consommateurs abusifs de ces boissons.

## 3.2. Confiseries

La réglisse est l'ingrédient de base d'un grand nombre de friandises comme le Zan<sup>®</sup>, le Car<sup>®</sup> en sac, le Haribat<sup>®</sup>, le Cocobat<sup>®</sup> ou encore le Stoptou<sup>®</sup>. Le bonbon est fabriqué à partir du suc ou d'autres extraits de réglisse. S'y ajoutent d'autres ingrédients tels que du sucre, du sirop de glucose, de la farine de blé, de l'amidon modifié, de la gélatine, du sel et divers arômes. Il se présente sous différentes formes : pains, pastilles, gommes, pâtes, rouleaux, sirop, dragées.

Le Cachou Lajaunie<sup>®</sup> est l'un des plus connus. Ces petites pastilles carrées de couleur noire à la réglisse ont été créées en 1880 à Toulouse par le pharmacien Léon Lajaunie. Il tire son nom de l'un de ses ingrédients principaux, la poudre de cachou. Le Cachou<sup>®</sup> permettait de rafraîchir l'haleine et présentait des effets bénéfiques sur les dents et l'estomac (Figure 21).



Figure 21: Boîte de Cachou Lajaunie® (102)

Les bâtons de réglisse à mâcher sont également très appréciés pour leur goût sucré et sont utilisés en tant que substitut nicotinique, pour faire passer l'envie de fumer. Enfin certains chewing gums comme les gommes à mâcher Xyli gum® au Xylitol contiennent de la réglisse. (86)(110)

### 3.3. Législation des produits alimentaires

La Commission européenne a établi une directive (directive 2004/77/CE du 29 avril 2004) concernant l'étiquetage de certaines denrées alimentaires contenant de la glycyrrhizine et son sel d'ammonium.

L'étiquette doit mentionner :

- « Contient de la réglisse » si la concentration en substances est  $\geq 100$  mg/kg pour les confiseries ou  $\geq 10$  mg/L pour les boissons.
- « Contient de la réglisse, les personnes souffrant d'hypertension doivent éviter toute consommation excessive » si la concentration en substances est  $\geq 4$  g/kg pour les confiseries,  $\geq 50$  mg/L pour les boissons sans alcool ou  $\geq 300$  mg/L pour les boissons alcoolisées (plus de 1,2 % en volume d'alcool).

Ces mentions figurent juste après la liste des ingrédients, sauf si le terme « réglisse » y figure déjà ou s'il figure dans la dénomination sous laquelle le produit est commercialisé. En l'absence de liste des ingrédients, les mentions doivent figurer près de la dénomination sous laquelle le produit est commercialisé. (111)

## 4. Cosmétiques

### 4.1. A base de glabridine

La glabridine est un puissant dépigmentant connue pour ses vertus éclaircissantes et anti-taches. Elle serait capable d'inhiber la tyrosinase à l'origine de la production de mélanine. Elle entre dans la composition de nombreux soins anti-âge (Sérum éclat d'Ekia, crème éclaircissante Whitegen de Iope) et soins solaires (Photoderm SPF 50+ de Bioderma). La glabridine peut également être retrouvée dans certains fonds de teints, gels nettoyants et exfoliants. (112)(113)(114)

### 4.2. A base d'acide glycyrrhétic

L'acide glycyrrhétic ou énoxolone est présent dans un grand nombre de soins cosmétiques (Figure 22) étant données ses propriétés anti-inflammatoires qui apportent un effet apaisant et anti-irritant aux peaux sensibles. Seuls quelques-uns seront évoqués.

Le laboratoire Bioderma propose une gamme complète antirougeurs (Créaline AR®) à base d'énoxolone pour apaiser les peaux fragilisées, sensibles et réactives. Il l'incorpore aussi à la crème ABCderm Péri-oral® indiquée dans les irritations du contour de la bouche des bébés et aux soins solaires Photoderm® (AR SPF 50+, Après-Soleil SOS) pour prévenir et atténuer les rougeurs du au soleil. Leur gamme Sébium® met en avant les propriétés anti-inflammatoires et antibactériennes de l'énoxolone, elle est recommandée pour les peaux grasses à tendance acnéiques. (112)

L'énoxolone apaise également les peaux sujettes aux frictions et à la macération. La gamme Akiléine® (Sprays Fraîcheur vive, Akilortho) l'utilise pour calmer les pieds et les jambes échauffés. (89)

L'énoxolone est indiquée dans le traitement de la dermatite séborrhéique à l'origine de la formation de plaques rouges associées à des squames. Le laboratoire Bioderma l'utilise dans la crème et le gel nettoyant Créaline DS+® et le laboratoire Ducray l'utilise dans le shampoing antipelliculaire Kelual DS®. (115)(116)





Figure 22: Produits cosmétiques à base d'énoxolone (115–121)

## 5. Industrie du tabac

La réglisse fait partie des additifs aux cigarettes. La glycyrrhizine a un effet bronchodilatateur qui pourrait faciliter l'inhalation de la fumée et l'exposition à la nicotine. En faible quantité, celle-ci ne présente pas de risque significatif pour la santé mais la réglementation du tabac exige que la réglisse figure dans la liste des ingrédients. La réglisse est également en quantité importante dans certains « tabac à chiquer », c'est pourquoi il convient de consommer le jus en petite quantité. (88)(122)

Comme nous l'avons vu précédemment, la réglisse entre également dans la composition de substituts nicotiques en tant qu'excipient. De plus le fait de mâcher des bâtons de réglisse aiderait à mieux supporter le manque de cigarette. Toutefois cette pratique expose les consommateurs à un surdosage en glycyrrhizine. (122)

## VIII. Cas comptoirs : conseils de la réglisse à l'officine

### 1. Cas n°1 : hygiène dentaire

Un client se présente à la pharmacie et demande un bain de bouche efficace pour l'hygiène de ses dents. Il a fréquemment des caries et se plaint d'avoir une mauvaise haleine. L'homme ne prend aucun traitement et ne présente pas d'HTA.

La racine de réglisse élimine efficacement la plaque dentaire responsable de caries. Le dentifrice Botot® aux essences naturelles d'anis, citrus, réglisse (extrait de racines de

*G. uralensis*) est reconnu pour ses propriétés antibactériennes et rafraîchissantes. Utilisée au quotidien, cette pâte enrichie en fluor (1450ppm) est efficace contre la plaque dentaire et l'apparition de caries. Il est conseillé de se brosser les dents 3 fois par jour après chaque repas, durant 3 minutes. Le bain de bouche Botot® anis citrus réglisse peut lui être associé, deux fois par jour après le brossage (un bouchon de 10 mL, sans diluer). (123)

## **2. Cas n°2 : aphte buccal**

Une cliente se plaint d'un aphte dans la bouche. Elle dit avoir mangé des noix la veille.

Le questionnement permet de vérifier le diagnostic symptomatologique (petite ulcération, halo rouge inflammatoire, douleur) et permet d'écartier toute contre-indication à la réglisse.

On peut lui conseiller de faire des bains de bouche à base de réglisse jusqu'à la cicatrisation de l'aphte. On peut utiliser une décoction de réglisse, le tout étant de garder le liquide en bouche durant 2 à 3 minutes avant de le recracher. A répéter matin et soir pendant une semaine.

On peut également tamponner l'aphte avec de la poudre de réglisse ou un mélange de teinture mère de réglisse (pure) toutes les heures. (124) et sucer 3 ou 4 pastilles à la réglisse par jour (Hexalyse®, Vocadys®, Ricqlés gastrozan®, Cachou Lajaunie®). (125)

## **3. Cas n°3 : femme enceinte et Pâtes de réglisse au sambucus®**

Une femme enceinte se présente au comptoir avec une boîte de Pâtes de réglisse au sambucus® en disant « je tousse et j'ai la voix un peu enrouée depuis deux jours ».

Les Pâtes de réglisse au sambucus® sont des pâtes à sucer indiquées dans le traitement de la toux rauque et de l'enrouement. Cette spécialité à base de teinture mère de *Sambucus nigra* contient du suc de réglisse. Par mesure de précaution, ce médicament est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement en raison de la présence de glycyrrhizine contenue dans le suc de réglisse. (126)

Le pharmacien doit en informer la cliente et lui conseiller d'autres produits pour soulager ses symptômes.

#### **4. Cas n°4 : hypertension artérielle et bonbons à la réglisse**

Un client se présente au comptoir avec un paquet de bonbons Solens Roll réglisse moelleux® et vient renouveler son ordonnance avec la prescription du médicament suivant : Amlodipine 5 mg + Valsartan 80 mg (EXFORGE®).

EXFORGE® est indiqué dans le traitement de l'HTA. Il associe l'amlodipine (inhibiteur calcique) au valsartan (inhibiteur de l'angiotensine II).

Les bonbons Solens® à la réglisse sont très appréciés pour leur goût sucré et leur propriété adoucissante sur les maux de gorge. Un paquet de 100 g contient 50 mg de suc de réglisse. Le client dit en raffoler, il en consomme régulièrement depuis quelques jours.

Le client présentant une HTA, le pharmacien doit le prévenir qu'une consommation excessive et prolongée de bonbons à la réglisse est susceptible d'augmenter sa tension artérielle.

#### **5. Cas n°5 : toux d'irritation et maux de gorge**

Une femme âgée de 30 ans se présente au comptoir avec une toux d'irritation et des maux de gorge depuis 2 jours. Sa gorge est douloureuse lorsqu'elle déglutit. Elle n'a pas d'autres symptômes et ne prend pas d'autres médicaments.

On peut lui conseiller de prendre 1 cuillère à café d'EPS Réglisse 3 fois par jour pendant 3 jours, puis 2 fois par jour pendant 3 jours, après les repas. Pour une meilleure efficacité on peut associer l'EPS de réglisse (1/2) à l'EPS d'échinacée (1/2) soit 1 cuillère à café 4 fois par jour pendant 5 à 7 jours. Les tisanes de réglisse peuvent également être utilisées en gargarisme. (124)

La toux sèche peut être soulagée en buvant une décoction de racines de réglisse (1,5 g/150 mL), 2 fois par jour ou une ½ tasse d'une infusion préparée avec du thym, de l'origan et

de la réglisse en poudre à dose égale, 6 fois par jour. Ces plantes possèdent une action antitussive et calment la toux. (62)(124)

## **6. Cas n°6 : stress et reflux gastro-œsophagien**

Un étudiant se plaint de brûlures d'estomac et de RGO. Il est particulièrement stressé à l'approche de ses examens de fin d'études. Un questionnement sur ces antécédents écarte une contre-indication à la réglisse.

On peut lui conseiller le complément alimentaire Digebiane RFX® à base d'extraits de mélisse, de réglisse déglycyrrhizinée, de pectine, de vitamine B2, de carbonate de calcium et de bicarbonate de sodium. La réglisse réduit l'acidité gastrique et calme les RGO, la mélisse est un antispasmodique naturel et calme les troubles digestifs induits par le stress. La vitamine B2 contribue au maintien normal des muqueuses digestives et le calcium contribue au fonctionnement normal des enzymes digestives. L'effet alcalinisant du bicarbonate de sodium neutralise l'excès d'acidité gastrique. La posologie est de 1 à 4 comprimés à croquer après les repas pendant maximum 6 semaines. (103)

Les brûlures d'estomac peuvent également être soulagées par l'EPS de réglisse à raison d'une cuillère à café diluée dans un verre d'eau, 1 à 2 fois par jour, en dehors des repas pendant 9 à 18 jours. Il peut également être associé à l'EPS de mélisse dans les gastrites chroniques. Dans ce dernier cas, on conseille une cuillère à café du mélange EPS Réglisse (2/3) et EPS Mélisse (1/3) pendant 6 semaines. A renouveler si besoin après une interruption de 15 jours. (127)

## **7. Cas n°7 : enfant et dermatite de contact**

Une mère arrive à la pharmacie en disant « mon fils de 10 ans a des petites taches rouges sur les mains, ça le démange, auriez-vous quelque chose pour le soulager ? » Après questionnement, la mère indique avoir changé de savon pour se laver les mains il y a quelques jours.

On suspecte une dermatite irritative de contact. Le nouveau savon doit être supprimé. On peut lui conseiller d'appliquer sur les mains de son fils la crème Irrisedermyl®, 3 à 4 fois par

jour en massant légèrement jusqu'à pénétration complète. En complément, elle peut lui appliquer des compresses de décoction concentrée de racines de réglisse qui apaiseront ses démangeaisons.

### **8. Cas n°8 : insuffisance cardiaque et décoction de réglisse**

Une femme de 70 ans se présente à la pharmacie avec une ordonnance comprenant de la digoxine 0,125 mg (HEMIGOXINE®) et demande également un sachet de bâtons de réglisse Calmelia®. Elle aime se faire des décoctions de réglisse aromatisées à la menthe après les repas.

La digoxine est un glucoside cardiotonique indiqué dans l'insuffisance cardiaque. Pour cette cliente, la consommation quotidienne de réglisse est une contre-indication car elle serait capable d'aggraver ses troubles cardiaques. Le pharmacien doit sensibiliser la cliente sur les risques liés à la consommation de réglisse et peut lui proposer d'autres tisanes à base de plantes qui facilitent la digestion.

### **9. Cas n°9 : insuffisance rénale et Axarola®**

Un client de la pharmacie se présente au comptoir avec une boîte d'Axarola® Bio transit en disant « J'ai fait trop d'excès pendant les fêtes de Noël ». Ce patient est traité pour une insuffisance rénale, il est sous furosémide 40 mg (LASILIX®) qui est un diurétique de l'anse de Henlé.

Le complément alimentaire Axarola® est indiqué dans les troubles digestifs (constipation, ballonnements). Il se compose entre autres de racines de rhubarbe de Chine, racines de guimauve, racines de réglisse (120 mg) et racines de radis noir. La posologie est d'1 à 4 comprimés par jour pendant maximum 10 jours.

La marque Superdiet précise que ce complément alimentaire est déconseillé en cas de troubles rénaux. La réglisse peut également potentialiser l'effet hypokaliémiant du furosémide. Il est préférable d'apporter au client des conseils hygiéno-diététiques (boire 1,5 L d'eau/jour, favoriser les fibres) et de l'orienter vers d'autres produits qui aideront à améliorer son transit.

(128)

### **10. Cas n°10 : sportif et Antésite®**

Un sportif se présente au comptoir et dit « Je m'entraîne pour une compétition de cyclisme, auriez-vous quelque chose pour soulager mes courbatures ? »

L'hydratation est indispensable pour éviter les courbatures et les crampes. Après questionnement, le pharmacien découvre que le client boit plus de 2L d'eau par jour mais agrmente souvent sa gourde de quelques gouttes d'Antésite® citron.

Comme nous l'avons vu précédemment, la consommation quotidienne de boissons à base de concentré de réglisse peut induire des troubles cardiovasculaires et musculaires. Il convient donc d'en informer le client et de lui conseiller de limiter sa consommation d'Antésite®.

### **11. Cas n°11 : rhume et infusion à base de réglisse**

Une cliente se présente au comptoir avec un boîte d'infusion respiratoire bio de la marque Ponroy en disant « J'ai attrapé un rhume, puis-je consommer ce produit ? ».

Cette infusion se compose d'un mélange de plantes à base de thym, cynorrhodon, cannelle, menthe poivrée, réglisse (*G. glabra*) et bourgeon de pin. Ces plantes décongestionnent et apaisent les voies respiratoires supérieures encombrées.

Après questionnement, la patiente a le nez bouché depuis deux jours mais n'a pas d'autres symptômes (pas de fièvre, pas de toux). En consultant son historique, le pharmacien constate que la patiente est traitée pour un asthme. Elle prend quotidiennement du Seretide® 250µg/25µg/dose qui associe le propionate de fluticasone (glucocorticoïde à effet anti-inflammatoire) au salmétérol ( $\beta$ -2 mimétique de longue durée d'action à effet bronchodilatateur).

Par précaution d'emploi, on lui conseillera de ne pas consommer cette tisane de manière excessive et de respecter la dose recommandée (2 tasses par jour). (129)

# CONCLUSION

Connue depuis des millénaires, la réglisse demeure une plante très intéressante dans la phytothérapie moderne. Ses racines sont riches en saponosides (dont la glycyrrhizine) et flavonoïdes qui lui offrent de nombreuses vertus médicinales.

Aujourd'hui on utilise la réglisse principalement pour ses propriétés, antitussives, anti-ulcéreuses, anti-inflammatoires et anti-bactériennes dans le traitement de maladies bénignes comme les maux de gorge, la toux, les brûlures d'estomac et les aphtes. La plante est également utilisée comme édulcorant naturel notamment dans certains médicaments et certaines confiseries ou boissons rafraichissantes. Bien que de nombreuses études suggèrent un effet bénéfique de la réglisse dans le traitement de maladies lourdes comme les cancers ou les maladies neurodégénératives, des études cliniques complémentaires sont encore nécessaires avant d'envisager l'utilisation de la réglisse dans de telles indications.

La glycyrrhizine contenue dans les racines de la plante peut être à l'origine d'un pseudohyperaldostéronisme primaire. Il est donc difficile d'envisager l'utilisation de la réglisse sur le long terme sans risquer l'apparition d'effets secondaires (hypertension artérielle, hypokaliémie pouvant induire des troubles cardiaques et musculaires).

Les intoxications sont, à l'heure actuelle, principalement le fait d'une consommation excessive et prolongée de confiseries et de boissons à base de réglisse. Cependant la réglisse (et son principal constituant actif, la glycyrrhizine) peut également se dissimuler dans des compléments alimentaires et tromper la vigilance de certains consommateurs malgré l'étiquetage.

Le rôle du pharmacien est donc d'assurer une utilisation responsable de la réglisse et de prévenir d'éventuels contre-indications et interactions médicamenteuses. Ce rôle est d'autant plus important qu'aujourd'hui de nombreuses personnes se tournent vers une médecine plus « naturelle » et intègrent de plus en plus la phytothérapie dans leur vie quotidienne.

Le doyen de la Faculté,  
Mme Brigitte VENNAT

Le Président du Jury,  
Mme Catherine FELGINES

# BIBLIOGRAPHIE

1. Boullard B. Plantes médicinales du monde : croyances et réalités. Estem. Paris; 2001. 636 p.
2. Lüder R. Les bases de la botanique de terrain : familles et genres de plantes à fleurs d'Europe tempérée. Delachaux et Niestlé. Paris; 2019. 847 p.
3. Wichtl M, Anton R. Plantes thérapeutiques: tradition, pratique officinale, science et thérapeutique. 2<sup>éd</sup>. Paris Cachan: Lavoisier; 2003. 692 p.
4. Gaël D. Contribution à l'étude de la réglisse (*Glycyrrhiza glabra*): ses utilisations thérapeutiques et alimentaires. [Internet] [Thèse d'exercice: pharmacie]. [Nancy]: Université Henri Poincaré; 2009 [cité 5 févr 2019]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733705/document>
5. Bruneton J. Pharmacognosie: phytochimie, plantes médicinales. 5<sup>éd</sup>. Paris Cachan: Lavoisier; 2016. 1488 p.
6. Botineau M. Guide des plantes médicinales. Belin. Paris; 2011. 239 p.
7. Milherou D. Carénou et Cie, plus anciennes fabriques de réglisse de France, Marseille [Internet]. [tourisme-marseille.com](http://tourisme-marseille.com). [cité 26 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.tourisme-marseille.com/fiche/carenou-et-cie-plus-anciennes-fabriques-de-reglisse-de-france-marseille/>
8. France info. Réglisse : Les coulisses de fabrication [Internet]. Franceinfo. 2019 [cité 27 nov 2019]. Disponible sur: [https://www.francetvinfo.fr/monde/italie/reglisse-les-coulisses-de-fabrication\\_3676455.html](https://www.francetvinfo.fr/monde/italie/reglisse-les-coulisses-de-fabrication_3676455.html)
9. Dupont F, Guignard JL. Botanique : les familles de plantes. Elsevier-Masson. Paris; 2015. 388 p.
10. Bernard C. Réglisse (*Glycyrrhiza glabra*) [Internet]. AltheaProvence. 2017 [cité 9 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.altheaprovence.com/reglisse-glycyrrhiza-glabra/>



11. Sidunis - Groupe FBO. Glycyrrhiza glabra - Réglisse [Internet]. mesarbustes.com. 2019 [cité 8 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.mesarbustes.fr/glycyrrhiza-glabra-reglisse.html>
12. Latour N. Plant de réglisse (glycyrrhiza glabra) [Internet]. aromatiques.com. 2019 [cité 10 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.aromatiques.com/fr/plantes/254-reglisse.html>
13. Ribeau F. Réglisse [Internet]. Gastronomiac.com. 2019 [cité 10 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.gastronomiac.com/glossaire-des-produits/reglisse/>
14. Conseil de l'Europe. Pharmacopée européenne. 9<sup>e</sup> éd. Vol. 9.0. EDQM; 2016.
15. Binette & Jardin. Réglisse (Glycyrrhiza glabra), une racine douce à mâcher : plantation, culture [Internet]. LeMonde.fr. 2019 [cité 13 nov 2019]. Disponible sur: <https://jardinage.lemonde.fr/dossier-1788-reglisse-glycyrrhiza-glabra.html>
16. Debuisson A. Réglisse, Glycyrrhiza glabra [Internet]. auJardin.info. 2019 [cité 13 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.aujardin.info/plantes/glycyrrhiza-glabra.php>
17. Hyde M. Species information: individual images: Abrus precatorius [Internet]. Flora of Zimbabwe. 2002 [cité 15 janv 2020]. Disponible sur: [https://www.zimbabweflora.co.zw/speciesdata/image-display.php?species\\_id=131280&image\\_id=14](https://www.zimbabweflora.co.zw/speciesdata/image-display.php?species_id=131280&image_id=14)
18. La rédaction. Phytothérapie - Utilisation et bienfaits du pois rouge [Internet]. massage-zen-therapie.com. 2011 [cité 15 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.massage-zen-therapie.com/phytotherapie-pois-rouge-graine-reglisse.html>
19. Percheron M. Se soigner avec le Polypode, Polypodium vulgare [Internet]. renseigner.com. 2019 [cité 15 janv 2020]. Disponible sur: <https://renseigner.com/sante/phytotherapie/plantes-medicinales/polypode>
20. ANSM. Qu'est-ce que la Pharmacopée ? [Internet]. ansm.sante.fr. 2017 [cité 29 oct 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopee/Qu-est-ce-que-la-Pharmacopee/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopee/Qu-est-ce-que-la-Pharmacopee/(offset)/0)

21. Yikrazuul. Glycyrrhizic Acid [Internet]. Wikimedia commons. 2010 [cité 5 févr 2019]. Disponible sur: [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/02/Glycyrrhizic\\_Acid.svg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/02/Glycyrrhizic_Acid.svg)
22. Assicot. Groupe 4-Glycyrrhétique [Internet]. Acadpharm. 2014 [cité 5 févr 2019]. Disponible sur: [http://dictionnaire.acadpharm.org/w/images/archive/1/15/20140910083154%21Groupe\\_4-Glycyrrh%C3%A9tique\\_%28acide%29.png](http://dictionnaire.acadpharm.org/w/images/archive/1/15/20140910083154%21Groupe_4-Glycyrrh%C3%A9tique_%28acide%29.png)
23. Zhang Q, Ye M. Chemical analysis of the Chinese herbal medicine Gan-Cao (licorice). *J Chromatogr A*. 2009;1216(11):1954-69.
24. Li K, Ji S, Song W, Kuang Y, Lin Y, Tang S, et al. Glycybridins A-K, Bioactive Phenolic Compounds from *Glycyrrhiza glabra*. *J Nat Prod*. 2017;80(2):334-46.
25. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Glycyrrhiza glabra* L. and/or *Glycyrrhiza inflata* Bat. and/or *Glycyrrhiza uralensis* Fisch., radix [Internet]. 2013 [cité 18 févr 2019]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-glycyrrhiza-glabra-l/glycyrrhiza-inflata-bat/glycyrrhiza-uralensis-fisch-radix\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-glycyrrhiza-glabra-l/glycyrrhiza-inflata-bat/glycyrrhiza-uralensis-fisch-radix_en.pdf)
26. Lacour B. *Physiologie*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015. 497 p.
27. Raisonnier A. Métabolisme des corticostéroïdes [Internet]. Université Médecine Sorbonne. 2003 [cité 10 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/MMbioch/POLY.Chp.4.html>
28. Wang C-Y, Kao T-C, Lo W-H, Yen G-C. Glycyrrhizic Acid and 18 $\beta$ -Glycyrrhetic Acid Modulate Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Response by Suppression of NF- $\kappa$ B through PI3K p110 $\delta$  and p110 $\gamma$  Inhibitions. *J Agric Food Chem*. 2011;59(14):7726-33.
29. Chandrasekaran CV, Deepak HB, Thiyagarajan P, Kathiresan S, Sangli GK, Deepak M, et al. Dual inhibitory effect of *Glycyrrhiza glabra* (GutGard™) on COX and LOX products. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm*. 2011;18(4):278-84.

30. Abbal M, Alric L. Réaction inflammatoire: aspects biologiques et cliniques. conduite à tenir [Internet]. Université Paul Sabatier Toulouse. [cité 10 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module8/item112/index1.htm>
31. Gasque. Le système clé de l'immunité innée: le complément [Internet]. Studylib. 2015 [cité 12 mars 2019]. Disponible sur: <https://studylibfr.com/doc/7800701/systeme-clef-de-l-immunite-innee-le-complement--word->
32. Fujisawa Y, Sakamoto M, Matsushita M, et al. Glycyrrhizin inhibits the lytic pathway of complement--possible mechanism of its anti-inflammatory effect on liver cells in viral hepatitis. *Microbiol Immunol*. 2000;44(9):799-804.
33. Nosalova G, Fleskova D, Jurecek L, Sadlonova V, Ray B. Herbal polysaccharides and cough reflex. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;187(1):47-51.
34. Liu B, Yang J, Wen Q, Li Y. Isoliquiritigenin, a flavonoid from licorice, relaxes guinea-pig tracheal smooth muscle in vitro and in vivo: Role of cGMP/PKG pathway. *Eur J Pharmacol*. 2008;587(1):257-66.
35. Revel N. Ulcère de l'estomac ou du duodénum : définition et causes [Internet]. Ameli.fr. 2018 [cité 21 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/ulcere-estomac-duodenum/definition-causes>
36. Rapp C, Pulcini C, Tattevin P. *E.Pilly: Maladies infectieuses et tropicales*. 25<sup>e</sup> éd. Paris: Alinéa Plus; 2016. 647 p.
37. Wang Y, Wang S, Bao Y, Li T, Chang X, Yang G, et al. Multipathway Integrated Adjustment Mechanism of Glycyrrhiza Triterpenes Curing Gastric Ulcer in Rats. *Pharmacogn Mag*. 2017;13(50):209-15.
38. Krause R, Bielenberg J, Blaschek W, Ullmann U. In vitro anti-Helicobacter pylori activity of Extractum liquiritiae, glycyrrhizin and its metabolites. *J Antimicrob Chemother*. 2004;54(1):243-6.

39. 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.
40. Fukai T, Marumo A, Kaitou K, Kanda T, Terada S, Nomura T. Anti-Helicobacter pylori flavonoids from licorice extract. *Life Sci*. 2002;71(12):1449-63.
41. Yang L, Chai C-Z, Yan Y, Duan Y-D, Henz A, Zhang B-L, et al. Spasmolytic Mechanism of Aqueous Licorice Extract on Oxytocin-Induced Uterine Contraction through Inhibiting the Phosphorylation of Heat Shock Protein 27. *Molecules*. 2017;22:1392.
42. Sato Y, Akao T, He J-X, Nojima H, Kuraishi Y, Morota T, et al. Glycycomarin from Glycyrrhizae Radix acts as a potent antispasmodic through inhibition of phosphodiesterase 3. *J Ethnopharmacol*. 2006;105(3):409-14.
43. Organisation mondiale de la santé. Hépatite C [Internet]. 2019 [cité 15 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
44. Matsumoto Y, Matsuura T, Aoyagi H, Matsuda M, Hmwe SS, Date T, et al. Antiviral Activity of Glycyrrhizin against Hepatitis C Virus In Vitro. *PLOS ONE*. 2013;8(7):e68992.
45. Sun Z-G, Zhao T-T, Lu N, Yang Y-A, Zhu H-L. Research Progress of Glycyrrhizic Acid on Antiviral Activity. *Mini Rev Med Chem*. 2019;19(10):826-32.
46. Adianti M, Aoki C, Komoto M, Deng L, Shoji I, Wahyuni TS, et al. Anti-hepatitis C virus compounds obtained from Glycyrrhiza uralensis and other Glycyrrhiza species. *Microbiol Immunol*. 2014;58(3):180-7.
47. Sasaki H, Takei M, Kobayashi M, Pollard RB, Suzuki F. Effect of glycyrrhizin, an active component of licorice roots, on HIV replication in cultures of peripheral blood mononuclear cells from HIV-seropositive patients. *Pathobiol J Immunopathol Mol Cell Biol*. 2002;70(4):229-36.

48. Grienke U, Braun H, Seidel N, Kirchmair J, Richter M, Krumbholz A, et al. Computer-guided approach to access the anti-influenza activity of licorice constituents. *J Nat Prod.* 2014;77(3):563-70.
49. Wang L, Yang R, Yuan B, Liu Y, Liu C. The antiviral and antimicrobial activities of licorice, a widely-used Chinese herb. *Acta Pharm Sin B.* 2015;5(4):310-5.
50. Ajagannavar SL, Battur H, Shamarao S, Sivakumar V, Patil PU, Shanavas P. Effect of aqueous and alcoholic licorice (*glycyrrhiza glabra*) root extract against streptococcus mutans and lactobacillus acidophilus in comparison to chlorhexidine: an in vitro study. *J Int Oral Health JIOH.* 2014;6(4):29-34.
51. Meghashri SG. In vitro antifungal and antibacterial activities of root extract of *Glycyrrhiza glabra*. *J Appl Sci Res.* 2009;1436-9.
52. Migdal C, Serres M. Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *m/s.* 2011;27(4):405-12.
53. Chen X, Liu Z, Meng R, Shi C, Guo N. Antioxidative and anticancer properties of Licochalcone A from licorice. *J Ethnopharmacol.* 2017;198:331-7.
54. Chin Y-W, Jung H-A, Liu Y, Su B-N, Castoro JA, Keller WJ, et al. Anti-oxidant Constituents of the Roots and Stolons of Licorice ( *Glycyrrhiza glabra* ). *J Agric Food Chem.* 2007;55(12):4691-7.
55. Fuhrman B, Buch S, Vaya J, Belinky PA, Coleman R, Hayek T, et al. Licorice extract and its major polyphenol glabridin protect low-density lipoprotein against lipid peroxidation: in vitro and ex vivo studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Clin Nutr.* août 1997;66(2):267-75.
56. Kataya HH, Hamza AA, Ramadan GA, Khasawneh MA. Effect of licorice extract on the complications of diabetes nephropathy in rats. *Drug Chem Toxicol.* avr 2011;34(2):101-8.

57. Isbrucker RA, Burdock GA. Risk and safety assessment on the consumption of Licorice root (*Glycyrrhiza* sp.), its extract and powder as a food ingredient, with emphasis on the pharmacology and toxicology of glycyrrhizin. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2006;46(3):167-92.
58. Jeong HG, You HJ, Park SJ, Moon AR, Chung YC, Kang SK, et al. Hepatoprotective effects of 18beta-glycyrrhetic acid on carbon tetrachloride-induced liver injury: inhibition of cytochrome P450 2E1 expression. *Pharmacol Res*. 2002;46(3):221-7.
59. Acharya SK, Dasarathy S, Tandon A, Joshi YK, Tandon BN. A preliminary open trial on interferon stimulator (SNMC) derived from *Glycyrrhiza glabra* in the treatment of subacute hepatic failure. *Indian J Med Res*. 1993;98:69-74.
60. Farooqui A, Khan F, Khan I, Ansari IA. Glycyrrhizin induces reactive oxygen species-dependent apoptosis and cell cycle arrest at G0/G1 in HPV18+ human cervical cancer HeLa cell line. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. 2018;97:752-64.
61. Shin Y-W, Bae E-A, Lee B, Lee SH, Kim JA, Kim Y-S, et al. In vitro and in vivo anti-allergic effects of *Glycyrrhiza glabra* and its components. *Planta Med*. 2007;73(3):257-61.
62. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community herbal monograph on *Glycyrrhiza glabra* L. and/or *Glycyrrhiza inflata* Bat. and/or *Glycyrrhiza uralensis* Fisch., radix [Internet]. 2012 [cité 18 févr 2019]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-glycyrrhiza-glabra-l/glycyrrhiza-inflata-bat/glycyrrhiza-uralensis-fisch-radix\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-glycyrrhiza-glabra-l/glycyrrhiza-inflata-bat/glycyrrhiza-uralensis-fisch-radix_en.pdf)
63. Burnier M. La renaissance de l'aldostérone et de ses antagonistes. *Rev Med Suisse*. 2002;2(2397).
64. Hygiene GM&. Les mécanismes de la dépression [Internet]. Les mécanismes de la dépression - Planete sante. [cité 27 juill 2019]. Disponible sur: /Magazine/Autour-de-la-maladie/Depression/Les-mecanismes-de-la-depression
65. Dhingra D, Sharma A. Antidepressant-like activity of *Glycyrrhiza glabra* L. in mouse models of immobility tests. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(3):449-54.

66. Cho S, Park J-H, Pae AN, Han D, Kim D, Cho N-C, et al. Hypnotic effects and GABAergic mechanism of licorice (*Glycyrrhiza glabra*) ethanol extract and its major flavonoid constituent glabrol. *Bioorg Med Chem*. 2012;20(11):3493-501.
67. Dietz BM, Hajirahimkhan A, Dunlap TL, Bolton JL. Botanicals and Their Bioactive Phytochemicals for Women's Health. *Pharmacol Rev*. 2016;68(4):1026-73.
68. Nahidi F, Zare E, Mojab F, Alavi-Majd H. Effects of licorice on relief and recurrence of menopausal hot flashes. *Iran J Pharm Res*. 2012;11(2):541-8.
69. Armanini D, Bonanni G, Palermo M. Reduction of serum testosterone in men by licorice. *N Engl J Med*. 1999;341(15):1158.
70. Mendes-Silva W, Assafim M, Ruta B, Monteiro RQ, Guimarães JA, Zingali RB. Antithrombotic effect of Glycyrrhizin, a plant-derived thrombin inhibitor. *Thromb Res*. 2003;112(1-2):93-8.
71. Jiang L, Wang Q, Shen S, Xiao T, Li Y. Discovery of glycyrrhetic acid as an orally active, direct inhibitor of blood coagulation factor xa. *Thromb Res*. 2014;133(3):501-6.
72. Okuda-Tanino A, Sugawara D, Tashiro T, Iwashita M, Obara Y, Moriya T, et al. Licochalcones extracted from *Glycyrrhiza inflata* inhibit platelet aggregation accompanied by inhibition of COX-1 activity. *PloS One*. 2017;12(3):e0173628.
73. Hatano T, Yasuhara T, Fukuda T, Noro T, Okuda T. Phenolic constituents of licorice. II. Structures of licopyranocoumarin, licoaryl coumarin and glisoflavone, and inhibitory effects of licorice phenolics on xanthine oxidase. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1989;37(11):3005-9.
74. Link P, Wetterauer B, Fu Y, Wink M. Extracts of *Glycyrrhiza uralensis* and isoliquiritigenin counteract amyloid- $\beta$  toxicity in *Caenorhabditis elegans*. *Planta Med*. 2015;81(5):357-62.
75. Raveendra KR, Jayachandra null, Srinivasa V, Sushma KR, Allan JJ, Goudar KS, et al. An Extract of *Glycyrrhiza glabra* (GutGard) Alleviates Symptoms of Functional Dyspepsia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. 2012;2012:216970.

76. Bardhan KD, Cumberland DC, Dixon RA, Holdsworth CD. Clinical trial of deglycyrrhizinised liquorice in gastric ulcer. *Gut*. 1978;19(9):779-82.
77. Cornu F. Helicobacter pylori - test respiratoire à l'Urée 13C [Internet]. Eurofins Biomnis. 2018 [cité 27 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/en/english-news/>
78. Yoon JY, Cha JM, Hong SS, Kim HK, Kwak MS, Jeon JW, et al. Fermented milk containing Lactobacillus paracasei and Glycyrrhiza glabra has a beneficial effect in patients with Helicobacter pylori infection: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(35):e16601.
79. Puram S, Suh HC, Kim SU, Bethapudi B, Joseph JA, Agarwal A, et al. Effect of GutGard in the Management of Helicobacter pylori: A Randomized Double Blind Placebo Controlled Study. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. 2013;2013:263805.
80. Madrid C, Jaques B, Bouferrache K, Broome M. Aphtes récidivants : comment faire face ? *Rev Médicale Suisse*. 2010;6(265).
81. Moghadamnia AA, Motallebnejad M, Khanian M. The efficacy of the bioadhesive patches containing licorice extract in the management of recurrent aphthous stomatitis. *Phytother Res PTR*. 2009;23(2):246-50.
82. Das SK, Das V, Gulati AK, Singh VP. Deglycyrrhizinated liquorice in aphthous ulcers. *J Assoc Physicians India*. 1989;37(10):647.
83. Agarwal A, Gupta D, Yadav G, Goyal P, Singh PK, Singh U. An evaluation of the efficacy of licorice gargle for attenuating postoperative sore throat: a prospective, randomized, single-blind study. *Anesth Analg*. 2009;109(1):77-81.
84. Almaz ME, Sönmez IŞ, Ökte Z, Oba AA. Efficacy of a sugar-free herbal lollipop for reducing salivary Streptococcus mutans levels: a randomized controlled trial. *Clin Oral Investig*. 2017;21(3):839-45.



85. Petramfar P, Hajari F, Yousefi G, Azadi S, Hamed A. Efficacy of oral administration of licorice as an adjunct therapy on improving the symptoms of patients with Parkinson's disease, A randomized double blinded clinical trial. *J Ethnopharmacol.* 2020;247:112226.
86. Commission européenne. Opinion of the scientific committee on food on glycyrrhizinic acid and its ammonium salt [Internet]. ec.europa.eu. 2003 [cité 10 août 2019]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com\\_scf\\_out186\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com_scf_out186_en.pdf)
87. Bruneton J. Plantes toxiques: végétaux dangereux pour l'homme et les animaux. 3<sup>e</sup>éd. Paris: Tec & Doc; 2005. 618 p.
88. Hassan Hirsi A. Les intoxications par la réglisse [Mémoire de médecine]. [Clermont-Ferrand]: Université de Clermont; 1996.
89. ANSES. AVIS relatif à un cas d'hypokaliémie sévère suite au mésusage du complément alimentaire Rhubarbe® contenant de la réglisse [Internet]. 2019 [cité 24 août 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2018SA0209.pdf>
90. Elinav E, Chajek-Shaul T. Licorice consumption causing severe hypokalemic paralysis. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(6):767-8.
91. Mumoli N, Cei M. Licorice-induced hypokalemia. *Int J Cardiol.* 2008;124(3):e42-44.
92. Gerritsen KGF, Meulenbelt J, Spiering W, Kema IP, Demir A, van Driel VJHM. An unusual cause of ventricular fibrillation. *Lancet Lond Engl.* 2009;373(9669):1144.
93. ANSES. AVIS relatif à une demande d'évaluation des risques liés à la consommation d'une tisane réglisse/menthe contaminée par l'ochratoxine A [Internet]. 2011. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/RCCP2011sa0267.pdf>
94. Laboratoire Pileje. Expertise industrielle et procédé breveté [Internet]. [www.pileje.fr](http://www.pileje.fr). [cité 5 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/expertises/phytotherapie/brevet>
95. Pharmacopée française. Les tisanes [Internet]. ANSM. 2013 [cité 1 août 2019]. Disponible sur:

[https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/b2d8f15c05ce3d8677454e429d9275cb.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b2d8f15c05ce3d8677454e429d9275cb.pdf)

96. Eppe P. Traitement naturel des apthes [Internet]. Biodenth. 2017 [cité 30 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.biodenth.be/fr/traitement-naturel-des-apthes>
97. La rédaction mēdisite. Conjonctivite : la racine de réglisse comme remède naturel [Internet]. Medisite. 2017 [cité 1 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.medisite.fr/les-maladies-oculaires-conjonctivite-conjonctivite-la-racine-de-reglisse-comme-remede-naturel.1879096.146448.html>
98. Rāikkōnen K, Martikainen S, Pesonen A-K. Maternal Licorice Consumption During Pregnancy and Pubertal, Cognitive, and Psychiatric Outcomes in Children. *Am J Epidemiol.* 2017;185(5):317-28.
99. Collectif. Dictionnaire VIDAL. 95<sup>o</sup>éd. Paris: Lavoisier; 2019. 3648 p.
100. Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi [Internet]. 26 juin 24, 2014 p. 11922. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029254516&categorieLien=id>
101. Laboratoire Copmed. Endomenat<sup>®</sup> [Internet]. [cité 6 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.copmed.fr/fr/equilibre-feminin-beaute-de-la-peau/312-endomenat.html>
102. Laboratoire Pilege. Phytostandard<sup>®</sup>Réglisse [Internet]. pilege.fr. 2019 [cité 3 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.commander-pileje.fr/phytostandard-reglisse.html>
103. Laboratoire Pilege. Digebiane RFX<sup>®</sup> [Internet]. pilege.fr. 2019 [cité 6 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.commander-pileje.fr/digebiane-e-so-1-20-comprimes.html>
104. Solgar. Réglisse SFP extrait et poudre de réglisse<sup>®</sup> [Internet]. Solgar.fr. 2019 [cité 6 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.solgar.fr/produits/reglisse-sfp/>

105. Solgar. Deglycyrrhised Licorice Root Extract [Internet]. Solgar vitamins pure gold. 2019 [cité 6 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.solgar.be/fr/produits/plantes-extraits-standardises/deglycyrrhised-licorice-root-extract/>
106. Antésite et Noirot. Un concentré de génération... [Internet]. antesite.com. 2019 [cité 28 août 2019]. Disponible sur: <http://www.antesite.com/generation/>
107. Coco Boer. Coco Boer: la vraie histoire [Internet]. Cocoboer. 2019 [cité 28 août 2019]. Disponible sur: <https://www.cocoboer.com/suite1.html>
108. Centre Antipoison de Lyon. VIGItox [Internet]. VIGItox. 2019 [cité 8 sept 2019]. Disponible sur: <http://vigitox.cap-lyon.fr/revues/39/articles/180>
109. Caumes J-L, Bronstein J-A, Richecoeur M. Hyperminéralocorticisme secondaire à la consommation de très faibles quantités de « pastis sans alcool ». *Gastroentérologie Clin Biol.* 2004;28(10):917-8.
110. Oger C. Le monde merveilleux de la réglisse [Internet]. Le manger. 2011 [cité 6 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.lemanger.fr/index.php/le-monde-merveilleux-de-la-reglisse/>
111. Commission européenne. Etiquetage de certaines denrées alimentaires contenant de l'acide glycyrrhizinique et son sel d'ammonium [Internet]. 2004 [cité 30 août 2019]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:162:0076:0077:FR:PDF>
112. L'Observatoire des Cosmétiques. Les paradoxes de l'extrait de réglisse... [Internet]. Cosmeticobs. 2015 [cité 3 sept 2019]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/articles/zoom-nouveautes-33/les-paradoxes-de-l'extrait-de-reglisse-2902/>
113. Ekia. Sérum éclat | Ekia Cosmétiques [Internet]. Ekia-cosmetiques.com. [cité 6 oct 2019]. Disponible sur: <https://ekia-cosmetiques.com/boutique/serums/serum-eclat-concentre-suractif-unifiant/>

114. Iope. Whitegen Cream [Internet]. iope.com. 2019 [cité 6 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.iope.com/int/en/products/whitegen-cream.html>
115. Laboratoire Bioderma. Créaline DS+ Crème [Internet]. Bioderma.fr. 2019 [cité 6 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.bioderma.fr/fr/nos-produits/crealine/ds-creme>
116. Laboratoire Ducray. Kelual DS Shampooing [Internet]. Ducray.com. 2019 [cité 6 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.ducray.com/fr-fr/kelual-ds/kelual-ds-shampooing>
117. Laboratoire Bioderma. Créaline AR [Internet]. Bioderma.fr. 2019 [cité 6 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.bioderma.fr/fr/nos-produits/crealine/ar>
118. Laboratoire Bioderma. ABCDerm Péri-oral [Internet]. Bioderma.fr. 2019 [cité 6 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.bioderma.fr/fr/nos-produits/abcderm/peri-oral>
119. Laboratoire Bioderma. Photoderm AR SPF 50+ [Internet]. Bioderma.fr. 2019 [cité 6 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.bioderma.fr/fr/nos-produits/photoderm/ar-spf-50>
120. Laboratoire Bioderma. Sébium Global [Internet]. Bioderma.fr. 2019 [cité 6 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.bioderma.fr/fr/nos-produits/sebium/global>
121. Laboratoire Asepta. Spray fraîcheur vive Akiléïne [Internet]. asepta.com. 2019 [cité 6 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.asepta.com/nos-produits/vos-besoins/podologie/pieds-fatigues-et-echauffes/spray-fraicheur-vive/>
122. Bates C, Jarvis M, Connolly G. Les additifs du tabac [Internet]. stop-tabac.ch. 1999 [cité 8 sept 2019]. Disponible sur: [http://www.stoptabac.ch/fr/Additifs/corr\\_brochure.pdf](http://www.stoptabac.ch/fr/Additifs/corr_brochure.pdf)
123. Société Rogé Cavallès. Dentifrice anis, citrus, réglisse [Internet]. Botot.fr. 2019 [cité 14 oct 2019]. Disponible sur: <http://botot.fr/produit/dentifrices-anis-citrus-reglisse>
124. Iserin P, Vican P, Gautier E. Larousse des plantes médicinales. Larousse. Paris; 2017. 336 p.
125. La rédaction medisite. Aphte dans la bouche : la réglisse comme remède naturel [Internet]. Medisite. 2017 [cité 30 oct 2019]. Disponible sur:

<https://www.medisite.fr/maux-dentaires-les-remedes-naturels-aphte-dans-la-bouche-la-reglisse-comme-remede-naturel.1758677.524179.html>

126. Boiron. Pâtes de réglisse au sambucus [Internet]. Boiron.fr. 2019 [cité 15 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.boiron.fr/nos-produits/decouvrir-nos-produits/2-familles-de-medicaments/nos-principaux-medicaments/pates-de-reglisse-au-sambucus>
127. SARL MeSoigner. MeSoigner - Parapharmacie EPS Phytostandard Réglisse Extrait fluide Fl/500ml [Internet]. mesoigner.fr. 2019 [cité 15 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.mesoigner.fr/medicament-produit-parapharmacie/30105-eps-phytostandard-reglisse-extrait-fluide-fl-500ml>
128. Laboratoire Sperdiet. Axarola Bio [Internet]. superdiet.fr. 2019 [cité 17 oct 2019]. Disponible sur: <http://superdiet.fr/produits-naturels/axarola-bio/#section-ingredients>
129. Laboratoire Yves Ponroy. Infusion Respiratoire Bio [Internet]. ponroy.com. 2019 [cité 20 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.ponroy.com/infusion-respiratoire-bio>



### Résumé :

La réglisse (*Glycyrrhiza glabra*) est une plante médicinale de la famille des Fabacées.

Ses racines sont utilisées traditionnellement comme remède naturel contre certaines pathologies respiratoires (maux de gorge, toux) et digestives (brûlures d'estomac) grâce à ses propriétés anti-inflammatoires, antitussives et anti-ulcéreuses. Cette plante est également utilisée pour ses propriétés édulcorantes.

Les principales substances à l'origine de ces diverses activités sont des saponosides (dont la glycyrrhizine) et des flavonoïdes.

La réglisse s'utilise en thérapeutique (spécialités à base d'énoxolone) et dans l'alimentation (confiseries, boissons rafraîchissantes). On la trouve également dans certains compléments alimentaires, cosmétiques et tabacs.

Toutefois une consommation excessive et prolongée de réglisse peut être à l'origine d'un pseudohyperaldostéronisme primaire avec l'apparition d'hypertension artérielle, d'œdèmes et d'hypokaliémie.

Le rôle du pharmacien est de veiller au bon usage de la réglisse et de prévenir d'éventuelles contre-indications et interactions médicamenteuses.

### Mots-clés :

- Réglisse
- *Glycyrrhiza glabra*
- Glycyrrhizine
- Enoxolone
- Anti-inflammatoire
- Anti-tussif
- Edulcorant
- Hypertension artérielle