

# Pharmacognosie

*Phytochimie*

*Plantes médicinales*

5<sup>e</sup> édition



Jean BRUNETON

**Lavoisier**  
TEC & DOC



---

# Lignanes, néolignanes, et composés apparentés

---

1. Généralités.....	387
2. Origine biosynthétique.....	389
A. Origine de la diversité chimique .....	389
B. Biosynthèse des lignanes .....	389
C. Biosynthèse des néolignanes .....	391
D. Autres types de squelettes .....	393
E. Cas particulier de la lignine .....	394
3. Distribution botanique .....	396
4. Intérêt biologique des lignanes .....	396
5. Plantes à lignanes et composés apparentés .....	399
chardon-Marie .....	399
<i>Hypoxis</i> .....	404
podophylle .....	404
<i>Schisandra</i> .....	409
6. Bibliographie.....	411

## 1. GÉNÉRALITÉS

Dans cette famille regroupant plus de 3 000 substances naturelles, il est historiquement possible de distinguer quatre groupes de composés dont la formation implique la condensation d'unités phénylpropaniques : lignanes, néolignanes, « oligomères » et norlignanes. De plus, il est d'usage courant de rattacher à cet ensemble les lignoïdes ou *lignanes hybrides* (flavanolignanes du chardon-Marie par ex.). Cependant, le terme lignane doit aujourd'hui être admis dans un sens plus large, ce qui permet d'englober un nombre important de cas particuliers autrement inclassables.

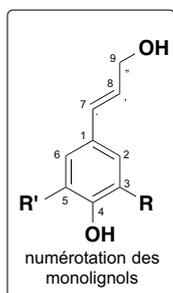


*Podophyllum peltatum* L.

## 2. ORIGINE BIOSYNTHÉTIQUE

### A. Origine de la diversité chimique

La dimérisation d'unités en C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub> de types monolignols par des réactions de couplage radicalaire selon plusieurs schémas — cinq d'entre eux sont particulièrement importants — est à l'origine de la diversité de ces substances naturelles. En théorie, il est possible de concevoir que l'oxydation sous l'effet d'oxydases (peroxydases, laccases) d'un précurseur, par exemple l'alcool coniférylique, conduite à un radical qui peut exister sous quatre formes mésomères limites. Ceci implique un grand nombre de couplages possibles parmi lesquels cinq sont fréquents (8-8', 8-1', 8-3', 8-O-4', 3-3')<sup>1</sup> même si d'autres sont également décrits. Quand l'électron est localisé sur le carbone 8, la molécule révèle un motif quinone-méthide hautement réactif du fait de son caractère électrophile très marqué (en comparaison des quinones correspondantes).



#### • principaux monolignols :

- R=R'=H : alcool para-coumarylique
- R=OH, R'=H : alcool caféoylique
- R=OMe, R'=H : alcool coniférylique
- R=OMe, R'=OH : alcool 5-hydroxy-coniférylique
- R=R'=OMe : alcool sinapylique

dimérisations      polymérisations

lignanes et apparentés

lignanes

#### • principaux types de couplages oxydatifs :

- couplages oxydatifs : la plupart 8-8'
- mais aussi : 8-1', 8-5', 8-O-4', 5-5', 8-O-4', 3-O-4', 7-1', 1-5', 2-O-3', 8-7'

lignanes

néolignanes

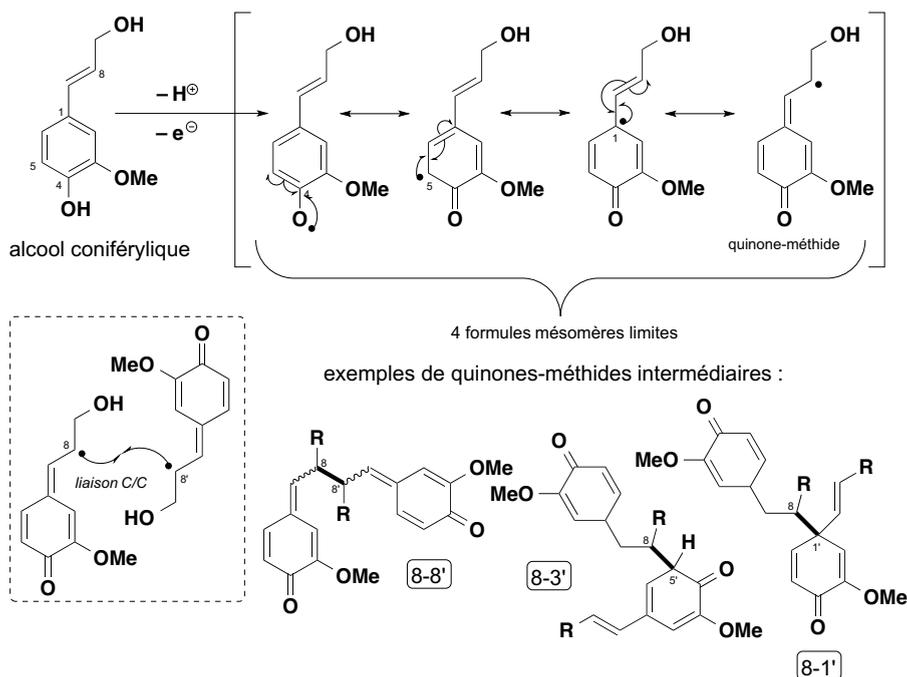
#### • Unités en C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub> impliquées dans la biosynthèse des lignanes

### B. Biosynthèse des lignanes *stricto sensu*

**L'étape-clé : une liaison carbone-carbone entre deux unités.** Le terme de lignane désigne historiquement (il a été introduit par Haworth en 1937) et habituellement des composés dont le squelette résulte de l'établissement — on verra qu'il est de nature radicalaire — d'une liaison entre les carbones 8 des chaînes latérales de deux unités dérivées du 1-phénylpropane (liaison 8-8'). On dit aussi que ce sont des dimères d'alcools ou d'acides cinnamiques.

Les données expérimentales sont incomplètes et l'on ne peut donc présenter, sauf pour quelques molécules particulières, que des hypothèses partiellement vérifiées. Les lignanes étant optiquement actifs, ils résultent d'un couplage stéréospécifique des carbones C-8 (cela a d'ailleurs été démontré la première fois chez des *Forsythia* spp.). Des protéines particulières appelées « protéines dirigeantes », sans activité enzymatique et indépendantes des oxydases — elles sont probablement universelles chez les

1. Les trois carbones de la chaîne latérale sont notés 7, 8 et 9 ou  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  : la première de ces notations est fréquemment utilisée pour les lignanes *lato sensu* qui sont évoqués ici, la seconde est celle couramment admise quand on traite de la chimie de la lignine.

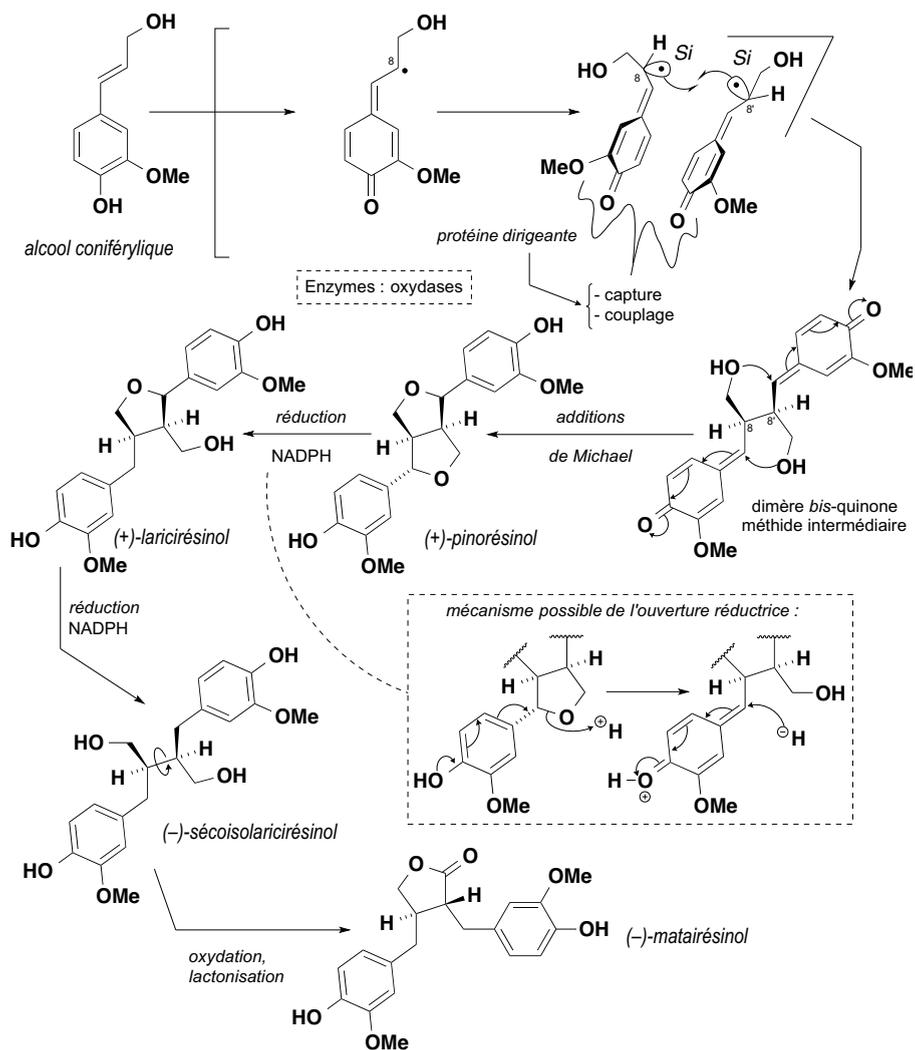


#### • Biosynthèse des lignanes : dimérisations

végétaux —, prennent en charge les monomères oxydés sous forme radicalaire en assurant, dans le cas présent, le couplage 8-8' (qui n'est d'ailleurs pas thermodynamiquement le plus favorable). Que deux protéines portant chacune une unité en C6-C3 sous forme radicalaire s'associent ou — comme proposé récemment — qu'un même site actif au sein d'une même protéine puisse accueillir deux radicaux libres, le résultat est un rapprochement spatial dans un environnement chiral permettant la formation de la liaison carbone-carbone de façon stéréosélective tel qu'illustré avec la biosynthèse du (+)-pinorésinol à partir de l'alcoole coniférylique (page ci-contre). De façon similaire, les lignanes dépourvus d'oxygène en positions C-9 et C-9' résultent probablement d'une même logique biosynthétique (couplage d'unités de type isoeugénol par exemple).

La réactivité des intermédiaires, notamment les méthides quinones, engendrés après l'étape fondamentale de formation de la liaison carbone-carbone entre les deux monolignols et/ou des étapes enzymatiques supplémentaires, engendreront des cyclisations<sup>2</sup> et modifications supplémentaires (réductions, oxydations, lactonisations, etc). Cela permet, chez les lignanes proprement dits, de distinguer habituellement six groupes structuraux fondamentaux. Les plus simples sont des dibenzylbutanes (liaison 8-8') qui, par cyclisation, peuvent engendrer trois types de lignanes monofuraniques (cyclisation 9-O-9', 7-O-9', ou 7-O-7') et des butyrolactones. La cyclisation peut impliquer un carbone aromatique (arylnaphtalènes) ou deux (dibenzo-cyclooctanes). La

2. On trouve alors parfois le terme de « cyclolignane » pour qualifier ces molécules possédant un cycle supplémentaire.

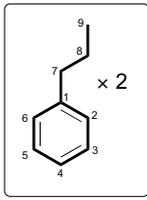


• **Biosynthèse des lignanes : exemple du (+)-pinorésinol et apparentés**

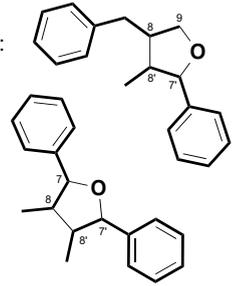
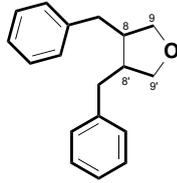
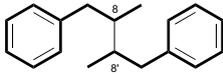
double cyclisation 7-O-7' et 9-O-9' conduit aux lignanes furano-furaniques. Pour chaque type de lignane, le degré d'oxydation varie, aussi bien sur les noyaux que sur les chaînes latérales. Quelques lignanes peuvent ne pas être oxydés en C-9 ou C-9'; certains seront présents sous forme d'hétéroside (ex. glucosides de sésaminol).

**C. Biosynthèse des néolignanes**

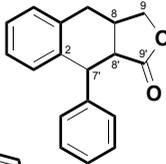
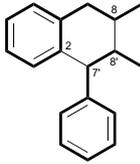
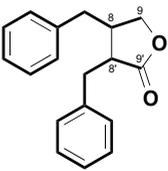
Chez les néolignanes — terme introduit en 1972 par Gottlieb — les nombreuses possibilités de couplage se traduisent par une plus grande diversité structurale. Ce sont



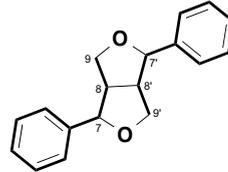
- dibenzylbutanes :
- lignanes monofuraniques :



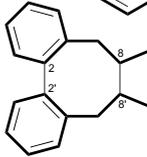
- butyrolactones :
- arylnaphtalènes :



- lignanes furanofuraniques :



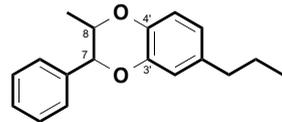
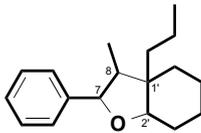
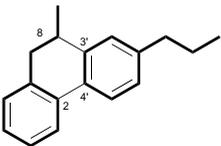
- dibenzocyclooctanes :



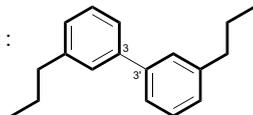
### • Principaux types de lignanes

également des produits de condensation d'unités phényl-propaniques, dimères d'allyl- ou de propénylphénols dont la liaison, variable, n'implique au maximum qu'un seul carbone C-8 (liaison 8-3' : dihydrophénanthrènes ; 8-1' : octahydrobenzofuranes ; 3-3' : biaryles ; 8-O-4' : benzodioxine, etc.)<sup>3</sup>. Beaucoup de ces dernières structures sont le résultat de cyclisations complémentaires, conséquence d'un couplage radicalaire supplémentaire (par ex. 2-4') ou d'une ré-aromatisation finale après formation de « méthides » quinones intermédiaires telles que celles évoquées précédemment quand la position C-8 est impliquée (par ex. 7-O-2', 7-O-3') : on parle parfois de cyclolignanes pour désigner ces molécules.

- dihydrophénanthrènes :
- octahydrobenzofuranes :
- benzodioxines :



- biaryles :



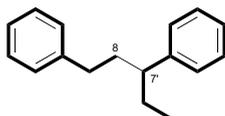
### • Exemples de structures de néolignanes

3. Quand la liaison entre les deux unités implique une liaison éther (x-O-y), le terme d'oxynéolignane est parfois utilisé.

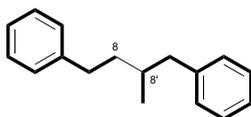
## D. Autres types de squelettes

**Norlignanes.** Les norlignanes, presque tous décrits chez les Gymnospermes, ont un squelette en C17 résultant d'un couplage du type phénylpropane (C6-C3)-phényléthane (C'6-C'2). Trois groupes principaux sont décrits selon le mode de couplage entre les deux unités : C-7-C-8' (couplage le plus typique) ; C-8-C-8' ; C-9-C-8'. Des norlignanes sont aussi décrits chez des Liliopsida et sont plus rares chez les Magnoliidae et les Eudicotylédones. D'un point de vue biosynthétique, des études de marquage ont montré l'incorporation de molécules de type acide cinnamique avec perte, par décarboxylation, d'un carbone d'une des deux unités (C18 → C17). Les mécanismes sont probablement différents de ceux évoqués pour les lignanes au sens strict (notamment du fait du couplage C-7-C-8'). Des structures de *para*-coumarylate de *para*-coumaryle sont proposées comme précurseurs des norlignanes. De multiples hypothèses de mécanismes ioniques (et non plus radicalaires) peuvent alors être suggérées sans démonstration expérimentale claire à ce jour. Parmi d'autres mécanismes, la biosynthèse des hinokirésinols (les plus simples des norlignanes) pourraient passer, ici encore, par des intermédiaires de type « méthides quinones » dont la réaromatisation pourrait être assurée lors de l'étape de décarboxylation.

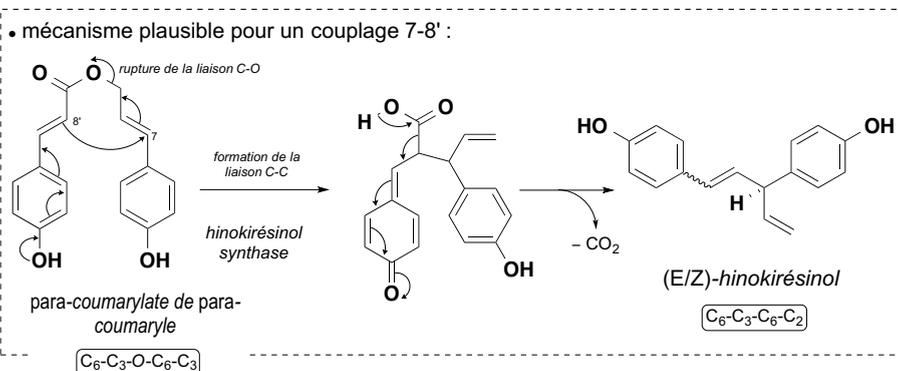
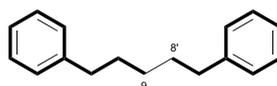
• diarylpropanes :



• diarylbutanes :



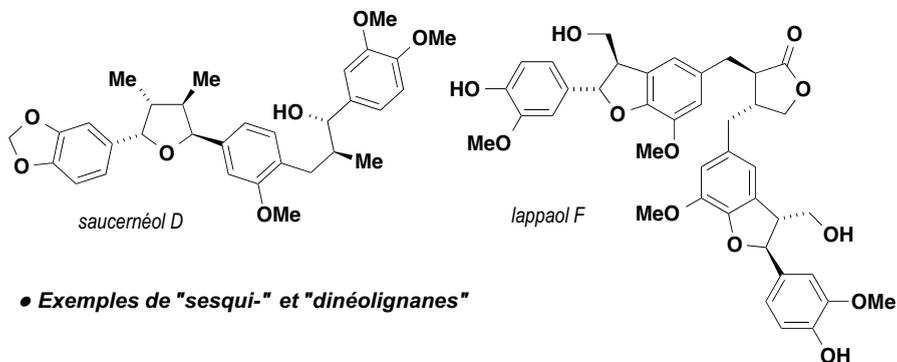
• diarylpentanes :



### • Exemples de structures de norlignanes

**Oligomères.** Le terme, impropre, d'oligomères, désigne des lignanes — ou des néolignanes ? on voit ici les limites de la classification historique — résultant de la condensation de trois ou quatre unités phénylpropaniques : sesquénéolignanes tels que les saucernéols des saurures ornementales, sesqui- et dinéolignanes (lappaols) des graines de bardane, acide lithospermique, etc.

**Lignoïdes.** Le dernier groupe est constitué par des « lignoïdes » encore appelés lignanes hybrides, dénomination qui souligne leur origine biosynthétique mixte : flavanolignanes du chardon-Marie (p. 399) ou de *Hydnocarpus* sp., coumarinolignanes de diverses *Simaroubaceae*, xanthonolignoïdes tels que la kielcorine du millepertuis.



● Exemples de "sesqui-" et "dinolignanes"

### E. Cas particulier de la lignine<sup>4</sup>

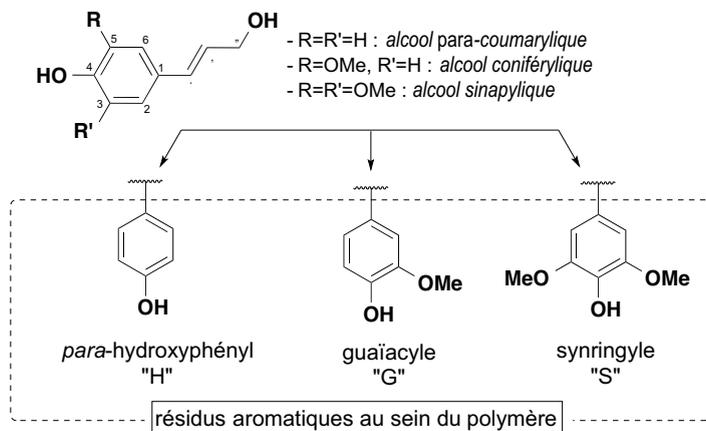
La substance naturelle ultime de la voie shikimique est la lignine, polymère d'unités en C6-C3, plus ou moins réticulé et d'une grande complexité structurale. Élément indispensable aux végétaux trachéophytes dont ils forment les épaisissements du xylème, elle leur confère une résistance importante. Assurant au même titre que la cellulose un rôle structurant majeur, elle a sans nul doute joué un rôle évolutif capital<sup>5</sup>. Elle constitue un réseau tridimensionnel dont la structure est aujourd'hui impossible à déterminer précisément au vu du nombre de possibilités d'associations : il faudrait donc plutôt parler « des » lignines. Les principaux motifs de couplage entre unités sont cependant connus et résultent de couplages oxydants classiques de phénols.

Les trois principales unités impliquées sont l'alcool *para*-coumarylique, l'alcool coniférylique et l'alcool sinapylique, ce qui définit respectivement des lignines de type H (à résidus hydroxyphényle), G (à résidus guaïacyle) et S (à résidus syringyle) dont les aspects chimiotaxonomique et évolutif sont intéressants : les Magnoliophyta contiennent les types G et S, accompagnés de quantités faibles de type H (Dicotylédones) ou plus importantes (Liliopsida) ; les Acrogymsospermae contiennent essentiellement le type G.

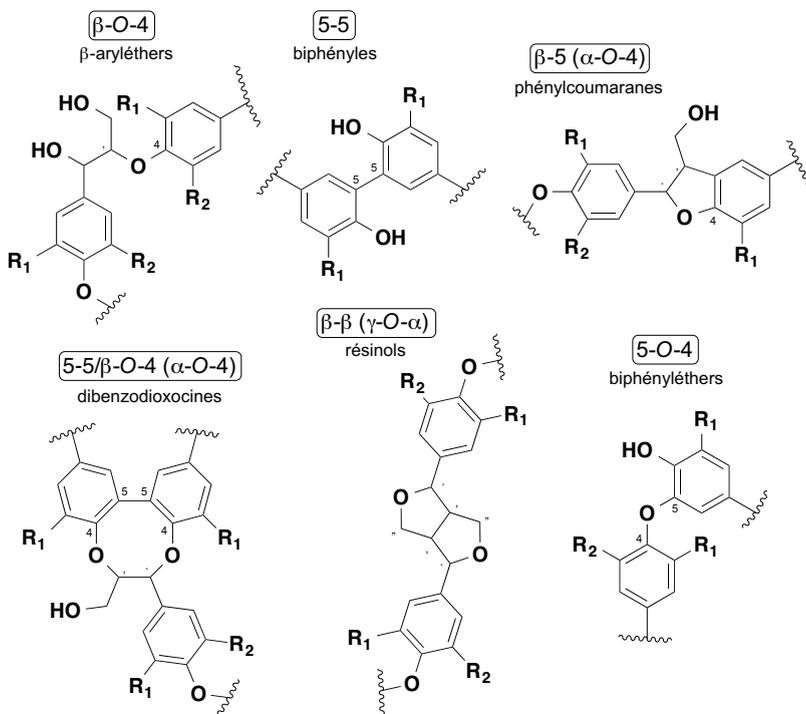
4. Le terme « lignine » apparaît en 1857 (Schulze) pour qualifier « le matériel incrustant » associé à la cellulose du bois et décrit par Payen en 1838, « lignine » donnera la racine de tous les termes chimiques suivants (latin : *lignum*, *i* : le bois).

5. La lignine est la plus importante source naturelle de structures aromatiques et sa dégradation est un élément important du cycle du carbone. La lignine est particulièrement étudiée depuis quelques années comme source potentielle de molécules simples (notamment des phénols) pour la chimie fine et la chimie des matériaux dans une logique de « développement durable » visant à valoriser la biomasse et à s'affranchir des ressources pétrolières. À ce titre, les méthodes de dégradation et dépolymérisation de la lignine font l'objet de beaucoup d'attention, qu'elles soient thermiques, chimiques ou biotechnologiques. Une méthode industrielle de préparation de la vanilline à partir de la lignine est aujourd'hui rentable.

• Monolignols principaux :



• Couplages et motifs structuraux caractéristiques :



• Cas particulier de la lignine

Trois types de motifs sont particulièrement représentés : couplages «  $\beta\text{-O-4}$  » (le plus abondant : 45-60 %), «  $5-5$  » et «  $\beta-5$  », souvent associés à d'autres modes de liaison induisant en conséquences des motifs caractéristiques variés. Le contrôle enzymatique

de la polymérisation dans l'apoplasme des végétaux est mal compris. Les hypothèses évoluent entre un processus aléatoire laissant libre cours à la réactivité intrinsèque (« combinatoire ») de monomères oxydés par des oxydases (peroxydases et laccases) et un contrôle plus fin impliquant des protéines dirigeantes ou d'autres types de protéines jouant un rôle de matrice, les deux phénomènes semblant, dans l'état actuel des connaissances, coexister. Le problème se complique avec le contrôle de la chiralité dans le processus de polymérisation : contrairement aux lignanes qui sont biosynthétisés de façon énantiométrée, la lignine semble racémique.

### 3. DISTRIBUTION BOTANIQUE

La distribution botanique des lignanes est large : plusieurs centaines de composés ont été isolés dans environ soixante-dix familles. Chez les Gymnospermes (Acrogymnospermae), ils sont surtout rencontrés dans les bois alors que chez les Angiospermes (Magnoliophyta) ils ont été identifiés dans tous les tissus (racines, bois, feuilles, fleurs, fruits, graines). Les néolignanes semblent avoir une distribution plus restreinte ; ils sont particulièrement fréquents chez les Magnoliidae : Laurales, Magnoliales, Pipérales, ordres par ailleurs caractérisés par la présence fréquente de propényl- et d'allyl-phénols. Les lignanes caractérisés chez les mammifères sont issus de la dégradation des lignanes présents dans l'alimentation par la flore intestinale.

### 4. INTÉRÊT BIOLOGIQUE DES LIGNANES

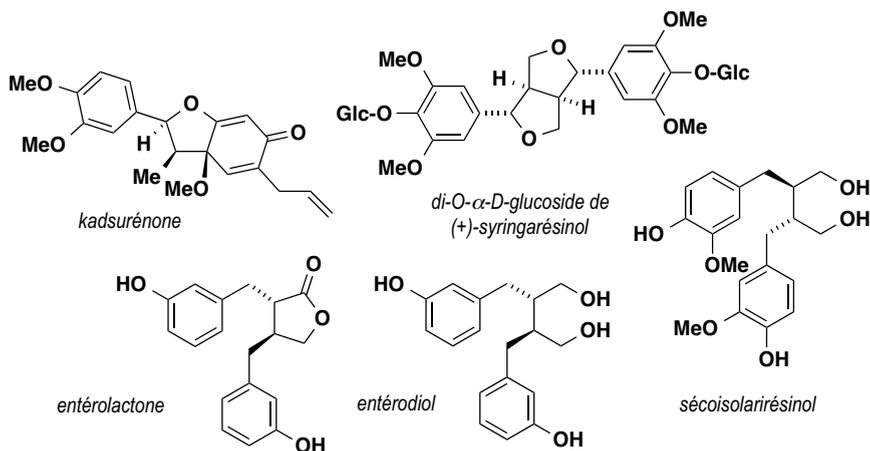
Chez les plantes, lignanes et néolignanes jouent un rôle encore assez mal connu, mais sans aucun doute important pour leur défense : des propriétés antibactériennes, antifongiques, antivirales et antinutritives ont été décrites pour de nombreuses molécules de ce groupe.

#### Activité biologique

De nombreux lignanes — aryltétrahydronaphtaléniques et dibenzocyclo-octaniques (stéganacines) pour la plupart — possèdent des propriétés cytostatiques ou antitumorales établies *in vitro* ou *in vivo*. C'est aussi le cas de quelques dérivés dihydrobenzofuraniques et cyclopentabenzofuraniques (néolignanes). À ce jour, seuls des dérivés hémisynthétiques de la podophyllostoxine font (ou ont fait) l'objet d'une exploitation dans un but thérapeutique (téniposide, étoposide, phosphate d'étoposide). Parmi les composés apparentés aux lignanes, les dihydroflavonolignanes des akènes du chardon-Marie leur confèrent des propriétés hépatoprotectrices démontrées *in vitro* et chez l'animal (*cf.* p. 399).

Par ailleurs, la médecine chinoise utilise plusieurs plantes à lignanes, notamment des *Schisandraceae* : fruits de *Schisandra chinensis* [Turcz.] Baill. (voir ci-après), racines et tiges de *Kadsura coccinea* [Lem.] A.C. Sm., etc. Les nombreux lignanes isolés des différentes espèces du genre *Kadsura* développent *in vitro* des activités anti-HIV, antitumorales, neuroprotectrices, anti-agrégantes plaquettaires, inhibitrices de la

production d'oxyde d'azote par des macrophages activés par le lipopolysaccharide ou l'interféron- $\gamma$ , etc. C'est à des néolignanes (honokiol, magnolol) que l'on attribue une partie des activités des magnolias utilisés en Orient pour traiter l'anxiété, la nervosité, les spasmes, etc. (*Magnolia officinalis* Rehder & E.H. Wilson., écorce [houpo] et feuille [houpohua], **Ph. eur. 8<sup>e</sup> éd., 2567 & 2568**). L'honokiol, anxiolytique, est par ailleurs expérimentalement anti-angiogénique, antibactérien, antidépresseur, neuroprotecteur. C'est aussi, comme le magnolol, un agoniste des récepteurs nucléaires PPAR- $\alpha$  (*peroxysome proliferator-activated receptors*).



#### • Exemples de lignanes potentiellement d'intérêt

D'autres molécules, lignanes et néolignanes, offrent des potentialités intéressantes dans divers domaines : inhibition des phosphodiésterases de l'AMPC et du GMPC par des arylnaphtalènes synthétiques potentiellement anti-asthmatiques ; inhibition de l'expression de la cyclooxygénase COX-2 et de la NO-synthase inductible (triptérygiol, épimagnoline B), ou encore de la 5-lipoxygénase et de la biosynthèse des leucotriènes (schisandrine, manassantine A) ; propriétés antineuro-inflammatoires de la piperkadsine C ; activité antiagrégante plaquettaire, en particulier de nombreux néolignanes (*Piperaceae*, *Lauraceae*) ; activité antivirale de dérivés de l'acide nordihydroguaiarétique (NDGA), de l'arctigénine, de l'arctiine ou des lignanes de *Saururus chinensis* (Lour.) Baill. et de *Streblus asper* Lour. ; activité antifongique des lignanes des racines de *Sambucus williamsii* Hance ; activité trypanosomicide de l'hinokinine de divers *Zanthoxylum* et *Bursera* ; potentialisation de l'action insecticide des pyréthrine par les furanofuranes de l'insaponifiable de l'huile de sésame ; propriétés antioxydantes de nombreux représentants du groupe (schizandrène, actaealactone, tarenannosides, chushizisines, etc.).

#### Entérolignanes, alimentation et santé

Le terme d'entérolignane désigne deux molécules, l'entérodiol {2,3-bis[(3-hydroxyphényl)-méthyl]-1,4-butanediol} et l'entérolactone {*trans*-dihydro-3,4-bis[(3-

hydroxyphényl)-méthyl]-2(3H)-furanone} qui sont issues de la dégradation, par la flore intestinale de l'Homme, de certains lignanes présents dans les végétaux. Les principaux précurseurs de l'entérodiol et de l'entérolactone sont les diglucosides du sécoisolaricirésinol et du matairésinol. La principale source *alimentaire* de sécoisolaricirésinol est la graine du lin dont certains cultivars peuvent en contenir jusqu'à 0,3 %. On en trouve aussi, en moindre proportion, dans la graine de sésame. Cette substance et les autres lignanes sont également présents en très faible quantité dans le seigle, les enveloppes des céréales, le thé et certains fruits et légumes (ail, brocoli, chou, abricot, datte, fraise, etc.). Bien que les tables de composition en lignanes des aliments soient encore incomplètes, on estime que l'alimentation occidentale pourrait en apporter jusqu'à 1 mg/jour (en moyenne). Les doses ingérées varient toutefois fortement en fonction des habitudes, les gros consommateurs de fruits, légumes et céréales en ingérant le plus. Remarquons qu'en règle générale ces derniers ingèrent aussi moins de viande et plus de micronutriments variés, d'où une difficulté supplémentaire pour l'interprétation des études épidémiologiques.

**Entérolignanes et ménopause.** L'entérodiol et l'entérolactone, contrairement à leurs précurseurs, ne possèdent qu'un seul hydroxyle phénolique en *meta* sur leurs cycles aromatiques (comme la génistéine et l'estradiol). Comme la génistéine et d'autres isoflavones (*cf.* p. 512), les entérolignanes présentent une affinité faible pour les récepteurs aux œstrogènes. Comme les isoflavones, ce sont des « phytoestrogènes », des « modulateurs des récepteurs aux œstrogènes » qui, au moins expérimentalement *in vitro* et chez l'animal, exercent des effets œstrogéniques. Chez la femme par contre, les essais cliniques randomisés *versus* placebo en double aveugle n'établissent pas que la consommation de graines de lin modifie sensiblement les symptômes vasculaires liés à la ménopause, pas plus qu'elle ne modifie la densité minérale osseuse (du moins à court terme).

**Entérolignanes et cancer.** Les données obtenues *in vitro* et celles recueillies chez les rongeurs ont montré un effet antitumoral des lignanes du lin, effet pour lequel plusieurs mécanismes ont été envisagés (interaction au niveau des récepteurs hormonaux, effet antioxydant, inhibition de l'aromatase).

- *Cancer du sein.* Les études épidémiologiques, que ce soit des études cas-témoins rétrospectives ou des études prospectives du même type, ont conduit à des résultats plutôt contradictoires. Une méta-analyse de 21 de ces études (11 études prospectives, 10 études cas-témoins) publiée en 2010 révèle que la diminution du risque induite par les lignanes n'est pas statistiquement significative (RR = 0,92 ; IC95 : 0,81-1,02). Cette absence de significativité concerne aussi bien les études qui ont évalué la quantité de lignanes consommés (RR = 0,94 ; IC95 : 0,82-1,05) que celles qui ont utilisé comme critère un dosage de l'entérolactone (sang/urine, RR = 0,90 ; IC95 : 0,69-1,10). Une analyse en sous-groupes fait apparaître une faible diminution du risque non-significative avant la ménopause (RR = 0,87 ; IC95 : 0,66-1,08), mais significative après la ménopause (RR = 0,86 ; IC95 : 0,77-0,94, toutes études confondues). Lorsque l'analyse est restreinte aux études mesurant l'entérolactone, sérique ou urinaire, le statut pré-ou post-ménopausique n'a aucune incidence : dans les deux cas, la diminution du

risque n'est pas significative. La diminution du risque est par contre corrélée à l'entérolactone ingérée (estimée, RR = 0,84 ; IC95 : 0,71-0,97, 4 études). Une méta-analyse ultérieure (2011, 23 études) retrouvait une modeste diminution du risque chez les femmes ménopausées associée à une consommation élevée de lignanes, mais pas d'association entre survenue du cancer et entérolignanes sanguins (absence d'association que contredisait, un an plus tard, une autre analyse...).

Alors qu'une étude prospective menée chez 58 000 femmes françaises ménopausées suivies en moyenne pendant 7,7 années avait, en 2007, constaté une réduction du risque statistiquement significative (RR = 0,83 ; IC95 : 0,71-0,95) pour les cancers du sein hormono-dépendants (ER+/PR+), une vaste étude du même type publiée en 2013 (334 850 femmes européennes, suivi moyen de 11,5 ans) n'a mis en évidence aucune incidence de la consommation de lignanes (RR = 1,02 ; IC95 I: 0,93-1,11) et ce quel que soit le statut hormonal du cancer ou l'âge des femmes.

Une consommation élevée d'entérolignanes (estimée par enquête ou par dosage sanguin) semble associée à une diminution de la mortalité chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein.

Une étude cas-témoins (n = 2 399/3 370) — la seule à ce jour semble-t-il [11-2015] — a évalué l'effet des graines de lin ou de pain à base de ces graines. Dans les deux cas, une diminution du risque a été constatée (RR respectifs : 0,82, [0,69-0,97] et 0,77 [0,67-0,89]) ; contrairement au pain — protecteur dans tous les cas —, la graine n'a diminué le risque qu'après la ménopause.

- *Autres cancers.* Il n'y a pas de résultat tranché en ce qui concerne le cancer de la prostate et l'on n'a pas noté de corrélation entre le taux d'entérolactone sérique et l'incidence du cancer de l'endomètre. Dans le cas du cancer du côlon, les résultats des études de cohorte ne confirment pas ceux des études cas-témoins ; une étude de cohorte (n = 57 000) a mis en évidence un effet inverse selon le sexe (risque diminué chez les femmes, augmenté chez les hommes).

## 5. PLANTES À LIGNANES ET COMPOSÉS APPARENTÉS

### ● CHARDON-MARIE, *Silybum marianum* (L.) Gaertn., *Asteraceae*

Le **fruit du chardon-Marie** est le fruit mûr, dépourvu de pappus, de *S. marianum*. Il contient au minimum 1,5 % de silymarine, exprimée en silibinine (**Ph. eur.**, 8<sup>e</sup> éd., 1860).

**La plante.** Le limbe des feuilles de cette plante bisannuelle, marbré de blanc le long des nervures, est bordé de dents épineuses. Les fleurs, toutes tubuleuses, pourpres, sont réunies en un capitule terminal enserré dans un involucre aux bractées externes épineuses. La plante est commune dans les lieux incultes de l'Europe méridionale, de l'Afrique septentrionale et de l'ouest de l'Asie.

**Le fruit.** Les akènes, souvent improprement désignés par le terme de « graines », de couleur gris pâle à brun, striés de bandes longitudinales foncées, sont fortement



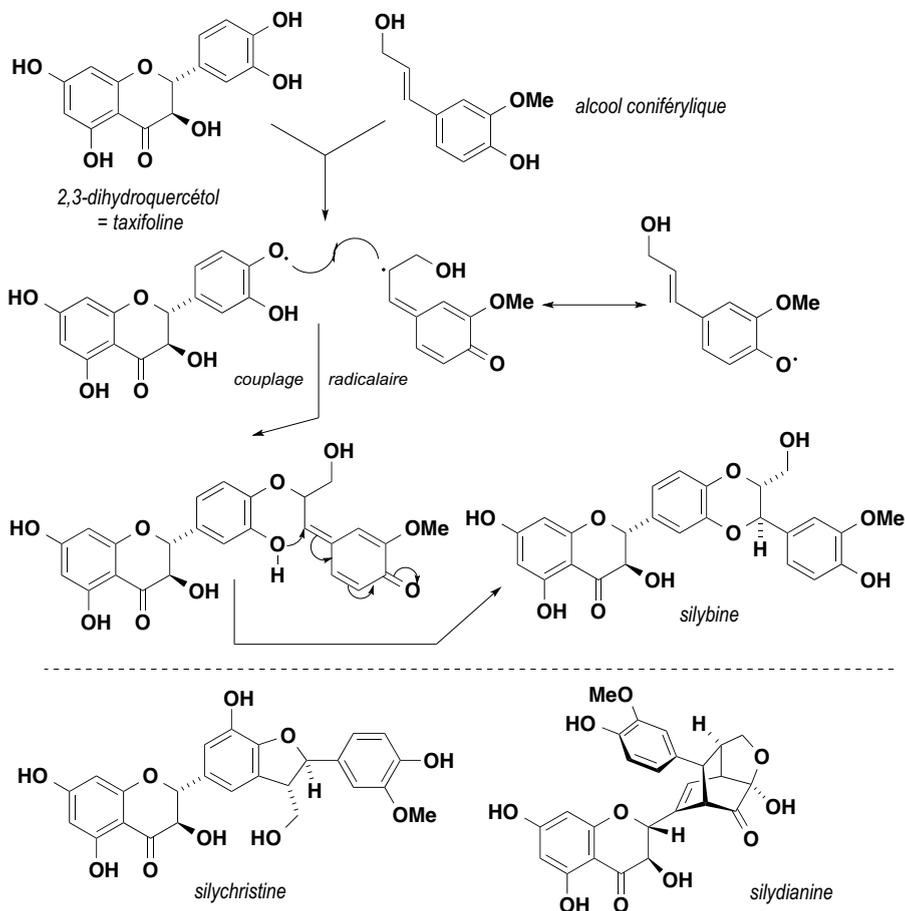
*Sylibum marianum* L.

comprimés (6-8 mm x 3 mm x 1,5 mm). Ils sont surmontés à l'apex d'une collerette jaune paille brillante entourant les restes du style.

L'examen microscopique de la poudre d'akènes (hydrate de chloral) montre des groupes de cellules parenchymateuses dont certaines contiennent une matière colorante d'aspect rouge vif, de très nombreux groupes de grandes scléréides à paroi ponctuée jaune vif, des cellules du parenchyme cotylédonaire contenant des globules huileux et des macles d'oxalate dispersées, etc.

Le fruit est identifié par ses caractères macro- et microscopiques et par la CCM d'un extrait méthanolique qui met en évidence silibinine, taxifoline, silicristine (révélation par le diphenylborate d'ainoéthanol et le macrogol 400). La silymarine est dosée par chromatographie liquide (somme des aires des pics des différents flavanolignanes).

**Composition chimique.** Le fruit renferme 20 à 30 % de lipides, des protéines, des sucres, des flavonoïdes : quercétol, taxifoline, ériodyctiol, chrysoériol, etc. Les



• Flavolignanes du chardon-Marie

constituants responsables de l'activité sont des flavanolignanes — on dit aussi parfois flavonolignanes ou encore flavolignanes, mais il serait, semble-t-il, plus correct de parler de dihydroflavonolignanes — initialement isolés sous la forme d'un mélange de produits d'addition de l'alcool coniférylique sur un 2,3-dihydro-flavonol, la taxifoline. Ce mélange, communément dénommé *silymarine*, représente de 1,5 à 3 % de la masse du fruit. La silybinine (ou silybine), constituant majoritaire du mélange (60-80 %), est un benzodioxane, mélange de deux diastéréoisomères, accompagnés de leurs régioisomères (isosilybines A et B). Les autres constituants de la *silymarine* sont la silydianine, un oxatricyclo-décène résultant de la cycloaddition de l'alcool coniférylique sur l'*o*-quinone dérivée de la taxifoline, et la silychristine, à structure dihydrobenzofuranique. Dans d'autres variétés (par exemple chez une variété à fleurs blanches) ces produits peuvent être accompagnés des dérivés 3-désoxy des régioisomères de la silybine (silandrine) et de la silydianine (silymonine).

**Pharmacologie.** De multiples travaux expérimentaux tendent à démontrer l'activité anti-hépatotoxique de la silymarine et de ses constituants : prévention des effets toxiques du tétrachlorure de carbone, de la galactosamine, du thioacétamide, du paracétamol et d'autres toxiques au niveau du parenchyme hépatique ; protection (Souris, voie IV) contre les effets nocifs de la toxine de l'amanite phalloïde administrée par voie parentérale. La silymarine, inhibitrice de la peroxydation des lipides membranaires et antiradicalaire, inhibe la production des cytokines pro-inflammatoires. Elle aurait un effet stabilisateur de membrane et, dans le cas de la toxine des amanites, interagirait de façon compétitive avec les sites impliqués dans la capture de cette toxine. Par ailleurs, elle stimule l'ARN-polymérase : la stimulation de la synthèse protéique augmenterait la capacité de régénération du tissu hépatique.

Des données accumulées depuis une dizaine d'années montrent que la silymarine inhibe, *in vitro*, la prolifération de diverses lignées de cellules tumorales. C'est un protecteur à l'encontre d'agents cancérogènes tels que le diméthylbenzanthracène ou des esters du phorbol, un inhibiteur de la sécrétion de facteurs proangiogéniques par les cellules tumorales, etc. C'est par ailleurs un immunostimulant, stimulant la sécrétion d'interféron- $\gamma$  et d'interleukines par les lymphocytes en culture. La silymarine est peu absorbée au niveau intestinal (20-50 %) et sa biodisponibilité peut être augmentée par complexation avec la phosphatidylcholine (silipide), par incorporation dans des liposomes ou autres procédés.

**Évaluation clinique.** Une synthèse méthodique des essais publiés avant 2004 a inclus 13 essais randomisés évaluant la silymarine ou un complexe de silybinine *versus* placebo ou absence de traitement chez 915 patients souffrant d'hépatite virale (B ou C), ou d'hépatite d'origine alcoolique, pendant une durée *moyenne* de six mois (une semaine à 41 mois). La méta-analyse de ces essais de très faible qualité méthodologique — 46 % seulement ont été considérés comme étant en double aveugle — a montré l'absence d'effet de la silymarine sur la mortalité toutes causes confondues, sur les complications hépatiques ou sur l'histologie hépatique. Dans les essais de meilleure qualité méthodologique, la diminution de mortalité liée à l'atteinte hépatique n'était pas significative (RR = 0,57 ; IC95 : 0,28-1,19). L'actualisation de cette synthèse (juillet

2007) n'en a pas modifié les conclusions (18 essais). L'amélioration des paramètres biochimiques par la silymarine n'est pas clairement établie : conclusions contradictoires selon les essais inclus, rapports d'essais particulièrement sommaires. Les essais les plus récents chez des patients souffrant d'hépatite C n'ont pas montré d'effet sur le taux de transaminase (ALAT), même avec des doses très supérieures aux doses habituelles. Les auteurs d'une synthèse de 12 essais chinois (2013) ont conclu à l'insuffisance de données pour confirmer ou infirmer l'effet de la silymarine sur l'hépatite B.

La silymarine par voie IV est-elle efficace en cas d'intoxication par l'amanite phalloïde ? En l'absence d'étude clinique contrôlée — est-elle envisageable ? —, il est difficile de l'affirmer. Des données chez l'animal et des études descriptives et rétrospectives le laissent penser : l'efficacité est supérieure à celle de la pénicilline G ou d'autres molécules souvent préconisées en sus des mesures conservatoires ; la diminution du risque de décès et du taux de transplantation est d'autant plus marquée que le traitement est précoce. Le niveau de preuve demeurant faible, l'utilisation de la silymarine dans cette indication n'est au mieux et pour de nombreux experts, qu'une possibilité.

**Toxicité, effets indésirables, interactions.** Il ressort des études de suivi et de l'ensemble des essais qui analysent la fréquence et la nature des effets indésirables dans les groupes silymarine et les groupes placebo que l'utilisation de la silymarine ne présente pas de risque particulier (même si la procédure de recueil des effets n'est pas toujours explicitée). On peut occasionnellement noter des troubles gastro-intestinaux légers (effet laxatif) et quelques cas d'allergie ont été rapportés. *In vitro*, le chardon-Marie inhibe certaines isoformes du cytochrome P450. Il pourrait donc modifier la pharmacocinétique de divers médicaments. Cependant, des essais cliniques ont montré l'absence de traduction clinique de cette inhibition (au moins aux doses usuelles et dans les cas étudiés : midazolam, nifédipine, indinavir, irinotécan).

**Emplois.** Le chardon-Marie est utilisé pour obtenir l'**extrait sec purifié et titré** de chardon marie (**Ph. eur., 8<sup>e</sup> éd., 2071**). Cet extrait titre entre 30 et 65 % de silymarine exprimée en silibinine.

En France, la *Note explicative* de l'ex-Agence du médicament (1998) admet qu'il est possible de revendiquer, pour le **fruit** du chardon-Marie, l'indication thérapeutique suivante (voie orale) : traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels digestifs attribués à une origine hépatique. Aucune évaluation toxicologique n'est demandée pour la constitution d'un dossier « abrégé » d'AMM (poudre, fruit pour tisane, extraits aqueux et extraits hydro-alcooliques quel qu'en soit le titre).

En Allemagne, la monographie établie par la Commission E du *BfArM* précise que le **fruit** du chardon-Marie est utilisé dans les troubles digestifs. Les extraits standardisés contenant au moins 70 % de silymarine sont eux utilisés en cas d'atteinte hépatique toxique et comme traitement d'appoint des hépatopathies chroniques et des cirrhoses. Posologie : de 12 à 15 g par jour (fruits) ; de 200 à 400 mg par jour (silymarine, calculés en silibinine).

**L**es années écoulées depuis la parution de la 4<sup>e</sup> édition ont été marquées par le foisonnement de connaissances nouvelles — chimiques, biochimiques, pharmacologiques, cliniques, etc. — sur les plantes utilisées à des fins thérapeutiques. Dans le même temps l'intérêt du public pour les plantes médicinales a augmenté, qu'il s'agisse de phytothérapie ou de compléments alimentaires, et le marché de ces plantes est actuellement en forte croissance.

De ce fait, la réglementation nationale et internationale encadrant la distribution et l'utilisation des plantes est en constante évolution. Les études épidémiologiques se multiplient, tendant à établir une relation entre micronutriments végétaux et prévention de pathologies variées, voire ralentissement de leur évolution. Enfin, le développement de la vente en ligne doit inciter les consommateurs à la prudence quant à la fiabilité des informations qui leur sont données.

La 5<sup>e</sup> édition de **Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales** fait le point sur ces avancées. Les découvertes récentes les plus marquantes sont abordées, notamment celles concernant les voies de biosynthèse des métabolites dits « secondaires », en particulier les polyphénols. L'emploi de certaines plantes ayant régressé (des plantes à alcaloïdes par exemple), la place qui leur est attribuée a été réduite et, parallèlement, de nouvelles plantes ont été introduites (argousier, bacopa, dioscorées, kudzu, maca, pèlargonium, rhodiole...).

Les données relatives à l'évaluation clinique, aux effets indésirables et aux interactions médicamenteuses des plantes, ainsi que des substances chimiquement définies qu'elles fournissent et de leurs homologues hémisynthétiques ont été actualisées.

Les monographies sont présentées selon un plan systématisé — la plante, la partie utilisée, la composition, la pharmacologie, l'évaluation clinique, l'emploi — et s'achèvent par une bibliographie : 1 800 références récentes sont citées. L'ouvrage est organisé en quatre grandes parties :

- Partie 1 – Composés du métabolisme primaire
- Partie 2 – Composés phénoliques, shikimates, acétates
- Partie 3 – Terpènes et stéroïdes
- Partie 4 – Alcaloïdes

**Le public** : pharmaciens et autres professionnels de santé (phytothérapeutes, aromathérapeutes, nutritionnistes), industriels de la filière des plantes médicinales, étudiants en pharmacie, biochimie végétale, botanique.

**L'auteur** : Jean Bruneton, professeur honoraire des universités, a enseigné pendant 30 ans la pharmacognosie à la faculté de pharmacie d'Angers.

