



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE

2021

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 20 septembre 2021, sur un sujet dédié à :

« Industrialisation du *Ginkgo biloba*, de sa récolte à son
utilisation thérapeutique »

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par Julia LAHALLE

Née le 25 juillet 1993

Membres du Jury

Président : Mme Dominique LAURAIN-MATTAR, Professeur

Juges : Mme Rosella SPINA, Maître de Conférences

Mr Philippe BRETON, Pharmacien

Mme Delphine POINSIGNON, Pharmacien

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2020-2021

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Igor CLAROT

Vice-Président, Raphaël DUVAL

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Innovation pédagogique

Référente ADE

Référente dotation sur projet (DSP)

Référent vie associative

Aline BONTEMPS

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Marie-Paule SAUDER

Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine

Filière Industrie

Filière Hôpital

Pharma Plus ENSIC

Pharma Plus ENSAIA

Pharma Plus ENSGSI

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Commission d'agrément des maîtres de stage

ERASMUS

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Chantal FINANCE
 Marie-Madeleine GALTEAU
 Thérèse GIRARD
 Pierre LABRUDE
 Vincent LOPPINET
 Alain NICOLAS
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

François BONNEAUX
 Gérald CATAU
 Jean-Claude CHEVIN
 Jocelyne COLLOMB
 Bernard DANGIEN
 Dominique DECOLIN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Blandine MOREAU
 Dominique NOTTER
 Francine PAULUS
 Christine PERDICAKIS
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Gabriel TROCKLE
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU
 Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU

*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Alexandre HARLE ^H	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPPÉL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^H	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT ^H	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND ^H	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN ^H	86	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA ^H	86	Physiologie
Sandrine CAPIZZI	87	Parasitologie
Antoine CAROF	85	Informatique
Frédérique CHANGEY	87	Microbiologie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Natacha DREUMONT ^H	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY ^H	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS ^H	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER ^H	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD ^H	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT ^H	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

ENSEIGNANTS (suite)

Section CNU

*

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD ^H	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN ^H	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER ^H	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA	85	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL ^H	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET ^H	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER ^H	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT ^H	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU ^H	87	Biochimie et Biologie moléculaire

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
------------------	----	---------------------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

^H *Maître de conférences titulaire HDR*

*** Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

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

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

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

Remerciements

À madame Dominique Laurain-Mattar,
Enseignant chercheur en Pharmacognosie à l'Université de Lorraine,
Je vous adresse mes sincères remerciements pour avoir accepté d'être
la présidente de mon jury de thèse et d'avoir porté de l'intérêt à mon
sujet.

À madame Rosella Spina,
Maître de Conférences à l'Université de Lorraine,
Un grand merci pour votre présence au sein du jury et pour votre
temps accordé à mon travail.

À madame Delphine Poinignon,
Pharmacienne en officine à Ars sur Moselle,
Je te remercie pour ton accueil à la pharmacie et pour ton soutien. Je
suis très reconnaissante que tu acceptes de faire partie des membres de
mon jury.

À monsieur Philippe Breton,
Directeur d'agence CERP Rouen à Pont-à-Mousson,
Je vous remercie de m'avoir accueilli au sein de votre équipe pour mes
six mois de stage mouvementés certes, mais formateurs ! C'est un
grand plaisir que vous ayez accepté d'être dans mon jury.

Ce travail est le reflet du profond respect que je vous porte et de ma
gratitude.

À mes parents,

Pour m'avoir toujours soutenue, que ce soit dans ma vie étudiante, ma vie professionnelle ou ma vie personnelle. Je sais que votre implication et votre amour sont sans limite et le resteront. Aucun mot ni aucun remerciement ne seront suffisants pour vous exprimer l'amour, la fierté et le respect que je vous porte.

Je vous aime infiniment

À ma sœur Clémentine et à mon frère Diego,

Merci tout simplement d'être à mes côtés et de m'apporter autant d'amour. Je serai toujours là pour vous.

À mes mamies et leurs époux,

Merci pour tout le temps passé à vous être si bien occupés de nous, pour votre patience et votre soutien sans failles. Merci d'être toujours là pour moi et de croire en moi.

À mes oncles et tantes,

À mes cousins, Pierre, Alexandre et mes cousines, Servane, Olivia, Marie.

Merci à vous tous pour votre soutien et votre présence dans ma vie.

Je vous aime

À mes collègues,

Un grand merci à toute l'équipe pour votre soutien, vos encouragements et votre bienveillance.

À mes amis,

Merci à tous pour toutes ces années en votre compagnie, pour tous ces instants de bonheur et de vie, mais aussi pour les moments plus difficiles à passer.

À Juba,

Tout d'abord merci pour avoir été mon binôme durant toutes nos études, sans toi l'aventure n'aurait pas été la même ! Je ne serai peut-être pas allé au bout sans notre duo. Ton soutien, ta présence, ta patience, ta gentillesse, ont fait de toi un allié de taille durant ces dernières années. En plus d'avoir gagné certainement le meilleur binôme de la fac, j'ai gagné un ami formidable qui j'en suis sûr, continuera à faire partie de ma vie. Merci pour tout.

À Ivan mon amour,

Merci pour ta présence dans ma vie, pour ton soutien et ta patience. J'espère que notre relation sera aussi belle et longue que notre amour est fort. Quelle chance de t'avoir retrouvé.

Je t'aime

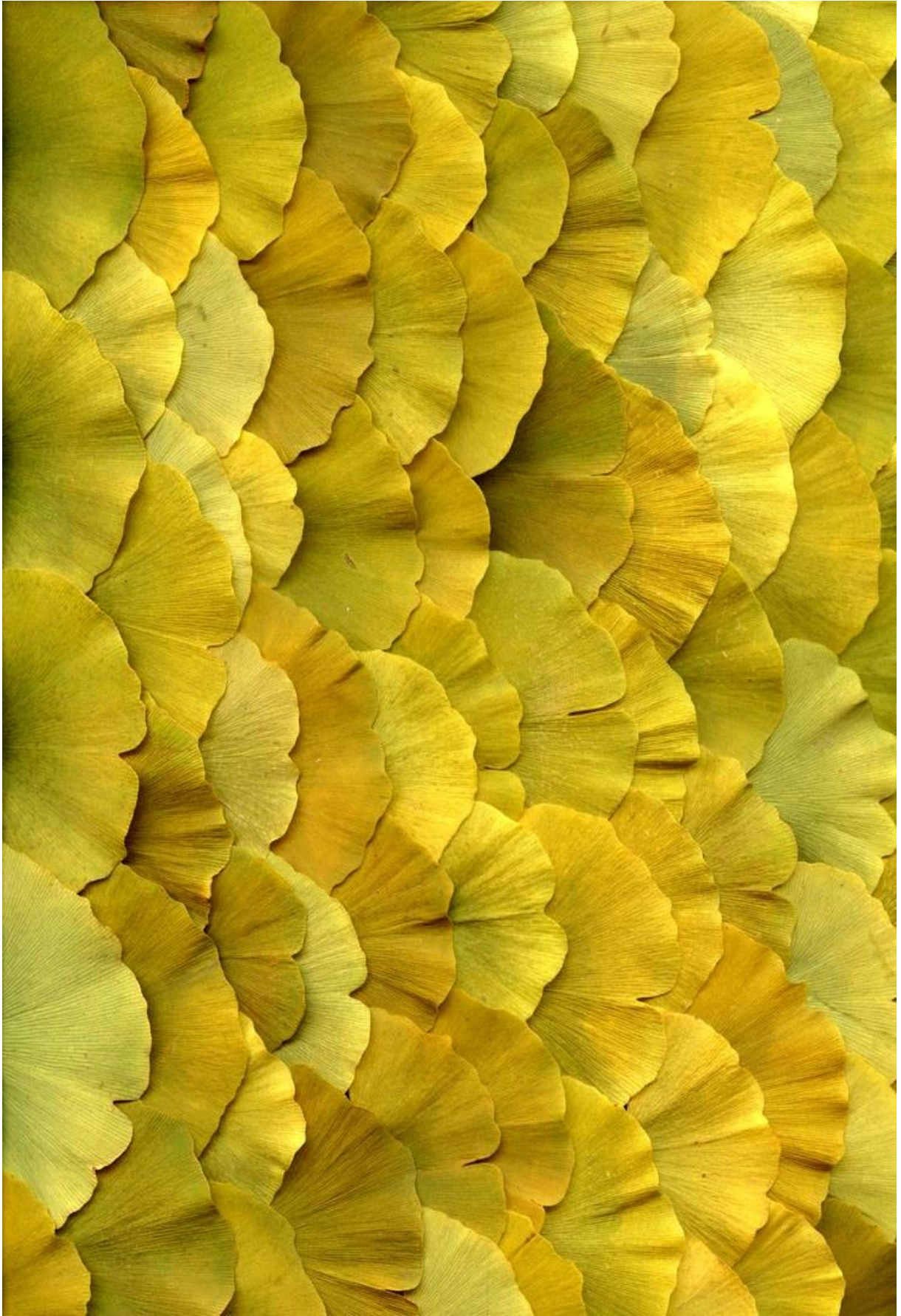


Figure 1 : 52116 *Ginkgo biloba*, Mellow Yellow, Pinterest (1)

Sommaire

Introduction.....	1
I. Le <i>Ginkgo biloba</i> , plus vieil arbre du monde.....	3
1. Histoire du Ginkgo : de l'ère secondaire à aujourd'hui.....	3
2. Le <i>Ginkgo biloba</i> , au service de l'art et de la culture.....	6
II. Présentation de la plante.....	10
1. Classification et appellations.....	10
2. Etude botanique et identification.....	12
A. Appareil végétatif.....	12
B. Appareil reproducteur.....	15
a. Appareil reproducteur mâle.....	15
b. Appareil reproducteur femelle.....	16
C. Cycle de développement.....	17
a. Dissémination.....	17
b. Pollinisation.....	17
c. Fécondation.....	17
d. Germination.....	19
D. Ecologie et répartition.....	19
III. Etude phytochimique du <i>Ginkgo biloba</i>	20
1. Flavonoïdes.....	20
2. Terpènes.....	20
3. Autres composés.....	21
4. Composition chimique de la feuille.....	22
5. Composition chimique de l'écorce.....	25
6. Composition chimique du fruit.....	25
A. L'amande de l'ovule.....	25
B. Le tégument de l'ovule.....	26
7. Résumé de la composition phytochimique du <i>Ginkgo biloba</i>	27
IV. Etudes pharmacologiques du <i>Ginkgo biloba</i>	29
1. Activité anti-ischémique.....	29
A. Action sur la vasomotricité.....	29
B. Activité anti-PAF.....	30
2. Activité anti-oxydante.....	33
3. Activité métabolique.....	35
4. Neuroprotection et neurotransmission.....	36
5. Activité anti-inflammatoire.....	38
A. La réaction vasculo-exsudative.....	39
B. La réaction cellulaire.....	40
C. La détersion.....	41
D. La réparation et cicatrisation.....	41
V. Industrialisation du <i>Ginkgo biloba</i> : de la plantation à la commercialisation des feuilles.....	44
1. Histoire de l'industrialisation en France.....	44

2.	Culture du <i>Ginkgo biloba</i>	45
A.	Culture à Saint Jean d'Illac dans le Bordelais.....	46
a.	Récolte des feuilles de <i>Ginkgo biloba</i>	47
b.	Fabrication de l'extrait EGb 761.....	47
c.	Composition de l'extrait EGb 761.....	47
d.	Contrôle qualité.....	49
e.	Production et galénique du Tanakan®.....	49
f.	Règlementation.....	51
B.	Culture à Champaubert-la-Bataille, dans la Marne.....	53
a.	Récolte des feuilles de <i>Ginkgo biloba</i>	54
b.	Fabrication de la teinture-mère.....	54
c.	Contrôle qualité.....	55
d.	Production et galénique de granules/globules homéopathiques....	56
e.	Règlementation.....	57
C.	Culture pour l'ornementation.....	57
a.	Plantation de <i>Ginkgo biloba</i> à but ornemental.....	57
b.	Récolte de la feuille et de l'ovule.....	58
VI.	Utilisation thérapeutique du <i>Ginkgo biloba</i> en médecine traditionnelle chinoise.....	60
1.	Légendes et mythes orientaux autour du <i>Ginkgo biloba</i>	60
2.	Médecine traditionnelle chinoise et utilisation du <i>Ginkgo biloba</i>	62
A.	Médecine traditionnelle chinoise.....	62
B.	Les fondements de la médecine traditionnelle chinoise.....	63
a.	Théorie du Yin Yang.....	64
b.	Les caractères énergétiques des plantes.....	65
c.	Les natures et saveurs d'une plante.....	65
d.	Les mouvements « Sheng », « Jiang », « Fu » et « Chen ».....	66
e.	Les méridiens destinataires ou points d'impact.....	67
C.	Utilisations thérapeutiques du <i>Ginkgo biloba</i> en médecine chinoise.....	68
a.	Utilisation et propriétés de l'ovule de <i>Ginkgo biloba</i>	69
b.	Utilisation et propriétés de la feuille de <i>Ginkgo biloba</i>	69
c.	Utilisation et propriétés de l'écorce de <i>Ginkgo biloba</i>	71
VII.	Utilisations thérapeutiques du <i>Ginkgo biloba</i> en Occident.....	72
1.	Données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.....	72
A.	Administration.....	72
B.	Distribution.....	72
C.	Métabolisme.....	73
D.	Élimination.....	73
2.	Utilisation interne.....	73
A.	Pathologies vasculaires.....	73
a.	Athérosclérose.....	75
b.	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs.....	76
c.	Insuffisance veineuse.....	77
d.	Syndrome de Raynaud.....	78
e.	Dysfonction érectile.....	79
B.	Pathologies inflammatoires.....	79

a. Migraine.....	79
b. Asthme.....	80
c. Maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI).....	81
C. Cancérologie.....	82
D. Virologie.....	83
E. Troubles neurologiques, psychiques et émotionnels.....	84
a. Maladie d'Alzheimer.....	85
b. Trouble de la concentration.....	86
c. Stress et anxiété.....	86
d. Œdème cérébral.....	87
F. Système neurosensoriel.....	87
a. Le système visuel.....	87
b. Le système auditif.....	89
G. Autres applications.....	90
3. Utilisation externe.....	90
A. Dermatologie.....	90
a. Alopécie.....	91
b. Cicatrice, ecchymose et brûlure.....	91
c. Psoriasis.....	91
d. Vitiligo.....	92
e. Acné.....	92
B. Soin de la peau.....	92
4. Médicaments et spécialités à base de <i>Ginkgo biloba</i>	93
A. Médicaments de phytothérapie à base de <i>Ginkgo biloba</i>	94
a. Médicaments à visée anti-ischémique.....	94
b. Médicaments à visée veinotonique et vasculoprotectrice.....	95
B. Médicaments homéopathiques à base de <i>Ginkgo biloba</i>	97
a. Utilisation de la teinture-mère.....	98
b. Utilisation de gouttes buvables.....	98
c. Utilisation de tubes granules et doses globules.....	98
C. Compléments alimentaires à base de <i>Ginkgo biloba</i>	99
D. Les laboratoires cosmétiques.....	99
Conclusion.....	101
Références bibliographiques.....	103

Liste des abréviations

- **ADN** : Acide désoxyribonucléique
- **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- **ANSM** : Agence National de Sécurité du Médicament
- **AOMI** : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
- **ARN m** : Acide ribonucléique messenger
- **BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication
- **BPL** : Bonnes Pratiques de Laboratoire
- **BPP** : Bonnes Pratiques de Préparation
- **COMT** : Catécholamine O-méthyltransférase
- **COX** : Cyclo-oxygénase
- **CTD** : Common Technical Document
- **DMLA** : Dégénérescence maculaire Lié à l'Age
- **EGb** : Extrait de *Ginkgo biloba*
- **EMA** : European Medecine Agency
- **ERDF** : Endothelium Derived Relaxing Factor
- **FDA** : Food and Drug Administration
- **GABA** : Acide gamma-aminobutyrique
- **GPB** : Ginkgo Biloba Polyprenol
- **HA** : Hémagglutinine
- **HAS** : Haute Autorité de Santé
- **HCMV** : Cytomégalovirus
- **HHV** : Human Herpes Virus
- **HPLC** : Chromatographie Liquide Haute Performance
- **ICAM** : Intracellular Adhesion Molecule
- **IL** : Interleukine
- **IMAO** : Inhibiteur de la MonoAmine Oxydase
- **LDL-cholesterol** : Low Density Lipoprotein
- **MAC** : Molécule d'Adhésion Cellulaire
- **MICI** : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
- **NO** : monoxyde d'azote
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **PAF** : Platelet Activating Factor
- **PDGF** : Platelet Derived Growth Factor
- **PG** : Prostaglandine
- **PM** : Périmètre de Marche
- **TDAH** : Troublé Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité
- **TNF alpha** : Tumor Necrosis Factor
- **ZIKV** : Virus Zika

Table des figures

Figure 1 : 52116 <i>Ginkgo biloba</i> , Mellow Yellow, Pinterest (1)	0
Figure 2 : Branche de ginkgo dorée (2)	2
Figure 3: Feuilles de <i>Ginkgo biloba</i> colorées à l'aquarelle	3
Figure 4 : <i>Ginkgo biloba</i> bordant une allée des Etats Unis (7)	6
Figure 5 : <i>Ginkgo biloba</i> cultivé en Bonsai (8)	6
Figure 6 : Chawanmushi (9)	7
Figure 7 : Ovules de <i>Ginkgo biloba</i> rôtis (10)	7
Figure 8 : A gauche : chat et feuilles de ginkgo sur la façade du 97 rue Charles III, architecte Georges Biet (14)	8
Figure 9 : A gauche un vase d'Emile Gallé (16), à droite un vase Daum (17)	8
Figure 10 : A gauche : Pharmacie du ginkgo à Nancy (18)	8
Figure 11 : Bijoux inspiration feuille de <i>Ginkgo biloba</i> (19) et (20)	9
Figure 12 : En France, dans une grande enseigne de décoration d'intérieur, la feuille de <i>Ginkgo biloba</i> est cette année l'un des emblèmes de la collection	9
Figure 13: Poème de Goethe à Marianne (21)	9
Figure 14: Classification phylogénétique du <i>Ginkgo biloba</i> (22) (23)	10
Figure 15: Canards mandarins femme (à gauche) et mâle (à droite) (24)	11
Figure 16 : le manteau d'or du ginkgo (25)	12
Figure 17: A gauche, un dessin de chichi et à droite, une photo de chichi d'un ginkgo (26)	13
Figure 18 : Couleur du ginkgo en fonction des saisons (28)	14
Figure 19 : Appareil reproducteur mâle à gauche et femelle à droite, photo de J.Mattar	15
Figure 20 : Dessin de l'appareil reproducteur mâle	16
Figure 21 : Appareil reproducteur femelle	17
Figure 22: Cycle de développement du <i>Ginkgo biloba</i> (34)	18
Figure 23: Racine pivot de <i>Ginkgo biloba</i>	19
Figure 24: Forme aglycone des principaux flavonols (38)	22
Figure 25: Biflavones présents dans la feuille de <i>Ginkgo biloba</i> (44)	23
Figure 26 : A gauche, les lactones diterpéniques (Ginkgolide A, B, C, J et M) (45) et à droite, le bilobalide (46)	23
Figure 27: Ginkgo Biloba Polyprenol (50)	24
Figure 28 : 4'-O-méthylpyridoxine ou ginkgotoxine (53)	25
Figure 29: Alkyl-phénol chez le <i>Ginkgo biloba</i> . (A) acide ginkgolique, (B) ginkgol et (C) bilobol (54)	26
Figure 30 : Ischémie (61)	29
Figure 31: Anabolisme et catabolisme	35
Figure 32: Mort neuronale (69)	36
Figure 33 : Réaction inflammatoire (76)	39
Figure 34 : A gauche, l'illustration d'un druide (86) et à droite, celle d'un apothicaire (87)	44
Figure 35: A gauche, Galien et à droite (89), une pharmacie du Havre en 1920 (90) ..	45

Figure 36 : A gauche, une pharmacie aujourd'hui à Paris (92) et à droite, une chaîne de production en industrie pharmaceutique (93)	45
Figure 37: Culture à Saint Jean d'Ilac (95)	46
Figure 38 : Comprimé (100).....	50
Figure 39 : Plantation de <i>Ginkgo biloba</i> à Champaubert-la-bataille, photo de J.Mattar	53
Figure 40 : Vue aérienne Plantation de <i>Ginkgo biloba</i> à Champaubert-la-bataille, photo de J.Mattar	54
Figure 41: Vérification de la fertilité d'un ovule de <i>Ginkgo biloba</i> (110)	58
Figure 42: Dessin des cinq éléments ; le feu, la terre, le métal, l'eau et le bois	60
Figure 43 : Dessin de l'oiseau et du ginkgo	61
Figure 44: Dessin du Yin Yang	62
Figure 45: Dessin du cycle des cinq éléments chinois en relation avec les saisons et les organes	68
Figure 46 : Dessin de la graine de ginkgo	69
Figure 47: Dessin de feuille de ginkgo	70
Figure 48 : Affiche de campagnes de prévention (127), (128) et (129)	74
Figure 49 : Insuffisance veineuse (137).....	77
Figure 50 : Stade de la migraine (150).....	80
Figure 51 : Cellule cancéreuse vue au microscope électronique, attaquée par des macrophages (159).....	82
Figure 52: Dessin de maux psychiques	85
Figure 53 : Le système visuel (181)	88
Figure 54 : Le système auditif (188)	89
Figure 55 : Le ginkgo dans la peau	92
Figure 56 : Cosmétiques à base de <i>Ginkgo biloba</i> (230) et (231).....	100
Figure 57 : La fille et le ginkgo d'or (232).....	102

Table des tableaux

Tableau I : Classification du <i>Ginkgo biloba</i> (22)	10
Tableau II: Composition phytochimique en fonction du stade de croissance (41)	21
Tableau III:Composition phytochimique de la feuille, de l'écorce et de l'ovule de <i>Ginkgo biloba</i>	27
Tableau IV : Les mouvements "Sheng", "Jiang", "Fu" et "Chen"	66
Tableau V : Médicaments à visée anti-ischémique à base de ginkgo	94
Tableau VI : Médicaments homéopathiques à base de ginkgo.....	97

Introduction

Le *Ginkgo biloba*, arbre ancestrale et dernier de sa lignée, a toujours fasciné la communauté scientifique. Sa robustesse, sa longévité et ses vertus thérapeutiques ont fait de ce géant un allié pour la santé depuis des millénaires.

Originaire de Chine et présent depuis 300 millions d'années, il voyagea pour la première fois au XVII^e siècle jusqu'en Hollande grâce à son fruit. Mais c'est en arrivant à Londres, que sa conquête de l'Europe commença. À la suite de ses exploits thérapeutiques et en raison de ses caractéristiques si particulières, il attira les explorateurs américains avec qui il continua son épopée. Il fut parfaitement adopté et s'adapta à divers environnements, notamment dans les villes, pour sa beauté et sa résistance à la pollution.

En effet, il est utilisé et vénéré depuis 2500 ans avant notre ère, en médecine chinoise en tant que remède et élixir de vie. Puis au fil du temps, il fut étudié et exploité pour sa palette d'effets thérapeutiques en industrie pharmaceutique et inspira de nombreux artistes durant des siècles grâce à la forme si unique de ses feuilles.

Il est cité parmi les dix substances thérapeutiques majeures dans le plus ancien traité de médecine chinoise connu, écrit sous le règne de l'empereur Chen Nong, et est aujourd'hui inscrit à la Pharmacopée européenne.

Bien qu'il nous ait déjà dévoilé certains de ses bienfaits, notamment sur la circulation sanguine, le système cardiovasculaire ou bien ses propriétés antioxydantes, il continue d'être minutieusement étudié afin qu'il nous révèle ses nombreux secrets encore bien gardés. Néanmoins, il est sujet aux controverses depuis quelques années à la suite de différentes études, remettant en cause son efficacité. Son intérêt thérapeutique serait jugé insuffisant pour certaines indications notamment contre les troubles de la mémoire chez les patients atteints d'Alzheimer, mais pour autant il continue d'être utilisé et commercialisé.

De tout temps cet arbre a été l'origine de légendes, à la vue de sa grandeur atteignant les cieux il serait messenger des dieux, sa longévité et sa robustesse font miroiter une vie éternelle à l'Homme depuis des millénaires. Il est aussi symbole de fertilité grâce à son anatomie. Alors mythe ou réalité ? Nourrit-il juste notre imaginaire ou est-il vraiment un incontournable dans la santé ?

Pour commencer, je raconterai le voyage du Ginkgo à travers le monde de l'ère secondaire à aujourd'hui. Puis je le présenterai sous différents angles. Sa classification sera détaillée ainsi que son appareil végétatif et ses appareils reproducteurs. Je parlerai également de son cycle de reproduction si spécifique et de son environnement.

Nous verrons par la suite les études chimiques et pharmacologiques réalisées sur le Ginkgo qui ont permis d'identifier plusieurs molécules avec un impact thérapeutique intéressant.

La partie suivante décrira l'histoire de l'industrialisation pharmaceutique du ginkgo et les différentes étapes qui permettent d'obtenir un produit fini commercialisé à partir du *Ginkgo biloba*, en commençant par sa récolte, l'extraction des molécules d'intérêts puis la production et galénique du médicament.

Enfin, dans la dernière partie, l'utilisation du *Ginkgo biloba* (figure 2) en orient et en occident sera abordée, ainsi que les différentes formes pharmaceutiques existantes.



Figure 2 : Branche de ginkgo dorée (2)

I. Le *Ginkgo biloba*, plus vieil arbre du monde

1. Histoire du Ginkgo : de l'ère secondaire à aujourd'hui

Lors de la période du Mésozoïque, l'âge d'or pour le développement de la faune et de la flore, le ginkgo trône déjà au milieu des reptiles géants. En effet, vieux de 300 millions d'années, il a vu naître les dinosaures, a été témoin des premiers oiseaux fendant le ciel et a pu observer les mammifères évoluant toujours un peu plus dans leur riche environnement. C'est le premier arbre à s'être installé sur Terre. Il a également été le témoin de la division de la Pangée, continent unique, créé par la puissance de l'océan et des phénomènes volcaniques pour dessiner notre monde actuel. Mais il a surtout connu les grandes crises biologiques, notamment la plus importante : celle du Permien-Trias (3), qui ont contribué au remaniement de la nature en ne laissant derrière elles que peu de vie. Il fait partie de ces rares résistants qui ont su survivre et s'ancrer, notamment dans les forêts de Chine, lorsque la vie s'éteignait autour de lui. C'est ainsi que son mythe commença (Figure 3).



Figure 3: Feuilles de *Ginkgo biloba* colorées à l'aquarelle, J. LAHALLE

Des millions d'années plus tard, alors que la Terre est peuplée d'une multitude d'animaux évoluant dans un environnement florissant, elle s'apprête à donner naissance à un tout nouveau mammifère, l'Homme. Le ginkgo, sans le savoir, berça l'évolution de celui qui l'adulera.

L'Homme s'installe doucement, prend son temps, pour développer des capacités d'adaptation et d'exploitation qui le distingueront des autres mammifères et qui feront de lui le plus redoutable des prédateurs. Petit à petit, il sort de sa grotte, troque la cueillette au silex pour l'agriculture et des habitations plus robustes. Une hiérarchie s'instaure, ainsi que l'éducation. Les connaissances deviennent tout aussi importantes que les compétences, elles doivent être transmises et élargies. Rapidement l'Homme prend conscience de la maladie et de la mort, qui deviendront ses bêtes noires. Il apprend alors à se soigner grâce à la richesse de la nature et commence à rêver à une vie éternelle, ou du moins suffisamment longue pour accepter sa destinée mortelle.

C'est en Chine, sous la dynastie des Song (960-1278) que débuta l'alliance entre l'Homme et le ginkgo. Il se fit remarquer par sa taille et par l'originalité de sa feuille

par les Hommes de santé et les artistes de l'époque. En effet, sa feuille formant un cœur irrigué par des nervures évoque un remède pour les problèmes hémodynamiques selon la théorie des signatures. On le retrouve dans les plus anciens traités médicaux appelés *Chen Nong pents'ao*, rédigés 2500 ans avant notre ère et recensant 365 substances thérapeutiques dont 240 à base de plantes. *Chen Nong*, le « roi des remèdes », a été le premier à classer les plantes selon leurs effets thérapeutiques dans ces traités, où l'on retrouve le ginkgo reconnu comme stimulant de la circulation sanguine et de l'énergie pulmonaire. Au fil des siècles il s'installe, notamment au Tibet auprès des monastères, où les moines voient en lui un élixir de jeunesse. Les moines tibétains sont connus pour leur longévité extraordinaire, qu'ils entretiennent grâce à une hygiène de vie irréprochable, un mental d'acier mais également grâce à des recettes mystères, dont l'un des ingrédients serait notre arbre « magique ». Il voyage jusqu'au Japon également, où il est immédiatement intégré à la pharmacopée en tant qu'élément majeur de la médecine traditionnelle, sur laquelle veille le dieu *Juni-Shinsho*, maître de la médecine bouddhiste et s'immisce aussi dans la médecine traditionnelle indienne (4).

Lors des premières expéditions commerciales à travers le monde, les hollandais ont pris le marché des épices en Europe. Curieux des trésors de l'Extrême-Orient, une compagnie des Indes est mise en place avec des spécialistes de toute l'Europe pour explorer ce continent. Au XVIII^e siècle un nouvel explorateur a rejoint la compagnie des Indes, Engelbert Kaempfer, médecin et botaniste allemand. Son but étant, pour le compte de l'empereur Siam, de recenser la flore médicinale et l'histoire religieuse de l'Extrême-Orient. C'est lors de ce voyage que Kaempfer découvrit la vedette d'Asie, le *Ginkgo biloba*, qu'il s'empressa de présenter à l'Europe. Dès lors, Linné l'étudia et le fit entrer dans sa classification botanique. Il plut tellement qu'il fut vite acheminé jusqu'aux plus grandes universités d'Europe pour être étudié et démystifié, notamment en Angleterre, d'où viennent les premiers pieds de ginkgo français, rapportés en 1778 à Montpellier par M. de Pétigny, botaniste parisien. On peut retrouver ce présent encore aujourd'hui au jardin des plantes, ancien jardin du Roi. Depuis, les études fusent à son sujet et il livre de plus en plus ses secrets, comme sa composition chimique, ses propriétés pharmacologiques et ses mécanismes d'actions. Alors que les flavonoïdes sont déjà connus, c'est en 1936 qu'est découvert pour la première fois par Györgyi médecin hongrois, le rôle des flavonoïdes du ginkgo dans la diminution de la fragilité et de la perméabilité capillaire. Il continue à fasciner, encore plus après les bombardements dévastateurs qui ont touché Hiroshima le 6 août 1945. Car au milieu du néant, alors que la ville a été effacée par l'horreur de la guerre, ensevelie sous les cendres et qu'il ne reste plus rien, un ginkgo est là. Une pousse, au milieu des décombres, a pu se développer au printemps suivant. Une fois de plus, il fait preuve de longévité et de résistance. Sa réputation et sa symbolique s'embellissent.

Sa « carrière » est lancée en tant que médicament en 1965, en Allemagne, grâce au Docteur Willmar Schwabe. Dans les années 70, les laboratoires Beaufour sont les premiers à commercialiser une spécialité thérapeutique à base de ginkgo en France, le Ginkor®, utilisé pour le traitement des maladies veineuses. Puis c'est au tour des laboratoires Ipsen d'honorer notre héros en mettant sur le marché le Tanakan®,

indiqué dans le traitement des insuffisances cérébro-vasculaires et des artérites des membres inférieurs. Dans les années qui suivent, les recherches continuent et sa notoriété ne cesse d'augmenter à travers le monde. De nombreux ouvrages le glorifiant et le détaillant sont parus, beaucoup d'études ont été menées mettant en avant ses effets thérapeutiques et il a même été l'objet d'un prix Nobel de chimie en 1990, celui d'Elias J. Corey, pour ses travaux qui l'ont conduit à la synthèse totale du ginkgolide B (4).

En revanche depuis quelques années, alors que les études à son sujet continuent, son efficacité est remise en doute pour certaines indications. En effet, il n'aurait pas d'effet significatif pour prévenir les déficits cognitifs dans la maladie d'Alzheimer et dans les autres démences (5). Pour autant, cela ne freine pas ses fervents admirateurs qui le défendent continuellement en amenant de nouvelles preuves de son efficacité, par détermination mais également pour conserver un marché qui rapportait 500 millions d'euros en 1997 (6).

2. Le *Ginkgo biloba* au service de l'art et de la culture

La communauté scientifique n'a pas été la seule à s'intéresser à ce vieil arbre, d'autres également l'ont utilisé à des fins différentes ; en ornementation, en cuisine et en art par exemple.

Arbre d'ornement



Figure 4 : *Ginkgo biloba* bordant une allée des Etats Unis (7)

On le retrouve dans les jardins des plus grandes villes du monde. En Asie, il détient le rôle de gardien des temples et est devenu un arbre sacré. Il est vénéré, protégé et est protecteur pour bien des civilisations asiatiques. À Paris on le retrouve dans le Jardin des plantes et à Montpellier, où ont été plantés les tous premiers ginkgos en France. Deux jeunes arbres de deux siècles à peine y sont encore présents. Il n'est pas rare de tomber sur lui dans les parcs des villes, comme à la pépinière de Nancy. Ou encore à New-York aux Etats-Unis, où il borde fièrement une de ses plus grandes allées (figure 4). En revanche, seuls les mâles sont plantés, car les ovules des arbres femelles une fois au sol, en plus de dégager une affreuse odeur, peuvent s'avérer dangereux si l'on glisse dessus ! Arbre majestueux, résistant à la pollution et aux diverses infections bactériennes, fongiques ou parasitaires, il s'intègre parfaitement dans les paysages urbains. De plus, il est pratique pour les techniciens d'entretien de la ville en perdant toutes ses feuilles en même temps, facilitant le ramassage. De plus en plus populaire, on le retrouve même dans certains jardins de particuliers.

S'il est admiré notamment pour sa grandeur, il est aussi apprécié lorsqu'il reste petit. En effet, certains jardiniers botanistes se sont amusés à cultiver le ginkgo comme un bonsaï, de façon à obtenir un ginkgo nain pas plus grand que 60 centimètres, égayant nos intérieurs (figure 5). Il préfère être exposé au soleil bien que jeune, mais en plein été l'ombre le soulage (4). Comme pour le géant, ses feuilles tombent lorsque le froid arrive. En revanche, ses ovules sont plus petits (de la taille d'une cerise).



Figure 5 : *Ginkgo biloba* cultivé en Bonsai (8)

Cuisine

Bien qu'il ne soit pas doté de vrai fruit, l'ovule du ginkgo femelle, de texture charnue est consommé dans certains pays. C'est d'ailleurs comme ça qu'il fut remarqué par les japonais qui le nomme *Guinnan*, qui veut dire « abricot d'argent », dû à sa ressemblance au fruit et à ses reflets argentés. L'amande sous la coque est de texture plutôt tendre et a un goût entre la noisette et les épines de pin. Elle est utilisée dans plusieurs recettes culinaires, dont l'une des plus connues est le chawanmushi (figure 6), qui est un flan aux œufs, aux crevettes et aux ovules de ginkgo. Elle est également dégustée simplement grillée en apéritif, bouillie, rôtie (figure 7) ou en infusion. Elles sont très populaires lors des mariages et lors de la célébration du nouvel an chinois, utilisées pour le plat « Délice de Buddha ».



Figure 6 : Chawanmushi (9)



Figure 7 : Ovules de Ginkgo biloba rôtis (10)

Il faut savoir que pour déguster l'ovule de notre arbre fétiche, il faut le mériter. Bien que son goût soit appréciable, son odeur est qualifiée de nauséabonde, presque insupportable et il est conseillé de se munir de gants car la partie charnue (sarcotesta) peut provoquer des allergies cutanées. La récolte des petits fruits orangés de texture molle, se fait à l'automne au sol ou directement sur la branche lorsqu'il peut facilement en être détaché. Pour récupérer l'ovule, il faut détacher le pédoncule et presser le « fruit ». Puis il suffit de rincer les amandes pour éliminer les morceaux de chair restant et les étaler sur un torchon afin qu'elles sèchent (11).

En revanche, il faut être vigilant sur le risque d'intoxication au fruit du ginkgo, surtout chez les enfants, car il contient des composés potentiellement toxiques. Le composé responsable de cette toxicité est la ginkgotoxine et devient dangereuse lorsque le taux plasmatique en ginkgotoxine est de 350ng/mL. Heureusement, presque la totalité de la toxine disparaît lors de la cuisson des ovules. La symptomatologie peut correspondre à des vomissements et des diarrhées sept heures après l'ingestion, mais peut être plus grave, avec des convulsions répétitives qui peuvent entraîner une perte de conscience et être fatales (12).

"Dans le chawanmushi, Mine ajoutait trois à quatre noix de ginkgo. Kinu avait un jour aperçu la silhouette menue de sa mère qui se penchait pour ramasser précieusement des noix de ginkgo qu'elle venait de trouver par terre dans l'enceinte du temple d'à côté. Sans se permettre aucune réflexion, Kinu supportait l'odeur bizarre qui flottait dans toute la maison, contente de laisser sa vieille mère agir à sa guise." (13)

Inoue Yuki, mémoires d'une geisha, avril 1999

Arts



Figure 8 : A gauche : chat et feuilles de ginkgo sur la façade du 97 rue Charles III, architecte Georges Biet (14)

A droite : Fenêtre de l'Excelsior à Nancy, peintre Jacques Gruber (14)



Figure 9 : A gauche un vase d'Emile Gallé (16), à droite un vase Daum (17)



Figure 10 : A gauche : Pharmacie du ginkgo à Nancy (18)

A droite : Sol de la Pharmacie du ginkgo en mosaïque représentant la feuille de Ginkgo biloba(18)

Les caractéristiques de la feuille en ont inspiré plus d'un. Souvent reprise en symbole pour sa longévité, sa résistance et sa grandeur, elle apparaît très souvent dans des représentations artistiques pour sa beauté.

Au 20^{ème} siècle, l'exotisme asiatique et sa nature luxuriante arrive en France dans les expositions d'art et devient un incontournable de l'Art Nouveau (15). L'Ecole d'Art de Nancy n'y échappe pas et s'intéresse de près à ces nouvelles plantes exotiques, plus particulièrement à la feuille de *Ginkgo biloba*. On peut voir cette dernière sur différentes structures de la ville, comme sur une façade rue Charles III, ou en peinture sur les fenêtres de L'Excelsior à Nancy (figure 8) (14). Les plus grands artistes s'en sont inspiré ; Emile Gallé, maître verrier, céramiste et ébéniste nancéen ou encore la cristallerie Daum de Nancy fondée par Jean Daum (figure 9). Une pharmacie a même pris son nom ; la pharmacie du Ginkgo à Nancy. On retrouve la feuille sur de nombreux éléments de la pharmacie ; les boiseries, le sol en mosaïque (figure 10), ou la porte d'entrée (18).

Sa feuille si spéciale a été reproduite par de nombreux artistes et créateurs dans le monde, plus particulièrement ces dernières années.

La tendance japonisante a fait son grand retour avec le ginkgo. Que ce soit sur des vêtements, en bijoux, en objet décoratif, en peinture, imprimé sur des carnets, le ginkgo est omniprésent dans les enseignes de décoration et textile (figure 11 et 12).

Son bois quant à lui est utilisé pour l'ameublement de temples bouddhistes en Asie (4).



Figure 11 : Bijoux inspiration feuille de Ginkgo biloba (19) et (20)



Figure 12 : En France, dans une grande enseigne de décoration d'intérieur, la feuille de Ginkgo biloba est cette année l'un des emblèmes de la collection

Sa forme bilobée à l'apparence de cœur a surtout représenté l'amour et la vie, l'unique et le multiple pour certains, comme pour Johann Wolfgang von Goethe, auteur d'un poème dédié à la belle Marianne Villemer, son amie (figure 13) (4) ;

« La feuille de cet arbre,
Qu'à mon jardin confia l'Orient,
Laisse entrevoir son sens secret
Au sage qui sait s'en saisir.

Serait-ce là un être vivant,
Qui de lui-même s'est déchiré ?
Ou bien deux qui se sont choisis,
Et qui ne veulent être qu'un ?

Répondant à cette question,
J'ai percé le sens de l'énigme
Ne sens-tu pas d'après mon chant,
Que je suis un et pourtant deux ? »



Figure 13: Poème de Goethe à Marianne (21)

II. Présentation de la plante

1. Classification et appellations

Bien qu'il y ait eu environ sept autres espèces, le *Ginkgo biloba*, est actuellement le seul représentant de la famille des Ginkgoaceae et de l'espèce des ginkgophytes (22). Il est considéré comme une espèce dite panchronique, ce qui lui a valu la qualification par Darwin de fossile vivant (4). C'est une gymnosperme ou coniférophyte de l'embranchement des préspermaphytes, embranchement précédant celui des plantes à ovules (figure 14). D'un point de vue phytobiologique, il est situé entre les gymnospermes (plantes à ovule et fruit) et les angiospermes (plantes à fleur) (6) (tableau I). Plusieurs fois il a été omis des classifications botaniques à cause de son anatomie si particulière et unique plongeant les scientifiques dans l'ambiguïté. En effet, sa classification fait polémique dans le monde de la botanique depuis bien longtemps et n'a pas fini d'être remise en question.

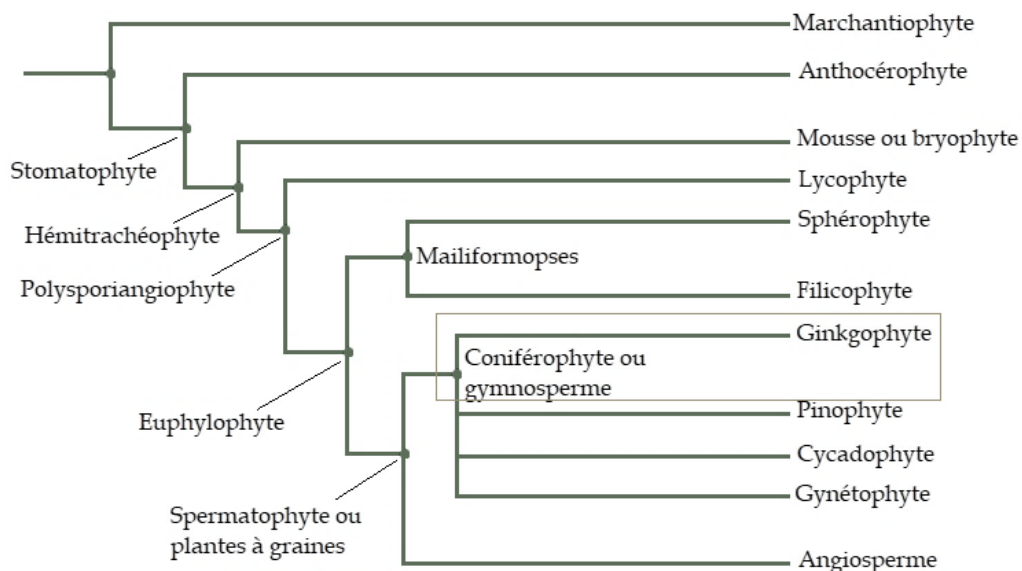


Figure 14: Classification phylogénétique du *Ginkgo biloba* (22) (23)

Tableau I : Classification du *Ginkgo biloba* (22)

Règne	Plantae (Plante, végétal)
Sous-règne	Tracheobionta (Plante vasculaire)
Division	Spermaphyte (plantes à ovules)
Sous-division	Préspermaphyte
Super-ordre	Cordaités (cordaitae)
Classe	Gymnosperme
Ordre	Ginkgoale
Famille	Ginkgoaceae (unique)
Genre	Ginkgo
Espèce	<i>Ginkgo biloba</i> L.

Les multiples appellations données à cet arbre et à ses feuilles sont le reflet de l'inspiration et de l'imagination de l'Homme à son égard ; il fit sa première apparition dans le célèbre traité Chen Nong pent's'ao, ancêtre des traités médicaux chinois, sous le nom de Ya-Tchio donné par un botaniste anonyme, signifiant patte de canard. Puis, dans l'encyclopédie yong-lo ta-tien, qui est une révision générale de tous les anciens traités médicaux et de thérapeutique chinoise, on le trouve sous un autre nom : Yin-hing ou Yin-xing, littéralement l'amande d'argent. Il tient ce nom des paysans le cultivant dans les provinces du Nord de la Chine, qui l'ont également surnommé Pai-Kouo, qui veut dire fruits blancs. Il n'est pas rare d'entendre parler de lui sous le nom Kong Chong Chou, que l'on peut traduire par l'arbre que le grand père offre aux petits enfants, faisant référence à la longévité (4).

Au Japon, son appellation fait également référence au canard mais d'une autre façon. Le canard mandarin (oshidori) est le symbole de la fidélité conjugale car il nage toujours en couple. Le dessus des ailes du mâle est voilé de deux plumes en éventail de couleur jaune orangé, qui rappelle la feuille du ginkgo (figure 15), d'où son nom ichô-ba qui s'écrit Gin-kyô, qui signifie plume en feuille de ginkgo (4).

Les noms chinois et japonais du ginkgo sont étroitement corrélés par cette référence au palmipède mais également par l'écriture et la prononciation :

Chinois :

L'appellation Ya Tchio, qui signifie patte de canard, est devenue Yin-hing, que l'on traduit par l'amande d'argent.

Japonais :

Se prononce Ichô ba et s'écrit Gin-Kyô, qui signifie plume en feuille de canard.

Yin et hing en chinois se traduit Gin et Kyô en japonais



Figure 15: Canards mandarins femelle (à gauche) et mâle (à droite) (24)

Son apparition en Europe se fit sous ce même nom à une lettre près ; cette erreur de traduction est due à Kaempfer, qui suite à ses travaux sur ses échanges et ses voyages au Japon et en Chine, remplaça le y par un g par défaut de compréhension de la prononciation, ce qui transforma Gin-kyô en Ginkgo. Linné vint compléter cette appellation en 1771, après l'observation de ses caractéristiques principales. C'est ainsi que fut associé le qualificatif biloba, en référence à la forme bilobée de sa feuille, à la dénomination ginkgo (4). L'appellation *Ginkgo biloba*, est devenue la principale utilisée dans le monde entier, par la communauté scientifique et botanique mais également par les particuliers.

En France, un autre surnom lui fut donné à la suite d'une de ces nombreuses aventures. En 1780, M. de Pétigny, botaniste français et fervent amateur de plantes ornementales parti pour Londres, où il rencontra par hasard un horticulteur possédant des plants de ginkgo. Emmerveillé par cette nouvelle œuvre, un marchandage musclé commença entre les deux hommes ; l'horticulteur ne voulant céder ces 5 plants, M. de Pétigny déploya ses meilleures armes bien françaises, un bon repas à manger et de bons crus français à boire. Bien repu et certainement un peu éméché, l'horticulteur céda ce soir-là ses plants pour 25 guinées, qui équivalait à quarante écus le plant de ginkgo. Il devint l'arbre aux quarante écus (4). Puis comme pour alimenter la fascination de l'homme à son égard, il prit le nom d'arbre aux mille écus, car à l'aube automnale il se vêtit de son plus beau manteau d'or, qu'il perd l'hiver venu pour repeindre les sols à son image (figure 16).



Figure 16 : le manteau d'or du ginkgo (25)

2. Etude botanique et identification

A. Appareil végétatif

La plantule, une fois sortie de son œuf, possède deux cotylédons et met en place dans un premier temps un axe orthotrope qui correspondra au tronc. L'année suivante, certains bourgeons situés sur des cicatrices foliaires donneront des axes courts. La jeune plante a une croissance rythmique assez rapide en longueur. Les premières ramifications ont une forte tendance à s'élaguer au bout de quelques années et le tronc porte des axes courts en grand nombre ; au bout d'une dizaine d'années, il mesure environ 6 mètres. Il s'accroît, à partir de mai jusque fin août, de plus de 30 centimètres les trente premières années de sa vie. Certaines années, il peut ne pas se développer et d'autres, il peut croître de plus d'un mètre indépendamment de l'arrosage et des nutriments apportés. La croissance, indéfinie dans le temps et rythmée par les saisons, continue de façon verticale et horizontale jusqu'à atteindre 20 à 35 mètres. Puis une cime se met en place en pérennisant les ramifications les plus basses de l'arbre (6).

Son tronc robuste est de couleur brun gris et son écorce est lisse lorsque le spécimen est jeune, puis devient craquelée et fissurée avec le temps. Le bois est dit homoxylé et ses racines sont le plus souvent en plateau et non en pivot.

Le ginkgo est formé de deux types d'axes aériens :

- Les rameaux longs : ont une forte élongation des entre-nœuds portant des feuilles alternes mais ne sont pas porteurs d'appareils reproducteurs. Ils sont responsables du port de l'arbre.
- Les rameaux courts : ont une faible élongation des entre nœuds avec un empilement des cicatrices foliaires. Ils sont responsables de la production de la majorité des feuilles en bouquet et portent les appareils reproducteurs.

L'arbre en vieillissant développe des Chichis, des excroissances ressemblant à de grosses racines aériennes retombant vers le sol en stalactites (figure 17). Ce sont des rameaux cylindriques de 1 à 3 mètres de longueur et d'un diamètre comparable à celui d'un homme. Elles naissent généralement sur le tronc ou sur les grosses branches horizontales et peuvent parfois descendre jusqu'au sol pour s'y enraciner formant des piliers. Ces formations s'observent surtout chez les anciens ginkgos d'Extrême Orient car ceux d'Europe sont trop jeunes pour les avoir développées.

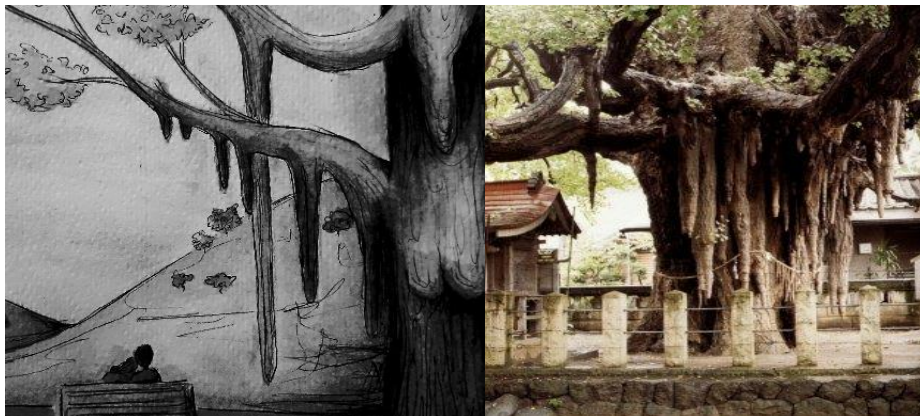


Figure 17: A gauche, un dessin de chichi et à droite J. LAHALLE, une photo de chichi d'un ginkgo (26)

En effet, même si ces excroissances n'ont pas d'explications fondées, elles seraient liées à l'âge de l'arbre, qui comme un homme vieillissant avec sa canne, prépare des appuis plus solides pour favoriser sa longévité. À l'inverse de ces chichis stalactites, il existe aussi des chichis stalagmites dits basaux, qui partent des racines et du tronc, pouvant eux apparaître chez de jeunes arbres. Ils permettent le développement de troncs secondaires, ce qui expliquerait en partie la résistance et la longévité de ce spécimen qui pourtant, présente une reproduction archaïque (6).

Sa célèbre feuille est bilobée, d'où son nom d'espèce biloba, mais peut parfois être multilobée ou entière. Elle a une nervation pédalée dichotomique et n'a pas de nervure centrale, contrairement aux feuilles des dicotylédons. Les deux nervures qui parcourent le pétiole se ramifient dans le limbe en deux branches égales, lesquelles se

ramifient à leur tour à trois ou quatre reprises (6). Cette nervation est unique au ginkgo. En termes de phyllotaxie, la disposition des feuilles est alterne spiralée, que ce soit sur les rameaux longs ou courts. Elles mesurent entre 6 et 8 centimètres de long sur 10 à 12 centimètres de large. Ce sont des feuilles caduques, elles apparaissent en février avec une belle couleur vert vif qui se fonce en été, puis elles deviennent jaune doré en automne et enfin tombent en novembre presque toutes simultanément (figure 18). Au toucher, la feuille est plutôt souple et lisse, le bord est légèrement crénelé et le limbe est de consistance coriace. Elle n'a pas d'odeur particulière et a une saveur plutôt amère (27).

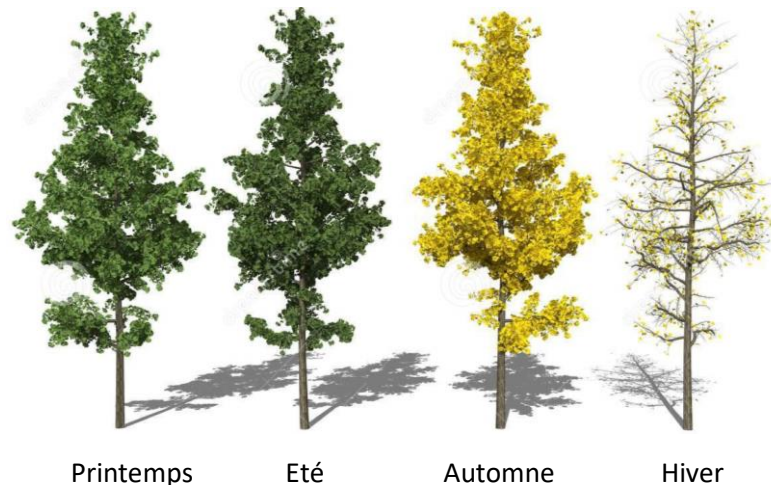


Figure 18 : Couleur du ginkgo en fonction des saisons (28)

Algue endophyte

Grâce à de nouvelles techniques de biologie moléculaire végétale, des scientifiques ont découvert une algue endophyte hébergée par le ginkgo. Lors de recherches sur des cultures de protoplastes issus de tissus haploïdes reproducteurs, ils ont remarqué des ponctuations vertes intracellulaires dont ils ont fait l'observation au microscope électronique (29). Cette algue à prolifération intracellulaire est eucaryote, unicellulaire et mesure entre 3 et 5 micromètres. Elle a été identifiée uniquement dans les tissus des appareils reproducteurs mais ne semble pas présente dans les racines et les feuilles (30). Sa reproduction intracellulaire entraîne une déformation de la cellule hôte du ginkgo, qui devient hypertrophique et éclate libérant les algues dans le milieu extracellulaire. Les cellules hébergeant des algues sont rarement vivantes, elles sont le plus souvent nécrosées, ce qui laisse penser qu'il y aurait un lien entre la prolifération des algues et la nécrose cellulaire du ginkgo. Les algues sont le plus souvent sous forme immature lorsque la cellule est vivante, ce qui explique qu'elles ne participent pas à la photosynthèse. En effet, leur capacité photosynthétique est dépendante de leur stade de maturité. En milieu liquide, elles savent être autonomes et n'ont besoin que de lumière. Les chercheurs ont également analysé les ARN ribosomiaux de l'algue, ce qui leur a permis d'établir une carte génétique étroitement liée à une autre algue unicellulaire, *Coccomyxa*, qui évolue en symbiose avec le lichen (31). Toutes ces observations ont été faites *in vitro*.

Il semblerait que le ginkgo et cette algue partagent eux aussi cette relation symbiotique, et cela depuis plus de cent millions d'années. On savait déjà que le ginkgo hébergeait des champignons parasites ou symbiotiques dans ses racines comme d'autres végétaux, mais ce serait le premier végétal supérieur vivant en symbiose avec une algue. Elle interviendrait dans le cycle de Rohmer, pour la biosynthèse des lipides et des terpénoïdes et en retour, le ginkgo lui fournirait des éléments nutritifs. Ce processus pourrait être une voie d'avenir pour la synthèse contrôlée, par culture cellulaire, des principes actifs du ginkgo (31).

B. Appareil reproducteur

L'inflorescence de cet arbre est archaïque, intermédiaire entre les cryptogames vasculaires (fougères) et les plantes supérieures (phanérogame ou spermaphyte). Le ginkgo est une espèce dite dioïque, c'est à dire qu'il existe des arbres femelles et des arbres mâles, avec deux appareils reproducteurs distincts (32). Ses inflorescences peu colorées sont moins grandes que les feuilles et naissent à l'extrémité des rameaux courts en même temps que les feuilles, au bout de vingt ans pour les strobiles mâles et trente ans pour les strobiles femelles (figure 19). C'est donc seulement au bout d'une vingtaine d'années que l'on peut déterminer le sexe du ginkgo (33).



Figure 19 : Appareil reproducteur mâle à gauche et femelle à droite, photo de J. MATTAR

a. Appareil reproducteur mâle

Les strobiles mâles sont des chatons cylindriques de quelques centimètres de couleur vertes. Ils regroupent une centaine d'étamines à filet court en ordre spiralé, chacune surmontée de deux sacs polliniques. A l'intérieur de ces derniers se forment par méiose des microspores, dont l'épaisse paroi permet le développement par mitoses successives du gamétophyte mâle ou microprothalle, réduit à quatre cellules : les grains de pollen. Ces grains de pollen sont des anthérozoïdes ciliés protégés par une paroi cellulosique (l'intine), elle-même entourée d'exine formée de sporopollénine

qui permet de supporter la fossilisation. Chaque grain de pollen contient quatre cellules : la cellule végétative, la cellule gamétogène, la cellule pied et la cellule basale. Le pollen sera disséminé par le vent et au contact de l'ovule, libèrera les gamètes mâles dans la chambre pollinique de l'ovule (figure 20) (34).

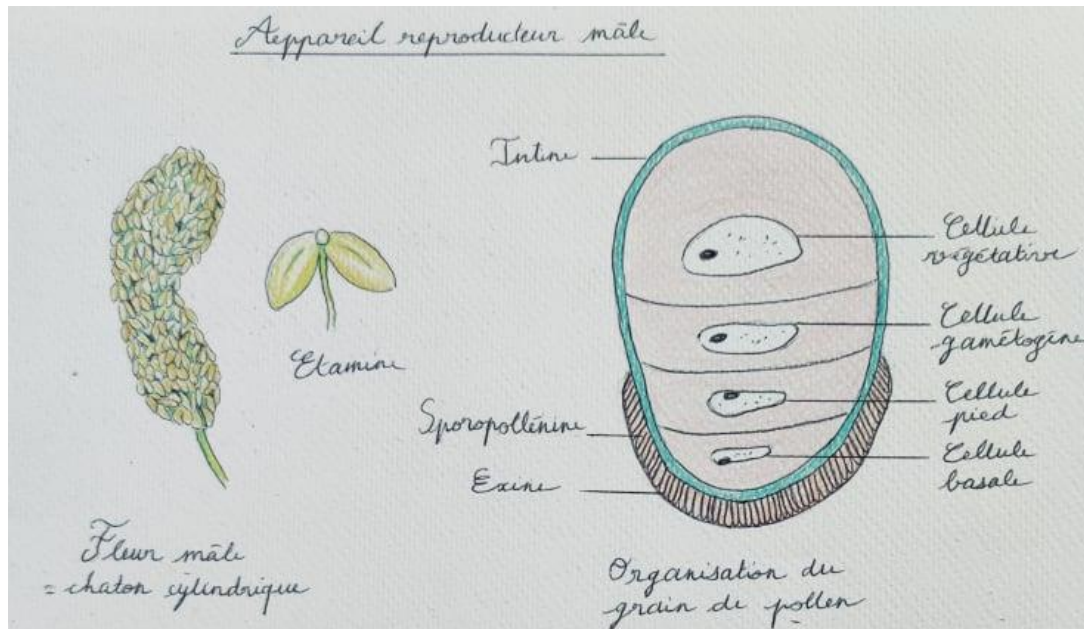


Figure 20 : Dessin de l'appareil reproducteur mâle, J. LAHALLE

b. Appareil reproducteur femelle

Il est formé d'un pédoncule ou pédicelle présentant une paire d'ovules dressés dit orthotropes, dont un seul atteindra la maturité à la fin de l'été. L'autre sera dit avorté et ne se développera pas. Cet ovule n'est pas une graine au sens stricte mais une pré-graine, qui, contrairement à d'autres espèces, se charge de réserves nutritives avant la fécondation. L'ovule est formé de l'extérieur vers l'intérieur de trois couches distinctes qui permettent de renforcer la protection de l'ovule (34) :

- Un tégument chlorophyllien surmonté d'un micropyle et composé de l'extérieur vers l'intérieur :
 - o Une sarcotesta, qui contient des poches à mucilage
 - o Une sclérotesta
 - o Un endotesta
- Un nucelle de couleur blanc : le tissu nourricier
- Un endosperme : qui permet l'accumulation de réserves nutritives avant la fécondation de l'ovule. Y sont présents les archégonies, surmontés de la chambre pollinique accueillant le pollen pour la fécondation.

Ces ovules n'ont pas besoin d'être fécondés pour évoluer et arriver à maturité, ce qui habille l'arbre de fruits jaune-orangé semblables aux abricots, alors que l'arbre a perdu tout son feuillage. L'ovule est qualifié de fausse drupe, avec un noyau (la pré-graine) protégé par une partie molle et charnue (sarcotesta) (figure 21).

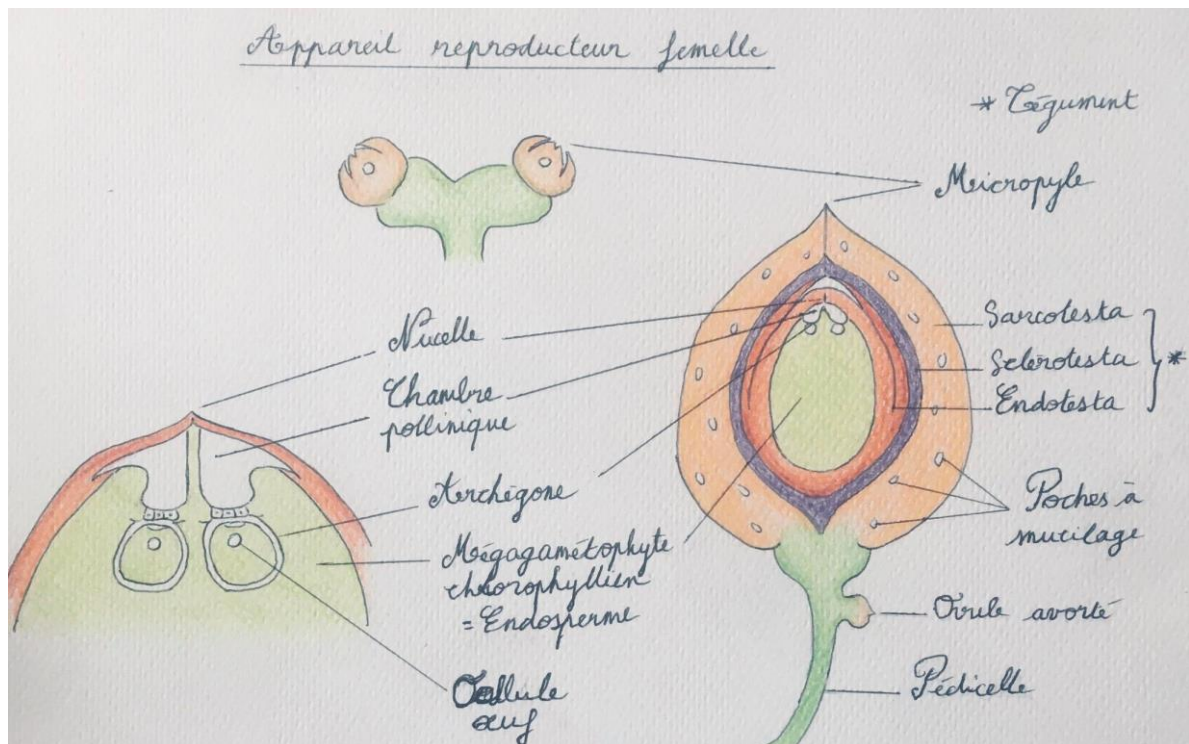


Figure 21 : Appareil reproducteur femelle, J. LAHALLE

C. Cycle de développement

a. Dissémination

Le cycle commence par la dissémination des gamètes mâles et femelles au printemps, qui se fait de plusieurs façons ; soit par le vent pour le pollen qui est le gamète mâle (anémochorie), soit par les animaux après ingestion des ovules (endozoochorie). Une fois la rencontre faite avec le gamète femelle, les gamètes mâles nagent dans un milieu liquide grâce à leurs flagelles, jusqu'à la cellule œuf (32).

b. Pollinisation

À la suite de la dissémination, les grains de pollen viennent adhérer aux gouttelettes mucilagineuses et visqueuses que le micropyle de l'ovule laisse exsuder. Il se retrouve alors piégé dans la chambre pollinique après la fermeture du micropyle. Le nucelle sécrète un liquide à propriété nutritive dans la chambre pollinique, dans lequel évoluera les anthérozoïdes (34).

c. Fécondation

L'un des deux oosphères est rejoint par les anthérozoïdes ciliés au niveau du col de l'archégone *via* un tube pollinique développé par le gamète mâle. Seul un des deux anthérozoïdes le fécondera pour former un zygote à noyau diploïde, tandis que l'autre dégénérera. Il s'écoulera plusieurs mois avant la fécondation et la germination (figure 22) (34).

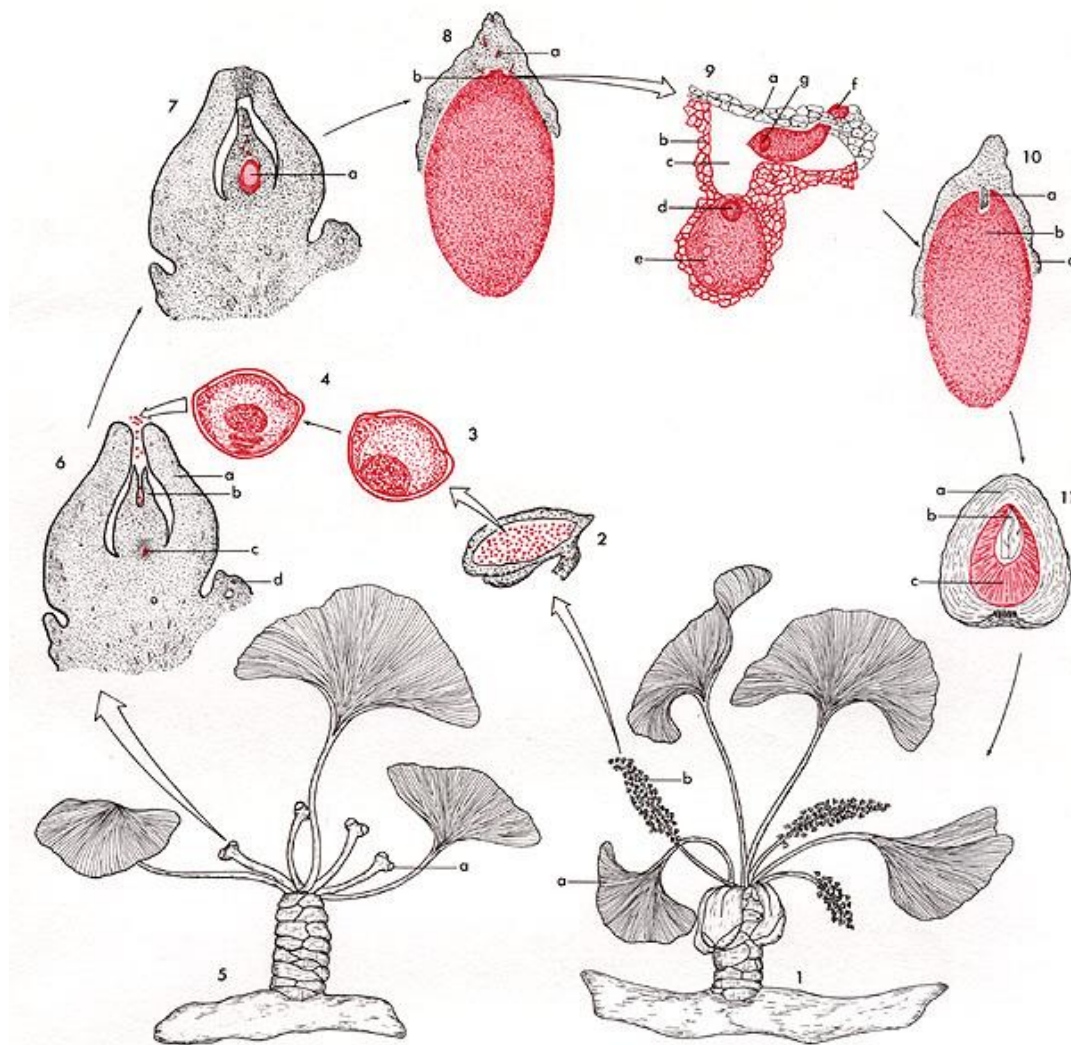


Figure 22: Cycle de développement du *Ginkgo biloba* (34)

1. Pousse mâle avec étamines a. Nervation foliaire dichotomique b. Microstrobile 2. Microsporophylle 3. Microspore 4. Microgamétophyte (pollen) 5. Pousse femelles avec ovules a. Ovule 6. Ovule à la pollinisation a. Tégument b. Mégasporange c. Tétrade de mégaspores d. Col	7. Ovule a. Mégagamétophyte 8. Mégagamétophyte a. Tube pollinique b. Archégone 9. Archégone après fécondation a. Tissu du mégasporange b. Mégagamétophyte c. Chambre de l'archégone d. Noyau de l'oosphère e. Archégone f. Tube pollinique g. Noyau de l'anthéroside	10. Embryon a. Embryon (nouveau sporophyte) b. Mégagamétophyte c. Mégasporange 11. Ovule a. Vieux sporophyte b. Embryon (nouveau sporophyte) c. Mégagamétophyte
---	---	---

d. Germination

La germination a lieu une fois que l'embryon a atteint sa taille maximale, quelques mois après la fécondation. L'ovule fécondé va se détacher de la plante mère en grossissant. Au contact du sol une plantule, avec deux cotylédons, va évoluer afin de s'implanter dans le sol grâce à une première racine pivot (34).



Figure 23: Racine pivot de *Ginkgo biloba*, J. LAHALLE

D. Ecologie et répartition

Bien qu'il ait conquis le monde au fil des siècles, il ne reste que très peu de ginkgos sauvages voir semi-sauvages, en Asie. En effet, si l'Homme doit beaucoup au ginkgo, ce dernier n'aurait peut-être pas survécu si l'Homme n'avait pas pris grand soin de lui. Chacun garde l'autre depuis des millénaires, renforçant leur collaboration. Des spécimens de plus de 3000 ans et de 40 mètres de hauteur ont été recensés en Asie, notamment proche des temples bouddhistes. L'un des plus anciens est situé au Nord de Séoul avec une hauteur de 61 mètres, une circonférence de 17 mètres et serait âgé de plus de onze siècles (35).

Grâce à sa capacité d'adaptation et sa résistance aux contraintes écologiques, il est cultivé en Europe, en Asie et aux Etats-Unis pour ses utilisations thérapeutiques et ornementales. En effet, il a survécu aux bouleversements climatiques, à Hiroshima, il résiste bien à la pollution, aux maladies infectieuses, fongiques et parasitaires, ce qui fait de lui un arbre très résistant donc facilement cultivable. Il supporte aussi bien une large gamme de températures allant de -20°C à 30°C, que les variations hydrométriques, les variations de pH (entre 5.2 et 7.5) et de taux de CO₂. La majorité des ginkgos connus ayant été introduits par l'Homme, il n'est pas facile d'identifier le milieu naturel exact du ginkgo. Cependant, le sol où sont plantés les plus anciens spécimens en Chine a été étudié. Ils se trouvent à une altitude de 1500 mètres avec une température variant entre -3°C et 20°C et une hydrométrie d'environ 1770 mm. Il pousse sur un sol humifère (à un pH acide à 5.5) et sablonneux ou argilo-sablonneux car il est relativement intolérant à la présence de CaCO₃ (sol basique). Il préfère être exposé au Sud-Ouest car il aime les bains de soleil, néanmoins le froid de l'hiver lui permet d'être plus vigoureux et il résiste particulièrement bien à la neige (6).

III. Etude phytochimique du *Ginkgo biloba*

La quasi-totalité des plantes et arbres renferment des composés chimiques intéressants à étudier, soit pour leurs vertus thérapeutiques, que l'Homme peut explorer pour se soigner, soit pour leur toxicité dont l'Homme doit se protéger. La majorité des composés du ginkgo a déjà été étudiée et identifiée par la communauté scientifique, dont les plus importants sont les flavonoïdes et les terpènes, tous deux métabolites secondaires (36).

1. Flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des composés polyphénoliques, de formule brute $C_6-C_3-C_6$, caractérisés par plusieurs groupes phénoliques et plusieurs noyaux benzéniques comportant des fonctions hydroxyles, arrangés en des structures complexes. Ils ont un faible poids moléculaire et sont plus ou moins solubles dans l'eau. Ils sont largement présents dans le règne végétal et sont responsables de la coloration brune, rouge ou bleue des fleurs et des fruits (37)(38).

Les chimistes ont identifié plus de huit mille flavonoïdes dans la nature, qui se différencient par le degré de saturation de l'hétérocycle de l'aglycone, leur type d'oxydation et leur conformation spatiale. Les principaux sont les :

- **Les flavonols, dont le quercétol et le kaempférol présents chez le ginkgo, qui sont des pigments végétaux jaunes**
- **Les biflavones, dont la bilobétine et la ginkgétine retrouvées chez le ginkgo**
- Les flavanols
- Les flavones
- Les flavonones
- Les xanthones
- Les isoflavones

Parmi les propriétés qu'on leur a attribuées, on retrouve l'effet antioxydant, la prévention des maladies cardiovasculaires (varice, hémorroïdes, athérosclérose, hypertension...), la protection et dilatation des vaisseaux sanguins et capillaires, la perte de poids, l'effet antiallergique, anti-inflammatoire, neuroprotecteur, l'action anticoagulante et même la protection contre le cancer (39).

2. Terpènes

Le nom vient du mot allemand Terpen provenant de das Terpentin : la térébenthine. Les terpènes sont des hydrocarbures que l'on retrouve chez les végétaux et sont généralement responsables de leurs odeurs. Ils sont donc employés en cuisine comme condiment (clou de girofle), en parfumerie sous forme d'huile essentielle (rose, lavande, menthol, citronnelle) et sont reconnus pour leurs propriétés antiseptiques (clou de girofle, thymol, eucalyptol, camphre...). Il existe plusieurs

classes de composés terpéniques dont la formule brute est $(C_5H_8)_n$ et qui peuvent être linéaires ou cycliques (40) :

- Monoterpène (10 carbones), dont la molécule de base est l'isoprène
- **Sesquiterpène (15 carbones), dont le bilobalide**
- **Diterpène (20 carbones), dont les ginkgolides A, B, C, M et J**
- Triterpène (30 carbones)
- Polyterpène (n carbones), qui sont des polymères de l'isoprène

Les teneurs en terpènes lactoniques et flavonoïdes dans le *Ginkgo biloba* diffèrent selon les variétés, les saisons et le type de culture. Elles atteignent leurs teneurs maximales en automne après une augmentation graduelle depuis le printemps, sauf pour le ginkgolide B (terpène lactonique) qui atteindra son plus haut niveau en mai, mais tous diminuent durant l'été. Les flavonoïdes ont une teneur plus élevée que les terpènes lactoniques quelle que soit la période de l'année (tableau II) (41).

Tableau II: Composition phytochimique en fonction du stade de croissance (41)

Le bourgeon	La jeune feuille	La feuille d'automne
Renferme une majorité de flavonoïdes acylés	Contient une majorité d'hétérosides flavoniques	Contient trois fois plus de biflavones qu'aux autres stades de croissance

3. Autres composés

Les anthocyanidines

Ce sont des substances polyphénoliques qui peuvent être obtenues soit par oxydation des flavanols soit par réduction des flavonols. On retrouve principalement la delphinidine et la cyanidine dans la feuille de *Ginkgo biloba*.

Les substances azotées

La ginkgotoxine (4'-O-méthylpyridoxine) et l'acide 6-hydroxykinurénique sont des substances azotées naturelles qui ont été identifiées à l'état de trace chez le ginkgo.

Autres composés phénoliques

Des constituants phénoliques sans intérêt thérapeutique prouvé ont également été identifiés :

- Alcools terpéniques à longue chaîne
- Hydrocarbures
- Cyclitols
- Lectines
- Stéroïdes (sitostérol, campesterol)

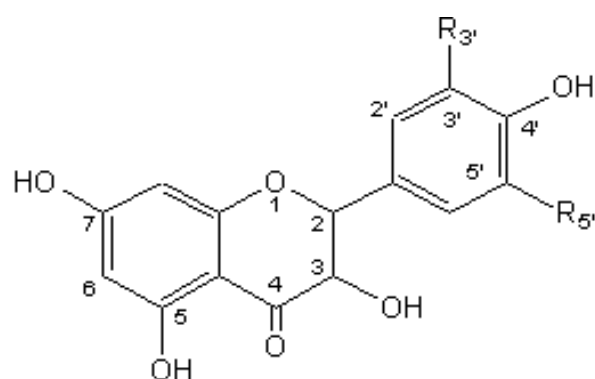
Néanmoins, certains sont importants à identifier afin de les éliminer lors de la fabrication de l'extrait : les acides ginkgoliques, qui sont des acides phénols. En effet, ces derniers ont des propriétés toxiques et allergisantes, il est donc nécessaire d'en éliminer la majorité (31)(42).

4. Composition chimique de la feuille

La feuille de *Ginkgo biloba* est la partie de la plante la plus utilisée pour la fabrication de médicaments et de compléments alimentaires, car c'est elle qui renferme en plus grande quantité les molécules chimiques d'intérêt thérapeutique. Elle fait l'objet d'une monographie à la Pharmacopée Européenne.

Deux classes de flavonoïdes sont retrouvées dans la feuille (38)(43) :

- Les flavonols, qui sont des flavones hydroxylée en 3 (3-hydroxyflavone) sont à l'état libre. On peut citer le quercétol, le kaempférol, la myricétine et l'isorhamnétine (figure 24).



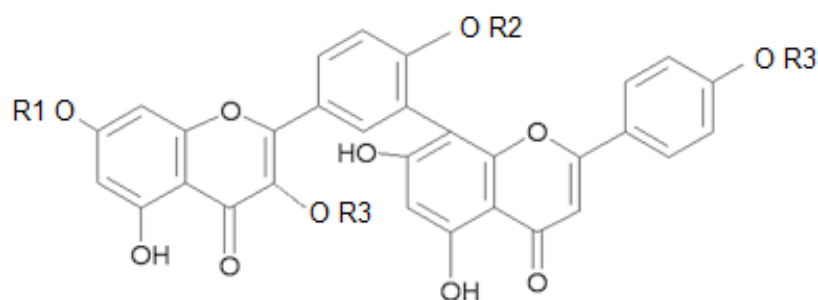
FORME AGLYCONE DES PRINCIPAUX FLAVONOLS

R _{3'}	R _{5'}	
H	H	Kaempférol
OH	H	Quercétine*
OH	OH	Myricétine
OCH ₃	H	Isorhamnétine

* La quercétine (héteroside) représente 80% des flavonols totaux.

Figure 24: Forme aglycone des principaux flavonols (38)

- Les biflavones, dont la bilobétine, la ginkgétine, l'isoginkgétine, l'amentoflavone, la 5-méthoxybilobétine et la sciadopitysine sont également retrouvés dans la feuille de *Ginkgo biloba* (figure 25). Ils sont spécifiques de cette feuille.

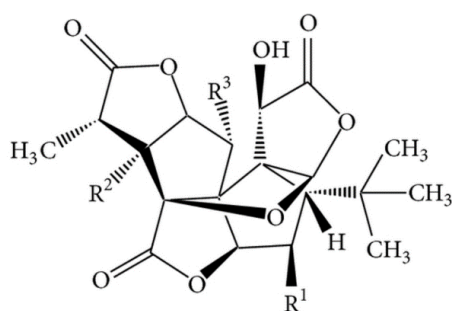


R1	R2	R3	Biflavones
H	H	H	Amentoflavone
H	CH3	H	Bilobétine
CH3	CH3	H	Ginkgétine
H	CH3	CH3	Isoginkgétine
CH3	CH3	CH3	Sciadopitysine

Figure 25: Biflavones présents dans la feuille de *Ginkgo biloba* (44)

La feuille de *Ginkgo biloba* contient également des terpènes, plus précisément deux classes :

- Les lactones diterpéniques : les ginkgolides A, B, C, M et J présent en plus faible quantité que les autres et uniquement dans la feuille (figure 26). Ils ont un squelette à trois cycles lactoniques et un noyau tétrahydrofuranique accolé à un spiro[4,4]nonane substitué par un *t*-butyle.



	R ¹	R ²	R ³
Ginkgolide A	H	OH	H
Ginkgolide B	H	OH	OH
Ginkgolide C	OH	OH	OH
Ginkgolide J	OH	OH	H
Ginkgolide M	OH	H	OH

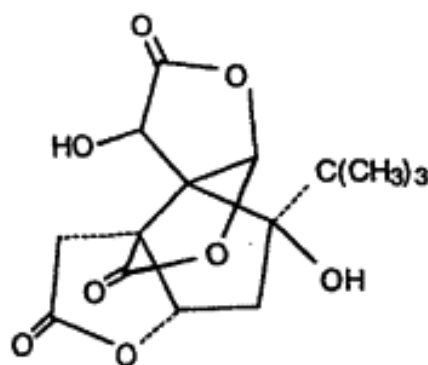


Figure 26 : A gauche, les lactones diterpéniques (Ginkgolide A, B, C, J et M) (45) et à droite, le bilobalide (46)

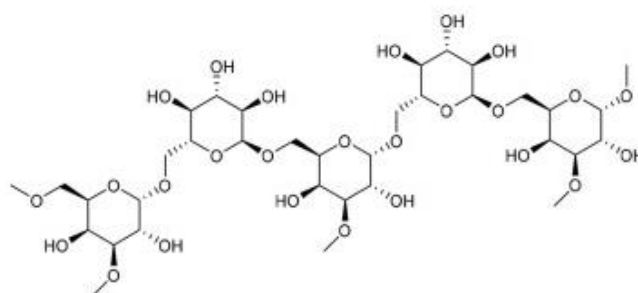
- Les lactones sesquiterpéniques, dont le bilobalide. Sa structure composée de trois anneaux lactoniques et d'un groupement tertibutyle est unique, comme montré sur la figure 26 ci-dessus.

Dans la feuille sont également retrouvées la cyanidine et la delphinidine (anthocyanidines), des substances azotées et d'autres composés phénoliques énoncés plus haut (38).

Plus récemment, des études ont été faites sur un autre composé chimique de la feuille ; le GPB, Ginkgo Biloba Polyprenol (figure 27). C'est un polysaccharide hydrosoluble, d'une masse moléculaire d'environ 10kDa. Sa partie centrale est composée de polygalactose et l'on retrouve plusieurs polymères dont le rhamnose, l'arabinose, le mannose, ou le galactose relié par des liaisons alpha-glycosidiques (47). Son rendement est différent en fonction de l'âge et du sexe du ginkgo et de la période de récolte des feuilles. Ces études ont mis en avant le potentiel rôle du GPB sur des souris (48) :

- Il aurait un effet hypoglycémiant sur des souris diabétiques.
- Il permettrait d'améliorer l'immunité notamment en favorisant la synthèse et la libération de cytokines.
- Il préviendrait le stress oxydatif et la mort cellulaire liés à la maladie. Il serait aussi puissant que l'acide benzoïque et serait plus puissant que le mannitol.
- Il aurait une activité anti-inflammatoire en diminuant l'adhésion des neutrophiles aux cellules, en diminuant l'adhésion des cellules HL60 et en diminuant la liaison des P selectin à leur ligand (49).
- Il posséderait une activité antitumorale. Dans une étude, le GPB aurait inhibé la prolifération des cellules malignes de mélanome chez la souris. De plus, il pourrait potentialiser l'effet des traitements de chimiothérapie (carboplatine, cisplatine, cyclophosphamide...).

En quantité pourtant plus importante que les terpènes ou les flavonoïdes, les polysaccharides sont beaucoup moins étudiés et restent peu connus (48).



GPB

Figure 27: Ginkgo Biloba Polyprenol (50)

5. Composition chimique de l'écorce

L'écorce, qui n'est pas utilisée pour la composition de spécialités à base de ginkgo, contient une majorité de lactones terpéniques, les ginkgolides A, B, C et M.

Des composés tanniques sont aussi identifiés ; le pentaacétate de catéchol, le pentaacétate d'épicatéchol, l'hexaacétate de gallocatéchol et l'hexaacétate d'épigallocatéchol (51).

6. Composition chimique de l'ovule

A. L'amande de l'ovule

L'amande est plus souvent utilisée en cuisine qu'en médecine. Sa fraction lipidique est composée de 90% de lipides neutres, 7% de lipides polaires et 3% de glycolipides.

Les triglycérides, permettant le stockage de l'énergie, sont représentés majoritairement par les acides oléique et linoléique, qui sont des acides gras insaturés.

Les phospholipides sont quant à eux responsables de la structure membranaire et sont représentés par l'acide palmitique chez le ginkgo (51).

On note également la présence d'esters d'acides tétracosanoïque, hexacosanoïque, octacosanoïque et triacontanoïque, de composés lactoniques et d'acides phénoliques à chaîne longue, avec des fonctions diol.

La fraction glycolipidique est composée à 85% de l'acide α -hydroxypalmitique (acide gras) et est constituée de 64,1% de digalactosyldiglycérade, 31,2% de monogalactosyldiglycérades et de 4,7% de cérébrosides, dont le sucre est le glucose (51).

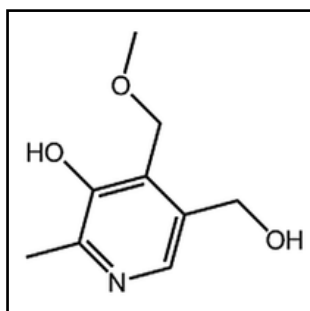


Figure 28 : 4'-O-méthylpyridoxine ou ginkgotoxine (53)

Le composé le plus toxique de l'ovule, responsable d'intoxications, est la ginkgotoxine (4'-O-méthylpyridoxine) (figure 28). C'est un antagoniste de la vitamine B6 qui, à partir du glutamate, inhibe la formation de l'acide 4-aminobutyrique dans le cerveau (52).

B. Le tégument de l'ovule

Dans la partie charnue de l'ovule, la sarcotesta, ont été identifiés des acides phénoliques et des phénols toxiques, tels que les acides ginkgoliques (acide pentadécényl-, heptapentadécényl-, hepta-décadiényl-salicyliques), hydroginkgolique et hydroginkgolinique, du ginkgol et du bilobol. Également a été trouvés des alkénylphénols oxydables en quinones, qui peuvent s'additionner sur les protéines et provoquer des allergies cutanées (figure 29) (42). Quant à l'odeur si désagréable dégagée par cette partie charnue, les responsables sont l'acide propionique et l'acide butyrique (52).

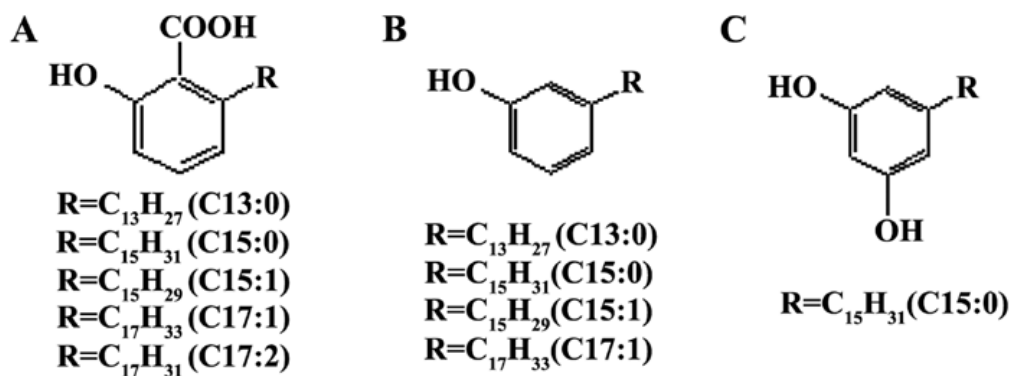
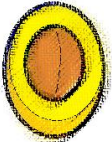
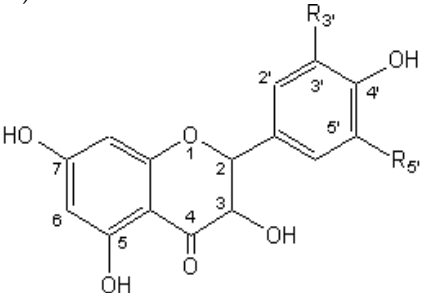
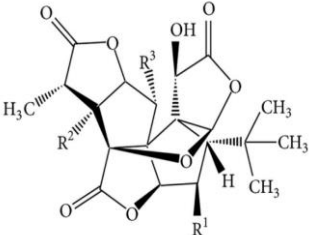
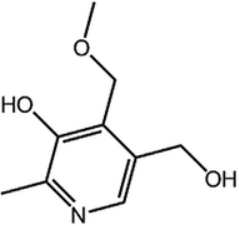
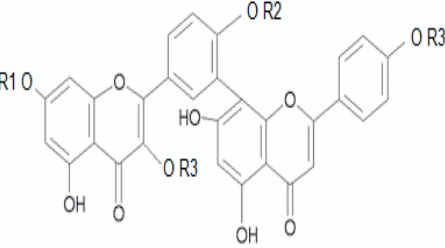
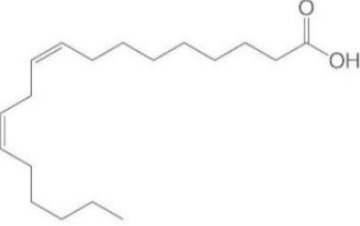
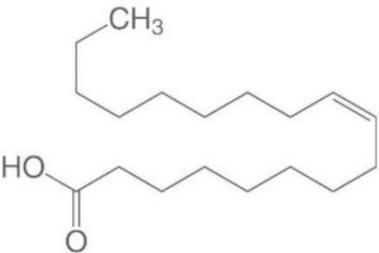
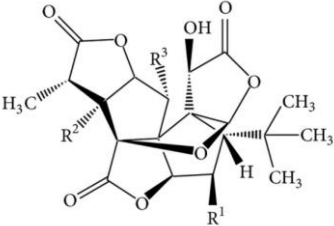
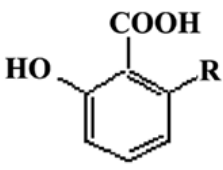
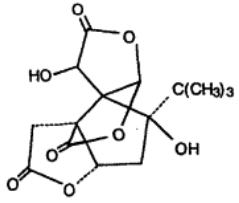
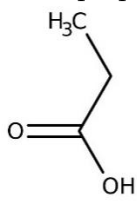
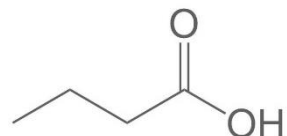
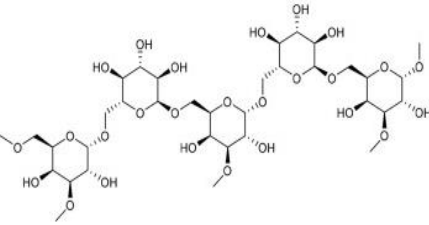
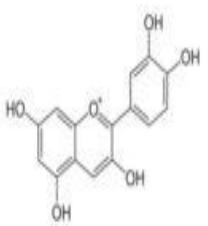
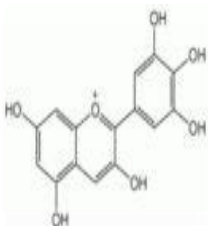


Figure 29: Alkyl-phénol chez le *Ginkgo biloba*. (A) acide ginkgolique, (B) ginkgol et (C) bilobol (54)

7. Résumé de la composition phytochimique du *Ginkgo biloba*

Tableau III: Composition phytochimique de la feuille, de l'écorce et de l'ovule de *Ginkgo biloba*

Feuilles 	Ecorce 	Ovule 
Flavonols (flavonoïdes) : kaempferol, quercétol, myricétine et isorhamnétine (38) 	Lactones diterpéniques (terpènes) : Ginkgolides A, B, C, et M (45) 	Amande de l'ovule Ginkgotoxine (4'-O-méthylpyridoxine) (53) 
Biflavones (flavonoïdes) : amentoflavones, bilobétine, ginkgétine, isogingkétine, sciadopitysine (44) 	Composés tanniques : Pentaacétate et hexaacétate	Amande de l'ovule Triglycérides : Acide linoléique (56)  Acide oléique (57)  Autres : - acide phénoliques et composés lactoniques - phospholipides - fraction glycolipidique

Lactones diterpéniques (terpènes) : Ginkgolides A, B, C, M et J (45) 		Tégument de l'ovule Acide ginkgolique (phénol toxique) (54) 
Lactone sesquiterpénique (terpène) : Bilobalide (46) 		Tégument de l'ovule Acide propionique (58)  Acide butyrique (59) 
Ginkgo biloba polyphenol (polysaccharide) (50)  GPB		
Anthocyanidines (55)  Cyanidine  Delphinidine		

IV. Etudes pharmacologiques du *Ginkgo biloba*

Les études pharmacologiques concernent uniquement les feuilles de *Ginkgo biloba* et l'extrait standardisé de ces feuilles, l'EGb 761. Cet extrait est une poudre composée à 80% de flavonoïdes dont 24 % d'hétérosides flavoniques et 6% de terpènes (ginkgolides A, B, C, M et J et bilobalide) (31).

Bien que l'étude chimique de l'ovule de ginkgo ait été réalisée, les propriétés pharmacologiques de ce dernier n'ont pas fait l'objet d'études approfondies en Occident.

On reconnaît plusieurs propriétés pharmacologiques liées à la présence de flavonoïdes et de composés terpéniques ; activité anti ischémique, activité anti oxydante, activité métabolique et un rôle de neurotransmission et neuroprotection. Plus récemment, on lui a également attribué un effet anti inflammatoire et anticancéreux.

Aucune activité cancérogène, mutagène ou tératogène n'a été relevée dans la littérature chez la feuille de *Ginkgo biloba* (60).

1. Activité anti ischémique

Une ischémie est l'arrêt ou l'insuffisance de la circulation sanguine dans un organe ou une partie du corps, privant alors les cellules d'apport en oxygène et entraînant leur nécrose. L'ischémie peut être due à une obstruction d'un vaisseau (thrombose) (figure 30) ou à une compression d'une artère (sténose). Deux activités sur lesquelles agit la feuille de ginkgo rentrent en jeu ; la vasomotricité et le facteur d'activation plaquettaire.

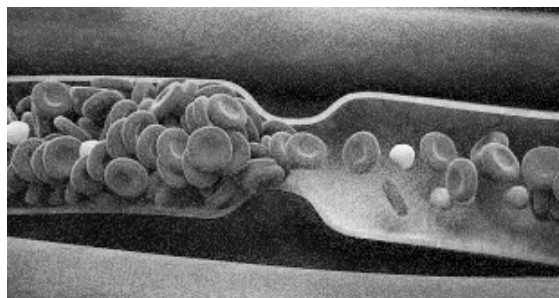


Figure 30 : Ischémie (61)

A. Action sur la vasomotricité

Les vaisseaux ont la capacité de se dilater et de se contracter sous l'action de différents facteurs. L'endothélium, tissu pavimenteux qui constitue le revêtement interne des vaisseaux, sécrète des substances vasoactives comme l'ERDF

(Endothélium Derived Relaxing Factor) ou la PGI₂ (Prostaglandine I₂), lorsqu'il est stimulé par de l'histamine et de la sérotonine (62).

L'ERDF, agit directement sur les fibres lisses de la paroi artérielle et provoque une vasodilatation. Sa stimulation permettrait de limiter les spasmes cérébraux ou coronaires (62). La prostacycline PGI₂, dérivé de l'acide arachidonique, est cryoprotectrice, vasodilatatrice et protège de l'agrégation plaquettaire.

À la suite de travaux sur des vaisseaux *in vitro*, il a été prouvé que l'EGb possède plusieurs activités au niveau vasomoteur sur différents types de vaisseaux (31) (63) :

- Au niveau artériel : sur une artère dilatée, l'EGb augmente le tonus artériel en interagissant avec le système adrénergique, par inhibition de la catécholamine O-méthyltransférase (COMT), enzyme de dégradation extraneuronale des catécholamines.
- Au niveau d'une artériole : sur une artériole constrictee, l'EGb va favoriser la libération de facteurs endothéliaux relaxant, comme l'EDRF et PGI₂, et inhibe leur dégradation. Il inhibe également les effets de facteurs endothéliaux vasoconstricteur, tels que le PAF (Platelet Activating Factor), l'endothéline et les phosphodiesterases.
- Au niveau veineux : comme au niveau artériel, L'EGb redonne du tonus au vaisseau, ce qui permet une bonne épuration sanguine et évite les reflux sanguins.
- Au niveau capillaire : L'EGb permet d'en augmenter la résistance et d'inhiber l'hyperperméabilité responsable d'extravasation plasmatique.
- Au niveau lymphatique : la lyse des macromolécules, qui facilite le drainage lymphatique, est activée par l'EGb.

B. Activité anti-PAF

Le PAF (Platelet Activating Factor), facteur d'agrégation plaquettaire, est un phospholipide, dérivé acétylé de la glycérophosphorylcholine, dont un des principaux effets est d'activer l'agrégation plaquettaire. Il est synthétisé en réponse à des stimulations dues aux plaquettes, aux leucocytes, aux cellules endothéliales et aux mastocytes. Il stimule des récepteurs couplés aux protéines G qui activent les phospholipases C et A₂. Ceci induit la formation de diacylglycérol, d'inositolphosphate et d'acide arachidonique (64). Ainsi, le PAF agit à plusieurs niveaux :

- Il provoque une activation plaquettaire : cela peut entraîner une thrombose vasculaire et une activation des facteurs plaquettaires, comme le thromboxane (vasoconstricteur et agrégant plaquettaire), et le PDGF (Platelet Derived Growth Factor) qui stimule la multiplication des cellules musculaires lisses vasculaires. Ces cellules démultipliées induisent un épaississement de la paroi vasculaire, donc des troubles de la circulation.
- Il favorise l'agrégation des leucocytes et intervient dans le chimiotactisme des éosinophiles, des neutrophiles et des monocytes : ceci induit la production et la libération de radicaux libres, de leucotriènes, d'interleukine 1 et de diverses substances, entraînant des réactions inflammatoires, d'hyperactivité cellulaire et d'anaphylaxie, spécifiquement au niveau broncho-pulmonaire et cutané.
- Il a un effet vasodilatateur : il peut entraîner des hypotensions artérielles importantes, il augmente la perméabilité vasculaire et les fuites liquidiennes extravasculaires.
- Il contracte directement ou indirectement les fibres lisses : par libération d'autacoïdes, il contracte les fibres digestives, utérines et bronchiques. Il favorise également l'apparition d'ulcérations gastriques.
- Il diminue le débit sanguin rénal, la diurèse et l'excrétion sodée.
- Il a un effet sur l'endothélium : son action sur l'endothélium entraîne une vacuolisation du cytoplasme des cellules endothéliales, une disjonction puis une rupture de la couche endothéliale. Cela engendre une agrégation et une formation de thrombus plaquettaire, une infiltration massive de polynucléaires, une hyperperméabilité capillaire et une extravasation plasmatique. S'en suit la formation d'un œdème interstitiel au niveau capillaire et le relâchement du tonus veineux.
- Il stimule les lymphocytes et la libération de cytokines qui amplifient les phénomènes ischémiques, inflammatoires et anaphylactiques.
- Il interviendrait dans l'ovulation : l'implantation de l'œuf pourrait être inhibée par certains de ses antagonistes.
- Il favoriserait les contractions utérines lors de l'accouchement et il serait retardé par ses antagonistes.

Le PAF étant initiateur et amplificateur des réactions inflammatoires, il est impliqué dans de nombreuses pathologies, particulièrement dans celles liées au système vasculaire. Il a donc une place importante dans les phénomènes ischémiques, puisque ces derniers conduisent à une activation plaquettaire, des leucocytes et à des lésions des cellules endothéliales (31).

L'EGb est utilisé pour lutter contre cette agrégation plaquettaire, grâce à l'effet inhibiteur du ginkgolide B sur les récepteurs du PAF. Le ginkgolide B a une activité sur plusieurs cibles cellulaires (63) :

- Au niveau des plaquettes sanguines : il inhibe l'agrégation induite par le PAF donc il inhibe l'activation plaquettaire et la libération de facteurs plaquettaires. En revanche, il peut de ce fait engendrer une hémorragie à certaines concentrations, due à une inhibition trop importante du PAF.
- Au niveau des polynucléaires neutrophiles : il antagonise leur migration, leur activation et leur dégranulation. *Via* cette action, il empêche donc la libération de radicaux libres, de leucotriènes, d'enzymes lysosomiales et du PAF, ce qui induit une inhibition de leur agrégation et de leur adhésion aux cellules endothéliales vasculaires.
- Au niveau des polynucléaires éosinophiles : il antagonise leur infiltration et leur cytotoxicité.
- Au niveau des macrophages : il antagonise la mobilisation du calcium intracytosolique et l'ouverture des canaux potassiques membranaires. Or ces mécanismes sont la source de l'activation des macrophages.
- Au niveau des cellules endothéliales vasculaires : il s'oppose à leur vacuolisation et à leur destruction. De plus, il empêche l'agrégation des plaquettes et des leucocytes aux parois artérielles qui engendre l'ischémie et l'athérogénèse.
- Au niveau des érythrocytes : Il amplifie leur résistance membranaire et diminue leur hyperagrégabilité, ce qui atténue leur déformation. Il y a donc une augmentation de la fluidité dans la microcirculation.

Les ginkgolides A, C et J ont eux aussi une activité anti-PAF mais beaucoup moins importante que celle du ginkgolide B (65).

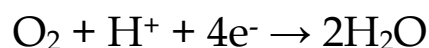
2. Activité anti oxydante

Le métabolisme cellulaire normal produit continuellement des espèces oxygénées réactives, appelés radicaux libres. Il s'agit de molécules ou d'atomes porteurs d'électrons libres qui cherchent à réappairier cet électron en agressant les structures environnantes, notamment les membranes cellulaires, les protéines et l'ADN. Ces molécules très agressives, sont normalement éliminées par des systèmes de défenses enzymatiques ou biochimiques tels que la superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase. Il y a aussi des « piègeurs de radicaux libres » comme le glutathion, l'acide ascorbique, l'acide urique, l'albumine, la vitamine E ou la bilirubine. De plus, des systèmes sont présents afin de corriger et réparer les effets toxiques des radicaux libres.

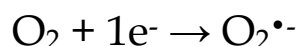
A l'inverse, certains systèmes internes sont responsables de production accrue de radicaux libres dérivant d'un métabolisme anormal de l'oxygène tel que l'agrégation plaquettaire, l'oxydation de l'hémoglobine, le métabolisme de l'acide arachidonique... De plus, dans certaines pathologies ou à cause de facteurs extérieurs comme la pollution, le tabagisme, le stress ou autres, il y a une surproduction de radicaux libres qui ne peut être prise en charge par les systèmes de défense et de réparation naturels. Cela engendre une désorganisation des structures membranaires, l'oxydation des lipoprotéines circulantes qui ne sont plus épurées, l'oxydation de protéines qui perdent leur fonction et favorise l'attaque et la fragmentation de l'ADN (66). De plus l'action des radicaux libres implique la dégradation de l'espace extracellulaire, l'accélération du processus de vieillissement et la phototoxicité est amplifiée au niveau cutané augmentant le risque de cancer. Il implique également un endommagement du cristallin et une perte de la viscosité de l'humeur vitrée (67).

Le stress oxydatif peut donc toucher l'ensemble des tissus et des métabolismes, donc participer à de nombreuses pathologies telles que l'inflammation, les cancers, les maladies cardiovasculaires...

Les radicaux libres que l'on retrouve le plus couramment sont l'anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$, le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 et le radical hydroxyle $OH^{\bullet}$, qui est le plus instable. Tous dérivent de la molécule d'oxygène O_2 , qui intervient dans de nombreuses réactions cataboliques dans notre organisme, notamment en tant qu'accepteur final des électrons libérés. Elle est réduite en molécule d'eau par captation de quatre électrons dans la chaîne respiratoire mitochondriale sous l'action des complexes cytochrome-oxydases, selon la réaction (31) :



Néanmoins, cette molécule d'O₂ peut avoir une toxicité liée à la formation d'espèces oxygénées activées, dont font partie les radicaux libres. L'anion radicalaire superoxyde O₂^{•-} et le peroxyde d'hydrogène H₂O₂ sont des intermédiaires produits lors de la réduction de l'oxygène. Dans une première étape, l'oxygène O₂ capte un électron et donne l'anion superoxyde selon l'équation (67) :



L'anion superoxyde O₂^{•-} peut réagir avec lui-même pour obtenir deux nouvelles espèces oxygénées activées, le peroxyde d'hydrogène H₂O₂ et l'oxygène singulet O₂. S'en suit la réaction de dismutation, où l'anion superoxyde de durée de vie courte, cède son électron à une autre molécule d'oxygène O₂ :



La coexistence de l'anion superoxyde et du peroxyde d'hydrogène engendre une nouvelle espèce oxygénée très réactionnelle lorsque la réaction est catalysée par des métaux de transition : le radical hydroxyle OH[•] :



Une autre réaction peut également aboutir à la formation de OH[•] :



Il a été prouvé que l'EGB 761 limite la production de radicaux libres grâce à quatre activités distinctes :

- Les flavonoïdes présents dans l'EGB 761 possèdent un effet piègeur de radicaux libres et sont responsables de la chélation du fer qui freine la production de ces radicaux.
- Il active la superoxyde dismutase qui est un moyen de défense enzymatique contre les radicaux libres.
- Il inhibe l'activation leucocytaire en diminuant leur consommation d'oxygène qui engendre une production moindre de radicaux libres.
- L'action antiplaquettaire des ginkgolides leur permet d'inhiber l'activation leucocytaire qui limite également la production de ces radicaux (68).

De plus, le kaempférol a une action antioxydante au niveau des membranes cellulaires, diminuant leur peroxydation lipidique.

La présence dans l'extrait EGB d'une superoxyde dismutase cuproferrique participe à l'effet anti-radicalaire. En effet, elle diminue la durée de vie de l'anion superoxyde, empêche sa réaction avec le peroxyde d'hydrogène et prévient la formation du

radical hydroxyle. De plus, l'agrégation plaquettaire pouvant favoriser l'apparition de radicaux libres, l'EGb limite ce risque également par son action anti-PAF.

3. Activité métabolique

Le métabolisme regroupe l'ensemble des réactions couplées se produisant dans les cellules de notre organisme. Il est composé de deux mécanismes opposés (figure 31) :

- Le catabolisme, qui permet d'extraire l'énergie des nutriments par dégradation des molécules énergétiques et participe à l'élimination des déchets.
- L'anabolisme, qui permet de synthétiser les constituants nécessaires à la structure et au bon fonctionnement des cellules.

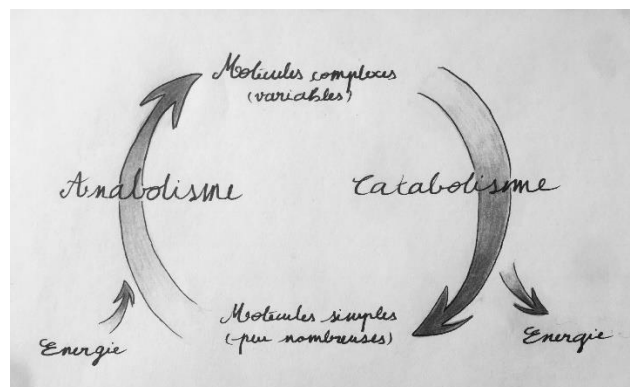


Figure 31: Anabolisme et catabolisme, J. LAHALLE

On oppose aussi le métabolisme basal, qui assure les fonctions vitales telles que la respiration, la fonction cardiaque, l'alimentation cérébrale, la régulation thermique, la digestion, et le métabolisme en activité qui correspond à l'augmentation du besoin énergétique nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme lors de l'exercice physique.

L'EGb agit à différents niveaux sur le métabolisme des cellules (63) :

- Il augmente l'apport métabolique en glucose et en oxygène aux cellules.
- Il favorise l'activité catalytique mitochondriale en agissant sur l'ARN messager et sur le cytochrome oxydase du complexe IV de la chaîne respiratoire, ce qui augmente la capacité respiratoire mitochondriale.
- Il augmente le transport du glucose vers la mitochondrie et favorise son stockage en glycogène, entraînant la protection de la synthèse d'ATP au niveau de la chaîne respiratoire.

- Grâce à son effet tonique veineux, il améliore l'épuration des déchets métaboliques comme les lactates et le CO₂, ce qui diminue le risque d'acidose tissulaire.
- Il augmente l'oxygénation tissulaire en diminuant la pression veineuse en O₂ et en augmentant la pression tissulaire en O₂.

4. Neuroprotection et neurotransmission

L'EGb agit au niveau de la mort neuronale et au niveau de la plasticité neuronale.

La mort neuronale est un phénomène naturel lors du développement du système nerveux, servant à accorder le nombre de neurones dans une population à la taille de leur cible, ou à éliminer des erreurs de connexions interneuronales (figure 32). Mais ce mécanisme de mort neuronale peut être enclenché dans des situations anormales comme dans les pathologies neurodégénératives telle que la maladie d'Alzheimer.

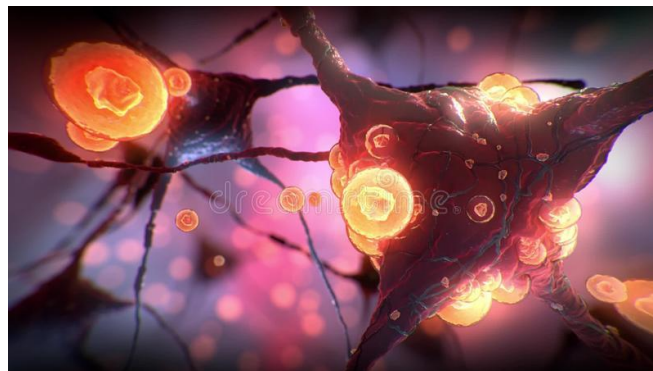


Figure 32: Mort neuronale (69)

Il existe trois mécanismes de mort neuronale (70) :

- La mort apoptotique : c'est une mort cellulaire programmée, c'est-à-dire que c'est un processus par lequel les cellules déclenchent leur autodestruction en réponse à un signal. Le noyau cellulaire se condense, se rétrécit, se fragmente et la chromatine se compacte. La membrane plasmique subit une distorsion, des bourgeonnements et voit naître des corps apoptotiques. Quant au cytoplasme, il se rétrécit également et perd ses ribosomes.
- La mort autophagique : cela correspond à un mécanisme physiologique intracellulaire, de protection et de recyclage d'éléments cellulaires tels que les organites indésirables, un pathogène introduit dans la cellule, des protéines endommagées... qui sont collectés et transportés vers les lysosomes pour être

dégradés. Le noyau et la membrane cellulaire subissent une distorsion. L'appareil de Golgi est plus large, les mitochondries et le réticulum endoplasmique sont parfois dilatés dans le cytoplasme.

- La mort nécrotique : c'est un mécanisme passif associé à un état pathologique, comme l'ischémie, l'hypoxie, les lésions qui engendrent une lyse membranaire puis une désintégration cellulaire (71). Le noyau et la membrane cellulaire gonflent et s'arrondissent, quant au cytoplasme, il subit une vacuolisation et une dilatation de l'espace périnucléaire. Tout mécanisme entraînant une hypoxie cellulaire amène à un arrêt des pompes énergétiques ioniques membranaires et celles de la recapture des acides aminés excitateurs tel que le glutamate. Ce dernier s'accumule au niveau de la fente synaptique et active certains récepteurs engendrant une augmentation du Ca^{2+} intracellulaire, lui-même entraînant une cascade d'activations enzymatiques. Cette cascade aboutit à la formation de prostaglandines, de leucotriènes, de radicaux libres et du PAF (72). Celui-ci amplifie la fragilisation de la membrane et favorise la libération de radicaux libres. En parallèle, il y a une accumulation de protons H^+ et de lactates due à une déviation métabolique vers la voie anaérobie de la glycolyse, ce qui aboutit à la formation d'un œdème mitochondrial et cellulaire, caractéristique de la nécrose neuronale.

L'EGB 761 agit sur la mort apoptotique et sur la mort nécrotique mais n'a *a priori* pas d'action sur la mort autophagique.

L'effet de l'EGB 761 a été évalué sur la mort apoptotique grâce à différents modèles expérimentaux (31) :

- Le ginkgolide B augmente la viabilité cellulaire et diminue le nombre de cellules apoptotiques sur des cultures de neurones d'hippocampe de rat.
- Les effets anti apoptotiques du bilobalide ont été montrés sur des structures de neurones embryonnaires de poulet.
- L'EGB diminuerait l'apoptose post-lésionnelle et l'expression proto-oncogène impliquée dans l'apoptose neuronale sur des cellules olfactives de rat.
- L'EGB diminuerait également la fraction de cellules apoptotiques sur des cultures de neurones cérébelleux de rat exposées à des radicaux libres.

De plus, on sait que le stress oxydant contribue à la mort cellulaire par apoptose, l'EGB possède donc une double action lors de ce phénomène ; son effet anti-oxydant qui diminue les mécanismes menant à la mort apoptotique puis ses effets directs sur les cellules apoptotiques.

L'EGB agit sur l'ensemble des événements physiopathologiques menant à la nécrose neuronale. Il a des effets métaboliques et mitochondriaux permettant de lutter contre l'hypoxie cellulaire :

- Il est protecteur contre les perturbations de l'activité de la pompe Na^+K^+ .
- Il interagit avec le glutamate et certains de ces récepteurs afin de permettre sa recapture.
- Il baisse l'activité enzymatique due à l'activation du Ca^{2+} intracellulaire.

La plasticité neuronale se définit comme étant la faculté du cerveau à se restructurer, ce qui permet au cerveau de récupérer ses capacités après des troubles ou des lésions et peut également réduire les effets des altérations structurelles causées par des pathologies comme la sclérose en plaque, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson... (73)

L'EGB favorise cette plasticité neuronale en agissant sur différents aspects du métabolisme neuronal. Il augmente la captation et le transport du glucose aux neurones du striatum, de l'hippocampe et du cortex. De plus, il stimule la synthèse du glycogène et le stockage du glucose par les cellules gliales. Puis, lorsque les tissus nerveux souffrent d'hypoxie, il maintient une neurotransmission efficace et facilite la réorganisation anatomique des circuits neuronaux (74).

On peut voir que l'EGB 761 agit à de nombreuses étapes conduisant à la mort neuronale, notamment lors de phénomène d'apoptose, de nécrose et de plasticité neuronale. De plus, son mécanisme de neuroprotection agit au niveau des aires cérébrales de la mémorisation (dont l'hippocampe), zones les plus atteintes par les mécanismes de vieillissement et d'ischémie. La mitochondrie, impliquée dans de nombreux mécanismes de dégénérescence neuronale, est, elle aussi soumise à l'activité neuroprotectrice de L'EGB.

5. Activité anti inflammatoire

L'inflammation ou la réaction inflammatoire, est le premier mécanisme de défense face à une agression d'un tissu vascularisé par un corps étranger. Elle a pour objectif de reconnaître, détruire et éliminer toute substance étrangère à son mécanisme, entrant par effraction cutanée, ou par infection. Son mécanisme est habituellement bénéfique car il permet d'éliminer le corps étranger et de réparer les lésions tissulaires, mais il peut également être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, du siège de l'inflammation ou par anomalies dans la régulation du processus inflammatoire.

La réaction inflammatoire se déroule en quatre étapes ; la réaction vasculo-exsudative, la réaction cellulaire, la détersion et la réparation-cicatrisation (figure 33) (75).

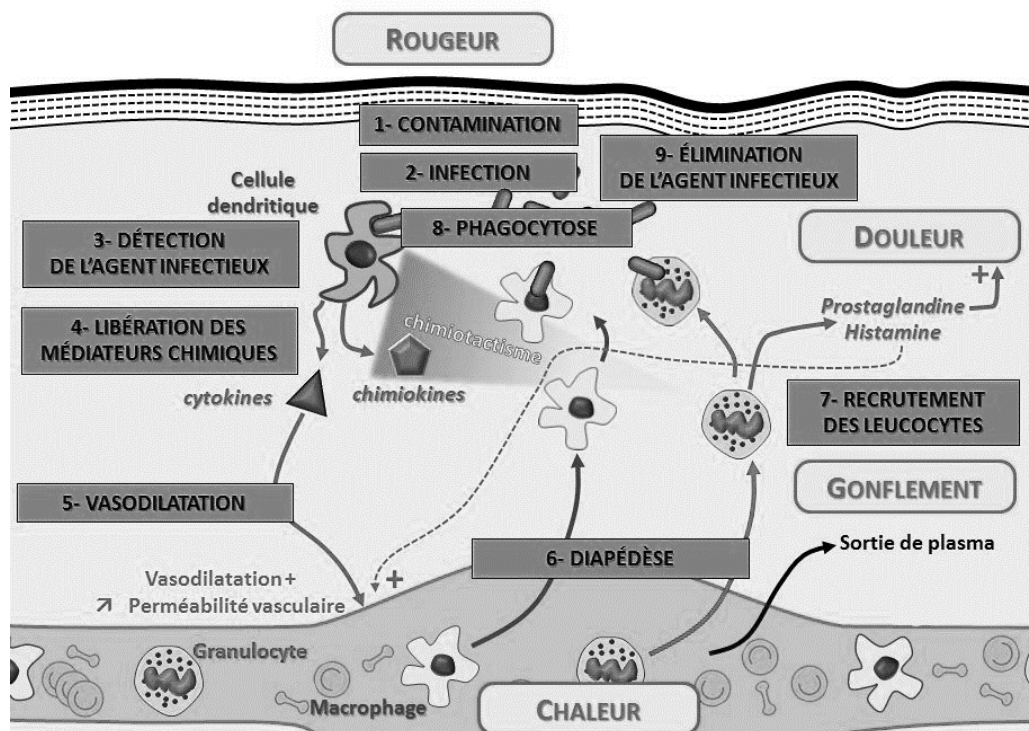


Figure 33 : Réaction inflammatoire (76)

A. La réaction vasculo-exsudative

Elle se décompose en trois mécanismes et se traduit par quatre signes principaux : rougeur, chaleur, gonflement et douleur.

Dans un premier temps se déroule la congestion active, soit la vasodilatation artériolaire puis capillaire déclenchée par des médiateurs chimiques et les nerfs vasomoteurs. Cela provoque une augmentation de l'apport sanguin et un ralentissement du courant circulatoire.

Puis vient l'étape d'œdème inflammatoire, formé par passage dans le tissu conjonctif ou les cavités séreuses d'exsudat (eau et protéines plasmatiques) et de libération de médiateurs chimiques tels que la bradykinine, l'histamine et la sérotonine. Cela amène à un gonflement local qui comprime les terminaisons nerveuses causant la douleur, accentué par la libération des médiateurs. Son rôle et ses conséquences sont :

- L'apport local de médiateurs chimiques, d'immunoglobuline, de facteurs de coagulation et de facteur du complément.
- La dilution des toxines accumulées dans la lésion.

- La limitation du foyer inflammatoire par une barrière de fibrine, empêchant la diffusion d'agents infectieux.
- Le ralentissement du courant circulatoire ce qui facilite l'étape suivante : la diapédèse leucocytaire.

La diapédèse leucocytaire correspond à la migration des leucocytes en dehors de la microcirculation et à leur accumulation dans le foyer lésionnel. La migration commence par celle des polynucléaires, puis quelques heures plus tard, celle des monocytes et lymphocytes. Cette migration implique les MACs, Molécule d'Adhésion Cellulaire, telles que les cadhérines, les intégrines, les sélectines et les immunoglobulines dont l'ICAM-1 ou Intercellular Adhesion Molecule-1, dont l'expression est modulée par les cytokines (75).

B. La réaction cellulaire

C'est la deuxième étape de l'inflammation. Elle se manifeste par la formation d'un granulome inflammatoire formé par enrichissement du foyer inflammatoire par accumulation de cellules provenant du sang (polynucléaires, monocytes et lymphocytes) et du tissu conjonctif (fibroblastes, cellules endothéliales, mastocytes et macrophages). Certains de ces composés vont se multiplier, se transformer ou se différencier et libérer de nouveaux médiateurs *via* la cascade arachidonique, comme les leucotriènes, les radicaux libres, le PAF et les cytokines. L'interleukine 1 et le TNFalpha ou Tumor Necrosis Factor alpha, sécrétés par les monocytes et macrophages, sont les principales cytokines inflammatoires. Le granulome inflammatoire a pour rôle de :

- Assurer la détersion par les polynucléaires et les macrophages par phagocytose, avec libération d'interleukine 1 et de TNFalpha.
- Développer une réaction immunitaire par prolifération des lymphocytes B, qui stimulent les lymphocytes T *via* une libération d'interleukine 1.
- Sécréter plusieurs médiateurs permettant le recrutement cellulaire, la phagocytose, la défense immunitaire et la modification de la matrice conjonctive.

Des lésions tissulaires peuvent être engendrées durant le chimiotactisme et la phagocytose, lorsque des leucocytes activés libèrent des métabolites toxiques et des protéases dans l'espace extra-cellulaire (75) (77).

C. La détersion

Elle fait suite à la réaction cellulaire et permet le nettoyage du foyer lésionnel en deux étapes, la détersion interne et externe. Elles correspondent à l'élimination du tissu nécrosé, des agents pathogènes et de l'exsudat, puis préparent à la dernière phase de réparation-cicatrisation. Si elle est incomplète, une inflammation aiguë peut évoluer de façon chronique.

D. La réparation et cicatrisation

C'est la phase terminale de la réaction inflammatoire et succède à une détersion complète uniquement. Elle se déroule en trois étapes (75) :

- Le bourgeon charnu : c'est la réparation par la constitution d'un nouveau tissu conjonctif. Il prend progressivement la place du granulome inflammatoire qui remplace les tissus détruits lors de l'inflammation.
- La cicatrisation : c'est la marque définitive laissée parfois par le foyer inflammatoire après l'étape de bourgeon charnu. La cicatrice est constituée de tissu conjonctif fibreux prenant la place des tissus détruits. Sa structure se modifie lentement durant plusieurs mois voire plusieurs années.
- La régénération épithéliale : elle est simultanée à la réparation et cicatrisation. Les cellules épithéliales détruites font place à une prolifération de cellules épithéliales saines localisées autour du foyer inflammatoire.

L'extrait d'EGB 761 a plusieurs effets sur le processus inflammatoire. Il inhibe le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles (77). Il s'oppose notamment à la migration des neutrophiles à travers les parois cellulaires, il inhibe leur adhésion à l'endothélium et leur production de radicaux libres et de protéases (responsables de lésions tissulaires). L'EGB inhibe aussi la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles, ce qui les empêche de libérer de l'histamine, de la sérotonine, de la bradykinine et des leucotriènes, marqueurs de la réaction inflammatoire (78).

L'EGB 761 a également une activité sur plusieurs cibles moléculaires telles que :

- Le PAF : comme vu précédemment, le PAF ou Facteur d'Aggrégation Plaquettaire, est un phospholipide sécrété par de nombreuses cellules qui est impliqué dans de nombreux mécanismes cellulaires, tels que l'activation

plaquettaire, l'initiation et l'amplification de la réaction inflammatoire, d'œdème et d'ischémie (64). Il a été montré que le ginkgolide B antagonise l'agrégation plaquettaire par inhibition spécifique des récepteurs du PAF. Il inhibe la fixation du PAF sur les récepteurs cellulaires, il antagonise les effets cellulaires et tissulaire du PAF et l'empêche de participer aux différentes boucles d'amplification. Les ginkgolides A, C et J sont également impliqués dans l'effet anti-PAF mais sont moins actifs que le ginkgolide B (51).

- L'interleukine-1, IL-1 : c'est une cytokine inflammatoire qui joue un rôle important dans le processus inflammatoire, grâce à son pouvoir vaso-perméabilisant et sa stimulation du système immunitaire. L'EGB inhibe l'amplification de la synthèse et la libération de cette cytokine par les macrophages et les monocytes.
- L'interleukine-6, IL-6 : c'est une autre cytokine produite par les macrophages qui potentialise les effets de l'IL-1. Il a été montré que le taux d'IL-6 diminuait après un traitement au *Ginkgo biloba*, pendant huit semaines, chez des patients atteints de désordre neuronal par rapport à des patients sains.
- Le TNFalpha : cette cytokine est le Tumor Necrosis Factor, qui est impliquée dans l'amplification de nombreux processus inflammatoires et est libérée par plusieurs cellules (leucocytes, cellules endothéliales...) en cas d'infection. Le rôle de l'EGB reste flou, certaines études montrent qu'il inhiberait la production de TNFalpha alors que d'autres prétendent qu'il n'a aucune activité significative sur ce dernier.
- La prostaglandine E2 (PGE2) : c'est une cytokine, dérivée de l'acide arachidonique sous l'action d'une cyclo-oxygénase 2 (COX2), jouant un rôle important dans l'inflammation et principalement dans la fièvre. L'EGB aurait une action négative sur cette COX2, ce qui empêcherait donc la transformation de l'acide arachidonique en PGE2 (79).
- Le monoxyde d'azote (NO) : c'est une molécule fabriquée à partir de la L-arginine grâce aux enzymes NO-synthases ou NOS. Elle est produite dans différentes cellules de l'organisme comme celles du foie, des neurones, dans les cellules endothéliales et les macrophages. Elle jouerait un rôle dans la mémoire en tant que neurotransmetteur mais elle est surtout connue pour son effet vasodilatateur, notamment lors d'une réaction inflammatoire (80). L'EGB supprime l'expression des NOS donc empêche la production de NO, selon des études (81).

De plus, les composés de l'écorce de ginkgo inhiberaient de façon significative l'activité de production du gène NF-KB initiée par le TNF-alpha, impliqué dans le phénomène inflammatoire (82).

De façon générale, l'EGB a pour cible les sources d'initiation et d'amplification qui accentuent la réponse inflammatoire. Par exemple, l'EGB cible la transcription de l'ARN messager de la COX2 et des NOS, en supprimant ou en empêchant cette transcription. En effet, il a été montré que l'inhibition de COX2 et NOS dépendait de la réduction de leur niveau d'ARNm de façon concentration-dépendante (83). De plus, l'expression des NOS et COX2 dépendrait du facteur de transmission NF-KB, qui serait la réelle cible de l'EGB. Le but est de supprimer la transcription de l'ARNm, donc l'expression des COX et NOS, afin d'empêcher la production de NO, de PGE2 et autres (78).

V. Industrialisation du *Ginkgo biloba* : De la plantation à la commercialisation des feuilles

1. Histoire de l'industrialisation pharmaceutique en France

Depuis tout temps, le monde végétal est au service de l'Homme, lui offrant ses merveilles et toutes les réserves nécessaires à sa survie. Elle lui permet de se nourrir abondamment et de façon variée, de se protéger des intempéries en bâtissant des abris, ses pigments arlequins l'inspirent et font de lui un artiste. Au fil du temps l'Homme s'intéresse de plus en plus à ses colocataires végétaux et se rend vite compte qu'ils seront des alliés de taille contre l'ange de la mort, imputable à la maladie ou la magie. En effet, la maladie et la magie ont longtemps été associées, et le sont encore dans certaines régions du monde. Grâce aux pouvoirs mystiques de la nature et à la force de l'esprit humain, les maux se soignent et c'est ainsi que va apparaître l'ancêtre commun du pharmacien et du médecin, sous le nom de sorcier, de sage, ou de mage (84).

En France, le premier représentant du pharmacien pourrait être le célèbre druide celte, gardien de la nature et fabricant de potions magiques aux multiples vertus. Il prendra le nom d'apothicaire à partir du XIII^e siècle et deviendra le référent dans la vente de drogues et dans leur préparation (figure 34). La réglementation de la profession est déjà présente ; en effet, il existe un livre d'inspection d'apothicaireries qui est utilisé lors d'inspections conduites par une commission officielle (85).



Figure 34 : A gauche, l'illustration d'un druide (86) et à droite, celle d'un apothicaire (87)

Le mot pharmacie est lui-même très ancien, « les farmacies » désignaient « les médecines laxatives qui purgent le corps », « pharmacie » était considéré comme « la seconde partie de la médecine qui enseigne l'élection, la préparation et la miction des *médicaments* » et le verbe « pharmaceutiare » signifiait « empoisonner ». Mais c'est seulement au XVII^e siècle que le mot pharmacien sera attribué à notre profession (88). En 1777, l'apprentissage et le compagnonnage des apothicaires deviennent une formation académique sur déclaration royale : l'apothicaire devient officiellement pharmacien. Par la suite, le serment de Galien (Claude Galien, père de la pharmacie) (figure 35) remplace le serment de Montpellier, prononcé par les apothicaires et devient le serment officiel des pharmaciens.



Figure 35: A gauche, Galien et à droite (89), une pharmacie du Havre en 1920 (90)

Petit à petit les pharmacies se démultiplient et les demandes de préparations aussi (figure 35). Les pharmacies d'officines commencent alors à déployer des laboratoires annexés pour augmenter la fabrication de spécialités et de remèdes, mais rapidement cela ne suffit plus. Entre le XIXe et le XXe siècle, l'industrie pharmaceutique subit une croissance fulgurante en France ; les premières industries se développent, particulièrement durant la période d'après-guerre (1914-1918) (figure 36) (91). Bien entendu, l'un de ces futurs géants de l'industrie pharmaceutique s'est intéressé à l'exploitation d'un autre géant déjà sacré : le *Ginkgo biloba*.



Figure 36 : A gauche, une pharmacie aujourd'hui à Paris (92) et à droite, une chaîne de production en industrie pharmaceutique (93)

2. Culture du *Ginkgo biloba*

Si la culture du ginkgo a commencé dans les contrées de Chine il y a plus de mille ans, il est aujourd'hui cultivé dans le monde entier pour ses vertus thérapeutiques mais aussi à but ornemental. Les plus gros sites de plantation sont au Japon, en Corée, aux Etats Unis en Caroline du Sud et en Europe, notamment en France.

En France, c'est la région bordelaise qui accueille pour la première fois le ginkgo pour une plantation à vocation commerciale pour le compte des laboratoires Beaufour-Ipsen (4). Leur but est de fabriquer un extrait standardisé de ginkgo, l'EGb 761, pour la conception de médicament. Ce dernier ayant fait ses preuves, il est aujourd'hui utilisé par plusieurs laboratoires.

Mais il y a aussi la production de feuilles fraîches, notamment dans la Marne à Champaubert-la-Bataille, afin de réaliser des teintures-mères pour fabriquer les médicaments homéopathiques et les compléments alimentaires.

Enfin de nombreuses pépinières cultivent notre plante vedette pour sa beauté et sa résistance comme plante d'ornementation, pour les villes et les habitations.

A. Culture à Saint Jean d'Ilac dans le Bordelais

Le ginkgo est accueilli en région bordelaise sur 200 hectares à Saint Jean d'Ilac et 300 à Capiteux, sous la direction du laboratoire Beaufour-Ipsen (figure 37). Ces sites ont été développés en 1981, dix ans après la première utilisation de l'extrait du *Ginkgo biloba* en France par ce dernier (4). En effet, à ses débuts ce laboratoire importait la matière première d'Asie, où la récolte des feuilles était manuelle et le séchage se faisait au soleil, dans de simples pépinières d'ornementation. La matière première obtenue était de qualité moyenne et se conservait très mal. La culture de parcelles en France, relève de la volonté de Beaufour-Ipsen de maîtriser l'approvisionnement en feuilles pour assurer la sécurité des arrivages et la qualité de l'extrait de ginkgo produit. Pour autant, des sites de plantation ont été conservés au Japon, en Chine, et en Corée du Sud (94) mais avec une meilleure maîtrise et plus de rigueur. L'engrais utilisé pour la culture de l'arbre répond à certains critères établis afin d'obtenir les teneurs en flavonoïdes et terpènes voulues.

Avant l'apparition des feuilles et durant la croissance du ginkgo, les mauvaises herbes sont éliminées avec un brûleur à propane et manuellement pour les plus résistantes. Cette étape est essentielle avant le début de la récolte mécanisée pour ne pas avoir de mauvaises herbes dans celle-ci (31).



Figure 37: Culture à Saint Jean d'Ilac (95)

a. Récolte des feuilles de *Ginkgo biloba*

Les feuilles sont cueillies mécaniquement lorsqu'elles sont vertes à la fin de l'été, juste avant leur jaunissement. Avant les premières gelées, la collecte se fait sans relâche durant plusieurs semaines, à l'aide de récolteuses de coton réhabilitées qui recueillent plus de huit mille tonnes de feuilles vertes annuellement. Grâce aux 700 hectares cultivés, soit plus de onze millions de ginkgos, 2000 tonnes de feuilles sèches sont récoltées en une année (4).

Les feuilles sont séchées dans un tambour déshydrateur à 400 °C pendant quelques minutes, permettant de réduire de 65% la teneur en eau pour obtenir une teneur de 10%, optimisant ainsi la conservation. Lors de cette étape, l'humidité est en permanence contrôlée avec un humidimètre pour veiller à ce que la qualité des feuilles ne s'altère pas. À la suite d'un passage dans un cyclone (séparateur), les feuilles déshydratées sont envoyées vers un refroidisseur pour atteindre la température ambiante. Les feuilles passent ensuite dans une presse hydraulique pour obtenir des balles perforées de 130 kilogrammes. Chacune d'elle se voit attribuer une carte d'identité stipulant la date de récolte, l'heure de séchage, le code de la parcelle et le poids, afin de voyager en conteneurs vers l'Irlande, à Cork, où se fera l'extraction (31).

b. Fabrication de l'extrait EGb 761

Une fois arrivées à l'usine de production de Cork, les balles provenant de Chine, de Corée du Sud, du Japon et de France sont stockées ensemble dans un lieu où la température et l'humidité sont contrôlées. Avant toute étape de transformation, une analyse qualitative de la matière première est réalisée, notamment à l'aide d'un ordinateur permettant d'optimiser le choix des balles retenues pour la fabrication d'un lot donné. Les feuilles sélectionnées subissent un procédé d'extraction en continu par un mélange acétone-eau sous vide partiel, afin d'éviter l'oxydation. Cette extraction solide-liquide permet également l'élimination de composés lipophiles tels que les acides ginkgoliques et les phénols alkylés (96).

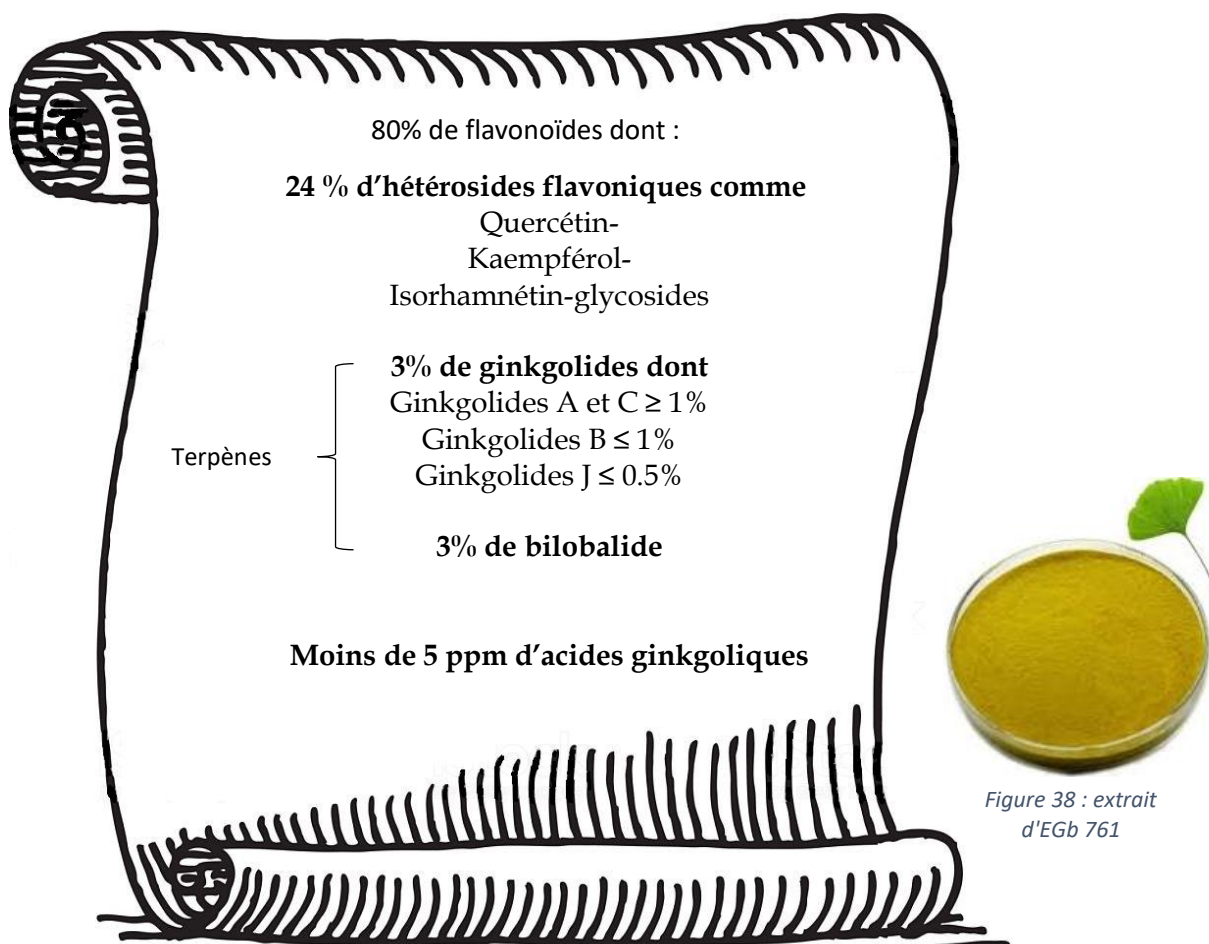
Suivent dix-sept phases d'enrichissement et de purification pour l'élimination des indésirables (acide ginkgolique, biflavonoïde, aglycone libre, chlorophylle, cire, lipide) et pour la récupération de l'extrait sec concentré en substances actives. La phase terminale consiste en une évaporation dans un four-tunnel à micro-onde à 35°C, afin d'obtenir une poudre sèche stérile de couleur jaunâtre (31).

c. Composition de l'extrait EGb 761

C'est en 1971 que l'extrait est publié, grâce aux travaux sur la feuille bilobée du Dr Schwabe, docteur allemand, mais c'est seulement l'année suivante que l'extrait est utilisé pour la première fois en France. Il est présenté sous forme d'extrait de feuilles sèches, utilisé dans la formulation galénique du Ginkor®, proposé par le groupe pharmaceutique Beaufour - Ipsen. Puis en 1971, vient la volonté de travailler sur un

extrait standardisé afin de normer son utilisation et d'améliorer la qualité du produit fini, il devient l'extrait EGb 761 (4).

Sa composition est standardisée de cette façon (97, 78) :



Un autre extrait, nommé LI 1370 et créé en Allemagne, présente une composition semblable malgré une préparation quelque peu différente. Il est composé de 25% d'hétérosides flavoniques et 6% de composés terpéniques. Il entre dans la composition du Kaveri®, produit par Lichtwer Pharma Germany mais n'est pas commercialisé en France (78).

Depuis ces dix dernières années, de grands efforts ont été faits pour enrichir la part des composés actifs des extraits de *Ginkgo biloba* tout en réduisant par la même occasion la part des composés allergènes alkylphénoliques à longue chaîne tels que les acides ginkgoliques.

L'extrait de ginkgo ayant fait ses preuves, il est aujourd'hui largement utilisé pour ses multiples vertus en raison des nombreux composés qui le constituent.

d. Contrôle qualité

Le contrôle qualité fait partie intégrante des BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication) ; il est présent tout au long de la chaîne de production d'un produit. Il concerne l'échantillonnage de chaque produit de chaque étape avec la mise en place d'une échantillothèque, dont la durée de conservation doit être définie en fonction de la stabilité et de la durée de conservation du produit. Il concerne également les spécifications, les différents contrôles analytiques, les procédures d'organisation, de documentation et de libération de lots qui garantissent que les analyses nécessaires ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits finis ne sont pas libérés pour l'utilisation et la vente sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante (96).

Le contrôle microbiologique est indissociable du contrôle qualité dans la fabrication d'un produit pharmaceutique. Il est réalisé tout au long de la chaîne de production, de la matière première au produit fini. Il permet d'isoler et d'identifier un microorganisme spécifique ou de quantifier une flore dans un échantillon.

Avant l'utilisation de l'extrait pour la production de spécialité pharmaceutique, il doit donc être soumis à un panel de contrôles analytiques. L'usine de Cork doit répondre aux exigences de la FDA (Food and Drug Administration), aux BPL (Bonne Pratique de Laboratoire), au BPP (Bonnes Pratiques de Préparation) et aux BPF afin de garantir l'efficacité, la sécurité et la qualité de l'extrait. Pour ce faire, à chaque étape de fabrication, de la plantation à l'extraction, des contrôles qualitatifs et quantitatifs sont effectués. Sur le produit fini, plusieurs contrôles analytiques sont réalisés tels que :

- Dosage par titrage pour déterminer la concentration en hétéroside
- Chromatographie Liquide Haute Pression (analyse qualitative et quantitative)
- Chromatographie sur couche mince (analyse qualitative)

Les chromatographies permettent d'identifier la présence des constituants de l'extrait, calibré par rapport à un extrait de référence et de vérifier l'absence de substances indésirables et de solvants utilisés. L'extrait est réalisé et contrôlé selon les normes décrites dans la monographie du *Ginkgo biloba* publiée par la EMA (European Medicine Agency) (98) et dans la monographie de la Pharmacopée Européenne.

Le rendement est assez faible, en effet, pour 400 kilogrammes de feuilles sèches, on obtient seulement 1,5 kilogrammes d'extrait, d'où l'intérêt des multiples plantations (78).

e. Production et galénique du Tanakan®

Dès son arrivée sur le lieu de production, l'extrait conditionné en provenance de Cork est de nouveau soumis au contrôle pour vérifier sa conformité. L'extrait est ensuite utilisé dans la confection de trois types de formes galéniques ; en gélule, en comprimé et en solution buvable.

Comme pour toute opération pharmaceutique, la traçabilité est essentielle pour la bonne gestion de la qualité. Chaque opération est tracée et conservée durant plusieurs années informatiquement, selon l'opération réalisée. Puis chaque type de produit fini (spécialités pharmaceutiques) va subir un contrôle qualité en fonction des critères qu'il doit remplir.

Production de comprimés

L'extract et ses excipients sont tout d'abord pesés puis mis dans un appareil où est effectué le mélange, la granulation, le séchage et le tamisage. Le granulé obtenu est ensuite recueilli dans un conteneur relié à la presse à comprimé, capable de produire un million d'unités à la fois, formant un lot. Durant la fabrication, différents paramètres sont contrôlés par prélèvements automatiques afin de garantir la qualité du lot ; la résistance à l'écrasement, l'épaisseur et le poids du comprimé. L'appareil se recalibre automatiquement selon les résultats des prélèvements ce qui permet d'assurer une constance dans la production. Pour l'enrobage, qui est la dernière étape, les comprimés sont laqués par pulvérisation pour obtenir un comprimé enrobé (ou pelliculé chez d'autres laboratoires, c'est-à-dire avec une fine pellicule autour du comprimé) (figure 38) (99).

Contrôle qualité :

- Identification du produit par rapport au produit témoin
- Essai de la masse moyenne
- Essai de désagrégation
- Essai de dissolution
- Essai d'uniformité de masse
- Essai d'uniformité de teneur
- Dosage en principes actifs
- Contrôle microbiologique



Figure 39 : Comprimé (100)

Production de solutions buvables

Après la pesée de chaque composé nécessaire, l'extract est mis en solution dans une cuve d'une capacité de trois mille litres, puis y sont ajoutés les excipients, dont les arômes. Le soluté subit ensuite une filtration automatisée et est conditionné pour le remplissage de flacons. Le remplissage, l'étiquetage et le conditionnement secondaire (flacon, doseur et notice d'utilisation) sont faits par une même et unique chaîne de fabrication (101).

Contrôle qualité

- Identification du produit par rapport au produit témoin
- Dosage en principes actifs
- Contrôle visuel de la solution et de son conditionnement par rapport à la solution témoin

f. Règlementation

Les médicaments fabriqués à partir de l'extrait EGb 761 sont des spécialités pharmaceutiques à base d'une plante médicinale, le *Ginkgo biloba*. Ils font partie de la phytothérapie, qui désigne la thérapie grâce aux extraits de plantes médicinales et à leurs principes actifs.

Les plantes médicinales sont, selon la Pharmacopée Française, des plantes dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses, donc à visée curative ou préventive à l'égard des maladies humaines ou animales, tout comme un médicament.

Une spécialité pharmaceutique à base de plante(s) est donc un médicament dont le principe actif est d'origine végétale, c'est-à-dire fabriqué à partir d'une ou plusieurs plantes. Le principe actif peut être concentré, par exemple sous la forme d'extrait, grâce à l'utilisation de la plante entière ou d'une partie de la plante (racine, écorce, feuille...). Il peut se présenter sous la forme d'une spécialité pharmaceutique, d'une préparation pharmaceutique (magistrale ou officinale), ou de drogues végétales (102).

Sa mise sur le marché français dépend de la délivrance d'une AMM (Autorisation de mise sur le marché) ou d'un enregistrement par l'ANSM. Cette autorisation peut être délivrée selon trois modalités et permet de garantir qualité, sécurité et efficacité. À chaque modalité correspond un dossier de demande dont le contenu varie en fonction des caractéristiques de la plante et de son ancienneté d'usage. Les monographies de l'Union Européenne publiées par l'EMA (European Medicine Agency) facilitent et harmonisent le processus d'autorisation entre les différents états membres.

- **Demande d'AMM sur la base d'un dossier complet :**

Le format de la demande répond aux exigences de présentation pour les demandes d'AMM standard, correspondant au CTD (Common Technical Document) contenant les modules 1 à 5, soit ;

- Données administratives et propositions relatives à l'information sur le produit (Module 1)
- Synthèses de données qualité, précliniques et cliniques (Module 2)
- Données chimiques et biologiques relatives aux principes actifs et au produit fini (Module 3)
- Données non cliniques (Module 4)
- Données cliniques d'efficacité, de sécurité et de qualité (Module 5)

- **Demande d'AMM sur la base de l'usage médical bien établi (dossier bibliographique) :**

Le demandeur démontre, par référence à une documentation bibliographique appropriée, que la demande porte sur une spécialité dont le ou les principes actifs ;

- Sont d'un usage médical bien établi depuis au moins dix ans en France, ou dans l'Union Européenne
- Présentent une efficacité reconnue
- Présentent un niveau acceptable de sécurité

Les modules 1 à 3 sont identiques à ceux d'un dossier standard, en revanche les modules 4 et 5 contiennent une bibliographie scientifique traitant des caractéristiques non cliniques et cliniques, basées sur un usage d'au moins dix ans en France ou dans l'Union Européenne.

- **Demande d'enregistrement pour les médicaments traditionnels à base de plantes :**

La directive européenne 2004/27/CE⁵ a été publiée pour prévoir un nouveau régime d'autorisation simplifié pour la mise sur le marché des médicaments traditionnels à base de plantes. Pour les qualifier, cinq critères définis doivent être respectés ;

- Indications exclusivement appropriées à des médicaments traditionnels à base de plantes conçus et destinés à être utilisés sans la surveillance d'un médecin à des fins de diagnostic, de prescription ou de suivi du traitement
- Destinés exclusivement à une administration selon un dosage et une posologie spécifiée
- Administration par voie orale, externe et ou par inhalation
- La durée de l'usage traditionnel à des fins médicales est d'au moins trente ans avant la date de la demande, dont au moins quinze ans dans l'Union Européenne
- Les données sur l'usage traditionnel doivent être suffisantes, notamment sur l'innocuité et l'efficacité du produit.

Le dossier soumis comporte également cinq modules, mais les modules 4 et 5 sont remplacés par ;

- Recherches bibliographiques et rapport d'expert établissant que le médicament a fait l'objet d'un usage médical d'au moins trente ans avant la date de la demande, dont au moins quinze ans dans l'Union Européenne
- Etudes bibliographiques et rapport d'expert sur les données de sécurité ou les données nécessaires à l'évaluation de la sécurité du médicament

Une fois le dossier accepté, la mise sur le marché du produit à base de plante peut se faire en fonction de son statut (103). Le *Ginkgo biloba* fait partie des plantes soumises au monopole pharmaceutique mais toutes ne le sont pas.

Le 1^{er} août 2013 la Pharmacopée Française 11^{ème} édition, liste officielle des plantes considérées comme possédant des propriétés médicinales, a été remise à jour. Étant évolutive, de nouvelles plantes y sont ajoutées régulièrement. Cette liste est scindée en deux sous listes (104) :

- La liste A : elle concerne les plantes médicinales utilisées traditionnellement, dont le *Ginkgo biloba*. Au 1^{er} janvier 2020 elle compte 454 plantes autorisées à la vente uniquement par les pharmaciens. 148 de ces plantes d'usage thérapeutique non exclusif sont libérées du monopole pharmaceutique si elles sont vendues en l'état (décret n°2008-841 du 22 août 2008).
- La liste B : elle correspond aux plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état, ou sous forme de préparation, dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu. Le nombre de plantes de cette liste est indéterminé (environ 200) car certaines espèces ne sont pas individuellement citées.

Les plantes médicinales et les médicaments à base de plantes inscrits à la Pharmacopée française peuvent être utilisés sans l'intervention d'un médecin, c'est-à-dire qu'ils sont disponibles sans ordonnance. En revanche, l'avis du médecin reste important notamment lorsqu'un traitement est en cours pour éviter toute interaction médicamenteuse. De plus, la dispensation et le conseil du pharmacien sont fortement recommandés pour le respect de la posologie, de la durée de traitement et des précautions d'emplois.

B. Culture à Champaubert-la-Bataille, dans la Marne



Figure 40 : Plantation de *Ginkgo biloba* à Champaubert-la-bataille, photo de J. MATTAR

Depuis 1993, il existe une plantation de *Ginkgo biloba* dans la Marne. Elle se situe plus exactement à la Grange de Vaux à Champaubert-la-Bataille (51270) et a été mise en place principalement par Roger Laurain puis développée par Mr Joseph Mattar (figure 39 et 40). Cette plantation a pour but de produire des feuilles de *Ginkgo biloba* de qualité pour fournir les laboratoires pharmaceutiques en vue de la production de

médicaments ou de compléments alimentaires. Les feuilles sont donc vendues fraîches ou sèches, pour diverses utilisations.



Figure 41 : Vue aérienne Plantation de *Ginkgo biloba* à Champaubert-la-bataille, photo de J. MATTAR

La plantation a été réalisée par semis qui ont évolué en plants sur cinq hectares. Pour l'entretien des arbres, la taille est réalisée à hauteur d'Homme et le désherbage se fait de façon mécanique et manuelle.

a. Récolte des feuilles de *Ginkgo biloba*

La récolte qui se déroule également d'août à fin septembre est faite de façon manuelle et permet d'obtenir plusieurs tonnes de feuilles fraîches par an. Il y a ensuite deux circuits de commercialisation, l'un pour les feuilles sèches et l'autre pour les feuilles fraîches.

Une partie des feuilles fraîches est séchée dans des installations de séchage à air ascendant puis elles sont conditionnées dans des sacs certifiés contact alimentaires avant d'être vendues aux laboratoires concernés par la production de médicaments.

L'autre partie de la récolte de feuilles fraîches est directement expédiée aux laboratoires homéopathiques pour la fabrication de teintures-mères.

b. Fabrication de la teinture-mère

Les teintures-mère sont des extraits de plantes hydroalcooliques à haute concentration. En fonction du taux d'humidité et de l'espèce, on utilise jusqu'à 750 grammes de plantes fraîches par litre de teinture-mère. Les feuilles fraîches contiennent donc la totalité des principes actifs à haute teneur. De plus, c'est un produit techniquement pur et un très bon système de conservation. La feuille fraîche est dans un état optimal pour libérer son contenu lors de la dissolution, alors qu'une

feuille ayant subi un séchage et une conservation ont une teneur en principes actifs diminuée.

À la suite de l'arrivée des feuilles fraîches sur les sites de production de teinture-mère, elles sont soumises à un triple contrôle qualité :

- Organoleptique : réception d'un lot sain (absence de maladies, de pucerons et d'éléments étrangers).
- Botanique : validation de l'identification de l'espèce.
- Physico-chimique : détection de la présence des composants exigés par la pharmacopée et dosage des constituants majeurs.

De plus, l'absence de contamination radioactive est contrôlée.

Une fois les analyses réalisées, les feuilles sont hachées et mises à macérer au minimum trois semaines dans un mélange hydroalcoolique, solvant idéal pour l'extraction de tous les principes actifs ; c'est une macération qui s'effectue à l'abri de la lumière à des températures proches de 18°C (105). Ce mélange doit être remué quotidiennement afin de favoriser la dissolution des principes actifs. Puis le macérat est décanté par pression avec une force de minimum 100 bars, afin d'obtenir une masse compacte constituée majoritairement de cellulose. Après un repos de 48 heures, s'en suit une filtration de la phase liquide qui permet l'obtention d'une solution claire à minimum 45% d'alcool. La teinture-mère correspond à 1/10^{ème} du poids de la drogue déshydratée (106). Il peut apparaître avec le temps un dépôt naturel qui n'altère en rien la qualité de la teinture-mère. Enfin, la teinture peut être soumise aux différents contrôles qualité afin d'être aux normes pharmaceutiques.

c. Contrôle qualité

Comme pour tout produit fini utilisé pour la fabrication de spécialités pharmaceutiques, la teinture-mère est soumise à un contrôle qualité pour répondre aux normes en vigueur (BPL et BPF).

En ce qui concerne les caractères organoleptiques, la teinture-mère obtenue doit être liquide, de couleur brun verdâtre teintée d'une odeur d'herbe.

Pour la suite, les tests réalisés portent sur l'identification correspondant à trois réactions de coloration et par chromatographie sur couche mince et au dosage des principes actifs par HPLC (Chromatographie Liquide Haute Performance) ; ce sont les tests de vérification de la composition phyto-chimique. Enfin, le titre alcoolique est contrôlé.

La teinture-mère de *Ginkgo biloba* peut être utilisée telle qu'elle en usage interne, en diluant 20 à 30 gouttes dans un verre d'eau trois fois par jour pendant trois semaines.

Elle est également utilisée pour la fabrication de spécialités homéopathiques, notamment des granules et des globules. Différents contrôles qualités sont effectués tout au long de la chaîne de production.

d. Production et galénique de granules/globules homéopathiques

Les spécialités homéopathiques sont des médicaments contenant une souche d'origine animale, minérale ou végétale hautement diluée. L'homéopathie repose sur plusieurs principes (107) :

- Principe de similitude : toute substance capable à dose pondérale, de provoquer des symptômes chez un individu sain, peut à dose infinitésimale, guérir ces mêmes symptômes chez un individu malade.
- Principe d'individualisation : le traitement donné est individualisé au patient. Deux patients ayant les mêmes symptômes n'auront pas forcément le même traitement.
- Mémoire de l'eau : elle repose sur le principe de dilution. Si l'on met une molécule en contact avec l'eau puis qu'on réalise des dilutions de cette solution, il reste une stimulation électromagnétique de la molécule de base. L'eau peut émettre et capter des ondes, donc des informations.

Après le contrôle qualité de la teinture-mère, deux méthodes peuvent être utilisées pour les dilutions (108) :

- Méthode hahnemannienne :
Une première dilution centésimale hahnemannienne (1CH) est réalisée (1% de la teinture-mère dans 99% de solvant d'alcool à 70%) puis il y a une dynamisation.
Puis une deuxième dilution centésimale hahnemannienne (2CH) est réalisée à partir de la première (1% de la dilution 1CH dans 99% de solvant d'alcool à 70%) suivie d'une dynamisation.
A chaque dilution au centième supplémentaire, on augmente d'un CH. On peut ainsi aller jusqu'à 30CH.
- Méthode korsakovienne :
Une première dilution centésimale korsakovienne (1K) est réalisée (vidange de 99 parties de teinture-mère, obtention de 1/100^{ème} de la teinture-mère sur les parois de la fiole. Remplissage de la fiole par 99 parties d'eau ultra-filtrée) puis il y a une dynamisation.
Puis une deuxième dilution centésimale korsakovienne (2K) est réalisée à partir de la première de la même façon que précédemment, suivie d'une dynamisation.
À chaque dilution au centième supplémentaire, on augmente d'un K. On peut ainsi aller jusqu'à 30K.

Ces dilutions sont ensuite appliquées sur un support neutre dont les matières premières sont le lactose (15%) et le saccharose (85%). Ce support est fabriqué par dragéification ; au départ, un cristal de lactose est pulvérisé de sirop simple, poudré de saccharose et lactose dans une turbine puis il est séché. Selon le temps de dragéification, on obtient des globules ou des granules (108).

- Globules : obtenus après 13 jours de dragéification et un tamisage de 1.8 mm de diamètre. Ils sont à prendre en prise unique.
- Granules : obtenus après 16 jours de dragéification et un tamisage de 3.8 mm de diamètre. La posologie est de 4-5 granules 2 à 3 fois par jour.

Enfin, ces globules et granules neutres subissent un procédé de triple imprégnation de la dilution à 1% v/m. C'est ainsi que sont obtenus les globules et granules homéopathiques de *Ginkgo biloba* à différentes déconcentrations.

Plus l'analogie est grande et plus les symptômes sont intenses, plus la dilution est élevée. La posologie est indépendante du poids et de l'âge du patient.

e. Règlementation

Les médicaments homéopathiques comme les globules et granules doivent avoir fait l'objet d'un enregistrement ou posséder une AMM pour être mis sur le marché. Pour l'enregistrement, trois conditions doivent être remplies (109) :

- Voie d'administration orale ou externe.
- Absence d'indication particulière sur l'étiquette ou dans toute information relative au médicament
- Degré de dilution garantissant l'innocuité du médicament ; le médicament ne peut contenir ni plus d'une partie par 10 000 de la teinture-mère, ni plus d'un centième de la plus petite dose utilisée en allopathie, pour les principes actifs dont la présence dans un médicament allopathique entraîne l'obligation de présenter une prescription médicale.

En revanche, si l'un de ces critères n'est pas rempli, une AMM doit être demandée.

Dans les deux cas, une demande accompagnée d'un dossier rassemblant la qualité, la sécurité et l'usage homéopathique du médicament est présentée par le laboratoire auprès de l'ANSM. Après évaluation du dossier, l'AMM ou l'enregistrement peut être accordé au médicament concerné.

Une fois commercialisés, les médicaments homéopathiques sont soumis à la pharmacovigilance afin de surveiller le risque d'effets indésirables durant leur utilisation.

C. Culture pour l'ornementation

a. Plantation du *Ginkgo biloba* à but ornemental

La plantation peut se faire soit par semis d'ovules fécondés soit par la sélection de jeunes arbres ou par bouturage.

La plantation du ginkgo commence par la sélection des ovules, qui doivent être fertiles. Ils doivent être issus d'un ginkgo femelle proche d'un ginkgo mâle, pour assurer la pollinisation. Ils se récoltent fin décembre et doivent être nettoyés rapidement de la pulpe et lavés sous l'eau chaude. Puis les ovules sont mis à l'extérieur durant l'hiver pour la stratification (méthode facilitant la germination) et

pourront être semés début mars. Pour vérifier qu'un ovule est fertile, il suffit de casser la coque de l'ovule, de l'inciser en deux au niveau de la « couture » et s'il y a la présence d'un embryon, alors l'ovule est fécondé (110).

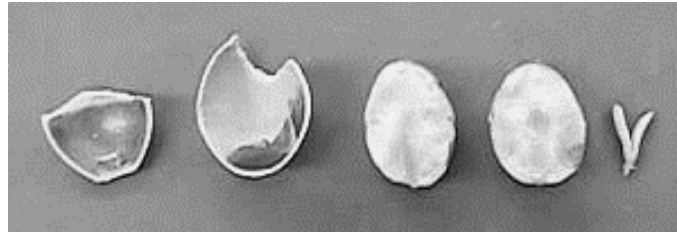


Figure 42: Vérification de la fertilité d'un ovule de *Ginkgo biloba* (110)

L'achat de jeunes arbres peut se faire en pépinière, en jardinerie ou sur internet. Une fois l'arbre choisi il suffit de le remettre en terre, qui ne doit pas être trop compacte (l'ajout de sable peut l'alléger). Il peut être planté au printemps ou en automne pour éviter les fortes chaleurs et, les grands froids et il aime les endroits ensoleillés et légèrement ombragés. Si l'arbre est un mâle, peu importe son emplacement (111). En revanche si le but est d'obtenir les ovules pour les déguster, il vaut mieux penser à ne pas le planter trop près de l'habitation si cela est possible, à cause de son odeur nauséabonde.

Le bouturage est le meilleur moyen d'être sûr du sexe du ginkgo et est facilement réalisable. Le moment opportun est entre mai et juillet, lorsque les pousses sont d'une quinzaine de centimètres. Il est possible d'utiliser également des boutures de bois aoûtées de l'année en décembre. Toutes deux sont à mettre sous châssis dans un milieu humidifié en évitant le plein soleil. Si la bouture de pousse ne s'enracinera que deux ans plus tard, celle de bois se fera au bout de quelques mois (110).

Creuser le trou, qui accueillera l'arbre, en amont favorise l'enracinement grâce à une bonne aération préalable de la terre. Il est conseillé de tuteurer et d'arroser en périodes sèches les jeunes arbres durant les dix premières années. Ceux-ci ne nécessitent en revanche pas de taille. Enfin, pas d'inquiétude par rapport à d'éventuelles apparitions de parasites, maladies ou champignons, le ginkgo se défend parfaitement tout seul !

Pour la suite, la patience est de rigueur. En effet notre star sait se faire désirer en ne croissant que très lentement. Il lui faut 10 à 12 ans pour atteindre la taille de 6 mètres et environ 20 ans avant qu'il soit fertile.

b. Récolte de la feuille et de l'ovule

La plupart des ginkgos plantés pour l'ornementation n'ont pas vocation à être utilisés pour la récolte. Mais de plus en plus, la tradition chinoise, notamment reconnue pour sa proximité avec les éléments naturels, fait partie des cultures qui

attirent et confortent les personnes à renouer avec la nature et d'en utiliser ses richesses à des fins culinaire, cosmétique ou thérapeutique.

Les ovules, sont recueillis à l'automne, au sol ou sur l'arbre s'ils sont facilement détachables afin de les déguster comme décrit précédemment. S'ils sont connus des fins gourmets en Orient, en France ces ovules ne sont pas utilisés en cuisine mais commencent à être dégustés juste grillés par des particuliers curieux (112).

La récolte des feuilles quant à elles, se déroule juste avant l'automne alors qu'elles sont encore d'un vert tendre et peuvent servir à faire des cataplasmes pour des soins dermo-cosmétiques.

VI. Utilisation thérapeutique du *Ginkgo biloba* en médecine traditionnelle chinoise

1. Légendes et mythes orientaux autour du *Ginkgo biloba*

La civilisation chinoise est née deux millénaires avant notre ère et avec elle sont apparus des concepts liés aux éléments naturels. L'un d'eux est celui de l'arbre cosmique, défini comme l'axe du monde. Il apparaît sous la forme du Kien-Mou, le Bois Dressé, qui définit cet arbre comme étant le centre de l'univers et son commencement (4). Le robuste et imposant *Ginkgo biloba*, présent à la naissance de cette civilisation, n'a pu qu'inspirer ce concept.

En Europe, on dénombre classiquement quatre éléments ; le feu, la terre, l'air et l'eau mais la civilisation chinoise remplace le métal par l'air et ajoute à ces derniers le bois (figure 42). En effet la cime de l'arbre atteignant les cieux est élevée par le bois lié à la Terre, ce qui fait de lui le messager entre l'homme et les dieux (113). Donc tout bois, toute branche aussi petite et fragile soit elle, fait partie des éléments sacrés de la vie.

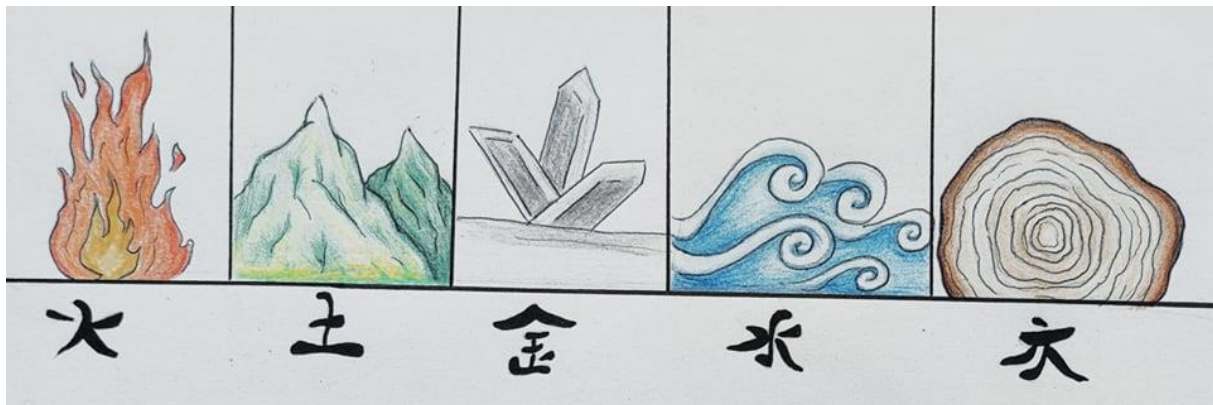


Figure 43: Dessin des cinq éléments ; le feu, la terre, le métal, l'eau et le bois, J. LAHALLE

C'est donc naturellement que l'Homme vit en le ginkgo la sacralisation et la protection, lui offrant une place de choix aux abords des temples bouddhistes ou en leur sein. Une certaine relation de protection mutuelle est née entre le temple et le ginkgo ; symbole de puissance et de robustesse, le ginkgo sert de pare-feu et de pare-vent pour les temples, eux même protecteurs du ginkgo pour l'avoir sacré et par leur imposante structure. Les moines bouddhistes, à qui l'on attribue une incroyable longévité, sont même allés plus loin pour faire corps avec le ginkgo en l'intégrant dans un élixir d'immortalité, dont ils ont le secret. Au fil des années cette réputation n'a fait que s'affirmer face aux catastrophes naturelles et humaines, notamment lors d'Hiroshima (35). Alors que toute vie s'était éteinte, animale et végétale, un être a survécu et a fait renaître l'espoir ; un *Ginkgo biloba* près d'un temple, qui un an après cette guerre atomique, se vit muni de jeunes bourgeons, symbole de renaissance.

Mais ce n'est pas la seule histoire, bien que la plus connue, qui lui a permis de faire ses preuves auprès des Hommes. Il intègre de nombreux concepts et mythes dans la civilisation chinoise.

Il a été évoqué comme arbre des tombes dans la sagesse chinoise, car malgré la chute de ses feuilles, il reverdira à la fois sur Terre et au paradis grâce à la présence de la

vie renaissante qu'il héberge. De plus, dans la symbolique chinoise des plantes, il existe une flore dite de bon augure, dont celle qui évoque la longévité et l'immortalité, et qui comprend bien évidemment le ginkgo.

Dans les travaux de Dirck Bodde, ethnologue américain, est rapporté une ancienne tradition dans un monastère chinois où existe un ginkgo appelé « l'arbre des Empereurs et des Rois ». Il a été baptisé ainsi car sur ce ginkgo naissait un nouveau rameau chaque fois qu'un nouvel Empereur accédait au trône. Une fois de plus, il symbolise la longévité, la puissance et la permanence.

Maurice Louis Tournier, un sinologue français, a lui-même évoqué le ginkgo dans ses travaux en écrivant ceci : « Sa longévité le désignait comme emblème d'éternelle jeunesse en des printemps éternels. On le représentait toujours avec des oiseaux dans ses branches » (figure 43) (4).



Figure 44 : Dessin de l'oiseau et du ginkgo, J. LAHALLE

Il est également symbole de fertilité pour les femmes japonaises. Les chichis du ginkgo sont comparés à des mamelles, d'où son nom chichi qui signifie mamelle en japonais et laisse donc croire qu'ils sont dotés d'un pouvoir galactogène. Il est coutume pour les femmes de faire téter le bout d'un chichi par leur bébé, pour améliorer l'allaitement et renforcer le lien entre la mère et l'enfant (35).

Un autre concept, le plus important et le plus connu dans la civilisation chinoise est celui du Yin Yang (figure 44). La naissance exacte de cette pensée chinoise n'est pas déterminée mais elle est citée dans des textes datant du III^{ème} siècle avant notre ère. L'un des premiers à l'utiliser est un cosmologiste et philosophe chinois, Zou Yan, qui a également participé à la mise en avant des 5 éléments (bois, métal, feu, eau, terre) puis d'autres cosmologistes, astronomes et philosophes s'y sont intéressés. Lors de leurs observations des cieux, ils aperçurent des phénomènes d'alternances mais unis par une seule entité ; le Tao. Ce Tao (ou Dao), point de départ et de retour de tout mouvement de l'univers, est indissociable du principe binaire Yin Yang. Autant opposés que liés, comme le sont la glace et le feu, le rigide et la souplesse, l'ombre et la lumière, la vie et la mort... quand l'un augmente l'autre diminue permettant le maintien du cycle naturel de la vie en perpétuel mouvement. Contrairement à la vision occidentale, la vision chinoise voit les contraires s'appeler pour s'unir et non comme deux polarités adverses luttant pour la victoire de l'une sur l'autre (114).

Yin : Force passive, l'ombre, le froid, la profondeur, l'humidité



Yang : Force active, la lumière, le chaud, la surface, la sécheresse

Figure 45: Dessin du Yin Yang, J. LAHALLE

Arbre dioïque, le ginkgo incarne bien ce concept de la pensée chinoise. En effet, le fait de devoir être planté par deux reflète la vision du taoïsme, où deux pôles contraires, ici mâle et femelle s'unissent pour ne former qu'une seule entité.

Toutes ces croyances, ces mythes et ces principes de la pensée chinoise ont fait du ginkgo un arbre particulier ; un dieu matérialisé en végétal.

2. Médecine traditionnelle chinoise et utilisation du *Ginkgo biloba*

A. Médecine traditionnelle chinoise

Si aujourd'hui la médecine moderne est répandue dans le monde entier avec des pratiques relativement harmonisées, il existe aussi la médecine traditionnelle, toute première médecine, souvent propre à un pays ou à des traditions. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le terme « médecine traditionnelle » désigne plusieurs systèmes de médecine traditionnelle dont la thérapie englobe les thérapies médicamenteuses impliquant l'usage de médicaments à base de plantes, de parties d'animaux et/ou de minéraux et les thérapies non médicamenteuses telles que l'acupuncture, les thérapies manuelles et les thérapies spirituelles. Plusieurs types de médecine traditionnelle sont pratiqués, comme la médecine traditionnelle africaine, indienne mais l'une des plus connues et reconnue est la médecine traditionnelle chinoise. En effet, désormais cette médecine est reconnue et utilisée à travers le monde, notamment en Chine, aux Etats Unis, au Japon, en Europe et en Asie du Sud-Est où des centres de médecine traditionnelle chinoise ont été ouverts. En 2018, on estimait à 50 milliards de dollars la part du marché mondial de la médecine traditionnelle chinoise et en Chine elle représente aujourd'hui 40% du marché pharmaceutique pour un chiffre d'affaires annuel de 21 milliards de dollars en 2012 (115). En France, c'est plus de six millions d'actes de médecine traditionnelle chinoise qui sont effectués chaque année, notamment à la Pitié-Salpêtrière à Paris, qui depuis 2009 s'est ouvert à cette pratique. En revanche, cette médecine n'est pas toujours bien acceptée en raison de son système de réglementation qui n'est pas

toujours conforme par rapport aux normes européennes en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité des herbes médicinales. Seuls les traitements traditionnels chinois à base de plantes homologuées sont autorisés à la vente dans l'Union Européenne, afin d'éviter la commercialisation de produits de mauvaise qualité. De plus, actuellement seuls les praticiens médecins, sage-femmes et dentistes formés à cette médecine sont autorisés à la pratiquer en France (115).

B. Les fondements de la médecine traditionnelle chinoise

Les fondements de cette médecine ancestrale sont plus proches d'une certaine vision philosophique que du pragmatisme scientifique. En effet, ils mêlent philosophie, symbolisme et éléments naturels et incluent certaines notions ; Le corps humain n'est pas perçu comme une multitude de cellules regroupées en différents organes, mais comme un tout composé du corps du cœur et de l'esprit. Tandis qu'en occident, les connaissances ont évolué majoritairement en disséquant les morts, cette médecine qui considère que rien n'est statique, a amélioré son savoir en observant les vivants (4). De plus, elle se concentre bien plus sur l'individu et ses ressentis que sur les connaissances acquises sur un groupe de personnes et à cela s'ajoute l'importance de l'action de facteurs extérieurs sur l'individu. Les flux énergétiques ont également une place primordiale et prennent le nom du Qi (prononcé tchi), force invisible et pourtant palpable, qui permet de donner vie à toutes les créations, les transformations et les mouvements de l'univers. En revanche, lorsque le Qi faiblit, les corps organiques qu'il anime dépérissent et meurent. Il se divise en trois énergies ; l'énergie vitale ancestrale, l'énergie de l'air captée par la respiration et l'énergie de la nourriture absorbée (116).

Cette médecine considérée comme douce, utilise un ensemble de techniques et produits naturels en lien avec l'environnement et le corps afin de libérer les blocages physiques, émotionnels et énergétiques pour rétablir l'équilibre et améliorer la santé.

On dénombre cinq pratiques principales (113) :

- **L'acupuncture**, qui repose sur le concept de flux d'énergie en utilisant des aiguilles comme outil pour faire pression sur des points énergétiques.
- **Le massage Tui Na**, qui utilise plus de 300 manipulations différentes et qui s'appuie sur l'harmonisation du Qi.
- Les exercices énergétiques comme le **Qi Gong**, gymnastique traditionnelle fondée sur des mouvements lents, des exercices respiratoires et de concentration ou le **Tai-chi**, discipline dérivée des arts martiaux fondée sur un ensemble de mouvements circulaires lents et précis exécutés dans un certain ordre.
- **La diététique chinoise**, principalement établie sur les cinq éléments.
- **La pharmacopée chinoise** soit les herbes médicinales, dont fait partie le *Ginkgo biloba*.

En effet, il fait partie intégrante de la médecine traditionnelle chinoise et ceci depuis des millénaires. On le retrouvait déjà inscrit dans un des premiers traités de médecine chinoise, le « Chen Nong Pen Ts'ao », rédigé sous le règne de l'empereur Chen Nong 2700 avant notre ère. Ce traité est en réalité un grand herbier, recensant 365 drogues thérapeutiques dont 240 à base de plantes, réparties en trois groupes distincts (104) :

- Les drogues supérieures : plantes indispensables et non toxiques, à visée fortifiante et antioxydante, dont fait partie le ginkgo.
- Les drogues intermédiaires : dont la toxicité est dépendante de la dose utilisée, comme par exemple l'Ephédra.
- Les drogues inférieures : dont les effets sont toxiques et très spécifiques, comme la jusquiame et l'aconit.

Mais à l'époque, la crise du confucianisme est venue perturber les croyances chinoises apportées par les textes anciens, condamnant alors les « champignons surnaturels » et les « plantes magiques », tandis que dans le même temps, l'engouement des tibétains pour le ginkgo s'accroît. Mais il fallut peu de temps pour que le ginkgo revienne dans le cœur et le corps de la Chine, et il fut rapidement réintégré dans un nouveau recueil (T'ang pent'sao) (4). Le Japon n'a pas tardé non plus à inscrire notre arbre à sa pharmacopée, à la suite d'arrivée de moines tibétains dans le pays. Aujourd'hui encore le ginkgo est largement utilisé dans la médecine traditionnelle chinoise.

Les cinq pratiques principales de la médecine traditionnelle chinoise, reposent sur un ensemble de théories, de principes et de symboliques alliés à la nature et aux énergies, étroitement liés entre eux. Parmi ces différents éléments constitutifs, les principaux sont ceux du Yin Yang, des mouvements « Sheng », « Jiang », « Fu » et « Chen », des Natures et Saveurs, des cinq éléments et des méridiens destinataires « Gui Jing ».

a. Théorie du Yin Yang

La médecine traditionnelle chinoise repose principalement sur la théorie du Yin et du Yang, décrite précédemment. Tout comme les différents éléments de l'univers, le corps humain est soumis à l'équilibre Yin-Yang ; lorsqu'un individu est en bonne santé, le Yin et le Yang sont équilibrés. À l'inverse, un dysfonctionnement chez l'individu témoigne d'un déséquilibre de ces deux entités, où l'une prend le dessus sur l'autre et se traduit par l'apparition de symptômes propres à chacune de ces deux entités (113).

Par exemple, une fièvre, sera signe d'un excès de Yang. Il sera donc nécessaire de trouver un moyen de faire augmenter le Yin, soit abaisser la température grâce à une plante de la pharmacopée, comme l'armoise annuelle (*Artemisia annua*) grâce à son effet diaphorétique (117).

b. Les caractères énergétiques des plantes

Les plantes ont pour but d'éliminer ce qu'on appelle les pervers et leur facteurs déclenchants, afin de rétablir les déséquilibres Yin Yang liés à toute pathologie. Deux principes importants définissent les plantes :

- La forme Xing : elle regroupe plusieurs notions qui permettent d'orienter sur le mode d'administration et le type de plante à utiliser ;
 - o La couleur et la forme qui sont en relation avec le niveau de stimulation sensorielle
 - o Le degré d'hydratation qui stimule la répartition des liquides et la distribution des saveurs
 - o La consistance qui est en lien avec les cinq éléments (31) :
 - Le feu pour une consistance fibreuse
 - La terre pour une consistance charnue
 - Le métal pour une consistance croquante
 - L'eau pour une consistance juteuse
 - Le bois pour une consistance dure
- La quintessence Jing ou principe vital : c'est la qualité énergétique de la plante qui dépend notamment de sa période de récolte et de sa consommation.

De plus, toute prescription de médecine traditionnelle chinoise doit répondre aux huit règles fondamentales qui conditionnent sa qualité :

- Les quatre natures
- Les cinq saveurs
- Les mouvements « Sheng », « Jiang », « Fu » et « Chen »
- Les méridiens destinataires ou point d'impact
- Le caractère toxique ou non

c. Les natures et saveurs d'une plante

Ce sont les premières caractéristiques décrites pour identifier une plante dans la pharmacopée chinoise. Ces propriétés dépendent de la région de production, de la période de récolte, des techniques de cueillette et des modalités de conservation.

On dénombre quatre natures (118) : le froid, la chaleur, la tiédeur et la fraîcheur aussi nommées les quatre Qi, qui correspondent aux températures des quatre saisons. Les plantes se regroupent en deux grands groupes :

- Les plantes chaudes et tièdes, pour soigner les Qi froids et frais, le Yin
- Les plantes froides et fraîches, pour soigner les Qi chauds et tièdes, le Yang

On parle également de la nature neutre, mais elle tend généralement vers l'un des Qi.

Les saveurs sont au nombre de cinq et chacune d'elle a une action spécifique. Les substances de même saveur ont généralement une action similaire donc la détermination de la saveur d'un remède permet d'en déterminer les propriétés. En plus d'être en lien avec les mouvements « Sheng », « Jiang », « Fu » et « Chen », elles sont également en dynamisme inverse avec les cinq éléments naturels et les saisons. Ces saveurs sont (118) :

- **Le piquant et l'âcre** : il disperse, dissipe, humidifie, mobilise et fait circuler. Il est associé au mouvement ascendant et est l'opposé de l'automne et du métal.
- **Le doux et le sucré** : il tonifie, relâche, ralentit, harmonise et régularise le foyer médian (rate, estomac et pancréas). Il est associé au mouvement ascendant et au centre de la terre.
- **L'acide et l'aigre** : il est astringent, ramasse, récolte, collecte, immobilise et est inverse au printemps et au bois.
- **L'amer** : il dessèche, raffermi, consolide et fait écouler. Il est associé au mouvement descendant et est inverse à l'été et au feu.
- **Le salé** : il ramollit, assouplit, humidifie et a une action laxative. Il est associé au mouvement descendant et est inverse à l'hiver et à l'eau.

C'est la nature et la saveur d'une plante qui détermine sa tendance directionnelle, donc le choix de plante pour un symptôme donné.

d. Les mouvements « Sheng », « Jiang », « Fu » et « Chen »

Ces notions proches de celle du Yin Yang, qui oppose le froid et la chaleur, le plein et le vide, sont des tendances directionnelles qui définissent les symptômes et qui permettent d'orienter sur le choix des plantes à utiliser.

Ces mouvements sont au nombre de quatre et sont les suivants (tableau IV) (119) :

Tableau IV : Les mouvements "Sheng", "Jiang", "Fu" et "Chen"

	Sheng	Jiang	Fu	Chen
Signification	Monter, la montée	Descendre, la descente	Flotter	Couler, sombrier, refouler
Mouvement	Ascension de l'énergie	Descente de l'énergie	Extériorisation de l'énergie	Intériorisation de l'énergie
Symptômes	Vomissement, hoquet, toux	Diarrhée, descente d'organe	Fièvre, hyperhidrose	Pénétration d'agents pathogènes
Remèdes	Plante antiémétique, expectorant	Pante Antidiarrhéique	Plante antipyrétique, diaphorétique, antitranspirante	Plante évacuatrice

Ainsi, les plantes ascendantes et émergentes sont chaudes ou tièdes donc appartiennent au Yang tandis que les plantes descendantes et immergentes sont froides ou fraîches donc appartiennent au Yin.

e. Les méridiens destinataires ou points d'impact

La théorie des méridiens destinataires repose sur le fait qu'une plante a une action sur une certaine partie de l'organisme, chacune en lien avec un des différents aspects du psychisme ; par exemple le cœur abrite l'esprit. Les méridiens sont les voies à travers lesquelles circule le flux énergétique « Qi » (116). L'organisme est subdivisé en trois catégories qui sont les organes, les entrailles et les entrailles particulières. Chaque organe et entrailles est associé à un élément, donc à une saveur et à un mouvement (31) :

- **Les cinq organes** : ce sont les viscères pleins, de nature Yin. Ils ont pour rôle de produire, transformer et stocker les substances essentielles comme le sang et les liquides organiques, et servent de support physique aux esprits viscéraux. Ils possèdent en plus chacun un rôle spécifique.
 - Le cœur est associé au feu, à l'amer et au mouvement ascendant
 - Le foie est associé au bois, à l'acide et à l'immobilisation
 - Le rein est associé à l'eau, au salé et au mouvement descendant
 - Le poumon est associé au métal, au piquant et au mouvement ascendant
 - La rate est associée à la terre, au sucré et au mouvement ascendant et centripète
- **Les cinq entrailles** : ce sont les viscères creux, de nature Yang. Ils permettent de recevoir, transformer, excréter les liquides.
 - L'intestin grêle est associé au feu
 - La vésicule biliaire est associée au bois
 - La vessie est associée à l'eau
 - Le gros intestin est associé au métal
 - L'estomac est associé à la terre

Il y a aussi les cinq entrailles particulières : le cerveau, la moelle, l'os, les vaisseaux et l'utérus.

Il existe une autre théorie en lien avec cette dernière ; le tropisme. Proche d'une théorie utilisée depuis l'antiquité, la théorie des signatures, elle repose sur le fait que chaque plante est associée à la fois à une forme, à une couleur, à une saveur et à une odeur. Par exemple, les plantes de couleur verte sont de saveur acide, d'odeur rance, appartiennent au bois et entrent dans le foie. Bien que cette théorie soit utilisée en médecine traditionnelle chinoise, elle reste controversée car diffère souvent d'un document à un autre. Ainsi il n'est pas rare de trouver des tropismes différents pour une même plante. De plus, cette théorie ne s'avère pas toujours vraie ; parfois la couleur n'est pas en accord avec la saveur, l'odeur ou la forme, par exemple les

plantes acides ne sont pas nécessairement vertes et n'agissent pas forcément sur le foie (115).

On peut décrire le *Ginkgo biloba* comme étant de nature neutre, de saveur douce, amère et astringente. Il agirait sur les méridiens du rein et du poumon et posséderait un mouvement ascendant et descendant. Il est de ce fait associé à l'hiver donc à l'eau et à l'automne donc au métal. Possédant plusieurs saveurs donc plusieurs mouvements, il aurait un large champ d'action sur le corps (figure 45).

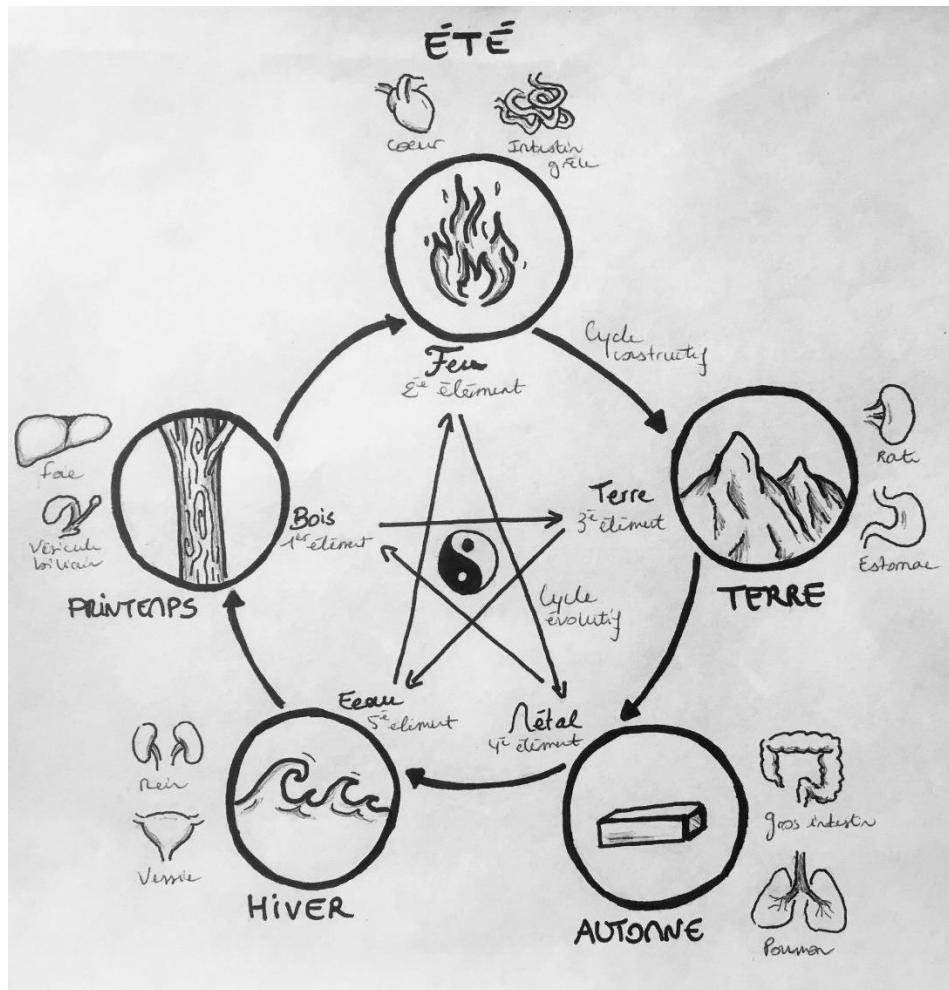


Figure 46: Dessin du cycle des cinq éléments chinois en relation avec les saisons et les organes, J. LAHALLE

C. Utilisations thérapeutiques du *Ginkgo biloba* en médecine traditionnelle chinoise

Le *Ginkgo biloba* est utilisé et vénéré depuis 2500 ans avant notre ère en médecine chinoise, en tant que plante médicinale. Comme vu précédemment, il est cité parmi les dix substances thérapeutiques majeures dans le plus ancien traité de médecine chinoise connu, le *Chen Nong pent's'ao*, recensant 365 substances thérapeutiques dont 240 à base de plantes. C'est par sa taille et par l'originalité de sa feuille qu'il fut remarqué par les Hommes en Chine. Sa feuille en forme de cœur semble irriguée par

ses nervures, ce qui a intrigué l'empereur Chen Nong ; inspiré par la théorie des signatures, il a alors vu en lui un remède permettant de soigner les problèmes hémodynamiques, en tant que stimulant de la circulation sanguine et de l'énergie pulmonaire (4). Malgré cela, la feuille n'a intégré que très tardivement la Pharmacopée chinoise puisque c'est l'ovule qui était majoritairement utilisé. Inscrit à la pharmacopée chinoise actuelle, le ginkgo est encore utilisé en médecine traditionnelle chinoise et possède plusieurs indications. Deux parties de la plante sont donc utilisées pour la préparation de remèdes ; la « graine » et la feuille.

a. Utilisation et propriétés de la « graine » de *Ginkgo biloba*

La « graine » ou l'ovule, souvent confondu avec le fruit à cause de sa chair semblable à une mirabelle et son noyau proche de l'amande, est utilisé depuis des millénaires en Chine.

Elle est de nature neutre, de saveur douce, amère et astringente et ses tropismes (méridiens) sont le rein et le poumon (figure 46).

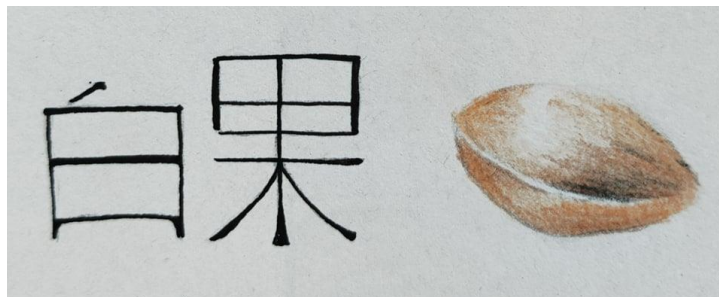


Figure 47 : Dessin de la graine de ginkgo, J. LAHALLE

Elle est consommée grillée ou cuite à l'eau afin d'éliminer la neurotoxine présente et de conserver les molécules d'intérêt thérapeutique. Elle possède plusieurs indications telles que (12) :

- Les troubles respiratoires : toux aiguë, chronique et mucosité, asthme
- Diminution des leucorrhées (120)
- Sédatif, vermifuge et dépuratif
- Troubles associés au processus de vieillissement, grâce à ses propriétés antioxydantes
- Parfois utilisée pour son action diurétique
- Peut être utilisée pour déclencher un accouchement (121)
- Serait tuberculostatique

b. Utilisation et propriétés de la feuille de *Ginkgo biloba*

Bien que ce soit la « graine » la partie la plus utilisée en médecine chinoise (122), la feuille du ginkgo l'est également. Elle est de nature neutre, de saveur douce, amère et astringente et son tropisme est le poumon (figure 47).



Figure 48: Dessin de feuille de ginkgo, J. LAHALLE

Elle est principalement utilisée en infusion pour préserver le poumon et pour stimuler la circulation sanguine. Ses vertus permettent principalement de lutter contre la toux, l'asthme mais également contre les troubles urinaires. Elle est aussi utilisée en emplâtre contre les engelures et autres troubles circulatoires. Encore aujourd'hui, l'infusion et l'emplâtre (123) sont utilisés pour ces troubles mais également pour d'autres tels que :

- **Maladies cardiovasculaires et affections des vaisseaux sanguins cérébraux :** angine, arythmie, ischémie cérébrale, infarctus, claudication, dysfonctionnement veineux, etc...
- **Maladies neurologiques :** sénilité, démence, trouble de la mémoire, aphasie, maladie de Parkinson, vertiges, anxiété, dépression, etc...
- **Maladies ORL :** acouphène, rétinopathie, dégénérescence maculaire, neuropathie optique, sclérose artérielle rétinienne.
- **Maladies respiratoires :** bronchite chronique, tuberculose, bronchopneumonie, maladie asthmatique.
- **Maladies des voies urinaires :** lithiase urinaire, mictions fréquentes.
- **Autres applications :** rejet de greffe, antifongique, brûlure par un liquide chaud, allergies, hépatite b chronique, pancréatite aiguë, leucorrhée.

Utilisation de l'infusion : infuser dix grammes de feuilles séchées par tasse d'eau bouillante pendant dix minutes. La recommandation est d'une à trois tasses par jour à raison de dix grammes de feuilles séchées par tasse (124).

La feuille serait également utilisée pour aider au déclenchement de l'accouchement et à l'élimination des vers intestinaux (120).

c. Utilisation et propriétés de l'écorce de *Ginkgo biloba*

Plus rarement, l'écorce est utilisée pour sa propriété « tannante », qui s'explique par l'astringence des tannins. Ils permettent d'imperméabiliser les couches externes de la peau et des muqueuses protégeant ainsi les couches internes et possèdent un effet vasoconstricteur sur les petits vaisseaux superficiels. Ces deux effets combinés des tannins permettent la régénération des tissus en cas de blessures superficielles, de brûlures, d'ampoules et soulagent les pieds fragiles (31). L'écorce est utilisée sous forme de bain après décoction dans l'eau bouillante pendant dix minutes.

En médecine indienne, le *Ginkgo biloba* est l'un des principaux composants du « Soma », élixir naturel offrant l'immortalité. Il a alors pris le surnom de « fontaine de jouvence », surnom inspiré par sa résistance exceptionnelle (125).

VII. Utilisations thérapeutiques du *Ginkgo biloba* en Occident

Le *Ginkgo biloba* est devenu au fil du temps un incontournable en médecine traditionnelle chinoise et a également convaincu en médecine occidentale. Il est vendu et utilisé en France depuis près de quarante ans comme produit de santé. Il a été soumis à de nombreuses études scientifiques, qui ont mis en avant son efficacité et son utilité dans bon nombre de pathologies. Il est principalement utilisé en usage interne pour lutter contre les pathologies vasculaires, les troubles neurologiques et pour les pathologies inflammatoires mais il a également d'autres champs d'application comme les troubles de la reproduction ou le système neurosensoriel. Il est aussi utilisé en usage externe pour certaines maladies de la peau et en soin réparateur.

1. Données pharmacocinétiques et pharmacodynamique

L'EGb 761 (*Ginkgo Biloba* Extract) est l'extrait standardisé de feuilles de *Ginkgo biloba*. Il est l'élément principal de la composition des spécialités à base de *Ginkgo biloba*.

A. Administration

Après administration de l'extrait d'EGb 761, la biodisponibilité dans le corps humain est de :

- 98 - 100 % pour le ginkgolide A
- 79 - 93 % pour le ginkgolide B
- 70 % pour le bilobalide
- Celle du ginkgolide C est très faible

En général, le pic de concentration plasmatique est atteint au bout de deux heures. Respectivement, après une administration per os de 120mg d'EGb en solution, les concentrations plasmatiques sont de 25-33ng/ml pour le ginkgolide A, de 9-17ng/ml pour le ginkgolide B et de 19-35ng/ml pour le bilobalide.

Une différence est notable lors d'une administration per os d'un comprimé composé d'extrait EGb. Le pic de concentration plasmatique du ginkgolide A est de 16-22ng/ml, celui du ginkgolide B est de 8-10ng/ml et de 27-54ng/ml pour le bilobalide (60).

B. Distribution

Après administration d'EGb radiomarqué chez des rats, le volume de distribution dans les tissus glandulaires, neuronaux et dans les yeux est de (60) :

- 40-60 litres pour le ginkgolide A
- 60-100 litres pour le ginkgolide B
- 170 litres pour le bilobalide

C. Métabolisme

Différentes demi-vies ont été relevées après administration chez l'être humain durant des études soit :

- Demi-vie des métabolites des flavonoïdes : 2 à 4 heures
- Demi-vie des ginkgolides A et B : 4 à 6 heures
- Demi-vie du bilobalide : 3 heures

Des études sur l'absorption et le métabolisme de l'extrait EGb, administré par voie orale chez l'humain, montrent que les flavonoïdes sont absorbés sous forme de métabolites après leur transformation par la flore intestinale (60).

D. Elimination

70% du ginkgolide A, 50% du ginkgolide B et 30% du bilobalide sont excrétés de façon inchangée dans les urines humaines. On retrouve certains métabolites également :

- Acide conjugué 4-hydroxybenzoïque
- Acide 4-hydroxyhippurique
- Acide 3-méthoxy-4-hydroxyhippurique
- Acide 3,4 dihydroxybenzoïque
- Acide hippurique
- Acide 3-methoxy-4-hydroxybenzoïque

Ces derniers représentent moins de 30% de la dose d'EGb administrée et sont indétectables dans le sang (60).

2. Utilisation interne

A. Pathologies vasculaires

Les pathologies cardiovasculaires représentent plus d'un million de patients hospitalisés en 2016, elles sont la première cause de mortalité chez la femme et la deuxième chez l'homme en France (126). Ces pathologies sont dues à divers troubles veineux ou artériels qui peuvent être d'origine ischémique, thrombotique ou autres, pouvant atteindre le cœur. Les troubles vasculaires engendrent plusieurs pathologies dont l'insuffisance veineuse, l'athérosclérose, l'Artériopathie Oblitérante du Membre

Inferieur (AOMI), l'insuffisance cardiaque... Hormis le sexe, l'âge et l'hérédité, ces pathologies ont en commun certains facteurs de risques le plus souvent modifiable :

- L'hypertension artérielle
- L'hypercholestérolémie
- L'obésité et la mauvaise alimentation
- La sédentarité
- Le tabagisme
- La pollution

De nombreuses campagnes de prévention existent et sont diffusées en France afin de sensibiliser la population à ces pathologies et ces facteurs de risques (figure 48) :



Figure 49 : Affiche de campagnes de prévention (127), (128) et (129)

Le ginkgo a rapidement intéressé les hommes de la santé pour son effet bénéfique dans de nombreuses pathologies vasculaires. Cet effet bénéfique est attribué plus particulièrement aux flavonoïdes, qui ont plusieurs cibles (130) :

- Au niveau veineux : les flavonoïdes renforcent le tonus veineux par veinocontraction.
- Au niveau artériel : Ils possèdent une activité vasorégulatrice et assurent ainsi une pression de perfusion tissulaire efficace, empêchant tout déficit d'apport nutritionnel, grâce à leur effet vasodilatateur.
- Au niveau capillaire : Ils diminuent l'hyperperméabilité et augmentent la résistance pariétale.
- Au niveau lymphatique : les flavonoïdes facilitent le drainage.
- Au niveau enzymatique (37) : Ils agissent notamment sur trois enzymes impliquées dans les pathologies vasculaires. Ils inhibent d'une part l'élastase et la hyaluronidase, ce qui permet la conservation intégrale de la substance fondamentale de la gaine vasculaire. D'autre part, ils inhibent la catéchol-O-méthyltransférase, augmentant la quantité de catécholamines disponibles ce qui provoque l'élévation de la résistance vasculaire.

Les fonctions anti-ischémique et antioxydante du *Ginkgo biloba* participent en synergie au bon rétablissement des fonctions vasculaires.

a. Athérosclérose

La quasi-totalité des adultes sont touchés par l'athérosclérose, qui est une atteinte lente mais fréquente qui se développe avec l'âge, particulièrement chez les personnes exposées aux facteurs de risque cardiovasculaire (diabète, hypertension artérielle, hypercholestérolémie...) et qui ont certains comportements liés à l'hygiène de vie (alimentation, tabagisme, sédentarité...) (131).

Les plaques d'athéromes, responsables de l'athérosclérose, peuvent atteindre toutes les artères de moyens et gros calibres de l'organisme. Son installation se fait en deux temps : la genèse de la plaque et l'évolution de la plaque stable.

- Genèse de la plaque : Une accumulation de lipoprotéines de basse densité (LDL-cholestérol) oxydées se fait sur l'intima des parois internes des artères. Cela favorise l'adhésion et la pénétration des monocytes dans l'endothélium. Les monocytes transformés en macrophages ont une action délétère sur les différents stades de l'athérosclérose, notamment en engendrant une réaction inflammatoire chronique locale et la production de cytokines pro-inflammatoires qui entraînent croissance et fragilisation de la plaque. Cela aboutit à la formation de la plaque mature, constituée d'un cœur lipidique athéromateux isolé de la lumière artérielle par une chape fibreuse stable, formée de cellules musculaires lisses, de collagène et d'une matrice extra cellulaire.
- Evolution de la plaque stable : progressivement la plaque d'athérome entraîne la formation d'une sténose artérielle aboutissant à une ischémie myocardique silencieuse puis douloureuse. Puis l'endothélium dysfonctionne engendrant des spasmes et une carence en NO, qui peut avoir des manifestations cliniques comme l'angor. Le risque évolutif principal est la rupture de la plaque due à des causes intrinsèques (vulnérabilité de la plaque) et secondairement à des risques extrinsèques (poussée d'hypertension, stress, fatigue...). Cette dernière peut évoluer vers la thrombose artérielle, phénomène inconstant mais fréquent. La thrombose a de graves conséquences ; en effet, elle est responsable des syndromes coronariens aigus tels que l'infarctus du myocarde ou l'angine de poitrine instable. Dans certains cas heureux, le thrombus disparaît progressivement grâce à la thrombolyse physiologique (132).

D'après une étude sur les lapins ayant eu un régime alimentaire à forte teneur en gras, l'EGB 761 diminue significativement les taux de triglycérides, de LDL-

cholestérol et de cholestérol total. De plus, il inhibe l'expression de la connexine 43, protéine de jonction communicante impliquée dans la formation de la plaque d'athérome. Enfin, une autre étude a montré que l'EGb inhibe la production des cytokines inflammatoires qui augmentent et fragilisent cette plaque (133).

b. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

L'Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs (AOMI) est une pathologie des artères des membres inférieurs liée à une plaque d'athérome qui les obstrue. On estime que plus d'un million de personnes sont touchées par cette pathologie en France, avec deux tiers de cette population qui est asymptomatique (134).

Si cette maladie est longtemps asymptomatique, elle se traduit par des symptômes lorsque l'apport en sang est insuffisant. Selon la classification de Leriche et Fontaine, on dénombre quatre stades dans l'AOMI (135) :

- Stade 1 : c'est l'artérite asymptomatique. Il n'y a ni signes cliniques ni douleurs.
- Stade 2 : C'est le début de la phase symptomatique avec des douleurs lors de la marche : la claudication. Lors de la marche, les muscles des membres inférieurs doivent recevoir davantage d'oxygène et de glucose, donc l'apport artériel doit augmenter. Si une ou plusieurs artères sont sténosées ou thrombosées, les muscles deviennent douloureux, des crampes apparaissent, obligeant l'arrêt et ces dernières disparaissent quelques minutes après l'arrêt. Ces crampes sont dues à la cellule musculaire qui réagit en puisant dans ses réserves en phosphates et en dirigeant son métabolisme vers la glycolyse-anaérobie, se traduisant par une production d'acide lactique. Ce stade peut être divisé en deux sous stades caractérisés par le périmètre de marche (PM) ; si le périmètre est supérieur à 200 mètres c'est un stade 2 faible et s'il est inférieur à 200 mètres c'est un stade 2 sévère, qui nécessitera des examens complémentaires.
- Stade 3 : Si le déficit d'apport sanguin dans le membre s'aggrave, la douleur apparaît même au repos, notamment dans la nuit avec des douleurs dans les orteils. Quand les membres inférieurs sont allongés, le sang arrive moins facilement aux pieds, obligeant le malade à se lever la nuit ou dormir avec les jambes surélevées. Ce stade peut déjà traduire une ischémie critique donc un artériopathie sévère.

- Stade 4 : C'est le dernier stade de l'AOMI. L'afflux sanguin est si abaissé que les extrémités des membres inférieurs, donc les plus éloignées de la pompe cardiaque, commencent à présenter des mortifications des tissus ; c'est la nécrose ou gangrène. Il peut y apparaître un ulcère qui est une plaie circulaire et douloureuse sur la jambe, plus ou moins noire, évoluant vers la chronicité et l'infection. L'ulcère et la gangrène sont le signe d'ischémie critique, qui à terme peuvent nécessiter une amputation.

De nombreuses études ont été réalisées sur la prise de *Ginkgo biloba* pendant plusieurs semaines, par des patients atteints de claudication intermittente, symptôme qui caractérise le stade 2 de l'AOMI. Certaines études ont mis en évidence ses effets bénéfiques par rapport à un placebo, d'autres par rapport à des mesures hygiéno-diététiques sans traitement médicamenteux. Dans les deux cas, ces études ont montré que le ginkgo permet d'augmenter le périmètre de marche de 50% et de diminuer la douleur associée. En effet, par maintien du débit du flux sanguin, il augmente la captation de l'oxygène et du glucose par les cellules musculaires, réduisant le risque d'acidose lactique donc de crampes douloureuses limitant la marche. En revanche, il reste moins efficace que les vasodilatateurs classiquement utilisés (inhibiteurs calciques ou prostaglandines) selon d'autres études (136).

c. Insuffisance veineuse

L'insuffisance veineuse chronique est due à une altération du retour veineux, entraînant souvent une gêne douloureuse au niveau du membre inférieur qui peut s'accompagner d'œdèmes et d'anomalies cutanées. Cette insuffisance résulte d'un dysfonctionnement des valvules des parois veineuses qui empêche le reflux, de l'élasticité et de la tonicité des veines (figure 49).

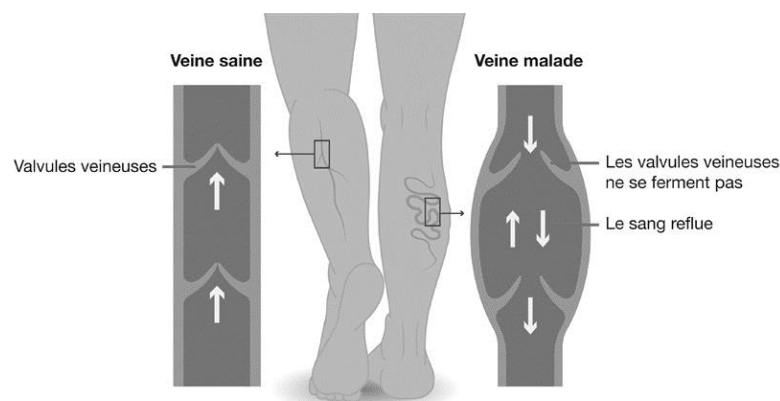


Figure 50 : Insuffisance veineuse (137)

En l'absence de traitement, la stase veineuse peut entraîner sur le long terme des complications comme la thrombose veineuse profonde (phlébite) ou l'embolie pulmonaire. La thrombose veineuse profonde est caractérisée par la formation et le

développement d'un thrombus ou caillot sanguin, dans une veine des membres inférieurs. Il est possible que ce caillot se détache de la paroi veineuse, remonte au cœur *via* la circulation sanguine jusqu'à atteindre une artère pulmonaire et causer son obstruction : c'est l'embolie pulmonaire (138).

La thrombose est une pathologie fréquente avec 300 000 cas diagnostiqués chaque année et est responsable de près de 20 000 décès annuels en France (139).

Il existe plusieurs facteurs de risque tels que l'excès de poids, la sédentarité, l'hérédité, le tabagisme, la grossesse, mais aussi certains métiers ou situations nécessitant la station debout ou assise de façon prolongée. Plusieurs symptômes sont associés à une insuffisance veineuse :

- La sensation de jambes lourdes, particulièrement en fin de journée
- Les fourmillements récurrents ou un besoin irrépressible de bouger les jambes
- Les crampes musculaires nocturnes
- Les œdèmes ; les mollets, les chevilles et/ou les pieds gonflent
- Les varicosités ou varices sur les jambes
- L'eczéma au niveau des varices qui entraîne des démangeaisons
- Les ulcères variqueux ou plaies chroniques
- Les hémorroïdes

L'EGb qui est vasculoprotecteur, redonne du tonus au vaisseau et entraîne une veinocontraction, ce qui permet un meilleur drainage sanguin. Grâce à cette action au niveau veineux, le *Ginkgo biloba* est utilisé pour diminuer la sensation de jambes lourdes, l'apparition de varices et d'hémorroïdes (140).

d. Syndrome de Raynaud

Le syndrome de Raynaud est une pathologie artérielle périphérique fonctionnelle, où les artérioles des doigts se rétrécissent de façon anormale en réponse au froid, mais aussi aux émotions et à l'humidité. Ce syndrome peut se limiter à un doigt voir à une phalange mais il peut aussi atteindre le nez, les oreilles ou les orteils. Le syndrome peut être décrite en trois phases (141) :

- La phase ischémique : c'est la phase la plus importante pour le diagnostic positif. Elle dure quelques minutes, les doigts deviennent blancs et froids.
- La phase asphyxique : les doigts deviennent bleus et sensibles.
- La phase de récupération : les doigts se tuméfient, sont rouges et sont douloureux.

Le syndrome de Raynaud est également subdivisé en deux catégories :

- La maladie de Raynaud dans laquelle aucune cause n'est apparente : syndrome primaire.

- Le phénomène de Raynaud avec une étiologie identifiée comme la polyarthrite rhumatoïde, l'hypothyroïdie, l'athérosclérose... : syndrome secondaire.

Le syndrome primaire est plus fréquent que le syndrome secondaire et de façon générale touche plus les femmes que les hommes.

Grâce à son action vasodilatatrice sur les artères et à sa capacité à réduire la fragilité capillaire entre autres, le ginkgo est un très bon allié pour réduire les symptômes du syndrome de Raynaud. Selon certaines études, le ginkgo diminuerait le nombre de crises par jour par rapport à un placebo mais aurait très peu d'effet sur le nombre de crises hebdomadaires (142, 143).

e. Dysfonction érectile

En France, environ un couple sur huit a recours à une consultation pour des difficultés à concevoir un enfant (144). Plusieurs causes sont responsables de l'infertilité masculine ; le nombre et la qualité des spermatozoïdes diminuent, la diminution de la libido et des troubles de la fonction érectile. L'aspect psychologique peut également avoir un rôle important lors de dysfonctionnement érectile.

La torsion testiculaire est un phénomène ischémique qui peut toucher la qualité morphologique des spermatozoïdes. Selon une étude récente, l'EGB aurait un effet protecteur contre les dommages tissulaires lors de torsion testiculaire donc permettrait d'améliorer la morphologie des spermatozoïdes. De plus, il régulerait la spermatogenèse et l'activité des cellules de Leydig (145).

Le ginkgo qui possède une action anti-ischémique et qui améliore l'afflux sanguin, serait intéressant dans les troubles de la fonction érectile (78). Il permettrait également de réduire les troubles de la libido chez certains patients ; cela peut être attribué à l'effet antistress/antidépresseur du ginkgo (146, 147). Cependant, la recherche reste faible sur ce sujet.

B. Pathologies inflammatoires

Le phénomène inflammatoire est un processus mettant en jeu le système immunitaire afin de répondre à une agression de l'organisme. Il peut être plus ou moins grave et est impliqué dans de nombreuses pathologies qu'elles soient neurologiques, respiratoires, osseuses, immunitaires, cardiaques...

a. Migraine

La migraine est un problème qui peut réellement handicaper la vie quotidienne. Elle touche toutes les populations mais plus particulièrement les femmes, avec 20% de femmes affectées contre 10% des hommes. Il existe plusieurs facteurs déclenchants

tels que le mode de vie, les habitudes alimentaires, les facteurs psychologiques, hormonaux, sensoriels, climatiques et génétiques (148). La crise migraineuse est un phénomène neurovasculaire, qui commence par la dilatation des artères liées à une réaction inflammatoire. Puis le nerf trijumeau transmet l'information de la douleur au cerveau et on observe une diminution de la sérotonine, neurotransmetteur antidouleur. La douleur associée à la migraine commence d'un seul côté de la tête et peut toucher front et nuque. Lorsque c'est une migraine avec aura, elle est souvent précédée de troubles ophtalmologiques. On distingue quatre stades dans une crise migraineuse (figure 50) (149) :

- Le prodrome (quelques heures à quelques jours) : Le patient souffre d'irritabilité, de dépression, de fringales, de bâillements, de nausées...
- L'aura (5 à 60 min) : Elle se manifeste par des troubles visuels avec perte temporaire de la vue et des engourdissements/fourmillements d'une partie du corps.
- La crise de migraine (4 à 72 h) : Elle se traduit par des douleurs aiguës, des sensations de brûlure, des nausées et vomissements, de l'anxiété, de l'insomnie.
- Le postdrome (24 à 48 h) : Le patient présente une incapacité à se concentrer, un trouble de compréhension, de la fatigue, une humeur dépressive ou euphorique.

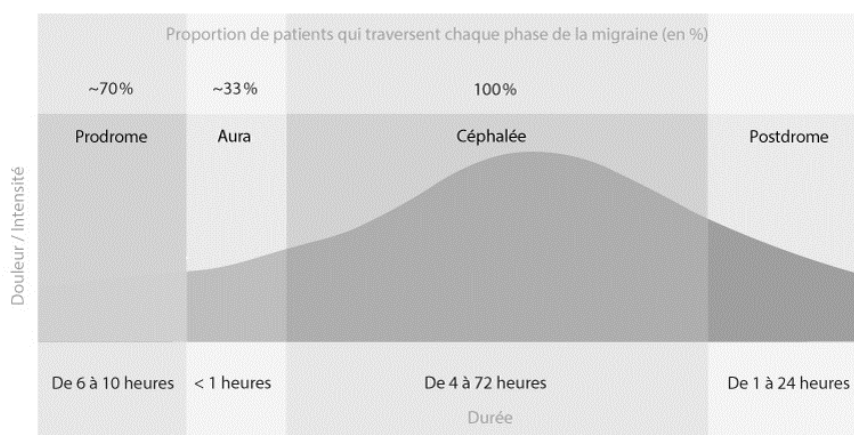


Figure 51 : Stade de la migraine (150)

Selon une étude, un extrait contenant du ginkgolide B réduit la fréquence et la durée des crises de migraine chez l'adulte. Cela peut être dû à son activité anti-PAF impliqué dans le phénomène inflammatoire déclenchant les douleurs migraineuses et à sa capacité à augmenter la libération de sérotonine (151, 152).

b. Asthme

L'asthme est une maladie respiratoire qui atteint entre 2,5 et 3 millions de personnes en France et est responsable de plus de deux milles décès par an. Plusieurs facteurs peuvent engendrer cette pathologie ; le plus souvent le facteur héréditaire est en

cause mais aussi les facteurs environnementaux, les allergènes, les facteurs physiques, les facteurs psychologiques, les virus, les infections...

On peut distinguer trois phases dans l'installation de l'asthme chronique (153) :

- La phase initiale : caractérisée par une bronchoconstriction, elle débute immédiatement après la rencontre avec le facteur déclenchant.
- La phase tardive : elle survient 6 à 12 heures après la première phase et la réaction inflammatoire devient importante.
- Le passage à la chronicité : Il se fait lorsque les crises se répètent. L'inflammation et l'hyperactivité bronchique s'installent, entraînant la détérioration des fonctions respiratoires hors crises d'asthme. A terme, ces phénomènes peuvent mener à l'installation d'une fibrose bronchique.

En raison de ses vertus anti-inflammatoires, le *Ginkgo biloba* pourrait être utilisé pour améliorer l'asthme, à l'exemple de son utilisation en médecine traditionnelle chinoise. En effet les ginkgolides notamment le ginkgolide B, est un puissant antagoniste des récepteurs du PAF, qui sont impliqués dans l'asthme. Cela antagonise la bronchoconstriction initiale induite par le PAF et réduit l'hypersensibilité des voies aériennes par action anti-inflammatoire (154, 152). De plus, l'un des composés terpéniques piège les anions superoxydes connus pour détériorer les tissus des voies respiratoires chez les asthmatiques. Des études ont déjà été faites mettant en avant les bénéfices du ginkgo pour améliorer l'asthme, mais elles restent peu nombreuses donc nécessitent davantage de résultats pour affirmer ces propriétés antiasthmiques (78).

c. Maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI)

Les MICI se caractérisent par une inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif, liée à une hyperactivité du système immunitaire digestif. Elles sont le plus souvent diagnostiquées chez des sujets jeunes mais peuvent survenir à tout âge et les pays industrialisés sont les plus touchés. En France en 2015, on recensait plus de 200 000 personnes prises en charge pour MICI avec une légère majorité de femmes (155, 156).

Les principaux symptômes sont des douleurs abdominales, des diarrhées parfois glaireuses ou sanglantes, des besoins impérieux ou de faux besoins qui surviennent lors de poussées inflammatoires. Ces crises peuvent être sévères selon les cas et conduire à l'hospitalisation. De plus, les MICI sont un facteur de risque de cancer colorectal. Les principaux facteurs de risques suspectés dans ces pathologies sont le terrain génétique, l'alimentation et l'environnement.

Selon certaines études, l'EGB permettrait de réduire l'inflammation intestinale par diminution des marqueurs inflammatoires tels que les TNF-alpha, l'iNOS et le Cox-2, mais aussi de l'un des marqueurs du stress inflammatoire, le p53. Il aurait également une action sur les lymphocytes CD4+ et réduirait les cytokines impliquées dans le

phénomène inflammatoire (78). D'après une autre étude, le ginkgo diminuerait l'activité de la myéloperoxydase, impliquée dans l'atteinte lésionnelle des muqueuses du colon et de l'inflammation intestinale. Ces propriétés font de lui un candidat intéressant pour un traitement alternatif dans les MICI (157).

C. Cancérologie

En France, le cancer est la première cause de décès chez l'homme avec le cancer de la prostate et la deuxième chez la femme avec le cancer du sein (158). Plusieurs facteurs de risques sont en cause dans l'instauration du cancer, notamment l'hérédité mais aussi le mode de vie, les infections, l'environnement...

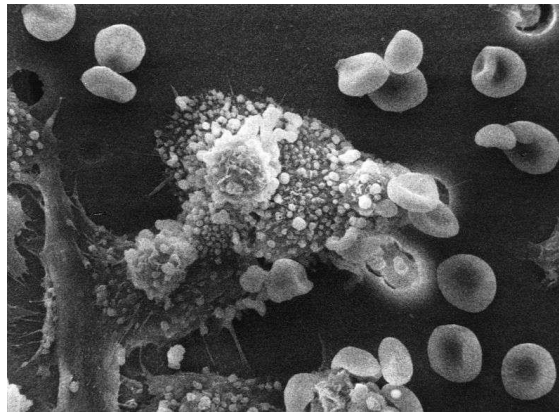


Figure 52 : Cellule cancéreuse vue au microscope électronique, attaquée par des macrophages (159)

Le cancer se caractérise par la multiplication et la propagation anarchiques de cellules anormales, et qui peut progressivement conduire au décès, si les cellules cancéreuses ne sont pas éliminées (figure 51). Il y a trois grandes étapes dans le mécanisme tumoral (160) :

- L'initiation : se produit une lésion majeure au niveau de l'ADN d'une cellule, qui de ce fait se transforme.
- La promotion : la cellule transformée se développe et prolifère en formant un groupe de cellules transformées identiques.
- La progression : la cellule acquiert les caractéristiques d'une cellule cancéreuse et se multiplie de façon anarchique en perdant son caractère différencié. L'évolution d'abord locale, peut s'étendre *via* le sang et par la circulation sanguine et lymphatique au reste du corps avec formation de métastases.

Grâce à ses multiples effets bénéfiques notamment antioxydant, le ginkgo fait partie des plantes qui peuvent être utilisées comme adjuvant avant ou après le traitement par radiothérapie et/ou chimiothérapie pour en atténuer les effets secondaires. Mais depuis peu, il est étudié afin d'observer son éventuel effet antitumoral.

Selon une étude, le ginkgo pourrait être un médicament prometteur grâce à une hypothétique activité anti-cancéreuse. Il est intéressant de préciser que cette étude a

été réalisée sur des composés de ginkgo extraits de fleurs mâles. Plusieurs de ces composés, que l'on retrouve également dans les feuilles, auraient une activité antiproliférative dose et temps dépendants sur différentes lignées cellulaires cancéreuses :

- L'isoginkgétine et la bilobétine (biflavonoides) : ils induisent l'apoptose des cellules Hela. De plus, ils activent la protéine pro-apoptotique Bax et l'exécuteur caspase-3. Enfin, ils permettent l'arrêt des phases G2/M du cycle cellulaire.
- La bilobétine : elle inhibe la protéine anti apoptotique Bcl-2.
- L'isoginkgétine : il inhibe l'épissage de l'ARNm et peut inhiber l'invasion tumorale de cellules de fibrosarcome. De plus, elle permet l'arrêt de la phase G1, S et G2 du cycle cellulaire dans les cellules cancéreuses du colon et les cellules cancéreuses de l'ovaire (161, 157).

De plus, il est prouvé que l'oxydation cellulaire et l'inflammation sont deux mécanismes impliqués dans l'apparition de tumeurs (162). Le ginkgo ayant également une activité antiinflammatoire et antioxydante, son utilisation dans la prévention des cancers pourrait présenter de l'intérêt.

D. Virologie

Les infections virales sont un vrai problème de santé publique et sont la cause de nombreuses pathologies épidémiques dans le monde. Les virus, particules infectieuses microscopiques, ne peuvent se reproduire qu'au sein de cellules vivantes. Ne possédant pas de système producteur d'énergie, ils détournent la machinerie cellulaire à leur avantage pour se répliquer et assurer leur pérennité. Les médicaments antiviraux ont un rôle important dans la lutte contre les pathogènes viraux lorsqu'il n'existe pas de vaccin protecteur contre ces derniers (163). Néanmoins, il est important de rappeler qu'il est nécessaire de trouver de nouveaux antiviraux pour faire face à l'augmentation des souches virales résistantes. Plusieurs données mettent en avant le rôle antiviral du *Ginkgo biloba*, notamment pour le HHV-1 et le HHV-2.

Le HHV-1 et le HHV-2 (Human Herpes Virus), font partie des infections les plus courantes dans le monde, produisant une infection à vie. Après l'infection primaire de la peau ou de la muqueuse endommagée, les virus s'installent dans le ganglion de Gasser pour l'HHV-1, dans les ganglions lombo-sacrés pour l'HHV-2 et deviennent latents. Plusieurs facteurs comme le stress, les rayons ultra-violets ou une déficience immunitaire peuvent par la suite réactiver le virus causant douleur et infections cutanées (164).

D'après une étude, l'activité antivirale du ginkgo permettrait d'affecter les virus avant adsorption à la surface des cellules à des concentrations non cytotoxiques. De plus il permettrait l'inactivation directe des virions. Ce serait donc un mécanisme de piègeage viral qui entrave l'infection initiale empêchant sa propagation. D'autres

mécanismes possibles seraient l'interférence avec l'enveloppe, la modification des structures protéiques et/ou la structure génomique du virus engendrant l'inactivation de ce dernier. Cette activité serait due majoritairement à l'isorhamnétine, un des flavonoides présent dans l'EGB 761, mais serait potentialisée par les autres composés présents. En effet, l'isorhamnétine isolée avait moins d'efficacité que l'EGB 761 sur ces virus et aurait une toxicité plus élevée. L'EGB pourrait donc être utilisé en plurithérapie pour l'HHV-1 et l'HHV-2, particulièrement pour les atteintes cutanées, mais nécessite des études plus approfondies et plus nombreuses (165).

Selon d'autres sources, l'EGB aurait également un effet antiviral contre les virus grippaux A (H1N1 et H3N2) et B. Il serait dû à l'isorhamnétine qui agirait par inhibition directe de l'hémagglutinine (HA) ainsi qu'à la neuraminidase (NA) et inhiberait l'expression des gènes HA et NA viraux (166).

L'acide ginkgolique a également fait l'objet d'études sur plusieurs types de cellules (du rein, d'astrocytes). Il aurait un effet inhibiteur viral dose dépendant contre le cytomégalovirus (HCMV) et le virus Zika (ZIKV), sur toutes ces cellules sans cytotoxicité. De plus, il aurait des mécanismes secondaires d'inhibition de l'ADN viral et de la synthèse de protéines, ciblant à la fois les virus enveloppés et les non enveloppés (167).

À terme, l'EGB pourrait être envisagé et associé au traitement par des antiviraux standard pour inhiber la réplication virale, notamment chez les patients immunodéprimés, si d'autres études sont réalisées et confirment son efficacité.

E. Troubles neurologiques, psychiques et émotionnels

Les troubles neurologiques sont des pathologies du système nerveux central ou périphérique, avec des atteintes du cerveau, de la moelle épinière, des nerfs crâniens ou périphériques, des racines nerveuses, du système nerveux végétatif, de la jonction neuro-musculaire et ou des muscles. Pouvant toucher toutes les zones de l'organisme, ces pathologies peuvent engendrer toutes forme de douleurs, différents symptômes comme des troubles audio-visuels, des troubles musculaires, des troubles de la mémoire et autres (168).

Les troubles de l'humeur (dépression, anxiété, stress...) sont très fréquents et peuvent avoir une multitude de causes, comme un traumatisme psychologique, un changement de rythme de vie, une pathologie. Ils peuvent se manifester à tout âge et sous différents symptômes tels que la fatigue, l'irritabilité, des troubles de l'appétit, du sommeil, voire pensées suicidaires (169).

Les anxiolytiques et les antidépresseurs font partie des traitements médicamenteux visant ces différents troubles neurologiques et émotionnels mais ils présentent des effets indésirables. C'est pourquoi le recours à la phytothérapie, et notamment au *Ginkgo biloba*, est intéressant car il génère moins d'effets secondaires (figure 52).

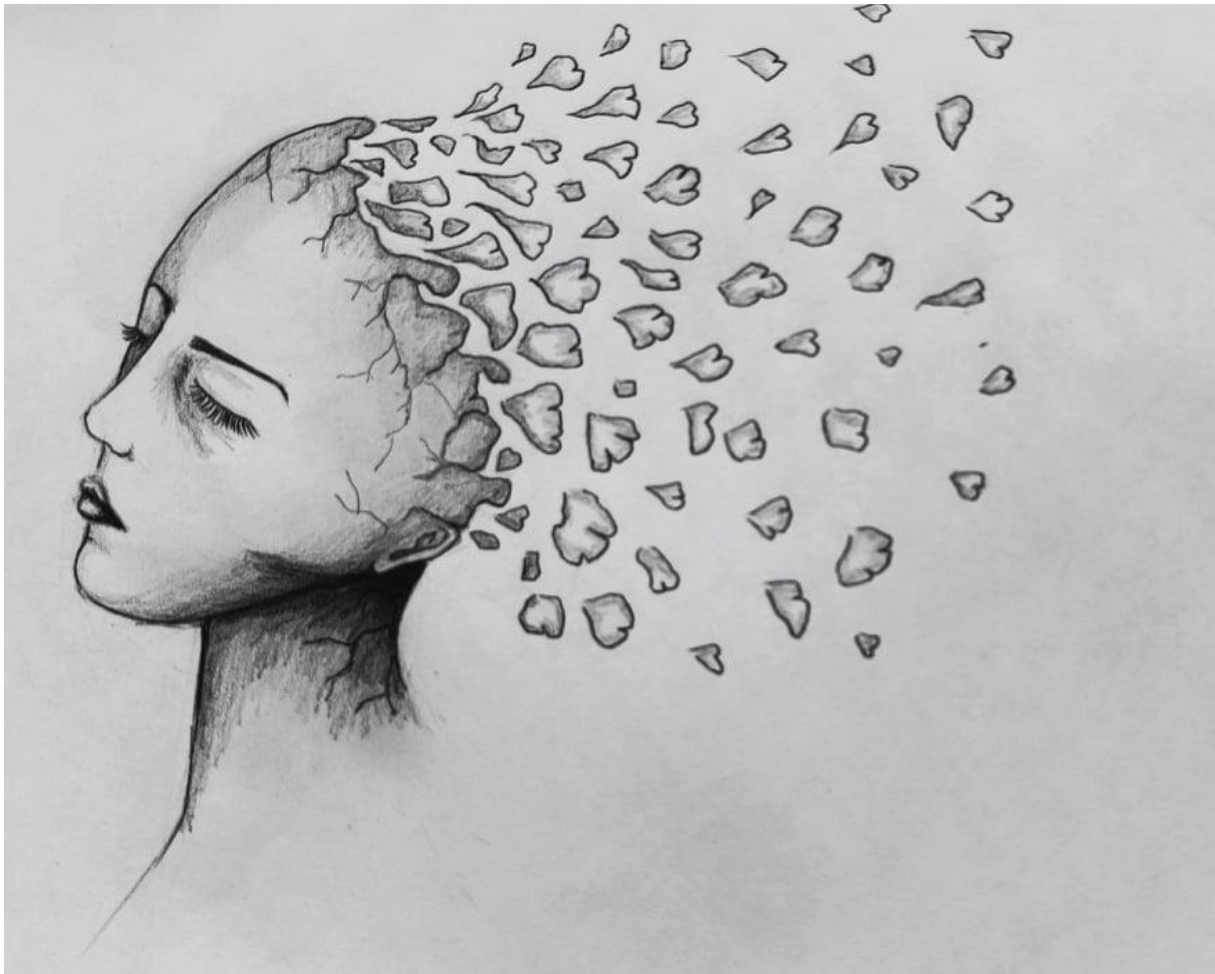


Figure 53: Dessin de maux psychiques, J. LAHALLE

a. Maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative complexe, mal connue, qui touche près de 900 000 personnes en France, avec une prédominance chez les femmes. Avant soixante-cinq ans, c'est une maladie rare mais avec l'augmentation de l'espérance de vie, on compte près de 1,3 millions de personnes atteintes de cette démence en 2020 (170). La pathologie se manifeste par des troubles de la mémoire, des troubles de la fonction exécutive (fonction du quotidien simple et connue), des problèmes d'orientation, des troubles du langage, des pertes des connaissances et perceptions élémentaires. La maladie s'exprime différemment d'une personne à une autre et présente différents stades de gravité. Au début le mode de vie peut ne pas être trop affecté, mais l'évolution peut se faire avec des brusques aggravations des symptômes ayant une répercussion majeure sur l'autonomie du malade. L'hérédité et l'âge sont les principaux facteurs de risques mais on note aussi le faible niveau d'instruction, les facteurs de risques cardio-vasculaires, le sexe féminin et les facteurs environnementaux.

Deux lésions type ont été identifiées chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer : les dépôts amyloïdes associés au peptide β -amyloïde et les

dégénérescences neurofibrillaires associées à la protéine tau phosphorylée. Le peptide β -amyloïde, protéine naturellement présente dans le cerveau, s'accumule au fil des années et finit par former des dépôts puis des plaques amyloïdes ou plaques séniles qui s'immiscent entre deux neurones. Selon l'hypothèse de la cascade amyloïde, l'accumulation de ce peptide engendre une toxicité pour les cellules nerveuses ce qui augmente la phosphorylation de la protéine tau, protéine de structure neuronale. Au fil du temps, cette phosphorylation excessive peut aboutir à la mort cellulaire (171).

Depuis une dizaine d'années, le rôle du ginkgo dans la maladie d'Alzheimer a largement été remis en question. Si pendant longtemps il était considéré comme traitement limitant la démence au même titre que les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, la commission d'AMM a fini par remettre en question les études réalisées à ce sujet (172). De plus, il y a eu de nombreuses études récentes infirmant son rôle dans l'amélioration de la mémoire ou de la concentration une fois la maladie installée (5, 173, 174). En revanche, il permettrait quand même d'atténuer les symptômes cognitifs et neurosensoriels associés s'il est pris de façon préventive avant l'installation de la maladie, grâce à son action neuroprotectrice et antioxydante.

b. Trouble de la concentration

Très répandu, le trouble de la concentration peut toucher aussi bien les enfants que les adultes et est souvent responsable de trouble de la mémoire. Il est rencontré dans les troubles de l'humeur, peut être favorisé par des causes environnementales telles que le stress, les troubles du sommeil ou l'hygiène de vie. Lorsque la plasticité neuronale n'est plus suffisante, les troubles de la concentration peuvent apparaître, ce qui entraîne une diminution de la capacité à retenir certaines informations et la mémoire à court terme (175).

Grâce à son action sur la plasticité neuronale, le ginkgo permettrait d'améliorer ces troubles de la concentration (78). Selon certaines études, il améliorerait les troubles de l'attention dans le TDAH (Trouble Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité) chez l'enfant et aurait une action bénéfique sur la mémoire à court terme (176).

c. Stress et anxiété

Comme tout trouble psychologique, il peut atteindre toutes les populations. Le stress est une réponse physiologique à un facteur d'agression physique ou psychologique, afin de permettre l'adaptation de l'individu à cette agression. L'axe hypothalamo-hypophysaire est impliqué dans le mécanisme du stress. Il déclenche une libération de catécholamines augmentant l'éveil et la vigilance. Il entraîne également une augmentation de la libération de glucocorticoïdes au niveau surrénalien. De plus, il se manifeste par une surexcitation neuronale due à une diminution de l'activité du GABA (acide gamma-aminobutyrique) (177).

Des études mettent en avant l'effet bénéfique du *Ginkgo biloba* sur le stress aigu, notamment du ginkgolide B qui diminuerait la libération de glucocorticoïdes par inhibition des PBR (178). Il permettrait également de moduler l'activité du GABA, afin de diminuer l'excitabilité neuronale (179).

De ce fait le ginkgo améliorerait la dépression, caractérisée par des troubles de l'humeur, de l'anxiété et par un ralentissement moteur, lorsqu'il est associé à un anti-dépresseur classique.

d. Œdème cérébral

L'œdème cérébral se forme lors d'une rupture de la barrière hémato-encéphalique, causée par une poussée hypertensive cérébrale ou par une ischémie cérébrale. Il aggrave l'ischémie. L'apparition de l'œdème se fait en deux phases : la phase cytotoxique intracellulaire, entraînant une perte intracellulaire de K^+ et une accumulation d'eau, de Na^+ , de Cl^- et de Ca^{2+} dans les zones ischémiques. La phase secondaire ou vasogénique, se traduit par l'accumulation de lactates, de phosphates inorganiques et d'acides gras polyinsaturés, responsables de l'agression des membranes cellulaires donc de la production de radicaux libres (180).

On attribuerait une action anti-œdémateuse à l'EGB 761, grâce à la synergie de son effet antioxydant, anti-ischémique et neuroprotecteur. Il aurait un effet stabilisant au niveau de la membrane cellulaire neuronale, entraînant une diminution de l'hypertension cérébrale. De plus, il limiterait la production de radicaux libres responsables de l'agression de ces membranes (78).

F. Système neurosensoriel

Le système neurosensoriel est relatif au système nerveux et aux organes des sens. Plusieurs études ont montré les effets bénéfiques du *Ginkgo biloba* sur certaines atteintes visuelles et du système cochléo-vestibulaire.

a. Le système visuel

L'œil reçoit la majorité des informations en images et lumières, qu'ils transforment en signaux électriques vers le nerf optique. Puis ces signaux sont enregistrés par le cerveau, qui traduit les informations et nous les retransmet les images traitées (figure 53).

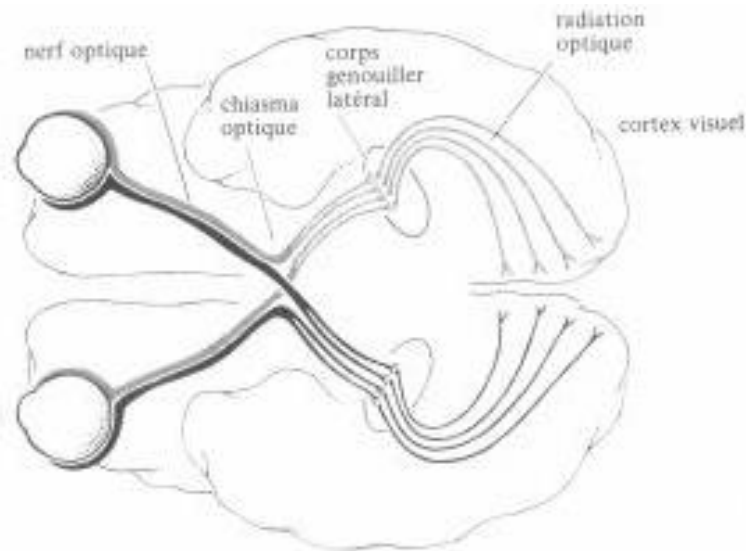


Figure 54 : Le système visuel (181)

Avec l'âge, les facteurs vasculaires et les dommages oxydatifs principalement, affaiblissent les fonctions du système visuel, se traduisant par une diminution de la quantité de lumière atteignant la rétine et une baisse de l'acuité visuelle. L'hérédité, certaines pathologies comme le diabète et l'environnement sont d'autres facteurs de risques des maladies oculaires (182).

Le glaucome est une pathologie de l'œil caractérisée par la destruction progressive du nerf optique, souvent due à une pression intra-oculaire trop élevée qui peut mener à la cécité. En France, plus d'un million de personnes en sont atteintes (183). Plusieurs études ont mis en avant le rôle du *Ginkgo biloba* dans l'amélioration du glaucome. Le champ visuel est amélioré au bout de plusieurs années de prise de *Ginkgo biloba* plusieurs fois par semaine grâce à plusieurs mécanismes (78, 184) :

- Par régulation de l'élasticité, il provoque une vasodilatation ce qui permet d'augmenter le flux sanguin vers le nerf optique.
- Par son action antioxydante, il piège les radicaux libres oxygénés et les radicaux nitrés, bloquant toutes les chaînes de peroxydation membranaire, qui sont la cause de l'apoptose. C'est cette action antiradicalaire qui protège la rétine contre le stress oxydatif.
- Par ses effets neuroprotecteurs, il favorise la survie des cellules ganglionnaires en stimulant l'expression des neurotrophines du cerveau et les protège du glutamate en s'opposant à la libération d'acide nitrique. De plus, il préserve la rétine de l'ischémie et permet une régression de l'œdème.
- Par son action métabolique, il préserve le métabolisme mitochondrial en agissant sur la phosphorylation oxydative. Cela induit une augmentation de la production d'ATP dans les tissus de l'œil, liée à une augmentation du métabolisme des cellules rétinienne.

En revanche, la pression intra oculaire reste inchangée.

Selon d'autres études, ces effets bénéfiques du ginkgo serviraient également à prévenir les dégénérescences rétinienne, caractéristiques notamment de la rétinopathie diabétique. Ces dégénérescences peuvent se traduire par l'ischémie rétinienne, avec occlusion des capillaires et par l'œdème rétinien avec hyperperméabilité capillaire. Elles sont principalement dues à une peroxydation lipidique de la rétine dont la réponse est altérée face à des stimulations lumineuses répétées (185). L'EGB 761 aurait également un effet antagoniste sur cette peroxydation lipidique, permettant une conservation de la durée et de l'amplitude de la réponse rétinienne à des stimulations répétées. Il améliorerait aussi la vision des couleurs chez les personnes diabétiques souffrant de rétinopathie (31, 78).

Des études ont montré un intérêt du ginkgo dans l'amélioration de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA), maladie rétinienne qui correspond à la dégradation de la macula (zone de la rétine) et qui entraîne la perte de la vision centrale, sans cécité absolue. Les propriétés antioxydantes de l'EGB 761 permettraient d'améliorer l'acuité visuelle (186).

D'après une autre étude, le ginkgo aurait fait ses preuves dans la prévention de l'œdème rétinien post opératoire en s'opposant à la stase périphérique diminuant l'hyperperméabilité capillaire (185).

b. Le système auditif

Les problèmes d'audition peuvent apparaître à tout âge mais augmentent fortement après cinquante ans. Le système auditif fonctionne en quatre étapes ; L'oreille externe et moyenne transmettent l'onde sonore, l'oreille interne decode l'onde, les voies auditives transmettent le message et le cerveau l'intègre au niveau des aires auditives (figure 54). La presbyacousie, phénomène naturel lié au vieillissement du système auditif, peut s'accompagner de symptômes neurosensoriels comme les acouphènes, les vertiges et engendre souvent l'isolement et des phases dépressives chez les individus en souffrant (187).

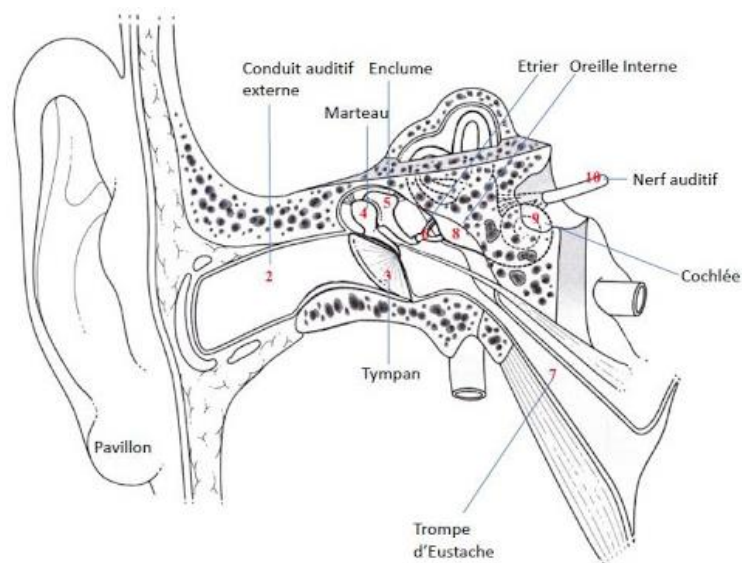


Figure 55 : Le système auditif (188)

Grâce à ses effets sur la circulation sanguine notamment capillaire, le *Ginkgo biloba* aurait des effets bénéfiques sur le système auditif, et générerait moins d'effets indésirables comparé à d'autres traitements utilisés, dont la pentoxifylline (189).

Les acouphènes sont des sons des voies auditives décrits comme des sifflements ou bourdonnements, générés spontanément. Si le rôle de l'EGB a été remis en question ces dernières années dans certaines études, une autre plus récente de 2018, affirme qu'il permet de diminuer les acouphènes liés à la circulation sanguine (190). Ils ont également remarqué que les symptômes dépressifs et anxieux liés aux acouphènes s'amélioreraient, correspondant aux effets antistress/antidépresseurs du ginkgo. En revanche, il n'aurait pas ou peu d'effets chez des patients ayant des acouphènes installés depuis un certain temps (31, 78).

S'il est aussi connu pour diminuer la presbycousie ou surdité et les vertiges, notamment chez les personnes souffrant de démence, ces utilisations sont remises en question par manque de résultats favorables lors des études (191).

G. Autres applications

- Compte tenu de ses effets anti inflammatoire, le ginkgo pourrait être utilisé en association, dans le traitement des symptômes de l'arthrite (78).
- Il était utilisé pour lutter contre le mal des montagnes, mais de nouvelles études vont à l'encontre de cette hypothèse (31).
- Il diminuerait les symptômes prémenstruels mais très peu d'études sont disponibles (152).
- Il permettrait de diminuer le sentiment d'effet brouillard et de perte de mémoire qui peuvent être ressentis lors de la ménopause.

3. Utilisation externe

A. Dermatologie

Si le *Ginkgo biloba* est largement adopté par voie orale, il est également utilisé en application externe en dermatologie et en cosmétologie. Grâce à son action anti-inflammatoire, vasodilatatrice mais aussi grâce à son action antibactérienne, il est utilisé pour différents problèmes de peau.

D'après une étude récente, l'action antibactérienne s'explique par la présence de l'acide ginkgolique, qui empêche le développement du staphylocoque doré et des streptocoques pyrogènes. Ce composé présent dans la feuille, est en quantité plus importante dans l'ovule qui est donc plus intéressant à exploiter pour l'effet antibactérien. En effet selon cette étude, l'activité antibactérienne serait dose dépendante (192, 193).

a. Alopécie

L'alopécie est une perte de cheveux permanente ou temporaire, qui touche majoritairement les hommes avec l'âge. Si elle est le plus souvent d'origine génétique, elle peut également être un effet secondaire du traitement du cancer, ou une réponse à des événements particulièrement stressants.

Selon une recherche, le ginkgo permet la repousse des cheveux grâce à une action sur la prolifération et l'apoptose des cellules du follicule pileux suggérant un potentiel comme tonique capillaire. De plus, le lien entre circulation et croissance du cheveux étant établi, on suggère que l'action du ginkgo sur la circulation est bénéfique dans le traitement de l'alopécie (194).

b. Cicatrice, ecchymose et brûlure

Le *Ginkgo biloba* est utilisé pour atténuer les cicatrices et soulager les brûlures et ecchymoses, notamment en médecine traditionnelle chinoise, grâce à ses vertus apaisante, antioxydante et antiinflammatoire. Son usage se fait de façon topique, avec l'application de cataplasmes de feuilles sur les zones lésées (195).

Il peut notamment être utilisé pour atténuer les fibroses de la peau, principal effet secondaire des traitements radiothérapeutiques. Les cellules de la peau irradiées présentent un haut niveau de RNases, perturbant l'équilibre de l'ARN cellulaire ce qui engendre le développement de fibroses. Il a été constaté que l'extrait de feuille dorée, dont la composition diffère de la feuille verte, diminue l'activité des RNases des cellules de la peau exposées aux radiations (196). De plus, il diminue le risque d'infection des plaies grâce à son action antibactérienne.

c. Psoriasis

Le psoriasis est une pathologie inflammatoire chronique, qui se caractérise par des plaques rouges bien délimitées, qui sont en relief et recouvertes de squames blanchâtres. Elle touche plus de deux millions de personnes en France, tout âge et sexes confondus. Si c'est une maladie dans un premier temps cutanée, elle peut évoluer en rhumatisme psoriasique avec une atteinte des articulations des membres, des doigts et même de la colonne vertébrale. Les poussées de psoriasis sont souvent dues au stress, à la fatigue et peuvent être déclenchées par un choc émotionnel ou un accident, parfois un virus. Le tabac et l'alcool favoriseraient ces poussées.

Le ginkgo pourrait être intéressant dans l'amélioration du psoriasis grâce à une action double : ses polysaccharides réduisent la concentration de plusieurs facteurs pro inflammatoires tels que le TNFalpha, le NFKbeta, l'IL-6, le NO et d'autre part augmentent la concentration d'une cytokine anti inflammatoire, l'IL-10 (197, 198).

d. Vitiligo

Le vitiligo est une maladie auto immune dermatologique considéré comme bénigne mais ayant un fort impact psychologique. Elle se manifeste par une dépigmentation progressive, avec l'apparition de taches blanches sur la peau et concerne 0,5 à 1% de la population mondiale (199).

Grâce à ses effets antioxydants et immunomodulateurs, le ginkgo serait utile dans la prise en charge du vitiligo. En effet, selon une étude incluant des patients atteints de vitiligo et ayant pris du ginkgo, il y aurait eu un arrêt de la progression de la dépigmentation et il aurait permis une repigmentation des zones atteintes (200).

e. Acné

L'acné, présent plus souvent chez l'adolescent et parfois de l'adulte, est causé par une inflammation des glandes sébacées, pouvant se réinfecter. Il se manifeste par l'apparition de lésions indurées érythémateuses, parfois purulentes, situées le plus souvent sur le visage et pouvant laisser des cicatrices disgracieuses. Bien que cette dermatose soit plus un rite de passage qu'un problème de santé, il n'en reste pas moins difficile à vivre pour certain d'un point de vue psychologique. Le *Ginkgo biloba* a un triple intérêt dans le soin de l'acné, grâce à ses propriétés anti inflammatoire, cicatrisante et antibactérienne (201).

B. Soins de la peau

Avec l'âge la peau se fragilise, se ride et parfois montre de la couperose, c'est-à-dire de rougeurs dues à une diminution de l'efficacité de la microcirculation. Pour pallier à ses marques de la vie, de plus en plus de produits cosmétiques sont mis sur le marché. Bien qu'il existe toute une gamme de produits à base de complexes chimiques anti-âge, les cosmétiques naturels respectant l'environnement deviennent incontournables (figure 55).



Figure 56 : Le ginkgo dans la peau, J. LAHALLE

Une fois de plus, le *Ginkgo biloba* est exploité et rentre dans la formulation de nombreux produits cosmétiques anti-âge et anti-rougeur, notamment pour les peaux sensibles. Il possède des vertus antioxydantes, apaisantes, toniques et réparatrices, ce qui fait de lui un parfait allié pour lutter contre le vieillissement de la peau (201, 202). De plus, grâce à son action bénéfique sur la microcirculation, il permet de réduire l'apparition ou l'extension de la couperose et des rougeurs. On peut l'utiliser également en recette maison, soit en cataplasme à base de poudre de feuilles de ginkgo, soit en lotion tonique à base de macérat aqueux ou d'infusion de feuilles de ginkgo (203).

Il rentre également dans la composition de produits solaires mais cette utilisation a été remise en cause. Son effet anti inflammatoire ne serait pas si bénéfique que ça puisqu'il camoufle le « signal d'alerte » lors d'une exposition prolongée au soleil.

4. Médicaments et spécialités à base de *Ginkgo biloba*

Les principes actifs du *Ginkgo biloba* rentrent dans la formulation de nombreux médicaments en phytothérapie et en homéopathie. Il existe sous différentes formes pharmaceutiques : comprimés pelliculés ou enrobés, gélules, solutions buvables, teintures-mère, granules et globules.

Le ginkgo possède plusieurs indications mais toutes ne font pas l'objet d'AMM. Ces indications se font sur l'avis du médecin ou du pharmacien, en fonction des cas. Celles-ci sont les suivantes :

- L'artériopathie chroniques oblitérantes des membres inférieurs
- Les déficits cognitifs et neurosensoriels chroniques du sujet âgé
- Les rétinopathies vasculaires
- Le syndrome de Raynaud
- Les troubles cochléo-vestibulaires d'origine vasculaire
- Les crises d'hémorroïdes et l'insuffisance veino-lymphatique en association avec l'heptaminol

De façon générale, le ginkgo est contre-indiqué chez les personnes sous anticoagulant. En effet, des cas de saignements spontanés ont été signalés. De ce fait, en cas d'intervention chirurgicale programmée, il est recommandé d'arrêter le traitement trois à quatre jours avant celle-ci et de prévenir le médecin (204).

Il peut interagir avec de nombreuses substances, dont l'aspirine en augmentant le risque de saignement, diminuer l'effet des antiépileptiques, des diurétiques, des médicaments gastro-œsophagiens, de certains antihypertenseurs et pourrait déséquilibrer un traitement antidiabétique (60, 205). De plus, l'extrait de ginkgo ne pas doit être pris simultanément avec certaines plantes comme le saule blanc, l'ail, le ginseng, le tonka ... qui ont, elles aussi, ont des propriétés anticoagulantes.

Il est rarement observé d'effets indésirables se manifestant par des troubles digestifs (ballonnement, diarrhée), des maux de tête et des réactions allergiques cutanées.

Peu d'études ont été faites sur les effets du ginkgo chez les femmes enceintes et durant l'allaitement, ou bien chez les enfants. De ce fait, il est déconseillé dans ces populations (206).

A. Médicaments de phytothérapies à base de *Ginkgo biloba*

En France, quatre spécialités à base de *Ginkgo biloba* sont recensées dans le Vidal et sont réparties en deux classes distinctes : les médicaments à visée anti-ischémique et ceux à visée veinotonique et vasculoprotectrice (207).

Ces médicaments sont vendus sans ordonnance et ne sont donc pas remboursés, bien qu'ils aient été pris en charge à 15% pendant de longues années. Dans les années 2000, la commission d'AMM a fini par remettre en question les études réalisées à ce sujet et a pris la décision de dérembourser ces médicaments.

Cependant, il reste important de demander l'avis du médecin ou du pharmacien avant toute prise de l'un de ces médicaments.

a. Médicaments à visée anti-ischémique

Sept spécialités à base de ginkgo sont sur le marché tandis que certaines comme le Tramisal® ont été retirées. Ces spécialités à visée anti-ischémique sont présentées dans le tableau V :

Tableau V : Médicaments à visée anti-ischémique à base de ginkgo

Vitalogink®	Tanakan®	Ginkogink®
Laboratoire MYLAN	Laboratoire BEAUFOUR-IPSEN	Laboratoire BEAUFOUR-IPSEN
Comprimé pelliculé Boite de 90 cp Principe actif à 40 mg	Comprimé enrobé Boite de 30 et 90 cp Principe actif à 40 mg	Solution buvable Flacon de 30 ml Principe actif à 40 mg/ml
1 comprimé 3 fois par jour	1 comprimé 3 fois par jour	1 ml 3 fois par jour
(208)	(209)	(210)
		

Les laboratoires ARROW CONSEIL, BIOGARAN, EG LABO CONSEIL et ZENTIVA ont mis sur le marché le générique Ginkgo® en comprimé pelliculé à 40 mg.

Les excipients principaux sont le lactose pour les formes solides et l'alcool pour les formes liquides.

Indications :

Ces médicaments visent à faciliter la circulation sanguine et sont utilisés dans le traitement des déficits cognitifs et neurosensoriels chroniques liés au vieillissement.

Posologie et mode d'emploi :

La posologie usuelle est de 3 comprimés ou 3 doses de 1 ml de solution buvable par jour, à répartir dans la journée et à prendre au cours du repas (la solution buvable doit être diluée).

Contre-indications et précautions d'emploi :

Ces médicaments sont contre indiqués en cas d'allergie à l'un des composants et des précautions doivent être prises chez les patients sous anticoagulant ou ayant des prédispositions aux hémorragies et chez les patients traités pour comitialité.

Interactions médicamenteuses :

En plus des interactions générales citées plus haut, ils peuvent interagir avec des médicaments à base d'éfavirenz (antirétroviral utilisé pour le VIH-1). De plus, il est important d'informer le médecin s'il y a une prise concomitante de médicament anticoagulant.

Pour ceux contenant de l'alcool, ils peuvent interagir avec les médicaments ayant un effet antabuse comme l'Esperal® (211, 212, 213).

b. Médicaments à visée veinotonique et vasculoprotectrice

Le Ginkor Fort® est le seul dans cette catégorie. Proposé par le laboratoire TONIPHARM, il est présenté sous forme de gélule et l'extrait de *Ginkgo biloba* y est dosé à 14 mg. Il est associé à l'heptaminol chlorhydrate (300 mg), agent cardiotonique et à la troxérutine (300 mg), protecteur vasculaire et veinotonique. Il existe en boîte de 30 et en boîte de 60 gélules.

Indications :

Ce médicament stimule la circulation sanguine, lutte contre l'altération des capillaires et possède également un effet antalgique. Il est utilisé dans le traitement symptomatique des jambes lourdes, douloureuses avec impatience et des hémorroïdes.

Posologie et mode d'emploi :

Chez l'adulte, pour les jambes lourdes, la posologie usuelle est d'une gélule matin, midi et soir, à prendre de préférence au repas. Afin de limiter les symptômes, il est nécessaire d'avoir une activité physique régulière et de surélever les jambes durant le sommeil.

Pour la crise hémorroïdaire chez l'adulte, la posologie usuelle est de 3 à 4 gélules par jour, à répartir dans la journée et à prendre au cours du repas pendant 7 jours. Les principaux facteurs déclenchants de ces crises sont la constipation, la consommation d'alcool et de piment. L'exercice physique, un régime riche en fibres et boire de l'eau de façon abondante limite le risque de survenue de ces symptômes.

Contre-indications et précautions d'emploi :

Ce médicament est contre indiqué en cas d'allergie à l'un des composants, en cas d'excès d'hormones thyroïdiennes et en association aux médicaments de la famille des IMAO non sélectifs (Inhibiteur de la Monoamine Oxydase).

Il est nécessaire d'informer le médecin avant la prise de ce médicament en cas d'hypertension artérielle, de prédisposition aux hémorragies et d'épilepsie.

Les sportifs doivent être vigilants car l'heptaminol chlorhydrate peut positiver certains tests antidopage.

Interactions médicamenteuses :

Il ne doit pas être associé aux IMAO non sélectifs car il y a un risque d'hypertension artérielle grave. Il peut interagir avec des médicaments à base d'éfavirenz. Comme précédemment, il est important d'informer le médecin s'il y a une prise concomitante de médicament anticoagulant.

Pour ceux contenant de l'alcool, ils peuvent interagir avec les médicaments ayant un effet antabuse comme l'Esperal®.

Chez ce même laboratoire, TONIPHARM, il existe également le Ginkor® en gel frais composé d'extrait de *Ginkgo biloba*. Ce n'est pas un médicament mais un produit de massage élaboré pour soulager les jambes lourdes. Il s'applique 2 à 3 fois par jour en massant du bas vers le haut de la jambe (214).

B. Médicaments homéopathiques à base de *Ginkgo biloba*

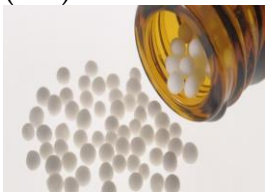
Dans le domaine de l'homéopathie, le *Ginkgo biloba* est également présent (215).

La Haute Autorité de Santé (HAS) a conclu à « l'efficacité insuffisante » de ces produits pharmaceutiques et en a proposé le déremboursement par la sécurité sociale. Depuis le premier janvier 2021, les médicaments homéopathiques à nom commun (souche à nom commun, formule de prescription courante ou préparation magistrale homéopathique) sont déremboursés par l'assurance maladie. Jusqu'à cette date, ils l'étaient au taux de 30% (216, 217).

Bien que l'homéopathie et ses principes soient parfois remis en question, elle reste largement utilisée par les patients et proposée par les médecins et les pharmaciens. En effet, plus de 70% de la population française a un regard positif sur l'homéopathie et l'utilise. Néanmoins, il est possible que son utilisation baisse à la suite de ce déremboursement (218).

Les principaux laboratoires qui l'utilisent pour produire des médicaments homéopathiques sont BOIRON, LEHNING et ROCAL. Il est commercialisé sous forme de teintures-mère, de granules, globules et de gouttes buvables à différentes dilutions (tableau VI) :

Tableau VI : Médicaments homéopathiques à base de ginkgo

Teinture-mère	Granules	Doses	Gouttes buvables
Elle est la solution mère, base des dilutions centésimales 30-100 gouttes/j (219)	5CH 7CH 9CH 15CH 30CH 5 granules 3 fois/j (220)	4DH 6DH 1-2dose/semaine (221)	1DH 3DH 3CH 6DH 50-150 gouttes/j (222)
			

Le *Ginkgo biloba* peut traiter plusieurs affections, mais l'indication thérapeutique de chaque spécialité et sa posologie se fait par le professionnel de santé en fonction du patient. Ainsi, il peut être indiqué pour :

- L'insuffisance veineuse
- Les symptômes de crises hémorroïdaires
- Les migraines et céphalées
- Les syndromes prémenstruels et ceux de la ménopause
- Favoriser la vivacité d'esprit et stimuler la mémoire
- Diminuer les acouphènes

La posologie d'un médicament homéopathique suit une logique très spécifique ; plus les symptômes sont importants et généralisés, plus la dilution est élevée. De plus, elle s'adapte à l'individu en fonction de ses symptômes et de ses ressentis. Ainsi, il est possible d'avoir pour une même dilution, une indication complètement différente en fonction de l'individu (223) :

- Basse dilution (4 – 5 CH) : symptômes locaux
- Moyenne dilution (7 – 9 CH) : symptômes généraux
- Haute dilution (15 – 30 CH) : symptômes comportementaux

a. Utilisation de la teinture-mère

C'est la solution mère, servant à élaborer les granules, globules et gouttes buvables après une succession de dilutions centésimales korsakoviennes ou hahnemaniennes.

La posologie recommandée est de 10 à 40 gouttes diluées dans un liquide trois fois par jour, pendant trois semaines. Cependant, elle doit être adaptée à l'individu en fonction de ses symptômes.

La teinture-mère contenant de l'alcool, elle est contre indiquée chez les sujets alcooliques et est déconseillée chez la femme enceinte ou allaitant, chez les enfants de moins de 12 ans et personnes à haut risques (épilepsie, insuffisance hépatique, prise d'anticoagulants). Elle est également contre indiquée chez les personnes allergiques à l'un des constituants de ce médicament. Un avis médical est toujours recommandé avant leur prise (224).

b. Utilisation de gouttes buvables

La posologie recommandée est de 50 à 150 gouttes par jour à répartir en trois prises. Elle doit être adaptée à l'individu en fonction des symptômes.

Elles se prennent par voie orale, dans un peu d'eau et de préférence avant le repas. Il est conseillé de les garder en bouche quelques instants afin d'en augmenter l'efficacité (225).

Les contre-indications et précautions à prendre sont les mêmes que pour la teinture-mère.

c. Utilisation de tubes granules et doses globules

Les tubes granules se prennent en plusieurs prises. Pour des symptômes locaux ou généraux, la posologie usuelle est de 3 à 5 granules trois fois par jour. Pour les symptômes comportementaux, ils peuvent se prendre une fois par semaine ou toutes les deux semaines, toujours à 3-5 granules. Les doses globules se prennent en prise unique, le plus souvent une à deux fois par semaine.

Ils se prennent de préférence en dehors des repas, du tabac, du café ou de la menthe, en les laissant fondre sous la langue. Pour les enfants de moins de 6 ans, il est possible de les mettre dans un peu d'eau.

Ils sont déconseillés en cas d'allergie à l'un des composants, chez les personnes souffrant de galactosémie, de syndromes de malabsorption du glucose ou galactose, d'intolérance à certains sucres (lactose, glucose, saccharose, fructose...) (226)

C. Compléments alimentaires à base de *Ginkgo biloba*

Le *Ginkgo biloba* est utilisé dans bon nombre de médicaments pour sa multitude de vertus mais aussi dans la composition de compléments alimentaires. À l'inverse des médicaments, les compléments alimentaires ne sont pas soumis à une demande d'AMM et ne peuvent donc pas prétendre prévenir, soulager ou traiter les pathologies. Seul leur fabrication est contrôlée, l'efficacité et la toxicité ne sont pas évaluées. De ce fait, les compléments alimentaires à base de ginkgo ne sont pas remboursés par l'assurance maladie mais peuvent l'être par des mutuelles bien que ce soit rare (227). Même si le dosage en principes actifs est parfois plus faible, les contre-indications, les interactions médicamenteuses et les effets indésirables sont possibles et sont sensiblement les mêmes. De ce fait, l'avis d'un professionnel de santé reste important. On retrouve sous forme de :

- Gélules, soit une gélule à prendre généralement une à deux fois par jour.
- Poudre, avec laquelle on peut réaliser un emplâtre pour des ecchymoses, cicatrice ou soins de peau.
- Feuilles séchées, à incorporer dans des soins dermo-cosmétiques.

Ses indications sont sensiblement les mêmes que pour les médicaments à base de ginkgo, telle que la stimulation de la mémoire et de la concentration, notamment chez les personnes âgées et chez les étudiants, pour favoriser la circulation sanguine (crises hémorroïdaires et jambes lourdes), glaucome, vertiges et céphalées, en prévention de maladie cardiovasculaire...

D. Les laboratoires cosmétiques

L'industrie de la beauté et du bien-être s'est également inspirée de la longévité et de la vitalité qu'offre le *Ginkgo biloba*. Il est ainsi utilisé dans certaines gammes de soins pour tous types de peaux même les plus sensibles, notamment à tendance acnéique. Grâce à ses vertus antioxydantes et circulatoire, il permet d'atténuer les rougeurs et la couperose, de réduire l'apparition des rides et de tonifier la peau. Il rentre également dans la composition de crèmes qui visent à raffermir et hydrater le corps (figure 56) (228, 229).

Il existe aussi une gamme de produits capillaires à base de *Ginkgo biloba*. Sous forme d'ampoule ou de shampoing, ils sont utilisés pour diminuer la chute de cheveux chez la femme, en facilitant l'irrigation du bulbe pileux et en dynamisant la croissance capillaire (31).

Le *Ginkgo biloba* est également utilisé dans quelques produits dentaires, pour soulager les gencives atteintes de saignements, de gonflements ou d'irritation. Il existe en gel, en gomme à mâcher et en dentifrice (31).



Figure 57 : Cosmétiques à base de *Ginkgo biloba* (230) et (231)

Conclusion

Le *Ginkgo biloba*, ancêtre mythique vivant, est aux côtés de l'homme depuis la naissance de l'humanité et orna la Terre bien avant cela. Né à l'époque des géants, il a miraculeusement survécu au passage du temps, aux catastrophes naturelles puis aux catastrophes atomiques. Après avoir été adopté par la civilisation orientale il y a des millénaires, il a voyagé à travers le temps et le monde afin d'intégrer la médecine occidentale, notamment en France. Il a alors largement été utilisé par les laboratoires pharmaceutiques, puis conseillé et prescrit par les professionnels de santé et prisé par les patients. Pendant des années, le ginkgo faisait foi dans l'amélioration de la circulation sanguine et dans la diminution des symptômes des démences, de troubles de la mémoire ou dans la maladie d'Alzheimer. En effet, grâce à ses propriétés anticoagulantes, anti-ischémiques, antioxydantes ou anti-inflammatoires mises en avant par des études, il a été indiqué pour la prise en charge de bon nombre de symptômes. Les vertus de l'arbre prodige, ont été longtemps reconnues en France et faisait partie des spécialités remboursables par la Sécurité Sociale jusqu'il y a peu.

Mais depuis une dizaine d'années, les produits pharmaceutiques à base de ginkgo sont de moins en moins utilisés. Pour cause, les recherches sur les propriétés thérapeutiques du ginkgo se sont multipliées. Elles n'ont pas toujours été en leur faveur. Bien qu'il ait été largement utilisé dans ce cas, il s'avère qu'il n'a aucune efficacité prouvée dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer ; de ce fait cette indication a dû être retirée dans l'utilisation thérapeutique du ginkgo. De plus, de nombreuses indications comme le mal des montagnes, le syndrome prémenstruel, les acouphènes et les vertiges, ont été rediscutées et contestées. Les études remettant en cause l'efficacité du ginkgo, toutes les spécialités à base d'extrait de *Ginkgo biloba* ont été déremboursées par la sécurité sociale il y a quelques années. Néanmoins, ses contre-indications nécessitent toujours le recours à un avis médical ou du pharmacien dans certaines situations comme la grossesse, l'allaitement, la prise d'anticoagulant ou d'antécédents de comitialité.

Symbole fort en Orient, il a toujours eu sa place dans la médecine traditionnelle chinoise, dans les médecines douces et préventives. La médecine occidentale moderne, plutôt curative, a un peu délaissé les propriétés du ginkgo. Mais les patients, eux, qui favorisent de plus en plus le choix des médecines alternatives largement orientées vers la phytothérapie y reste fidèle. Les fervents défenseurs des vertus du Ginkgo continuent leurs recherches sur les propriétés de la feuille d'or, les étendent aux autres parties de l'arbre comme l'ovule, l'écorce ou le bourgeon. Certaines études sont notamment en cours sur d'éventuelles vertus antivirales et anticancéreuses.

Alors, mythe ou réalité ? Le ginkgo et certaines de ses vertus sont bien réels, mais comme tous il possède des limites. Malgré tout, l'imagination de l'Homme elle, n'en a pas et continuera d'alimenter la merveilleuse histoire de l'arbre le plus vieux du monde, l'arbre qui relie la Terre aux cieux... et qui nous unit aux dieux ?

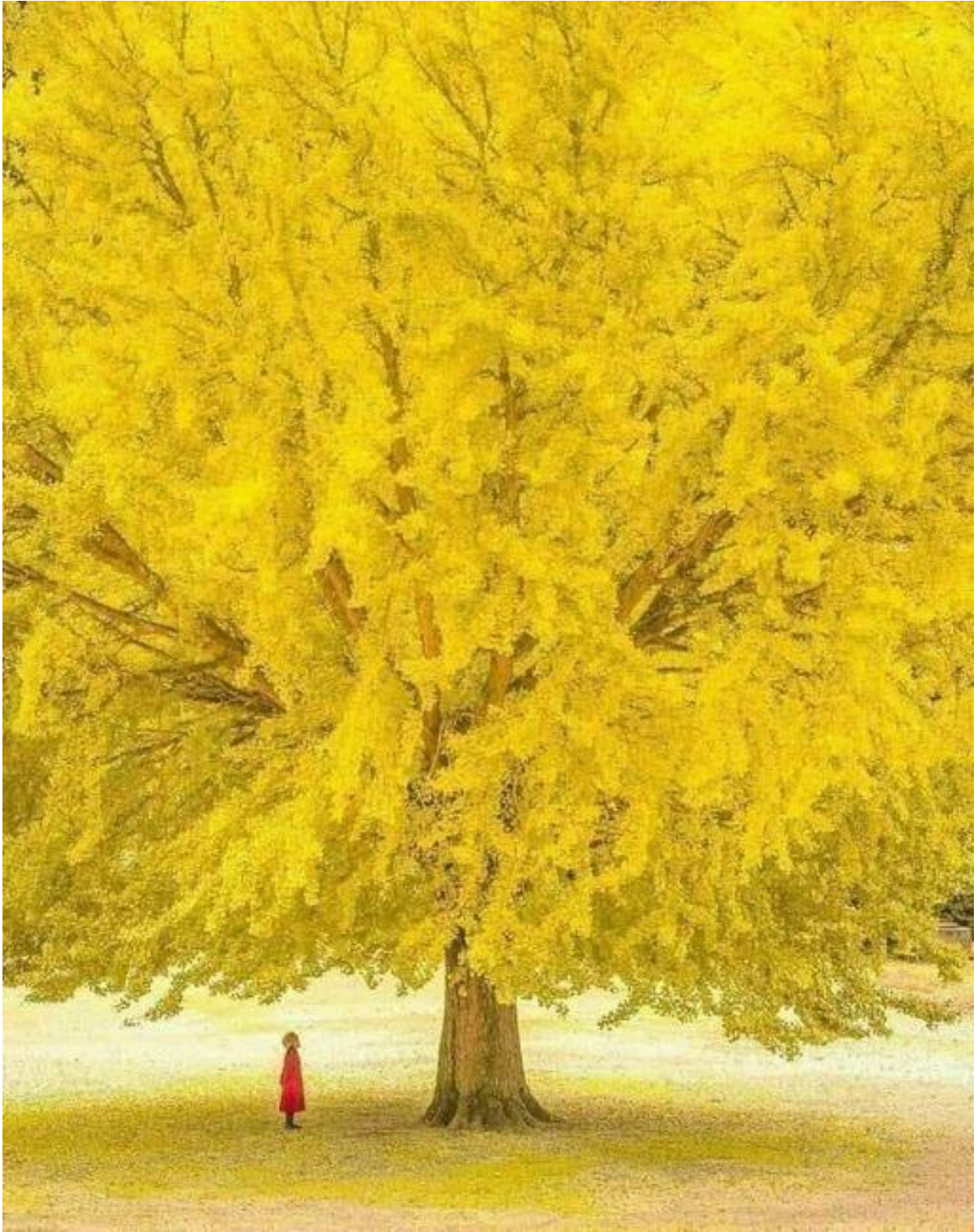


Figure 58 : La fille et le ginkgo d'or (232)

Références bibliographiques

1. DARRIGRAND.S. 52116 *Ginkgo biloba*, Mellow Yellow ; Pinterest. Consulté le 20/08/21 et disponible sur : <https://www.pinterest.fr/pin/350436414727833258/>
2. SAINTE-LAUDY.P. Branche de ginkgo dorée ; Naturephotographie. Consulté le 20/08/21 et disponible sur : <https://www.naturephotographie.com/portfolios/automne/photos-de-ginkgo-en-automne/>
3. BILLET G, BONNEFOY B, DE WEVER P. Biodiversité et crises, MNHN 2006-2007. Consulté le 26/01/21 et disponible sur : <https://geologie.mnhn.fr/biodiversite-crises/page4.htm>
4. BEAUFOUR laboratoire. Le *Ginkgo biloba*. Annonces et Publicité Ed, France, 191.p.
5. NAU J-Y. Rien ne va plus avec le *Ginkgo biloba* ; Revue médicale suisse, volume 7, 2316-2317, 2011. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-318/Rien-ne-va-plus-avec-le-Ginkgo-biloba>
6. BLANCHARD R, TAUGOURDEAU O. Le *Ginkgo biloba* L, 61 p. Consulté le 11/03/21 et disponible sur : <http://toogoodoo.free.fr/ginkgo/Ginkgo%20integral%20LQ.pdf>
7. COHN R. The life Story of the Oldest Tree on eath ; Yale environnement 360, 01/05/13. Consulté le 11/03/21 et disponible sur : https://e360.yale.edu/features/peter_crane_history_of_ginkgo_earths_oldest_tree
8. LE DO. *Ginkgo biloba* Maidenhair Bonsai Tree sur fond blanc ; 77500155, Banque d'images 123RF. Consulté le 12/03/21 et disponible sur : https://fr.123rf.com/photo_77500155_ginkgo-biloba-maidenhair-bonsai-tree-isol%C3%A9-sur-fond-blanc.html
9. U/ ANDY89. Chawanmushi // Japanese egg custard, i kura, ginkgo nuts, shimeji and enoki mushrooms, balsamic vinegar caviar, squid ink coral tuile ; reddit.com. Consulté le 11/03/21 et disponible sur : https://www.reddit.com/r/CulinaryPlating/comments/bd4727/chawanmushi_japanese_egg_custard_ikura_ginkgo/
10. ASIMOJET. Noix de ginkgo rôties au sel, nourriture japonaise isolée sur fond blanc ; depositphotos. Consulté le 11/03/21 et disponible sur : <https://fr.depositphotos.com/90403532/stock-photo-salt-roasted-ginkgo-nuts-japanese.html>
11. MATHILDA. Le ginkgo, cueillette citadine. 2013. Consulté le 26/01/21 et disponible sur : <http://www.cuisineenbandouliere.com/noix-de-ginkgo-cueillette-citadine/>

12. BULL. SOC. PHARM. Usages alimentaire et pharmaceutique de l'amande du Ginkgo ; Bordeaux, 2005, 144, p. 301-310. Consulté le 11/03/21 et disponible sur : <http://www.socpharmbordeaux.asso.fr/pdf/pdf-144/144-301-310.pdf>
13. Inoue Yuki, mémoires d'une geisha, avril 1999
14. KWANT.C. *Ginkgo biloba* and Art Nouveau in l'Ecole de Nancy. Consulté le 20/08/2021 et disponible sur : <https://kwanten.home.xs4all.nl/nancy.htm>
15. GUEFFIER.S. Le *Ginkgo biloba*, cet arbre qui a inspiré l'Art Nouveau et l'école de Nancy dans sa tendance japonisante ; Franceinfo, 12/03/21. Consulté le 20/08/2021 et disponible sur : <https://france3-regions.francetvinfo.fr/grand-est/meurthe-et-moselle/nancy/le-ginkgo-biloba-cet-arbre-qui-a-inspire-l-art-nouveau-et-l-ecole-de-nancy-dans-sa-tendance-japonisante-3-12-1901198.html>
16. Etablissement galle – Vase soliflore à col évasé en verre doublé à décor dégagé à l'acide de feuillages dans les tons brun sur fond rose opaque signé « Gallé » ; Auction.fr. Consulté le 20/08/2021 et disponible sur : https://www.auction.fr/_fr/lot/etablisements-galle-vase-soliflore-a-col-evase-en-verre-double-a-decor-16968387
17. Vase ginkgo vert DAUM ; Table et prestige. Consulté le 20/08/2021 et disponible sur : https://www.table-et-prestige.com/vase-30-cmbr-daum-xml-39812_41143_41414-87563.html
18. Art nouveau-pharmacies ; Nancy-focus.com. Consulté le 20/08/2021 et disponible sur : <https://www.nancy-focus.com/nancy-decouvrir-art-nouveau-pharmac>
19. OAB. Bijoux *Ginkgo biloba*. Consulté le 11/03/21 et disponible sur : https://www.google.com/search?q=bijoux+ginkgo+biloba&rlz=1C1CHBD_frFR840FR840&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=2ahUKEwiSiurmi6vvAhVN8uAKHUnADpUQ_AUoAnoECAIQBA&biw=1366&bih=638#imgsrc=mf_EB3BtE2s_M
20. BIJOUXTOTEM. Montre femme ivoire. Consulté le 11/03/21 et disponible sur : <https://bijoux-totem.fr/montres-femme/32470-ivoire-montre-femme-3701207712334.html>
21. LUNIVERSDELIANE. *Ginkgo biloba*, 07/05/14. Consulté le 12/03/21 et disponible sur : <http://cyclefuennu.free.fr/article.php?sid=226>
22. INPN, Inventaire Nationale du Patrimoine Naturel, *Ginkgo biloba* L., 1771 – Taxonomie. Consulté le 26/01/21 et disponible sur : https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/100258/tab/taxo
23. GFURELAUD. Classification des végétaux ; Institut français de l'éducation 29/09/17. Consulté le 26/01/21 et disponible sur : <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/evolution/corbeille/relation-de-parente/comprendre/classification>
24. PINTEREST. Femelle, canard mandarin. Consulté le 11/03/21 et disponible sur : <http://www.afblum.be/bioafb/cyclgymn/cyclgymn.htm>
25. JAPANIZATION. Cet arbre vieux de 1400 ans offre un spectacle doré saisissant, 30/09/16. Consulté le 26/03/21 et disponible sur :

<https://japanization.org/lincredoyable-spectacle-dore-de-cet-arbre-vieux-de-1400-ans/>

26. HARRINGTON H. *Ginkgo biloba*/Maidehair Tree ; Bonsai4me, 2019. Consulté et disponible sur : <http://www.bonsai4me.com/SpeciesGuide/Gingko.html>
27. LARCHE J-F. Les ginkgos de Bordeaux ; Histoire et territoires ; AgroParisTech, Rev. For. Fr. LXIX, 01/17. Consulté le 11/03/21 et disponible sur : http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/62974/RFF_2017_69_1_65_74_Larche.pdf?sequence=1
28. DOMARUS. Biloba L Ginkgo (quatre saisons) ; dreamstime.com. Consulté le 20/08/2021 et disponible sur : <https://fr.dreamstime.com/illustration-stock-biloba-l-ginkgo-quatre-saisons-image42602017>
29. TREMOUILLAX-GUILLER.J, ROHN.T, ROHN.R, HUSS.V.A.R. Discovery of an endophytic alga in *Ginkgo biloba* ; Am.J.Bot, 2002, 89, 727-733
30. IGNASSE J. Un fantôme dans l'arbre. Sciences et avenir, 10/08/2006. Consulté le 26/01/21 et disponible sur : https://www.sciencesetavenir.fr/nature-environnement/un-fantome-dans-l-arbre_3541
31. JACQUES A. Le *Ginkgo biloba* : science occidentale et tradition orientale. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Henri Poincaré – Nancy 1, 2005, 113.p.
32. FAVRE-DUCHARTRE M. Ginkgophytes ou ginkyophytes – Appareils reproducteurs. Universalis. Consulté le 26/01/21 et disponible sur : <https://www.universalis.fr/encyclopedie/ginkgophytes-ginkyophytes/2-appareils-reproducteurs/>
33. UPMC (Université Pierre et Marie Curie). Chapitre 1 : Préspermatophytes ; Biologie, module 1. Consulté le 26/01/21 et disponible sur : <http://www.edu.upmc.fr/uel/biologie/module1/apprendre/chapitre1/presperm/presperm2det.htm>
34. MICHEZ D. Eléments de botanique – cours 8 – Spermatophytes, gymnospermes. 24/03/2016. Consulté le 26/01/21 et disponible sur : <https://docplayer.fr/40937419-Elements-de-botanique-cours-8-spermatophytes-gymnospermes-24-03-2016.html>
35. GONZALEZ E. L'indestructible ginkgo ; l'arbre miracle ; Télé image nature, les productions espace vert VI INC, France 5. Consulté le 11/03/21 et disponible sur : <https://www.dailymotion.com/video/x6ofj7>
36. LAURAIN-MATTAR.D. *Ginkgo biloba* : a medicinal and ornamental tree of great interest ; Biotechnology of medicinal plant. Vitalizer and therapeutic ; ed.K.G.R Enfield, 200h, 143-177
37. BRUNETON.J. Pharmacognosie, Phytochimie Plantes médicinales, 5^{ème} édition ; Lavoisier, 01/05/2016
38. GOMEZ G. Flavonoides. Académie de Montpellier. Sciences physiques et chimiques. Consulté le 26/01/21 et disponible sur : <https://tice.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille/FLAVONOIDES.html>
39. AIGUEPERSE.L. Plantes à l'officine : soyons vigilants ! Thèse de doctorat en pharmacie. Université Joseph Fourier, Grenoble, 06/10/2015, 184.p. Consulté

le 20/08/2021 et disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01212190/document>

40. GOMEZ G. Terpènes. Académie de Montpellier. Sciences physiques et chimiques. Consulté le 26/01/21 et disponible sur : <https://tice.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille/Terpenes.html>
41. ZHANG Y, LIU P, KONG Q, et al. The contents of terpene trilactone and flavonoid in leaves of seedlings from ancient female ginkgo trees in China. Horticultural Plant Journal, volume 3, issue 4, 07/2017, p165 – 171. Consulté le 26/01/21 et disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468014117301449>
42. WICHTL.M, ANTON.R. Plantes thérapeutiques : tradition, pratique officinale ; Science et thérapeutique, 2^{ème} édition. Paris : Tec et Doc 2003, p.251-4
43. VANBEEH.J, CHROM.A. 2002, 967, 21-55
44. FERHAT M. Recherches de substances bio actives de centaurea microcarpa coss et dur. Mémoire online. Consulté le 26/01/21 et disponible sur : https://www.memoireonline.com/04/10/3329/m_Recherche-de-substances-bio-actives-de-centaurea-microcarpa-coss-et-dur15.html
45. YOON I-S, CHO H-J. Chemical structures of ginkgolides. Pharmacokinetic interactions of Herbs with Cytochrome P450 and P-Glycoprotein ; Research gate, 01/15. Consulté le 11/03/21 et disponible sur : https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structures-of-ginkgolides_fig4_271596236
46. SASAKI K, HAGA M. Bilobalide. Bioactive Natural Products (Part I) ; Study in Natural Products Chemistry, 2003. Consulté le 11/03/21 et disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/ginkgolide>
47. YANG J, ZHOU, D, LIANG Z. A new polysaccharide from leaf of *Ginkgo biloba* L. Fitoterapia, volume 80, Issue 1, 01/2009, p.43 – 47. Consulté le 26/01/21 et disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0367326X08001974>
48. LI H, ZHOU G, XU J. et al. Research progress on polysaccharides from *Ginkgo biloba*. Journal of Medicinal Plants Research, 16/01/2012, p.171 – 176. Consulté le 26/01/21 et disponible sur : https://academicjournals.org/article/article1380546848_Li%20et%20al.%201.pdf
49. FEI R, FEI Y, ZHENG S. et al. Purified polysaccharide from *Ginkgo biloba* leaves inhibits P- selectin – mediated leucocyte adhesion and inflammation. Acta Pharmacologica Sinica, 04/2008. Consulté le 26/01/21 et disponible sur : <https://www.nature.com/articles/aps200859>
50. FANG.J, WANG.Z, WANG.P, WANG.M. Extraction, structure and bioactivities of the polysaccharides from *Ginkgo biloba* ; International Journal of Biological Macromolecule, volume 162, pages 1897-1905, 01/11/2020. Consulté le 20/08/2021 et disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S014181302034232X>

51. TANG.W, EISENBRAND.G. Chinese drugs of plant origin : Chemistry, pharmacology, and use in traditional and modern medicine ; Berlin, Springer-Verlag, 1992, p.555-565
52. TOXIPLANTE. Monographie Ginkgo. Consulté le 26/01/21 et disponible sur : <https://www.toxiplante.fr/monographies/ginkgo.html>
53. QIANG.Y, ZHANG.S, TAN.B, CHEN.S. Evaluation of Ginkgo leaf extract as an eco-friendly corrosion inhibitor of X70 steel HCl solution ; Research gate, 04/18. Consulté le 20/04/2021 et disponible sur : https://www.researchgate.net/figure/Chemical-constituents-of-GLE_fig1_322884801
54. LI.Y, LIU.J, LIU.Y, CHEN.M. Inhibitory effect of Ginkgol C17 : 1 on the biological behavior of tumor cells ; Research gate, 02/17. Consulté le 20/08/21 et disponible sur : https://www.researchgate.net/figure/Alkyl-phenol-compounds-in-Ginkgo-biloba-A-ginkgolic-acid-B-ginkgol-and-C_fig1_313253753
55. VALEUR.B. Pourquoi le bleuet n'est-il pas rouge ? Scilogs.fr, 27/02/2019. Consulté le 20/08/2021 et disponible sur : <https://scilogs.fr/questions-de-couleurs/pourquoi-le-bleuet-nest-il-pas-rouge/>
56. CARLROTH. Acide linoléique, substances de références. Consulté le 20/08/2021 et disponible sur : <https://www.carlroth.com/fr/fr/substances-de-reference-cpg/acide-linoleique/p/5315.1>
57. CARLROTH. Acide oléique, substances de références. Consulté le 20/08/2021 et disponible sur : <https://www.carlroth.com/fr/fr/acides-gras-derives/acide-oleique/p/7213.2>
58. FICHERSCIENTIFIC. Acide propionique, 99%, pur, ACROS organics. Consulté le 20/08/2021 et disponible sur : <https://www.fishersci.fr/shop/products/propionic-acid-99-pure-acros-organics-4/p-4510137>
59. CARLROTH. Acide butyrique. Consulté le 20/08/2021 et disponible sur : <https://www.carlroth.com/be/fr/acides-carboxyliques-aliphatiques/acide-butyrique/p/3277.1>
60. TRACY T.S, KINGSTON R.L. Herbal products. Toxicology and clinical pharmacology. 2^{ème} édition. TRACY T.S, KINGSTON R.L Ed, New Jersey, 2007, p.41-51.
61. RAY M-C. AVC ischémique ; Adimas, Fotolia. Futura santé, 07/04/10. Consulté le 20/02/21 et disponible sur : <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-avc-accident-vasculaire-cerebral-947/page/3/>
62. GARNIER M, DELAMARE V, DELAMARE J, DELAMARE T. Dictionnaire des termes de médecine. 26^{ème} ed. Paris : Maloine, 2000, p.382.
63. CLOSTRE F. Extrait de *Ginkgo biloba* (EGb 761). Etat des connaissances à l'aube de l'an 2000 ; Ann. Pharm. Fr., 1999, 57, suppl.1, S72.
64. ALLAIN P. PAF (Platelet activating factor). Pharmacorama. Consulté le 26/01/21 et disponible sur :

- <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/eicosanoides-agonistes-antagonistes-paf/paf-platelet-activating-factor/>
65. CHATTERJEE S.S, KONDRATSKAYA E.L, KRISHTAL O.A. Structure-activity studies with *Ginkgo biloba* extract constituents as receptor-gates chloride channel blockers and modulators ; Pharmacopsychiatry, 2003 ; 36, suppl 1 :S68-77.
 66. BURDON R.H, GILL V.M, RICE EVANS C. Oxydative stress and heat shock protein induction in human cells. Free Radical Res. Commun, 3, 129-139
 67. OSWALD J. Intérêt des molécules végétales dans la lutte contre les radicaux libres. Thèse de doctorat en pharmacie, Université Henry Poincaré, Nancy 1, 1991, 171p.
 68. PINCEMAIL J, DEBY C. L'EGb face aux agressions des radicaux libres. Le *Ginkgo biloba* ; Paris, laboratoire Beaufour, 1992, p.148-159.
 69. MIKHAILIN.M. La mort de neurone ; dreamstime. Consulté le 20/08/21 et disponible sur : <https://fr.dreamstime.com/banque-vid%C3%A9os-mort-neurone-cerveau-video81516812>
 70. PUYAL J, GINET V, CASTAGNE V et CLARKE P. La mort neuronale, un mécanisme naturel ou pathologique ; du vieillissement cérébral à la maladie d'Alzheimer, décryptage scientifique ; futura santé, 29/01/2017. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-vieillissement-cerebral-maladie-alzheimer-decryptage-scientifique-1615/page/7/#:~:text=Lors%20du%20d%C3%A9veloppement%20du%20syst%C3%A8me,erreurs%20de%20connexions%20entre%20neurones>.
 71. PERFETTINI J.L. Morts cellulaires, encyclopedia universalis. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.universalis.fr/encyclopedie/morts-cellulaires/3-la-necrose-mort-cellulaire-de-type-3/>
 72. HOTCHKISS R.S, STRASSER A, et al. Cell death ; N Engl J Med 631 (16) : 1570-83, 2009.
 73. COGNITIF RESEARCH. La plasticité neuronale et la cognition ; structure et organisation. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.cognifit.com/fr/plasticite-du-cerveau>
 74. BRAILOWSKY S, MONTIEL T, MEDINA-CEJA L. Acceleration of functional recovery from motor cortex ablation two *Ginkgo biloba* extracts in rat. Restor. Neurol. Neurosci, 1994, 8, 329-331
 75. COPATH (Collège Français des pathologies). La réaction inflammatoire. Les inflammations, 2011/2012. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_3/site/html/cours.pdf
 76. USAMVCLUJ. L'inflammation et les mécanismes tissulaires, 2016/2017. Consulté le 20/08/21 et disponible sur : <http://www.usamvcluj.ro/fiziopatologie/images/franceza/curs/Cours%2010%20-%20Fysiopatologie%20I%20-%202016-2017.pdf>

77. MOQBEL.R, KURIHARA.K, WARDLAW A.J, KAY A.B. BN 52021, inhibits PAF-induced eosinophil chemotaxis and cytotoxicity ; Ginkgolides : Chemistry, biology, pharmacology and clinical perspectives. Braquet P.Ed. 1989 ; p.143-51
78. DARDOUR S. De la feuille de *Ginkgo biloba* au médicament – Nouvelles perspectives dans le traitement des pathologies inflammatoires. Analyse phytochimique de feuilles de *Ginkgo biloba*. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Henri Poincaré – Nancy 1, 2007, 98.p.
79. KWAK W.J, HAN C.K, SON K.H. et al. Effets of ginkgetin from *Ginkgo biloba* leaves on cyclooxygenases and in vivo skin inflammation ; *Planta Med.* 68 : p.316-21, 2002
80. RAY M-C. Monoxyde d'azote, futura sciences. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.futura-sciences.com/sciences/definitions/chimie-monoxyde-azote-16229/>
81. BELLOT J.L, PALMERO M, GARCIA-CABANES C. et al. Additive effect of nitric oxide and prostaglandin-E2 synthesis inhibitors in endotoxin-induced uveitis in the rabbit ; *Inflamm Res.* 45 : p.203-8, 1196
82. HERBANO. *Ginkgo biloba*. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.herbano.com/fr/magazine/le-ginkgo-biloba>
83. PARK Y.M, WON J.H, YUN K.J et al. Preventive effect of ginkgo biloba extract (GBB) on the lipopolysaccharide-induced expressions of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 via suppression of nuclear factor-kappaB in RAW 264.7 cells ; *Biol Pharm Bull*, 29, p. 985-90, 2006
84. TROUILLER P. Histoire de la pharmacie. Santé société humaine, université Joseph Fourier de Grenoble, 2011/2012. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble_1112/trouiller_patrice/trouiller_patrice_p01/trouiller_patrice_p01.pdf
85. JAZI R, SHEHADEH K. Séparation de la pharmacie de la médecine ; revue d'histoire de la pharmacie ; *Persée*, 1996, 312, pp. 509-511. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : https://www.persee.fr/doc/pharm_0035-2349_1996_num_84_312_7492
86. QUERCUS. Le chêne quessoyais ; *Canalblog*, 28/10/18. Consulté le 11/03/21 et disponible sur : <http://quercus.canalblog.com/>
87. MICHEL. L'apothicaire. Huile sur panneau de 20*20. Encadré 40*40 WeoneArt
88. FIALON C-H. Histoire des mots « pharmaciens » et « apothicaire » ; revue d'histoire de la pharmacie ; *Persée*, 1920, 28, pp. 262-269. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : https://www.persee.fr/doc/pharm_0995-838x_1920_num_8_28_1378
89. ORIENT-MEDITERRANEE. Au temps de Galien, un médecin grec dans l'empire romain. Consulté le 11/03/21 et disponible sur : <https://www.orient-mediterranee.com/spip.php?article3768>
90. HAVRAIS-DIRE. La grande pharmacie commerciale ; *canalblog*, 14/02/16. Consulté le 11/03/21 et disponible sur : <http://havraisdire2.canalblog.com/archives/2016/02/14/33257589.html>

91. CHAUVEAU S. Les origines de l'industrialisation de la pharmacie avant la première guerre mondiale ; Histoire, économie et société ; Persée, 1995, 14-4, pp. 627-642. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : https://www.persee.fr/doc/hes_0752-5702_1995_num_14_4_1794
92. BANJO. Pharmacie dans le 3^{ème} arrondissement. Paris pharmacie ; Visoterra, 11/11/07. Consulté le 11/03/21 et disponible sur : <https://www.visoterra.com/voyage-premier-voyage-de-banjo/photo-paris-pharmacie.html>
93. TRUCHET M-C. Industrie pharmaceutique et environnement : relever le défi d'une planète en meilleure santé ; Youmatter.world, 25/05/18. Consulté le 20/02/21 et disponible sur : <https://youmatter.world/transitions/fr/industrie-pharmaceutique-et-environnement-relever-le-defi-dune-planete-en-meilleure-sante/>
94. DRIEU K. Preparation and definition of *Ginkgo biloba* extract ; Rokan, pp 32-36. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-73686-5_3
95. CLUB GINKGO BILOBA. De la feuille au principe actif : l'extrait de *Ginkgo biloba*. Consulté le 11/03/21 et disponible sur : <http://ginkgo.dm.pagesperso-orange.fr/medecine.extraitGb.htm>
96. BEAUFOUR-IPSEN. De la feuille au principe actif : l'extrait de *Ginkgo biloba*. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <http://ginkgo.dm.pagesperso-orange.fr/medecine.extraitGb.htm>
97. PUBMED. EGb 761 : *Ginkgo biloba* extract, Ginkor. Drugs R D. 2003 ; 4(3) :188-93. Doi : 10.2165/00126839-200304030-00009. PMID : 12757407. Consulté le 20/03/21 et disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12757407/>
98. HMPC (Committee on Herbal medicinal Products). Overview of comments received on European Union herbal monograph on *Ginkgo biloba* L., folium ; European Medicines Agency, 28/01/2015. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-comments/final-overview-comments-received-european-union-herbal-monograph-ginkgo-biloba-l-folium_en.pdf
99. TITA-GOLDSTEIN.A. Mise en forme des poudres par compression : Influence du procédé et de la formulation sur la maîtrise des propriétés d'usage. Thèse de docteur de l'université de Lorraine, spécialité génie des procédés et des produits. Université de Lorraine, pôle EMPP, Nancy 1, 21/11/13
100. KEITH.D. L'industrie pharmaceutique ; Ilocis, ch.79. Consulté le 25/03/21 et disponible sur : <http://www.ilocis.org/fr/documents/ilo079.htmk>
101. IPSEN. Document de référence, 2016. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : https://www.ipsen.com/websites/Ipsen_Online/wp-content/uploads/sites/49/2017/03/27141927/IPSEN_2016_global_clean.pdf
102. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) Les médicaments à base de plantes. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-a-base-de-plantes/Les-medicaments-a-base-de-plantes/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-a-base-de-plantes/Les-medicaments-a-base-de-plantes/(offset)/0)

103. LECHAT P. Procédures d'AMM, Autorisation de mise sur le marché ; AFSSAPS, santé.gouv. Consulté le 20/03/21 et disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/amm-assises-Lechat.pdf>
104. WENIGER B. Les plantes de la pharmacopée française ; société d'ethnopharmacologie, plantes médicinales et pharmacopées traditionnelles, 05/2020. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <http://www.ethnopharmacologia.org/definition/les-pharmacopees-du-monde/les-plantes-pharmacopee-francaise/>
105. BIVEA. Teinture-mère de Ginkgo bio. Consulté le 07/03/21 et disponible sur : <https://www.bivea.fr/Teinture-mere-de-Ginkgo-bio-BIOVER-10062-p>
106. PHARMACIE ET NATURE. Teinture-mère. Consulté le 07/03/21 et disponible sur : <http://pharmacieetnature.com/categorie/288-teintures-meres.htm#:~:text=et%20proviennent%20soit%20du%20laboratoire,plus%20souvent%20d%C3%A9pourvues%20de%20traitement>
107. MINISTERE DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE. Les médicaments homéopathiques, 10/11/16. Consulté le 07/03/21 et disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-homeopathiques#:~:text=Le%20m%C3%A9dicament%20hom%C3%A9opathique%2C%20qui%20n,la%20pharmacop%C3%A9e%20fran%C3%A7aise%20ou%2C%20%C3%A0>
108. UNSPF (Université Numérique des Sciences Pharmaceutiques Francophones). La fabrication du médicament homéopathique, 2014. Consulté le 07/03/21 et disponible sur : http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2014_Lille_Bailleul_Homeopathie/co/Contenu_fabrication.html
109. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). *Ginkgo biloba* pour préparations homéopathiques ; pharmacopée française, 1989. Consulté le 07/03/21 et disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/09516cf73d5959d5438b1a431fe6dcce.pdf
110. Comment savoir qu'une graine de ginkgo n'est pas stérile ? Foire aux questions sur le *Ginkgo biloba*. Consulté le 07/03/21 et disponible sur : <http://www.ginkgo.biloba.online.fr/Ginkgo-seed/index.htm>
111. DESFEMMES C. *Ginkgo biloba* : un arbre exceptionnel à installer au jardin ; Gerbeaud, 8/06/2018. Consulté le 07/03/21 et disponible sur : <https://www.gerbeaud.com/jardin/fiches/ginkgo-biloba-arbre-40-ecus,1178.html>
112. Foire aux questions sur le *Ginkgo biloba*. Consulté le 07/03/21 et disponible sur : <http://www.ginkgo.biloba.online.fr/faq/index.htm>
113. BAUMELOU A, VILLIE P. Médecine traditionnelle chinoise, une médecine ancestrale au goût du jour. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : http://www.snfmi.org/sites/default/files/old/medecine_chinoise.pdf
114. CHINEESCAPADE. Confucianisme, Taoisme et Bouddhisme, 2013-2015. Consulté le 06/03/21 et disponible sur :

<http://www.chineescapade.com/aperçu-chine/Confucianisme-Taoisme-Bouddhisme.html>

- 115.FU L. La médecine traditionnelle chinoise est-elle en train de conquérir le monde ? MBA communication et santé EFAP, 04/06/19. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://festivalcommunicationsante.fr/la-medecine-traditionnelle-chinoise-est-elle-en-train-de-conquerir-le-monde-linjie-fu-mba-communication-sante/>
- 116.LABORATOIRE BIMONT. Le Qi ou énergie en médecine chinoise. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : https://www.laboratoiresbimont.com/glossaire-expression/le-qi-ou-energie-en-medecine-chinoise_48.htm#:~:text=C'est%20%C3%A9galement%20le%20Souffle,tous%20les%20mouvements%20ou%20fonctions.
- 117.BERNARD C. l'armoise annuelle combat la fièvre ; Plantes et santé, 15/07/16. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.plantes-et-sante.fr/articles/jardin-medicinal/763-larmoise-annuelle-combat-la-fievre>
- 118.HUMBERT F. La pharmacopée des cinq saveurs ; Médecine intégrée, portail des médecines alternatives, 29/03/16. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://medecine-integree.com/les-cinq-saveurs/>
- 119.DARTIGUES J-P, FONTAINE C. Les mouvements énergétiques en médecine traditionnelle chinoise. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://acupuncture-medic.fr/wp-content/uploads/2018/09/27-Les-mouvements-%C3%A9nerg%C3%A9tiques-en-m%C3%A9decine-traditionnelle-chinoise-DARTIGUES-FONTAINE.pdf>
- 120.VIDAL. Phytothérapie : Ginkgo, 26/01/21. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/ginkgo-biloba.html>
- 121.BRUN D. Graine et feuille de *Ginkgo biloba* ; Diététique chinoise et tuina, 11/07/19. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://dietetiquetuina.fr/13529/ginkgo-biloba-bai-guo/>
- 122.HOUEL E. Etude de substances bioactives issues de la flore amazonienne. Thèse de doctorat, spécialité Chimie des substances naturelles. Université des Antilles et de la Guyane, 2011, 285p, pp. 30-31. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00718910/document>
- 123.LABORATOIRES BIMONT. Le *Ginkgo biloba*, un remède ancien contre des maux contemporains, 04/04/17. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://blog.laboratoiresbimont.com/ginkgo-biloba-remede-ancien-maux-contemporains/>
- 124.BAUMANN V. *Ginkgo biloba* – Arbre aux quarante écus en phytothérapie ; Homéophyto, 17/03/19. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.homeophyto.com/ginkgo-biloba-larbre-aux-quarante-ecus>
- 125.PANAX GINSENG. Le *Ginkgo biloba* l'arbre aux mille écus, 2019. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.panax-ginseng.fr/pharmacopee-chinoise/ginkgo-biloba-140/>
- 126.SANTÉ PUBLIQUE France. Maladie cardiovasculaire et accident vasculaire cérébral, 26/06/19. Consulté le 06/03/21 et disponible sur :

- <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral>
127. Les signes de l'AVC ; Solidarité-santé.gouv. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-cardiovasculaires/accident-vasculaire-cerebral-avc/article/les-signes-de-l-avc>
128. GROUPEMGC. « Mieux manger pour protéger sa santé », la nouvelle campagne de MGC prévention pour les seniors. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.groupemgc.fr/mieux-manger-pour-protoger-sa-sante-la-nouvelle-campagne-de-mgc-prevention-pour-les-seniors/>
129. SSTRN. Le tabac vous brise le cœur. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.sstrn.fr/actualites/tabac-vous-brise-coeur>
130. CLOSTRE F. Un arbre, un institut de recherche. In : *Le Ginkgo biloba*. Paris : Laboratoire Beaufour, 1992, p.96-103
131. TEDGUI A. Athérosclérose ; Une évolution lente, mais parfois dramatique ; Inserm. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/atherosclerose>
132. MAHECOURT J. Arthérosclérose : épidémiologie et physiopathologie ; Corpus médical PDA. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/cardio/malcoron/128/lecon128.html#:~:text=Les%20diff%C3%A9rents%20stades%20%C3%A9volutifs%20de,plaque%20sont%20maintenant%20bien%20connus>
133. WEI J.M, WANG X, GONG H, SHI Y.J, ZOU Y. Ginkgo suppresses atherosclerosis through downregulating the expression of connexin 43 in rabbits ; Archives of Medical Sciences, 9/04/13. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3648825/>
134. ABOYANS V, SEVESTRE M-A, DESORMAIS I, LACROIX P, FOWKES G, CRIQUI M.H. Epidémiologie de l'arthériopathie des membres inférieurs ; EM consulte, 28/02/18. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/1201491#:~:text=On%20estime%20%C3%A0%20plus%20de,pays%20%C3%A0%20revenu%20faible%2Finterm%C3%A9diaire>
135. SCVE (Société de Chirurgie Vasculaire et Endovasculaire de langue Française). L'artérite ou artériopathie des membres inférieurs, 2021. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.vasculaire.com/fr/Maladies/L-Arterite-ou-Arteriopathie-Obstructive-des-Membres-Inferieurs/I-Qu-est-ce-que-l-arterite-AOMI#:~:text=L'Art%C3%A9rite%20des%20membres%20inf%C3%A9rieurs,ath%C3%A9rome%20qui%20va%20les%20obstruer>
136. HAS (Haute Autorité de Santé). Laboratoire BIOGARAN, *Ginkgo biloba* ; Commission de la transparence, avis 2/11/11. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-02/gingko_biogaran_02112012_avis_ct11521.pdf

137. ANDRZEJEWSKI A. Qu'est-ce que l'insuffisance veineuse ? Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.dr-andrzejewski-audric.fr/insuffisance-veineuse.html>
138. FEDERATION FRANCAISE DE CARDIOLOGIE. Les pathologies vasculaires. Insuffisance veineuse : les situations à risque, 14/02/20. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/insuffisance-veineuse-les-situations-a-risque>
139. DOUKETIS J.D. Insuffisance veineuse chronique et syndrome post-phlébitique ; Le manuel MSD, 12/19. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-cardiovasculaires/troubles-veineux-p%C3%A9riph%C3%A9riques/insuffisance-veineuse-chronique-et-syndrome-postphl%C3%A9bitique>
140. VIDAL. Phytothérapie : Ginkgo, 26/01/21. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/ginkgo-biloba.html>
141. COFER (Collège Français des Enseignants en Rhumatologie). Phénomène de Raynaud, 2010-2011. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato40/site/html/cours.pdf>
142. RAYNAUD'S ASSOCIATION. Ginkgo et Raynaud's, 11/03/11. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.raynauds.org/2011/03/31/ginkgo-raynauds/>
143. MUIR A.H, ROBB R, MCLAREN M, DALY F, BELCH J.J.F. The use of *Ginkgo biloba* in Raynaud's disease : a double-blind placebo-controlled trial ; Pubmed. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12710841/>
144. VAIMAN D. Infertilité ; Inserm. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/infertilite>
145. SOCIETE CANADIENNE DU CANCER. Troubles de l'appareil reproducteur masculin. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/childhood-cancer-information/watching-for-late-effects/male-reproductive-system-problems/?region=on#:~:text=Sympt%C3%B4mes%20des%20troubles%20de%20l'appareil%20reproducteur%20masculin&text=Les%20troubles%20de%20la%20fertilit%C3%A9,%C3%A9rection%20ou%20de%20la%20maintenir>
146. GEVREK F, BICER C, KARA M, ERDEMIR F. The ameliorative effects of *Ginkgo biloba* on apoptosis, LH-R expression and sperm morphology anomaly in testicular torsion and detorsion ; Andrologia, volume 50, issue 4, 07/02/18. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://onlinelibrary-wiley-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/doi/full/10.1111/and.12969>
147. SIREDEY H. Trouble de l'érection et éjaculation précoce ! Hervé Siredey natvital 20/06/18. Consulté le 06/03/21 et disponible sur :

- <https://www.hervesiredey.com/2015/01/16/troubles-de-la-fonction-%C3%A9rectile-et-%C3%A9jaculation-pr%C3%A9coce/>
148. DALLEL R. Migraine ; Inserm. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/migraine>
 149. ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé). Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques, 10/02. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/fiche_de_synthese_2006_11_27_10_56_45_403.pdf
 150. MIGRAINEBUDDY. Les phases de la migraine-prodrome et l'aura, 9/12/18. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://migrainebuddy.com/fr/2018-12-5-les-phases-de-la-migraine-le-prodrome-et-laura/n>
 151. D'ANDREA G, BUSSONE G, AGUGGIA M, D'ONOFRIO F et al. Efficacy of Ginkgolide B in the prophylaxis of migraine with aura. *Neurol Sci.* 05/09 suppl 1 :S121-4. Doi : 10.1007/s10072-009-0074-2. PMID : 19415441. Consulté le 22/03/21 et disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19415441/>
 152. SERGEANT B. 12 avantages de *Ginkgo biloba* (plus effets secondaires et dosage), 31/05/18. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.aloeveraforever.fr/12-avantages-de-ginkgo-biloba-plus-effets-secondaires-et-dosage/>
 153. MEDECINE SORBONNE UNIVERSITE. Pharmacologie bronchopulmonaire Médicaments de l'asthme Voie inhalée ; Chapitre 1 – L'asthme ; CHUPS Jussieu. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/EIApneumo/POLY.Chp.1.html>
 154. ICH GCP (International Conference on Harmonisation-Good Clinical Practice). Huile de bourrache et *Ginkgo biloba* (EGb 761) dans l'athsme ; ClinicalTrials. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT00029679>
 155. OGIER-DENIS E. Maladies inflammatoires Chroniques de l'intestin (MICI) ; Inserm. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-mici>
 156. CREGG (Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépatogastroentérologie). Ce que l'on sait de la pathogénie de l'épidémiologie, de la fréquence et des facteurs favorisants ; My MICI Book, 26/03/19. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/ce-que-lon-sait-de-la-pathogenie-de-lepidemiologie-de-la-frequence-et-des-facteurs-favorisants/#:~:text=La%20fr%C3%A9quence%20et%20l'incidence,taux%20de%2055%25%20de%20femmes.>
 157. KOTAKADI V.S, JIN Y, HOFSETH A.BA, YING L, CUI X et al. *Ginkgo biloba* extract EGb 761 has anti-inflammatory properties and ameliorates colitis in

- mice by driving effector T cell apoptosis. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2527648/>
- 158.SANTE PUBLIQUE FRANCE. Cancers, 22/01/21. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers>
 - 159.ROUX.A. Le métabolisme, talon d'Achille des cellules cancéreuses ; Futurasanté, 21/04/13. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/medecine-metabolisme-talon-achille-cellules-cancereuses-45970/>
 - 160.INC (Institut national du cancer). Mécanisme de cancérisation, 05/10/16. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Mecanisme-de-cancerisation>
 - 161.LI M, LI B, XIA Z. et al. Anticancer effects of five biflavonoids from *Ginkgo biloba* L. male flowers *in vitro*. Molecules, 04/2019. Consulté le 26/01/21 et disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6514578/>
 - 162.PERINO L. Cancer et inflammation, quelle est la force du lien, 14/09/15. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://lucperino.com/388/cancer-et-inflammation-quelle-est-la-force-du-lien.html#:~:text=Nous%20avons%20d%C3%A9sormais%20de%20nouvelles,maladies%20cardiovasculaires%2C%20pulmonaires%20et%20neurologiques.>
 - 163.VIROLOGIEMEDICALE. Structure et définition des virus ; Cours de virologie générale. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <http://www.microbes-edu.org/etudiant/virus.html>
 - 164.AEMIP (Association des Enseignants de Microbiologie et d'immunologie des Facultés de Pharmacie). Fiche espèce virologie, Herpes simplexvirus (HHV1/2), 2017. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <http://aemip.fr/wp-content/uploads/2017/06/Fiche-2017-HSV.pdf>
 - 165.PUBMED. Anti-influenza virus activity of *Ginkgo biloba* leaf extracts ; Journal of Natural medicines, 11/12. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : https://www.researchgate.net/publication/233769342_Anti-influenza_virus_activity_of_Ginkgo_biloba_leaf_extracts
 - 166.SOCHOCKA M. SOBCZYNSKI M, OCHNIK M, ZWOLINSKA K, LESZEK J. Hampering Herpesviruses HHV-1 and HHV-2 Infection by Extract of *Ginkgo biloba* (EGb) and its phytochemical constituents ; Frontiers in microbiology, 15/10/15. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6803450/>
 - 167.BORENSTEIN R, HANSON B.A, MARKOSYAN R.M, GALLO E.S, NARASIPURA S.D et al. Ginkgolic acid inhibits fusion of enveloped viruses ; scientific reports 10, article number 4746, 05/05/20. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.nature.com/articles/s41598-020-61700-0>
 - 168.OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Qu'est-ce que les troubles neurologiques ? 05/16. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.who.int/features/qa/55/fr/#:~:text=Ces%20troubles%20comprennent%20l'%C3%A9pilepsie,tumeurs%20du%20cerveau%2C%20les%20troubles>

- 169.HERZIG L, MÜHLEMANN N, BISCHOFF T. Troubles émotionnels en médecine de famille ou le visage caché d'une souffrance ; Revue médical suisse, volume 6 1000-1005, 2010. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-249/Troubles-emotionnels-en-medecine-de-famille-ou-le-visage-cache-d-une-souffrance#:~:text=En%20m%C3%A9decine%20de%20premier%20recours,entre%20les%20diff%C3%A9rents%20troubles%20%C3%A9motionnels>.
- 170.BLUM D. maladie d'Alzheimer ; Inserm. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/alzheimer-maladie>
- 171.FONDATION RECHERCHE ALZHEIMER. Causes et facteurs de risques de la maladie d'Alzheimer. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://alzheimer-recherche.org/la-maladie-alzheimer/quest-maladie-dalzheimer/facteurs-de-risques/>
- 172.MERCIER A.L. L'immunité du *Ginkgo biloba* ; Le pharmacien de France. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <http://www.lepharmaciendefrance.fr/article-print/limmunite-ginkgo-biloba>
- 173.NINOT G. Le gingko biloba ne protège pas de la maladie d'Alzheimer ; Blog en santé, A50, 2015. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <http://blogensante.fr/2015/05/08/le-ginkgo-biloba-ne-protège-pas-de-la-maladie-dalzheimer/#:~:text=pour%20les%20d%C3%A9cideurs-,La%20consommation%20quotidienne%20de%20240%20mg%20d'extraite%20de%20ginkgo,une%20maladie%20d'Alzheimer>.
- 174.HAS (Haute Autorité de Santé). Examen du dossier des spécialités TANAKAN inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 27 mai 2006 ; Commission de la transparence, 07/11/11. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-01/tanakan_tramisal_ginkogink_7_12_2011_avis_ct11267_ct11352_ct11355.pdf
- 175.HAS (Haute Autorité de Santé). Trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) : repérer la souffrance, accompagner l'enfant et la famille - questions/réponses, 08/04/15. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2025618/fr/trouble-deficit-de-l-attention-avec-ou-sans-hyperactivite-tdah-reperer-la-souffrance-accompagner-l-enfant-et-la-famille-questions/-reponses
- 176.PMC (Paediatrics Child Health). Le recours à la médecine parallèle dans le traitement des enfants atteints de trouble de déficit de l'attention avec hyperactivité, 721-730, 12/02. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2796536/#:~:text=En%20raison%20des%20effets%20prometteurs,syst%C3%A9matique%20n'a%20%C3%A9t%C3%A9%20publi%C3%A9>.
- 177.CANINI F. Eléments de physiologie et de physiopathologie du stress ; Revue de neuropsychologie, volume II, p251-258, 04/19. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.cairn.info/revue-de-neuropsychologie-2019-4-page-251.htm>
- 178.WATANABE C.M.H, WOLFFRAM S, ADER P. et al. The *in vivo* neuromodulatory effects of the herbal medicine *Ginkgo biloba*. PNAS,

- Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 06/2001. Consulté le 26/01/21 et disponible sur : <https://www.pnas.org/content/pnas/98/12/6577.full.pdf>
179. JOHNSTON G.A.R., MEWETT K.N. Herbal products and GABA receptors. Encyclopedia of neuroscience, 2009. Consulté le 26/01/21 et disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/bilobalide>
 180. LA REDACTION MEDISITE. Œdème cérébral, 14/12/18. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.medisite.fr/problemes-cardiovasculaires-les-complications-oedeme-cerebral-queelles-sequelles.5493615.524159.html>
 181. ALLEYSSON.D. Introduction. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <http://david.alleysson.free.fr/Publications/Dea.htm>
 182. GARRITY J. Effet du vieillissement sur les yeux ; Le manuel MSD, 03/19. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-oculaires/biologie-de-l-%C5%93il/effets-du-vieillissement-sur-les-yeux>
 183. BAUDOUIN C. Glaucome ; Inserm. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/glaucome>
 184. DROY-LEFAIX M-T. Citicoline, *Ginkgo biloba* et magnésium dans le glaucome ; Les cahiers d'ophtalmologie 2014. ? Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.cahiers-ophtalmologie.fr/media/554c87c429421b88c805eddfd9f483e0.pdf>
 185. KEITA C.T. Tanakan dans la prévention de l'œdème rétinien post-chirurgical ; santé tropicale. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <http://www.santetropicale.com/Resume/94411.pdf>
 186. EVANS J.R. Utilisation du *Ginkgo biloba*, un extrait de feuilles d'arbre aux quarante écus, pour ralentir la progression de la dégénérescence maculaire liée à l'âge ; Cochrane, 31/01/13. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : [https://www.cochrane.org/fr/CD001775/EYES_utilisation-du-gingko-biloba-un-extrait-de-feuilles-darbre-aux-quarante-ecus-pour-ralentir-la#:~:text=La%20d%C3%A9g%C3%A9n%C3%A9rescence%20maculaire%20li%C3%A9e%20%C3%A0%20l'%C3%A2ge%20\(DMLA\)%20est,perte%20de%20la%20vision%20centrale.](https://www.cochrane.org/fr/CD001775/EYES_utilisation-du-gingko-biloba-un-extrait-de-feuilles-darbre-aux-quarante-ecus-pour-ralentir-la#:~:text=La%20d%C3%A9g%C3%A9n%C3%A9rescence%20maculaire%20li%C3%A9e%20%C3%A0%20l'%C3%A2ge%20(DMLA)%20est,perte%20de%20la%20vision%20centrale.)
 187. BOUCCARA D. Enseignement de capacité de gériatrie « pathologies chroniques » Vieillissement de l'oreille et hypoacousie. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <http://www.longuevieetautonomie.fr/sites/default/files/editor/files/stories/CAPA2014/ARSSECONDEANNEE/presbyacousie.pdf>
 188. ENFOLD. Comment fonctionne l'appareil auditif ? Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <http://www.tinteo.com/comment-fonctionne-lappareil-auditif/>
 189. PROCHAZKOVA K, SEJNA I, SKUTIL J, HAHN A. *Ginkgo biloba* extract 761 versus pentoxifylline in chronic tinnitus : a randomized, double-blind clinical

- trial ; SpringerLink 01/06/18. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11096-018-0654-4>
- 190.TALMONT J-B. Surdité : préférez-vous la prévention ou le sonotone ? Alternative santé, 27/08/14. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.alternativesante.fr/ouie/surdite-preferez-vous-la-prevention-ou-le-sonotone>
 - 191.HAS (Haute Autorité de Santé). Commission de la transparence, avis 5 juillet 2006 pour le Tanakan. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct032823.pdf>
 - 192.IVES J, PSYCH M. Les extraits des graines de ginkgo montrent l'activité antibactérienne sur les agents pathogènes qui entrainent des infections cutanées ; news medical, 19/04/19. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.news-medical.net/news/20190419/72/French.aspx>
 - 193.EMORY HEALTH SCIENCES. Ginkgo seed extracts show antibacterial activity on skin pathogens : Experiments were guided by a prescription in 16th-century text ; ScienceDaily, 18/04/19. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.sciencedaily.com/releases/2019/04/190418131308.htm>
 - 194.FR24 NEWS. Traitement de la perte de cheveux : le *Ginkgo biloba* peut arrêter l'alopécie, 06/08/20. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : [https://www.fr24news.com/fr/a/2020/08/traitement-de-la-perde-de-cheveux-le-ginkgo-biloba-peut-arreter-lalop  cie.html](https://www.fr24news.com/fr/a/2020/08/traitement-de-la-perde-de-cheveux-le-ginkgo-biloba-peut-arreter-lalopécie.html)
 - 195.RADEMAKER M. *Ginkgo biloba* ; Dermnet NZ, 1999. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://dermnetnz.org/topics/ginkgo-biloba/>
 - 196.CIRIS. Mirko Beljanski et le *Ginkgo biloba*. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.beljanski.info/mirko-beljanski-et-le-ginkgo-biloba/>
 - 197.PARSY A. Le psoriasis : Les nouveautés physiopathologiques et les différentes stratégies thérapeutiques. Thèse de docteur en pharmacie, Nancy : Université de Lorraine, 28/05/15, 113 p. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731715/document>
 - 198.DESBORDES T. Prise en charge par les traitements alternatifs, conseil à l'officine. Thèse de docteur en pharmacie, Bordeaux : Université de bordeaux, 16/03/18, 110 p. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01764299/document>
 - 199.PASSERON T. Vitiligo ; Inserm. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/vitiligo>
 - 200.PARSAD D, PANDHI R, JUNEJA A. Effectiveness of oral *Ginkgo biloba* in treating limited, slowly spreading vitiligo ; Epistemonikos, 2003. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.epistemonikos.org/fr/documents/e8ccc42b2e93a59cad9045f034d24e281d34ccc3>
 - 201.REGARD SUR LES COSMETIQUES. *Ginkgo biloba*, un arbre millénaire qui tend ses feuilles au sujet acnéique ! 05/12/18. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : [https://www.regard-sur-les-cosmetiques.fr/nos-regards/ginkgo-biloba-un-arbre-millénaire-qui-tend-ses-feuilles-au-sujet-acnéique-879/](https://www.regard-sur-les-cosmetiques.fr/nos-regards/ginkgo-biloba-un-arbre-millenaire-qui-tend-ses-feuilles-au-sujet-acneique-879/)

202. GABELICA A-M. Les vertus du *Ginkgo biloba* pour la peau, 11/02/21. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.oolution.com/blogs/tout-savoir-ingredients-cosmetiques/les-vertus-du-ginkgo-biloba-pour-la-peau>
203. AROMAZONE. Fiche conseil, *Ginkgo biloba* bio en poudre. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/ginkgo-biloba-bio-en-poudre-aroma-zone?page=library>
204. VIDAL. Substance active *Ginkgo biloba*, 16/01/13. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/ginkgo-biloba-14875.html>
205. RHO S.S, WOO Y.S, BAHK W-M. *Ginkgo biloba* induced mood dysregulation : a case report ; BMC Complementary and Alternative Medicine, 2018. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12906-018-2081-4>
206. VIDAL. Phytothérapie : Ginkgo, 26/02/21. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/ginkgo-biloba.html>
207. PAITRAUD D. Répertoire des génériques : création d'un répertoire spécifique aux médicaments de phytothérapie ; Vidal, 19/12/17. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/22455-repertoire-des-generiques-creation-d-un-repertoire-specifique-aux-medicaments-de-phytotherapie.html>
208. MONPHARMACIENCONSEIL. Vitalogink. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.mon-pharmacien-conseil.com/medicaments/4667-vitalogink-40mg-90-comprimes-mylan.html>
209. PHARMA-GDD. Le tanakan. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.pharma-gdd.com/fr/tanakan-40mg>
210. PHARMA-GDD. Le ginkogink. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.pharma-gdd.com/fr/ginkogink-solution-buvable-30ml>
211. VIDAL. Gamme de médicament Ginkgogink, 19/01/21. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/ginkogink-4186.html>
212. VIDAL. Gamme de médicament Tanakan, 19/01/21. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/tanakan-10076.html>
213. VIDAL. Gamme de médicament Vitalogink, 19/01/21. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/vitalogink-29770.html#39649>
214. VIDAL. Gamme de médicament Ginkor fort, 19/01/21. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/ginkor-fort-4189.html>
215. PARIENTE J. Le professeur Montagnier et la « mémoire de l'eau » ; Le Monde, 07/12/10. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : https://www.lemonde.fr/sciences/article/2010/12/07/le-professeur-montagnier-et-la-memoire-de-l-eau_5980367_1650684.html

216. ROY S. L'homéopathie ne sera plus remboursée à partir de 2021 ; Le Figaro, 09/07/19. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://sante.lefigaro.fr/article/la-ministre-de-la-sante-obtient-la-fin-du-remboursement-de-l-homeopathie/#:~:text=Comme%20elle%20s'y%20%C3%A9tait,0%25%20au%201er%20janvier%202021.>
217. HAS (Haute Autorité de Santé). Evaluation des médicaments homéopathiques, 07/09/19. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3116594/fr/evaluation-des-medicaments-homeopathiques
218. BOIRON. Les chiffres clés de l'homéopathie en France. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.boiron.fr/soigner-sans-nuire/les-chiffres-cles-de-lhomeopathie-en-france>
219. PHARMACIEVEAU. Teinture mère de *Ginkgo biloba*. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.pharmacieveau.fr/fr/p-ginkgo-biloba-teinture-mere-gouttes--60-ml--weleda-p7871.html>
220. PHARMA-GDD. Granules *Ginkgo biloba*, 125 ml ; Boiron. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.pharma-gdd.com/fr/ginkgo-biloba-granules-boiron>
221. PHARMA-GDD. Dose *Ginkgo biloba* ; Boiron. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.pharma-gdd.com/fr/ginkgo-biloba-dose-boiron>
222. PHARMA-GDD. Gouttes buvables 4dh, 125 ml ; Boiron. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.pharma-gdd.com/fr/boiron-gingko-biloba-4dh-gouttes-125-ml-boiron>
223. BAUMANN V. Posologie en homéopathie ; HOMEOPHYTO, 23/05/19. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.homeophyto.com/posologies-en-homeopathie>
224. LA SANTE. *Ginkgo biloba* teinture-mère. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://lasante.net/nos-medicaments/homeopathie/teintures-meres/lehning-teinture-m%C3%A8re-gigko-biloba-250-ml.html>
225. PARAPHARMACIE. Boiron gouttes buvables *Ginkgo biloba* 4DH. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.parapharmacie-chezmoi.fr/produit/boiron-gouttes-buvables-gingko-biloba-4dh/>
226. PARAPHARMACIE. *Ginkgo biloba* granules 5CH, 21/03/20. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.parapharmacie-chezmoi.fr/produit/gingko-biloba-granules-5ch/#:~:text=Indications%20%3A,sus%20orbitaire%20ou%20temporale%20gauche.>
227. VIDAL. Les compléments alimentaires sont-ils des médicaments ? 16/08/11. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/bon-usage-complements-alimentaires/complements-alimentaires-pas-medicaments.html>
228. VERACOVA. *Ginkgo biloba*. Consulté le 22/03/21 et disponible sur : <https://fr.veracova.com/content/ginkgo-biloba>

229. CHAPUIS M. Lotion tonique hydratante au Ginkgo : Tonifiez votre peau et optimisez son hydratation. Biotyfull box, 21/01/20. Consulté le 25/03/21 et disponible sur : <https://www.biotyfullbox.fr/cosmetique-bio/soins-visage/tuto-visage-bio/lotion-tonique-hydratante-ginkgo/>
230. CENTIFOLIA. Gamme ginkgo biloba ; Ayanature. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.ayanature.com/111-centifolia/>
231. BRAND. Brand Ginkgo. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : https://fr.123rf.com/photo_69269470_annonces-cosm%C3%A9tiques-ginkgo-tube-en-plastique-et-bouteilles-de-pulv%C3%A9risation-avec-des-feuilles-de-ginkgo.html
232. PINTEREST. Ginkgo biloba. Consulté le 06/03/21 et disponible sur : <https://www.pinterest.fr/ginkgobiloba/328903579029487614/>

FACULTE DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE

FACULTE DE PHARMACIE

13 SEP. 2021

DEMANDE D'IMPRIMATUR

ARRIVEE

Date de soutenance : 20 septembre 2021

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

Présente par ; Julia LAHALLE

Sujet :

Industrialisation du *Ginkgo biloba*, de sa récolte à son utilisation thérapeutique

Président :

Mme Dominique LAURAIN-MATTAR, Professeur

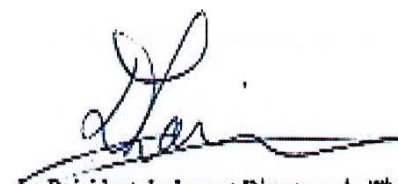
Juges : Mme Rosella SPINA, Maitres de Conférences

Mme Philippe BRETON, Pharmacien

Mme Delphine POINSIGNON, Pharmacienne

Vu,

Nancy le 18 août 2021



Le Président du Jury et Directeur de Thèse

Mme Dominique LAURAIN-MATTAR
Professeur

Vu et approuvé,

27.08.2021

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,



Raphael DUVAL

Nancy le,

- 6 SEP. 2021

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 11897 C

TITRE :

N° d'identification : 11897C

Industrialisation du *Ginkgo biloba*, de sa récolte à son utilisation thérapeutique

Thèse soutenue le 20 septembre 2021

Par Julia LAHALLE

RESUME :

Présent depuis plus de 300 millions d'années, le *Ginkgo biloba* véritable fossile vivant, est toujours présent et continu de susciter l'intérêt de l'Homme. Véritable symbole de longévité et de résistance en Chine et au Japon, son épopée à travers le monde a été un succès. Chaleureusement accueilli par les botanistes et les scientifiques, il a été étudié sous toutes ses coutures mais continu pourtant de stimuler la curiosité des chercheurs. En effet, ses particularités botaniques et ses composants intéressent ; Dernier arbre de sa famille, particulièrement résistant, entre gymnosperme et angiosperme, il reste des mystères à élucider par les botanistes. Ces différents composants quant à eux, les flavonoïdes et les terpènes, ont été et continuent d'être étudiés par les scientifiques afin de mettre en avant leurs propriétés antioxydantes, anti ischémiques ou anti inflammatoires entre autres, mais aussi pour remettre en cause certaines de ces indications et pour en découvrir de nouvelles.

Après des milliers d'années d'utilisation, la feuille en cœur du ginkgo figurant dans les premiers traités de médecine chinoise, reste un élément important tant en médecine occidentale, fourni sous différentes formes galéniques par les industries pharmaceutiques, qu'en médecine traditionnelle chinoise sous forme plus brut et naturelle.

MOTS CLES : *Ginkgo biloba*, Industrialisation, Utilisations thérapeutiques

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Professeur Laurain-Mattar	Laboratoire de pharmacognosie Faculté de pharmacie, Nancy	Expérimentale ☐
		Bibliographique ☒
		Thème ☐

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

2 – Hygiène/Environnement

3 – Médicament

4 – Alimentation – Nutrition

5 – Biologie

6 – Pratique professionnelle