



## 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-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1  
2009

FACULTE DE PHARMACIE

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA REGLISSE  
(*GLYCYRRHIZA GLABRA* L.) :  
SES UTILISATIONS  
THERAPEUTIQUES ET ALIMENTAIRES**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement

**Le 9 avril 2009**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Delphine CAËL  
née le 18 janvier 1983 à Nancy (54)

**Membres du Jury**

Président :	M. Max HENRY,	Professeur de Botanique et de Mycologie
Juges :	M. François MORTIER,	Professeur Honoraire
	M. Jacques FLEURENTIN,	Pharmacien et Pharmacologue
	M. Paul TOSSA,	Médecin Praticien au Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Nancy

UNIVERSITE Henri Poincaré - Nancy 1  
FACULTE DE PHARMACIE

**DOYEN**

Chantal FINANCE

**Vice-Doyen**

Francine PAULUS

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Pierre LABRUDE

**Responsable de la Commission de la Recherche**

Jean-Claude BLOCK

**Directeur des Etudes**

Gérald CATAU

**Responsable de la Commission des Relations Internationales**

Janine SCHWARTZBROD

**Responsable de la Communication**

Francine KEDZIEREWICZ

**Responsable de la Commission Hygiène Sécurité**

Laurent DIEZ

**Responsable de la filière Officine :**

Gérald CATAU

**Responsables de la filière Industrie :**

Isabelle LARTAUD

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du CEPH :**

(Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier)

Jean-Michel SIMON

**Doyen Honoraire :** Claude VIGNERON

**Professeur Emérite :** Gérard SIEST

**Professeurs Honoraires**

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Louis SCHWARTZBROD

**Maîtres de Conférences Honoraires**

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

**Assistante Honoraire**

Marie-Catherine BERTHE

## ENSEIGNANTS

### PROFESSEURS

Gilles AULAGNER .....	Pharmacie clinique
Alain BAGREL .....	Biochimie
Jean-Claude BLOCK .....	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON .....	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE .....	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL .....	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Marie-Madeleine GALTEAU .....	Biochimie clinique
Christophe GANTZER .....	Microbiologie environnementale
Max HENRY .....	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU .....	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE .....	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Dominique LAURAIN-MATTAR .....	Pharmacognosie
Isabelle LARTAUD .....	Pharmacologie
Pierre LEROY .....	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT .....	Pharmacie galénique
Alain MARSURA .....	Chimie thérapeutique
Patrick MENU .....	Physiologie et physiopathologie humaine
Jean-Louis MERLIN .....	Biologie cellulaire oncologique
Alain NICOLAS .....	Chimie analytique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS .....	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN .....	Biochimie, Biologie moléculaire
Janine SCHWARTZBROD .....	Bactériologie, Parasitologie
Jean-Michel SIMON .....	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Claude VIGNERON .....	Hématologie, Physiologie

### MAITRES DE CONFERENCES

Monique ALBERT .....	Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS .....	Parasitologie
Mariette BEAUD .....	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT .....	Communication et Santé
Michel BOISBRUN .....	Chimie thérapeutique
Catherine BOITEUX .....	Biophysique, Audioprothèse
François BONNEAUX .....	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA .....	Physiologie
Gérald CATAU .....	Pharmacologie
Jean-Claude CHEVIN .....	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT .....	Chimie analytique
Jocelyne COLLOMB .....	Parasitologie, Organisation animale
Joël COULON .....	Biochimie
Sébastien DADE .....	Bio-informatique
Dominique DECOLIN .....	Chimie analytique
Béatrice DEMORE .....	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU .....	Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Florence DUMARCAY .....	Chimie thérapeutique
François DUPUIS .....	Pharmacologie
Raphaël DUVAL .....	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE .....	Hématologie

Adel FAIZ.....	Biophysique-accoustique
Luc FERRARI.....	Toxicologie
Stéphane GIBAUD.....	Pharmacie clinique
Françoise HINZELIN.....	Mycologie, Botanique
Thierry HUMBERT.....	Chimie organique
Frédéric JORAND.....	Santé et Environnement
Francine KEDZIEREWICZ.....	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT.....	Informatique, Biostatistiques
Brigitte LEININGER-MULLER.....	Biochimie
Faten MEHRI-SOUSSI.....	Hématologie biologique
Christophe MERLIN.....	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU.....	Pharmacognosie
Maxime MOURER.....	Pharmacochimie supramoléculaire
Dominique NOTTER.....	Biologie cellulaire
Francine PAULUS.....	Informatique
Christine PERDICAKIS.....	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO.....	Pharmacologie
Virginie PICHON.....	Biophysique
Anne SAPIN.....	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER.....	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY.....	Santé publique
Gabriel TROCKLE.....	Pharmacologie
Marie-Noëlle VAULTIER.....	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIYOU.....	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI.....	Pharmacie galénique

### **PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER..... Sémiologie

### **PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD..... Anglais

### **ASSISTANT**

Annie PAVIS..... Bactériologie

### **SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITE (SCD)**

Anne-Pascale PARRET..... Directeur  
 Jeannine GOLEC..... Responsable de la section Pharmacie-  
 Odontologie

# SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'** honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

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

**De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

**Que** je sois couvert d'opprobre et méprisé 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

**A notre président de thèse,**

**Monsieur Max Henry,**

**Professeur de botanique et de mycologie à la faculté de pharmacie de Nancy,**

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce Jury. Votre disponibilité et vos bons conseils m'auront permis de finaliser cette thèse. Je vous remercie également pour la qualité de vos enseignements et pour la passion de la botanique que vous avez su transmettre. Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

**Aux membres du Jury**

**Monsieur François Mortier,**

**Professeur honoraire de la faculté de pharmacie de Nancy**

Je vous remercie pour avoir accepté de faire partie de ce Jury et pour l'aide que vous m'avez apportée dans la réalisation de cette étude. Je suis fière d'être jugée par vous aujourd'hui.

**Monsieur Jacques Fleurentin,**

**Pharmacien à Woippy et pharmacologue,**

Je vous remercie de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail. Vous me faites l'honneur d'être membre de ce Jury. En témoignage de ma sincère reconnaissance.

**A Monsieur Paul Tossa,**

**Médecin praticien au centre antipoison et de toxicovigilance de Nancy,**

Qui me fait l'honneur de juger ce travail, pour l'aide que vous m'avez apporté dans la réalisation de cette étude. Qu'il soit ici remercié de s'être intéressé à ce travail.

**A mes parents,**

Sans qui je ne serais pas ici aujourd'hui. Je profite de ce moment pour vous remercier du soutien que vous m'avez apporté tout au long de ces années. Vous m'avez donné le goût des études et de l'effort. Vous m'avez toujours soutenu et encouragé en période d'examen. Vous avez tout fait pour me rendre la vie facile, et vous êtes encore là aujourd'hui. Pour tout cela et pour bien plus MERCI !

**A Julien,**

Aujourd'hui je te dis merci pour ton soutien inconditionnel, tes encouragements, pour me rendre tous les jours un peu plus forte et pour tout l'Amour que tu me donnes. Le reste sera dit le 23 Mai prochain.



**A Béné et Caro,**

Grâce à vous, ces 7 années d'études ont été un vrai plaisir. Nous nous sommes rencontrées en première année et aujourd'hui vous faites partie de ma vie. Même si vous n'êtes pas là aujourd'hui, je pense à vous.

**A Marie et Marie Elise,**

Merci d'être présentes aujourd'hui. Je garderai gravés en moi tous ces bons moments passés, et j'attends avec impatience les magnifiques moments à venir !

**A ma Mamie** qui m'a toujours accueillie les bras ouverts.

**A mes grands parents maternels, A mon Papy Jean** qui me manquent.

**A mes futurs beaux-parents**, merci de m'avoir accueilli dans votre famille. Et c'est avec grand plaisir que je porterai dans quelques temps votre nom !

**A Seb**, pour ta petite participation à ce travail que tu as accepté sans hésiter. Et à **Isa** pour l'avoir rappelé à son devoir !

**A mes frères Olivier et Nicolas,**

**A Dorothee et Nicolas,**

**A toute l'équipe de la pharmacie Jacques,**

A tous ceux que je ne cite pas mais pour qui j'ai une profonde affection.

# SOMMAIRE

<b><u>INTRODUCTION</u></b> .....	<b>5</b>
<b><u>I. CONTRIBUTION A L'ETUDE BOTANIQUE ET CHIMIQUE DE GLYCYRRHIZA GLABRA L</u></b> .....	<b>6</b>
<b><u>A. ETYMOLOGIE ET HISTORIQUE</u></b> .....	<b>6</b>
1. Etymologie de Glycyrrhiza glabra L. ....	6
2. La réglisse utilisée comme remède par nos ancêtres.....	7
<b><u>B. ETUDE BOTANIQUE DE GLYCYRRHIZA GLABRA L</u></b> .....	<b>12</b>
1. Les systèmes de classification.....	12
2. Classification APG II.....	12
3. Caractères botaniques des Faboïdées.....	16
3.1. Caractères végétatifs des Faboïdées.....	17
3.2. Appareil reproducteur des Faboïdées.....	18
4. Etude de Glycyrrhiza glabra L. ....	20
4.1. Caractères végétatifs.....	20
4.2. Caractères floraux .....	20
4.3. Caractères anatomiques du système souterrain, appelé à tort « racine ».....	22
5. Répartition géographique.....	27
5.1. A l'état naturel.....	28
5.2. Cultures agronomiques.....	29
5.2.1. Conditions nécessaires à la culture.....	29
5.2.2. Procédés de culture.....	30
5.2.3. Récolte et conservation.....	31
5.3. Cultures in vitro par micropropagation.....	33
5.4. Cultures de cals.....	34
<b><u>C. COMPOSITION CHIMIQUE DE GLYCYRRHIZAGLABRA L</u></b> .....	<b>35</b>
1. Composition chimique de la racine.....	35
1.1 Les saponosides triterpéniques.....	36
1.1.1. La glycyrrhizine.....	36
1.1.2. Les autres saponosides.....	38
1.2 Les flavonoïdes.....	39
2. Pharmacocinétique des saponosides triterpéniques.....	40
3. Extraction de glycyrrhizine et de suc déglycyrrhiziné.....	41
4. Contrôles physico-chimiques selon la Pharmacopée européenne.....	42

4.1. Identification.....	43
4.2. Essais.....	43
4.3. Dosages.....	43
4.4. Conservation.....	43

## **II. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DE LA REGLISSE..... 44**

### **A. PROPRIETES EXPECTORANTE, ANTITUSSIVE ET ANTISPASMODIQUE..... 44**

### **B. PROPRIETES ANTI-ULCEREUSE ET ANTISPASMODIQUE..... 46**

### **C. PROPRIETES ANTI-INFLAMMATOIRES..... 49**

### **D. PROPRIETES ANTIVIRALES..... 51**

1. Action sur le virus herpétique..... 51
2. Action sur le Myxovirus influenzae A..... 52
3. Action sur le virus du SIDA..... 53
4. Action sur l'Eptein-Barr virus..... 54
5. Action sur le SRAS..... 54
6. Action sur le Virus à Stomatites Vésiculaires (VSV)..... 56
7. Action sur le flavivirus..... 56

### **E. PROPRIETES ANTIBACTERIENNES..... 56**

### **F. PROPRIETES ANTIFONGIQUES..... 59**

### **G. PROPRIETES ANTI-TUMORALES..... 60**

### **H. PROPRIETES HEPATOPROTECTRICES..... 62**

1. Action sur l'hépatite C..... 62
2. Action hépatoprotectrice..... 63

### **I. AUTRES PROPRIETES..... 64**

1. Propriétés anti-thrombotiques..... 64
2. Propriétés anti-oxydantes..... 64
3. Propriétés hypertensives..... 66
4. Propriétés oestrogéniques..... 66
5. Propriétés protectrices vis-à-vis des complications du diabète..... 67
6. Propriétés immunostimulantes..... 67

7. Propriétés sur le psychisme.....	68
8. Propriétés diverses.....	68

### **III. UTILISATIONS THERAPEUTIQUES ET ALIMENTAIRES..... 69**

#### **A. INDICATIONS THERAPEUTIQUES DE REGLISSE. 69**

#### **B. SPECIALITES A BASE DE REGLISSE, DE GLYSYRRHIZINE OU D'ENOXOLONE..... 70**

1. Spécialités à base de réglisse.....	70
2. Spécialités à base de glycyrrhizine, de glycyrrhizinate d'ammonium et de réglisse déglycyrrhizinée.....	72
3. Spécialités à base d'acide glycyrrhétic (ou enoxolone)...	73

#### **C. UTILISATIONS EN PHYTOTHERAPIE..... 74**

1. Usage interne.....	74
1.1. La poudre de racine.....	74
1.2. Extrait brut de réglisse (ou suc de réglisse).....	75
1.3. Extrait mou de réglisse.....	77
1.4. Extrait fluide de réglisse.....	77
1.5. Teintures.....	77
1.6. Homéopathie.....	78
2. Usage externe.....	78

#### **D. UTILISATIONS EN DERMOPHARMACIE..... 78**

#### **E. LES BOISSONS A BASE DE REGLISSE.....82**

1. L'Antésite.....	82
2. Le coco.....	82
3. Le Salmiakki Koskenkorva.....	83
4. Le pastis.....	83

#### **F. LES CONFISERIES..... 85**

### **IV. LA TOXISITE DE LA REGLISE..... 88**

#### **A. INTOXICATIONS CHRONIQUES A LA REGLISSE..... 88**

1. Circonstances d'intoxications.....	88
2. Mécanisme d'action.....	88
3. Signes cliniques.....	90

3.1. Cardio-vasculaires.....	90
3.2. Neurologiques.....	91
3.3. Système endocrinien.....	91
3.4. Métaboliques.....	91
<b>4. Evolution, pronostic, causes de décès.....</b>	<b>92</b>
<b>5. Principaux gestes et principes de traitement.....</b>	<b>92</b>
<b>B. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....</b>	<b>92</b>
<b>C. CONTRE-INDICATIONS.....</b>	<b>93</b>
<b>D. CONSEILS D'UTILISATION.....</b>	<b>94</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>96</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>98</b>
<b>GLOSSAIRE.....</b>	<b>107</b>
<b>CREDITS PHOTOGRAPHIQUES.....</b>	<b>109</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>112</b>
<b>WEBOGRAPHIE.....</b>	<b>121</b>



# **INTRODUCTION**

La réglisse (*Glycyrrhiza glabra* L.) est une plante vivace de la famille des Fabacées, sous-famille des Faboïdées, aux racines aromatiques. Elle est originaire du sud de l'Europe et de l'Asie.

La réglisse désigne aussi la racine de cette plante utilisée en pharmacie et en confiserie.

Sans le savoir, les enfants mâchouillent les bâtonnets de réglisse et bénéficient ainsi d'un médicament naturel des plus puissants. Le but de cette recherche bibliographique est de rassembler les connaissances et de synthétiser les différentes études portant sur le sujet, connaître l'action des substances issues de cette plante pour déterminer leurs intérêts thérapeutiques et alimentaires.

La première partie de ce travail sera consacrée à l'étude botanique et chimique de cette plante. Nous aborderons l'histoire de la réglisse. Puis nous étudierons l'aspect botanique, avec notamment la classification, la description de la plante et sa répartition géographique. Cette première partie nous permettra également de mettre en relief la composition chimique de la réglisse.

Dans une deuxième partie nous décrirons les activités pharmacologiques. Nous passerons en revue les différentes propriétés de la réglisse ; les plus connues telles que les propriétés anti-ulcéreuses et anti-tussives ont trouvé leurs applications depuis l'antiquité et sont encore utilisées aujourd'hui. De nouvelles propriétés ont été découvertes au cours des dernières décennies telles que les propriétés anti-tumorale, immunostimulante et anti-VIH et n'ont pas encore trouvé d'application thérapeutique.

En découlent les utilisations de la réglisse en thérapeutique et en alimentation que nous envisagerons dans la troisième partie. Nous envisagerons les indications thérapeutiques reconnues par l'AFSSAPS. Nous verrons également les spécialités qui contiennent de la réglisse ou un de ses composés. Puis nous illustrerons le fait que la réglisse est très utilisée dans divers domaines : phytothérapie, dermocosmétique, confiserie et boissons.

Enfin, la dernière partie abordera la toxicologie de la réglisse. Nous verrons que les intoxications ont pour origine une consommation chronique de grande quantité de réglisse. Nous passerons également en revue les interactions médicamenteuses et les contre-indications de cette plante. Pour finir, nous proposerons quelques conseils d'utilisations de la réglisse.

# I. CONTRIBUTION A L'ETUDE BOTANIQUE ET CHIMIQUE DE *Glycyrrhiza glabra* L.

## A. ETYMOLOGIE ET HISTORIQUE

### 1. Etymologie de *Glycyrrhiza glabra* L.

L'étymologie de son nom botanique nous renseigne sur ses propriétés. En grec, *glykyrrhidza* ou *glycyrrhiza* se décompose en *glycys-* et *-rhidza* qui signifient respectivement « doux, sucré » et « racine ».

Le nom du genre, *glabra*, dérive du latin *glaber* qui signifie « glabre » et se rapporte à la gousse imberbe.

La lettre L. est un hommage à Linné, nom du botaniste suédois ayant décrit cette espèce.

Elle a été nommée ainsi en raison de la saveur sucrée de son bois (COUPLAN, 2000 - FERRARI, 1984 - GARNIER, 1961).

Le mot réglisse est apparu à la suite d'évolution linguistique. A l'origine du mot réglisse, on trouve les noms latins *Radix dulcis* et *liquiritia* qui est lui-même une adaptation populaire du nom grec *liquor*.

Au Moyen-Age, les latins transforment ces termes en *gliquiricia*. Par la suite, le nom français *lequerice* (de *liquiritia* en latin) a subi des transformations par métathèse (déplacement de voyelles ou de consonnes) pour donner, dans un premier temps, *requelice*, *regalice*, *reguelice*, et enfin, dans les dernières années du XIV<sup>ème</sup> siècle, réglisse. On retrouve ces anciennes dénominations dans les chansons enfantines et poèmes d'autrefois (GARNIER, 1961 - PERROT, 1944).

« ...Et si ot où vergier planté  
Maint figuier, et maint biau datier ;  
Si trovast qu'en éust mestier,

*Où vergier mainte bone espice,  
Cloz de girofle et requelice ,  
Graine de paradis novele ,  
Citoal, anis, et canele,... »*

Extrait du Roman de la rose de Guillaume de Lorris (1237) (DE LORRIS, 1814)

Les Anglais la nomment *licorice* ou *sweet wood*, les Allemands *Süssholz* ou *Lakritzenholz*, les Espagnols *palo dulce*, *regaliza*, *orozuz comun*, *regalix de europa* ou *reglicia* et les Italiens *liquirizia*, *regolizia*, *legorizia*, *radice dolce* ou *legno dolce* (GARNIER, 1961).

Les Chinois nomment la réglisse *kan ts'ao*. Cependant, cette dénomination regroupe plusieurs espèces de *Glycyrrhiza*, principalement *G. glabra* L., *G. inflata* Bat. et *G. uralensis* Fisch., que l'on trouve en Sibérie, en Mongolie et dans le nord de la Chine. La composition chimique de *G. uralensis* est très proche de *G. glabra*, ce qui explique qu'elles possèdent toutes deux, des propriétés pharmacologiques semblables. La pharmacopée chinoise admet *G. uralensis* Fisch., *G. inflata* Bat. et *G. glabra* L (PANHAM, 1999 - PINKAS, 1996 - TANG, 1992).

Dans la littérature française, on peut trouver de nombreux synonymes, tels que : racine douce, racine bonne, bois doux, bois sucré, régalisse, *radix glycyrrhizae* ou *rhizoma glycyrrhizae nativum* (GARNIER, 1961 - WICHTL, 2003).

Nous pouvons également trouver dans la littérature le terme de « scythique » pour désigner la réglisse. Ce terme fait référence aux Scythes, ces redoutables guerriers venus d'Iran, qui avaient la réputation de pouvoir rester dix jours sans boire ni manger, simplement en mâchant des bâtons de réglisse (A : [www.faulquemont.com/herboriste.html](http://www.faulquemont.com/herboriste.html)).

## **2. La réglisse utilisée comme remède par nos ancêtres**

Depuis la nuit des temps, les Hommes ont cherché chez les végétaux leur nourriture mais aussi leurs remèdes. Ils ont appris, ainsi, à leurs dépens, à discerner les plantes toxiques (GIRRE, 1985).





Figure 1 : Représentation de *G. glabra* extraite de Flora von Deutschland Österreich und der Schweiz (d'après Pr. Thomé Otto Wilhelm (1885))

Les plantes de la famille des Faboïdées, comme la réglisse, ont été les premières à être cultivées. Les plus anciennes traces de ces cultures remonteraient à plus de 10 000 ans avant Jésus-Christ (BRENCKMANN, 1997).

*G. glabra* L. est utilisé dans la pharmacie depuis des milliers d'années.

La réglisse était déjà connue des médecins **chinois** et **tibétains** en 2 800 avant Jésus-Christ et était considérée comme une drogue de référence. On lui accordait la capacité de rajeunir ceux qui en consommaient de grandes quantités et pendant une longue période. Elle était utilisée pour apaiser la soif, diminuer la fièvre et la douleur, la toux et les détresses respiratoires. La réglisse était également considérée comme un remède classique contre les maux d'estomac. La Chine a été une grande consommatrice de réglisse pendant des siècles et

un certain nombre de préparations à base de réglisse sont encore vendues dans les pharmacies chinoises (CHOPRA, 1958).

Les premières traces de l'utilisation de la réglisse nous proviennent de la chambre funéraire du pharaon **égyptien** Toutankhamon (1 350 avant J.-C.). On y a retrouvé une description de l'importance curative de la racine de réglisse. L'effet adoucissant des préparations à base de réglisse en cas d'infections de la gorge et des bronches a été mis en évidence depuis plus de 2000 ans (B : [www.avogel.ca/fr/encyclopedie-plantes/index.php](http://www.avogel.ca/fr/encyclopedie-plantes/index.php)).

Les médecins **arabes** la prescrivaient pour calmer la toux et pour atténuer les désagréments des laxatifs (BRUNETON, 1987).

On sait que les propriétés de la réglisse étaient déjà connues dans l'**Antiquité**, comme en attestent les citations de **Théophraste**, de **Pline l'ancien** (1<sup>er</sup> siècle de notre ère) et de **Dioscoride**. Les écrivains romains du I<sup>er</sup> siècle de notre ère, notamment **Celse** et **Scribonius Largus**, mentionnent la réglisse sous le nom de *Radix dulcis*.

D'ailleurs, **Celse** décrit, dans son ouvrage *De re medica*, 250 drogues dont la réglisse (GIRE, 1985).

Au III<sup>ème</sup> siècle avant Jésus-Christ, en discutant le goût de différentes racines, **Théophraste** insistait sur une racine douce ; celle-ci croissait aux alentours de la mer d'Azof et était bonne pour calmer les crampes causées par les ulcères, lutter contre l'asthme et toutes les maladies de la poitrine et pour se préserver de la soif. Il faisait certainement allusion à la réglisse (GIRRE, 1985).

On trouve également dans les écrits de Théophraste que les Scythes l'utilisaient six siècles auparavant dans le désert, avec du fromage pour lutter contre la soif (CHOPRA, 1958).

Au I<sup>er</sup> siècle, **Pline l'ancien** pense que la réglisse provient de la Cilicie (sud-est de la Turquie actuelle).

A cette même époque, **Dioscoride** lui prête des vertus cicatrisantes. Nous savons également que Dioscoride connaissait déjà le suc épaissi de réglisse. Dioscoride, médecin grec des armées de Néron, après avoir voyagé en Egypte, en Afrique, en Espagne et en Italie,

inventorie plus de 520 espèces de plantes dans un célèbre traité en cinq volumes, *De Materia Medica*, connu à l'époque dans le monde romain et arabe, et qui fit autorité en Europe jusqu'au Moyen Age. 54 de ces espèces figurent sur la liste des plantes médicinales essentielles publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1978 (GIRRE, 1985).



Figure 2 : Représentation de la réglisse extraite d'un des plus ancien manuscrit décoré de la *De Materia Medica*. Dioscoride, VIII<sup>ème</sup> siècle.

Au XII<sup>ème</sup> siècle, **Sainte-Hildegarde\*** (voir glossaire p.22) l'employait notamment pour éclaircir la voix.

Mélangée à du chiendent, elle entrait dans la composition de la boisson dite « hospitalière » qui se trouvait jadis sur les tables de chevet de tous les hôpitaux (BEZANGER-BEAUQUESNE, 1990 - PERROT, 1944 – SCHAUBENBERG, 2005).

La culture de la réglisse en Europe ne remonte pas à une époque très éloignée ; la réglisse n'est pas énumérée, par exemple, parmi les 88 plantes médicinales que **Charlemagne** recommande de cultiver, en 812, dans un capitulaire, le *Capitulare de Villis et curtis imperialibus* certainement à cause du climat français trop froid (GIRRE, 1985).

Si la réglisse n'est pas énumérée parmi les herbes des jardins des couvents européens au IX<sup>ème</sup> siècle, c'est seulement au XIII<sup>ème</sup> siècle que cette culture est notée en Italie, près de Bologne (GIRRE, 1985).

Au XIV<sup>ème</sup> siècle, parmi les nombreux apothicaires installés en Avignon, d'origine italienne pour la plupart, se trouve l'apothicaire du pape (*apothecarius papae*). On a pu retrouver dans ses comptes de dépenses et de recettes, la liste des plantes médicinales utilisées à l'époque. En 1331, lors de la venue du roi de France (Philippe VI) à la cour pontificale, l'apothicaire livre au roi de la réglisse, de la coriandre et des dragées (DELAVEAU, 1982).

Une « chanson politique », écrite en 1436, mentionne le suc de réglisse comme un produit d'Espagne, mais la plante ne semble pas encore cultivée en Espagne en 1513, d'après **Herrera** (GIRRE, 1985).

Sa culture est en revanche bien introduite dans le nord de l'Angleterre et en Allemagne, aux environs de Bamberg, à la fin du XVI<sup>ème</sup> siècle. Dès 1560, on fabriquait, en effet, l'extrait de réglisse à partir de *G. glabra* variété *typica* dans cette localité allemande (CHOPRA, 1958 - GIRRE, 1985).

Selon des inventaires réalisés par certains apothicaires, merciers, droguistes, épiciers ou embaumeurs de l'époque, les racines de réglisse étaient commercialisées en France au XV<sup>ème</sup> siècle.

Dès le XVII<sup>ème</sup> siècle, la poudre de réglisse composée était utilisée comme un excellent laxatif.

**Napoléon Bonaparte** était probablement un grand consommateur de réglisse. Lui, qui a souffert de l'estomac toute sa vie, consommait constamment des bouts de cette racine, ce qui, à la longue, lui noircit les dents (DELAVEAU, 1982).

Ses effets anti-inflammatoires et antitussifs bien connus, **Molière** les citait déjà pour redonner la voix aux valets de comédie (GUIGNARD, 2001).

## **B. ETUDE BOTANIQUE DE *GLYCYRRHIZA GLABRA* L.**

### **1. Les systèmes de classification**

Il se développe, jusqu'à la fin du XX<sup>ème</sup> siècle, plusieurs systèmes de classification dont celui de Cronquist.

**Arthur Cronquist** (1919-1992), botaniste américain, propose un système qui fait référence encore aujourd'hui. La classification d'Arthur Cronquist de 1981 est une classification « intuitive » basée sur des critères de ressemblance morphologique, anatomique et chimique et réunit dans des groupes communs les végétaux qui présentent entre eux un nombre plus ou moins élevé de ressemblances profondes. L'arbre évolutif qu'il propose est représenté par deux branches, les *Magnolipsida* (anciennement Dicotylédones) et les *Liliopsida* (anciennement Monocotyléones).

D'autres classifications dites « intuitives » ont précédées celle de Cronquist. D'autres botanistes ont proposé des perfectionnements du système de Cronquist. Toutes ces classifications basées sur l'intuition et les convictions de grands botanistes ont pour objectif de faire ressortir un peu d'ordre logique dans le désordre apparent du monde vivant. Chaque auteur (Linné, Lamarck, Darwin, Cronquist) définit un ensemble de caractères qui sera selon lui le plus significatif du point de vue de l'évolution.

En 2008, deux classifications sont principalement utilisées : la classification de Cronquist et la classification APG. Celle-ci permet depuis la fin du XX<sup>ème</sup> siècle, une autre approche peut-être un peu plus fondamentale, basée cette fois sur le raisonnement, et non plus sur l'intuition (Henry M., communication personnelle).

### **2. Classification APG II**

Cette nouvelle classification APG est fondée sur les caractères moléculaires des végétaux, ce qui permet de retracer la phylogénie, c'est-à-dire l'étude de la formation et de l'évolution des organismes vivants en vue d'établir leur parenté (CRONQUIST, 1993 - DUPONT, 2007).

A l'origine de ce bouleversement dans la présentation des grands groupes végétaux, une trentaine de botanistes modernes, formant un groupe que l'on appelle APG (Angiosperm Phylogeny Group). Une première classification est publiée en 1998 par APG. « Le critère de ressemblance porte alors sur les séquences d'acides aminés de protéines ayant les mêmes fonctions: la comparaison des séquences homologues donne une idée de la divergence entre espèces. On peut alors tracer des arbres dichotomiques où la longueur des branches est proportionnelle au nombre de dissimilitudes entre deux espèces » (APG II, 2003).

Sont essentiellement analysés les séquences de deux gènes chloroplastiques : *rbcL* (gènes codant pour la petite unité de la Rubisco, enzyme de la photosynthèse) et *atpβ*, ainsi que les séquences de l'ADN ribosomique 18S.

Le choix de ces gènes ne s'est pas fait au hasard ; il a fallu choisir des gènes qui ont peu variés dans le temps, pour les comparer d'une espèce à l'autre. Pour exemple, le gène *rbcL* code pour la petite sous-unité d'une protéine, la Rubisco, qui fixe le carbone du CO<sub>2</sub> dans les chloroplastes. Cette protéine est donc indispensable à la survie de l'espèce. Les variations de ces gènes sont limitées par la « pression de sélection » qui conduit à ne pas garder les séquences aboutissant à la formation de protéines aberrantes. Les mutations trop importantes de ces gènes sont létales pour l'espèce et empêche toute descendance et donc toute transmission de ces mutations (APG II, 2003).

Il en est de même pour le gène *atpβ* qui code pour l'ATP (Adénosine TriPhosphate), molécule fournissant l'énergie nécessaire aux réactions chimiques et pour le gène qui code pour la sous-unité ribosomale 18S, indispensable à la traduction de l'ARN messager (ARNm) en protéines.

A partir de ces gènes, les chercheurs ont déterminé la composition des paires de bases de ces gènes par amplification génique en utilisant la technique de PCR (Polymerase Chain Reaction). Le séquençage est réalisé pour chaque espèce puis comparé entre espèces (CRONQUIST, 1993).

Cette classification, qui n'est plus fondée sur les ressemblances au niveau de certains caractères végétatifs permet de rétablir l'enchaînement des groupes, des plus primitifs aux plus évolués.

Depuis la classification APG I, les travaux sur l'étude phylogénétique des plantes ne cessent d'apporter de nouvelles données. En 2003, APG publie une nouvelle classification, appelé APG II qui comporte un grand changement : elle supprime la division des Angiospermes en Monocotylédones et Dicotylédones. Cette classification propose de diviser les Angiospermes selon la nature du grain de pollen : les Eudicotylédones (pollen triaperturé\*) et les Magnoliïdes (pollen monoaperturé\*) (APG II, 2003).

En 2008, nous disposons de la classification APG II modifiée qui n'est autre que la classification APG II, modifiée par les derniers travaux réalisés (DUPONT, 2007).

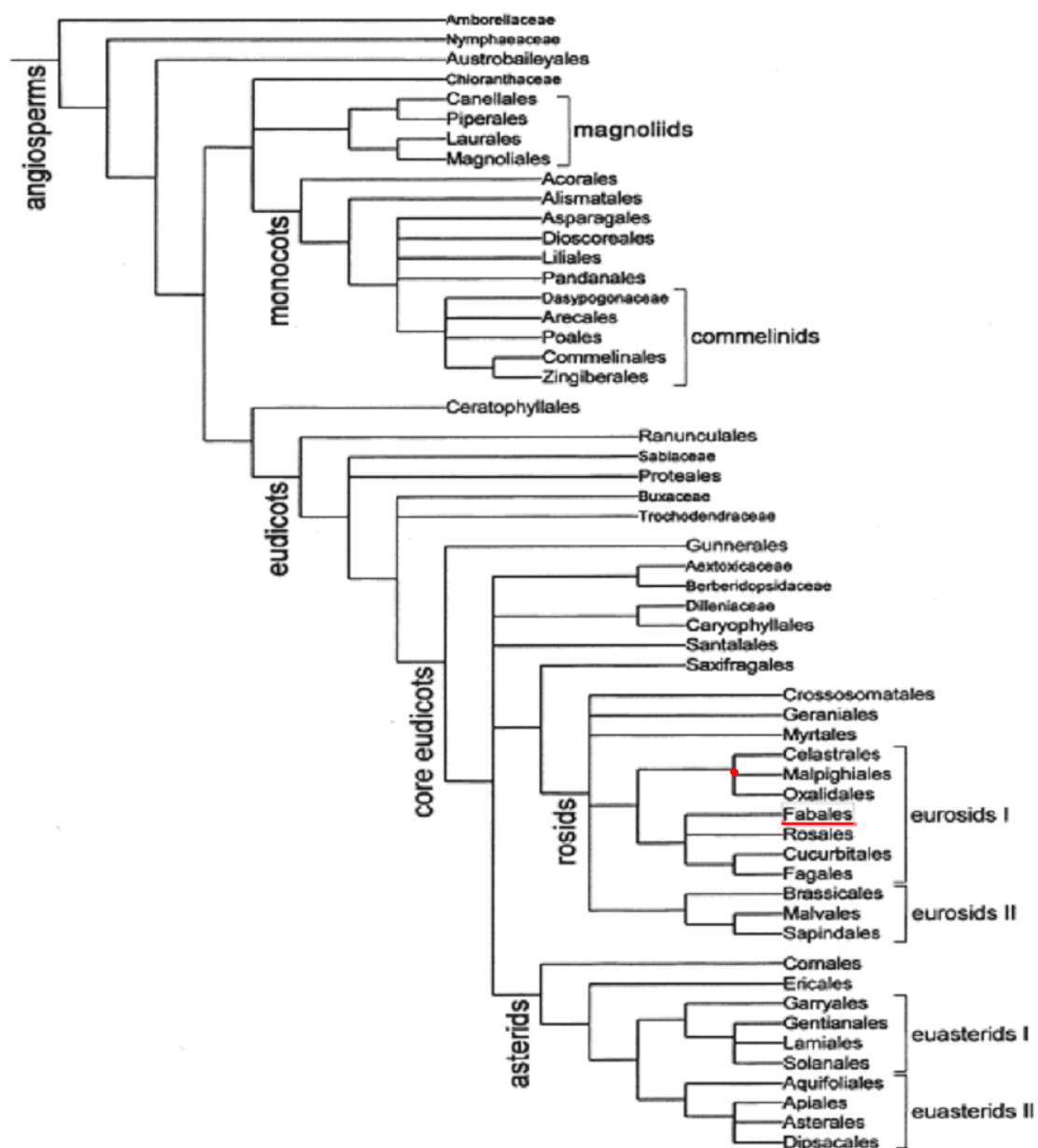


Figure 3 : Place de *G. glabra* dans le règne végétale selon la classification APG II de 2003.

Selon la classification APG II, qui est aujourd'hui la plus usitée, *G. glabra* L. est une Angiosperme de la classe des Eu-dicotylédones (ou Dicotylédones à pollen triaperturé).

*G. glabra* L. appartient à la sous-classe des Rosidées. Dans cette sous-classe des Rosidées, nous distinguons les Eurosidées I ou Fabidées et les Eurosidées II ou Malvidées.

Pour la classification des Rosidées selon APG II, certains caractères végétatifs, comme l'anatomie des graines, reste un critère complémentaire à l'analyse moléculaire.

Les Rosidées, bien qu'étant des végétaux évolués, ont des origines ancestrales communes, avec de grandes similitudes entre l'ordre des Rosales et celui des Fabales. Dans cette récente classification, les Fabales restent proches des Rosales, du fait de leurs fortes ressemblances quant à la conformation du réceptacle, aux graines exalbuminées et aux feuilles stipulées.

En revanche, les Fabales se distinguent des Rosales, en ce qui concerne leurs caractères spécialisés, en particulier la zygomorphie\* des fleurs, la réduction du nombre de carpelles à un seul et unique carpelle, la prédominance des feuilles composées et la présence de nodosités racinaires. Ces nodosités matérialisent la symbiose avec le genre *Rizobium*, dans le cadre d'une fixation de l'azote atmosphérique, qui constitue un progrès biologique (DE WIT, 1963).

Cette classification indique que les Fabales, les Rosales, les Cucurbitales et les Fagales possèdent un ancêtre commun.

Les Rosidées représentent le groupe le plus important des « Plantes à fleurs », soit plus de 90 000 espèces. On observe chez les Rosidées :

- des fleurs typiquement dialypétales\*, pentacycliques ;
- des carpelles souvent indépendants ;
- la présence de cycle trimère.

Cependant, de nombreuses variations peuvent être observées pour s'adapter à l'environnement.



Les Fabidées comprennent 7 ordres parmi lesquels nous trouvons l'ordre des Fabales auquel appartient *G. glabra* L.

L'ordre des Fabales est formé de 4 familles dont la famille des Fabacées, anciennement appelée « Légumineuses ». La famille des Fabacées regroupe quatre sous-familles :

- les Bauhinioïdées qui contiennent les arbres à orchidées (*Bauhinia*) et les arbres de Judée (*Cercis*).
- les Caesalpinioïdées et les Mimosoïdées. Ces deux familles contiennent surtout des arbres des pays chauds : *Caesalpinia*, *Cassia*, *Acacia*, *Mimosa*. On trouve dans cette famille le Mimosa, l'Acacia, la Luzère, l'Ajonc, le Mélilot et le Séné.
- les Faboïdées (anciennement Papilionacées en raison de la forme de la corolle en « papillon ») constituent la plus grande sous-famille des quatre. Nombre de ces espèces habitent nos régions, tels que le Pois, le Haricot et le Trèfle.

Bien qu'il existe des différences souvent très importantes entre ces espèces, nous pouvons les reconnaître grâce à leur fruit caractéristique, la gousse (DE WIT, 1963 - DUPONT, 2007 - GUIGNARD, 2001).

### 3. Caractères botaniques des Faboïdées

Les Faboïdées, avec environ 10 000 espèces, représentent la plus grande partie des « Légumineuses » et l'une des plus importantes sous-familles d'Angiospermes, sur le plan économique. Beaucoup d'espèces de cette famille sont utilisées dans de nombreux domaines : plantes fourragères (*Trifolium repens* (Trèfle Blanc), *Lupinus* (les Lupins), *Melilotus officinalis* (Mélilot officinal)), plantes alimentaires (Cacahuète, Caroubier, Pois chiche, Soja, Réglisse, Haricot, Pois, Fève, Lentille, Fénugrec ...), plantes médicinales (*Melilotus officinalis*, *Glycyrrhiza glabra*, *Cytisus scoparius*...), plantes utilisées pour leur bois (*Dalbergia*), leurs fibres, leurs résines (baume du Tolu et du Pérou des *Myroxylon*) ou leurs tanins (utilisées comme colorants (*Indigofera*, *Genista tinctoria*) et plantes ornementales (Cytise, Glycine, Robiniet faux-Acacia) (DE WIT, 1963 - SPICHIGER, 2002).

On y trouve des arbres, la plupart exotiques, voire des lianes, mais surtout de nombreuses espèces herbacées vivaces ou annuelles.

C'est une famille exceptionnellement homogène, très reconnaissable à l'aspect de ses feuilles alternes, stipulées et composées pennées, à celui de ses fleurs, à corolles dites en « papillon » et par ses fruits ou gousses. Cette gousse était appelée « légume » par les premiers botanistes (DELAVEAU, 1982).

### 3.1. Caractères végétatifs des Faboïdées

Les racines présentent des protubérances racinaires ou nodosités. Ce sont des radicelles déformées à la suite d'une infestation par des bactéries symbiotiques de la famille des Rhizobiacées (bactéries gram -), dont il existe plusieurs races ou espèces, suivant la Faboïdée atteinte : *Rhizobium*, *Bradyrhizobium* et *Azorhizobium*. Il s'établit une symbiose entre cette dernière et la bactérie.

Ces bactéries fixent l'azote atmosphérique (N<sub>2</sub>), empruntant l'énergie nécessaire dans les sucres formés par la plante. Les bactéries réduisent le diazote en ammonium, qui sera utilisé en majeure partie par la plante pour produire ses acides aminés et ses protéines. C'est une particularité de l'autotrophie des Faboïdées qui a été découverte au XIX<sup>ème</sup> siècle par le chimiste et agronome français, Jean-Baptiste Boussingault. Grâce à cette symbiose, la plante offre un abri à la bactérie et assure sa nutrition carbonée. En contrepartie, la bactérie fournit à la plante, de l'azote sous une forme assimilable par cette dernière. Cette famille de plantes a donc une place particulière dans le cycle terrestre de l'azote (BRENCKMANN, 1997 - MEYER, 2004).

Les feuilles sont primitivement alternes, composées imparipennées et stipulées, comme chez la Réglisse et le Sainfoin. Ces feuilles peuvent évoluer vers une feuille simple (exemple du Genêt à balais), ou vers une feuille composée pennée (exemple de la Fève, où la foliole terminale disparaît) ; en particulier, la foliole terminale se transforme souvent en *vrille* (chez la Vesce) et les stipules peuvent devenir plus importantes que les feuilles (exemple de la Gesse), voire les remplacer (GUIGNARD, 2001).

### 3.2. Appareil reproducteur des Faboïdées

Les fleurs, bisexuées, sont groupées en grappes plus ou moins allongées.

Le calice, gamosépale\*, a cinq dents qui se groupent parfois en deux lèvres, formant alors un « tube bilabié ».

La corolle, à préfloraison vexillaire, très caractéristique, est dite « papilionacée ». Elle est composée d'un pétale postérieur très développé (l'étendard). Il recouvre les deux pétales latéraux (les ailes), qui recouvrent eux-mêmes les deux pétales inférieurs, partiellement soudés vers l'avant (la carène).

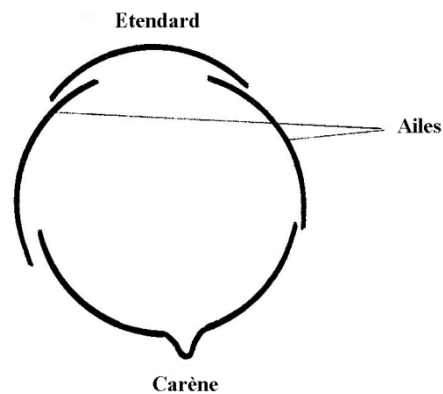


Figure 4 : Schéma d'une préfloraison dite « papilionacée » caractéristique des Faboïdées

L'androcée est formé de dix étamines qui peuvent être libres chez les espèces les plus primitives, soudées entre elles par leur filet, sauf une (diadelphes), ou toutes soudées (monadelphes). Les anthères\* sont à déhiscence longitudinale.

Le gynécée est formé d'un seul carpelle ventral allongé, pluriovulé et surmonté d'un style de forme variable. Les ovules sont généralement campylotropes et les ovaires sont supères (GUIGNARD, 2001).

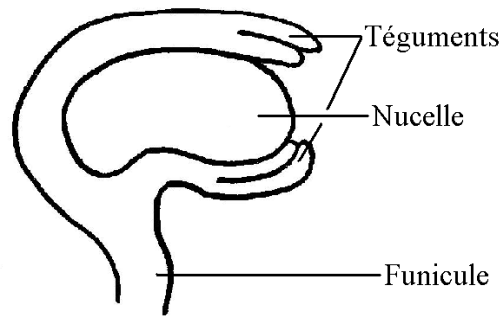


Figure 5 : Schéma d'un ovule campylotrope

La formule florale des Faboïdées est :  $5S + 5P + 10E + 1C$

Le fruit est sec, déhiscent et pluriséminé. Il s'agit d'une gousse caractéristique : cette gousse est formée d'un carpelle dont les bords droit et gauche se sont soudés, formant ainsi une couture ventrale. Le tube ainsi créé possède deux coutures, la deuxième étant formée par la nervure du milieu du carpelle (couture dorsale). Ce type de fruit est donc défini par une double ouverture, ventrale et dorsale. La gousse dérive d'un ovaire supère. Chez certaines espèces, nous pouvons observer de telles variations secondaires qu'il est souvent difficile de reconnaître la gousse. Dans le langage courant, ces fruits sont également appelés « légumes secs » (DUPONT, 2007).

Les graines, résultant d'un ovule courbe, sont elles-mêmes arquées. Celles-ci sont attachées à tour de rôle sur la « couture du ventre ». Leur funicule est court. Ces graines sont exalbuminées et riches en amidon, en matières protéiques et en huile. Selon les genres, c'est l'une ou l'autre de ces réserves qui domine. La richesse en protéines des graines et leur facilité de conservation en ont fait l'un des premiers aliments de l'humanité. Nous trouvons également de la canavanine dans ces graines : il s'agit d'un acide aminé non protéique qui protège la plante de divers insectes prédateurs (BRENCKMANN, 1997 - DUPONT, 2007 - GUIGNARD, 2001).

## 4. Etude de *Glycyrrhiza glabra* L.

### 4.1 Caractères végétatifs

La réglisse est une plante herbacée glabre, de 30 cm à 2 m de hauteur.

La tige florifère est dressée et striée longitudinalement.

Les feuilles sont relativement grandes (de 2 à 5 cm de long sur 1 à 2,5cm de large), ovales, obtuses et alternes. Elles sont composées de 7 à 17 folioles : une foliole terminale et 3 à 8 paires latérales donc, toujours imparipennées. Les feuilles sont d'un vert foncé, vif et lisses sur l'avert mais le revers des feuilles est couvert de poils sécrétants collants, ce qui donne un aspect visqueux aux feuilles. Le pétiole est légèrement renflé à la base (BRUNETON, 1999 - PIERRE, 1982 - WICHTL, 2003).

Les stipules sont poilues, très petites (feuilles quasiment sessiles) et peu visibles (FINTELMANN, 2004 - GARNIER, 1961.).



Figure 6 : Photographie de *G. glabra* L. (d'après Alain Gilfort)

### 4.2. Caractères floraux

La floraison de la réglisse a lieu de juin à juillet (HORNOK, 1992).

Les fleurs, normalement de coloris bleu, peuvent être plus ou moins violacées. Celles-ci sont relativement petites (10 à 13 mm de longueur) et groupées en grand nombre (20 à 30 fleurs), en grappes allongées. Les rameaux florifères sont plus courts que les feuilles (GIRRE, 2001).



Figures 7 : Photographies de grappes de réglisse à deux stades de maturation (d'après Alain Gilfort)

Le calice, couvert de poils glanduleux, est formé de cinq sépales soudés, s'ouvrant au sommet par deux lèvres (deux dents à la lèvre supérieure, trois dents à la lèvre inférieure). Le tube du calice est bossu à la base ; ceci est dû à la présence de la carène en dessous.

Cinq pétales forment une corolle papilionacée. L'étendard est légèrement blanchâtre (FINTELMANN, 2004).

L'androcée est formé de dix étamines, dont l'une est libre et les neuf autres soudées entre elles par leur filet. Le pistil est formé d'un seul carpelle libre, surmonté d'un style courbé au sommet. Ce style se termine par un stigmate, disposé obliquement.

Le fruit, oblong, est une gousse très aplatie, bosselée par les graines, mesurant 20 à 30 mm de longueur, sur 4 à 6 mm de largeur, à sutures épaisses. Ces gousses tournent au brun à maturation. Les gousses contiennent généralement de 1 à 7 graines, de couleur brune. Celles-ci sont réniformes, d'un brun châtaigne, mesurant de 2 à 2,5 mm (taille d'une tête d'épingle), sans albumen, à plantule courbée. 100 graines pèsent environ 1g (GARNIER, 1961. HORNOK, 1992. ROSS, 2001).



Figure 8 : Photographie de gousses de réglisse Figure 9 : Photographie de graines de réglisse (d'après Alain Gilfort)

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

#### **4.3. Caractères anatomiques du système souterrain, appelé à tort « racine »**

Ce sont les racines et stolons\* qui ont un intérêt thérapeutique. Les racines et les stolons, séchés et vendus en morceaux, fournissent le « bois de réglisse » ou réglisse du commerce. Pour cette raison, nous nous attarderons sur la description des caractères anatomiques des « racines » et rhizomes\* (BOULLARD, 1997).

La réglisse possède un gros rhizome ligneux, brun rougeâtre (voir gris brun) à l'extérieur et jaunâtre à l'intérieur, duquel partent plusieurs racines de la grosseur d'un doigt (5 à 20 mm de diamètre), ainsi que des tiges rameuses, rondes à la base et anguleuses par la suite. La racine est généralement peu ramifiée. Les stolons peuvent atteindre une profondeur de plus d'un mètre. Les rhizomes sont traçants, couvrant d'immenses étendues, jusqu'à donner à cette plante un caractère de « mauvaise herbe ». Ce système racinaire peut s'étendre sur une surface d'au moins 7 mètres de rayon. La plante se perpétue par les bourgeons nés sur les stolons (BRENCKMANN, 1997 - FINTELMANN, 2004 - GARNIER, 1961 - HORNOK, 1992).



Figure 10 : Photographie du système racinaire de réglisse (d'après Alain Gilfort)

Les racines et les stolons de réglisse ont une odeur faible mais caractéristique (légèrement terreuse) et une saveur typique, très sucrée, un peu âcre et légèrement aromatique. Les odeurs et saveur varient selon la variété de *G. glabra* L. Par exemple, la réglisse à saveur la plus douce est celle de Calabre, puis viennent celles de Sicile et d'Espagne. En Grèce, par contre, elle est un peu amère et plus encore en Anatolie (ancienne Asie mineure) ou dans le sud de l'Asie. La surface extérieure des racines est sillonnée en long. L'épaisseur des racines et stolons varie de 5 à 15 mm. (PERROT, 1944)

La cassure, fibreuse, est jaune sur la section, plus foncée au centre. Le liber (ou phloème secondaire) a une épaisseur environ égale au tiers du rayon total, alors que le cylindre ligneux central a une épaisseur environ deux fois plus grande que le liber, soit les 2/3 du rayon total. Ces proportions varient avec l'origine de la réglisse. En effet, ces proportions sont vraies dans la réglisse de France mais, dans la réglisse de Russie, la zone libérienne est beaucoup plus réduite (BRUNETON, 1999 - JACKSON, 1968 - PERROT, 1971).

En coupe transversale, on observe :

- un mince suber, formé de quelques rangées de cellules ;
- un phelloderme, présentant des prismes d'oxalate de calcium ;
- une écorce interne striée radialement par des rayons médullaires ;



- un cylindre ligneux en lames étroites rayonnantes, de teinte jaune clair. Ces faisceaux libéro-ligneux, très effilés sont séparés par des rayons médullaires, formés de 3 à 4 rangées de cellules. Ces fibres libériennes sont jaunes, allongées, à parois épaisses et à lumen punctiforme, accompagnées de files de cellules oxalifères ;
- de nombreux vaisseaux ligneux et faisceaux fibreux généralement groupés en petits amas dans le parenchyme du bois qui reste cellulosique ;
- souvent des thyllés dans les vaisseaux ligneux ;
- des petits grains d'amidon (de 8 à 10  $\mu$  de diamètre) au niveau du parenchyme (GARNIER, 1961 - PERROT, 1944).

Les stolons se différencient des racines par la présence d'une moelle centrale ainsi que par les cicatrices de bourgeons (BRUNETON, 1999).

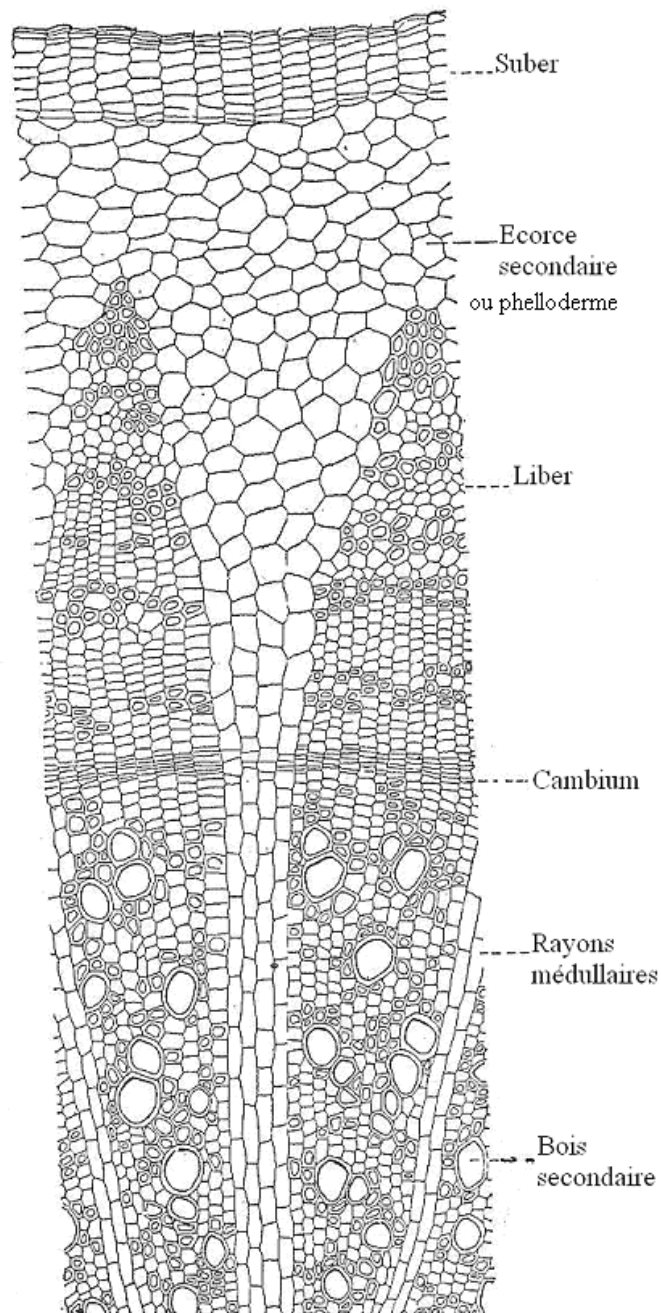


Figure 11 : Coupe de la racine de réglisse (d'après HERAIL J. (1927))

La poudre de réglisse présente des amas de fibres libériennes partiellement lignifiées, jaunes et allongées (de 700 à 1200  $\mu$  de long sur 10 à 20  $\mu$  de large). Ces fibres ont une paroi épaisse et un lumen punctiforme. Nous pouvons également observer des files de cellules à prismes octaédriques d'oxalate de calcium (10-35  $\times$  2-5  $\mu$ ).

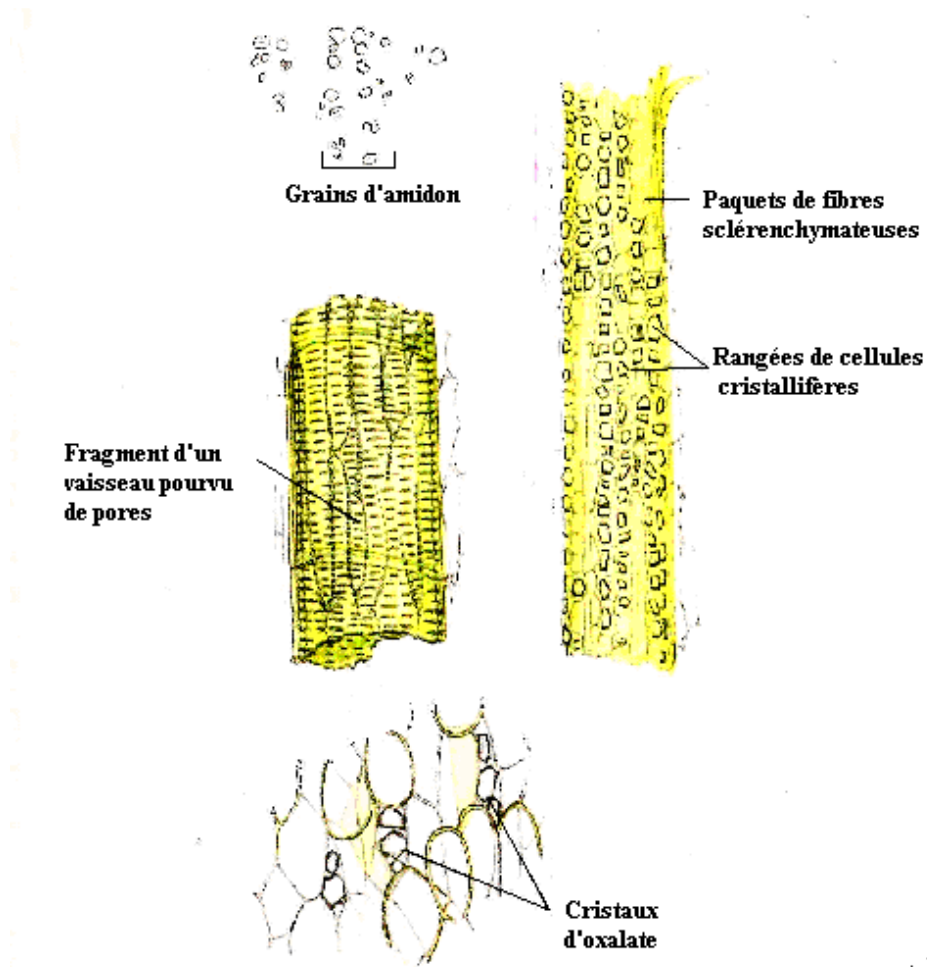


Figure 12 : Racine de *G. glabra* L. (d'après ESCHRICH W. (1966))

Sont présents également de très nombreux grains d'amidon, arrondis ou ovales, mesurant de 2 à 20  $\mu\text{m}$  de diamètre. La poudre contient des vaisseaux du bois dont les parois, jaunes et lignifiées présentent de nombreuses punctuations aréolées avec fentes. Les fragments de suber sont absents de la racine mondée (BRUNETON, 1999).



Figure 13 : Poudre de réglisse (d'après <http://www.mariemetsongraindesel.net/index.php>)

La drogue coupée est caractérisée par des fragments plus ou moins cubiques, rugueux et fibreux, de couleur jaune citron, que l'on peut aisément fendre longitudinalement. La drogue

non pelée renferme des petits fragments, avec des morceaux de suber ridé, gris à brunâtre, avec des traces de racines latérales. Les stolons cylindriques présentent le même aspect extérieur que les racines et peuvent laisser apparaître de petits bourgeons. La cassure de la racine et des stolons est grenue et fibreuse. Le suber est mince. Le cylindre, ligneux et jaune, est compact, à structure rayonnée (PERROT, 1944 - WICHTL, 2003).



Figure 14 : Réglisse coupée (d'après Marc Bourgeois)

## 5. Répartition géographique

Originnaire des régions fertiles de la Mésopotamie et de l'Iran, la réglisse se répandit largement en Chine et sa culture fut réalisée avec succès, en Espagne et en France au XIX<sup>ème</sup> siècle (DELAVEAU, 2003).

Aujourd'hui, la France importe des « racines » de Turquie, de Russie, d'Irak, de Chine, du Pakistan, en proportions variables selon les années. Elle importe également des extraits de réglisse de Chine, des Etats-Unis et d'Irak. Les principaux fournisseurs de réglisse sont la Russie, la Chine, la Turquie, la Bulgarie, l'Italie, l'Irak et l'Iran (WICHTL, 2003).

La réglisse, en provenance d'Orient, est souvent fournie par *G. uralensis* Fischer (gancao) ou *G. pallidiflora* Maxim. Si cette réglisse a une composition très voisine de *G. glabra* L., il est toutefois difficile de les confondre : ces 2 réglisses diffèrent des espèces européennes par leur suber brun-chocolat qui s'exfolie facilement. De plus, elles se coupent plus aisément et leur structure est plus lacuneuse par suite de l'éclatement des rayons médullaires, ce qui rend leur aspect moins agréable et sont donc moins recherchées (HORNOK, 1992 - MEYER, 2004 - PERROT, 1944).

Les plantes sauvages procurent le plus souvent les « racines » que l'on trouve dans le commerce, tandis que celles de culture, plus concentrées en principes actifs, sont utilisées pour la fabrication de l'extrait (SCHAUENBERG, 2005).

### 5.1. A l'état naturel

Plusieurs variétés de réglisse de type *Glycyrrhiza glabra* L. ont été décrites. Celles-ci sont originaires essentiellement de la région méditerranéenne, du centre et du sud de la Russie, de l'Anatolie, de l'Iran, du Turkestan, de la Syrie et du sud-ouest de l'Asie.

Les quatre variétés principales sont :

- variété *typica* Reg. et Herd. : de la région méditerranéenne (Turquie) à l'Afghanistan ainsi qu'en Allemagne. En Europe, on la trouve plus particulièrement le long des côtes espagnoles, en Calabre et en Sicile, en Angleterre (Yorkshire), en France et en Allemagne. On en trouve également aux USA.

La plupart des réglisses commerciales dérivent de cette variété.

- variété *violacea* Boiss. : principalement d'Iran et d'Irak (dans la vallée du Tigre et de l'Euphrate). Comme l'indique son nom, ses fleurs sont d'un violet plus prononcé que pour les autres variétés.
- variété *glandulifera* Wald. et Kit. : d'Europe de l'Est, d'Espagne (nord ouest), du sud et du centre de la Russie, d'Afghanistan et de Turkestan. Les racines de cette variété de réglisse sont nombreuses mais ne portent aucun stolon.

Ces trois variétés sont connues respectivement sous les noms de réglisse d'Espagne, réglisse de Perse et réglisse de Russie.

- variété *pallida* Boiss. : d'Irak et de Syrie.

Les variétés *violacea* et *glandulifera* sont récoltées à l'état sauvage (BRUNETON, 1987).

La réglisse pousse un peu partout, parfois à l'état sauvage ou, très souvent cultivée. Au Proche-Orient, la réglisse provient surtout de plantes sauvages et de cultures qui sont, pour la plupart « héli-synthétique » (MEYER, 2004).

La réglisse se plaît particulièrement dans les sols sablonneux à sous-sol frais. En Orient, la réglisse préférera les cours d'eau desséchés, les bords de rivières et les terrains régulièrement inondés à la période des pluies. Cette vivace pousse dans les prairies, sur le bord des fossés et dans des endroits frais. Nous pouvons donc l'apercevoir parmi les herbes et dans des fourrés clairsemés. Nous la trouvons parfois dans les zones pré collinaires chaudes, argileuses et sèches (FINTELMANN, 2004 - GIRRE, 1980 - PERROT, 1944 - POLETTI, 1982).

En France, la réglisse à l'état sauvage pousse un peu partout, spécialement dans les parties péninsulaire et insulaire du pays. Nous en trouvons particulièrement aux alentours de Sète, dans l'Hérault ou en Indre-et-Loire, soit sub-spontanée\*, soit naturalisée, les cultures ayant été abandonnées car elles étaient trop difficiles à maintenir (DELAVEAU, 2003 - GARNIER, 1961 - PERROT, 1971).

## **5.2. Cultures agronomiques**

La drogue, surtout importée de Turquie, de Chine, de Russie, de Bulgarie et d'Italie, provient presque exclusivement de cultures. Les cultures, à l'origine en Orient, se sont étendues en Europe, en Syrie, en Irak, en Turquie, et dans le sud de la Russie.

### **5.2.1. Conditions nécessaires à la culture**

La réglisse est répandue dans les régions tempérées et les cultures sont nombreuses dans les pays de steppe et autour des rivages de la mer Caspienne, où les vents sont importants. Sa culture est intensive dans le sud de l'Italie (FINTELMANN, 2004).

La culture de réglisse nécessite des températures variant de 6 à 25°C, avec des précipitations annuelles de 30 cm à 1,10 m et un pH au sol de 5,5 à 8,2. Le sol doit être profond, silico-argileux et humide. De plus, celui-ci doit être fertile, avec beaucoup de fumier

et peu de pierres et régulièrement labouré. La culture nécessite un ensoleillement suffisant (BRUNETON, 1987 - GARNIER, 1961 - HORNOK, 1992).

#### 5.2.2. Procédés de culture

Bien que la plante puisse être cultivée à partir de la graine, la propagation est habituellement effectuée à partir des rhizomes. Les rhizomes sont coupés à des longueurs courtes, de 10 à 15 cm de long, à partir de la plante mère, chaque morceau présentant deux ou trois bourgeons. Ces bourgeons se développent rapidement et forment des racines adventives sur les courts rhizomes (DUKE, 2003).

Quand une culture démarre sur une nouvelle terre, il est conseillé d'élaborer un stock de plantes à partir de graines et d'utiliser ensuite les stolons de ces plantes comme source de bouture.

Les plantations de graines, de drageons ou de boutures de racines et de rhizomes sont effectuées au début du printemps (février-mars). Un sol sec au moment de la plantation et un climat sec les 2 mois suivants, assurent une meilleure croissance. Si les températures sont trop fraîches en mai-juin, 20 à 40% des plantations ne parviendront pas à pousser.

Les boutures (ou les graines) sont repiquées à 30-60 cm d'écart, dans des rangées espacées de 70 à 90 cm. Les boutures sont recouvertes de 5 à 8 cm de terre. Les plantations doivent être arrosées jusqu'à ce que les plants soient bien implantés et enrichies en fumier, à raison de 37 à 50 tonnes par hectare. Les plants ont besoin de peu de soins, excepté une coupe occasionnelle. La mauvaise herbe doit être limitée au maximum, surtout pendant la période de croissance. Les pousses devront être coupées à ras du sol avant chaque hiver (GARNIER, 1961 - HORNOK, 1992).



Figure 15 : Plantule de réglisse (d'après Alain Gilfort)

Si la culture se fait à partir des graines, un traitement préalable est nécessaire : il consiste à plonger les graines dans une solution d'acide sulfurique concentrée pendant 2 heures (HENRY, 1991).

#### 5.2.3. Récolte et Conservation

Sa récolte se fait surtout en Italie (Sicile et Calabre) et en Espagne (Tortosa) où les cultures sont pratiquées de manière intensive.

Les rhizomes sont prêts à la récolte après 3 à 5 ans ; c'est à cette période que la drogue n'est pas encore trop lignifiée et de qualité supérieure. Par conséquent, de nombreux producteurs préfèrent cultiver, pendant les 2 ou 3 premières années, entre les rangées, des plantes qui sont récoltées annuellement, telles que les carottes, les pommes de terre ou les choux, afin d'augmenter le rendement de la zone de culture (WICHTL, 2003).

Les racines et les stolons sont arrachés en automne (octobre) dès que les pluies ont commencé. Certains producteurs débutent l'arrachage à la fin septembre afin d'obtenir de meilleurs prix auprès de ces acheteurs. L'arrachage est une opération laborieuse car il faut creuser à environ un mètre de profondeur, afin de retirer tout le système racinaire qui peut atteindre jusqu'à 8 mètres de longueur ! Il faut tout d'abord creuser une tranchée sur le côté de la ligne de plantation, puis, en travaillant vers l'intérieur, ôter les racines (BRUNETON, 1987).



Même si le bêchage est coûteux, le rendement peut atteindre de 2 à 50 tonnes de racine fraîche par hectare, selon les zones de culture. Les meilleurs rendements ont été atteints en Russie. Après arrachage, une culture alimentaire peut occuper la place en attendant le printemps prochain. De plus, comme nous l'avons vu précédemment, les cultures de légumineuses fertilisent la terre, car elles relarguent dans le sol, une partie de l'ammonium qu'elles ont fabriqué à partir de l'azote atmosphérique. Cet ammonium est alors assimilable par tous les végétaux (BRUNETON, 1987 - DUKE, 2003 - HORNOK, 1992 - PERROT, 1944).

Le système racinaire est si dense, que même après une moisson minutieuse, les racines restées en terre peuvent régénérer la plante. Deux à 5 ans après, la croissance racinaire sera suffisante pour une récolte économiquement rentable.

Si la réglisse est cultivée commercialement, il est important que les bourgeons floraux soient enlevés aussitôt qu'ils apparaissent. En effet, si on permet à la graine de germer, les racines seront de qualité inférieure (DUKE, 2003 - HORNOK, 1992).

Les racines sont disposées en tas afin d'obtenir une légère fermentation qui accentue la couleur jaune des rhizomes, préférée par les acheteurs. Les racines sont ensuite nettoyées et débarrassées de leurs bourgeons et radicelles. Les longues racines droites sont lavées et coupées à une longueur de 90 cm à 1,5 m. Parfois, selon leur destinée, la partie extérieure de l'écorce est grattée.

Et enfin, les racines sont séchées, lentement, dans des endroits secs, à l'ombre pendant plusieurs mois ou à l'inverse, rapidement, au soleil ou à l'étuve (dans des fours spéciaux à basse température). Les racines se conservent en gerbes et sont expédiées sous cette forme aux centres d'exportations (BRUNETON, 1999 - DELAVEAU, 2003 - PERROT, 1944 - WICHTL, 2003).

On les trouve dans le commerce, déjà coupées en petits fragments (pour la tisane), en poudre ou en morceaux de 15 à 20 cm. Une partie de la production est même directement transformée par décoction, filtration et concentration en « suc de réglisse ». La poudre de réglisse est de conservation difficile et doit être tenue rigoureusement à l'abri de l'humidité (CHOPRA, 1958 - PERROT, 1944 - PERROT, 1971 - POLETTI, 1982).

Un arrachage coûteux et une perte de rendement non négligeable en cas de mauvaises conditions climatiques, impliquent un coût élevé à la réglisse de culture. Le prix de revient est ainsi trop élevé en Angleterre et en France, même si, après 5 ou 6 années, les rendements dans ces pays sont normaux (BRUNETON, 1987 - PERROT, 1944).

### 5.3. Cultures *in vitro* par micropropagation

La micropropagation permet de multiplier rapidement un génotype spécifique de réglisse afin d'obtenir un grand nombre de plantes en peu de temps. La première propagation *in vitro* a été réalisée avec succès par Shah et Dalal en 1980.

Des segments de tiges de 1 cm de long, contenant un bourgeon axillaire sont pris dans la moitié supérieure d'une tige de *G. glabra* L. Ces segments sont ensuite lavés à l'eau courante puis traités avec une solution à 10% d'hypochlorite de sodium. Après plusieurs rinçages à l'eau distillée, les segments sont stérilisés en surface par une solution de chlorure mercurique, suivi d'un lavage à l'eau distillée stérile. Les segments sont ensuite plantés (un par tube de culture) avec l'extrémité basale insérée dans un milieu de Murashige et Skoog (MS). Ce milieu contient de l'acide folique, de la glycine, de la biotine, du saccharose et divers minéraux (SHAH, 1980).

Le 7<sup>ème</sup> jour, une légère croissance du bourgeon axillaire et un gonflement du nœud ont été observés. Cependant, un brunissement du nœud, de la partie internodale et de la base du pétiole sont observés après quelques jours. A J 15, le bouton axillaire mesure environ 1 cm de long pour atteindre 10 à 12 cm en 1 mois. A ce stade, la pousse possède 4 nœuds formés à partir de l'unique bouton d'origine, et un total de 14 à 18 feuilles. Chaque bourgeon formé est excisé et transféré sur un autre milieu de culture, de même composition et redonne une pousse avec 4 bourgeons en 15 à 20 jours.

Un segment possédant un seul nœud, dont le bourgeon axillaire a été coupé de la plante cultivée *in vitro*, peut produire des racines, à partir de l'extrémité basale en 5 à 6 jours si ce segment est transféré dans un milieu frais. Ces racines sont profuses et minces, avec de longues branches latérales. Sur un milieu MS auquel est ajouté un facteur de croissance, l'acide naphthalène acétique (0,1mg/L), la production de racine est retardée de 4 à 5 jours mais les racines sont plus épaisses et plus courtes. Les nouvelles pousses qui continuent à se

développer à partir de la partie basale de la plante enracinée, augmentent *in vitro* après excision des pousses les plus anciennes. Ainsi un grand nombre de segments peuvent être obtenus par propagation à partir d'une culture.

La micropropagation des plantes et leur transplantation au sol sont maintenant des pratiques commerciales bien établies. Les chercheurs à l'origine de cette étude estiment qu'à partir d'un seul bourgeon axillaire, nous pouvons obtenir plus de 200 000 plantes en flacons en 6 mois. La transplantation au sol à partir de cultures en pot prend environ 6 à 8 semaines. En supposant que la moitié des plantes survivent, il est possible d'avoir un champ de 100 000 plants de *G. glabra* L. en 8 mois, à partir d'un seul bourgeon. De plus, cette technique peut donner de nouvelles pousses de façon continue quelque soit la saison et ainsi satisfaire la demande en matière végétale (SHAH, 1980).

Cette technique de micropropagation a été appliquée, il y a une vingtaine d'années, par la compagnie Pernod Ricard sur des plants de *G. glabra* variétés *typica*, *glandulifera*, *uralensis*, *lepidota* et *pallidiflora* dans le but de produire sa matière première. Nous aborderons par la suite les problèmes rencontrés par la compagnie lors de la culture de la réglisse.

#### **5.4. Cultures de cals**

Les premières observations *in vitro* sur des cultures tissulaires de réglisse ont été réalisées par Tamaki *et al.* en 1973. Ces chercheurs ont cultivé des fragments de racines de *G. glabra* var. *glandulifera* sur un milieu de Linsmaier et Skoog associé à des facteurs de croissance. Ils ont obtenu ainsi des cals en 2 à 3 semaines. « Les cals sont des structures de prolifération cellulaire obtenues notamment en culture *in vitro* par l'ajout d'hormones végétales. »

Dans un brevet, Tamaki *et al.* (1973) indique la procédure à suivre afin de préparer le matériel végétal de réglisse pour l'assaisonnement du tabac, à partir de cals et de suspensions cellulaires de *G. glabra* var. *glandulifera*, *G. uralensis* et *G. echinata*. Le principe de ce procédé est de produire, en premier lieu, la biomasse contenant les produits aromatisants grâce à la formation de cals. Une petite quantité de glycyrrhizine (1,84%) était produite par cette technique ce qui suffisait à donner un bon arôme, approprié à l'assaisonnement du tabac.

Cette méthode de culture de cals a permis de faire une découverte très intéressante en ce qui concerne la culture de la réglisse ; les cals et les cultures de suspensions cellulaires de réglisse perdent leur capacité à produire la glycyrrhizine après quelques sous-cultures. Cette découverte sera approfondie par la société Pernod-Ricard qui souhaitait éliminer la glycyrrhizine de la réglisse afin de limiter les effets secondaires indésirables des boissons alcoolisées à base de réglisse (HENRY, 1991).

## **C. COMPOSITION CHIMIQUE DE GLYCYRRHIZA GLABRA L.**

Les racines et les rhizomes de réglisse ont des propriétés physiologiques complexes provenant des différents principes actifs qui ont été isolés et dont la structure chimique et les actions thérapeutiques sont aujourd'hui bien connues (HORNOK, 1992).

### **1. Composition chimique de la racine**

Au total, environ 400 constituants ont été décrits pour *G. glabra* L. mais les activités biologiques concernent environ un quart d'entre eux.

D'une part, la drogue renferme des substances courantes dans la nature:

- **Des coumarines** : licocoumarone et autres coumarines : ombelliférone, herniarine, licobenzofurane et kaempferol 3-O-methyl ether (HATANO, 1989).
- **Des composés volatils aromatiques** (environ 0,04 à 0,06%) dont plus de 40 ont été identifiés: anéthol, estragole, eugénol, carvacrol, fenchone, guaiacol, géraniol, linalol, *p*-cymène, thujone, thymol,  $\alpha$ -terpinéol ; les 3 premiers étant à l'origine des arômes de la racine, avec l'indole et la  $\gamma$ -nonalactone. Sont présents également des acides aliphatiques (acides benzoïque, caproïque, linoléïque, palmitique, propionique, salicylique), des aldéhydes (benzaldéhyde, furfural), des cétones, des esters, des éthers, des alcools et des hydrocarbures (TANG, 1992).

- **Des sucres** : glucose (jusqu'à 4%), fructose, maltose, saccharose (2,4-6,5%)
- **Des polysaccharides** (environ 10%) : le glycyrrhizane GA est un polysaccharide essentiellement composé d'arabinose (54%) et de galactose (30%). Sont présents également 2 autres polysaccharides acides GPI et GPII. Ces 2 polysaccharides ont respectivement un effet immunomodulateur et mitogène. Parmi ces polysaccharides, nous trouvons 25 à 30% d'amidon et 2,5% de saccharose (FINTELMANN, 2004 - MEYER, 2004 - SHIMIZU, 1991 - WICHTL, 2003).
- **Des stérols** :  $\beta$ -sitostérol, stigmastérol.
- **Autres** : acides aminés (2-4% asparagine), gommes, résines, graisses (0,8%), substances amères (PIERRE, 1982 - WICHTL, 2003).

A côté de ces composés, la drogue renferme des principes actifs plus spécifiques :

## **1.1 Les saponosides triterpéniques (2-15%)**

### 1.1.1. La glycyrrhizine

La **glycyrrhizine** est considérée comme la substance déterminante dans les actions antitussives et expectorantes de la réglisse. Cette molécule a été isolée de la racine pour la première fois, en 1809, par Robiquet. Mais ce n'est qu'en 1907 que Tschirch et ses collaborateurs l'isolent à l'état pur et trouvent qu'elle s'hydrolyse en acide glycyrrhétic et acide uronique, sans réussir à identifier la nature de ce dernier.

Plus tard, en 1936, Voss et ses collaborateurs trouvent la formule de la glycyrrhizine ( $C_{42}H_{62}O_{16}$ ) et de l'acide glycyrrhétic ( $C_{30}H_{46}O_4$ ). La même année, Ruzicka confirme ces nouvelles données (GARNIER, 1961 - TANG, 1992).

La glycyrrhizine est un saponoside présent sous forme d'un mélange de sels : sels de calcium, de magnésium et de potassium, à une teneur de 3 à 5% de la masse de la drogue sèche ; ce chiffre varie selon l'origine de l'échantillon, la variété de *G. glabra* L. et selon la période où est récoltée la plante : le taux de glycyrrhizine augmente avec l'âge de la plante. Son taux peut passer la première année de 11,02%, à 15,20% la quatrième année. De plus, le taux de glycyrrhizine serait maximal en période de floraison. Le taux de glycyrrhizine varie

de 7,4 à 13,2% dans les racines de réglisse de Perse, de 5,9 à 10,6% dans celles d'Espagne et d'environ 9,9% dans les racines de Russie et de 7% dans celles de Chine (DUKE, 2003 - FINTELMANN, 2004 HORNOK, 1992 - MEYER, 2004).

La glycyrrhizine a une saveur 50 à 60 fois plus sucrée que le sucre cristallisé, ce qui fait de la réglisse un édulcorant.

Il s'agit soit d'une poudre cristalline blanche soit de prismes cristallins incolores soit de lamelles jaune pâle, brillantes et lisses. Cette poudre est inodore mais, en solution, celle-ci présente une odeur caractéristique rappelant celle de la racine. La glycyrrhizine est soluble dans le méthanol, l'éthanol absolu bouillant, dans l'éthanol dilué, l'acétone et dans l'acide acétique bouillant dans lequel il cristallise par refroidissement. Par contre, cet acide est insoluble dans l'alcool absolu froid, le chloroforme, le xylène, l'éther et le benzène. Son point de fusion est de 296 à 298°. La glycyrrhizine est insipide mais lorsqu'elle est placée sur la langue, elle se dissout dans la salive et forme un glycyrrhizate alcalin de saveur douce (GARNIER, 1961).

La glycyrrhizine agit par l'intermédiaire de son aglycone : **l'acide glycyrrhétique** qui donne à la réglisse des propriétés anti-inflammatoire, anti-ulcéreuse (mucoprotectrice), anti-tussive et expectorante. Cet aglycone résulte de l'hydrolyse de la glycyrrhizine en **acide 18 $\beta$ -glycyrrhétique** (enoxolone) qui n'est plus sucré. Lors de cette hydrolyse, il y a libération de deux molécules d'acide D-glucuronique. L'hydrolyse peut se faire par de l'acide sulfurique (GARNIER, 1961 - GIRRE, 2001 - SCHAUBENBERG, 2005 - WICHTL, 2003 - ZAHALKA, 2005).

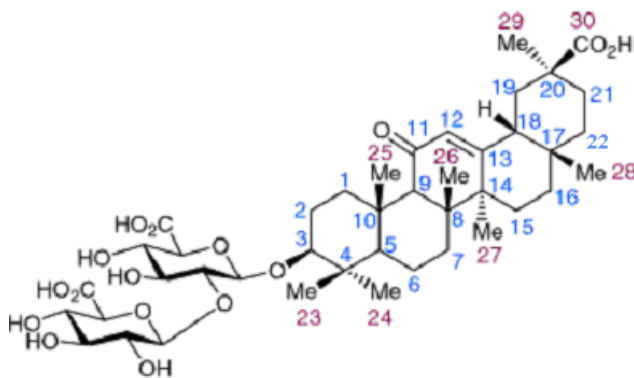


Figure 16 : La glycyrrhizine (d'après Lidia Baltina)

Ainsi, la glycyrrhizine a pour structure : 3-O- $\beta$ -D-glucopyranuronosyl(1 $\rightarrow$ 2)- $\alpha$ -D-glucopyranuronosyl-(3 $\beta$  ;20 $\beta$ )-20-carboxy-11-oxo-3 $\alpha$ -norolean-12-ene (TANG, 1992. GLASBY, 1991).

L'acide glycyrrhétique est un acide carboxylique à squelette oléanane caractérisé par la présence d'une cétone en 11,  $\alpha$ ,  $\beta$ - insaturée. Il s'agit d'un triterpène pentacyclique (GIRRE, 2001 - MEYER, 2004 - ROSS, 2001).

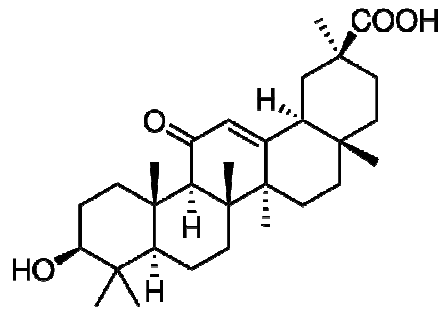


Figure 17 : L'acide glycyrrhétique (d'après Wikimedia)

La glycyrrhizine est présente chez de nombreuses autres Fabacées (*Arbrus precatorius* L.) mais également dans d'autres familles végétales, comme chez le *Polypodium vulgare* L. (ou Réglisse des bois) (PERROT, 1944).

#### 1.1.2. Les autres saponosides

De nombreux saponosides triterpéniques apparentés sont également présents mais en faibles concentrations :

- 24-hydroxyglycyrrhizine (environ 100 fois plus sucré que le sucre de canne)
- sojasaponines I et II
- des hétérosides correspondants à une vingtaine d'autres aglycones : acide 18  $\alpha$ -glycyrrhétique, acide 18  $\alpha$ -hydroxyglycyrrhétique (= acide glabrinique), 28-hydroxyglycyrrhétique, glabrolide et de nombreux dérivés (GIRRE, 1992 - ROSS, 2001 - WICHTL, 2003).

## 1.2. Les flavonoïdes (0,65 à 2%)

Ce sont surtout des flavonoïdes du groupe des flavones et des isoflavones, représentés par le **liquiritoside** et l'**isoliquiritoside** qui ont des propriétés essentiellement antispasmodiques et qui jouent un rôle préventif et curatif vis-à-vis des ulcères gastriques (GIRRE, 1992 - GIRRE, 2001 - SCHAUBENBERG, 2005).

Les isoflavones sont presque spécifiques des Fabacées et sont responsables, avec les flavones, de la couleur jaune des rhizomes (HORNOK, 1992).

En 1934, Shinoda et Ueeda ont découvert le liquiritoside. Ils découvrent également que cette molécule se dédouble en glucose et en liquiritigénine (GARNIER, 1961).

De nombreuses autres flavones sont également présentes :

- les licoflavones A et B
- les licoisoflavones A, B et C
- des **isoflavones** (formononétine, glabrol). La génistéine est une « isoflavone du soja » qui possède des propriétés pseudo-oestrogéniques.
- l'apigénine, ainsi que de nombreux dérivés.

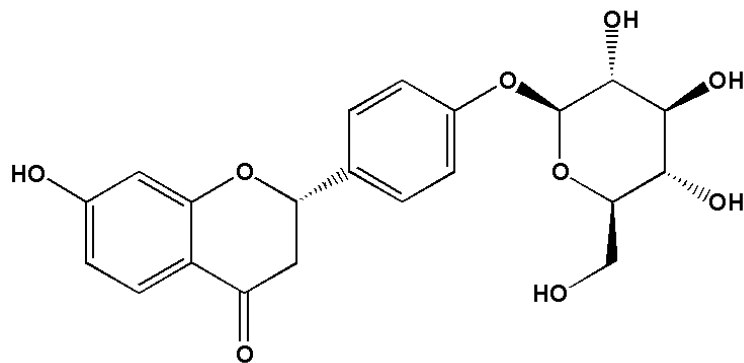


Figure 18 : Le liquiritoside ou liquiritine (d'après Wikimedia)

D'autres flavonoïdes sont retrouvés dans les racines :

- **une chalcone** = l'isoliquiritigénine et :
  - son 4-O-glucoside= isoliquiritine



- son 4'-O-apiosyl-(1,2)-glucoside= licuroside
- son 4-O-apiosyl-(1,2)-glucoside= néolicuroside, ainsi que de nombreux dérivés (néoliquiritine, néo-isoliquiritine, 4-hydroxychalcone)
- les licochalcones A et B, licoagrochalcone A
- la bravachalcone

- **des flavanones** prénylées = glabrone
  - licoisoflavanone
  - licoflavanone
- **des flavanonols** (3-hydroxyglabrol) et dérivés
- **des flavonols** : licoflavonol
- **des isoflavanes prénylées** (= glabridine, licoricidine, hispaglabridines A et B, phaseollinisoflavane) et dérivés
- l'isoflav-3-ène = glabrène
- des ptérocarpanes
- des coumestanes, flavonols (liquiritoside, glabrol), isoflavonol, isoflavène (WICHTL, 2003. ROSS, 2001. ZAHALKA, 2005).

Les composés majoritaires (liquiritoside et isoliquiritoside) sont en partie hydrolysés au cours du séchage (MEYER, 2004).

## **2. Pharmacocinétique des saponosides triterpéniques**

Après administration orale à des doses thérapeutiques à des rats et à des volontaires humains, la glycyrrhizine est totalement hydrolysée par la flore intestinale en acide glycyrrhé-tique ainsi qu'en de nombreux autres métabolites (LUTOMSKI, 1991).

L'acide glycyrrhétique est immédiatement et entièrement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Aucune trace de glycyrrhizine ne peut être détectée dans le serum sanguin humain ou du rat. Douze heures après l'administration orale, la glycyrrhizine est complètement convertit en acide glycyrrhétique (TAKEDA, 1996). Chez les rats, le gros intestin semble être le lieu privilégié pour la formation et l'absorption de l'acide glycyrrhétique (WANG, 1995).

Ainsi, par voie orale, la glycyrrhizine constitue une prodrogue naturelle générant de l'acide glycyrrhétique responsable de l'activité pharmacologique (KISO, 1984 - WICHTL, 2003).

Dans une étude rapportée par Terasawa *et al.*, (1986) le pic plasmatique de la glycyrrhizine est atteint à la 4<sup>ème</sup> heure, après l'ingestion d'une décoction de réglisse contenant 113 mg de glycyrrhizine; chez certains sujets, le pic plasmatique de l'acide glycyrrhétique est atteint en 24 heures. Dans une autre étude, le pic plasmatique est atteint en 8 à 14 heures (LUTOMSKI, 1991). L'absorption et l'excrétion de la glycyrrhizine sont sujettes à de grandes variations interindividuelles (ROSS, 2001 - TERASAWA, 1986).

Cependant, lorsque la glycyrrhizine est administrée par voie intra-veineuse, plus de 80% de la glycyrrhizine est excrétée en l'état, par voie biliaire (KAWAKAMI, 1993 - YAMAMURA, 1995).

Dans le serum, l'acide glycyrrhétique se lie à plus de 99,9% à l'albumine (ISHIDA, 1988).

La biodisponibilité de l'acide glycyrrhétique est naturellement augmentée par les composés hydrophiles des extraits de racine de réglisse (WANG, 1995).

Chez le rat, l'acide glycyrrhétique est excrété principalement dans la bile et éliminé dans les fécès (LUTOMSKI, 1991). Pour Terasawa *et al.* (1986), l'excrétion urinaire de l'acide glycyrrhétique représente seulement 2 % de la dose ingérée. L'excrétion est totale en 48-96 heures.

### **3. Extraction de glycyrrhizine et de suc déglycyrrhiziné**

Dans de tels procédés, les racines de réglisse, après sélection, sont broyées et placées dans un extracteur où elles subissent un ou plusieurs lavages à l'eau. L'extrait obtenu est

ensuite filtré de façon à éliminer le maximum de matières étrangères telles que des fibres de bois. Il est ensuite concentré dans des évaporateurs. Cet extrait titre de : 4 à 20 % de glycyrrhizine. Sa concentration est de : 10 à 40 % de matière sèche.

Dans les procédés classiquement utilisés, l'extrait de réglisse obtenu est acidifié par addition d'un acide minéral de façon à abaisser le pH de la solution aux environs de 1. La glycyrrhizine sous forme acide étant insoluble, un précipité (la pâte) se forme et la solution surnageante, désignée sous le nom de suc de réglisse déglycyrrhiziné, est séparée du précipité et traitée séparément.

La pâte (glycyrrhizine) qui contient environ 50 à 80 % d'eau est lavée plusieurs fois à l'eau de façon à éliminer le maximum d'acide. Ensuite, la pâte est redissoute par addition d'une base et mise en poudre par atomisation. Ainsi est obtenue la glycyrrhizine.

Le suc surnageant liquide obtenu après précipitation de la glycyrrhizine est très fortement chargé en anions, ce qui nuit grandement à sa valorisation. En effet, ce suc possède potentiellement d'intéressantes propriétés aromatisantes et pharmacodynamiques, notamment du fait de la présence de flavones, mais sa valorisation nécessite, dans un premier temps, l'élimination des anions introduits lors de l'étape d'acidification.

On recourt actuellement, pour réaliser cette opération, à un traitement chimique consistant à précipiter ces anions, par exemple sous forme de sels de chaux. Cependant, ce procédé ne permet pas d'éliminer totalement les anions et les cendres.

Une nouvelle méthode permettant de se débarrasser des sels minéraux a obtenu un brevet en 1997. Cette méthode consiste à traiter le suc déglycyrrhiziné par électrodialyse afin d'éliminer les anions introduits lors de la phase d'acidification (C : <http://www.wipo.int/portal/index.html.en>).

#### **4. Contrôles physico-chimiques selon la Pharmacopée européenne**

Depuis 2008, la Pharmacopée européenne admet 3 espèces de réglisse : *G. glabra* L., *G. inflata* Bat. et *G. uralensis* Fisch. (Pharmacopée européenne, 2008).

#### **4.1. Identification**

Elle est basée sur la réaction chimique suivante : « à la racine pulvérisée, ajoutez 0,05 ml d'acide sulfurique R. Des particules de la poudre se colorent en jaune orangé et quelques fragments se colorent progressivement en rose-rouge. »

Elle comprend une identification macroscopique et microscopique de la drogue (WICHTL, 2003).

#### **4.2. Essais**

- Chromatographie sur couche mince (CCM) : cet essai permet de mettre en évidence la présence d'acide glycyrrhétiquique (bande violette) et d'isoliquiritigénine (bande jaune).

- Perte à la dessiccation : celle-ci ne doit pas être supérieure à 10%.

- Cendres totales : le taux des cendres totales ne doit pas être supérieur à 10% pour la drogue non mondée, et supérieur à 6% pour la drogue mondée.

- Cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique : le taux de cendres insolubles dans l'HCl ne doit pas être supérieur à 2% pour la drogue non mondée et supérieur à 0,5% pour la drogue mondée (Pharmacopée européenne, 2008).

#### **4.3. Dosages**

Sur un extrait aqueux obtenu en milieu ammoniacal, on cherche à déterminer la teneur en glycyrrhizine. Pour cela, la méthode CLHP couplée à un détecteur UV.

La Pharmacopée française préconise une méthode CCM.

La drogue officinale contient au moins 4% de glycyrrhizine.

#### **4.4. Conservation**

La drogue se conserve en récipient bien fermé, à l'abri de la lumière et de l'humidité (Pharmacopée française, 1986 - Pharmacopée européenne, 2008).

## **II. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DE LA REGLISSE**

*G. glabra* L. a longtemps été utilisée pour ses propriétés anti-inflammatoires, anti-ulcéreuses, expectorantes, antibactériennes.

Depuis quelques années, on lui découvre de nouvelles activités, notamment antivirales et anticancéreuses. Certaines de ces propriétés restent encore à prouver chez l'homme.

La médecine chinoise lui reconnaît les mêmes propriétés que la médecine traditionnelle et lui accorde en plus, la capacité d'augmenter l'énergie vitale (Qi), de purifier le corps des toxines et du 'feu' (la mauvaise énergie) et de calmer les instabilités émotionnelles.

### **A. PROPRIETES EXPECTORANTE, ANTITUSSIVE ET ANTISPASMODIQUE**

La réglisse est surtout connue pour ses propriétés « pectorales », c'est-à-dire pour son efficacité dans le traitement des maladies de « poitrine » comme la bronchite, la grippe, le rhume et la toux (POLETTI, 1982).

La réglisse possède des propriétés expectorantes car elle exerce une activité sécrétolytique et fluidifiante. Depuis des siècles, celle-ci est utilisée dans le traitement de la toux, des bronchites et des inflammations des voies respiratoires supérieures (laryngites et pharyngites). L'action anti-inflammatoire, due à l'énoxolone, sera abordée un peu plus loin (GIRRE, 1980 - WICHTL, 2003.).

D'après Leclerc H. (1935), la réglisse possède la propriété de rendre plus fluides et moins irritantes les sécrétions pharyngiennes, ce qui permet de calmer la toux et de clarifier la voix. Toujours d'après Leclerc, la réglisse était couramment employée en 1943 comme remède de la toux qu'elle calme, vraisemblablement en diminuant la contractilité des muscles lisses des bronches. Pour certains, cette activité antitussive serait plutôt due à la stimulation de la sécrétion salivaire et donc de la déglutition (BRUNETON, 1999 - WAGNER, 1985).

En 1950, Nelemans-Stamperius et Nelemans ont trouvé que le suc de réglisse diminuait la perméabilité des bronches, probablement en favorisant la production des sécrétions bronchiques (BRADLEY, 1992 - GARNIER, 1961).

Les principes actifs responsables des activités antitussives sont les saponosides, avec en chef de file, la glycyrrhizine, mais également l'acide glycyrrhétique. Quant à l'activité expectorante, celle-ci est essentiellement due à l'activité de la glycyrrhizine (CAPASSO, 2003 - DUKE, 2003).

Les mucilages de la réglisse sont des émoullients naturels utilisés pour les maux de gorge et des autres muqueuses. Ces mucilages apportent un effet adoucissant aux préparations mucolytiques et expectorantes dans le traitement de l'asthme, des laryngites et des bronchites (BRUNETON, 1987 - BRUNETON, 1999 - DUKE, 2003 - TANG, 1992).

Dans ces indications, la réglisse est utilisée sous forme d'infusion ou entrant dans la composition de sirops pour la toux ou de pastilles pour la gorge (CHOPRA, 1958 - PIERRE, 1982).

Des études *in vitro* et *in vivo* ont récemment été réalisées sur les muscles trachéaux de cobaye pour comprendre l'effet de la réglisse sur la contractilité des muscles lisses de la trachée. Il s'avère qu'un flavonoïde de la réglisse, l'isoliquiritigénine (ou isoliquiritoside) diminue la contractilité des muscles trachéaux. Dans cette étude, des muscles trachéaux de cobaye ont été pré-contractés par l'administration d'acétylcholine, de chlorure de potassium et d'histamine. Ensuite, il s'agissait d'observer la relaxation des muscles lors de l'administration d'isoliquiritigénine. Cet effet s'explique par une multitude d'actions intracellulaires de la part de l'isoliquiritigénine.

Dans les cellules musculaires lisses, la guanylate cyclase permet de transformer le GTP (guanosine tri-phosphate) en GMPC (guanosine monophosphate cyclique). La phosphodiesterase 5 (PDE5) est chargée de transformer le GMPC en GMP.

L'isoliquiritigénine agit à 3 niveaux :

- elle inhibe l'activité de la phosphodiesterase 5 (PDE 5),

- elle active la guanylate cyclase (GC),
- et augmente ainsi significativement le niveau intracellulaire de GMPc.

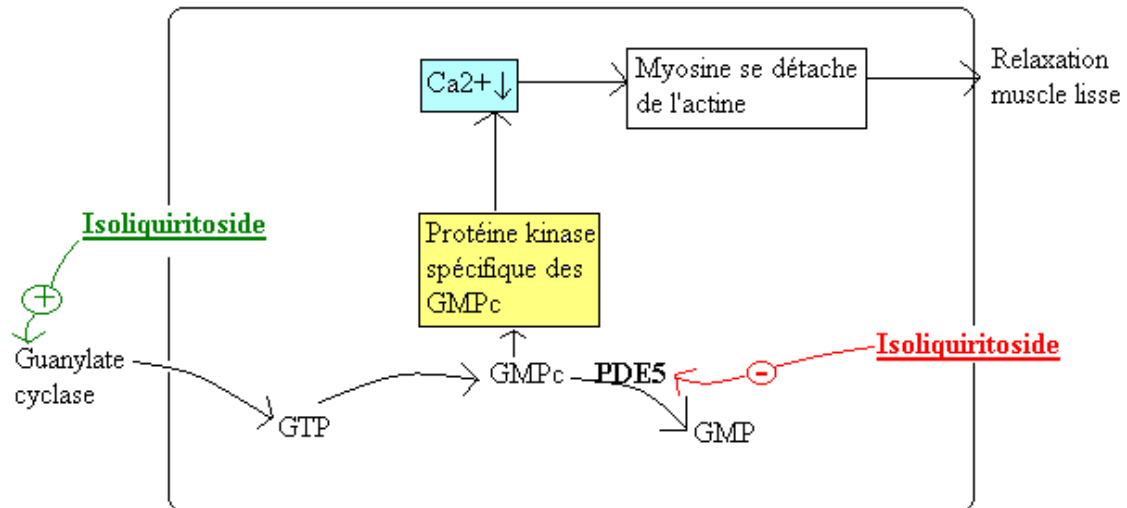


Figure 19: Mécanisme d'action de l'isoliquiritoside sur une cellule musculaire lisse. Schéma personnel inspiré de l'ouvrage du Pr. P. ALLAIN (2000).

Ce flavonoïde permet donc d'augmenter le taux de GMPc dans les cellules musculaires lisses de la trachée. Le GMPc va activer une protéine-kinase spécifique qui va phosphoryler certaines protéines des canaux ioniques entraînant une sortie du Ca<sup>2+</sup> intracellulaire et ainsi une relaxation des cellules musculaires lisses (GARRETT, 2000 - KOOLMAN, 1999 - LIU, 2008).

## **B. PROPRIETES ANTI-ULCEREUSE ET ANTISPASMODIQUE**

La réglisse a été longtemps employée pour adoucir toutes les fonctions digestives telles que l'aérophagie, les gastrites, l'ulcère de l'estomac et du duodénum, les spasmes digestifs, la constipation spasmodique et les colites (BRUNETON, 1999 - GIRRE, 1980).

Busquet (1932) avait constaté sur des fragments d'intestin isolé de lapin, une action sédative de la réglisse sur le péristaltisme intestinal. Cette action sédative sur le tonus

intestinal serait due à un pouvoir antiacétylcholinique et antihistaminique d'après le même mécanisme décrit précédemment.

L'action sédatrice de la réglisse sur la motricité intestinale justifie son adjonction aux substances destinées à diminuer le péristaltisme, comme dans la poudre de réglisse composée du Codex qui est utilisée comme laxatif dans les cas de constipation produite par des spasmes. Cette action sédatrice permet d'envisager, d'après Leclerc, la possibilité de son emploi dans certains cas de diarrhées et de péristaltismes intestinaux (GARNIER, 1961 - GUSLANDI, 1985).

La carbenoxolone ou enoxolone, sel sodique de l'ester succinique de glycyrrhizine, a obtenu en France, dans les années 70, une AMM pour le traitement de l'ulcère duodénal. Elle a alors révolutionné le traitement de l'ulcère lorsqu'elle fut introduite dans la liste des ingrédients d'une spécialité pharmaceutique, le Biogastrone®. L'activité anti-ulcéreuse de cette carbénolone serait notamment liée à une augmentation de la sécrétion de mucus gastrique et de sa viscosité et une diminution des pepsinogènes ainsi qu'à une activité anti-inflammatoire. En 1979, Dajani *et al.* prouvent que la carbenoxolone possède ces propriétés uniquement lorsque celle-ci est administrée par voie orale et perd toute activité en intraveineuse et en sous-cutanée (DAS, 1989 - FINTELMANN, 2004).

L'acide glycyrrhétic (ou enoxolone) exerce également son activité anti-ulcéreuse par une activité inhibitrice sur la croissance d'*Helicobacter pylori*. Cette bactérie est présente chez 20 à 50% des français et croît avec l'âge. Cette bactérie provoque systématiquement une gastrite et peut favoriser un ulcère gastrique ou plus rarement évoluer vers un cancer gastrique. Une étude réalisée *in vitro*, en Allemagne, a cherché à prouver l'activité de plusieurs molécules trouvées dans la racine de réglisse sur *Helicobacter pylori*.

Un extrait aqueux de réglisse, la glycyrrhizine, l'acide glycyrrhétic ainsi qu'un dérivé lipophile du monoglucuronide de l'acide glycyrrhétic ont été testés. Les résultats de cette étude montrent que l'acide glycyrrhétic est le plus efficace sur cette bactérie ; il supprime, *in vitro*, jusqu'à 79,3% des souches d'*Helicobacter pylori*. Ce saponoside exerce une action bactéricide et empêche par ailleurs l'adhésion des bactéries à la paroi de l'estomac. Son activité a également été prouvée sur des souches d'*Helicobacter pylori* résistantes à la



clarithromycine et à l'amoxicilline (KRAUSSE, 2004) (D : <http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/10/mp150905.pdf>).

Malheureusement cette molécule a dû être abandonnée en raison de l'importance de ses effets indésirables : apparition d'oedèmes, hypokaliémie et augmentation de la pression artérielle (BRUNETON, 1999 - FINTELMANN, 2004 - HORNOK, 1992).

Ces différentes activités à l'origine de l'effet anti-ulcéreux sont dues aux saponosides, mais l'expérimentation animale démontre que des extraits de la drogue déglycyrrhizinée conservent cette activité anti-ulcéreuse. Il est alors admis que les flavonoïdes sont également responsables de ces effets ; en particulier, la liquiritigénine et l'isoliquiritigénine seraient également responsables de l'activité spasmolytique (BRUNETON, 1987 - WATT, 1962 - WICHTL, 2003 - ZAHALKA, 2005).

Une étude réalisée en Chine en 2007 a permis d'étudier l'effet du glycyrrhizate de bismuth sur les ulcères gastriques. L'étude fut réalisée sur 3 modèles d'animaux expérimentaux chez lesquels des ulcères gastriques ont été provoqués. Pour un groupe de rats, l'ulcère fut provoqué par ligature du pylore, pour l'autre groupe de rats, l'ulcère fut provoqué par application d'éthanol sur la muqueuse gastrique et pour le groupe de souris, l'ulcère fut induit par un stress. Les souris furent alors traitées par le glycyrrhizate de bismuth à différents dosages (980 mg/kg, 490 mg/kg et 250 mg/kg). Quant aux rats, ils furent répartis en 3 groupes : un groupe témoin « positif » auquel fut administré de la Cimétidine (un antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub>), un groupe témoin « négatif » auquel fut administré de l'EDTA à 0,1% et un troisième groupe qui reçut différentes doses de glycyrrhizate de bismuth (700mg/kg, 350mg/kg et 175mg/kg). Ensuite, furent mesurés le volume de suc gastrique, l'acidité, l'activité de la pepsine, le niveau de monoxyde d'azote dans le sérum, ainsi que le niveau de prostaglandine E<sub>2</sub> dans le tissu gastrique. Les résultats ont montré que le glycyrrhizate de bismuth est capable de réduire le volume de suc gastrique, l'acidité et l'activité de la pepsine (JI, 2007).

De récentes études ont également montré l'efficacité des extraits de réglisse sur les aphtes ulcéreux (MARTIN, 2008).

Nous venons d'aborder les propriétés sédatives sur les muscles lisses des bronches et des intestins. Ces mêmes propriétés font de cette plante un antispasmodique vésical et rénal (POLETTI, 1982).

## **C. PROPRIETES ANTI-INFLAMMATOIRES**

En 1943, Leclerc préconisait la réglisse en décoction à 20% en bains de bouche tièdes dans les cas de glossite et en infusion tiède de racine à 5% pour réaliser des bains oculaires dans les inflammations de l'appareil visuel tels que la conjonctivite ou la blépharite\*. Cette activité anti-inflammatoire peut être également mise à profit dans le traitement des angines, des laryngites, des pharyngites et des inflammations des muqueuses digestives, comme nous l'avons vu précédemment, mais aussi dans le traitement des hémorroïdes, des appendicites, des arthrites et arthroses, des dermites et autres dermatoses comme les pemphigus\*, des oedèmes, des granulomes et des kystes dentaires (BEZANGER-BEAUQUESNE, 1990 - FUJITA, 1980 - SAXENA, 1965).

La glycyrrhizine et son aglycone, l'acide glycyrrhétic, sont des principes actifs majeurs, dont l'effet antiphlogistique a été prouvé sur de nombreux modèles.

En 2008, deux théories s'affrontent en ce qui concerne le mécanisme d'action anti-inflammatoire de la réglisse.

Des études réalisées dans les années 2000 ont montré que les effets anti-inflammatoires sont dus à l'inhibition de la 15-hydroxyprostaglandine déshydrogénase, enzyme qui métabolise les prostaglandines E<sub>2</sub> et F<sub>2</sub> en 15-kétoprostaglandine, un composé inactif. Le blocage du métabolisme des prostaglandines amène une augmentation des PG protectrices de l'estomac et par conséquent, une sécrétion du mucus protecteur (CAPASSO, 2003).

Une autre théorie, peut-être complémentaire, explique l'action anti-inflammatoire par l'effet inhibiteur de l'acide glycyrrhétic sur l'activation du complément.

L'activation du complément est indispensable au mécanisme de destruction des substances étrangères à l'organisme. Lorsqu'il est activé, il élimine un certain nombre de ces

substances étrangères par cytolysse et active un site de fixation auquel adhèrent des macrophagocytes et des granulocytes neutrophiles qui englobent l'élément étranger plus rapidement. Le système du complément accentue la réaction inflammatoire en stimulant la libération d'histamine par les mastocytes et les granulocytes basophiles et en attirant les granulocytes neutrophiles et d'autres cellules inflammatoires vers le siège de l'infection.

L'inactivation du complément par l'acide glycyrrhétic limite ainsi les réactions inflammatoires. Cette activité anti-inflammatoire a été mise à profit sur le plan thérapeutique par l'utilisation de formes hémiesters comme l'hémisuccinate de l'acide glycyrrhétic que nous retrouvons dans Biogastrone<sup>®</sup> (BRUNETON, 1999 - MARIEB, 1999 - WICHTL, 2003)

L'activité antiphlogistique de la glycyrrhizine et de l'acide glycyrrhétic s'explique également par leur action sur le métabolisme stéroïdien. Ces triterpènes inhibent la  $\Delta^4$  (5 $\beta$ )-stéroïde-réductase, enzyme de métabolisation de la cortisone et de l'aldostérone ; ainsi l'élimination des corticostéroïdes est ralentie, ce qui prolonge leur demi-vie. L'acide glycyrrhétic inhibe d'autres réactions à l'origine de la dégradation des hormones stéroïdes : il bloque, entre autre, la dégradation de la chaîne latérale en 17 et inhibe les 3 $\alpha$ -hydroxydéshydrogénase et 11 $\beta$ -hydroxystéroïde-déshydrogénase des hormones surrénaliennes (BRUNETON, 1987 - WATT, 1962 - WICHTL, 2003).

Une récente étude menée en Italie a permis d'évaluer les activités anti-inflammatoires de la glycyrrhizine sur des modèles de souris ayant une pleurésie, provoquée par des carraghénanes. L'injection de carraghénanes dans la cavité pleurale des souris provoque une inflammation aiguë caractérisée par l'accumulation de liquide dans la cavité pleurale, l'infiltration du tissu pleural par de nombreux polynucléaires neutrophiles (PNNs), ainsi qu'une plus grande production de facteurs  $\alpha$  de nécrose tumorale (TNF $\alpha$ ) et d'interleukine 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Ces 2 derniers facteurs sont à l'origine de l'inflammation, les premiers étant les conséquences.

Sur un autre groupe de souris, 10 mg/kg de glycyrrhizine ont été injectés en intrapleurale, 5 minutes avant l'injection de carraghénane. Une moindre infiltration de PNNs, ainsi qu'une moindre production de TNF $\alpha$  et d'IL-1 $\beta$  ont été observées sur ce groupe de souris (POMPEI, 1979).

La réglisse est conseillée par la Commission Européenne pour le traitement des gastrites (CAPASSO, 2003).

## **D. PROPRIETES ANTIVIRALES**

En 1979, l'action antivirale de la réglisse avait déjà été prouvée et des études avaient mis en évidence l'effet inhibiteur de la glycyrrhizine sur plusieurs virus à ADN, comme l'herpès virus et virus à ARN, tels que le VIH, l'arbovirus, le virus de la maladie de Newcastle (paramyxovirus) ou le VSV (Virus des Stomatites Vésiculaires). La réglisse serait également active sur la varicelle, le cytomégalovirus, les hépatites virales et le SRAS (Syndrome Respiratoire Aigu Sévère) dû à un coronavirus (MENEGAZZI, 2008 - POMPEI, 1980).

Cette action antivirale est encore très étudiée dans les années 2000 afin d'expliquer les mécanismes d'action.

### **1. Action sur le virus herpétique**

La glycyrrhizine a été testée *in vitro* sur des cellules infectées de façon latente par le virus de l'herpès associé au sarcome de Kaposi. Le sarcome de Kaposi se rencontre fréquemment chez les patients séropositifs ou malades du sida et se manifeste par des tumeurs dans les tissus sous la peau. Le virus a deux phases différentes : une phase active au cours de laquelle apparaissent des lésions violet sombre sur les extrémités et une phase latente pendant laquelle aucun symptôme n'apparaît chez la personne infectée.

*In vitro*, la glycyrrhizine provoque la mort par apoptose de ces cellules infectées en altérant deux protéines virales de latence : la protéine LANA (Latency Associated Nuclear Antigen) et la cycline-v (cycline virale). Une altération de la protéine LANA provoque une activation de la protéine p53 (gène supresseur de tumeur) et un dysfonctionnement mitochondriale, ce qui conduit à l'apoptose des cellules infectées. Quant à la protéine-v altérée, elle empêche le bon déroulement du cycle cellulaire de la cellule infectée. La glycyrrhizine inhibe ainsi, de façon irréversible, les particules de HSV mais n'affecte pas les cellules saines.

D'après certains chercheurs, ce composé représente le premier exemple d'un antiviral qui cible spécifiquement l'expression des gènes latents dans les cellules infectées par les herpès virus. La concentration active de glycyrrhizine pourrait être trop élevée pour une application clinique, mais des dérivés plus efficaces pourraient être développés. Cette découverte ouvre la voie au développement de nouvelles stratégies pour des agents anti-herpès virus, capables de contrôler, et peut-être d'éradiquer les infections virales latentes.

Le Dr Jeffrey Cohen (National Institute of Health, Bethesda) remarque que « si un composé de la réglisse peut sembler un candidat improbable pour le traitement des cancers associés aux virus », des dérivés de la glycyrrhizine pourraient bien être utilisés dans le futur pour traiter des maladies humaines causées par des infections virales latentes (E : <http://www.actions-traitements.org/>).

D'autres études, réalisées sur des modèles animaux, ont démontré que l'administration de glycyrrhizine entraîne une réduction de la mortalité et de l'activité virale dans les cas d'encéphalite due à l'herpès simplex virus. La glycyrrhizine a ainsi montré son activité sur le HSV mais il s'avère que l'acide glycyrrhétique possède une activité 10 fois plus puissante sur ce virus (FIORE, 2008).

## **2. Action sur le *Myxovirus influenzae A***

Une étude menée en 1997 aux Etats-Unis a permis d'établir l'effet de la glycyrrhizine sur le virus *influenza A*. Dans cette étude, des doses létales de virus *influenza A* (type H<sub>2</sub>N<sub>2</sub>) ont été inoculées à des souris. L'administration simultanée de glycyrrhizine à certaines souris a réduit leur mortalité et leur morbidité. La glycyrrhizine ne semble pas agir directement sur ce type de virus mais stimule la production d'interféron  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) par les lymphocytes T. Les IFN-  $\gamma$  protègent alors les cellules contre l'infection virale, stimulent la maturation des lymphocytes B et T et augmentent la production d'anticorps (UTSUNOMIYA, 1997).

Les interférons sont des glycoprotéines de la famille des cytokines naturellement produites par les cellules du système immunitaire. Ils sont un des indicateurs possibles d'une infection virale. Ils renforcent la réponse immunitaire en inhibant la réplication virale dans les

cellules de l'hôte, en activant des cellules NK et les macrophages et améliorent la résistance des cellules de l'hôte aux infections virales (LIU, 2008).

### 3. Action sur le virus du SIDA

L'existence d'une activité de la réglisse sur le virus VIH-1 est connue depuis plus de vingt ans. Plusieurs études menées dans les années 1990 ont confirmé que la réglisse ralentit la progression de la maladie et accroît le nombre de lymphocytes T chez des séropositifs n'ayant pas encore développé la maladie. Cependant, il est difficile d'établir clairement le mécanisme d'action de la réglisse sur ce type de virus (HARADA, 2005. HATTORI, 1989) (F : [http://www.catie.ca/herb\\_f.nsf/](http://www.catie.ca/herb_f.nsf/)).

En 1988, De Clercq E. explique l'action de la glycyrrhizine par une diminution de la réplication virale et une augmentation du nombre de cellules T<sub>4</sub> (DE CLERCQ, 1988).

En 2000, une autre publication de De Clercq émet une autre explication au mode d'action de la réglisse ; la glycyrrhizine interférerait au niveau de la liaison virus-cellule, soit en diminuant la fluidité membranaire des cellules, soit en interagissant avec une glycoprotéine de l'enveloppe virale (DE CLERCQ, 2000).

En 2004, des chercheurs thaïlandais ont comparé l'effet anti-rétroviral de 2 associations :

- association de 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) : Zidovudine et Zalcitabine
- association de Zidovudine + Zalcitabine + un mélange de plantes contenant *Glycyrrhiza glaba* L., *Artemisia capillaris* Thumb., *Morus alba* L., *Astragalus membranaceus* (Fisch.) et *Carthamus tinctorius* L.

Cette étude a été menée sur 2 ans sur des patients atteints par le VIH-1, ayant plus de 20 000 copies d'ARN VIH-1 et plus 200 cellules CD4<sup>+</sup> par mm<sup>3</sup>. Cette étude a prouvé que l'association des 2 anti-rétroviraux avec l'association de plantes réduisait de façon significative la quantité d'ARN VIH-1 par rapport à l'autre association (KUSUM, 2004).

L'activité de la glycyrrhizine sur le virus du sida n'est plus à prouver, mais elle ne détrônera pas les puissants anti-rétroviraux de synthèse. Elle pourra, tout au plus, constituer une alternative pour le 3<sup>ème</sup> anti-rétroviral dans les pays aux ressources limitées.

#### **4. Action sur l'Epstein-Barr virus**

En 2003, à Taiwan, Lin a démontré que la glycyrrhizine interférait avec une des étapes de répllication du virus, et plus précisément au moment de l'attachement ou de la pénétration du virus dans les cellules. La glycyrrhizine représente une nouvelle classe d'antiviraux car son mécanisme d'action est différent des analogues nucléosidiques qui inhibent l'ADN polymérase viral.

En 2008, Lin et collaborateurs ont étudié l'activité de 15 dérivés de la glycyrrhizine sur l'EBV en évaluant le nombre de cellules exprimant les antigènes viraux et en mesurant le nombre de copies d'ADN d'EBV. Selon les molécules, l'activité virale est soit totalement inhibée, soit diminuée, soit conservée soit augmentée. Parmi les dérivés plus actifs que la glycyrrhizine, on trouve l'acide glycyrrhétique qui est 7,5 fois plus actif, avec une cytotoxicité augmentée ce qui diminue son index thérapeutique\* (LIN, 2003 - LIN, 2008).

#### **5. Action sur le SRAS**

Le premier cas de pneumopathie atypique survient en novembre 2002 en Chine. En février 2003, on annonce une épidémie de syndrome respiratoire aigu. Les analyses pour le virus de la grippe sont négatives. Le 12 mars 2003, l'OMS lance une alerte mondiale et nomme quelques jours plus tard cette maladie mystérieuse, SRAS : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère. Un mois plus tard, en avril 2003, un nouveau coronavirus, famille connue pour provoquer de simples rhumes, est identifié comme étant l'agent causal.

Le SRAS est caractérisé par une fièvre élevée (>38°C) associée à un ou plusieurs symptômes respiratoires : toux sèche, essoufflement, difficultés respiratoires. D'autres symptômes peuvent être associés comme des maux de tête, des douleurs musculaires, des diarrhées et un malaise général (G : <http://www.pasteur.fr/ip/index.jsp>).

Dans une étude menée en 2003, le virologue Cinatl J. et son équipe de Francfort ont testé le potentiel antiviral de 5 molécules différentes sur le SRAS: la ribavirine, la 6-azauridine, la pyrazofurine, l'acide mycophénolique et la glycyrrhizine. Le virus du SRAS a été inoculé à des cellules de rein de singe qui ont été mises en culture (culture dite VERO). Pour chaque molécule, la CE50, c'est-à-dire la concentration efficace pour inhiber 50% de l'effet cytopathogène et la CC50, c'est-à-dire la concentration cytotoxique qui réduit de 50% la viabilité des cellules ont été calculées. L'index de sélectivité représente le ratio entre l'EC50 et la CC50.

Molécules	EC50	CC50	Index de sélectivité
Ribavirine	>1000	>1000	NC
6-azauridine	16,8	104	6
Acide mycophénolique	>50	>50	NC
Pyrazofurine	4,2	52	12
<b>Glycyrrhizine</b>			
Après adsorption du virus	600	>20000	>33
Pendant et après adsorption du virus	300	>20000	>67
Pendant adsorption du virus	2400	>20000	>8,3

Figure 20 : Activité des molécules contre le coronavirus associé au SRAS sur des cultures cellulaires VERO.

Les résultats de cette étude montrent que la ribavirine et l'acide mycophénolique n'affectent pas la réplication des coronavirus. Les 3 autres molécules inhibent la réplication du virus du SRAS mais il semble que la glycyrrhizine ait le plus grand potentiel inhibiteur avec un index de sélectivité pouvant aller jusqu'à 67.

La glycyrrhizine inhibe la réplication virale en bloquant la fixation du virus à la membrane cellulaire et en limitant sa pénétration dans la cellule.

Les effets de la réglisse sur le SRAS semblent encourageants ; cependant, pour limiter la multiplication du virus, de fortes doses de glycyrrhizine sont nécessaires. Malgré un index



de sélectivité très élevé, ces doses semblent difficilement applicables cliniquement, en raison des effets indésirables qu'elles engendreraient (CINATL, 2003).

## **6. Action sur le Virus à Stomatites Vésiculaires (VSV)**

Le VSV est un virus enveloppé à ARN qui cause une destruction rapide des tissus car il dépolymérise le cytosquelette. La symptomatologie est variée : syndrome d'allure grippal, céphalée, fièvre, douleurs rétrobulbaires, sensation de malaise, douleurs aux membres et au dos.

La glycyrrhizine est active sur le VSV : elle inhibe 100% de l'effet cytopathogène à une concentration de 5,33 mg/ml. La glycyrrhizine serait active sur ce type de virus en réduisant la fluidité membranaire, ce qui limiterait la pénétration du virus dans les cellules (HARADA, 2005 - RAHMAN, 1995).

## **7. Action sur les flavivirus**

Selon des études françaises réalisées en 2003, la glycyrrhizine inhibe, *in vitro*, la réplication des flavivirus à des concentrations élevées non toxiques (CRANCE, 2003).

## **E. PROPRIETES ANTIBACTERIENNES**

En 1958, les propriétés bactériostatiques de la réglisse étaient attribuées à l'acide glycyrrhétique et à la glycyrrhizine. (GARNIER, 1961)

Depuis les années 1980, les propriétés antimicrobiennes sont essentiellement attribuées à des dérivés flavanniques avec en chef de file la licochalcone A (BEZANGER-BEAUQUESNE, 1980 - MITSCHER, 1980).

L'action de la réglisse sur *Escherichia coli* est prouvée en 1992.

En 1998, des chercheurs japonais tentent d'établir le mécanisme d'action de 2 flavonoïdes antimicrobiens : les licochalcones A et C, la seconde étant absente de *Glycyrrhiza glabra* L. Ces chercheurs affirment que ces 2 licochalcones sont actives sur de nombreuses

bactéries gram positif. La licochalcone agirait au niveau de la chaîne respiratoire en empêchant la consommation d'oxygène ( $O_2$ ) par les cellules bactériennes.

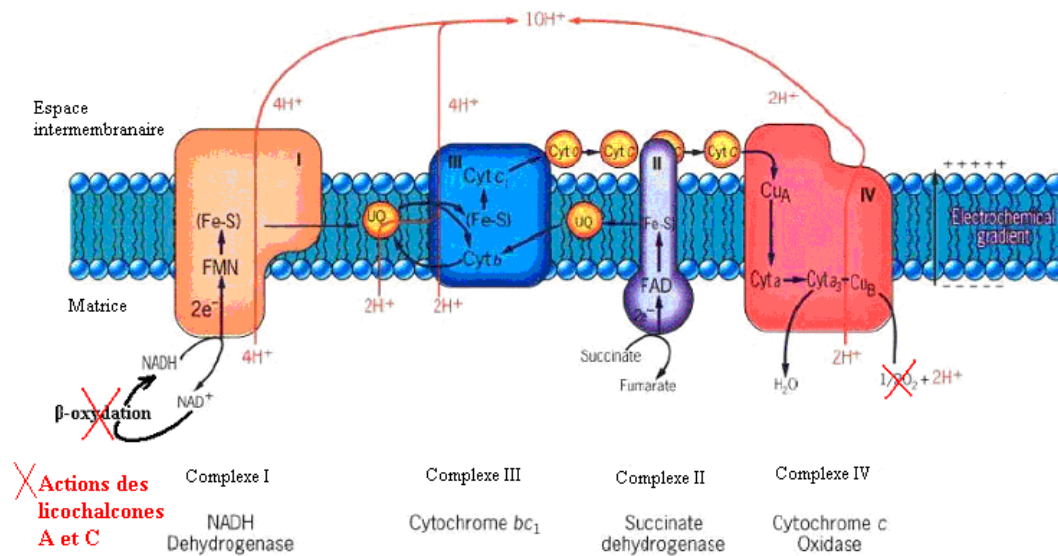


Figure 21 : Actions des licochalcones A et C sur la chaîne respiratoire mitochondriale

Les bactéries aérobies ont besoin d'oxygène pour réoxyder les coenzymes (NADH, FMN, CoQ) réduites, produites au cours des différentes voies cataboliques dans leur métabolisme énergétique. La licochalcone A empêche l'oxydation du NADH-cyto<sub>c</sub> réductase, ce qui inhibe le transport des électrons au niveau de la chaîne respiratoire (HARAGUCHI, 1998)

La même année, une nouvelle molécule antibactérienne présente dans les racines de réglisse est découverte : la licoagrochalcone.

En 2002, des chercheurs japonais réalisent une étude *in vitro* montrant l'activité antimicrobienne de la réglisse sur un certain nombre de micro-organismes contaminant fréquemment la nourriture, tel *Bacillus subtilis*. Cette étude a prouvé que la licochalcone A inhibe la croissance de cette bactérie. De plus, il a été prouvé que la licochalcone A est résistante à des températures élevées (80 à 121°C). Grâce à ces propriétés, ces chercheurs ont imaginé que la licochalcone A pourrait être un composé utile pour le développement d'agents antimicrobiens utilisés dans la conservation des aliments. De plus, la licochalcone A reste

efficace dans des milieux concentrés en sels et en protéases, ce qui n'est pas le cas des peptides cationiques utilisés comme conservateurs (TSUKIYAMA, 2002).

En 2004, Hwang *et al.* démontrent l'activité anticariogène de la réglisse. En effet, le méthanol extrait de *Glycyrrhiza glabra* L. possède une activité antibactérienne sur *Streptococcus mutans*, à l'origine des caries. L'effet bactéricide apparaît en 2 minutes pour une concentration en extrait de 50 µg/ml.

La principale cause de carie est le développement anormal de certaines bactéries telles que *Streptococcus mutans* et *Lactobacillus*. Lors d'une consommation régulière de sucre, le pH de la cavité buccale devient trop acide et la plupart des bactéries commensales de la bouche cessent de croître et leur métabolisme ralentit au profit de bactéries acido-résistantes. Ce mécanisme est auto-entretenu car *S. mutans* et *Lactobacillus* utilisent le sucre pour leur multiplication et le transforment en acides, ce qui entraîne une baisse supplémentaire du pH buccal. De cette activité antimicrobienne, en découle un effet antiplaque dentaire, qui n'est autre qu'un dépôt blanchâtre essentiellement composé de bactéries. Ces propriétés antibactérienne et antiplaque pourraient expliquer l'action de la réglisse contre la mauvaise haleine (BEZANGER-BEAUQUESNE, 1990 - HWANG, 2004 - POLETTI, 1982).

A l'heure actuelle, l'activité antibactérienne de la réglisse a été prouvée sur *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Mycobacterium bovis* (BCG), *Streptococcus mutans*, *Corynebacterium diphtheriae* (diphthérie), *Clostridium tetani* (tétanos), *Streptococcus pyogenes*, *Vibrio cholera* et *Salmonella typhimurium* (DUKE, 2003 - ROSS, 2001).

Une des dernières études sur le sujet a mis en évidence que la glabridine, autre flavonoïde de la réglisse, était active sur *Mycobacterium tuberculosis* à la concentration de 29,16 µg/ml. La réglisse est alors un agent potentiel anti-tuberculeux (GUPTA, 2008).

L'activité antibactérienne de la réglisse la fait utiliser dans des solutions antiseptiques, dans des déodorants et dans des solutions nettoyantes pour les peaux grasses.

## **F. PROPRIETES ANTIFONGIQUES**

Les premières études portant sur l'activité antifongique de la réglisse ont été menées en Chine, en 1991 par Guo N. Des spores de *Candida albicans* ont été inoculées à des doses létales, à des souris, provoquant 100% de mortalité. Lorsque des extraits de glycyrrhizine étaient préalablement administrés à ces souris, le taux de mortalité s'abaissait à 65%. Le nombre de jours de survie des souris était également augmenté et la gravité des symptômes observés diminuait après l'administration de glycyrrhizine. Guo N. a proposé un mécanisme d'action ; la glycyrrhizine agirait à 3 niveaux :

- en augmentant l'activité des opsonines, substances qui se lient aux antigènes de surface des bactéries et champignons pendant l'activation du complément et qui favorisent la liaison aux récepteurs des macrophages ;
- en augmentant l'activité des cellules *Natural Killer* (NK) qui vont produire de grandes quantités d'interféron- $\gamma$ , d'interleukine 4, de cytokine et autres molécules du système immunitaire ;
- et en augmentant le niveau de SuperOxyde Dismutase (SOD) qui limite les lésions oxydatives (GUO, 1991).

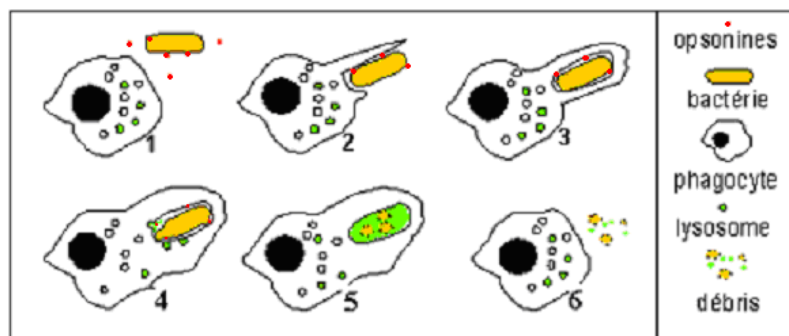


Figure 22 : Action des opsonines sur les bactéries

En 2003, des chercheurs sud-africains ont cherché un nouveau remède traditionnel pour traiter les candidoses orales à *Candida albicans*, affection très répandue chez les sidéens. Parmi les 24 souches examinées, 4 plantes se sont avérées particulièrement actives sur ce champignon : *Allium sativum* (ail médicinal), *Tulbaghia violacea* (Tulbaghia), *Polygala myrtifolia* (Polygale à feuille de Myrte) et *Glycyrrhiza glabra*. Etant donné que les 2

premières dégagent une forte odeur d'ail, la consommation de celles-ci pourraient permettre d'identifier les patients porteurs du VIH, uniquement par leur haleine.

Les recherches se sont alors concentrées sur la réglisse et sur le polygale dans le but de mettre au point un collutoire. Ces recherches ne semblent pas avoir débouchées, en 2008, sur la mise sur le marché d'une spécialité à base de réglisse pour le traitement des candidoses à *Candida albicans* (MOTSEI, 2003).

La racine de réglisse est également active sur la plupart des *Aspergillus* (*versicolor*, *niger*, *terreus*, *candidus*,...) (ROSS, 2001).

## **G. PROPRIETES ANTI-TUMORALES**

Les premières recherches sur l'effet antimutagénique de la réglisse ont débuté dans les années 70.

En 1978 et 79, au Japon, Saito *et al.* ont étudié plus de 1000 drogues brutes afin de déterminer celles qui possèdent une activité antitumorale. Il s'est avéré dans cette étude que l'extrait de réglisse exerce, *in vitro*, un effet antitumoral significatif sur des cultures de cellules tumorales humaines. Saito a cependant noté une variation de ce potentiel antitumoral selon l'espèce de réglisse, l'endroit de récolte, les conditions de stockage et de traitement et le type de cellules tumorales utilisées pour l'étude. Cette étude a été réalisée sur la réglisse chinoise, c'est-à-dire *G. uralensis*. (WAGNER, 1985)

Une étude comparable menée quelques années plus tard (1993) aux Etats-Unis a confirmé l'effet antimutagénique de la réglisse sur des mutations induites par des toxiques, mais cette fois-ci, il s'agissait de *G. glabra* L.

En 1994, Chen et Han ont observé l'effet de l'acide glycyrrhétic sur des tumeurs de souris induites par une substance cancérigène, le benzo[ $\alpha$ ]pyrène. Cette étude a permis de mettre en évidence une partie du mécanisme d'action de cet aglycone sur les tumeurs : l'acide glycyrrhétic inhiberait 20 à 80 % de l'activité de l'ornithine décarboxylase, à l'origine de la prolifération cellulaire. La régulation de cet enzyme permet de stimuler l'interleukine 1 et le

TNF (Tumor Necrosis Factor) et ainsi, limiter le développement de tissu cancéreux (CHEN, 1994).

Une équipe américaine, dirigée par le Professeur Di Paola a testé, *in vitro*, les propriétés anticancéreuses de la licochalcone A, extraite de la réglisse. Ce flavonoïde s'est avéré très actif et a permis la destruction de toutes les cellules cancéreuses issues de cancer de la prostate, du sein et du sang. Dans le cancer prostatique, la licochalcone A bloquerait la testostérone 5 $\alpha$ -réductase, enzyme intervenant dans le métabolisme de la testostérone.

En mai 2008, Hawthorne et Gallagher ont observé lors d'une étude réalisée *in vitro*, que l'acide glycyrrhétique avait une activité antitumorale dans le cancer de la prostate androgène-dépendant mais dépourvu d'activité sur le cancer de la prostate non androgène-dépendant (HAWTHORNE, 2008).

D'autre part, en 2002, Yamazaki a mis en évidence lors d'études réalisées *in vitro*, que l'isoliquiritigénine, une chalcone de la réglisse est capable de supprimer les métastases pulmonaires de carcinome rénal de souris, sans perte de poids ni leucocytopénie, à la différence de souris traitées par le 5-FU (5-fluorouracile). Cette chalcone permet donc de réduire de manière significative la prolifération *in vitro* des cellules cancéreuses en renforçant la production de NO (monoxyde d'azote), essentiel aux défenses de l'organisme par les macrophages et en augmentant la virulence des lymphocytes vis-à-vis des cellules cancéreuses (YAMAZAKI, 2002).

Ces dernières années, un autre constituant mineur de la réglisse ayant une importante activité anti-tumorale a été mis en évidence: le DiBenzoylMéthane (DBM). Les premières études menées en 2003, à Taïwan, mettaient en évidence le rôle antimutagénique du DBM sur des cellules de carcinome colorectal. Cette étude a permis d'expliquer en partie le mécanisme d'action du DBM. Nous n'aborderons pas ici la complexité de ce mécanisme d'action qui fait intervenir de nombreuses protéines et enzymes induisant l'apoptose (PAN, 2003).

La dernière étude portant sur l'effet anti-tumoral de la réglisse est parue dans la revue médicale américaine « medicinal chemistry » en septembre 2008. Cette étude porte sur l'effet du DBM sur la prolifération cellulaire induite par le benzopyrène au niveau des poumons. Le but de cette étude était de mimer, par l'intermédiaire du benzopyrène, les effets carcinogènes

de la fumée de cigarette. Cette étude a permis de confirmer l'effet préventif de la réglisse sur la carcinogénèse des poumons induite par un cancérigène et d'en expliquer son mécanisme d'action. Le dibenzoylméthane augmente de façon considérable l'activité du Nrf2, protéine faisant partie d'un complexe détecteur de stress oxydant et essentielle au bon fonctionnement du système de défense de l'organisme. Cette protéine intervient dans la protection de nos bronches contre la pollution et le tabac (THIMMULAPPA, 2008).

## **H. PROPRIETES HEPATO-PROTECTRICES**

En Orient, la réglisse (*G. uralensis*) est souvent utilisée pour traiter les hépatites chroniques. La glycyrrhizine, contenue dans l'extrait de réglisse est capable de protéger le foie des dommages provoqués par les virus hépatiques et les produits chimiques hépatotoxiques. Cette protection s'exerce par différents moyens souvent imbriqués mais qui restent encore mal connus (ISHIDA, 1989).

### **1. Action sur l'hépatite C**

Grâce à son utilisation dans les années 1950, la glycyrrhizine a prouvé son efficacité sur les hépatites chroniques. En 1977, Suzuki *et al.* ont prouvé que l'administration intraveineuse de la glycyrrhizine à des patients atteints d'hépatite chronique ou de cirrhose hépatique a amélioré les fonctions hépatiques. Il s'est avéré que la glycyrrhizine exerce cette action sur le foie lorsqu'elle est injectée en intraveineux alors qu'elle est sans activité sur le foie lorsqu'elle est administrée *per os* (WAGNER, 1985).

La glycyrrhizine et son aglycone, l'acide glycyrrhétique semblent exercer leur activité anti-hépatotoxique par une action anti-oxydante (HOSTETTMANN, 1987).

Des études menées en Italie ont confirmé que la glycyrrhizine réduit les dommages hépatocellulaires des hépatites chroniques B et C. En cas de cirrhose induite par le virus de l'hépatite C, ce saponoside diminue le risque de carcinome hépatocellulaire. De plus, la glycyrrhizine pourrait être un antiviral proposé pour éviter les rechutes d'hépatite B après transplantation hépatique (IKEDA, 2005 - PINKAS, 1996).

En Asie orientale, la glycyrrhizine est employée depuis plus de 30 ans dans le traitement des hépatites chroniques et de la cirrhose avec de la glycine et de la cystéine sous la forme d'une solution appelée « Stronger Neo Minophagen C » (SNMC). Administrée par voie parentérale à la dose journalière de 80 mg pendant 2 semaines, cet extrait aqueux standardisé permet d'améliorer la fonction hépatique et de normaliser le niveau de transaminases et de *gamma*-GTP chez 60% des patients atteints d'hépatite chronique (CAPASSO, 2003 - WAGNER, 1988).

Une étude japonaise a mis en évidence l'effet anti-oxydant de la préparation SNMC à l'origine de ses propriétés hépatoprotectrices. Le but de cette étude était d'étudier l'effet protecteur du SNMC sur le foie chez des patients atteints d'hépatite chronique. La solution SNMC à 0,2% de glycyrrhizine a été administrée à 84 patients ; les résultats sont comparés à ceux de 109 patients atteints d'hépatite chronique mais n'ayant pas reçu le traitement.

Le taux d'ALAT (Alanine AminoTransférase) se normalise chez 35,7% des patients traités contre 6,4% des patients non traités. Le taux de malondialdéhyde, qui est un marqueur hépatique de stress oxydant, se normalise également. Chez 10,7% des patients ayant reçu le traitement SNMC, des effets secondaires de type hypokaliémie ont été observés. Cet effet secondaire est simplement contré par un diurétique hyperkaliémié, la spironolactone.

Bien que le taux à 10 ans de carcinomes hépatocellulaires chez les patients atteints d'hépatite C traités par SNMC est plus élevé que chez les patients traités par un interféron- $\alpha$ , le peu d'effets indésirables du SNMC par rapport aux interférons reste un atout indiscutable. De plus, le traitement au SNMC est nettement moins coûteux qu'un traitement par interféron (ARASE, 1997).

Parallèlement, un traitement au SNMC permet une diminution du glutathion réduit, un antioxydant indispensable à la conservation des fonctions hépatiques (HIDAKA, 2007).

## **2. Action hépatoprotectrice**

En 1998, pour Wang, il apparaît que les effets anti-hépatiques et anti-fibrotiques de la glycyrrhizine sont associés à une inactivation de la liaison du facteur NF-KB. Ce facteur joue



un rôle majeur en stimulant l'expression de nombreux gènes dont l'activité est souvent responsable de lésions tissulaires. De plus, le NF-KB diminue l'apoptose et provoque la prolifération cellulaire. La glycyrrhizine intervient également en diminuant la fibrose et la stéatose, qui est une accumulation de triglycérides dans les cellules hépatiques. (WANG, 1998)

Par cette activité, la glycyrrhizine joue un rôle de protection du foie en diminuant la nécrose de l'hépatocyte et la fibrogénèse et permet de limiter les changements histologiques provoqués par les toxines et les virus.

## **I. AUTRES PROPRIETES**

### **1. Propriétés antithrombotiques**

Il a été montré récemment que la glycyrrhizine est un inhibiteur sélectif de la thrombine mais elle ne modifie pas l'activité de l'antithrombine III. La glycyrrhizine pourrait donc être proposée en prévention des thromboses (MENDES-SILVA, 2003).

De plus, la licoricidine, une isoflavone de la réglisse, est l'un des plus puissants inhibiteurs de la lyso-PAF-acétyltransférase, et par voie de conséquence, un antagoniste du PAF, qui est un facteur d'activation plaquettaire (WICHTL, 2003).

Un autre flavonoïde, la 3-arylcoumarine inhibe l'agrégation plaquettaire en augmentant la concentration intracellulaire d'AMPC (Adénosine MonoPhosphate cyclique).

### **2. Propriétés anti-oxydantes**

Divers composés de la réglisse exercent une action anti-oxydante à l'origine de plusieurs activités.

#### - Propriétés hypocholestérolémiantes et antithrombotiques :

Les extraits de racines ont une action hypolipémiant marquée chez l'animal. A l'origine de cette activité, nous retrouvons les isoflavanes, les licochalcones et les coumarines (DEMIZU, 1988 - VAYA, 1997).

Des travaux portés sur les isoflavanes de la réglisse montrent que ceux-ci possèdent une capacité anti-oxydante vis-à-vis des LDL, à l'origine de l'apparition des lésions athérosclérotiques. Dans cette étude, la 3'-hydroxy-4'-O-methylglabridine s'est avérée être la plus efficace, à une concentration de 1 µM pour inhiber la peroxydation des lipides NADH-dépendante (BRUNETON, 1999 - HARAGUCHI, 2000).

D'autres flavonoïdes, tels que les licochalcones A et B semblent également exercer une action anti-oxydante comparable à celle de la vitamine E (OKADA, 1989).

#### - Propriétés anti-goutte :

La goutte est une maladie chronique fréquente qui peut être due à une perturbation du métabolisme de l'acide urique, entraînant sa cristallisation dans les articulations voir même dans les voies urinaires.

La xanthine oxydase intervient dans le métabolisme de l'acide urique car elle transforme la xanthine, issue de la dégradation des bases xanthiques, en acide urique. Plusieurs flavonoïdes de la racine de réglisse tels que les isoflavones et les licochalcones A et B ont la capacité d'inhiber, *in vitro*, la xanthine oxydase entraînant une baisse de production d'acide urique. Cependant, leur activité hypouricémiant est moindre que l'allopurinol que l'on retrouve dans la spécialité ZYLORIC® (HATANO, 1989).

#### - Propriétés protectrices vis-à-vis des reins :

Yokozawa *et al.* ont étudié, dans des systèmes *in vitro* et *in vivo*, les effets protecteurs d'un extrait de racine de réglisse sur des reins de rats soumis à un stress oxydant, induit par des nitrates (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>). Les nitrates ont des effets délétères sur les reins : ils augmentent les

concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine et diminuent les concentrations plasmatiques de protéines ce qui témoigne d'une altération des fonctions rénales.

L'extrait de réglisse entraîne chez les rats ayant reçu l'extrait de réglisse avant de subir le stress oxydant, une diminution significative des nitrates et du monoxyde d'azote, issu de la réduction des nitrates. De plus, Yokozawa a observé une diminution du niveau de nitrotyrosine, marqueur spécifique de l'activité oxydante des enzymes.

Yokozawa a identifié les principes actifs à l'origine de ces propriétés : il s'agit de la glycyrrhizine (YOKOZAWA, 1999/2000 - YOKOZAWA, 2005).

### **3. Propriétés hypertensives**

En raison de son activité hypertensive au niveau des artères pulmonaires, l'acide glycyrrhétique a été autrefois utilisé pour traiter l'hypotension essentielle (RUSZYMAH, 1995).

Cet aglycone a servi également dans le traitement de la maladie d'Addison qui est une maladie endocrinienne caractérisée par un défaut de sécrétion des hormones surrénaliennes : glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes. Cette pathologie se traduit essentiellement par une asthénie, une hypotension artérielle et une hyperpigmentation cutanée. Nous expliquerons le mécanisme d'action de la réglisse lorsque nous aborderons sa toxicité (ISHIDA, 1989).

### **4. Propriétés oestrogéniques et androgéniques**

La réglisse présente une activité alternative sur le métabolisme des oestrogènes, provoquant l'inhibition si la concentration en oestrogène est élevée et une potentialisation si les concentrations sont basses.

L'action anti-oestrogénique de la réglisse est imputée à la glycyrrhizine qui se lie et bloque les récepteurs oestrogéniques. Quant à l'activité oestrogénique de la réglisse, celle-ci est liée à la présence d'isoflavones qui pourraient également se lier aux récepteurs des oestrogènes. Ces propriétés l'ont fait utiliser pendant longtemps comme remède pour atténuer

les effets indésirables de la ménopause essentiellement liés à la baisse de production d'œstrogènes (DUKE, 2003 - PIZZORNO, 1985 - TAMAYA, 1986).

Strandberg *et al.* (2001) ont étudié les effets de la consommation de la réglisse pendant la grossesse. Il s'est avéré qu'une forte exposition à la réglisse pendant la grossesse n'affecte ni le poids de naissance, ni la pression sanguine de la mère. Cependant, il y aurait une légère corrélation entre cette consommation et un âge gestationnel réduit (DUKE, 2003).

La glycyrrhizine et son aglycone diminuent le taux sanguin de testostérone en stimulant les voies naturelles de conversion de la testostérone en oestrogène. De ce fait, une prise régulière de réglisse en quantité importante pourrait aggraver chez l'homme, une impuissance, une infertilité ou un manque de libido (BEZANGER-BEAUQUESNE, 1990).

## **5. Propriétés protectrices vis-à-vis des complications du diabète**

L'aldose réductase (AR) est une enzyme qui catalyse la réduction du glucose en sorbitol. Dans les cas de diabète, l'augmentation de glucose dans certains tissus comme les nerfs ou la rétine entraîne une formation accrue de sorbitol. De plus, le sorbitol est un sucre qui diffuse difficilement à travers les membranes cellulaires d'où une accumulation intracellulaire de sorbitol à l'origine des complications du diabète telles que la cataracte, la neuropathie ou la rétinopathie. Ainsi, un inhibiteur de l'AR peut empêcher la conversion du glucose en sorbitol et peut ainsi éviter et/ou traiter les diverses complications liées au diabète.

Des études chinoises ont permis d'établir l'activité inhibitrice de l'aldose réductase de préparations médicinales. Parmi les différentes plantes étudiées, deux se sont montrées particulièrement efficaces : la cannelle de Ceylan et la réglisse. Le composé actif de la réglisse le plus efficace sur l'AR est une chalcone : l'isoliquiritigénine (SOUMYANATH, 2006).

## **6. Propriétés immunostimulantes**

D'une part, la glycyrrhizine a la capacité de stimuler, *in vitro*, la prolifération cellulaire de lymphocytes B et T. D'autre part, elle est capable de stimuler la production

d'interleukines-2 et l'expression des récepteurs IL-3, impliqués dans la réponse immunitaire (ZHANG, 1995).

## 7. Propriétés sur le psychisme

La liquiritigénine et l'isoliquiritigénine sont des inhibiteurs de la monoamine oxydase, tout comme le Marsilid<sup>®</sup>, un antidépresseur (ROSS, 2001).

Ces effets pourraient justifier l'utilisation de la drogue en médecine chinoise traditionnelle dans les « déséquilibres psychiques » (PINKAS, 1996).

## 8. Propriétés diverses

Dans la littérature, nous trouvons bien d'autres propriétés. En voici une liste non exhaustive :

- Antipyrétique, antiasthénique, analgésique
- Améliore les troubles de mémorisation et les troubles liés à la maladie d'Alzheimer
- Anti-anémie
- Diurétique par diminution de la rénine plasmatique
- Antiparasitaire
- Anorexigène : la réglisse serait donc indiquée en cas de boulimie ou dans les cas de cures d'amaigrissement. Cependant, chez des personnes en bonne santé, un extrait d'eau chaude de la racine pris oralement à 100g/jour pendant 8 semaines, montrerait une augmentation du poids de 1,6kg. Le gain de poids se normaliserait 3 semaines après la fin du traitement (DUKE, 2003 - GIRRE, 1980 - PINKAS, 1996 - POLETTI, 1982 - ROSS, 2001).

### **III. UTILISATIONS THERAPEUTIQUES ET ALIMENTAIRES**

La réglisse est une plante médicinale inscrite et décrite par les Autorités Sanitaires Françaises (AFSSAPS) dans les différentes éditions de la Pharmacopée française. Nous la retrouvons dans la X<sup>ème</sup> édition, révisée en 2000.

Elle fait partie de la liste A qui regroupe les 454 plantes médicinales utilisées en allopathie, et pour certaines, comme la réglisse, en homéopathie. Cette plante médicinale figure également dans la Pharmacopée européenne en vigueur en 2002.

Seules les racines et stolons sont utilisés en industrie (pharmaceutique et alimentaire) car ce sont les organes les plus riches en principes actifs. La réglisse peut être employée en nature ou sous forme d'extrait brut (suc de réglisse) (Pharmacopée européenne, 2002 - Pharmacopée française, 1986).

#### **A. INDICATIONS THERAPEUTIQUES DE LA REGLISSE**

Dans les cahiers n°3 de l'AFSSAPS concernant les spécialités à base de plantes, le Ministère de la Santé a publié une liste d'indications thérapeutiques relevant de la phytothérapie.

Trois indications ont été reconnues pour la réglisse :

##### 1) Elle est indiquée dans les troubles digestifs (n°41)

**Par voie orale**, « elle est traditionnellement utilisée dans le traitement symptomatique de troubles digestifs tels que ballonnement épigastrique, lenteur à la digestion, éructation, flatulence ».

Dans cette indication, l'AFSSAPS recommande un traitement de 7 jours, réservé à l'adulte.

2) Elle est indiquée dans la toux (n°111)

**Par voie orale**, « elle est traditionnellement utilisée dans le traitement symptomatique de la toux (toux bénignes occasionnelles)».

L'AFSSAPS recommande dans cette indication un traitement d'une semaine, réservé aux adultes et enfants de plus de 6 ans.

3) Elle est indiquée dans les maux de gorge (n°142)

« Elle est traditionnellement utilisée **par voie locale** (collutoire, pastilles) comme antalgique dans les affections de la cavité buccale et/ou du pharynx (maux de gorge et/ou enrrouement passager)».

L'AFSSAPS recommande un traitement de 5 jours pour adultes et enfants de plus de 6 ans (Agence du Médicament, 1998).

## **B. SPECIALITES A BASE DE REGLISSE, DE GLYCYRRHIZINE OU D'ENOXOLONE**

En 1975, une centaine de spécialités pharmaceutiques contenait de la réglisse ou un composant de la réglisse. En 2008, ce chiffre a été diminué d'environ un tiers : soit les spécialités ont été retirées du marché soit la réglisse a été retirée de la composition, comme dans Intérix<sup>®</sup>, Médiflor<sup>®</sup> n°4 et n°8, Tamarine<sup>®</sup> et Végétoserum<sup>®</sup> enfant (BEZANGER-BEAUQUESNE, 1975 - VIDAL 2008). (cf. Annexe n°1)

### **1. Spécialités à base de réglisse**

➤ La réglisse a un rôle fluidifiant des sécrétions des voies respiratoires. Elle est également anti-inflammatoire, antispasmodique et antitussive. On retrouve ces propriétés dans la spécialité suivante :

**BLACKOÏDS du Docteur MEUR<sup>®</sup>** : boîte de 20g et sachets de 20g S.E.R.P

*Composition* : 97,02 mg d'extrait aqueux sec de réglisse soit 7,7 mg de glycyrrhizine par pastille

1,4 mg de levomenthol

*Indications* : utilisé pour soulager les irritations de la gorge

*Posologie* : 10 à 20 pastilles par jour chez l'adulte et 5 à 10 pastilles par jour chez l'enfant de 6 à 15 ans. Les pastilles sont à laisser fondre dans la bouche sans croquer.

*Contre-indications* : Enfants de moins de 6 ans

Hypersensibilité aux composants de la pastille

Hypertension artérielle (en raison de la présence de suc de réglisse)

*Mises en garde et précautions d'emploi* : En cas d'antécédents d'épilepsie, il faut tenir compte de la présence de dérivés terpéniques. Il faut également tenir compte de la présence de glycyrrhizine en cas d'apports supplémentaires en réglisse (boissons, confiseries).

Ce médicament ne doit pas être utilisé de façon prolongée, au-delà des posologies recommandées et en cas d'allaitement du fait de la présence de dérivés terpéniques.

On retrouve la réglisse dans diverses autres spécialités sous différentes formes : réglisse en poudre (Carbophos<sup>®</sup>), extrait sec de réglisse (Gastropulgate<sup>®</sup>), extrait soluble de réglisse (Nicotinell<sup>®</sup> Réglisse sans sucre) et arôme de réglisse (Mupax<sup>®</sup>).

Les classes pharmacologiques des spécialités contenant la réglisse sont diverses et variées : traitement adjuvants des affections broncho-pulmonaires (Alma<sup>®</sup>, Pneumorel<sup>®</sup>), antiacide et pansement intestinal (Bédélix<sup>®</sup>, Hydroxyde d'aluminium/magnésium<sup>®</sup>), antibiotique (Rulid<sup>®</sup> 50 mg), antibactérien et anesthésique local (Drill<sup>®</sup>) (Vidal, 2008).



## 2. Spécialités à base de glycyrrhizine, de glycyrrhizinate d'ammonium et de réglisse déglycyrrhizinée

- ❖ Une seule spécialité est à base de glycyrrhizine :

**PULMOLL®** : Pastilles. Boite de 70g et 140g

*Composition par pastille* : 3,8 mg de terpène, 0,76 mg lévomenthol, 0,152 mg amylène, 7,6 mg de glycyrrhizine

*Indication* : utilisé pour soulager les irritations de la gorge

*Posologie* : 10 à 20 pastilles par jour chez l'adulte et 5 à 10 pastilles par jour chez l'enfant de 6 à 15 ans. Les pastilles sont à laisser fondre lentement dans la bouche sans les croquer, à distance des repas.

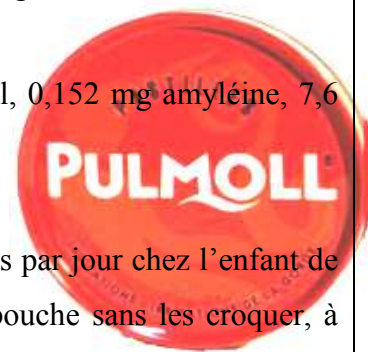
*Contre-indications* : Enfants de moins de 6 ans

Hypersensibilité à l'un des constituants

Hypertension artérielle (en raison de la présence de glycyrrhizine)

*Mises en garde et précautions d'emploi* : En cas d'antécédents d'épilepsie, tenir compte de la présence de dérivés terpéniques. La présence d'anesthésique de contact expose au risque de fausse route. Il faut tenir compte de la quantité de sucre en cas de diabète ou de régime hypoglycémiant. Il faut également tenir compte de la présence de glycyrrhizine en cas d'apports supplémentaires en réglisse (boissons, confiseries).

Ce médicament ne doit pas être utilisé de façon prolongée (maximum 5 jours), au-delà des posologies recommandées et en cas d'allaitement du fait de la présence de dérivés terpéniques.



- ❖ 46 médicaments contiennent du glycyrrhizate d'ammonium dans leurs excipients (cf. Annexe n°1), à l'exception de Triglysal® qui contient cette molécule dans ses principes actifs.

**TRIGLYSAL<sup>®</sup>** : Comprimés à sucer ou à croquer : boîte de 20

*Composition par comprimé*: 250 mg de glycinate d'aluminium, 250 mg de trisilicate de magnésium, 20 mg de glycyrrhizate d'ammonium et 120 mg de saccharose.

*Indications* : traitement des gastralgies ; c'est un anti-acide.

*Posologie* : un comprimé après les repas ou au moment des douleurs. Maximum 5 comprimés par jour.

*Mise en garde* : du fait de la présence de 20 mg de glycyrrhizine par comprimé, il y a un risque d'hypertension artérielle en cas de surconsommation.

Dans cette liste de spécialités contenant du glycyrrhizinate d'ammonium, nous trouvons, entre autre, des antibiotiques (Amodex<sup>®</sup>, Amoxicilline<sup>®</sup>, Josacine<sup>®</sup>, Oracéfal<sup>®</sup>, Pédiazole<sup>®</sup>, Rovamycine<sup>®</sup>), des antibactériens et anesthésiques (Aptoral<sup>®</sup>, Chlorhexidine et tétracaïne<sup>®</sup>, Drill<sup>®</sup>, Lysocalmspray<sup>®</sup>, Pulmoll<sup>®</sup>), des antiagrégants plaquettaires (Aspégic<sup>®</sup>, Cardiosolupsan<sup>®</sup>, Kardegic<sup>®</sup>) et des antiviraux (Kaletra<sup>®</sup>, Zyvoxid<sup>®</sup>).

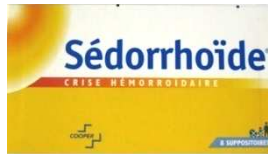
❖ Spécialités contenant l'excipient : réglisse déglycyrrhizinée

Deux spécialités contiennent un extrait sec de réglisse déglycyrrhizinée : Nicopass<sup>®</sup> 1,5 mg sans sucre réglisse menthe et Nicogum<sup>®</sup> 2 mg réglisse menthe (Vidal, 2008).

### **3. Spécialités à base d'acide glycyrrhétique (ou enoxolone)**

L'enoaxolone est un **anti-inflammatoire non stéroïdien** à usage principalement local. Il entre dans la composition de différentes spécialités pharmaceutiques (cf. Annexe n°1).

En proctologie, associée à un anesthésique et un antiseptique, l'enoaxolone intervient pour traiter les douleurs, prurits et sensations congestives au cours de poussées hémorroïdaires. On le trouve dans Sédorrhôïde<sup>®</sup> (crème rectale et suppositoires), Phlebocrème<sup>®</sup> et Phlebosup<sup>®</sup>.



Au niveau buccal, la pâte gingivale Arthrodont<sup>®</sup> contenant comme seul principe actif de l'énoxolone à 1%, est décongestionnante et antalgique ; elle est indiquée au cours des affections gingivales et blessures par prothèse.

Cette pâte s'utilise en brossage ou massage des gencives après chaque repas. La pâte doit rester en contact avec la muqueuse pendant 5 à 10 minutes avant de rincer.

Elle est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à l'un des composants et chez les nourrissons et les enfants de moins de 3 ans (en raison de la présence de menthol pouvant entraîner, à doses excessives, des accidents neurologiques à type de convulsions).



L'énoxolone entre dans la formulation de préparations destinées au soulagement des inflammations de la cavité buccale et de la gorge, en association avec lysozyme et biclotymol comme par exemple dans les comprimés à sucer Hexalyse<sup>®</sup>.

L'énoxolone a également été intégré dans la spécialité Pyrэфlor<sup>®</sup> indiquée dans le traitement des pédiculoses humaines. L'énoxolone confère à la lotion des propriétés spécialement indiquées lors de phénomènes d'irritation (Vidal, 2008).



## **C. UTILISATION EN PHYTOTHERAPIE**

### **1. Usage interne**

#### **1.1. La poudre de racine**

Pour préparer la poudre, on utilise les racines de réglisse ratissées que l'on coupe en tranches minces puis que l'on fait sécher à l'étuve. Il s'agit ensuite de pulvériser les tranches de racines dans un mortier de fer puis de les passer au tamis (Codex, 1949).

La réglisse est utilisée sous forme de poudre de racine, à la dose de 2 à 3 cuillères à café par jour ou sous forme de décoction\* (50g/l) ; il faut faire bouillir celle-ci 10 minutes, laisser macérer pendant 12 heures et en prendre 3 verres par jour (DURAFFOURD, 2002).

Celle-ci aura une **action anti-inflammatoire digestive, antispasmodique et carminative** en association avec d'autres plantes dans Médiflor<sup>®</sup> tisane hépatique n°5.

Il est important de ne faire qu'infuser ou macérer la réglisse, quelqu'en soit sa forme, car l'ébullition dissout son principe âcre. C'est pour cela que l'on ajoute la réglisse aux tisanes et décoctions en retirant celle-ci du feu (DORVAULT, 1995).

Dans les **cas d'ulcères ou de brûlures de l'estomac**, on préconisera de prendre une cuillère à café de poudre de racine dès les premières brûlures. En préventif, une cuillère à café arasée sera absorbée 2 heures après les repas.

Dans certains **syndromes colitiques avec constipation**, les symptômes douloureux, ainsi que la constipation, s'amendent avec 2 cuillères à café de poudre de racine de réglisse à la fin du repas du soir. Pour les enfants, ce sera une cuillère à dessert dans de l'eau le soir au coucher.

On trouve également la poudre de réglisse en association avec des plantes laxatives dans les spécialités Boldoflorine<sup>®</sup> constipation passagère et Médiflor<sup>®</sup> contre la constipation passagère n°7, toutes deux sous forme de tisane.

Pour les cas de constipation, il existe dans le codex une préparation à base de réglisse et de diverses plantes laxatives comme le séné et le fenouil (cf. Annexe n°2).

Dans les cas de bronchite et de toux spasmodique, une macération de 15 à 30 g de racine ratissée sans suber pendant 6 heures dans un litre d'eau peut atténuer les symptômes. Il est conseillé d'en boire 3 tasses par jour (ZAHALKA, 2005).

## **1.2. Extrait brut de réglisse (ou *suc de réglisse*)**

D'après le Codex, le « *suc de réglisse* est l'extrait aqueux desséché de la racine de réglisse auquel se trouvent mélangés des sels terreux provenant de l'eau commune ayant servi

à la préparation ainsi que les produits de l'altération de l'extrait par la chaleur. On y rencontre souvent des matières ajoutées telles que le sucre, l'amidon, etc » (Codex, 1965).

Le suc de réglisse se présente soit en poudre, soit en masses, soit en bâtons aplatis à l'une des extrémités, soit en billes. Il est noir et cassant, sa cassure est brillante. Sa saveur est sucrée, parfois un peu âcre. Il doit contenir au minimum 10% de glycyrrhizine ammoniacale. C'est pour ces raisons que dans la littérature, l'extrait brut de réglisse est également appelé « sucre noir » (Dorvault, 1995).

Par exemple, les pâtes à sucer Sambucus® Boiron et Réglisse® Boiron contiennent cet extrait.

Leurs compositions sont les suivantes :

	Sambucus Boiron	Réglisse Boiron	
Pour 100 g			
Souches homéopatiques	Sambucus (H) TM 1 g	Aconitum 3 DH	2,50 g
		Drosera 3 DH	2,50 g
		Bryonia 3 DH	2,50 g
		Ipecacuanha 3 DH	4,00 g
<b>Réglisse suc</b>	4 g	4 g	

Excipients : gomme arabique, saccharose, glucose sirop, sucre inverti, paraffine liquide.

Elles sont indiquées dans le traitement adjuvant de la toux et des laryngites. La posologie est de 10 à 12 pâtes à sucer par jour.

Ces pâtes pectorales à la réglisse peuvent également être fabriquées soi-même en dissolvant 40 g de suc de réglisse dans 1 litre d'eau avec 500 g de gomme arabique et 300 g de sucre de canne roux. Il faut bien mélanger et chauffer jusqu'à ce que le mélange devienne une pâte. Puis il faut verser la pâte sur une plaque huilée, et lorsque le mélange est refroidi, découper en petits carrés (H : <http://plantarium.chez-alice.fr/0074.htm>).

Le suc de réglisse entre dans la composition de la *Pâte officinale de réglisse*, de la *Pâte officinale de réglisse au goudron et au Baume de Tolu* et dans les *Pâtes de réglisse* (Dorvault, 1995) (cf. Annexe n°3).

### **1.3. Extrait mou de réglisse**

Citons la formule de la potion béchique utilisant cette forme :

Potion béchique :

Extrait mou de réglisse : 2 g

Sirop de lactucarium opiacé : 50 g

Infusé de fleurs pectorales QSP 150 ml

La posologie est de une cuillère à soupe toutes les 2 heures en cas de toux ou d'irritations des voies respiratoires (VALNET, 1983).

L'extrait mou de réglisse est également très utilisé comme édulcorant.

### **1.4. Extrait fluide de réglisse**

L'extrait fluide est prescrit en cas d'ulcère et en cas de spasmes intestinaux.

Citons, par exemple, une mixture extraite du Dorvault à base de cet extrait :

Extrait fluide de réglisse : 50 g

Extrait fluide d'onagre : 40 g

Alcoolature de lyciet : 10 g

La posologie est de une à deux cuillères à café avant les deux principaux repas.

### **1.5. Teintures**

*Glycyrrhiza glabra* teinture mère présente les indications classiques de la réglisse, c'est-à-dire l'ulcère, la toux, les spasmes digestifs et possède des propriétés apéritives.

## **1.6. Homéopathie**

Il existe une souche homéopathique de glycyrrhizinum 2 CH chez Boiron. Il s'agit du sel ammoniacal de glycyrrhizine. Aucune indication n'est reconnue pour cette souche dans la banque de données Boiron. Il reste à l'appréciation des médecins homéopathes d'en définir les indications.

## **2. Usage externe**

Les vertus anti-inflammatoires de la réglisse permettent de l'utiliser sous forme de bains de bouche dans les stomatites et les glossites. On réalisera une décoction concentrée à 20g pour 100g d'eau que l'on fera bouillir et réduire d'un quart.

Le même décocté pourra être utilisé en compresses sur les plaies afin de désinfecter et de limiter l'inflammation.

Par ailleurs, l'infusion de 5g de racine dans 100g d'eau permet de réaliser des bains oculaires en cas de conjonctivites et de blépharites. Dans ces mêmes indications, on pourra également utiliser cette infusion en compresses à appliquer sur les paupières (I : <http://matemius.free.fr/index.php/accueil>).

## **D. UTILISATION EN DERMOPHARMACIE**

De très nombreux produits cosmétiques contiennent dans leur formule de la réglisse ou un composé de la réglisse. Vous trouverez ci-dessous une liste non exhaustive de ces produits cosmétiques classés en fonction du composé qu'ils contiennent.

Nous pouvons citer :

- Extrait de réglisse 0,1% concentré et purifié en glabridine à 40%. Ce composé de la réglisse est dépigmentant du fait de son activité anti-tyrosine bloquant la synthèse de la mélanine.

Nous retrouvons ce composé dans une gamme cosmétique dépigmentante du **laboratoire LED** regroupant les soins **TrioA**, **TrioE** et **TrioD**. Il s'agit respectivement d'un soin dépigmentant intensif à utiliser en début de traitement, d'un soin dépigmentant longue durée à utilisé en association avec TrioA et d'un soin dépigmentant d'entretien à utilisé en relais des 2 autres à partir du 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> mois de traitement.

Ces soins dépigmentants, pour adultes et enfants, réduisent la taille et l'intensité des taches brunes et favorisent leur disparition. Ces taches brunes sont liées à un trouble de la pigmentation dû :

- à la sénescence
- au masque de grossesse (chloasma\*)
- à une photosensibilisation cutanée.

L'extrait de réglisse minimise les risques de pigmentation consécutifs à une intervention dermatologique : traitement au laser, laser-abrasion\* pour les cicatrices. Cet extrait entre dans la composition de **Photoderm laser SPF 50+** et **White Objective** crème active et sérum du laboratoire **Bioderma**. Dans Photoderm laser, l'énoxolone vient compléter l'action de l'extrait de réglisse et permet ainsi une réelle action apaisante des peaux fragilisées (J : [www.bioderma.com](http://www.bioderma.com)).



Figures 23 : Produits de la gamme LED et Bioderma à base d'extrait de réglisse (J : [www.bioderma.com](http://www.bioderma.com))

- L'énoxolone (ou acide glycyrrhétique) contenu dans *G. glabra* L. est utilisée pour ses propriétés anti-inflammatoires et décongestionnantes dans de nombreuses crèmes :

❖ Les produits **Nacriderm** (laboratoire Sicobel) forment une gamme de dermatophytocosmétique spécialisée dans le traitement des peaux à rougeurs, couperosées, érythrosées ou en traitement au laser.



La crème **PO12**<sup>®</sup> dosée à 2% d'énoxolone est active sur les irritations modérées de la peau (prurit et érythème) à la posologie de 2 à 4 applications par jour en couche mince. La durée du traitement doit être limitée à 7 jours. Elle est contre-indiquée en cas de dermatoses infectées. Il est déconseillé d'utiliser cette crème en applications répétées, sur de grandes surfaces, sous un pansement occlusif et à proximité des yeux et paupières (Vidal, 2008).

❖ La crème **Derméol** dosée à 1,5% d'énoxolone est associée à un antiseptique local (ammonium quaternaire). Elle permet le traitement des irritations de la peau. En revanche, elle est contre-indiquée sur les plaies suintantes et infectées. Il est recommandé de l'appliquer 3 à 4 fois par jour en faisant pénétrer la crème par un léger massage après nettoyage de la région à traiter. (Vidal, 2008)

❖ L'énoxolone est contenu dans de nombreux produits de la gamme **Bioderma** pour ses propriétés apaisantes :

- les soins **Créaline** recommandés pour les peaux sensibles avec rougeurs diffuses ou localisées et sensations de chaleurs ; l'énoxolone apporte un effet anti-inflammatoire et décongestionnant dans le soin Créaline gel contour des yeux. Ces propriétés apaisantes combinées à l'activité anti-bactérienne de l'énoxolone lui permettent d'être utilisé dans les déodorants Bioderma pour peaux irritées.

- les soins **Sébiu**m recommandés pour les peaux grasses. Les propriétés apaisantes et anti-bactériennes de l'énoxolone sont utilisées dans les soins purifiants et apaisants de la gamme Bioderma.

- le soin **ABCDerm Péri-oral** spécifique des irritations cutanées du contour de la bouche des bébés. L'énoxolone apaise et agit rapidement sur le phénomène inflammatoire.

- les soins **Photoderm**. L'énoxolone qui fait partie de la composition de certains soins solaires permet une action apaisante des peaux fragilisées, sensibles et/ou réactives (J : [www.bioderma.com](http://www.bioderma.com)).



Figures 24 : Produits de la gamme Bioderma à base d'énoxolone (J : [www.bioderma.com](http://www.bioderma.com))

❖ L'énoxolone est également utilisé pour son pouvoir assainissant et apaisant dans la crème **Eczéane** aseptisante de **Saint-Gervais** indiquée en relais des traitements dermatologiques spécifiques et dans le traitement des phénomènes d'irritation cutanée (darte\*, rougeurs). L'énoxolone concourt, avec le zinc et le cuivre à limiter la prolifération des micro-organismes de la flore cutanée (Vidal, 2008).

❖ La **crème dépilatoire apaisante Klorane** à base d'énoxolone permet de protéger l'épiderme pendant l'épilation et apaise les rougeurs et les irritations après l'épilation (K : [www.klorane.com](http://www.klorane.com)).

❖ Dans **Diopticalm baume** de **Liérac**, l'énoxolone est en association avec l'hamamélis pour apaiser et décongestionner le contour de l'œil. On trouve également ce composé de la réglisse dans **Apaisance** de **Liérac**, un soin décongestionnant, apaisant, anti-inflammatoire et veinotonique (L : [www.lierac.fr](http://www.lierac.fr)).

❖ Enfin, de nombreux répulsifs anti-moustiques contiennent de l'énoxolone à 0,5 ou 1% comme dans **Cinq sur Cinq, Mousticologne** ou **Moustidose**. L'énoxolone permet d'atténuer les irritations de l'épiderme résultant des piqûres d'insectes sur une peau non protégée. Ce composé apaisant est surtout présent dans les formules pour peaux sensibles, pour enfants ou bébés (Vidal, 2008).

- La licochalcone possède des propriétés apaisantes, anti-inflammatoires et anti-bactériennes. Tous les produits « anti-rougeurs » du laboratoire **Eucerin** sont enrichis en

licochalcone ; ce composé naturel calme immédiatement les irritations cutanées et réduit visiblement les rougeurs

(M : [www.eucerin.fr](http://www.eucerin.fr)).

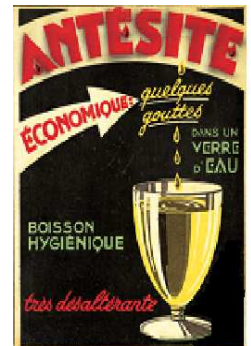
## **E. LES BOISSONS A BASE DE REGLISSE**

La réglisse est largement employée dans diverses boissons : sodas, apéritifs sans alcool, bières brunes (BRUNETON, 1987).

### **1. L'antésite**

L'**Antésite** est un concentré à base de réglisse, créé en 1898 par Noël Perrot Berton, apothicaire en Isère, qui espérait ainsi lutter contre l'alcoolisme sur les chantiers. Dilué dans de l'eau, à raison de 10 gouttes pour un verre, il donne une boisson désaltérante, sans sucre ni édulcorant. Le groupe Antésite préconise de ne pas consommer plus de 32 verres par jour de cette boisson.

Depuis plus d'un siècle, le site de Voiron réceptionne la réglisse, originaire de l'Orient et du Moyen-Orient. Les racines sont récoltées, séchées avant d'être envoyées sur le site de production de l'Antésite. Les racines sont ensuite broyées afin de libérer les fibres. Celles-ci sont mises à macérer pour produire un infusé qui sera mis à décanter pendant plusieurs heures. Ensuite, sera récupéré un jus de réglisse très concentré (extrait de réglisse) qui sera dilué puis aromatisé avec les autres composants de l'Antésite.



Le groupe Antésite produit également le **Tsaoté**, un thé froid à base de réglisse et sans sucre et le **Pastitou**, un pastis sans alcool à base d'anis étoilé, de réglisse d'Orient et d'épices (N : [www.antesite.com](http://www.antesite.com)).

### **2. Le coco**

Le coco est une boisson rafraîchissante est apparu à la fin du XVIII<sup>ème</sup> siècle. Le coco résulte de la macération de bâtons de réglisse dans de l'eau. Parmi les nombreuses recettes

que l'on trouve dans la littérature, il est difficile de savoir quelle est l'originelle. Certains ajoutent du caramel pour colorer la boisson et de la menthe pour l'aromatiser. D'autres font infuser un mélange de réglisse et de semences de coriandre. On trouve également de l'anis vert, un zeste de citron ou d'orange ou des morceaux de coco pour aromatiser cette boisson selon ses propres goûts (DORVAULT, 1995).

Cette boisson était servie dans une demi coque de noix de coco d'où son nom et était vendue par des marchands de coco. Le coco a été une boisson populaire pendant plus de deux siècles, jusque dans les années 1950, avant d'être détrôné par le Coca-Cola, autre boisson médicinale (PERROT, 1971).



Figure 25 : La marchande de coco, dessinée par H. Vernet (Paris, 1884)

### 3. Le Salmiakki Koskenkorva

Egalement appelé Salmiakki Kossu, il s'agit d'une boisson alcoolisée populaire en Finlande. C'est un mélange de vodka et de salmiak qui titre entre 30 et 40° d'alcool (O : [www.encyclopediefrancaise.com](http://www.encyclopediefrancaise.com)).

### 4. Le Pastis

Le pastis est le nom donné à des boissons alcoolisées parfumées à l'anis, obtenues par macération et non par distillation comme le Pernod qui n'est pas véritablement un pastis. On trouve parmi les plus connus, le Pastis 51 (ou 51), le Ricard, issus du même groupe Pernod-Ricard et le pastis Duval.

Ces pastis sont à base d'anis étoilé (badiane de Chine), d'anis vert ou de fenouil, de réglisse, d'eau et d'alcool.

❖ La réglisse dans les pastis de Pernod-Ricard (Ricard et 51) :

A l'origine il y avait une obligation réglementaire d'utiliser *Glycyrrhiza glabra* L. pour élaborer un pastis. Aujourd'hui ce n'est plus le cas, même si le lieu d'approvisionnement laisse entendre qu'il s'agisse de cette variété de réglisse. La société s'approvisionne en plants de réglisse essentiellement en Syrie et au bord de l'Euphrate. Le Directeur des achats, M. Deschamps affirme qu'il ne s'agit pas de plants issus de cultures. Les plants ont au minimum 10 ans, âge où la réglisse atteint sa pleine puissance aromatique.

La réglisse est ensuite triée, lavée, débitée en bâtonnets et une partie est mondée pour produire le Ricard. Avant d'envoyer la réglisse en France, un échantillon de chaque lot de réglisse est analysé par le laboratoire Pernod-Ricard. Si les critères du cahier des charges sont respectés, un agrément est donné ; le lot est réservé. Parmi les critères à respecter, nous trouvons la taille du rhizome, la concentration en glycyrrhizine, le taux d'humidité. L'approvisionnement se fera au fur et à mesure des besoins. A chaque réception, de nouvelles analyses sont réalisées pour vérifier la concordance avec l'échantillon (communication personnelle de M. François Hureaux, chef de laboratoire Pernod-Ricard).

Les bâtons de réglisse sont envoyés à Bessan (Hérault), sur le site dédié à l'élaboration des bases aromatiques. C'est à ce niveau que l'on produit l'extrait naturel de réglisse. Les bâtons sont broyés en fibres puis une extraction hydro-alcoolique à chaud permet d'extraire la glycyrrhizine et certaines matières colorantes (flavonoïdes) et ainsi obtenir l'extrait.

Environ 100 000 contrôles et analyses dont 15 000 sur les matières premières, sont réalisés chaque année.

Dans les années 80 à 90, le centre de recherche Pernod-Ricard a cherché à produire sa propre réglisse. La multiplication des plants s'est avérée être un succès : le clonage a permis d'obtenir plusieurs tonnes de plants sur quelques hectares. La culture sur calcs fut également un succès, ainsi que la multiplication cellulaire. La scarification a permis également aux graines de se développer en pleins champs (Camargue, Landes).

Cependant, les chercheurs ont rencontré deux problèmes de taille : le manque de rentabilité les premières années, du fait de la croissance lente de la réglisse et la mécanisation de l'extraction impossible, du fait du maillage trop important des racines. La domestication de la réglisse est pour le moment abandonnée (communication personnelle de M. Derchut, centre de recherche Pernod-Ricard à Créteil).

## **F. LES CONFISERIES**

La réglisse est très utilisée en confiserie pour son pouvoir sucrant équivalent à 50 fois celui du saccharose. Pour être utilisés dans la confiserie, les rhizomes sont récupérés à partir de leur 3<sup>ème</sup> année de culture (BRUNETON, 1987).

Les bonbons et autres sucreries sont composés d'extrait sec aqueux concentré de réglisse. Les pains de Zan, ainsi que les Cachou Lajaunie sont plus concentrés en glycyrrhizine que les gommes et les pâtes de réglisse vendues dans les épiceries et boulangeries (jusqu'à 19% d'extrait de réglisse pour Zanoïde). Après l'Ours gélifié, la réglisse, apparu en 1925, constitue le deuxième produit phare de Haribo.

En confiserie, il existe quatre sortes de réglisse :

- la réglisse souple : mètres roulés Zigoto, Torsades, Kimonos
- la réglisse dure : Zanoïdes, pains de Zan
- la réglisse coulée : Souris, Melting potes (anciennement Têtes de Nègre)
- la réglisse fourrée : Cocobat, Haribat. (P : <http://perso.univ-lyon2.fr/~frecon/MO3C/Haribo.rtf>)



On trouve également :

- le « bâton » ou « bois » de réglisse, à mâcher.
- Le **Cachou Lajaunie** : il s'agit d'une pastille carrée de couleur noire, à la réglisse, qui vit le jour en 1880 à Toulouse, chez un pharmacien nommé Léon Lajaunie.

La fabrication de Cachou Lajaunie est réalisée à partir de suc de réglisse épaissi par chauffage auquel est ajouté du sucre, de l'amidon, du lactose, de la gélatine aromatisée et de la poudre de cachou (extrait de *Areca Catechu*). Après refroidissement, on incorpore à la pâte de la poudre d'iris et de la résine de lentisque. Après repos, on ajoute de l'essence de menthe anglaise. Il faut ensuite aplatir et étirer la pâte, la sécher à l'étuve et la découper en grains carrés avant de les vernir avec un mélange de benjoin et de graines de mastic.



On obtient alors les fameux petits bonbons carrés de couleur noire.

Cette couleur provient entre autres de l'ajout de poudre noire de charbon de peuplier à divers stades de la fabrication (Q : [www.cadburyfrance.com/download/cachou.pdf](http://www.cadburyfrance.com/download/cachou.pdf)).

- Les Salmiak sont des friandises à base d'extrait de réglisse (environ 4%) et concentrées en chlorure d'ammonium ce qui provoque une salivation importante.
- Stoptous à 2,2% de suc de réglisse



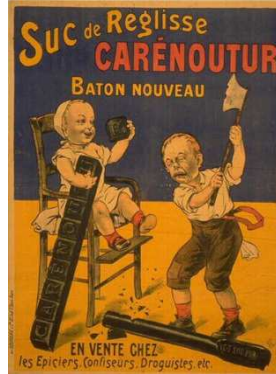
La Commission européenne a établi une Directive (Directive 2004/77/CE du 29 avril 2004) concernant l'étiquetage de certaines denrées alimentaires contenant de la glycyrrhizine et son sel d'ammonium : « *des mentions spécifiques doivent figurer sur l'étiquette des confiseries et des boissons contenant de la glycyrrhizine ou son sel d'ammonium suite à l'ajout de la ou des substances telles quelles ou bien suite à l'emploi d'extrait de réglisse :*

→ "**contient de la réglisse**" si la teneur totale est  $> 100$  mg/kg de confiseries ou  $> 10$  mg/L de boisson

→ "**contient de la réglisse**" + "**les personnes souffrant d'hypertension doivent éviter toute consommation excessive**" si la teneur totale est  $> 4$  g/kg de confiseries ou

- > 50 mg/L de boissons sans alcool ou
- > 300 mg/L de boissons alcoolisées»

(BLAQUIERE, 2006).



- la réglisse est aussi utilisée dans l'industrie du **tabac** comme agent aromatisant (Choppra, 1958).



## **IV. LA TOXICITE DE LA REGLISSE**

Même si la réglisse ne saurait être rangée dans la catégorie des plantes toxiques, il faut toutefois rappeler qu'elle renferme des saponosides (dont la glycyrrhizine), qui, lorsqu'ils sont ingérés de façon abusive et prolongée, induisent un hyperminéralocorticisme.

### **A. INTOXICATION CHRONIQUE A LA REGLISSE**

#### **1. Circonstances d'intoxications**

Les intoxications sont le plus souvent involontaires et résultent d'un usage prolongé de racines de réglisse. Cette surconsommation est favorisée chez certains individus interrompant une toxicomanie tabagique ou éthylique. Ces sujets consomment quotidiennement des confiseries ou des boissons à base de réglisse comme le pastis sans alcool ou l'Antésite (JOUGLARD, 1977).

Les toxines à l'origine de l'intoxication sont la glycyrrhizine et ses sels de calcium et de potassium ainsi que l'acide glycyrrhétic dont les effets sont proches de la désoxycorticostérone et de l'aldostérone (DELBARRE, 1956 – LUTOMSKI, 1991 – MORTON, 1977).

Les manifestations cliniques apparaissent en général après une ingestion chronique d'au moins 2 à 7 g de glycyrrhizine par jour pendant plusieurs mois (Jenny et al., 1961). Mais des signes infra-cliniques ont été décrits lors d'une consommation de glycyrrhizine allant de 100 à 200 g par jour pendant une semaine (EPSTEIN, 1977).

#### **2. Mécanisme d'action**

L'intoxication par la réglisse entraîne un pseudo-hyperaldostéronisme primaire qui se manifeste par une hypertension artérielle avec une hypernatrémie, une hypokaliémie pouvant aller jusqu'à 1,9 mmol/L, une activité rénine plasmatique effondrée et une hyperaldostéronurie (WANG, 1995).

La glycyrrhizine et son dérivé hydroxylé, l'acide glycyrrhétique entraînent une freination globale du système rénine-angiotensine-aldostérone par un mécanisme d'inhibition enzymatique de la 11-béta-hydroxystéroïde déshydrogénase hépatique et rénale de type 2 (MacKenzie et al. 1990). Cette enzyme convertit respectivement les formes actives de la corticostérone et du cortisol en formes inactives (11-dehydrocorticostérone et cortisone) (FARESE, 1991 - MONDER, 1989).

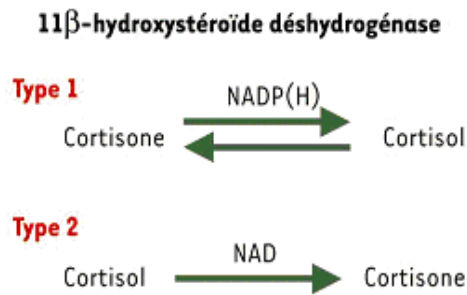


Figure 26 : Action de la 11 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase d'après Paulmyer-Lacroix O. *et al.* (2003)

Le résultat de l'inhibition de la 11-béta-hydroxystéroïde déshydrogénase rénale de type 2 est une accumulation de cortisol dans le rein, qui a une action stimulante sur les récepteurs de type I de l'aldostérone. L'acide glycyrrhétique a une affinité pour les récepteurs minéralocorticoïdes mais celle-ci est de  $10^{-4}$  par rapport à l'aldostérone. Par ailleurs l'intégrité de la glande surrénale est nécessaire à l'activité de la réglisse et son utilisation thérapeutique dans la maladie d'Addison n'est efficace qu'en association avec de la cortisone ou de l'hydrocortisone (BRUNETON, 1999 - STEWART, 1987).

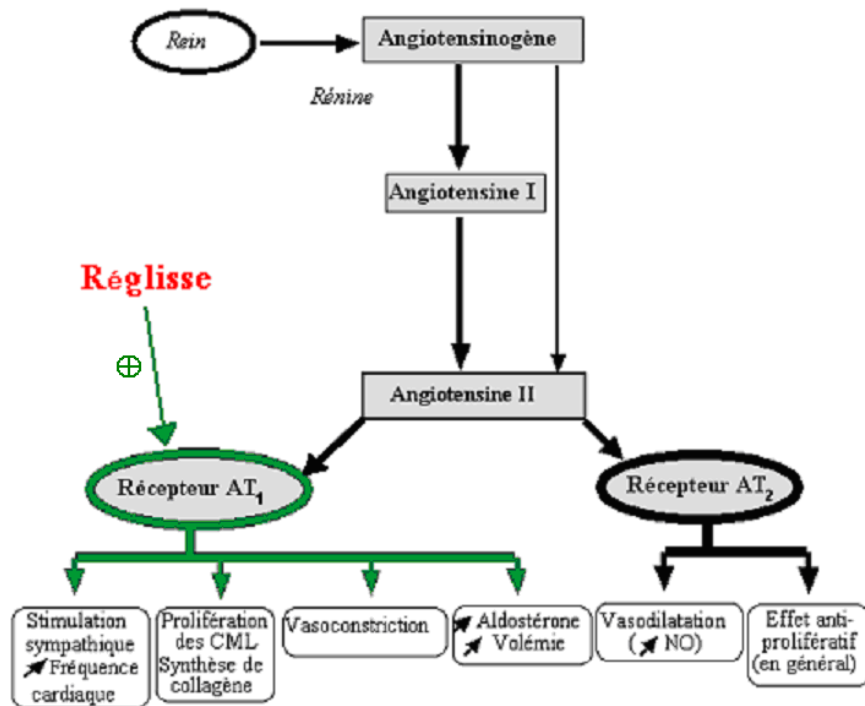


Figure 27 : Voies de synthèse et effets physiopathologiques de l'angiotensine II dus à la stimulation de ses récepteurs AT<sub>1</sub> et AT<sub>2</sub> ; sites d'action de la réglisse.

Ces éléments semblent confirmer l'action inhibitrice de la réglisse au niveau de la 11-béta-hydroxystéroïde déshydrogénase rénale plutôt qu'une activité directe minéralocorticoïde (FARESE, 1991).

### 3. Signes cliniques

#### 3.1 Cardio-vasculaires

L'hypertension artérielle est en général peu élevée, permanente, et touche à la fois la systole et la diastole. Elle peut être rarement paroxystique\* et engager le pronostic vital. Le retentissement est souvent minime mais le traitement classique est le plus souvent inefficace et les diurétiques peuvent être dangereux en augmentant la fuite potassique urinaire induite par l'intoxication.

Une prise de poids (jusqu'à 2,5kg) et des oedèmes (notamment au niveau du visage et des malléoles) dus à la rétention hydro-sodée, accompagnent volontiers l'hypertension artérielle.

Des signes cardiaques relatifs à l'hypokaliémie peuvent aggraver le pronostic de l'intoxication, avec des troubles de la repolarisation (aplatissement de l'onde T, élargissement de l'espace QT), des extrasystoles ventriculaires ou des torsades de pointe (FARESE, 1991 - PIETTE, 1984).

### 3.2. Neurologiques

Des troubles de la contractibilité musculaire peuvent apparaître, en relation avec une hypokaliémie. Ces troubles provoquent des crampes, des crises tétaniques, des paresthésies pouvant évoluer vers la paralysie notamment chez l'alcoolique chronique; une rhabdomyolyse peut également apparaître.

### 3.3. Système endocrinien et système de la reproduction

Le tableau clinique réalise un "pseudo-syndrome de Conn" mais avec un effondrement de la rénine et de l'aldostérone.

Une aménorrhée a été observée chez certaines femmes ayant consommé des quantités importantes de réglisse ; ceci s'explique par l'action anti-oestrogénique de la réglisse (CORROCHER, 1983).

### 3.4. Métaboliques

Une alcalose métabolique survient conjointement aux troubles métaboliques et participe à l'hypokaliémie.

Dans une étude expérimentale menée sur 14 volontaires sains, recevant des doses quotidiennes de 100 à 200 g de réglisse (concentration en glycyrrhizine non précisée) sur une durée d'une à quatre semaines, la kaliémie de 11 sujets avait chuté, dans un intervalle de 0,7 à 1,4 mEq/L (EPSTEIN, 1977).

Ils sont dominés par une hypokaliémie constante, quelquefois menaçante, avec une fuite urinaire de potassium. Il peut également exister une hypernatrémie, inconstante, qui est le reflet de la rétention hydro-sodée. Elle est associée à une diminution de la natriurèse.

Une élévation des enzymes musculaires peut être le reflet d'une rhabdomyolyse.

#### **4. Evolution, pronostic, causes de décès**

L'évolution est généralement favorable en un mois après l'arrêt de l'intoxication. Cependant la suppression de l'activité de l'axe rénine-aldostérone peut persister plusieurs mois après l'arrêt de l'intoxication (FARESE, 1991).

L'hypokaliémie peut être assez importante et brutale pour mettre en jeu le pronostic vital avec des troubles du rythme cardiaque.

#### **5. Premiers gestes et principes de traitement**

L'arrêt de l'intoxication détermine un retour à la normale de la tension artérielle dans le mois qui suit.

Le traitement d'une hypokaliémie menaçante doit être effectué par une recharge prudente en sels de potassium. Un traitement symptomatique par une spironolactone peut améliorer les troubles hydro-électrolytiques.

En cas d'insuffisance rénale aigüe secondaire à la rhabdomyolyse, une alcalinisation des urines doit être entreprise sous couvert d'une recharge potassique (BRADLEY, 1992).  
Aucun antidote n'est connu à ce jour.

### **B. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES**

La réglisse peut causer une perte potassique entraînant une sensibilité accrue aux digitales. *G. glabra* L. peut interférer avec certains médicaments anti-hypertenseur qui agissent en diminuant la rétention d'eau et de sodium (BRADLEY, 1992).

L'acide glycyrrhéticque potentialise l'activité de l'hydrocortisone dans les tissus pulmonaires humains. Il potentialise également l'activité vasoconstrictrice de l'hydrocortisone au

niveau de la peau. La glycyrrhizine (*per os*) augmente les concentrations plasmatiques de prednisolone (*i.v.*) en inhibant le métabolisme de la prednisolone (TEELUCKSINGH, 1990).

Pris en même temps que la nitrofurantoïne, la réglisse déglycyrrhizinée augmente la biodisponibilité de l'antibactérien de plus de 50% mais augmente la tendance aux nausées et vomissements (principaux effets indésirables de la nitrofurantoïne).

Avec le furosémide, l'ingestion chronique de réglisse favorise une insuffisance rénale aiguë.

La glycyrrhizine possède une activité synergistique avec l'insuline en ce qui concerne l'hypokaliémie. L'hypokaliémie est connue pour aggraver l'intolérance au glucose ; ainsi l'ingestion de réglisse pourrait interférer avec un traitement hypoglycémiant (CHANDLER, 1997).

Certains constituants de la réglisse (liquiritigénine, isoliquiritigénine, génistéine, glycyrrhisoflavone et glycocoumarone) indiquent, *in vitro*, une potentialisation des Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase (IMAO) (HATANO, 1991 - TANAKA, 1987).

Une étude *in vitro* semble montrer une activité inhibitrice d'un extrait éthanolique de réglisse sur le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) (BUBZINSKI, 2000).

## **C. CONTRE-INDICATIONS**

La réglisse est contre-indiquée chez les personnes en hypokaliémie, en insuffisance rénale, en hypertension ou souffrant d'hépatite chronique, de cirrhose du foie, d'inflammation chronique du foie ou de pathologies rénale, cardiaque ou thyroïdienne.

La consommation de réglisse est contre-indiquée également chez la femme enceinte et chez les personnes en surpoids (DE SMET, 1993).

Comme l'acide glycyrrhétic entraîne une rétention sodique, les personnes en restriction de sels ne devraient pas consommer de grandes quantités de réglisse (MAC KENZIE, 1990).

La réglisse est également contre-indiquée chez les personnes en hypercortisolémie (FARESE, 1991).

Etant donné que l'extrait de réglisse bloque les transformations de la 17 $\beta$ -hydroxyprogestérone en androstènedione et de l'androstènedione en testostérone, la consommation de réglisse est contre-indiquée chez les hommes souffrant d'un dysfonctionnement sexuel tel qu'une baisse de libido (SAKAMOTO, 1988).

## **D. CONSEILS D'UTILISATION**

Une consommation chronique devra être évitée chez les insuffisants cardiaques, les hypertendus, les obèses et les femmes enceintes (CHOPPRA, 1958).

En absence d'avis médical, l'administration de racine de réglisse ne doit pas dépasser 4 à 6 semaines. Pendant cette période, une alimentation riche en potassium doit être préconisée (bananes, abricots secs). Le seuil toxique généralement admis serait de 1 g de glycyrrhizine par jour pendant plusieurs mois. Cependant certains auteurs ont décrit des effets toxiques pour des doses comprises entre 350 et 500 mg de glycyrrhizine par jour (JOUGLARD, 1977 - LUTOMSKI, 1991).

Aux Pays Bas, le Bureau d'Information sur la Nutrition recommandait en 1988 de ne pas dépasser la dose de 200 mg par jour de glycyrrhizine, ceci correspondant à la consommation de 20 à 60 g de réglisse. En 2000, une étude dirigée par Van Delderer *et al.* établit une dose journalière de 2 mg/kg/jour de glycyrrhizine pour laquelle aucun effet indésirable n'apparaît. Un facteur de sécurité de 10 est appliqué ; ainsi Van Delderer *et al.* propose une prise journalière acceptable de **0,2 mg/kg/jour** (VAN GELDEREN, 2000).

Pour les personnes dont l'état physique n'est pas compatible avec une consommation de réglisse, il faut savoir que, d'une part, la réglisse déglycyrrhizinée ne provoque pas d'effets indésirables de type perturbation électrolytique, œdème, augmentation de la pression artérielle, hyperkaliémie et peut donc être consommée par tous (DEBELMAS, 1983 - TEWARI, 1968).

D'autre part, la cuisson décompose partiellement les saponosides présents et en réduit la toxicité, mais il faut toutefois éviter l'ébullition prolongée de la drogue, car cela rendrait imbuvable la préparation, à cause des principes actifs qui s'y dissolvent. La tisane par macération est donc préférée à l'infusion qui entraîne la dissolution des résines âcres (POLETTI, 1982).



## CONCLUSION

Une chose importante ressort de ce travail : le contraste entre la vastitude du champ thérapeutique supposé de la réglisse et l'usage limité qui en est fait habituellement en phytothérapie.

*Glycyrrhiza glabra* L. est utilisée empiriquement depuis des millénaires dans de nombreuses pathologies digestives (ulcère, constipation), bronchiques (toux, irritation de la gorge) et inflammatoires. Depuis, les mécanismes d'action à l'origine de ces activités ont été presque parfaitement élucidés. Si ces indications mêmes connues du grand public ne sont plus à prouver, de nombreuses autres propriétés ont été découvertes. Cette Faboïdée traite de nombreuses affections virales, bactériennes et fongiques. Elle est également hépatoprotectrice, immunostimulante, mais elle pourrait aussi permettre l'évolution des traitements actuels notamment en cancérologie. En effet, la plante stimule les cytokines anti-tumorales.

Mais il semble improbable que la réglisse puisse détrôner les puissants médicaments de synthèse ; cependant, elle pourrait constituer une aide complémentaire au traitement chimique.

Face à la multitude de propriétés de la réglisse, nous avons pu constater que très peu d'entre elles sont utilisées de nos jours. En 30 ans, le nombre de spécialités contenant de la réglisse ou un de ses composants a nettement diminué. Aujourd'hui, la plupart des spécialités pharmaceutiques qui contiennent de la réglisse l'utilisent pour ses propriétés « pectorales », anti-ulcéreuses, anti-inflammatoires, anti-bactériennes et adoucissantes.

Un domaine dans lequel la réglisse a toujours une grande place est celui de la confiserie et des boissons rafraîchissantes. Depuis 1925, la marque Haribo a su décliner cette plante sous toutes ses formes au grand bonheur de tous les amateurs de réglisse.

Quant à la société Pernod-Ricard, elle a consacré pendant de nombreuses années, une partie de sa recherche à l'étude de la culture de réglisse afin de produire ses propres plants, sans succès. La production de réglisse déglycyrrhizinée n'a pas trouvé non plus d'application.

Si le succès des confiseries et des boissons à base de *Glycyrrhiza* ne s'est pas terni (contrairement aux médicaments), c'est également dans ce domaine que l'on enregistre la plupart des intoxications à base de réglisse. En effet, même si depuis longtemps les risques inhérents à un abus de réglisse sont connus, et qu'il soit recommandé de faire figurer, sur l'étiquetage des produits alimentaires contenant de la glycyrrhizine, une mise en garde, on continue d'enregistrer régulièrement des accidents. Heureusement, la plupart des cas d'intoxication recensés par les centres anti-poison sont considérés de gravité nulle à moyenne.

Après des dizaines d'années d'études sur cette plante, il semblerait que les recherches sur le sujet ne s'arrêtent pas pour autant. En effet, un nouveau traitement oral des aphtes a été mis au point. Il est disponible depuis plus d'un an aux États-Unis et une nouvelle étude vient confirmer son efficacité, ce qui pourrait favoriser sa mise à disposition prochaine sur le marché européen.

Il s'agit d'un patch oral délivrant des extraits de réglisse. Ce traitement repose ainsi sur les propriétés cicatrisantes, anti-inflammatoires et anti-ulcéreuses de la réglisse.

Cela nous conforte donc dans l'idée que la réglisse est encore loin de nous avoir livré tous ses secrets.

# ANNEXES

## ANNEXE I : Spécialités du Vidal 2008 :

### ❖ Spécialités à base d'énoxolone :

- Arthrodont<sup>®</sup> 1% Pâte gingivale : tube de 40g et 80g (principe actif présent en constituant unique)
- Dermeol<sup>®</sup> Crème : tube de 30g
- Hexalyse<sup>®</sup> Comprimés à sucer : boîte de 24
- Phlebocrème<sup>®</sup> Crème rectale : tube de 30g
- Phlebosup<sup>®</sup> : boîte de 10 suppositoires
- PO 12<sup>®</sup> 2% Crème : tube de 40g (principe actif présent en constituant unique)
- Pyrélflor lotion<sup>®</sup> Solution pour application locale : flacon vaporisateur de 100 ml et flacon de 125 ml
- Sédorrhøide crise hémorroïdaire<sup>®</sup> Crème rectale : tube de 30g
- Sédorrhøide crise hémorroïdaire<sup>®</sup> Suppositoires : boîte de 8
- Vocadys<sup>®</sup> Pâtes à sucer : boîte de 30

### ❖ Spécialités contenant le principe actif réglisse :

- Blackoïds du Docteur Meur Pastille<sup>®</sup> : boîte de 20g et sachets de 20g
- Boldoflorine<sup>®</sup> tisane : boîte de 30 et 50 sachets-doses
- Pâtes pectorales réglisse<sup>®</sup> Boiron à sucer : boîte de 70g
- Réglisse Sambucus<sup>®</sup> Boiron
- Triglysal<sup>®</sup> Comprimés à sucer ou à croquer : boîte de 20
- Calmiflorine<sup>®</sup> Tisane : boîte de 50 sachets-doses

### ❖ Spécialités contenant parmi ses excipients l'extrait de réglisse ou le glycyrrizinate d'ammonium :

- Alma<sup>®</sup> 2 mg Pâtes à mâcher : boîte de 60g

- Acidrine<sup>®</sup> Comprimés à croquer : boîte de 40
- Amodex<sup>®</sup> 250 et 500 mg Poudre pour suspension buvable : Gé : flacon de 60ml
- Amoxicilline<sup>®</sup> Winthrop 250 mg/5 ml et 500 mg/5 ml Poudre pour suspension buvable: flacon de 30g
- Aphtoral<sup>®</sup> Comprimés à sucer : boîte de 24
- Aspégic<sup>®</sup> 100 mg nourrissons et 250 mg enfants. Poudre pour suspension buvable : 20 sachets
- Aspégic<sup>®</sup> 500 mg Poudre pour suspension buvable : 20 et 30 sachets
- Aspégic<sup>®</sup> 1000 mg adultes. Poudre pour suspension buvable : 15, 20 ou 30 sachets
- Bédélix<sup>®</sup> Poudre pour suspension buvable : 30 et 60 sachets
- Calciforte<sup>®</sup> 500 mg Poudre pour suspension buvable : 30 sachets
- Calciforte<sup>®</sup> 500 mg Solution buvable : 30 amp/10ml
- Cantadrill 15 mg Pastilles à sucer : boîte de 24
- Carbophos<sup>®</sup> 400 mg Comprimés à croquer : 2 tubes de 20
- Cardiosolupsan<sup>®</sup> 100 mg Poudre pour solution buvable : 28 sachets
- Carencyl<sup>®</sup> boîte de 30 capsules
- Chlorhexidine et tétracaïne<sup>®</sup> Pierre Fabre sans sucre Pastilles à sucer : boîte de 24
- Debrumyl<sup>®</sup> Solution buvable : 20 amp/5ml
- Drill<sup>®</sup>, Drill citron menthe<sup>®</sup>, Drill miel rosat<sup>®</sup>, Drill sans sucre<sup>®</sup>, Drill enrouement<sup>®</sup> et Drill enrouement sans sucre<sup>®</sup> Pastilles à sucer : boîte de 24
- Flogencyl<sup>®</sup> Gel gingival : tube de 20g
- Fluocaril bi-fluoré<sup>®</sup> 250 mg Pâte anis et Pâte menthe forte : tube de 75 ml
- Gastropulgite<sup>®</sup> Poudre pour suspension buvable : 30 sachets
- Hexaspray<sup>®</sup> Collutoire : flacon de 30 g
- Hydroxydes Aluminium/Magnésium Sandoz 400 mg/400 mg Comprimés à croquer : boîte de 40
- Josacine 250 mg et 500 mg Poudre pour suspension buvable : boîte de 12 sachets
- Kaletra<sup>®</sup> Solution buvable : 5 flacons de 60ml
- Kardegic<sup>®</sup> 75 mg, 160 mg et 300 mg Poudre pour solution buvable : 30 sachets
- Keppra 100 mg/ml Solution buvable : flacon de 300 ml
- Largactil<sup>®</sup> 4% Solution buvable : flacon de 30 ml
- Largactil<sup>®</sup> 4% Solution buvable : flacon de 125 ml (réservé hôpital)
- Lumirem<sup>®</sup> 175mg/ml Suspension buvable et rectale : 3 flacons/300ml (réservé à l'usage hospitalier)

- Lysocalmspray<sup>®</sup> Solution pour pulvérisation buccale : flacon pressurisé de 20 ml
- Médiflor hépatique n°5<sup>®</sup> tisane : 24 sachets doses
- Médiflor contre la constipation passagère n°7<sup>®</sup> : 24 sachets doses
- Mupax<sup>®</sup> 40 comprimés à croquer
- Nicopass<sup>®</sup> sans sucre réglisse menthe<sup>®</sup> 1,5 mg par pastilles : plaquettes de 12, 36 et 96
- Nicotinell<sup>®</sup> réglisse sans sucre 2 mg. Gommages à mâcher : plaquettes de 12 et 96
- Oracéfal<sup>®</sup> 1g Comprimés dispersibles : boîte de 6
- Oroperidys 10 mg Comprimés dispersibles : boîte de 30
- Paralyoc<sup>®</sup> 250 mg Lyophilisat oral : boîte de 10
- Pargine<sup>®</sup> 5g/10 ml Solution buvable : 20 amp/10 ml
- Pédiazole<sup>®</sup> Granulés pour sirop : flacon de 100 ml et 200 ml
- Pneumorel<sup>®</sup> 0,2% sirop : flacon de 150 ml
- Pressicaïne Fluid 12,5g/100 ml Solution pour usage dentaire : flacon de 15 et 40 ml
- Pulmoll<sup>®</sup> Pastille : boîte de 70g et 140g rouge
- Rovamycine<sup>®</sup> 0,375 MUI/5 ml Sirop enfant/nourrisson : flacon de 150 ml
- Rulid<sup>®</sup> 50 mg Comprimés pour suspension buvable : boîte de 10 et 16
- Sagaspray<sup>®</sup> 2,5% Solution pour pulvérisation buccale : flacon pressurisé de 30g
- Terpone<sup>®</sup> Sirop : flacon de 180 ml
- Tisane Provençale<sup>®</sup> n°2 : 20 et 50 sachets-doses
- Voxyl<sup>®</sup> 15 mg Pastilles : boîte de 24
- Zyvoxid 100 mg/5 ml Granulés pour suspension buvable : flacon de 66g (réservé à l'usage hospitalier)

❖ Spécialités contenant l'excipient réglisse déglycyrrhizinée

- Nicopass<sup>®</sup> sans sucre réglisse menthe 1,5 mg par pastille : plaquettes de 12, 36 et 96
- Nicogum<sup>®</sup> réglisse-menthe sans sucre 2 mg Gommages à mâcher : plaquettes de 12, 36 et 96

**ANNEXE 2 : Quelques recettes à base de plantes pour se soigner (PIERRE, 2000).**

Tisane rafraîchissante : comme son nom l'indique, pour rafraîchir, drainer, éliminer ; à boire à volonté dans la journée.

Baies de genévrier.....	20 g
Rhizome de chiendent .....	20 g
Racines de consoude.....	20 g
Plante de douce-amère.....	20 g
Feuilles de fraisier.....	20 g
Feuilles de guimauve.....	20 g
Racines de patience.....	20 g
<b>Racines de réglisse.....</b>	<b>20 g</b>

Préparez-la en décoction pendant 5 minutes, suivie d'une infusion durant 10 minutes en mettant une cuillère à soupe de plantes par tasse ou quatre par litre.

Tisane rafraîchissante : adaptée à l'inflammation de la gorge et des amygdales, à la difficulté à avaler et à la perte de l'envie de manger ressenties en cas d'angine. Buvez-en à volonté plusieurs tasses par jour, chaudes si possible.

Rhizomes de chiendent.....	25 g
Racines de fraisier.....	25 g
Baies de genévrier.....	25 g
Feuilles de guimauve.....	25 g
Feuilles d'hysope.....	25 g
<b>Racines de réglisse.....</b>	<b>25 g</b>

Feuilles de thym.....	25 g
-----------------------	------

Préparez-la en mettant une cuillère à soupe de plantes par tasse ou quatre par litre. Faites bouillir pendant 2 à 3 minutes, laissez infuser durant 10 minutes.

Poudre de réglisse composée : contre la constipation, prenez une cuillère à café de poudre dans du miel, un yaourt ou de l'eau, ou dans la pulpe de pruneaux, le soir au coucher.

Semences de fenouil en poudre.....	10 g
Soufre lavé.....	10 g
<b>Racines de réglisse en poudre.....</b>	<b>15 g</b>
Folioles de séné en poudre.....	15 g

Sucre roux en poudre..... 50 g  
Mélanger d'abord le soufre et le fenouil, puis ajouter la poudre de réglisse et le séné et enfin le sucre (Codex, 1949).

Tisane contre la constipation : prenez une tasse le soir quand c'est nécessaire.

Semences de fenouil..... 10 g  
Feuilles de baguenaudier..... 10 g  
Plante de mercuriale..... 10 g  
Baies de genévrier..... 10 g  
Feuilles de pissenlit..... 10 g  
**Racines de réglisse..... 20 g**  
Racines de chicorée..... 20 g  
Plante de saponaire..... 20 g  
Feuilles de mauve..... 20 g  
Ecorces de bourdaine..... 20 g

Préparez-la en mettant une cuillère à soupe de plantes par tasse, faites bouillir pendant 3 minutes, laissez infuser 10 minutes.

Tisane contre la constipation des colitiques : prenez une tasse matin et soir si nécessaire.

Plante de pariétaire..... 10 g  
Plante de saponaire..... 10 g  
Plante de carragheen..... 20 g  
Feuilles de frêne..... 20 g  
**Racines de réglisse..... 20 g**  
Racines de chicorée..... 30 g  
Feuilles de guimauve..... 40 g

Préparez-la en mettant une cuillère à soupe de plantes par tasse, faites bouillir pendant 2 minutes, laissez infuser durant 10 minutes.

Poudre vermifuge : pour faciliter l'expulsion des vers chez les enfants ou les adultes, une poudre agréable à consommer.

Poudre de sommités d'absinthe..... 60 g  
**Poudre de racines de réglisse..... 40 g**  
Poudre de semences d'anis vert..... 10 g

Prenez-en une cuillère à café le matin à jeun dans de la pulpe de pruneaux pendant 5 jours en période de pleine lune.

Tisane hépatique : pour favoriser un bon fonctionnement du foie afin d'aseptiser et de régulariser les fonctions intestinales.

Semences de santoline.....	10 g
Feuilles de noyé.....	20 g
Feuilles de thym.....	20 g
<b>Racines de réglisse.....</b>	<b>20 g</b>
Sommités d'absinthe marine.....	30 g
Mousse de Corse.....	30 g
Ecorces de grenadier.....	30 g

Faites une décoction pendant 3 minutes, suivie d'une infusion durant 10 minutes, en mettant une cuillère à soupe de plantes par tasse.

Tisanes anti-tussive : une association de plantes adoucissantes, balsamiques et calmantes pour éliminer la toux des bronchiteux, des fumeurs, des nerveux, des asthmatiques. Prenez-en plusieurs tasses par jour en l'associant à une cuillère de miel par tasse.

Carragheen.....	10 g
Fleurs de coquelicot.....	10 g
Plantes de drosera.....	10 g
Fleurs de tussilage.....	10 g
Baies de genévrier.....	20 g
Fleurs d'hysope.....	20 g
Feuilles de lierre terrestre.....	20 g
Feuilles de myrte.....	20 g
Lichen pulmonaire.....	20 g
<b>Racines de réglisse.....</b>	<b>20 g</b>

Préparez-la en décoction pendant 2 minutes, suivie d'une infusion durant 10 minutes, en mettant une cuillère à soupe de plantes par tasse.

Tisane amaigrissante : buvez un litre par jour de cette composition.

Ecorces de bourdaine.....	20 g
Racines de fenouil.....	20 g



Racines de panicaut.....	20 g
<b>Racines de réglisse.....</b>	<b>20 g</b>
Thalle de laminaire.....	30 g
Feuilles de lierre grim pant.....	30 g
Sommités de mille-feuille.....	30 g
Feuilles d'ortie piquante.....	30 g
Plante de reine-des-prés.....	30 g
Thalle de varech.....	30 g
Feuilles de vigne rouge.....	40 g

Faites une décoction pendant 3 minutes, suivie d'une infusion durant 10 minutes, en mettant une cuillère à soupe de plantes par tasse ou quatre par litre.

**ANNEXE 3** : Diverses préparations à base de réglisse, extraite du Dorvault, 23<sup>ème</sup> édition.

❖ Pâte officinale de réglisse.

- Formule *Codex* 1965 :

Gomme arabique 400 g	Sucre blanc pour 1 kg QS
Extrait brut de réglisse 40 g	Sucre semoule QS
Extrait d'opium 0,20 g	Eau QS

Opérer comme pour la pâte à l'eucalyptus.

- Au *Codex* 1949 on utilisait la formule suivante :

Gomme arabique 500 g	Extrait d'opium 0,20 g
Sucre blanc 400 g	Eau distillée 600 g
Suc de réglisse 40 g	

Disposer sur un tamis de crin le suc de réglisse concassé ; le faire plonger dans l'eau froide le temps nécessaire pour que le liquide ait enlevé au suc toute la partie solvant. Décanter, passer la liqueur au blanchet ; ajouter la gomme et le sucre et terminer comme pour la pâte de lichen. En remplaçant le soluté de suc de réglisse par un infusé de bois de réglisse, on obtient la *pâte de réglisse blanche*.

La préparation dite *pâte substantielle pectorale de réglisse de Saint-Quentin* était une pâte de réglisse ordinaire, vendue par paquets de 100 g enveloppés dans un papier fort, doublé d'étain.

❖ Pâte de réglisse noire :

Suc de réglisse 500 g	Sucre 2 000 g
Gomme arabique 3 000 g	Eau 3 500 g

Faire dissoudre à froid le suc dans l'eau ; ajouter la gomme et le sucre ; passer de nouveau et évaporer jusqu'à consistance pilulaire ; couler alors la masse sur un marbre huilé ou dans des moules ; diviser en bandes et couper ensuite en petits segments ; faire sécher à l'étuve (*Codex* 1884).

C'est là que l'on nomme plus ordinairement *suc de réglisse gommé*, et lorsqu'on y a ajouté quelques gouttes (n°24) d'essence et de teinture d'anis, suc de réglisse anisé.

❖ Pâte officinale de réglisse au goudron et au baume de Tolu – *Pâte de réglisse composée.*

*Pâte R.G.T.*

Formule du *Codex* 1965. Même formule que la pâte de réglisse à laquelle est ajouté :

Goudron de pin purifié 0,50 g

Teinture de Tolu 10 g

Faire la solution de suc de réglisse, de gomme ou d'eau comme il est dit à l'article « Pâte off. de réglisse ». Evaporer jusqu'à consistance convenable. Laisser refroidir. Ajouter la sol. De goudron dans la teinture de baume de Tolu et l'extrait d'opium dissous dans une très petite quantité d'eau. Mélanger intimement et répartir dans les moules. Terminer l'opération à l'étuve à 40°C.

❖ Pâte dite de suc de réglisse de Blois :

Suc de réglisse pur 280 g

Aunée pulvérisée 2 g

Gomme arabique 1 000 g

Iris 2 g

Sucre 500 g

H. vol. de millefeuille. 1,5 g

On fait dissoudre la gomme, on la passe, on y ajoute le sucre et l'extrait de réglisse ; on fait réduire au B.M. en consistance convenable, on ajoute les poudres, puis l'essence, et on coule la pâte sur un marbre huilé, en lames de 5 ou 7 mm d'épaisseur. Lorsque la pâte est refroidie, on la coupe en lanières de 5 ou 7 mm de large et l'on divise ces lanières en petits morceaux cubiques que l'on fait sécher à l'étuve et que l'on conserve en lieu sec.

## GLOSSAIRE

**Anthère** : partie terminale de l'étamine, organe mâle de la fleur, qui produit et renferme le pollen.

**Blépharite** : inflammation du revêtement cutané des paupières. Les blépharites entrent souvent dans le cadre des affections dermatologiques. La blépharite peut être chronique en raison d'une hygiène insuffisante, mais elle peut aussi affecter des personnes ayant des pellicules, une sécheresse oculaire ou une peau grasse. La blépharite peut être non infectieuse ou infectieuse.

**Chloasma** : appelé également masque de grossesse ou mélasma. C'est une maladie se caractérisant par la présence d'un ensemble de taches pigmentaires, de forme irrégulière, qui siègent le plus souvent au visage, s'observant lors de certaines affections et pendant la grossesse.

**Dartre** : généralement présentée sous forme d'une plaque sèche ou d'une irritation sur la peau, la dartre dont le nom médical est la parakératose pityriasiforme, est une maladie épidermique. Les dartres ont différentes causes et évoluent de façon variée, mais la plupart finissent par s'effacer progressivement en laissant néanmoins parfois une tache blanchâtre durable.

**Décoction** : les plantes sont versées dans l'eau froide et portées à ébullition un temps plus ou moins long. Deux ou trois minutes pour les tiges, les feuilles, les fruits, cinq minutes ou plus pour les écorces et les racines.

**Dialypétale** : se dit des fleurs et des plantes dont la corolle est faite de pétales séparés.

**Gamosépale** : se dit d'un calice à sépales soudés.

**Hypertension paroxystique** : hypertension artérielle non permanente qui présente des poussées très élevées, en rapport en général avec une tumeur surrenalienne appelée phéochromocytome.

**Index thérapeutique** : rapport entre la dose curative et la dose maximale tolérée, ou toxique, d'un médicament.

**Laser-abrasion** : destruction superficielle de l'épiderme permettant de corriger les imperfections cutanées.

**Pemphigus** : maladie dermatologique rare dont on ne connaît pas la cause mais qui est considérée comme une maladie auto-immune. La cause serait une attaque des anticorps contre les protéines desmosomiales, ceci entraînerait donc une adhérence anormale des cellules entre elles et donc une acantholyse (décollement de la peau et des muqueuses).

**Pollen monoaperturé** : pollen muni d'un seul pore.

**Pollen triaperturé** : pollen muni de trois pores.

**Rhizome** : tige souterraine, généralement horizontale, de certaines plantes vivaces. Il diffère d'une racine par sa structure interne, et en ce qu'il porte des feuilles réduites à des écailles, des nœuds et des bourgeons, qui produisent des tiges aériennes et des racines adventives.

**Sainte-Hildegarde** ou Hildegarde de Bingen : née le 16 septembre 1098 près de Alzey et décédée en 1179 à Rupertsberg, était une religieuse bénédictine et une mystique allemande.

**Stolon** : tige aérienne (contrairement au rhizome). Il pousse au niveau du sol et ne porte pas de feuilles ou uniquement des feuilles réduites à des écailles. Au niveau d'un nœud, il donne naissance à une nouvelle plante et, contrairement aux tiges radicales, s'enracine à son extrémité, souvent au contact du sol. Le stolon meurt puis disparaît quand la nouvelle plantule est autonome.

**Subspontanée** : se dit d'une plante issue d'une graine qui vient d'une plante cultivée.

**Zygomorphie** : est la caractéristique d'une fleur qui présente une symétrie bilatérale. On dit alors que la fleur est *zygomorphe* ou *monosymétrique*.

## CREDITS PHOTOGRAPHIQUES

Figure 1 : Représentation de *G. glabra* extraite de Flora von Deutschland Österreich und der Schweiz. Pr. Thomé, Otto Wilhelm. Gera, Allemagne, 1885.

Figure 2 : Représentation de la réglisse extraite d'un des plus anciens manuscrits décorés de la De Materia Medica. Dioscoride, VIII<sup>ème</sup> siècle.

Figure 3 : Place de *G. glabra* dans le règne végétal selon la classification APG II de 2003.

Figure 4 : Schéma d'une préfloraison dite « papilionacée » caractéristique des Faboïdées.

Figure 5 : Schéma d'un ovule campylotrope.

Figure 6 : Photographie de *G. glabra* L.

GILFORT, Alain. Index of bota. Mis à jour le 09/08/08 [consulté le 21/11/08]. Disponible sur : <http://alain.gilfort.free.fr/botaniko/bildoj>

Figures 7 : Photographies de grappes de réglisse à deux stades de maturation.

GILFORT, Alain. Index of bota. Mis à jour le 09/08/08 [consulté le 21/11/08]. Disponible sur : <http://alain.gilfort.free.fr/botaniko/bildoj>

Figure 8 : Photographie de gousses de réglisse.

GILFORT, Alain. Index of bota. Mis à jour le 09/08/08 [consulté le 21/11/08]. Disponible sur : <http://alain.gilfort.free.fr/botaniko/bildoj>

Figure 9 : Photographie de graines de réglisse.

GILFORT, Alain. Index of bota. Mis à jour le 09/08/08 [consulté le 21/11/08]. Disponible sur : <http://alain.gilfort.free.fr/botaniko/bildoj>

Figure 10 : Photographie du système racinaire de réglisse.

GILFORT, Alain. Index of bota. Mis à jour le 09/08/08 [consulté le 21/11/08]. Disponible sur : <http://alain.gilfort.free.fr/botaniko/bildoj>

Figure 11 : Coupe de la racine de réglisse

HERAIL J. (Pharmacographie). Traité de matière médicale. Paris : Librairie J.-B. Baillière et Fils, 1927.

Figure 12 : Racine de *G. glabra* L.

ESCHRICH W. Pulver- Atlas der drogen des Deutschen Arzneibuches. Stuttgart : Gustav fischer verlag, 1966 ; 215p.

Figure 13 : Poudre de réglisse

Marie met son grain de sel. [consulté le 22/11/08]. Disponible sur : [www.mariemetsongraindesel.net](http://www.mariemetsongraindesel.net)

Figure 14 : Réglisse coupée

BOURGEOIS, Marc. Identification de plantes médicinales et toxiques. Mis à jour le 03/10/05 [consulté le 22/11/08]. Disponible sur : <http://pagesperso-orange.fr/floranet/index.htm>

Figure 15 : Plantule de réglisse

GILFORT, Alain. Index of bota. Mis à jour le 09/08/08 [consulté le 21/11/08]. Disponible sur : <http://alain.gilfort.free.fr/botaniko/bil DOJ>

Figure 16 : La glycyrrhizine

BALTINA, Lidia. Chemical modification of glycyrrhizic acid as a route to new bioactive compounds for medicine. Mis à jour en 2004 [consulté le 25/11/08]. Disponible sur : [www.uea.ac.uk/cap/carbohydrate/CCCPeople/Baltina/review.htm](http://www.uea.ac.uk/cap/carbohydrate/CCCPeople/Baltina/review.htm)

Figure 17 : L'acide glycyrrhétique

WIKIMEDIA. Glycyrrhetic acid.png. Mis à jour le 02/04/08 [consulté le 25/11/08]. Disponible sur : [http://commons.wikimedia.org/wiki/Image:Glycyrrhetic\\_acid.svg](http://commons.wikimedia.org/wiki/Image:Glycyrrhetic_acid.svg)

Figure 18 : Le liquiritoside ou liquiritine.

WIKIMEDIA. Liquiritoside-Liquiritin.png. Mis à jour le 19/08/08 [consulté le 25/11/08]. Disponible sur : <http://commons.wikimedia.org/wiki/Image:Liquiritoside-Liquiritin.png>

Figure 19 : Mécanisme d'action de l'isoliquiritoside sur une cellule musculaire lisse. Réalisation personnelle inspirée de l'ouvrage suivant : ALLAIN P. Pharmacologie, les Médicaments.-3<sup>e</sup> ed. Paris : CdM éditions, 2000 ; 500p.

Figure 20 : Activité des molécules contre le coronavirus associé au SRAS sur des cultures cellulaires VERO.

Inspirée de l'article de CINATL J. *et al.* Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SRAS-associated coronavirus. *The Lancet*, 2003, **361**, 361 : 2045-46

Figure 21 : Action des licochalcones A et C sur la chaîne respiratoire mitochondriale  
SANTIN M. Chaîne respiratoire et phosphorylation oxydative. Mis à jour le 27/04/08 [consulté le 28/11/08]. Disponible sur : [www.unicaen.fr/ufr/medecine/tutorat/faq/index.php](http://www.unicaen.fr/ufr/medecine/tutorat/faq/index.php)

Figure 22 : Action des opsonines sur les bactéries  
STOUFF P. Immunologie. Mis à jour en 2008 [consulté le 28/11/08]. Disponible sur : <http://pst.chez-alice.fr/index.html>

Figures 23 : Produits de la gamme Bioderma à base d'extrait de réglisse. [consulté le 23/01/09]. Disponible sur : [www.bioderma.com](http://www.bioderma.com)

Figures 24 : Produits de la gamme Bioderma à base d'énoxolone. [consulté le 23/01/09]. Disponible sur : [www.bioderma.com](http://www.bioderma.com)

Figure 25 : La marchande coco, dessinée par H. Vernet (Paris, 1884)

Figure 26 : Action de la 11 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase  
PAULMYER-LACROIX O. *et al.* Glucocorticoïdes, 11 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 et obésité viscérale. *Médecine sciences*, 2003, **19**, 4, p. 473-76

Figure 27 : Voies de synthèse et effets physiopathologiques de l'angiotensine II dus à la stimulation de ses récepteurs AT<sub>1</sub> et AT<sub>2</sub> ; sites d'action de la réglisse.  
FAURE S. Le système rénine-angiotensine. Mis à jour le 20/04/06 [consulté le 13/02/09]. Disponible sur [www.unilim.fr/theses/2005/sante/2005limo0100e/html/TH.1.html](http://www.unilim.fr/theses/2005/sante/2005limo0100e/html/TH.1.html)



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ✗ Agence du Médicament. Médicaments à base de plantes. Les Cahiers de l'Agence n°3. Paris : 1998.
- ✗ The Angiosperm Phylogeny Group II. An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants:APG II. *Botanical Journal of the Linnean Society*. London, 2003, **141**, 399-436
- ✗ ARASE Y. *et al.* The long term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients. *Cancer*, 1997, **79**, 1500-94
- ✗ BEZANGER-BEAUQUESNE L. *et al.* Les plantes dans la thérapeutique moderne. Paris : Maloine, 1975
- ✗ BEZANGER-BEAUQUESNE L. *et al.* Plantes médicinales des régions tempérées. Paris : Maloine, 1990, 395p.
- ✗ BLAQUIERE C. *et al.* Les arômes alimentaires : les bases de la réglementation européenne. *Industries alimentaires et agricoles*. Paris, juin 2006
- ✗ BOULLARD B. Dictionnaire: Plantes et champignons. Paris : ESTEM, 1997, 875p.
- ✗ BRADLEY PR. (Ed.) *British Herbal Compendium*, Vol. 1. Bournemouth, Dorset, England: British Herbal Medicine Association, 1992,145-48.
- ✗ BRECKMANN F. Grains de vie. Paris : Arthaud, 1997, 159p.
- ✗ BRUNETON J. Eléments de phytochimie et de pharmacognosie. Paris : Lavoisier, 1987, 585p.
- ✗ BRUNETON J. Pharmacognosie: Phytochimie - Plantes médicinales- 3<sup>ème</sup> éd. Paris : Lavoisier, 1999, 1120p.
- ✗ BUDZINSKI J.W. *et al.* An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. *Phytomedicine*, 2000, **7**, 273-82
- ✗ CAPASSO F. *et al.* Phytotherapy : a quick reference to herbal medicine. Berlin : Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2003, 424p.
- ✗ CHANDLER R.F. *Glycyrrhiza glabra*. In De Smet, P.A.G.M., *Adverse effects of herbal drugs*. Berlin: Springer-Verlag, 1997-vol.3, 67-87
- ✗ CHOPRA R.-N. Chopra's indigenous drugs of india. Calcutta : Dhur and sons private limited, 1958
- ✗ CHEN XG. *et HAN R.* Effect of glycyrrhetic acid on DNA damage and unscheduled DNA synthesis induced by benzo(α)pyrene. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 1994, **29**, 10, 725-9

- \* CINATL J. *et al.* Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SRAS-associated coronavirus. *The Lancet*, 2003 Jun 14, **361**, 9374, 2045-6
- \* CORROCHER R. *et al.* Pseudoprimary hyperaldosteronism due to liquorice intoxication. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 1983, **5**, 467-70
- \* COUPLAN F. Dictionnaire étymologique de botanique. Paris : Delachaux et Niestlé, 2000, 85-97
- \* CRANCE JM. *et al.* Interferon, ribavirin, 6-azauridine and glycyrrhizin: antiviral compounds active against pathogenic flaviviruses. *Antiviral Res*, 2003 Mar, **58**, 1, 73-9
- \* CRONQUIST A. An Integrated System of Classification of Flowering Plants. New York: Columbia University Press (retirage avec corrections de l'édition 1981), 1993, 1262p.
- \* DAS SK. *et al.* Deglycyrrhizinated liquorice in aphthous ulcers. *Journal of the Association of Physician of India*, 1989, **37**, 647
- \* DE CLERCQ E. Nouveaux médicaments antiviraux en cours de développement dans le traitement du SIDA. 33<sup>ème</sup> Journée Pharmaceutique du Nord. Lille, Octobre 1988
- \* De CLERCQ E. Current lead natural products for the chemotherapy of human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Med Res Rev.*, 2000, **20**, 5, 323-49
- \* DE LORRIS G. Le roman de la rose. Tome I. Paris : Didot l'ainé, 1814
- \* DE SMET P. *Adverse effects of herbal drugs*. New York : Springer-Verlag, 1993-vol. 2, p. 46
- \* DE-WIT H. Les plantes du monde. Paris : Hachette, 1963-tome I, 335p.
- \* DEBELMAS A.-M. et DELAVEAU P. Guide des plantes dangereuses. 2<sup>ème</sup> éd. Paris : Maloine, 1983, 200p.
- \* DELAVEAU P. Histoire et renouveau des plantes médicinales. Paris : Albin Michel, 1982, 352p.
- \* DELAVEAU P. Expliquez-moi les plantes - Voyage en botanique. Paris : Pharmathèmes édition communication santé, 2003, 505p.
- \* DELBARRE F. Effets physiologiques et propriétés thérapeutiques de l'acide glycyrrhétinique. *Concours Médical*, 1956, **78**, 4443-49
- \* DEMIZU S. *et al.* Antioxydant and antimicrobial constituents of licorice: Isolation and structure elucidation of a new benzofuran derivative. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1988, **36**, 3474-79
- \* DORVAULT, L'officine-23<sup>ème</sup> éd. Paris : Vigot, 1995, 1486-8
- \* DUKE J. Handbook of medicinal spices. Florida: CRC Press, 2003, 348p.

- ✗ DUPONT F. et GUIGNARD J.-L. Botanique : Systématique moléculaire. 14<sup>ème</sup> éd. Issy-les-Moulineaux : Masson, 2007, 285p.
- ✗ DURAFFOURD C. et LAPRAZ JC. Traité de phytothérapie clinique : endobiogénie médecine. Paris : Masson, 2002, 827p.
- ✗ EPSTEIN MT. *et al.* Effect of eating liquorice on the renin-angiotensin aldosterone axis in normal subjects. *Br Med J.*, 1977, **1**, 488-90.
- ✗ FARESE RV. *et al.* Licorice-induced hypermineralocorticoidism. *N Engl J Med*, 1991,**325**, 17, 1223-7
- ✗ FERRARI J.-P. Dictionnaire étymologique de la flore française. Paris : Lechevalier, 1984
- ✗ FINTELMANN V. Manuel pratique de phytothérapie. Paris : Vigot, 2004, 438p.
- ✗ FIORE C. *et al.* Antiviral effects of Glycyrrhiza species. *Phytotherapy Research: PTR*, 2008, **22**, 2, 141-8
- ✗ FUJITA H. *et al.* Antiinflammatory effect of glycyrrhizinic acid. Effects of glycyrrhizinic acid against carrageenin-induced edema, UV-erythema and skin reaction sensitised with DCNB. *Pharmacometrics*, 1980, **19**, 481-4
- ✗ GARNIER G. *et al.* Ressources médicinales de la flore française. Paris : Vigot Frères, 1961-tome II
- ✗ GARRETT H. et GRISHAM C., Biochimie, 2<sup>ème</sup> éd., Paris : De Boeck Université, 2000, 1254p.
- ✗ GIRRE L. Connaître et reconnaître les plantes médicinales. Rennes : Ouest France, 1980
- ✗ GIRRE L. Nouveau guide des vieux remèdes. Rennes : Ouest France, 1985
- ✗ GIRRE L. La santé par les plantes. Rennes : Ouest France, 1992, 221p.
- ✗ GIRRE L. Les plantes et les médicaments. Paris : Delachaux et Niestlé, 2001, 253p.
- ✗ GLASBY J. Dictionary of plants: Containing secondary metabolites. London: Burgess science press, 1991, 488p.
- ✗ GUIGNARD JL. Botanique: systématique moléculaire. 12<sup>ème</sup> éd. Paris : Masson, 2001, 290p.
- ✗ GUO N. Protective effect of glycyrrhizine in mice with systemic *Candida albicans* infection and its mechanism. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 1991, **13**, 5, 380-3
- ✗ GUPTA VK., Antimicrobial potential of *Glycyrrhiza glabra* roots. *Journal of Ethnopharmacology*, 2008, **116**, 2, 377-80
- ✗ GUSLANDI M. Ulcer-healing drugs and endogenous prostaglandins. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1985, **23**, 398-402

- ✗ HARADA S. The broad anti-viral agent glycyrrhizin directly modulates the fluidity of plasma membrane and HIV-1 envelope. *The biochemical journal*, 2005, **392**, 191-9
- ✗ HARAGUCHI H. *et al.* Mode of antibacterial action of retrochalcones from *Glycyrrhiza inflata*. *Phytochemistry*, 1998, **48**, 1, 125-9
- ✗ HARAGUCHI H. *et al.* Protection of mitochondrial functions against oxydative stresses by isoflavans from *Glycyrrhiza glabra*. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2000, **52**, 219-23
- ✗ HATANO T. *et al.* Phenolic constituents of licorice. II. Structures of licopyranocoumarin, licoarylcoumarin and glisoflavone, and inhibitory effects of licorice phenolics on xanthine oxidase. *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, 1989, **37**, 3005-9
- ✗ HATANO T. *et al.* Phenolic constituents of licorice. III. Structures of glicoricone andlicofuranone, and inhibitory effects of licorice constituents on monoamine oxydase. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 1991, **39**, 1238-43
- ✗ HATTORI T. *et al.* Preliminary evidence for inhibitory effect of glycyrrhizin on HIV replication in patients with AIDS. *Antiviral Research*, 1989, **11**, 255-62
- ✗ HAWTHORNE S. et GALLAGHER S. Effects of glycyrrhetic acid and liquorice extract on cell proliferation and prostate-specific antigen secretion in LNCaP prostate cancer cells. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2008, **60**, 5, 661-6
- ✗ HENRY M. *et al.* *Glycyrrhiza glabra* L. (licorice): cell culture, regeneration and the production of glycyrrhizin. *Biotechnology in agriculture and forestry*, 1991-vol. 15, 270-82
- ✗ HIDAKA I. *et al.* Stronger Neo-Minophagen C, a glycyrrhizin-containing preparation, protects liver against carbon tetrachloride-induced oxidative stress in transgenic mice expressing the hepatitis C virus polyprotein. *Liver International : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 2007, **27**, 6, 845-53
- ✗ HORNOK L. *Cultivation and processing of medicinal plants*. Budapest: Akadémiai Kiado, 1992
- ✗ HOSTETTMANN K. et LEA P.-J. *Biologically active natural products*. Oxford : University press. 1987, 283p.
- ✗ HWANG JK. *et al.* Anticariogenic activity of some tropical medicinal plants against *Streptococcus mutans*. *Fitoterapia*, 2004, **75**, 6, 596-8
- ✗ IKEDA T. *et al.* Anti-herpes virus type 1 activity of oleanane-type triterpenoids. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2005, **28**, 9, 1779-81
- ✗ ISHIDA S. Binding of glycyrrhetic acid to rat serum albumin, human serum, and human serum albumin. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1988, **36**, 440-3

- ✗ ISHIDA S. *et al.* Pharmacokinetics of glycyrrhétic acid, a major metabolite of glycyrrhizin, in rats. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1989, **37**, 2509-13
- ✗ JACKSON B. et SNOWDON D. Powdered vegetable drugs. London: Pitman press, 1968, 198p.
- ✗ JI XL. *et al.* Effect of bismuth glycyrrhizate on experimental gastric ulcers and its mechanisms. *China journal of chinese materia medica*, 2007, 32, 14, 1429-32
- ✗ JOUGLARD J. Intoxications d'origine végétale. *Encycl Med-Chir*, Paris : 1977, 2-1977, 16065 A-10 et A-20
- ✗ KAWAKAMI J. *et al.* Kinetic analysis of glycyrrhetic acid, an active metabolite of glycyrrhizin, in rats : role of enterohepatic circulation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1993, **82**, 3, 301-5
- ✗ KISO Y. *et al.* Mechanism of antihepatotoxic activity of glycyrrizin. I. Effect of free radical generation and lipid peroxidation. *Planta Medica*, 1984, **50**, 298-302
- ✗ KOOLMAN J., Atlas de poche de biochimie-2<sup>ème</sup> éd., Paris : Flammarion, 1999, 462p.
- ✗ KRAUSSE R. *et al.* *In vitro* anti-Helicobacter pylori activity of Extractum liquiritiae, glycyrrhizin and its metabolites. *The journal of antimicrobial chemotherapy*, 2004, **54**, 1:243-6
- ✗ KUSUM M. *et al.* Preliminary efficacy and safety of oral suspension SH, combination of five chinese medicinal herbs, in people living with HIV/AIDS ; the phase I/II study. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 2004, **87**, 9, 1065-70
- ✗ LIN JC. Mechanism of action of glycyrrhizic acid in inhibition of Epstein-Barr virus replication in vitro. *Antiviral Res.*, 2003 Jun, **59**, 1, 41-7
- ✗ LIN J.-C. *et al.* Inhibitory effects of some derivatives of glycyrrhizic acid against Epstein-Barr virus infection: structure-activity relationships. *Antiviral Res.*, 2008, **79**, 1, 6-11
- ✗ LIU B. *et al.* Isoliquiritigenin, a flavonoid from licorice, relaxes guinea-pig tracheal smooth muscle in vitro and in vivo: role of cGMP/PKG pathway. *European J of pharmacology*, 2008, **587**, 1-3, 257-66
- ✗ LUTOMSKI J. *et al.* Liquorice, *Glycyrrhiza glabra* L. Biological properties. *Herba Polonica*, 1991, **37**, 3-4, 163-77
- ✗ MACKENZIE M.A. The influence of glycyrrhetic acid on plasma cortisol and cortisone in healthy young volunteers. *J of clinical endocrinology and metabolism*, 1990, **70**, 1637-42
- ✗ MARIEB E. Anatomie et physiologie humaines. Paris : De Boeck Université, 1999, 1194p.

- ✗ MARTIN MD. *et al.* A controlled trial of a dissolving oral patch concerning glycyrrhiza (licorice) herbal extract for the treatment of aphthous ulcers. *General Dentistry*, 2008, **56**, 2, 206-10
- ✗ MENDES-SILVA W. *et al.* Antithrombotic effect of Glycyrrhizin, a plant-derived thrombin inhibitor. *Thrombs Res.*, 2003, **112**, 1-2, 93-8
- ✗ MENEGAZZI M. *et al.* Glycyrrhizin attenuates the development of carrageenan-induced lung injury in mice. *Pharmacological Res.: the official J of the italian pharmacological society*, 2008, **58**, 1, 22-31
- ✗ MEYER S. *et al.* Botanique, biologie et physiologie végétales. Paris : Maloine, 2004, 461p.
- ✗ MITSCHER LA. *et al.* Antimicrobial agents from higher plants. Antimicrobial isoflavonoids and related substances from *Glycyrrhiza glabra* L. var. *typica*. *J Nat Prod*, 1980, **43**, 259-69
- ✗ MONDER C *et al.* Licorice inhibits corticosteroid 11b-Dehydrogenase of rat kidney and liver: *in vitro* and *in vivo* studies. *Endocrinology*, 1989, **125**, 1046-53
- ✗ MORTON JF. Major Medicinal Plants. Botany, Culture, Uses. Springfield, Illinois: 1977
- ✗ MOTSEI ML. Screening of traditionally used South African plants for antifungal activity against *Candida albicans*. *J of Ethnopharmacology*, 2003, **86**, 2-3, 235-41
- ✗ OKADA K. *et al.* Identification of antimicrobial and antioxidant constituents from licorice of Russian and Xinjiang origin. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1989, **37**, 2528-30
- ✗ PAN MH. *et al.* Induction of apoptosis by hydroxydibenzoylmethane through coordinative modulation of cyclin D3, Bcl-X(L), and Bax, release of cytochrome c, and sequential activation of caspases in human colorectal carcinoma cells. *J of Agricultural and Food Chemistry*, 2003, **51**, 14, 3977-84
- ✗ PANHAM M.J. Immunomodulatory agents from plants. Berlin : Birkhäuser, 1999, 365p.
- ✗ PERROT E. Matières premières usuelles du règne végétal. Paris : Masson, 1944- tome II
- ✗ PERROT E. et PARIS R. Les plantes médicinales. Paris : Presses universitaires de France, 1971- tome II, 245p.
- ✗ Pharmacopée européenne. 6.0 tome 2. Nördlingen (Allemagne): Druckerei C.H. Beck, 2008 ISBN 978-92-871-6053-9
- ✗ Pharmacopée française-X<sup>ème</sup> édition, 1986
- ✗ PIERRE M. Les plantes de l'herboriste. Paris : Robert Jouze, 1982

- ✗ PIERRE M. et LYS M. *Secrets des plantes pour se soigner naturellement*. Chamalières : Artémis, 2000, 463p.
- ✗ PIETTE AM. *et al.* Hypokaliémie majeure avec rhabdomyolase secondaire à l'ingestion de pastis non alcoolisé. *Ann Med Interne*, Paris : 1984, **135**, 296-8
- ✗ PINKAS M. *et al.* *Plantes médicinales chinoises*. Paris : Maloine, 1996, 194p.
- ✗ PIZZORNO JE. et MURRAY AT. *Glycyrrhiza glabra*. A Textbook of Natural Medicine. Seattle: John Bastyr College Publications, 1985
- ✗ POLETTI A. *Fleurs et plantes médicinales*. Suisse : Delachaux et Niestlé, 1982, 207p.
- ✗ POMPEI R. *et al.* Glycyrrhizic acid inhibits virus growth and inactivates virus particles. *Nature*, 1979, **281**, 5733, 689-90
- ✗ POMPEI R. *et al.* Antiviral activity of glycyrrhizic acid. *Experientia*, 1980, **36**, 304
- ✗ RAHMAN A. *Studies in natural products chemistry. Structure and chemistry (part D)*. Elsevier, 1995-vol. 17, 680p.
- ✗ ROI J. *Encyclopédie biologique: traité des plantes médicinales chinoises*. Paris : Lechevalier, 1955, 484p.
- ✗ ROSS I. *Medicinal plants of the world*. Totowa: Humana Press, 2001-vol. 2, 487p.
- ✗ RUSZYMAH B. *et al.* Effects of glycyrrhizic acid on right atrial pressure and pulmonary vasculature in rats. *Clinical and Experimental Hypertension*, 1995, **17**: 575-9
- ✗ SAKAMOTO K. Inhibitory effect of glycyrrhetic acid on testosterone production in rat gonads. *Endocrinologia Japonica*, 1988, **35**, 333-42
- ✗ SAXENA RC. *et al.* A clinical trial of *Glycyrrhiza glabra* in pemphigus. *J of the Indian Medical Profession*, 1965 (Décembre), 5575-6
- ✗ SCHAUENBERG P. et PARIS F. *Guide des plantes médicinales*. Paris : Delachaux et Niestlé, 2005, 396p.
- ✗ SHAH R.R. et DALAL K.C. *In vitro* multiplication of *Glycyrrhiza*. India: Curr Sci, 1980, **49**, 69-71
- ✗ SHIMIZU N. *et al.* Characterization of a polysaccharide having activity on the reticuloendothelial system from the stolon of *Glycyrrhiza glabra* var. *glandulifera*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1991, **39**, 2082-6
- ✗ SOUMYANATH A. *Traditional Medicines for Modern Times. Antidiabetic Plants*. New York: CRC Press, 2006, 314p.
- ✗ SPICHIGER R.-E. *Botanique systématique des plantes à fleurs*. Lausanne : Presses polytechniques et universitaires romandes, 2002, 413p.

- ✗ STEWART PM. *et al.* Mineralocorticoid activity of licorice: 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency comes on age. *Lancet*, October: 1987, 821-4
- ✗ TAKEDA S. Bioavailability study of glycyrrhetic acid after oral administration of glycyrrhizin in rats; relevance to the intestinal bacterial hydrolysis. *J of Pharmacy and Pharmacology*, 1996, **48**, 902-5
- ✗ TAMAYA MD. *et al.* Possible mechanism of steroid action of the plant herb extracts glycyrrhizin, glycyrrhetic acid, and paeoniflorin: inhibition by plant herb extracts of steroid protein binding in the rabbit. *Am J Obstet Gynecol*, 1986, **155**, 1134-9
- ✗ TANAKA S. *et al.* Isolation of monoamine oxydase inhibitors from *Glycyrrhiza uralensis* roots and the structure-activity relation-ship. *Planta Medica*, 1987, **53**, 5-8
- ✗ TANG W. et EISENBRAND G. Chinese drugs of plant origin. Berlin: Springer-Verlag, 1992, 1056p.
- ✗ TEELUCKSINGH S. *et al.* Potentiation of hydrocortisone activity in skin by glycyrrhetic acid. *Lancet*, 1990, **335** (May 5), 1060-3
- ✗ TERASAWA K. *et al.* Disposition of glycyrrhetic acid and its glycosides in healthy subjects and patients with pseudoaldosteronism. *J Pharmacobio-Dyn.*, 1986, **9**, 95-100
- ✗ TEWARI SN et TREMBALOWICZ FC. Some experience with deglycyrrhized liquorice in the treatment of gastric and duodenal ulcers with special reference to its spasmolytic effect. *Gut*, 1968, **9**, 48-51
- ✗ THIMMULAPPA RK. *et al.* Dibenzoylemethane activates Nrf2-dependent detoxification pathway and inhibits benzo(a)pyrene induced DNA adducts in lungs. *Med Chemistry*, 2008, **4**, 5, 473-81
- ✗ TSUKIYAMA R. *et al.* Antibacterial activity of licochalcone A against spore-forming bacteria. *Antimicrob Agents and Chemother.*, 2002, **46**, 5, 1226-30
- ✗ UTSUNOMIYA T. *et al.* Glycyrrhizin, an active component of licorice roots, reduces morbidity and mortality of mice infected with lethal doses of *influenza* virus. *Antimicrob agents and chemother.*, 1997 Mar, **41**, 3, 551-6
- ✗ VALNET J. Phytothérapie : traitement des maladies par les plantes. Paris : Maloine, 1983
- ✗ VAN GELDEREN *et al.* Glycyrrhizic acid : The assessment of a no effect level. *Human and experimental toxicology*, 2000, **19**, 434-9
- ✗ VAYA J. *et al.* Antioxydant constituents from licorice roots : Isolation, structure elucidation and antioxydative capacity toward LDL during its oxydation. *Free Radical Biology and Medicin*, 1997, **23**, 302-13
- ✗ VIDAL 2008 – Version 3/3 [CDROM]. 1 cd rom



- ✗ WAGNER H. *et al.* Economic and Medicinal Plant Research. London : Academic Press, 1985-vol. 1, 295p.
- ✗ WAGNER H. *et al.* Economic and medicinal plant research. London: Academic press limited, 1988-vol. 2, 201p.
- ✗ WANG Z. Gastrointestinal absorption characteristics of glycyrrhizin from *Glycyrrhiza* extract. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 1995, **18**, 1238-41
- ✗ WANG JY. Inhibitory effect of glycyrrhizin on NF-kappaB binding activity in CCl<sub>4</sub>- plus ethanol-induced liver cirrhosis in rats. *Liver*, 1998, **18**, 3, 180-5
- ✗ WATT J.-M. et BREYER-BRANDWIJK M.-G. Medicinal and poisonous plants of southern and bastern africa-2<sup>ème</sup> éd. London: Uvingstone, 1962
- ✗ WICHTL M. et ANTON R. Plantes thérapeutiques-2<sup>ème</sup> éd. Paris : Tec et doc, 2003, 692p.
- ✗ YAMAMURA Y. *et al.* Administration-route dependency of absorption of glycyrrhizin in rats: intraperitoneal administration dramatically enhanced bioavailability. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 1995, **18**, 2, 337-41
- ✗ YAMASAKI S. *et al.* Isoliquiritigenin supresses pulmonary metastasis of mouse renal cell carcinoma. *Cancer Lett.*, 2002 Sep 8, **183**, 1, 23-30
- ✗ YOKOZAWA T. *et al.* Protective effects of Glycyrrhizae radix extract and its compounds in a renal hypoxia (ischemia)-reoxygenation (reperfusion) model. *Phytomedicine*, 1999/2000, **6**, 439-45
- ✗ YOKOZAWA T. *et al.* Glycyrrhizae Radix attenuates peroxynitrite-induced renal oxydative damage through inhibition of protein nitration. *Free Radical Res.*, 2005, **39**, 2, 203-11
- ✗ ZAHALKA J.-P. Les plantes en pharmacie: propriétés et utilisations. Paris : Editions du Dauphin, 2005, 239p.
- ✗ ZHANG YH. *et al.* Dissociated control by glycyrrhizin of proliferation and IL-2 production of murine thymocytes. *Cellular Immunology*, 1995, **162**, 97-104

## WEBOGRAPHIE

- A. FOISSOTTE J. Herboriste, Phytothérapie, Plantes. [consulté le 10/07/08]. Disponible sur : [www.faulquemont.com/herboriste.html](http://www.faulquemont.com/herboriste.html)
- B. VOGEL A. Encyclopédie des plantes d'A. Vogel. [consulté le 22/07/08]. Disponible sur : [www.avogel.ca/fr/encyclopedie-plantes/index.php](http://www.avogel.ca/fr/encyclopedie-plantes/index.php)
- C. BOZZI R. *et al.* Method for processing liquorice extracts. Date de publication du brevet: 03/01/97. World intellectual property organization. [consulté le 25/11/08]. Disponible sur: [www.wipo.int/portal/index.html.en](http://www.wipo.int/portal/index.html.en)
- D. AFSSAPS. Prise en charge thérapeutique de l'éradication de *Helicobacter pylori* chez l'adulte et l'enfant. Mis à jour en juillet 2005 [consulté le 15/09/08]. Disponible sur : <http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/10/mp150905.pdf>
- E. NGUYEN Véronique. Un potentiel dans l'infection latente à virus herpès : la réglisse contre le VHH8, associé au Kaposi. Publié le 04/03/2005 [consulté 23/09/08]. Disponible sur : [www.actions-traitements.org/](http://www.actions-traitements.org/)
- F. Réseau canadien d'info-traitements sida (CATIE). Un guide pratique des plantes médicinales pour les personnes vivant avec le VIH : plantes médicinales employées par les personnes vivant avec le VIH. Mis à jour en 2004 [consulté le 01/10/08]. Disponible sur : [http://www.catie.ca/herb\\_f.nsf/](http://www.catie.ca/herb_f.nsf/)
- G. Institut Pasteur. Le SRAS. Publié en mars 2005 [consulté le 08/10/08]. Disponible sur : [www.pasteur.fr/ip/index.jsp](http://www.pasteur.fr/ip/index.jsp)
- H. GARABEDIAN Jérôme. Les plantes et leurs remèdes. Mis à jour le 12/09/2003 [consulté le 23/11/2008]. Disponible sur : <http://plantarium.chez-alice.fr/0074.htm>
- I. MATEMIUS. La réglisse. Mis à jour le 24/02/09 [consulté le 24/02/09]. Disponible sur : <http://matemius.free.fr/index.php/accueil>
- J. BIODERMA. [consulté le 27/12/08]. Disponible : [www.bioderma.com](http://www.bioderma.com)
- K. KLORANE, le pouvoir des plantes. [consulté 11/01/09]. Disponible sur : [www.klorane.com](http://www.klorane.com)
- L. LIERAC. [consulté le 03/02/09]. Disponible sur : [www.lierac.fr](http://www.lierac.fr)
- M. Laboratoires dermatologiques EUCERIN. [consulté le 03/02/09]. Disponible sur : [www.eucerin.fr](http://www.eucerin.fr)

N. ANTESITE, la meilleure façon de boire de l'eau. [consulté le 08/02/09]. Disponible sur : [www.antesite.com](http://www.antesite.com)

O : Encyclopédie française. [consulté le 22/03/09]. Disponible sur : [www.encyclopediefrancaise.com](http://www.encyclopediefrancaise.com)

P : FRECON Guy. Les bonbons Haribo. [consulté le 09/02/09]. Disponible sur : <http://perso.univ-lyon2.fr/~frecon/MO3C/Haribo.rtf>

Q : CADBURY France. Cachou Lajaunie. [consulté le 10/02/09]. Disponible sur : [www.cadburyfrance.com/download/cachou.pdf](http://www.cadburyfrance.com/download/cachou.pdf)

# DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 9 avril 2009

## DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par Delphine CAËL

Sujet : CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA REGLISSE  
(GLYCYRRHIZA GLABRA L.) : SES UTILISATIONS  
THERAPEUTIQUES ET ALIMENTAIRES

Jury : Pr. Max Henry, François Mortier et Jacques Fleurentin

Président : Pr. Max Henry

Juges : François Mortier et M. Jacques Fleurentin

Vu,

Nancy, le 23 Février 2009

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse

M. Henry

M. Henry

Vu et approuvé,

Nancy, le

02 MARS 2009

Doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Chantal FINANCE

Vu,

Nancy, le 5 mars 2009

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Jean-Pierre FINANCE

N° d'enregistrement : 3221



N° d'identification : 3221

**TITRE**

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA REGLISSE (*GLYCYRRHIZA GLABRA* L.) : SES UTILISATIONS THERAPEUTIQUES ET ALIMENTAIRES**

Thèse soutenue le 9 avril 2009

Par Delphine CAËL

**RESUME :**

La réglisse, *Glycyrrhiza glabra* L., est une plante herbacée de la famille des Fabacées. Sa racine est utilisée, depuis l'Antiquité, afin de calmer la toux, la soif, les maux de gorge, les maux d'estomac...

A l'heure actuelle, on attribue à cette drogue des propriétés expectorantes, anti-ulcéreuses, anti-inflammatoires, anti-virales, anti-bactériennes, anti-fongiques, immunostimulantes.

Les principes actifs à l'origine de ces activités sont les saponosides (la glycyrrhizine, l'enoxolone) et les flavonoïdes.

On retrouve la glycyrrhizine, l'enoxolone et l'extrait de réglisse dans de nombreuses spécialités pharmaceutiques (Arthrodont, Sédorroïde); en dermopharmacie; en phytothérapie; en homéopathie.

La réglisse est très utilisée également en confiserie (Zan, bonbons Haribo) et dans certaines boissons rafraîchissantes (Pastis avec ou sans alcool, Antésite).

A fortes doses, la réglisse est à l'origine d'un syndrome cortisone-like : apparition d'oedèmes, hypokaliémie, hypertension artérielle.

**MOTS CLES** : réglisse, *Glycyrrhiza glabra* L., racine, Faboïdée, glycyrrhizine, enoxolone, antitussif, gastro-protecteur, anti-inflammatoire, hypertension artérielle

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Professeur Max HENRY	Laboratoire de Botanique et de Mycologie végétale	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales  
3 – Médicament  
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement  
4 – Alimentation – Nutrition  
6 – Pratique professionnelle