

THESE
pour le

DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Emmanuel MORIN

Né le 17 juin 1979

Présentée et soutenue publiquement le 27 octobre 2008

***Aloe vera (L.)* Burm.f . : Aspects
pharmacologiques et cliniques**

Jury

Président :

M^r Yves-François POUCHUS, Professeur de Botanique et de Cryptogamie

Directeur de thèse :

M^r Olivier GROVEL, Maître de Conférences de Pharmacognosie

Membre du jury :

M^r Thomas GAMBART, Docteur en Pharmacie

SOMMAIRE

Introduction.....- 11 -

PARTIE I : L'aloès à travers les siècles...

1) LES PREMIERES TRACES DE L'ALOES.....- 15 -

1.1) La civilisation sumérienne- 15 -

1.2) La civilisation chinoise- 15 -

1.3) Les Egyptiens- 16 -

1.4) La civilisation mésopotamienne- 16 -

1.5) Le monde hindou.....- 17 -

1.6) Les Assyro-babyloniens.....- 17 -

1.7) Le monde arabe- 17 -

1.8) Les traditions africaines et amérindiennes- 18 -

1.8.1) Les tribus africaines- 18 -

1.8.2) Les tribus d'Amérique du Sud.....- 18 -

2) LE MONDE GRECO-ROMAIN- 19 -

2.1) L'aloès à travers les Ecrits Saints.....- 19 -

2.2) La Grèce- 19 -

2.2.1) Ile de Socotra.....- 20 -

2.2.2) Dioscoride- 20 -

2-3) Le monde romain- 20 -

2.3.1) Pline l'Ancien.....- 20 -

2.3.2) Aulus Cornelius Celse- 20 -

2.3.3) Galien- 21 -

3) L'ALOES AU MOYEN AGE.....- 22 -

3.1) En Europe- 22 -

3.2) L'école de Médecine de Salerne- 22 -

3.2.1) L'Alphita- 22 -

3.2.2) Regimen sanitatis salernitatum.....- 23 -

3.2.3) De medicinis simplicibus- 23 -

4) LA RENAISSANCE- 24 -

4.1) L'aloès et les grandes épidémies.....- 24 -

4.1.1) La Peste.....- 24 -

4.1.2) Michel de Notre-Dame- 24 -

4.1.3) Jean De Queyrats.....- 25 -

4.2) Les Grandes Conquêtes	- 25 -
4.3) La Théorie des Signatures	- 25 -
5) DU XVI^{ème} A NOS JOURS	- 26 -
5.1) Du XVI ^{ème} au XIX ^{ème}	- 26 -
5.2) La science moderne au service de l'aloès.....	- 27 -
5.3) L'époque contemporaine	- 28 -
5.3.1) La révolution Bill Coats	- 28 -
5.3.2) Les expériences modernes.....	- 28 -

PARTIE II: Etude botanique

1) CLASSIFICATION	- 29 -
1.1) Introduction	- 30 -
1.2) Classifications évolutives.....	- 30 -
1.3) Classification phylogénétique	- 31 -
2) ASPECTS DES ALOES	- 35 -
2.1) Caractéristiques des monocotylédones.....	- 35 -
2.2) Caractéristiques des Asparagales	- 35 -
2.3) Caractéristiques des Asphodélacées.....	- 36 -
2.4) Caractéristiques des aloès.....	- 37 -
2.4.1) Caractéristiques générales du genre Aloe	- 37 -
2.4.2) Chimiotaxonomie des aloès	- 37 -
2.4.3) Distribution géographique	- 38 -
2.4.4) Les principaux aloès	- 38 -
2.4.4.1) L'Aloès des Barbades	- 38 -
2.4.4.2) Aloès du Cap ou <i>Aloe ferox</i> Miller	- 40 -
2.4.4.3) <i>Aloe arborescens</i> Miller.....	- 41 -
2.4.4.4) <i>Aloe africana</i> Miller.....	- 42 -
2.4.4.5) <i>Aloe saponaria</i> Ait.	- 43 -
2.4.4.6) <i>Aloe succotrina</i> Lam.....	- 43 -
3) LES PARTIES UTILISEES	- 44 -
3.1) La feuille d'aloès.....	- 44 -
3.1.1) Aspect général.....	- 44 -
3.1.2) Coupe histologique.....	- 45 -
3.1.2.1) Cuticule épaisse	- 45 -
3.1.2.2) Parenchyme chlorophyllien	- 45 -
3.1.2.3) Parenchyme aquifère	- 46 -
3.1.2.4) Région péricyclique	- 46 -
3.2) Extraction et préparation des produits à base d'aloès	- 47 -
3.2.1) La drogue ou suc	- 47 -
3.2.1.1) Méthodes utilisées.....	- 47 -
3.2.1.2) Aspects des extraits obtenus suivant les espèces.....	- 48 -

3.2.1.2.1) A partir de l' <i>Aloe ferox</i>	- 58 -
3.2.1.2.2) A partir de l' <i>Aloe vera</i>	- 58 -
3.2.2) Pulpe ou gel.....	- 49 -
3.2.2.1) Origine de son utilisation commerciale	- 49 -
3.2.2.2) Description succincte de la méthode de stabilisation	- 49 -
3.2.2.3) Caractères organoleptiques du gel	- 49 -
3.3) Contrôles de qualité des plantes.....	- 50 -
3.3.1) Bactériologie.....	- 50 -
3.3.1.1) Pour une décoction du suc.....	- 50 -
3.3.1.2) Préparation pour un usage interne à partir du suc.....	- 50 -
3.3.1.3) Pour un usage externe du gel	- 50 -
3.3.2) Matière organique étrangère	- 51 -
3.3.3) Teneur en eau.....	- 51 -
3.3.4) Teneur en pesticides.....	- 51 -
3.3.5) Les métaux lourds	- 51 -
3.3.6) Les résidus radioactifs.....	- 51 -
3.3.7) Autres tests.....	- 51 -
3.4) Fraîcheur du gel.....	- 52 -
3.4.1) Métabolisme de l'acide crassulacéen.....	- 52 -
3.4.2) Influence des valeurs d'acides organiques dans le gel.....	- 53 -
3.4.2.1) Influence sur le pH	- 54 -
3.4.2.2) Influence sur la conductivité	- 54 -

PARTIE III: Composition chimique

1) COMPOSITION DU GEL	- 56 -
1.1) Caractéristiques générales	- 56 -
1.2) La fraction glucidique.....	- 57 -
1.2.1) Les monosaccharides.....	- 57 -
1.2.2) Les polysaccharides	- 57 -
1.2.2.1) Les différents polysaccharides du gel	- 58 -
1.2.2.1.1) Acémannane.....	- 58 -
1.2.2.1.2) Aloéride	- 58 -
1.2.2.1.3) Cellulose	- 58 -
1.2.2.1.4) Polysaccharides pectiques	- 59 -
1.2.2.1.5) Polysaccharides de la cuticule.....	- 59 -
1.2.2.1.6) Véracylglycane.....	- 59 -
1.2.2.2) Analyse de la composition monosaccharidique	- 60 -
1.2.2.2.1) Acémannane.....	- 61 -
1.2.2.2.2) Aloéride	- 62 -
1.2.2.3) Analyse des liaisons.....	- 63 -
1.2.2.3.1) Acémannane.....	- 63 -
1.2.2.3.2) Aloéride	- 63 -
1.3) La fraction protéique.....	- 64 -
1.3.1) Distribution dans la feuille	- 64 -
1.3.2) Les acides aminés.....	- 64 -
1.3.3) Les glycoprotéines.....	- 65 -
1.3.3.1) Alprogène	- 65 -
1.3.3.2) Les aloctines A et B	- 65 -
1.3.3.3) Vérectine	- 65 -
1.3.3.4) Autre glycoprotéine	- 65 -

1.4) La fraction lipidique.....	- 66 -
1.4.1) Les stérols.....	- 66 -
1.4.2) Triterpène.....	- 67 -
1.4.3) Les triglycérides.....	- 67 -
1.4.4) Les phospholipides.....	- 67 -
1.5) Les minéraux.....	- 68 -
1.6) Les vitamines.....	- 70 -
1.6.1) Vitamines liposolubles.....	- 70 -
1.6.2) Vitamines hydrosolubles.....	- 70 -
1.7) Les enzymes.....	- 71 -
1.8) Divers autres constituants.....	- 72 -
1.8.1) La lignine.....	- 72 -
1.8.2) Divers acides.....	- 72 -
1.8.2.1) Acide salicylique.....	- 72 -
1.8.2.2) Acides organiques.....	- 72 -
1.8.2.3) Impuretés.....	- 72 -
1.8.3) Anthraquinones.....	- 73 -
1.8.4) Saponines.....	- 73 -
1.8.5) Esters de phtalate.....	- 73 -
1.8.6) Hormones de croissance.....	- 73 -
2) COMPOSITION DE LA DROGUE D'ALOE.....	- 74 -
2.1) Composition chimique globale.....	- 74 -
2.2) Synthèse des métabolites secondaires.....	- 74 -
2.3) Hétérosides hydroxyanthracéniques.....	- 75 -
2.3.1) Caractéristiques générales.....	- 75 -
2.3.1.1) Divers stades d'oxydation.....	- 75 -
2.3.1.2) Structure chimique des hétérosides anthracéniques.....	- 76 -
2.3.1.3) Les génines.....	- 76 -
2.3.1.3.1) Aloe-émodol ou aloe-émodine.....	- 77 -
2.3.1.3.2) Chrysophanol.....	- 77 -
2.3.1.3.3) Acide aloétique.....	- 77 -
2.3.1.4) Sucres simples des hétérosides.....	- 78 -
2.3.1.5) Propriétés physico-chimiques.....	- 78 -
2.3.2) Aloïne ou barbaloiné.....	- 79 -
2.3.3) Les isobarbaloinés.....	- 80 -
2.3.4) Biosides.....	- 81 -
2.3.4.1) Les aloïnosides.....	- 81 -
2.3.4.2) Les 5-hydroxyaloïnes.....	- 81 -
2.3.4.3) Chrysophanol-8-glucoside.....	- 81 -
2.4) Les chromones.....	- 82 -
2.5) Variations des concentrations.....	- 84 -
2.5.1) Facteurs influençant les concentrations.....	- 84 -
2.5.2) Variations au sein d'une même feuille.....	- 85 -
2.5.3) Rôle de défense contre les herbivores.....	- 85 -

PARTIE IV: Pharmacologie

1) PROPRIETES LAXATIVES	- 87 -
1.1) Physiopathologie de la constipation	- 88 -
1.2) Formation d'aloé-émuline-9-anthrone.....	- 89 -
1.3) Mécanisme d'action	- 90 -
1.4) Variations entre les espèces	- 90 -
1.5) Conclusion	- 90 -
2) PROPRIETES IMMUNOSTIMULANTES	- 91 -
2.1) Eléments clés de l'immunostimulation.....	- 91 -
2.1.1) Récepteurs mannose.....	- 91 -
2.1.2) Facteur NF-kappa B.....	- 92 -
2.2) Mécanismes d'action	- 93 -
2.2.1) Activation macrophagique	- 93 -
2.2.2) Conséquences de l'activation macrophagique	- 93 -
2.2.2.1) Modification morphologique	- 93 -
2.2.2.2) Production de radicaux oxydants	- 93 -
2.2.2.3) Production de monoxyde d'azote.....	- 94 -
2.2.2.4) Libération des cytokines.....	- 94 -
2.2.2.5) Stimulation de l'hématopoïèse	- 95 -
2.2.3) Action sur les lymphocytes B et T	- 95 -
2.2.4) Induction de l'apoptose	- 96 -
2.2.5) Influence sur les molécules d'adhésion	- 96 -
2.3) Composés actifs	- 97 -
2.4) Conclusion	- 97 -
3) PROPRIETES ANTI-OXYDANTES	- 98 -
3.1) Physiopathologie.....	- 98 -
3.1.1) Métabolisme cellulaire de l'oxygène.....	- 98 -
3.1.2) Dérivés réactifs de l'oxygène	- 99 -
3.1.3) Molécules piègeuses de radicaux libres	- 100 -
3.1.4) Les antioxydants	- 101 -
3.2) Expériences	- 101 -
3.2.1) Activité anti-oxydante directe	- 101 -
3.2.2) Action indirecte sur les enzymes anti-oxydantes	- 102 -
3.3) Molécules actives	- 103 -
3.3.1) Dérivés anthraquinoniques	- 103 -
3.3.2) Polysaccharides	- 104 -
3.3.3) Autres composés	- 104 -
3.3.3.1) Chromones.....	- 104 -
3.3.3.2) Dihydrocoumarine	- 104 -
3.3.3.3) Glycoprotéine	- 105 -
3.4) Conclusion	- 103 -
4) ACTION SUR LA PEAU	- 105 -

4.1) Propriétés cosmétologiques	- 105 -
4.1.1) Effets du gel sur les caractéristiques cutanées	- 105 -
4.1.2) Action hydratante	- 106 -
4.1.3) Action anti-âge	- 106 -
4.1.4) Action sur les alopécies	- 107 -
4.2) Rôle de la composition du gel	- 107 -
4.3) Propriétés dépigmentantes	- 107 -
4.4) Protection contre l'immunosuppression cutanée photo-induite	- 107 -
4.4.1) Physiopathologie	- 108 -
4.4.2) Expérimentations animales	- 109 -
4.4.2.1) Amélioration des réactions d'hypersensibilité	- 109 -
4.4.2.2) Viabilité des cellules de Langherans	- 110 -
4.4.2.3) Inhibition des cytokines immunosuppressives	- 110 -
4.4.2.4) Altération de l'érythème et du flux sanguin	- 110 -
4.4.3) Mécanisme spécifique	- 111 -
4.4.4) Molécules actives	- 111 -
4.4.4.1) Dérivés saccharidiques	- 111 -
4.4.4.2) Dérivés aloésine	- 112 -
4.4.4.3) Composés de faibles poids moléculaire	- 112 -
4.5) Conclusion	- 108 -
5) PROPRIETES ANTI-INFLAMMATOIRES	- 113 -
5.1) Physiopathologie de l'inflammation	- 113 -
5.2) Etudes expérimentales	- 114 -
5.2.1) Observations	- 114 -
5.2.2) Fraction active	- 114 -
5.2.3) Résultats contradictoires	- 114 -
5.2.4) Comparatif avec des anti-inflammatoires de référence	- 115 -
5.3) Mécanismes d'action et composants actifs	- 115 -
5.3.1) Activité sur le métabolisme de l'acide arachidonique	- 115 -
5.3.1.1) Inhibition de la cyclooxygénase	- 116 -
5.3.1.2) Inhibition de la phospholipase A ₂	- 116 -
5.3.1.3) Activité anti-lipoxygénase	- 117 -
5.3.1.4) Autres composés actifs	- 117 -
5.3.2) Activité bradykininase	- 117 -
5.3.3) Activité anti-histaminique	- 118 -
5.3.3.1) Alprogène	- 119 -
5.3.3.2) Lactate de magnésium	- 119 -
5.3.3.3) Anthraquinones	- 119 -
5.3.4) Activité des stérols	- 119 -
5.3.5) Activité sur la migration neutrophilique	- 120 -
5.4) Conclusion	- 115 -
6) PROPRIETES ANTI-INFECTIEUSES	- 120 -
6.1) Propriétés antibactériennes	- 120 -
6.1.1) Expérimentations	- 120 -
6.1.2) Composés actifs et mécanismes d'action	- 122 -
6.1.2.1) Aloïne et les dérivés phénoliques	- 122 -
6.1.2.1.1) Action sur la double couche phospholipidique	- 122 -
6.1.2.1.2) Inhibition de la synthèse protéique	- 123 -

6.1.2.1.3) Action pro-oxydante	- 123 -
6.1.2.1.4) Interaction avec le calcium	- 123 -
6.1.2.2) Acémannane	- 124 -
6.1.2.3) Aloctine A	- 125 -
6.2) Propriétés antivirales.....	- 125 -
6.2.1) Expérimentations	- 125 -
6.2.2) Composés actifs et mécanisme d'action	- 126 -
6.2.2.1) Aloïne et aloe-émodyne	- 126 -
6.2.2.2) Acémannane	- 127 -
6.2.2.3) Acide chrysophanique	- 128 -
6.2.2.4) Lectines	- 128 -
6.3) Propriétés antifongiques.....	- 128 -
6.3.1) Expérimentations	- 128 -
6.3.2) Composés actifs et mécanisme d'action	- 130 -
6.4) Action leishmanicide	- 128 -
6.4.1) Physiopathologie.....	- 128 -
6.4.2) Expérimentations.....	- 128 -
6.4.3) Mécanisme d'action	- 130 -
6.5) Conclusion	- 130 -
7) CICATRISATION	- 133 -
7.1) Les phases de la cicatrisation	- 133 -
7.1.1) Phase hémostatique et inflammatoire	- 134 -
7.1.2) Formation du tissu de granulation	- 134 -
7.1.3) Phase de remodelage	- 134 -
7.2) Expérimentations animales.....	- 134 -
7.2.1) Plaies cutanées	- 134 -
7.2.2) Radiolésions.....	- 135 -
7.2.3) Brûlures.....	- 135 -
7.2.4) Gelures.....	- 136 -
7.3) Mécanismes d'action	- 136 -
7.3.1) Rôle sur la phase inflammatoire.....	- 136 -
7.3.2) Activation macrophagique.....	- 137 -
7.3.3) Rôle sur l'angiogénèse.....	- 137 -
7.3.3.1) Importance de l'angiogénèse	- 137 -
7.3.3.2) Observations sur l'animal	- 138 -
7.3.3.3) Différents sites d'action	- 138 -
7.3.4) Stimulation des fibroblastes.....	- 138 -
7.3.5) Rôle sur la matrice extracellulaire.....	- 139 -
7.3.5.1) Influence sur les protéoglycannes.....	- 140 -
7.3.5.2) Influence sur le contenu en GAG	- 140 -
7.3.5.3) Influence sur le collagène	- 141 -
7.3.5.4) Rôle des glycohydrolases	- 141 -
7.3.6) Rôle sur la contamination bactérienne	- 142 -
7.4) Substances actives.....	- 142 -
7.4.1) L'eau	- 142 -
7.4.2) Vitamines et minéraux.....	- 143 -
7.4.2.1) Vitamine C.....	- 143 -
7.4.2.2) Vitamine E	- 143 -
7.4.2.3) Les minéraux.....	- 143 -

7.4.3) Les oses et polyholosides	144 -
7.4.3.1) Mannose-6-phosphate	144 -
7.4.3.2) Polysaccharides	144 -
7.4.4) La fraction glycoprotéique	144 -
7.4.5) Les hormones de croissance	145 -
7.4.5.1) La gibbérelline	145 -
7.4.5.2) L'auxine	145 -
7.5) Conclusion	142 -
8) PROPRIETES ANTI-ULCEREUSES GASTRIQUES.....	146 -
8.1) Physiopathologie.....	146 -
8.2) Expériences animales et mécanismes d'action	147 -
8.2.1) Effet anti-inflammatoire	147 -
8.2.2) Effet antisécrétoire.....	147 -
8.2.3) Effet cicatrisant	148 -
8.2.4) Effet anti-histaminique H ₂	148 -
8.2.5) Effets anti-microbiens	148 -
8.3) Molécules actives	149 -
8.4) Conclusion	142 -
9) PROPRIETES METABOLIQUES	150 -
9.1) Propriétés hypoglycémiantes	150 -
9.1.1) Expérimentations animales.....	150 -
9.1.2) Mécanismes d'action	152 -
9.1.2.1) Effet anti-oxydant	152 -
9.1.2.2) Autres mécanismes.....	153 -
9.1.3) Molécules actives.....	154 -
9.1.3.1) Fraction de faible poids moléculaire.....	154 -
9.1.3.2) Phytostérols.....	154 -
9.1.3.3) Eléments minéraux.....	154 -
9.1.3.4) Divers composés.....	154 -
9.1.4) Cicatrisation et diabète.....	155 -
9.2) Propriétés hypocholestérolémiantes.....	156 -
9.2.1) Expérimentations animales.....	156 -
9.2.2) Molécules actives.....	157 -
9.2.2.1) Polysaccharides	157 -
9.2.2.2) Stérols	157 -
9.3) Métabolisme calcique.....	158 -
9.4) Hormones thyroïdiennes.....	158 -
9.5) Conclusion	158 -
10) PROPRIETES CYTOTOXIQUES.....	159 -
10.1) Action pro-apoptique de l'aloé-émodine	159 -
10.1.1) Action sur les cyclines du cycle cellulaire	160 -
10.1.2) Action sur les complexes P ₅₃ /P ₂₁	160 -
10.1.3) Action sur la libération du cytochrome c et apoptose.....	161 -
10.1.4) Action sur les caspases.....	161 -
10.1.5) Action sur la PKC	162 -
10.1.6) Différenciation	162 -

10.2) Action cytotoxique de l'aloïne.....	- 163 -
10.3) Rôle chimiopréventif	- 158 -
10.3.1) Expérimentations animales	- 164 -
10.3.2) Mécanisme d'action	- 165 -
10.3.3) Composés actifs	- 166 -
10.3.3.1) Polysaccharides	- 166 -
10.3.3.2) Vitamine E	- 166 -
10.3.3.3) Diéthylhexylphthalate	- 166 -
10.4) Conclusion.....	- 164 -
11) DIVERSES PROPRIETES.....	- 168 -
11.1) Effet hépatoprotecteur.....	- 169 -
11.2) Propriétés nutritives	- 168 -
11.3) Hypertension.....	- 169 -
11.4) Inhibition de l'angiogénèse	- 169 -
11.5) Propriétés emménagogues.....	- 169 -

PARTIE V: Essais cliniques

1) DERMATOLOGIE.....	- 171 -
1.1) Cicatrisation	- 171 -
1.1.1) Brûlures.....	- 171 -
1.1.2) Radiolésions.....	- 172 -
1.1.3) Coups de soleil.....	- 173 -
1.1.4) Ulcères de jambe	- 175 -
1.1.5) Gelures.....	- 174 -
1.2) Dermatoses.....	- 176 -
1.2.1) Psoriasis	- 176 -
1.2.2) Lichen plan.....	- 177 -
1.2.3) Acné	- 179 -
1.2.4) Herpès génital.....	- 180 -
1.2.5) Séborrhée.....	- 180 -
2) GASTRO-ENTEROLOGIE	- 181 -
2.1) Colites ulcéreuses	- 181 -
2.2) Désordres intestinaux divers	- 181 -
3) MALADIES METABOLIQUES.....	- 182 -
3.1) Diabète	- 182 -
3.2) Lipidémie.....	- 183 -
4) STOMATOLOGIE.....	- 184 -

4.1) Alvéolite dentaire.....	- 184 -
4.2) Aphtes	- 184 -
5) SIDA	- 185 -
6) CANCEROLOGIE.....	- 185 -
7) LITHIASE URINAIRE	- 186 -
8) CONCLUSION.....	- 186 -

PARTIE VI: Effets indésirables & Toxicologie

1) LA DROGUE	- 189 -
1.1) Effets indésirables de la drogue	- 189 -
1.1.1) Troubles digestifs.....	- 189 -
1.1.2) Troubles rénaux	- 189 -
1.1.3) Troubles hépatiques.....	- 190 -
1.1.4) Réactions allergiques	- 190 -
1.1.5) Phototoxicité et photocarcinogénicité	- 190 -
1.1.6) Activité mutagène et génotoxicité	- 191 -
1.1.7) Etudes rétrospective et prospective	- 192 -
1.2) Contre-indications	- 193 -
1.3.) Interactions médicamenteuses	- 193 -
1.4) Etude toxicologique	- 194 -
2) LE GEL.....	- 195 -
2.1) Effets indésirables	- 195 -
2.1.1) En usage topique	- 195 -
2.1.2) En usage interne	- 196 -
2.2) Etudes toxicologiques	- 197 -
2.2.1) Etudes toxiques aigus	- 197 -
2.2.2) Etudes toxiques chroniques	- 198 -
2.2.3) En usage interne	- 196 -
2.3) Précautions d'emploi et interactions	- 200 -

Conclusion.....	. . - 201 -
-----------------	-------------

INDEX DES FIGURES ET TABLEAUX	- 205 -
BIBLIOGRAPHIE.....	- 207 -

Introducti on

L'efficacité des plantes médicinales est attestée par une histoire multimillénaire. Cependant, la médecine moderne a relégué la plupart des remèdes traditionnels au rang de curiosités. Il est de fait incontestable que rien ne vaut les médicaments de synthèse lorsqu'il s'agit de soigner des maladies graves ou très aiguës. En revanche, les maux de tous les jours et les indispositions passagères peuvent se soigner autrement que par le recours systématique à « l'artillerie lourde » et il est souvent tout aussi efficace, voire préférable, de faire appel à la phytothérapie.

Parmi toutes les plantes médicinales utilisées, l'aloès est l'une des plus anciennes que nous connaissions. Cependant au cours des siècles, les différentes espèces d'aloès traditionnellement utilisées en médecine depuis l'Egypte antique, sont peu à peu tombées dans l'oubli. On assiste malgré tout depuis quelques années à un regain d'intérêt pour cette plante qui peut aussi bien servir en application locale (par exemple en cas d'affection cutanée) que par voie orale.

Aloe qui dérive du nom arabe « alloeh » lequel signifie amer, fait référence au goût du liquide qui est contenu dans les feuilles. Le principal aloès utilisé depuis les années 90 est l'*Aloe vera* dont les propriétés sont mises en avant par de grandes campagnes marketing afin de le présenter comme une alternative aux médecines classiques. On le retrouve dans une myriade de produits de santé ou cosmétiques qui vantent ses propriétés soit disant exceptionnelles: remède de l'athérosclérose, des allergies, du SIDA, de la prévention des dermatites radio induites, de la cicatrisation, du psoriasis, des insomnies, du cancer et de plusieurs autres maladies...

Aujourd'hui, il est très rare de rencontrer quelqu'un qui n'ait jamais entendu parler de l'*Aloe vera* que ce soit par l'intermédiaire de médias (presse, télévision,...) ou par l'intermédiaire de personnes qui l'utilisent quotidiennement. En tapant le mot « aloe vera » sur un moteur de recherche sur Internet, vous obtiendrez une multitude de réponses (plus de 12 millions de requêtes sur le moteur de recherche Google en août 2008). Le spectre est vaste et il s'agit souvent de sociétés de vente par correspondance vantant les mérites des produits à base d'aloès (boissons revitalisantes, crèmes hydratantes pour le visage, lotion de massage, etc...). Ailleurs, ce sont des complexes hôteliers de remise en forme qui promettent la guérison des affections cutanées chroniques par des soins personnalisés à base d'*Aloe vera*.

D'autres sites, d'information médicale ceux-là, mettent au contraire en garde contre la consommation d'aloès comme complément alimentaire. Dans le même ordre d'idée, des associations de consommateurs soulignent le manque de qualifications de la plupart des distributeurs de produits à base d'*Aloe vera*. Néanmoins, des centaines d'ouvrages et de comptes rendus d'études, sur l'aloès et ses propriétés, sont référencés dans des bibliothèques scientifiques.

En se documentant rapidement sur l'usage et les vertus de cette plante médicinale, on se rend très vite compte que les avis sont partagés : il y a ceux qui ne jurent que par elle et ceux qui la considèrent d'un œil sceptique. Certains effets « soit disant » bénéfiques semblent relever plus du mythe que de la réalité et contribuent à la transmission d'une véritable légende.

Qu'y a-t-il donc dans l'*Aloe vera* qui justifie une telle popularité d'un côté et une telle méfiance de l'autre ? La plante tient-elle les promesses faites par les laboratoires ? Dans quel cas peut-elle vraiment s'avérer utile ? Voici quelques unes des questions qui se posent afin de distinguer les vérités établies par des faits scientifiques et les informations erronées de certains laboratoires ou publicitaires.

C'est pourquoi nous ferons ici la synthèse des dernières données scientifiques parues sur le genre *Aloe* et en particulier sur l'*Aloe vera*, ces dernières années, afin d'établir, de confirmer ou d'infirmer des propriétés qui ont pu lui être attribuées.

PARTIE

I

-

L'aloès à
travers
les
siècles...

Les aloès sont connus depuis des temps immémoriaux. Des références sont retrouvées dans l'histoire jusqu'à il y a 5000 ans. Depuis, ces plantes ont été utilisées par la plupart des civilisations à travers le monde à différentes époques. Des faits, des témoignages et des récits légendaires parsèment son histoire.

[18,36,43,63,71,112,129,144,157,158,196]

1) LES PREMIERES TRACES DE L'ALOES...

1.1) La civilisation sumérienne

On a retrouvé les premières traces de l'usage thérapeutique de l'aloès dans la civilisation sumérienne, à l'époque du roi d'Akkad, sur des tablettes d'argile gravées en caractères cunéiformes, remontant au 3^{ème} millénaire avant Jésus-Christ, et découvertes dans les ruines de Nippur. Il s'agirait de l'utilisation pharmacologique la plus ancienne de l'aloès (environ 1750 avant Jésus-Christ) où il était considéré comme un excellent traitement des nausées et des irritations de l'estomac.

1.2) La civilisation chinoise

En Chine, le Pen T'sao (qui signifie « origine des herbes »), fut l'un des premiers ouvrages sur les plantes médicinales. Cet ouvrage date également du 3^{ème} millénaire avant Jésus-Christ. L'aloès y est décrit et, se sont ses feuilles fraîches qui étaient utilisées dans le cadre du traitement des troubles cutanés, des sinusites, des brûlures d'estomac, des épisodes fébriles et des convulsions chez l'enfant. Une grande majorité des plantes médicinales décrites dans le Pen T'sao sont toujours utilisées.

L'illustre Li Shih-Shen (1518-1593) qui a révisé ce traité au 16^{ème} siècle, classe l'Aloès parmi les plantes aux vertus thérapeutiques majeures sous l'appellation de "*Remède harmonieux*" et la considère comme la plante spécifique du traitement des brûlures et des affections de la peau.

Pour les empereurs chinois, les feuilles pointues de la plante devaient être une personnification des ongles sacrés d'une divinité.

1.3) Les Egyptiens

Les Egyptiens de l'Antiquité utilisaient déjà l'aloès aussi bien comme drogue médicamenteuse que comme cosmétique.

Des papyrus, datant de 2800 ans avant notre ère, font état de l'aloès dans plusieurs compositions pharmaceutiques. Le "livre égyptien des remèdes" ou "Papyrus d'Ebers" (1550 avant Jésus-Christ) recense une douzaine de formules, dans lesquels l'aloès joue un rôle fondamental. Il était ainsi utilisé pour ses propriétés laxatives et était aussi associé à d'autres drogues végétales (dont les sénés et les graines de ricin), animales ou minérales pour un usage par voie interne ou externe. L'aloès utilisé comme laxatif aurait été l'*Aloe perfoliata*.

L'aloès possédait pour eux des vertus cosmétiques et on dit que les reines égyptiennes, que sont Cléopâtre et Néfertiti, devaient la beauté de leur peau et la fraîcheur de leur teint à des bains de pulpe d'aloès, et que l'éclat de leurs yeux était lié à l'instillation d'un collyre à base d'aloès.

Il faut également noter que les pharaons le considéraient comme un élixir de longue vie. L'aloès était la "*Plante de l'immortalité* » pour les grands prêtres de l'Egypte ancienne. Ils l'associaient à leurs rites en l'incorporant à la composition de la formule de l'embaumement. Lors des cérémonies funéraires, un plan d'aloès, symbole du renouvellement de la vie, était apporté comme cadeau. Il devait accompagner le défunt dans son passage vers l'au-delà afin de le soigner et de le nourrir tout au long de son voyage. Quand il fleurissait, c'était signe que le défunt avait atteint l'autre rive.

L'Aloès était planté autour des temples, des pyramides et le long des routes menant à la Vallée des Rois.

Par ailleurs, des dessins ornant les murs des temples égyptiens montrent que la pulpe d'aloès était utilisée de façon externe dans le traitement des brûlures, des ulcères et des infections cutanées.

1.4) La civilisation mésopotamienne

Dans la civilisation mésopotamienne, l'aloès apparaît encore sur des tablettes d'argile gravées en caractères cunéiformes, remontant au 2^{ème} siècle avant Jésus-Christ, découvertes dans les ruines de l'antique Elba en 1973. Les anciennes tribus sémitiques de Mésopotamie suspendaient l'aloès au-dessus de la porte de leurs maisons pour éloigner les mauvais esprits.

Au Moyen-Orient, les femmes ayant des problèmes de fertilité étaient soignées avec des mélanges contenant une bonne proportion d'aloès.

1.5) Le monde hindou

Du XIII^{ème} au VI^{ème} siècle avant Jésus-Christ, les hindous utilisaient l'aloès comme digestif et purgatif. Il figure en bonne place parmi les plantes majeures citées dans les textes fondamentaux de l'Hindouisme : Atharvaveda. Il s'agit d'un recueil de prières destinées à soigner toutes sortes de maladies. Dans ces textes consacrés aux plantes et aux préparations secrètes, l'aloès est retrouvé sous l'appellation de « Guérisseur Silencieux ».

De nos jours, de nombreuses pratiques traditionnelles sont encore basées sur l'Ayurveda qui est la science hindoue de la médecine, considérée comme complémentaire à l'Atharvaveda. La médecine ayurvédique enseigne que l'aloès rétablit l'équilibre entre les 3 Doshas (*Kapha*, *Vata* et *Pitta*).

1.6) Les Assyro-babyloniens

Pour les Assyro-babyloniens, qui étaient très superstitieux, utiliser l'aloès et en boire son jus avait pour but de se débarrasser des diables, des démons, des fantômes, des vampires, etc... La plante était considérée comme étant bénie par les dieux. Ils recommandaient l'aloès avec l'absinthe contre la paresse intestinale.

1.7) Le monde arabe

Dès le VI^{ème} siècle avant Jésus-Christ, ce sont les arabes qui ont été les premiers à produire commercialement des extraits d'aloès constitués à base de sève et de pulpe mélangées. Ces extraits résineux, qui servaient surtout de laxatif, mais aussi bien à d'autres usages internes et externes, ont largement contribué à la diffusion de l'aloès dans de nombreux pays du Moyen-Orient et d'Asie.

Rhazès (865-925), un des premiers grands médecins arabes, écrivit de nombreux ouvrages et même si les plantes médicinales n'ont pas eu une large place dans ses œuvres, il fait référence à l'ase fétide, l'aloès, le lycium et le fenugrec.

Par ailleurs, les musulmans accrochaient les feuilles d'aloès dans l'entrée de leurs maisons parce que, pour eux, les feuilles représentaient un symbole du bonheur parfait.

1.8) Les traditions africaines et amérindiennes

Dans les civilisations africaines et amérindiennes, même s'il n'existe pas de traces écrites très anciennes, il est pratiquement certain que l'usage traditionnel de l'aloès, toujours présent de nos jours par transmission orale, tire ses racines de temps extrêmement lointains.

1.8.1) Les tribus africaines

On prétend ainsi que les Zoulous et les Boshimans, guerriers chasseurs d'Afrique du Sud, l'utilisaient pour soigner leurs blessures et pour camoufler leur odeur. Pour eux, l'odeur de la « *plante qui guérit tout* » était un puissant attracteur sexuel.

D'après les traditions africaines, suspendre les feuilles d'aloès dans une pièce était efficace pour éloigner les moustiques.

1.8.2) Les tribus d'Amérique du Sud

Dans la mythologie des indiens séminoles, on parle d'une « fontaine de jouvence » qui sortait d'un buisson d'aloès.

Pour les Indiens du Nouveau Monde, l'aloès faisait partie des 16 plantes sacrées adorées comme déesse...Ils l'ont appelé « *la baguette magique du ciel* » et ont cru que quiconque touché par la sève intérieure (ce que nous appelons le gel) serait traité de ses problèmes cutanés.

Lors de la conquête de l'Amérique, les Espagnols avaient observé que les jeunes indiennes se lavaient le visage avec le jus de la plante pour garder un beau teint et se frictionnaient les cheveux avec sa pulpe pour les rendre souples et vigoureux. De même, les paysans colombiens gardaient des plantes dans leurs chambres pour éloigner les mouches.

Dans certains pays d'Amérique de Sud, les mères frottaient les jambes de leurs enfants avec le jus de la plante pour les protéger contre les piqûres d'insectes. Les indiens Navajo parlent également de ses qualités aphrodisiaques.

Pour les tribus Mazahua, l'aloès était une plante magique qui guérissait tous les maux de celui qui en mangeait, qui donnait des grands pouvoirs « *en faisant entrer Dieu en lui* » et qui clarifiait l'esprit des malades mentaux et des ivrognes.

Chez les Nahua, le sorcier soignait les blessures, les piqûres d'insectes et les morsures de serpents en enduisant les plaies avec du « *sang* » de l'aloès.

Par ailleurs, l'*Aloe vera* faisait partie de la pharmacopée traditionnelle des Maya K'iche du Guatemala. Le gel translucide était utilisé pour soigner les plaies, réparer les cicatrices, atténuer les eczémas. Il était aussi employé en usage externe en mélange avec de l'huile pour traiter les goitres. Cru, il était mâché et appliqué sur les gencives pour diminuer les douleurs et les inflammations.

dentaires. Il était ingéré sous forme de jus pour calmer les ulcères de l'estomac et les douleurs gastriques.

2) LE MONDE GRECO-ROMAIN

2.1) L'aloès à travers les Ecrits Saints

Dans la bible, la trace de l'aloès est trouvée dans plusieurs livres sacrés :

-dans le *Cantique des Cantiques* 4,14 sont citées les drogues les plus précieuses : « le nard et le safran, le roseau odorant et la cinnamome, l'arbre d'encens, la myrrhe et l'aloès, les plus exquis des aromates ».

-dans les *Psaumes* 45 : 9, « tous tes vêtements sentent la myrrhe, l'aloès et le cassia... ».

-dans le Nouveau Testament, l'Evangile de Saint Jean (19 : 39) nous apprend qu'après la crucifixion, Nicodème et un ami apportant « un mélange de myrrhe et d'aloès d'environ cent livres » prirent le corps de Jésus et l'enveloppèrent de bandes, avec les aromates, comme il était de coutume d'ensevelir chez les Juifs.

2.2) La Grèce

2.2.1) Ile de Socotra

L'aloès était connu des Grecs dès le IV^{ème} le siècle avant notre ère et symbolisait pour eux la beauté, la patience, la fortune et la santé. Alors qu'Alexandre le Grand (356-323 avant Jésus-Christ) fut blessé au cours du siège de Gaza par une flèche ennemie, Aristote, son mentor, lui adressa un prêtre qui traita la blessure grâce à une huile à base d'aloès en provenance de l'île de Socotra et guérit rapidement. Cette petite île de l'Océan Indien fut conquise par Alexandre le Grand non pas par stratégie mais afin de s'y approprier les nombreuses plantations d'aloès qui lui auraient permis de soigner les blessures de ses guerriers et de les rendre invincibles.

2.2.2) Dioscoride

En 78 après Jésus-Christ, le médecin grec Pédianos Dioscoride, finit d'écrire son « *De Materia Medica* », qui restera le livre de référence en matière de médecine par les plantes jusqu'au XV^{ème} siècle. Il y traite principalement 54 plantes médicinales classées selon leurs propriétés alimentaires et médicinales et non selon leur morphologie.

A propos de l'aloès, il loue les qualités médicinales du jus d'*Aloe barbadensis* séché et fait un rapport long et détaillé sur ses nombreuses utilisations pour les blessures, les insomnies, les désordres stomacaux, les douleurs, la constipation, les hémorroïdes, les piqûres, les maux de tête, la perte de cheveux, les infections de la bouche et des reins, les ampoules, la protection de la peau, les coups de soleil...

400ans plus tard, en 512 après Jésus-Christ, son fameux livre fut illustré par un byzantin, et appelé le « Codex Aniciae Julianae » conservé dans la Bibliothèque Nationale autrichienne à Vienne. Ces illustrations sont les plus vieilles représentations retrouvées de nombreuses plantes de l'est de la Méditerranée et elles incluent une planche colorée d'*Aloe barbadensis*.

En 1655, un anglais du nom de John Goodyear le traduisit du grec en anglais : « l'aloès a une très forte odeur, un goût très amer. Il pousse très bien en Inde, dans les pays arabes et en Asie, ainsi que dans certaines zones de bord de mer et dans les îles. Il a un pouvoir laxatif, provoque le sommeil, nettoie l'estomac (...) ».

2-3) Le monde romain

Les Romains découvrirent également les pouvoirs de l'aloès au cours des Guerres Puniennes (II^{ème} siècle avant Jésus-Christ) au Nord de l'Afrique. Surtout utilisé dans un premier temps pour soigner les soldats, l'aloès devint une part importante de la médecine romaine à partir du II^{ème} siècle après Jésus-Christ.

Il faut noter également que l'empereur Romain Tibère (début de notre ère) utilisait le jus d'aloès comme aphrodisiaque.

2.3.1) Pline l'Ancien

Pline l'Ancien (23-79 après Jésus-Christ) décrit dans son « Histoire naturelle », la manière originale de guérir la dysenterie en injectant de l'aloès à l'aide d'une poire à lavement. Il notait aussi que l'aloès ajouté au vin et mis au contact des cheveux prévenait leur chute.

2.3.2) Aulus Cornelius Celse

Aulus Cornelius Celse (25-50 après Jésus-Christ) écrivit le célèbre *De Re Medica* dans lequel il décrit de nombreux remèdes antihémorragiques, antiphlogistiques, purgatifs, diurétiques et narcotiques. Ses commentaires au sujet de l'aloès étaient limités à l'emploi comme laxatif et hémostatique.

2.3.3) Galien

Galien (131-201), médecin à Rome, fut un précurseur en matière de « génie pharmaceutique ». Il inventa le principe des médicaments spécialisés, tels les « *Hiera picra* » (littéralement produits amers sucrés).

Par ailleurs, il estimait que toute substance thérapeutique active peut comme les éléments de la nature, être chaude ou froide, sèche ou humide. Ce sont ses qualités premières. A partir de là, on parvient aux qualités secondaires qui ne sont autre chose que les propriétés physiques qui déterminent par conséquent la manière d'agir des médicaments.

Galien utilisait l'aloès (*Aloe perfoliata*), l'huile de ricin, la coloquinte comme « évacuatifs ».

La plupart des illustres médecins ou savants de la civilisation gréco-romaine (Hippocrate, le père fondateur de notre médecine occidentale, Aristote...) signalent tous l'intérêt de l'aloès comme laxatif, comme coagulant du sang, comme soin des contusions et des blessures oculaires, comme traitement pour soulager les ulcères génitaux, pour arrêter la chute des cheveux, pour embellir la peau, pour guérir des tumeurs, pour soulager des dysenteries et des maux d'estomac, etc...

3) L'ALOES AU MOYEN AGE

3.1) En Europe

Les Gaulois connaissaient l'aloès au IV^{ème} siècle après Jésus-Christ. Cependant, l'aloès ne pénétra guère en Europe Occidentale qu'à partir du X^{ème} siècle. A cette époque, la drogue était acheminée en Europe par la Mer Rouge et Alexandrie à partir de l'île de Socotra. Ce fut lors des Croisades que les guerriers chrétiens d'Occident découvrirent les vertus de l'aloès, que leurs adversaires musulmans considéraient comme le remède par excellence.

En Europe, l'utilisation de l'aloès, introduit et utilisé assez tardivement, restera pratiquement cantonnée à ses propriétés laxatives jusqu'à la fin du XIX^{ème} siècle, époque où l'on commença enfin à parler de quelques autres vertus, alors que, dans le même temps, il continua d'être abondamment utilisé dans tous les pays où il poussait à l'état sauvage.

3.2) L'école de Médecine de Salerne

L'Ecole de Médecine de Salerne jouissait d'une importante renommée en Europe et dans le bassin méditerranéen dès le X^{ème} siècle. Elle trouva son apogée au XII^{ème} siècle et hérita des connaissances des Arabes, des Grecs, des Perses et des Syriens en matière de phytothérapie.

3.2.1) L'Alphita

Les drogues employées par l'école de Salerne étaient inscrites dans une sorte de dictionnaire intitulé Alphita : Alphita provenant du grec « alphiton » qui signifie « farine ». Cet ouvrage ne traite pas simplement des drogues végétales, mais il cite aussi des substances alimentaires, des produits chimiques, des organes animaux et les termes les plus courants de la pratique médicale. Il donne toujours des définitions très simples. Par exemple pour l'aloès : « aloes, *ad laxandum et quando simpliciter ponitur de hepatico intelligitur* » ce qui signifie « l'aloès est un laxatif qui, administré aux

hépatiques, leur réussit utilement ». On peut penser que l'Alphita était utilisé par les « apothicaires » de l'époque.

3.2.2) Reginen sanitatis salernitatum

L'œuvre la plus célèbre de l'école de Salerne est certainement le Reginen sanitatis salernitatum, ouvrage qui résume en vers tout le savoir de l'école. Il s'agit d'un traité d'hygiène, de médecine et de thérapie. Dans cet ouvrage, la *Materia medica* est largement traitée : 285 vers sont dédiés à 90 plantes médicinales (déjà décrites par Dioscoride et Pline) et pour lesquelles on donne toujours des conseils très concis. Ainsi pour l'aloès par exemple, on dit : « *confortet stomachum, juvat icteris, hepar reparabit* » ce qui signifie « L'aloès soulage l'estomac, est efficace contre l'ictère et soigne le foie. ».

3.2.3) De medicinis simplicibus

C'est dans cette même ville qu'allait travailler, vers le milieu du siècle suivant, le médecin Mattheus Platearius, à qui l'on attribue *De medicinis simplicibus* (Le livre des simples médecines), le plus important abrégé salernitain écrit sur le sujet, un ouvrage qui fait également référence. Il y décrit trois sortes d'aloès, dont celui de Socotra et en détaille les applications.

4) LA RENAISSANCE

4.1) L'aloès et les grandes épidémies

4.1.1) La Peste

En 1347, venu d'Asie centrale où le mal est endémique, le bacille de la peste se propage en Occident, au sein d'une population victime de mauvaises récoltes et sous-alimentée. La peste pulmonaire, beaucoup plus contagieuse que la peste bubonique, sévira un peu partout en Europe et fera d'innombrables victimes. Transmise par la respiration, l'épidémie semble d'autant plus mystérieuse. Saignées, purgations, diètes sont prescrites abondamment. Il est recommandé de se tenir chez soi, portes et fenêtres bien closes, et d'éviter de respirer la pestilence des places publiques et des étuves. Il est souhaitable de faire brûler de l'encens, de l'aloès, du musc, du camphre pour assainir l'atmosphère et écarter les mouches.

En 1348, à la demande de Philippe IV de Valois, la faculté de Médecine de Paris rédige un traité conseillant d'utiliser à tous les repas du vinaigre, de manger de l'ail, de l'oseille, de l'oignon et de prendre des tisanes, de la terre sigillée, de l'agaric en purgatif, des pilules d'aloès, de myrrhe et de safran. Les personnes courageuses qui daignent approcher les pestiférés se munissent de masques en forme de tête de canard dont le bec est rempli d'herbes aromatiques et de parfum (ambre, musc, aloès, camphre, myrrhe, encens, noix de muscade, cannelle). Ce masque fait partie de l'habit appelé « contre la mort ».

4.1.2) Michel de Notre-Dame

Ces épidémies de peste réapparaîtront régulièrement dans les siècles suivants. Ainsi en 1546, Michel de Notre-dame (Nostradamus) est appelé à Aix pour lutter contre la peste. Il soigne les Aixois en leur imposant de sucer des petites pastilles de sa composition où il a mélangé du cyprès, des clous de girofle, de l'iris, de l'aloès et des roses rouges.

4.1.3) Jean De Queyrats

Au XVII^{ème} siècle, devant les épidémies toujours plus meurtrières où la thérapeutique ne progresse guère et reste toujours aussi désarmée, Jean de Queyrats, professeur de pharmacie à Toulouse, publie son *Brief*. Il s'agit d'un recueil des remèdes les plus expérimentés pour se préserver et guérir de la peste, dans lequel les recettes contre la peste sont très proches de celles éditées par la faculté de Paris sous Philippe de Valois, qui n'en ont pas moins empêché l'hécatombe de la population. Un chapitre s'occupe « *de la préservation particulière de la peste* » : « *il n'y a rien de meilleur que de parfumer la chambre avec du bon vinaigre rosat jeté sur une forte embrasée de feu* », indique De Queyrats qui parle plus loin des « pilules de Ruffi », composées de deux parties d'aloès, deux parties « *d'ammoniac thymiama* » et une partie de myrrhe.

4.2) Les Grandes Conquêtes

Lors des grands voyages, les conquistadores ibériques emportaient à bord de leurs navires de l'aloès. On dit d'ailleurs que c'est grâce à la consommation de la pulpe que les marins espagnols et portugais n'attrapaient pas le scorbut dont étaient victimes les marins anglais, hollandais et français.

Christophe Colomb appela cette plante : « *le docteur en pot* ». Il disait de l'aloès : « *Quatre végétaux sont indispensables à la vie de l'homme : le blé, la vigne, l'olivier et l'aloès. Le premier te nourrit, le second te réjouit, le cœur le troisième t'harmonise et le quatrième te guérit.* » . Le secret de ses propriétés en fut jalousement gardé et l'exportation des plants d'aloès rigoureusement interdite.

4.3) La Théorie des Signatures

Le grand médecin de la Renaissance qu'est Paracelse (1493-1541) découvrit les mérites de l'aloès. Dans une lettre, il parlait à mots couverts de « *la mystérieuse et secrète aloès dont le suc guérit les brûlures et les empoisonnements du sang* ».

Par ailleurs, Paracelse ne fut qu'un précurseur, le grand législateur de la Doctrine des Signatures fut Giovanni Della Porta (1536-1615) avec sa *Phytognomonica*, œuvre qui eut plusieurs rééditions à travers les siècles. Il se base, pour démontrer l'analogie qui existe entre l'homme et la plante, sur les ressemblances qui affectent leurs organes et il soutient que l'activité thérapeutique

d'une plante est en fonction de son aspect et de sa forme. Le suc jaunâtre de l'aloès doit servir contre les affections biliaires.

5) DU XVI^{ème} A NOS JOURS

5.1) Du XVI^{ème} au XIX^{ème}

Au XVI^{ème} siècle, on considère que l'aloès « *ouvre les conduits intérieurs, provoque les règles, fortifie l'estomac et purge la bile et le phlegme, empêche toute pourriture et conserve les cadavres sans corruption* ».

Leonhardt Fuchs dans son livre « New Book of Herbs », écrit en 1543, résume les effets bénéfiques de l'*Aloe vera* sur les gastro-entérites, les maux de tête, l'alopecie et les plaies.

Ce n'est qu'au XVII^{ème} siècle que les Anglais en transporteront d'Afrique du Nord vers La Barbade, ce qui lui vaudra son appellation consacrée par Miller d'aloès de La Barbade (*Aloe barbadensis* Miller).

A la même époque, se développent les méthodes, initiées par Paracelse puis par Cordus, pour préparer des extraits de plantes médicinales. Ces méthodes devinrent routinières au XVII^{ème} siècle.

Nicolas Léméry(1645-1715), auteur du « *dictionnaire ou traité des drogues simples* », proposa les premiers produits galéniques préparés avec des drogues végétales dont l'aloès.

A cette époque, l'aloès du Cap (*Aloe ferox*), originaire d'Afrique du Sud et qui est le « jumeau » de l'aloès des Barbades, arrive en Europe et entre dans la composition des « pilules de longue vie ».

Il faut noter également que le chirurgien en chef des armées de Napoléon, Dominique Larrey, initié par un marabout, appris à soigner lui aussi les soldats de la grande armée avec la pulpe des feuilles d'aloès.

Depuis le XIX^e siècle, l'aloès n'était guère connu dans les pays civilisés que sous la forme de laxatif, de vermifuge ou d'une infecte teinture amère, dont on badigeonnait le bout des doigts des enfants afin d'éviter qu'ils ne se rongent les ongles. Jadis, au moment du sevrage, les nourrices enduisaient le bout de leurs seins de jus d'aloès.

Dans le nord du Mexique et la vallée du Rio Grande, dans le sud de l'Etat du Texas où le *savila* (nom local de l'*Aloe vera*) pousse en profusion, et où vit une population de plus d'un million d'habitants, il n'existe pas de dermatologues. Les gens de la région savent depuis toujours comment

utiliser la plante pour se soigner. Aujourd'hui encore, au Mexique, on offre de l'aloès aux jeunes mariés pour leur souhaiter bonheur et longue vie. Il est dit que « chaque mois que la plante vit sans eau, assure une année de bonheur au couple ».

5.2) La science moderne au service de l'aloès

Dès la seconde moitié du XIX^{ème} siècle, la science moderne s'est emparée de cette plante prodigieuse. En 1851, Smith et Stenhouse identifièrent un principe actif, l'aloïne, auquel on prêtait l'ensemble des vertus purgatives de la plante.

Le chimiste Raspail conseillait au siècle dernier d'ajouter de l'aloès dans la peinture revêtant les murs et les plafonds des hôpitaux et des chambres d'enfant, pour en chasser les parasites.

Mais, en 1912, Johnstone découvrit que la pulpe pouvait aussi guérir les brûlures, et en 1930, Collins prouva que l'aloès était capable de réduire les effets néfastes des radiations. Dès lors, le monde médical et scientifique en étudia très sérieusement la composition chimique, et en 1938, Chopia et Gosh isolèrent ses principaux éléments actifs.

Les recherches menées par Gottshall en 1950 ont confirmé que l'*Aloe vera* était efficace contre certaines souches du bacille de Koch.

5.3) L'époque contemporaine

5.3.1) La révolution Bill Coats

Dans les années soixante, Bill Coats, un pharmacien du Texas, convaincu des vertus de l'aloès, déposa ses premiers brevets de conservation et de stabilisation du gel afin de pouvoir le commercialiser tout en gardant ses propriétés curatives intactes. Il avait passé plusieurs années de sa vie à étudier les effets produits par le gel frais dans le traitement de nombreuses affections. Sans la mise au point d'un tel procédé, aucune possibilité de commercialisation à grande échelle n'aurait été possible.

5.3.2) Les expériences modernes

Depuis, les recherches n'ont cessé de progresser : Danhof démontra tout d'abord que le gel d'aloès pouvait réhydrater et freiner considérablement le vieillissement de la peau, puis Fujita découvrit dans la plante, la présence de bradykinase, enzyme anti-douleur, à la fois calmante et cicatrisante. Bien d'autres chercheurs révélèrent diverses propriétés thérapeutiques de l'aloès, et notamment son pouvoir antiviral.

La légende et le folklore en ont fait une plante mythique mais ce succès populaire entache sa crédibilité auprès des milieux scientifiques. Depuis plusieurs années, de nombreuses études scientifiques sont menées afin d'apporter des preuves pour clarifier les choses en séparant les faits réels de la fiction.

PARTIE II

—

Etude botanique

1) CLASSIFICATION [45,65,146,165,177]

1.1) Introduction

Depuis plusieurs siècles, les botanistes cherchent à classer les espèces végétales afin de regrouper les espèces genres, tribus, familles, ordres, etc...De nombreuses classifications du règne végétal ont vu le jour. Nous pouvons citer par exemple les classifications de Cronquist ou Dahlgren qui ont été pendant de très nombreuses années des références en matières de taxonomie végétale. Ces classifications étaient basées principalement sur les caractères structuraux du végétal.

Cependant, la science évolue et de nouvelles méthodes d'analyse voient le jour. Aujourd'hui l'analyse génétique est possible et entraîne avec elle une révolution au niveau de la classification des végétaux.

En effet, cette classification, basée en grande partie sur l'analyse des gènes codants pour les chloroplastes, introduit, même au niveau des familles, de notables changements par rapport à la classification classique. Cette innovation a un intérêt principalement pour le groupe des plantes à fleurs dit des angiospermes, pour lesquels il était parfois difficile de regrouper en famille ou autres taxons, certaines espèces, juste sur des caractères structuraux.

Par exemple, l'ancienne famille des Liliacées qui regroupait dans les anciennes classifications de très nombreuses espèces, plus ou moins semblables, est maintenant éclatée en une dizaine de familles plus petites mais plus homogènes dans leur similitude.

Ce nouveau système de classification reflète au plus près la « réalité historique » des liens de parenté (ou phylogénie) entre les espèces actuelles ou éteintes. Elle porte donc le nom de classification phylogénétique.

Dans sa délimitation des ordres et des familles, ne sont retenus que des groupes naturels, strictement monophylétiques. Tous les taxons descendent d'un ancêtre commun. Certains ordres sont dès lors très petits, parfois restreints à une seule famille, alors que d'autres en contiennent de nombreuses.

1.2) Classifications évolutives

L'aloès appartient au « groupe des plantes à fleurs » ou angiospermes qui se compose de presque 250 000 espèces réparties en 12 000 genres appartenant à 300 familles. Ce groupe est devenu le groupe dominant dans la plupart des biomes en raison des dispositifs végétatifs et reproducteurs spécialisés que ces plantes possèdent.

La systématique étant une discipline historique, il est bon de noter que de nombreux botanistes ont réalisé leur propre classification. C'est pourquoi, suivant la classification à laquelle on se réfère, il peut survenir quelques différences pour une même espèce, ce qui est le cas pour les aloès.

	Engler	Cronquist	Thorne	Dahlgren	Takhtajan
Classe	Monocotylédones	Liliopsida	Magnoliopsida	Magnoliopsida	Liliopsida
Sous-classe		Liliidae	Liliidae	Liliidae	Liliidae
Super-ordre		Lilianaes	Lilianaes	Lilianaes	
Ordre	Liliiflorae	Liliales	Asparagales	Asparagales	Asparagales
Sous-ordre	Liliineae				
Famille	Liliaceae	Liliaceae	Asphodelaceae	Asphodelaceae	Asphodelaceae

Tableau 1 : Position de la famille des aloès dans les systèmes de classifications évolutives

1.3) Classification phylogénétique

Les aloès se situent dans les euangiospermes monoaperturées (l'aperture étant la région amincie de la paroi du grain de pollen permettant la germination du tube pollinique). Ce groupe correspond en grande partie aux monocotylédones. Ils font ensuite partie de la sous-classe des Liliidae qui est divisée en 3 ordres :

- les Asparagales
- les Dioscorales
- les Liliales

Les Asparagales se composent de très nombreuses familles dont celle des Asphodélacées, famille à laquelle appartiennent les aloès selon la classification établie en 1998 par l'APG (Angiosperm Phylogeny Group). La classification révisée en 2003 classe les aloès dans la famille des Xanthorrhoeaceae.

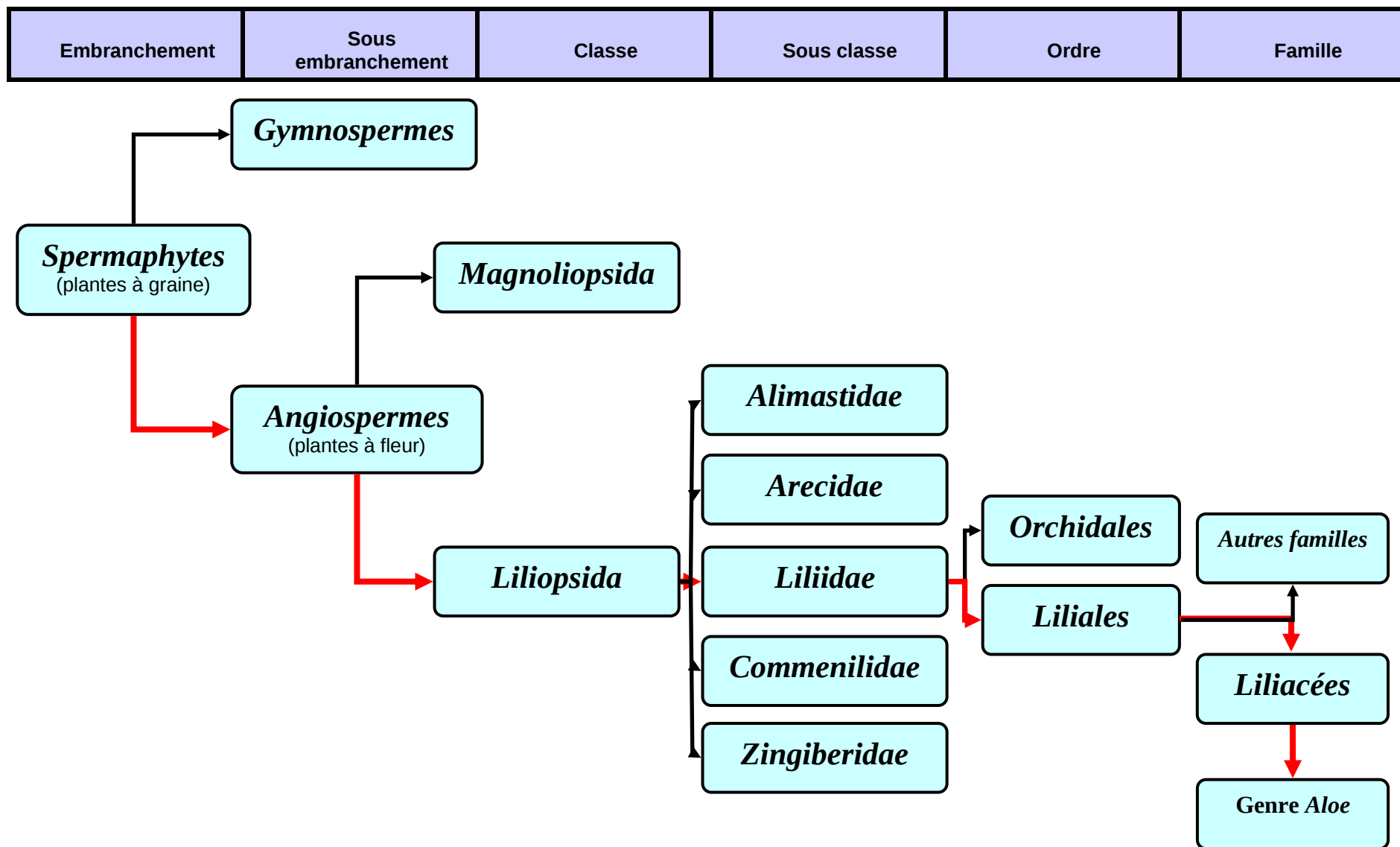


Tableau 2 : Situation générale des espèces du genre *Aloe* à travers la classification évolutive

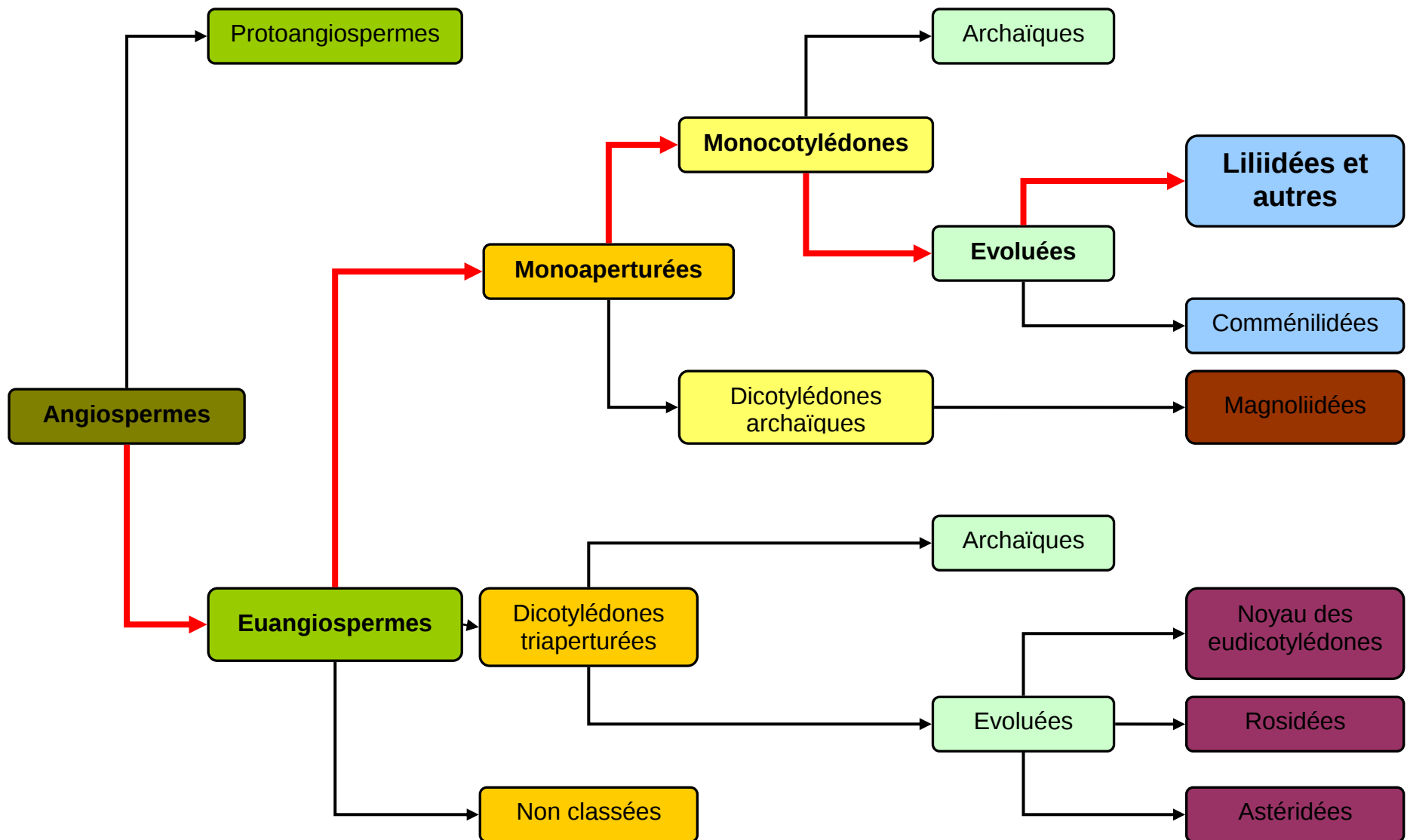


Tableau 3 : Arbre phylogénétique des angiospermes d'après J.L. Gaffard

2) ASPECTS DES ALOES

2.1) Caractéristiques des monocotylédones [78,112,165,177]

Au sein de cette classe, on retrouve principalement des plantes herbacées et seulement quelques arbres à la croissance caractéristique.

Un des principaux caractères de ces plantes est la présence d'un cotylédon unique.

Par ailleurs, ces plantes sont marquées par l'absence de croissance secondaire et présentent donc une longue tige non ramifiée terminée par une grande couronne de feuilles terminales. Ces feuilles sont caractérisées par la présence de vaisseaux qui sont parallèles.

Les pièces florales sont basées sur une structure trimère, rarement tétramère et presque jamais pentamère. Le grain de pollen est monoaperturé.

Les monocotylédones renferment plus de 50 000 espèces et 2 700 genres répartis en 91 familles et 11 ordres.

2.2) Caractéristiques des Asparagales [38,78,112,165,177]

Cet ordre, appartenant à la sous-classe des Liliidées, présente en général des plantes avec des fleurs bien voyantes. Les Asparagales se différencient des Liliales par la présence de tépales habituellement non maculés et de leurs nectaires, bien développés, situés sur les cloisons de l'ovaire au lieu d'être à la base des tépales et des étamines.

Les inflorescences sont variables allant de fleurs solitaires terminales ou latérales à plus généralement des épis, grappes simples, cymes ou ombelles.

Le plan floral est généralement trimère où les tépales sont le plus souvent soudés, les étamines libres et les carpelles soudés. L'ovaire à 3 loges, en général infère, est à placentation axile et le fruit est une capsule loculicide en général.

Les Asparagales renferment 27 000 espèces et une trentaine de familles dont les principales sont : les Orchidacées, les Iridacées, les Amaryllidacées, les Alliacées et les Asphodélacées.

2.3) Caractéristiques des Asphodélacées [45,78,112,165,177,195]

Dans cette famille, on retrouve des plantes herbacées vivaces ou arborescentes ou des arbrisseaux voire des arbres pouvant avoir des troncs mesurant plusieurs mètres. Ces plantes possèdent un rhizome charnu.

Les feuilles simples, sessiles, petites ou très grandes sont regroupées à la base en rosette ou à l'extrémité des branches. Elles peuvent être minces, coriaces ou charnues, linéaires, lancéolées ou ovales. Les feuilles de cette famille présentent très souvent la propriété d'être succulentes et de contenir, dans le mésophylle, un parenchyme mucilagineux associé à des raphides et des cristaux d'oxalate de calcium.

Les inflorescences, voyantes, peuvent être simples, en grappe ou en épi au sommet d'une hampe florale. On remarque également l'absence de stipules. En général, ces plantes sont hermaphrodites.

Les fleurs, en général zygomorphe, sont trimères pentacycliques avec un périanthe bien différencié en calice et corolle ou formé de 6 tépales pétaloïdes. L'androcée diplostémone est constitué de 6 étamines fertiles diplostémones et le gynécée de 3 carpelles soudés. L'ovaire est supère, triloculaire, à placentation axile. Le fruit non charnu est une capsule loculicide.

Cette famille regroupe 5 genres principaux représentant près de 700 espèces :

- *Aloe* (environ 400 espèces)
- *Haworthia* (environ 70 espèces)
- *Kniphofia* (environ 70 espèces)
- *Bulbinella* (environ 60 espèces)
- *Trachyandra* (environ 50 espèces)

2.4) Caractéristiques des Aloès

2.4.1) Caractéristiques générales du genre *Aloe*

[2,71,152,157,186]

Il existe environ 350 à 400 espèces recensées d'aloès réparties sur l'ensemble des continents mais seulement une demi-douzaine est reconnue pour leurs vertus médicinales.

Les aloès sont des plantes succulentes persistantes ou xérophytes capables de stocker de grandes quantités d'eau dans ses tissus et capables d'utiliser le métabolisme de l'acide crassulacéen. Ce métabolisme est une adaptation à la voie de la photosynthèse dans les climats chauds en impliquant la formation d'acide malique.

Les caractères morphologiques pour ce genre *Aloe* sont extrêmement variables. Il existe cependant des similarités chimiques qui font que la colonne vertébrale de ce groupe puisse être monophylétique.

Il s'agit de plantes plutôt arborescentes pouvant mesurer jusqu'à 15m pour certaines espèces, avec des feuilles lisses, dont la plupart porte des épines fermes et piquantes, disposées en rosette et poussant principalement dans les pays chauds.

Au centre de la rosette, s'élève la hampe florale dont l'extrémité porte les inflorescences. Dans toutes les espèces, les inflorescences sont érigées soit sous forme de branches simples ou sous forme de panicules. Ces inflorescences présentent des fleurs jaunes, rouges, oranges, rarement blanchâtres.

Le périanthe est tubuleux. Les six étamines sont de la même longueur ou un peu plus longues que le périanthe. L'ovaire supère est trigone à trois ou six sillons avec de nombreux ovules dans chaque loge. Le fruit est une capsule s'ouvrant sur trois fentes loculicides. Les graines nombreuses sont aplaties et souvent ailées.

2.4.2) Chimiotaxonomie des aloès [187]

Depuis quelques temps, certains chercheurs analysent la chimie de l'exsudat afin d'établir des liens de parenté entre différentes espèces d'aloès en utilisant en particulier les isomères d'antrones et d'aloïnosides. En effet, aucun caractère morphologique unique ou une combinaison de ces caractères unifie toutes les espèces dans un groupe monophylétique.

Une étude a été réalisée sur 36 espèces occupant des positions taxonomiques disparates dans la large hiérarchie artificielle du système de classification actuelle, et a permis d'associer des espèces qui n'étaient pas au préalable liées entre elles (en utilisant uniquement des caractères morphologiques).

Même s'il est prématuré de suggérer que la chimie de l'exsudat de la feuille (en combinaison également avec la morphologie) soit un caractère fiable pour regrouper toutes les espèces dans un même groupe naturel, il est intéressant de spéculer sur de possibles parentés...

2.4.3) Distribution géographique [22,112,153,177,185,196,199]

Les aloès semblent originaires d'Afrique du Sud-est, et introduits plus tard en Afrique du Nord et le long du Nil. Les aloès ont ensuite gagné la péninsule Arabe, la Chine, les pays méditerranéens. C'est d'ailleurs en Afrique du Sud que l'on trouve la plus grande diversité d'*Aloe* avec environ 135 espèces recensées.

Aujourd'hui, les aloès se trouvent, à l'état naturel, dans tous les pays proches des Tropiques et ceux ayant une chaleur constante toute l'année. On peut citer l'Asie et en particulier l'Asie du Sud-Est, les Antilles, les Bahamas, en Amérique centrale (au Mexique principalement), aux Etats-Unis, à Madagascar et dans plupart des pays de la région méditerranéenne.

Certains *Aloe* sont cultivés à des fins commerciales, avec en particulier l'*Aloe ferox* en Afrique du Sud et l'*Aloe vera* dans les régions subtropicales des Etats-Unis (Floride, Texas, Arizona), ainsi qu'au Mexique, dans les Caraïbes, aux Philippines dans le but d'obtenir, surtout, le gel utilisé en cosmétologie et dans certaines produits diététiques.

2.4.4) Les principaux aloès

Parmi toutes les espèces d'aloès, seules quelques unes sont utilisées pour leurs vertus médicinales. Il faut noter d'ailleurs qu'il n'y a qu'une seule drogue de l'aloès qui est reconnue par les différentes pharmacopées, il s'agit du suc provenant de 2 espèces, l'*Aloe vera* et l'*Aloe ferox*.

Deux plantes dominent le marché commercial de l'*Aloe* et la recherche : l'*Aloe vera* (L.) Burm lequel fournit principalement le gel et l'*Aloe ferox* Miller comme source de la drogue cathartique. Il s'agit des 2 espèces dites officinales.

2.4.4.1) L'Aloès des Barbades [18,22,76,157,185,196]

Cet aloès, qui est l'espèce la plus répandue aujourd'hui dans le monde, a pour nom scientifique *Aloe vera* (L.) Burm et présente de nombreuses autres appellations :

- *Aloe barbadensis* Miller
- *Aloe vulgaris* Lam.
- *Aloe perfoliata vera* L.
- *Aloe rubescens* D.C.

A l'état naturel, il pousse sur des terrains sablonneux et calcaires des régions semi-désertiques au climat chaud et sec.

La plante, arborescente de 60 à 80cm de hauteur (1.80m avec les hampes florales) aux racines courtes et peu profondes, est dépourvue de tronc. Il s'agit d'une plante xérophytique, à rosette de feuilles charnues, lisses, épaisses, de couleur verte voire bleue pour certaines variétés. Ces feuilles peuvent atteindre 80cm de long et 10cm de large avec des bords dentelés épais munis d'épines jaune clair.



Figure 4

Les fleurs, réparties sur deux ou trois hampes (chacune en portant plusieurs dizaines), sont pendantes et tubuleuses en forme de petites trompettes de couleur jaune à jaune orangé. Elles sont disposées en racèmes compacts, rétrécis vers le haut. La hampe florale peut présenter de 3 à 5 ramifications et atteindre 1m de haut.

Le fruit est une capsule. Sa reproduction s'opère par graines (les oiseaux et les insectes favorisant la pollinisation naturelle) ou plus aisément par les rejets (stolons) qui poussent autour de son pied.



Figure 5

2.4.4.2) Aloès du Cap ou *Aloe ferox* Miller [8,22,196]

Cet aloès est trouvé principalement en Afrique du Sud et doit son nom de « ferox », féroce, à la présence en grand nombre d'épines sur ses feuilles. Il pousse principalement dans des zones herbeuses situées sur les pentes d'une colline.

Il s'agit d'une plante xérophytique plus ou moins arborescente de 2 à 3m de haut, ressemblant à des agaves et possédant des feuilles succulentes à bord épineux, accumulant de grandes réserves d'eau et pouvant atteindre 50cm de long.



Figure 6

Le tronc est court et la hampe florale, pouvant être ramifiée, se termine par un épi dense de fleurs rouges écarlates. Cette hampe se développe à partir du bouquet de feuilles charnues dont l'extrémité se courbe vers le bas. Chaque plante peut présenter de 6 à 12 épis floraux.



Figure 7

2.4.4.3) *Aloe arborescens* Miller [69]

L'*Aloe arborescens* est le 3^{ème} aloès le plus répandu sur terre et pousse principalement en Afrique sur sa partie orientale (Mozambique, Zimbabwe et Malawi). L'habitat principal de l'*Aloe arborescens* est le secteur montagneux mais on peut également le trouver dans des buissons denses.



Figure 8

Il s'agit d'un arbuste pouvant atteindre 2 à 3m de haut et se composant d'une rosette de feuilles de couleur gris vert. Ces feuilles présentent également des épines.



Figure 9

Les inflorescences ne sont, en général, pas ramifiées et présentent deux à trois fleurs qui vont du jaune au rouge en passant par l'orange foncé, qui est la couleur la plus fréquente.

2.4.4.4) *Aloe africana* Miller [181]

Cette espèce était la plus répandue il y encore quelques années sur Terre. Originare d'Afrique du Sud, cet aloès se développe dans la plupart des habitats et en particulier en bord de mer.

Aloe africana est un arbuste mesurant 2m de haut et pouvant aller jusqu'à 4m. Il présente comme les autres aloès, une rosette de feuille à la base de couleur gris vert d'où se développent les fleurs. Les feuilles sont munies de petites épines rougeâtres et mesurent 65cm environ.



Figure 10

Les inflorescences sont non ramifiées et présentent des fleurs tubulaires jaunes orangées. Le fruit est une capsule déhiscente renfermant des graines ailées.

2.4.4.5) *Aloe saponaria* Ait. [35]

L'*Aloe saponaria* pousse principalement en Afrique du Sud, au Botswana et au Zimbabwe dans des zones rocheuses de préférence.

Cet aloès mesure 60 à 80 cm et possède une rosette de feuilles à la base de couleur vert foncé. Chaque feuille, mesurant une trentaine de centimètres, présente des tâches blanches et de nombreuses épines brun foncé. Au centre de la rosette se développe la hampe florale portant des fleurs tubulaires voyantes de couleur jaune, orange, rose ou rouge.



Figure 11

2.4.4.6) *Aloe succotrina* Lam [180]

Cet aloès originaire de l'île de Socotra se développe préférentiellement dans des zones présentant des affleurements rocheux.

Aloe succotrina mesure de 1 à 1,5m. Les feuilles incurvées et effilées constituent une rosette dense. Ces feuilles sont de couleur vert foncé ou gris vert avec des tâches blanches dispersées. Les inflorescences émergeant de la rosette de feuilles présentent des fleurs tubulaires d'un rouge brillant ou orange foncé. Les fruits sont des capsules déhiscentes contenant une petite graine noire.



Figure 12

3) LES PARTIES UTILISEES

Parmi tous ces aloès, 2 seulement sont plus utilisés que les autres. Il s'agit de l'*Aloe vera* et de l'*Aloe ferox*.

A partir de ces plantes, on utilise, à des fins médicales les feuilles, desquelles on extrait 2 « substances » qui vont donner chacune le suc et le gel d'aloès. Les autres parties de la plante, en particulier racines et fleurs, ne présentent pas à ce jour un intérêt médical. On peut citer par exemple l'huile, extraite par des solvants organiques, qui est la fraction grasse de la feuille et qui est utilisée seulement dans l'industrie cosmétique comme porteur de pigment et agent apaisant.

3.1) La feuille d'aloès

3.1.1) Aspect général [18,43,185,199]

Ces feuilles épaisses et elliptiques présentent en coupe transversale une structure particulière. Voici ci-dessous l'aspect de la feuille fraîche coupée :

Parenchyme mucilagineux

Cuticule
épaisse

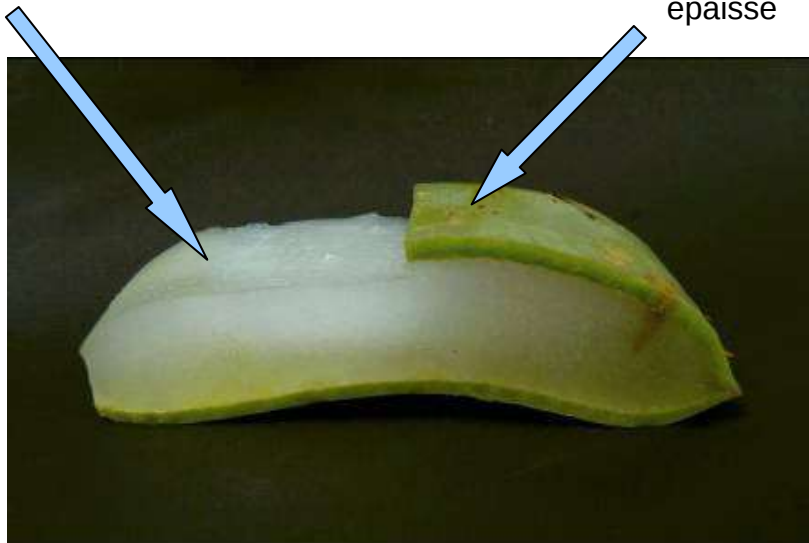


Figure 13 : Coupe transversale d'une feuille d'aloès

La coupe transversale de l'une de ces feuilles permet de distinguer de l'extérieur vers l'intérieur :

- la cuticule
- une couche épidermique chlorophyllienne
- une zone sous-épidermique dans laquelle circule une sève (ou suc) rouge brunâtre tirant sur le jaune et appelé le « sang » de l'aloès : substance très amère à partir de laquelle sont préparées les formes traditionnelles d'utilisation pharmaceutique à visée digestive et notamment laxatives.
- au centre, le parenchyme mucilagineux incolore très épais qui est le gel d'aloès.

3.1.2) Coupe histologique [21,22,57,58,63,71,77,97,107,116,199,201]

La coupe d'une feuille d'aloès nous permet de distinguer à l'œil nu deux zones : la cuticule épaisse et une pulpe claire interne. La cuticule représente 20 à 30% du poids de la feuille entière et la pulpe représente approximativement 65 à 80%.

En observant au microscope la coupe d'un limbe d'aloès, on peut observer différentes cellules s'organisant en plusieurs structures :

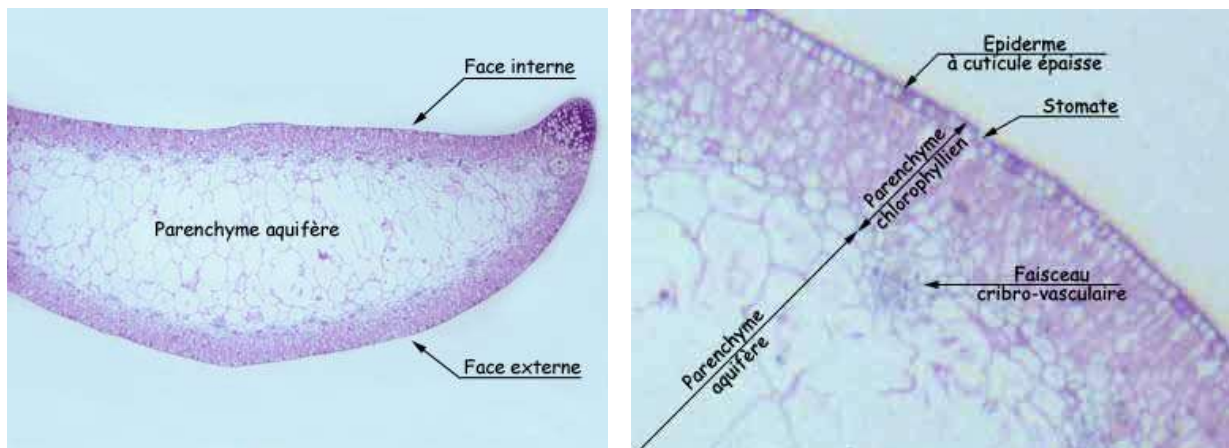


Figure 14 : Coupes histologiques transversale d'un limbe d'aloès

3.1.2.1) Cuticule épaisse

L'épiderme à cuticule épaisse est constitué principalement par une paroi de cellules lignifiées. Cette cuticule donne la rigidité à la feuille et contient de multiples couches de cellules parsemées de chloroplastes. Elle est interrompue par des stomates dont les cellules ont à peu près huit fois la grosseur des cellules épidermiques. Du fait de l'épaisseur de l'épiderme et du petit nombre de stomates, l'évaporation est limitée et les tissus internes sont donc protégés ce qui permet aux aloès de survivre dans des conditions arides.

3.1.2.2) Parenchyme chlorophyllien

A l'intérieur de ce parenchyme, on peut remarquer la présence d'amidon, de chlorophylle et quelquefois de raphides d'oxalates de calcium sous forme de fines aiguilles rangées en faisceaux.

3.1.2.3) Parenchyme aquifère

Le parenchyme le plus interne contient la pulpe, transparente et visqueuse, de la feuille, qui est la partie interne et la plus volumineuse de la feuille et est composée de larges cellules parenchymateuses à paroi fine qui contiennent le gel.

Les parois cellulaires, les organelles cellulaires et le contenu liquidien comptent respectivement pour 16,2%, 0,7% et 83,1% du poids sec total de la pulpe. L'eau est le composant principal de la pulpe où la matière sèche représente moins de 1%.

Par ailleurs, les glucides contribuent presque exclusivement à la composition chimique de la pulpe mais leurs structures sont différentes entre eux. Les polysaccharides de la paroi cellulaire contiennent principalement de l'acide galacturonique, ceux du gel liquide sont riches en mannane et ceux des organelles sont riches en galactose. Leur manière d'agir peut également être différente.

Les glucides synthétisés en excès pour l'utilisation énergétique de la plante sont transportés par le phloème aux cellules dans la pulpe pour être stockés. L'eau, les minéraux et l'acide malique, un petit acide organique formé par le métabolisme de l'acide crassulacéen, sont aussi transportés dans la pulpe de la feuille. Le gel d'*Aloe vera* sert donc comme stockage de l'eau et de l'énergie.

3.1.2.4) Région péricyclique

Au sein de la pulpe mais adjacente à la cuticule épaisse, nous distinguons la région péricyclique. Celle-ci est hypertrophiée et constituée de grosses cellules polyédriques. Cette partie renferme les paquets vasculaires. Le nombre de ces paquets vasculaires est très variable, dépendant de la taille des feuilles et de l'âge de la plante. Ils sont composés de trois types de structures tubulaires :

- le xylème qui transporte l'eau et les minéraux des racines aux feuilles
- le phloème qui distribuent les matières synthétisées à l'ensemble de la plante
- les tubules péricycliques qui stockent et transportent un suc réfringent, incolore, mais qui se colore par oxydation à l'air, le long de la marge de la feuille. Il s'agit du suc aloïfère, à l'origine du « suc » d'aloès.

3.2) Extraction et préparation des produits à base d'aloès

Il faut distinguer la préparation du suc de celle de la pulpe dont les méthodes d'extraction et les produits obtenus ont des usages totalement différents.

3.2.1) La drogue ou suc [21,22,43,77,132,153,194]

La drogue a pour origine le suc aloëfère d'*Aloe vera* qui est aussi communément appelé « latex », « suc d'Aloe » ou « Aloe simple ». Sous sa forme séchée, ce latex prend le nom d'aloë qui est la drogue connue pour ses effets cathartiques et laxatifs. Il est aussi utilisé comme agent d'amertume dans certaines boissons alcoolisées. Il contient environ 80 composés.

3.2.1.1) Méthodes utilisées

Autrefois, la « sève » (ou suc solidifié, provenant des cellules du péricycle et du parenchyme adjacent des feuilles, coulant spontanément à la coupure) était collectée, après incision des feuilles sur pied, par simple écoulement dans une peau de chèvre, une auge de bois ou tout autre contenant rudimentaire. La « sève » recueillie était ensuite concentrée par simple évaporation à l'air libre ou par ébullition sur un feu pendant quelques heures avant de la laisser refroidir. Au final, une masse résineuse compacte brun foncé était ainsi obtenue.

Actuellement, des techniques industrielles ont remplacé ces moyens artisanaux. La concentration de la sève collectée se fait dans une chambre à vide qui permet d'obtenir au final, une poudre fine de teinte rougeâtre à brun rouge, d'odeur forte caractéristique et à saveur amère très désagréable.

C'est à partir de cette sève concentrée et séchée, qui se conserve bien, que sont préparées les différentes formes galéniques (poudre et teinture principalement) utilisées dans la préparation des spécialités pharmaceutiques allopathiques et homéopathiques à base d'aloès destinées exclusivement aux indications digestives.

3.2.1.2) Aspects des extraits obtenus suivant les espèces

Les masses séchées obtenues ont une odeur caractéristique, forte et désagréable, et un goût quelque peu aigre, nauséabond et très amer.

3.2.1.2.1) À partir de l'*Aloe ferox*

A partir de l'*Aloe ferox* ou aloès du Cap, on obtient des masses brun foncé avec des reflets verdâtres, très souvent couvertes d'une poudre jaune, à cassure conchoïdale, brillante, égale et lisse.

La poudre obtenue est brun verdâtre. Au microscope, cette poudre apparaît constituée de fragments irréguliers et angulaires bruns verdâtres transparents.

3.2.1.2.2) À partir de l'*Aloe vera*

A partir de l'*Aloe vera* ou aloès des Barbades, les masses sont plutôt opaques et dures dont la couleur varie du brun rougeâtre au brun chocolat ou presque noir. La cassure est tantôt terne et tantôt cireuse.

La poudre obtenue présente une teinte jaune rougeâtre qui devient rouge brun à la lumière. Au microscope, cette poudre montre des fragments avec de nombreux petits cristaux aciculaires incorporés en une matrice.

3.2.2) Pulpe ou gel [22,43,147,153,185]

3.2.2.1) Origine de son utilisation commerciale

Jusqu'à ces dernières décennies, la pulpe fraîche, du fait de sa rapide dégradation à l'air libre par oxydation ne pouvait être utilisée qu'immédiatement après avoir été prélevée dans la feuille, ce qui limitait son usage aux seules personnes ayant des aloès à portée de main.

Grâce à Bill Coats, la mise au point d'un procédé naturel de stabilisation de la pulpe fraîche a permis la mise en place de méthodes industrielles d'exploitation et de production pour une commercialisation à grande échelle.

3.2.2.2) Description succincte de la méthode de stabilisation

Les feuilles arrivant des champs de culture où elles viennent juste d'être coupées, sont d'abord déversées dans un bac d'eau claire où elles subissent un prélavage. Elles rejoignent ensuite un tapis roulant où elles subissent un profond lavage grâce à de puissants jets d'eau.

Les feuilles sont alors tranchées manuellement au niveau de leurs deux extrémités avant de passer, après un dernier rinçage, dans un « extracteur » spécialement conçu pour faire sortir la pulpe fraîche de la feuille par une simple et très légère pression mécanique. Cette pulpe est recueillie directement à la sortie de « l'extracteur ».

La pulpe est alors immédiatement stabilisée en l'homogénéisant avec certaines substances qui vont neutraliser l'action des enzymes qui sont à l'origine de son oxydation et rancissement rapide au contact de l'air, mais cela sans les détruire.

La formulation utilisée pour cette stabilisation naturelle qui permet à la pulpe de conserver l'intégralité et l'intégrité de la totalité de ses composants est évidemment tenue en partie secrète du fait des intérêts commerciaux qui en dépendent.

3.2.2.3) Caractères organoleptiques du gel

Les caractéristiques principales du gel sont:

- son aspect visqueux
- l'absence de couleur, transparent.
- l'absence d'odeur
- son goût légèrement amer

3.3) Contrôles de qualité des plantes [199]

Ces plantes étant utilisées dans un but commercial, il est nécessaire d'avoir recours à des tests de pureté afin de déterminer si elles ne présentent pas de substances toxiques pouvant entraîner des risques pour les utilisateurs, tant d'un point de vue qualitatif que quantitatif.

Ces analyses sont identiques qu'ils s'agissent du suc ou du gel d'aloès mais les doses limites autorisées ne sont pas les mêmes.

3.3.1) Bactériologie

Dans les produits à base d'aloès, suc ou gel, il doit y avoir une absence totale de bactéries du genre *Salmonella sp.*.

Pour les autres micro-organismes, les limites maximales autorisées au sein des produits à base d'aloès sont :

3.3.1.1) Pour une décoction du suc

- pas plus de 10^7 bactéries aérobies par gramme de produit fini
- pas plus de 10^7 levures par gramme de produit fini
- pas plus de 10^2 *E. coli* par gramme de produit fini

3.3.1.2) Préparation pour un usage interne à partir du suc

- pas plus de 10^5 bactéries aérobies par gramme ou millilitre de produit fini
- pas plus de 10^4 levures par gramme ou millilitre de produit fini
- absence totale d'*E. coli* dans le produit fini
- pas plus de 10^3 entérobactéries et bactéries Gram négatif par gramme ou millilitre de produit fini

3.3.1.3) Pour un usage externe du gel

- pas plus de 10^2 bactéries aérobies par millilitre de gel
- pas plus de 10^2 levures par millilitre de gel
- pas plus de 10^1 entérobactéries et bactéries Gram négatif par millilitre de gel
- absence totale de bactéries du genre *Staphylococcus sp.*

3.3.2) Matière organique étrangère

Il arrive parfois que les aloès soient pollués par certaines substances tel les noix d'arec, fruit du palmier *Areca catechu*, des morceaux de fer ou des pierres.

Par exemple, la présence des noix d'arec peut être détectée en examinant les extraits solubles dans l'alcool sous un rayonnement Ultra Violet : l'aloès donne une couleur brun foncé alors que pour le catechu, les extraits sont noirs.

3.3.3) Teneur en eau

La teneur en eau ne doit pas dépasser plus de 10% pour l'aloès de cap (*A. ferox*) et pas plus de 12% pour l'aloès des Barbades (*A. vera*).

Par contre, la teneur en eau du gel doit être supérieure à 98,5%.

3.3.4) Teneur en pesticides

Elles sont établies pour chaque pays au niveau national mais la limite maximale autorisée, selon les normes de l'OMS, est de 0.05 mg de pesticides par kilogramme de produit fini.

3.3.5) Les métaux lourds

L'OMS recommande également des doses limites pour les métaux lourds suivants :

- pas plus de 0.3 mg de cadmium par kilogramme du produit galénique final
- pas plus de 10 mg de plomb par kilogramme du produit galénique final

3.3.6) Les résidus radioactifs

L'OMS impose des directives sur les méthodes de contrôle de qualité des plantes médicinales et préconise l'analyse :

- du strontium-90
- de l'iode-131
- du caesium-134 et caesium-137
- du plutonium-239.

3.3.7) Autres tests

-Le résidu à sec du suc ne doit pas excéder plus de 2% du poids initial.

-Le suc d'aloès ne doit pas contenir par ailleurs plus de 10% d'extraits insolubles dans l'alcool mais doit par contre en contenir plus de 50% dans l'eau.

3.4) Fraîcheur du gel [119]

La présence de certains acides organiques dans les gels d'*Aloe* peut avoir une influence sur la fraîcheur de ceux-ci.

3.4.1) Métabolisme de l'acide crassulacéen

Dans les feuilles des aloès et d'autres plantes succulentes, qui contiennent de larges cellules avec des vacuoles remplies d'eau, s'effectue le métabolisme acide crassulacéen (CAM). Ce métabolisme est une voie additionnelle de la photosynthèse. Cette voie permet la synthèse naturelle d'acide malique à partir de l'amidon en prélevant le CO_2 pendant la nuit et en fixant l'acide malique qui est ensuite libéré dans la journée.

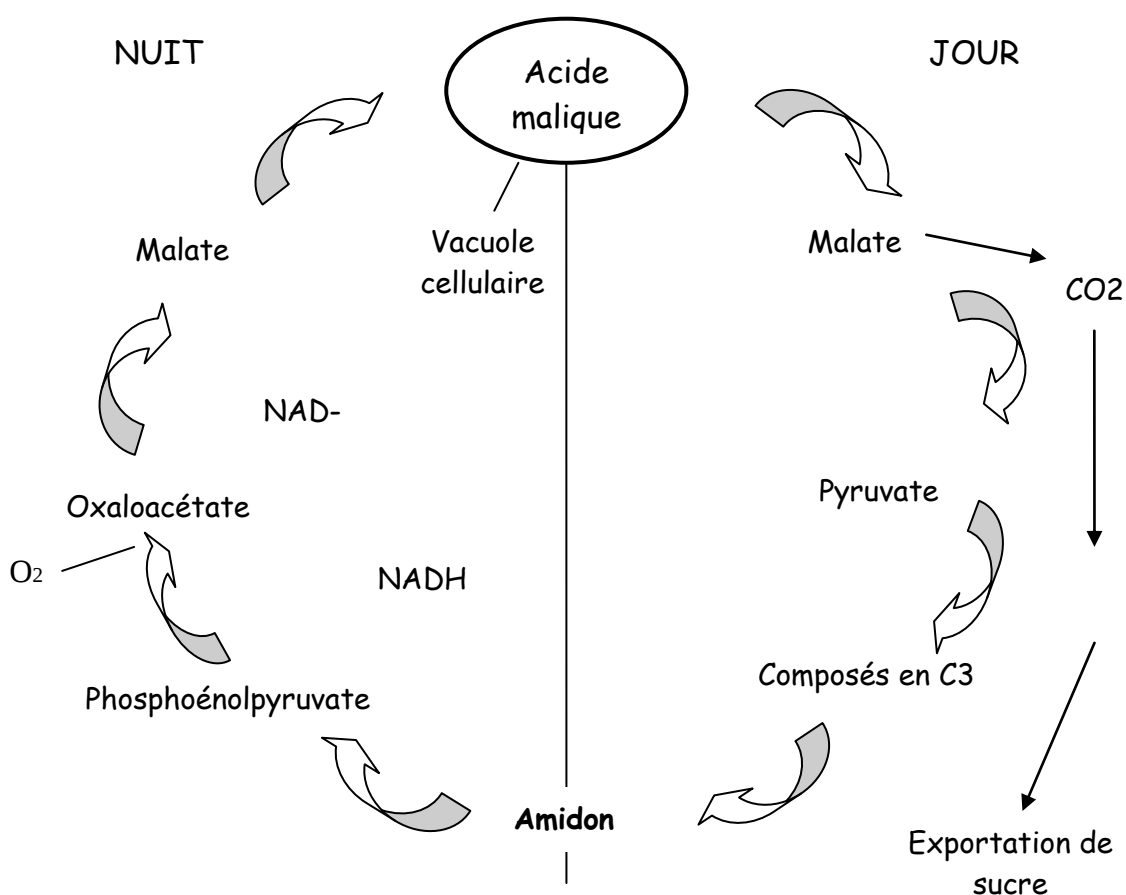


Figure 15 : Métabolisme de l'acide crassulacéen d'après Walker (1999)

Les niveaux d'acide malique trouvés dans les gels d'*Aloe* peuvent ainsi varier de façon dépendante avec l'heure de récolte. Les niveaux d'acide malique sont plus élevés le matin et plus faibles dans la soirée (il est même possible de ne pas en avoir en fin d'après-midi). Les quantités d'acide malique sont dépendantes du taux de conversion de l'amidon en acide malique.

L'acide malique est ainsi un excellent indicateur de la fraîcheur du gel et est naturellement produit dans les feuilles.

3.4.2) Influence des valeurs d'acides organiques dans le gel

En présence de bactéries, l'acide malique peut être transformé en acide lactique. Cette réaction peut servir de marqueur de la contamination bactérienne. La formation d'acide lactique est associée avec la durée de stockage du gel, et donc avec la contamination bactérienne, aboutissant à la diminution concomitante des niveaux d'acide malique.

L'heure de récolte joue aussi un rôle dans cette variable puisque dans certaines espèces, aucune trace d'acide malique n'a été trouvée à l'état frais, ce qui laisse suggérer que les feuilles sont probablement récoltées en fin d'après-midi.

Espèces d' <i>Aloe</i>	Gel frais d' <i>Aloe</i>		Gel stocké 3 jours à température ambiante	
	Acide malique (g.L ⁻¹)	Acide lactique (g.L ⁻¹)	Acide malique (g.L ⁻¹)	Acide lactique (g.L ⁻¹)
<i>A. arborescens</i>	0,4	0	0	0
<i>A. ferox</i>	0,6	0	0,4	0
<i>A. marlothii</i>	0,5	0	0,1	0,1
<i>A. speciosa</i>	0,4	0	0,1	0,1
<i>A. striata</i>	0,3	0	0	0,2
<i>A. vera</i>	4,0	0	3,0	2,1

Tableau 16 : Concentrations d'acide lactique et malique dans le gel frais et le gel stocké 3 jours à température ambiante, issu de différentes espèces d'*Aloe*

Pendant le stockage des jus de fruits, des vins ou des gels à base d'aloès, des changements dans les niveaux de pH et de la conductivité ont lieu. Ceci est le résultat du changement de la composition en acide et de la concentration en acide.

La composition en acide, la concentration, le pH et la conductivité jouent tous un rôle important dans la couleur, le goût et la stabilité des gels d'*Aloe* et peuvent donc être des indicateurs de la fraîcheur des gels.

3.4.2.1) Influence sur le pH

Théoriquement, des augmentations des valeurs de pH pourraient être espérées au cours du stockage du gel puisque l'acide lactique est un acide plus faible que l'acide malique. Cependant, comme rapporté par différents auteurs, le pH est peu variable. Quelques espèces étudiées montrent une augmentation du pH mais quelques autres montrent une diminution du pH. L'abaissement du pH dans le gel de 3 jours peut être attribué à l'absence initiale d'acide malique dans le gel frais.

Espèces d' <i>Aloe</i>	VALEUR DE pH	
	Gel frais d' <i>Aloe</i>	Gel stocké 3 jours à température ambiante
<i>A. arborescens</i>	6,8	4,8
<i>A. ferox</i>	5,2	5,0
<i>A. marlothii</i>	5,1	5,6
<i>A. speciosa</i>	5,3	5,9
<i>A. striata</i>	6,8	5,3
<i>A. vera</i>	4,7	5,8

Tableau 17 : Niveaux d'acidité dans les gels d'*Aloe* avant et après stockage

3.4.2.2) Influence sur la conductivité

Des changements dans les niveaux de conductivité sont observés entre le gel frais et le gel stocké pendant 3 jours. Une augmentation de la conductivité est associée avec le stockage prolongé du gel. Une explication possible pour cette relation est que le glucose (sous forme libre) peut aussi être converti en acide lactique ce qui peut conduire à une augmentation des ions libres ou de la conductivité au sein des gels d'aloès décomposés. Les niveaux de conductivité dans les gels apparaissent être spécifiques des espèces.

La conductivité semble donc être un bon indicateur de qualité de l'industrie de l'*Aloe* et donc être une méthode de contrôle qualité pratique pour l'industrie du gel. Néanmoins, il serait nécessaire d'analyser un grand nombre d'échantillons du gel pour avoir une meilleure idée de la variation entre eux afin de pouvoir définir des critères pouvant servir comme paramètres de contrôle qualité.

Cette étude confirme que l'âge et les conditions de stockage des gels d'*Aloe* peuvent avoir une influence sur le contenu en acide, la conductivité et le pH. Il apparaît que la conversion d'acide malique en acide lactique a un potentiel comme indicateur de fraîcheur du gel.

PARTIE

III

—

Compositio

n

chimique

1) COMPOSITION DU GEL

1.1) Caractéristiques générales [21,54,57,58,116,162]

Avant toute chose il est bon de noter que le principal constituant des aloès est l'eau. La cuticule contient approximativement 90% d'eau et le gel en contient entre 98,5% et 99,5%. Par conséquent, la matière sèche représente moins de 1% du poids sec de la plante et est constituée à plus de 60% par les polysaccharides.

Cependant, suivant les saisons et la disponibilité de l'eau, la composition chimique de ces plantes subit des fluctuations

La composition chimique est largement dépendante des espèces analysées. Cette composition des aloès et en particulier de l'*Aloe vera* est complexe. De nombreux investigateurs ont cherché à l'établir et la littérature liste une multitude de principes actifs et de composants. Plus de 150 ont pu être isolés à ce jour et répertoriés en différentes familles de composés :

- fraction glucidique
- fraction protéique
- fraction lipidique
- des minéraux
- des vitamines
- des enzymes
- divers autres constituants (lignines, acides organiques...)

1.2) La fraction glucidique

On peut noter que le matériel glucidique représente près de 60% de la matière sèche du gel et seulement 26% dans la cuticule.

1.2.1) Les monosaccharides [49,58,119,124,186,189]

Les sucres solubles représentent près de 28% du poids sec total de la feuille. Les quantités varient dans chaque fraction. La cuticule en contient 11% tandis que ces quantités augmentent jusqu'à 30% dans le gel.

L'un des monosaccharides libres les plus importants est le glucose qui compte pour 11,2% dans la cuticule et de 16,5% dans la pulpe. Une étude a montré que la concentration en glucose était de 3,3 mg.mL⁻¹ dans le gel d'*Aloe vera* et 0,1 mg.mL⁻¹ dans celui d'*Aloe ferox*.

Par ailleurs, on note la présence de mannose sous forme de mannose-6-phosphate, de L-rhamnose, d'acide uronique, d'arabinose, de galactose, de xylose.

1.2.2) Les polysaccharides

Les polysaccharides représentent une grande partie de la matière sèche des feuilles d'*Aloe*. La plupart sont des polysaccharides de réserve stockés dans les protoplastes des cellules. Mais on retrouve également de la cellulose, des polysaccharides pectiques et les polysaccharides de la cuticule.

Afin d'étudier tous les polysaccharides présents dans la feuille, ceux-ci sont précipités dans une solution d'éthanol à partir de différentes fractions. Aucune n'a révélée la présence d'amidon. Le précipité est constitué de polysaccharides non amidonnés et de lignine. La somme des polysaccharides et de la lignine dans le précipité représente entre 72% et 82% du matériel total précipité avec l'éthanol.

1.2.2.1) Les différents polysaccharides du gel [33,75,116,150]

Les types et tailles moléculaires des polysaccharides isolés sont divers. Après analyse, le gel d'*Aloe vera* contient principalement des polysaccharides hétérogènes. Il peut s'agir de mannane acétylé, de glucomannane, de glucogalactomannane, de galactoglucoarabinomannane, de galactane, de galactogalacturane, de galacturonane, d'arabinane ou d'arabinorhamnogalactane.

Les importantes fluctuations de la composition polysaccharidique du gel d'*Aloe vera* recensées dans la littérature peuvent être expliquées par l'influence significative de facteurs tels que les variations saisonnières, la localisation géographique, l'environnement du lieu de croissance, le géotype voire l'heure de la récolte.

Parmi tous ces polysaccharides, certains ont été au centre de nombreuses investigations scientifiques dont l'acémannane et l'aloéride.

1.2.2.1.1) Acémannane [21,81,95,119,137,173,174,175]

L'acémannane est un polysaccharide de stockage localisé à l'intérieur des protoplastes du parenchyme avec un poids moléculaire supérieur à 500 kDa. Ce polysaccharide est le glucide majeur du gel et représente près de 5% du poids sec du gel. Par ailleurs, il faut noter que les préparations d'acémannane sont très difficiles à dissoudre dans l'eau même à 1 mg.mL⁻¹.

1.2.2.1.2) Aloéride [75,119,137]

Un nouveau polysaccharide, appelé aloéride, a été caractérisé à partir du gel commercial de l'*Aloe vera*. L'aloéride possède un poids moléculaire compris entre 4000 et 7000 kDa (certainement le plus grand de tous les composés issus de l'*Aloe vera*). Ce composé est présent en très faible quantité dans le gel où il représente environ 0,015% de la matière sèche. Le composé purifié se présente sous forme d'une poudre blanche assez soluble dans l'eau à 10 mg.mL⁻¹.

1.2.2.1.3) Cellulose [58,189]

La cellulose est le second polymère en abondance. L'extraction par l' α -cellulase montre que le glucose cellulosique est le sucre prédominant détecté.

La dégradation de la cellulose aboutit à la présence de 5 sucres neutres (arabinose, xylose, mannose, galactose et glucose). Le glucose représente près de 70% du total des sucres alors que les autres ne représentent qu'entre 2 et 12%.

1.2.2.1.4) Polysaccharides pectiques [58,116]

Les substances pectiques sont les principaux polysaccharides présents dans les parois cellulaires d'*Aloe vera*. Leur proportion peut représenter jusqu'à 40% voire 50%. La présence en grande quantité de polysaccharides pectiques dans toutes les fractions peut être déduite de la présence de grandes quantités d'acides uroniques (acide galacturonique environ 34%) et de galactose, et dans une moindre importance, de la présence d'arabinose et de rhamnose. Ce dernier est caractéristique des polysaccharides pectiques.

Il existe des liaisons inter- et intramoléculaires entre ces différents polysaccharides pectiques pouvant causer des entremêlements physiques avec les microfibrilles de cellulose.

1.2.2.1.5) Polysaccharides de la cuticule [58,69]

Quant à la cuticule, elle contient de significatives quantités de polysaccharides contenant du xylose. Il s'agit de polysaccharides hémicellulosiques tels que les xyloglucanes et les xylanes. La présence de xyloglucanes est confirmée par la présence de fucose et de glucose. La présence dans de plus grandes quantités de xylose dans la cuticule est probablement donc le résultat de la présence de xylanes acidifiés déposés sur la seconde paroi.

1.2.2.1.6) Véracylglycannes [54]

Il s'agit d'hydrates de carbone acétylés de l'acide malique. Ces composés sont :

- le veracylglycane A (6-O-(1-L-maloyl)- α - β -D-Glcp)
- le veracylglycane B (α -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 4)-6-O-(1-L-maloyl)- α - β -D-Glcp)
- le veracylglycane C (α -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 4)-tetra-[6-O-(1-L-maloyl)- α -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 4)]-6-O-(1-L-maloyl)- α - β -D-Glcp)

1.2.2.2) Analyse de la composition monosaccharidique

Pour déterminer exactement la composition polysaccharidique de la plante, il est nécessaire d'hydrolyser les polysaccharides en de plus petites unités monosaccharidiques. Cette cassure structurale ou hydrolyse peut être soit réalisée par des enzymes soit par digestion du matériel de la plante par les acides.

Les polysaccharides sont différents d'une espèce d'*Aloe* à l'autre mais ils ont, pour la plupart, une architecture à base de mannose et glucose. L'analyse des sucres de divers gels d'*Aloe* peut être utilisée pour déterminer des différences spécifiques d'espèces, des variations de population et aussi la variation de plante à plante. Ces différences ont lieu au niveau du poids moléculaire moyen, du degré d'acétylation et aussi de l'abondance des chaînes latérales.

Le mannose et le glucose sont les sucres prédominants dans toutes les fractions et représentent entre 55% et 75% du total des monosaccharides totaux déterminés.

	Cuticule	Gel
Mannose	30%	53%
Glucose	25%	27%
Acides uroniques	14%	13%
Xylose	11,7%	1,4%
Galactose	8,5%	3,5%
Arabinose	5,9%	1,1%
Fucose	2,5%	0,6%
Rhamnose	2,2%	0,8%

Tableau 18 : Composition en monosaccharide des polysaccharides de l'*Aloe vera* présents dans le précipité alcoolique insoluble (% moléculaire)

1.2.2.2.1) Acémannane [21,81,95,119,137,173,174,175]

La composition en monosaccharide après analyse chromatographique indique la présence majoritaire de mannose et de glucose. Cependant, la composition exacte en monosaccharide a longtemps été discutée. On peut ainsi observer des différences entre les résultats de différentes études, principalement sur le plan quantitatif. Une synthèse des diverses valeurs rencontrées dans la littérature est rapportée dans le tableau suivant :

Monosaccharide	% (mol) polysaccharide
Mannose	80 à 90%
Glucose	3 à 6%
Galactose	1,5 à 5%
Acide galacturonique	≈2,5
Fucose	1,5 à 3%
Arabinose	1,5 à 4%
Xylose	≈0,7
Rhamnose	≈0,1
Acide glucuronique	≈0,1

Tableau 19 : Composition moyenne en monosaccharide du polysaccharide acémannane

Les désaccords sur la composition en monosaccharide peuvent être dus aux différences dans les méthodes utilisées pour isoler le polysaccharide, le temps de la récolte et les conditions de développement.

Il n'est pas possible de déterminer si les composés mineurs (xylose, arabinose, fucose, rhamnose et acide galacturonique) font partie intégrante du polysaccharide ou s'il s'agit de contaminants tels que les pectines ou les hémicelluloses.

1.2.2.2.2) Aloéride [75,119,137]

L'aloéride se compose principalement de trois sucres simples qui représentent 80% des sucres simples totaux présents : il s'agit du glucose (37,2%), du galactose (23,9%) et du mannose (19,5%). Dans le tableau suivant, est exposée l'analyse plus détaillée de la composition en sucres simples :

Résidu glycosyl	% (mol) polysaccharide
Glucose	37,2%
Galactose	23,9%
Mannose	19,5%
Arabinose	10,3%
Rhamnose	5,8%
Acide glucuronique	3,3%

Tableau 20 : Composition monosaccharidique de l'aloéride

1.2.2.3) Analyse des liaisons

1.2.2.3.1) Acémannane [21,81,95,119,137,173,174,175]

L'analyse des oligosaccharides (di-, tri- ou tétrasaccharides) obtenus après traitement enzymatique et une hydrolyse acide aboutit au fait que la colonne principale du polymère est constituée de résidus glucomannanes avec un ratio de 15 unités mannosyles pour 1 unité glucosyle. Les unités sont liées entre elles par des liaisons β -(1 $\rightarrow$ 4) mannose et des liaisons β -(1 $\rightarrow$ 4) glucose.

Acémannane, qui est un polysaccharide linéaire, présentent des acétylations des résidus mannose au niveau de leur carbone C₂ ou C₃.

Par ailleurs, des chaînes latérales sont présentes, celles-ci étant principalement constituées par des unités galactosyles liées à la colonne principale par des liaisons α -(1 $\rightarrow$ 6) galactose.

La distribution des groupes acétyles et des unités galactosyles le long de la chaîne principale peut avoir un effet significatif sur les propriétés d'interaction des mannoses.

Les liaisons des unités monosaccharidiques au sein de l'acémannane sont principalement des liaisons 1,4-mannose à 79.0%, 1,2,4-mannose à 2.1%, 1,4,6-mannose à 1.1%, galactose terminal à 9.0% et 1,4-glucose à 7.5%.

1.2.2.3.2) Aloéride [119]

L'analyse des liaisons entre les différentes unités monosaccharidiques de ce polysaccharide révèle qu'il s'agit principalement de liaisons 1,6-glucose à 24,2%, 1,4-mannose à 19,2% et 3,6-galactose à 11,2%. Aucune liaison impliquant l'acide uronique n'a été observée.

1.3) La fraction protéique

1.3.1) Distribution dans la feuille [14,57]

Les protéines représentent une fraction mineure de la feuille, 6% pour la cuticule et 9% dans le gel.

Les concentrations en protéines dans l'ensemble de la feuille sont plus grandes dans l'apex qu'à la base des feuilles ($2,39 \text{ mg.g}^{-1}$) et sont en plus grande quantité dans la partie terminale de la feuille ($9,6 \text{ mg.g}^{-1}$). Les plus faibles concentrations se trouvent dans les positions moyennes. Par ailleurs, la concentration en protéines est beaucoup plus élevée dans les feuilles plus anciennes.

1.3.2) Les acides aminés [43,49,189]

Parmi les acides aminés retrouvés dans le gel d'*Aloe vera*, on note la présence de 7 acides aminés essentiels sur 8 :

- isoleucine
- leucine
- lysine
- méthionine
- phénylalanine
- thréonine
- valine

Par ailleurs, 12 acides aminés secondaires sur 14 sont aussi retrouvés dans le gel :

- proline
- sérine
- acide aspartique
- acide glutamique
- alanine
- arginine
- cystéine
- glycine
- histidine
- tyrosine
- glutamine
- asparagine

1.3.3) Les glycoprotéines [21,107,147]

Le gel d'*Aloe vera* contient au total 12 polypeptides. Le gel d'*Aloe vera* et celui d'autres espèces d'*Aloe* (dont *A. saponaria* et *A. arborescens*) ont 5 polypeptides en commun de poids moléculaire de 15, 46, 65-66, 71 et 76-77 kDa.

Diverses activités biologiques ont été attribuées aux protéines d'*Aloe*. L'activité de type lectine est prédominante parmi les glycoprotéines. Les lectines sont des protéines qui possèdent un domaine non catalytique de liaison réversible à des glucides (mono- ou oligosaccharides spécifiques) formant ainsi des glycoprotéines.

1.3.3.1) Alprogène [33,149]

Des groupes de recherche ont récemment isolé une glycoprotéine de 10 kDa issue du gel d'*Aloe vera*. Cette glycoprotéine, appelée alprogène, a montré avoir une activité anti-allergique. Elle réduit la libération d'histamine et la sécrétion de leucotriènes

1.3.3.2) Les aloctines A et B [21,49,137,147,175]

Aloctine A a un poids moléculaire de 18 kDa et contient deux sous unités de 7,5 kDa et 10,5 kDa avec un contenu en glucides de 18%.

Aloctine B a un poids moléculaire de 24 kDa avec deux sous unités de 12 kDa chacune et un contenu glucidique de 50%.

1.3.3.3) Vérectine [21,33,49,137,175]

Une glycoprotéine du gel d'*Aloe vera*, appelée vérectine, a été isolée. Cette glycoprotéine a un poids moléculaire de 29 kDa et contient deux sous unités de 14 kDa environ. Elle présente une forte activité favorisant *in vitro*, la prolifération cellulaire de fibroblastes humains et de lignées cellulaires rénales d'hamster.

1.3.3.4) Autre glycoprotéine [21]

Une autre glycoprotéine de 5,5 kDa ayant également des effets sur la prolifération cellulaire a été isolée. Les monosaccharides de cette glycoprotéine sont à 70% du mannose. A cause du manque d'information au regard de la séquence en aminoacide de la glycoprotéine, il n'est pas encore connu si la glycoprotéine de 5,5 kDa est un fragment d'une plus longue glycoprotéine.

1.4) La fraction lipidique [21,33,43,49,57,71,114,147,155,175,184,189]

Les lipides représentent seulement une fraction mineure du poids de la feuille que ce soit au niveau de la cuticule ou de la pulpe. Sur la base du poids sec, les pourcentages de lipides de la cuticule et de la pulpe représentent respectivement, 2% et 5%.

1.4.1) Les stérols

Dans le gel d'*Aloe vera*, trois stérols sont présents. Il s'agit du β -sitostérol, du campestérol et du stigmastérol qui sont structurellement similaires au cholestérol. Ces stérols présentent des propriétés antiseptiques, analgésiques et anti-inflammatoires.

Ils sont présents dans le gel aux concentrations suivantes :

- cholestérol : 10,8 $\mu\text{mol}/100\text{g}$
- campestérol : 12,4 $\mu\text{mol}/100\text{g}$
- β -sitostérol : 148 $\mu\text{mol}/100\text{g}$

Sur la base d'une analyse spectroscopique, des phytostérols ont été identifiés. Il s'agit du lophénol (B31), du 24-méthyl-lophénol (B32), du 24-éthyl-lophénol (B33), du cycloartanol (B11) et du 24-méthylène-cycloartanol (B12). En considérant leur structure, ces phytostérols, issus de l'*Aloe vera*, se divisent en 2 groupes :

- le groupe des lophénols
- le groupe des cycloartanes

Le lophénol est connu pour être un intermédiaire de la voie de biosynthèse du squalène dans les plantes. Cependant, les effets de ces composés *in vivo* sont inconnus.

Un précédent rapport suggère que les composés qui ont une structure cycloartane tel le cycloartanol, ont une capacité à prévenir des cancers. Par ailleurs, les effets des composés dérivant du cycloartane sur le diabète sont inconnus.

1.4.2) Triterpène

Au sein du gel, on note la présence d'un alcool triterpénique : le lupéol (très présent par ailleurs dans le lupin). Le lupéol possède des propriétés antalgiques et antimicrobiennes. Sa concentration dans le gel est de l'ordre de 66 $\mu\text{mol}/100\text{g}$.

1.4.3) Les triglycérides

Le gel renferme des triglycérides à la concentration de 3,74 g.L^{-1} . Les acides gras qui les composent sont :

- l'acide laurique
- l'acide myristique
- l'acide palmitique
- l'acide stéarique
- l'acide arachidique
- l'acide palmitoléïque
- l'acide linoléïque
- l'acide γ -linoléinique
- l'acide arachidonique

1.4.4) Les phospholipides

Le gel contient de la phosphatidylcholine (lécithine) et de la phosphatidyléthanolamine (céphaline).

1.5) Les minéraux [17,21,49,57,98,119,147,189,201]

Les nutriments minéraux peuvent être définis comme des éléments essentiels prélevés dans le sol sous forme d'ions à partir des racines des plantes. Ces nutriments sont stockés dans toutes les parties de la plante que ce soit dans la cuticule ou dans la pulpe interne des feuilles. Le sol de culture a une influence sur la composition qualitative et quantitative en minéraux.

Le gel d'*Aloe vera* fournit neuf minéraux essentiels rencontrés le plus couramment qui sont :

- le calcium
- le cuivre
- le chrome
- le magnésium
- le fer
- le potassium
- le zinc
- le sodium
- le manganèse

Le calcium, le potassium, le sodium et le magnésium sont les éléments minéraux prédominants de la feuille d'*Aloe vera* avec le potassium et le sodium. Les quantités contenues sont plus élevées dans le gel, comparées à celles de la cuticule.

Les raisons de la prédominance de ces minéraux dans le gel sont inconnues mais le sodium est connu pour avoir un rôle dans la distribution de l'eau et le potassium dans la réparation des tissus. Par ailleurs, ces quatre éléments minéraux forment les parties essentielles de nombreuses réactions enzymatiques qui sont importantes pour la croissance cellulaire et la cicatrisation. En particulier, le calcium et le magnésium jouent un rôle significatif dans la photosynthèse, le métabolisme glucidique, la synthèse des acides nucléiques et de la chlorophylle, et les agents de liaisons des parois cellulaires.

La présence de calcium est d'un intérêt particulier. Cet ion a la capacité de former des ponts calcium entre les unités d'acide galacturonique des chaînes adjacentes de pectines, cela peut donc avoir une influence significative sur les caractéristiques texturales et la porosité des tissus. Le complexe pectine-calcium formé agit comme un ciment intracellulaire donnant la fermeté des tissus.

Les quantités de minéraux tels que le cuivre ou le fer sont de l'ordre de quelques milligrammes par litre de gel.

La présence des éléments minéraux dans la plante donne un reflet de leurs niveaux dans la terre où la plante se développe. Par conséquent, les terres peuvent théoriquement être modifiées avec des fertilisants qui affectent directement les niveaux des éléments minéraux au sein des feuilles de la plante.

Dans le tableau suivant, sont répertoriées les variations des concentrations des minéraux principaux en fonction des espèces d'*Aloe* et de l'âge des feuilles :

Espèces d' <i>Aloe</i>	Origine	Ca (mg.L ⁻¹)	Mg (mg.L ⁻¹)	Na (mg.L ⁻¹)	K (mg.L ⁻¹)	P (mg.L ⁻¹)
<i>A. arborescens</i>	Jeunes feuilles	242	102	393	1117	27
	Feuilles âgées	209	208	255	1056	75
<i>A. ferox</i>	Jeunes feuilles	101	142	387	1558	82
	Feuilles âgées	100	85	186	323	9
<i>A. speciosa</i>	Jeunes feuilles	214	203	205	2162	94
	Feuilles âgées	373	249	118	1358	79
<i>A. vera</i>	Jeunes feuilles	267	70	94	533	29
	Feuilles âgées	313	76	80	379	18

Tableau 21 : Concentrations de différents minéraux dans le gel de différentes espèces d'*Aloe*

Parmi les autres minéraux retrouvés dans les aloès, nous pouvons noter la présence en petite quantité d'aluminium, de bore, de baryum, de phosphore, de silice, de strontium, de germanium, de cobalt et de chlore.

1.6) Les vitamines [33,43,49,189,201]

1.6.1) Vitamines liposolubles

Les aloès contiennent de très nombreuses vitamines dont les vitamines liposolubles :

-vitamine A sous forme de β -carotène ou provitamine A devant être transformée par le corps humain pour être activée.

-vitamine E ou α -tocophérol

-vitamine C

1.6.2) Vitamines hydrosolubles

Parmi les vitamines hydrosolubles, la grande majorité des vitamines du groupe B est retrouvée:

-B1 (intervient dans la dégradation des sucres)

-B2 (intervient de nombreuses réactions d'oxydo-réduction)

-B3 ou PP (intervient dans le métabolisme des glucides, des lipides, des protéines)
est composée d'acide nicotinique et de nicotamide

-B6 (coenzyme dans le métabolisme des acides aminés)

-B9 (acide folique, participe au métabolisme des protéines et du matériel génétique)

-B12 (coenzyme de nombreuses réactions enzymatiques)

-l'inositol, facteur lipotrope appartenant au groupe des vitamines B, mobilise les graisses en évitant leur accumulation

Vitamines	Concentrations (mg.L ⁻¹)
B1	18-21
B2	18-21
C	140-180
B3	90-110
B6	9-11

Tableau 22 : Concentrations des principales vitamines présentes dans le gel d'*Aloe vera*

1.7) Les enzymes [33,43,49,53,189,201]

Au sein de la feuille d'*Aloe vera* et en particulier au sein du gel, de très nombreuses enzymes sont présentes :

- amylase qui est le catalyseur de l'hydrolyse de l'amidon en dextrine puis en maltose (entre 11000 et 16000 UI.L⁻¹ dans le gel)
- lipase (entre 6000 et 8000 UI.L⁻¹)
- protéase
- cellulase (enzyme permettant de digérer la cellulose)
- phosphatases alcalines et acides (enzymes déphosphorylantes)
- bradykininases (enzymes anti-inflammatoires)
- créatine phosphokinase (enzyme musculaire)
- catalase (groupe des chromoprotéines porphyriniques contenant du fer et catalysant la décomposition de l'eau oxygénée en eau et oxygène empêchant l'accumulation d'eau oxygénée dans les tissus)
- carboxypeptidase (enzyme des exopeptidases qui catalyse l'hydrolyse de la liaison peptidique située à l'extrémité de la chaîne peptidique libérant ainsi l'acide aminé terminal)
- lactate déshydrogénase (catalyse la conversion réciproque de pyruvate et de lactate en même temps que celle du couple NAD^+/NADH)
- oxydase
- cyclooxygénase (régule la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines dans le processus inflammatoire)
- glutathion peroxydase

1.8) Divers autres constituants

1.8.1) La lignine [33,43,49,57,58,189,201]

La lignine est une substance associée aux polysaccharides au sein du gel et de la cuticule de la feuille. Il s'agit d'un hétéropolymère tridimensionnel formé d'unités phénylpropaniques. Ce composé pénètre facilement dans l'épiderme et facilite le passage des autres constituants du gel à travers la peau humaine.

1.8.2) Divers acides

1.8.2.1) Acide salicylique [33,49,189,201]

Au sein du gel, on note la présence d'acide salicylique (36 mg.L^{-1}) et de salicylates qui pourraient provenir de la dégradation de composés anthraquinoniques.

1.8.2.2) Acides organiques [11,33,49,124,189]

De nombreux acides organiques sont isolés du gel :

- acide malique (environ à 2 g.L^{-1}). Il s'agit de l'acide organique majeur du gel.
- acide urique (5 mg.L^{-1})
- acide cinnamique
- acide succinique
- acide citrique

1.8.2.3) Impuretés

La présence d'autres acides qui ne sont pas des composés naturels mais des impuretés est observée:

- l'acide lactique et les lactates formés par la fermentation microbienne
- l'acide succinique, l'acide pyruvique et l'acide fumarique formés après décomposition enzymatique du gel
- l'acide acétique suite à la décomposition chimique de l'acémannane

1.8.3) Anthraquinones [33,43,124,189]

Les anthraquinones (l'aloïne, l'isobarbaloïne, l'anthranol, l'aloé-émodyne, l'émodyne, l'acide aloétique=2-hydroxyméthylanthraquinone, l'ester d'acide cinnamique, l'acide chrysophanique, le résistannol) sont des éléments indésirables car toxiques à long terme et sont responsables de la réduction de certains effets pharmacologiques du gel. Par ailleurs, ces composés donnent au gel une coloration jaunâtre plus ou moins intense.

1.8.4) Saponines [184]

Les saponines ou saponosides sont des hétérosides aux propriétés moussantes, nettoyantes et antiseptiques.

1.8.5) Esters de phtalate [33,147]

De nombreux esters de phtalate ont été isolés du gel d'*Aloe vera* dont le diéthylhexylphtalate. Il s'agit de contaminants industriels.

1.8.6) Hormones de croissance [33,49,155,189]

Le gel renferme deux hormones de croissance végétale :

- une auxine (l'acide 3-indole acétique)
- la gibbérelline

2) COMPOSITION DE LA DROGUE D'ALOE

2.1) Composition chimique globale [21,22,33,52,107,124]

Cette drogue correspond au suc résineux provenant de l'écoulement des feuilles sectionnées d'*Aloe*. Une large variété de composés a été isolée du latex. Parmi eux, beaucoup reste encore non identifié. Les différents constituants retrouvés sont principalement les hétérosides anthracéniques et les chromones. Les autres constituants sont :

- l'eau dont la teneur doit être inférieure à 10%
- des glucides dont des polysaccharides (glucomannane, galacturonane) et des sucres simples solubles (glucose et galactose)
- des minéraux (1 à 2%)
- des traces d'huile essentielle qui donne l'odeur caractéristique

La drogue d'*Aloe barbadensis* présente également un fort contenu de composés aromatiques spécialement des aldéhydes tels que le butanal, le pentanal, l'hexanal et le 2-hexanal, et des cétones telles que la 2-butanone, la 2-heptanone et la 2-octanone.

2.2) Synthèse des métabolites secondaires [21,22,33,52,107]

A partir de l'inspection des structures des composés phénoliques de faible poids moléculaire, il est évident que tous ces métabolites secondaires ont la même origine c'est-à-dire la voie acétate-malonate à travers la cyclisation de précurseurs polykétides. Ces polykétides sont dérivés de la polymérisation des sous-unités d'acétyl et de propionyle dans un processus semblable à la synthèse d'acide gras. Les réactions sont catalysées par des enzymes spécifiques : les polykétide-synthases.

Cette classe de métabolites secondaires apparaît donc être typique du genre *Aloe*. Les principaux produits isolés s'élèvent à environ 60% en poids sec de la drogue et font partie de la famille des hexakétides (1-méthyltétralines), des heptakétides (5-méthylchromones), des octakétides (1,8-dihydroxy-9-anthrone), et des nonakétides (3-benzylisocoumarines).

Les principaux métabolites secondaires décrits dans les espèces d'*Aloe* sont des composés phénoliques de type anthrone, chromone et phénylpyrone. Parmi eux, seulement les anthrones et les chromones ont été identifiés dans l'*Aloe barbadensis*.

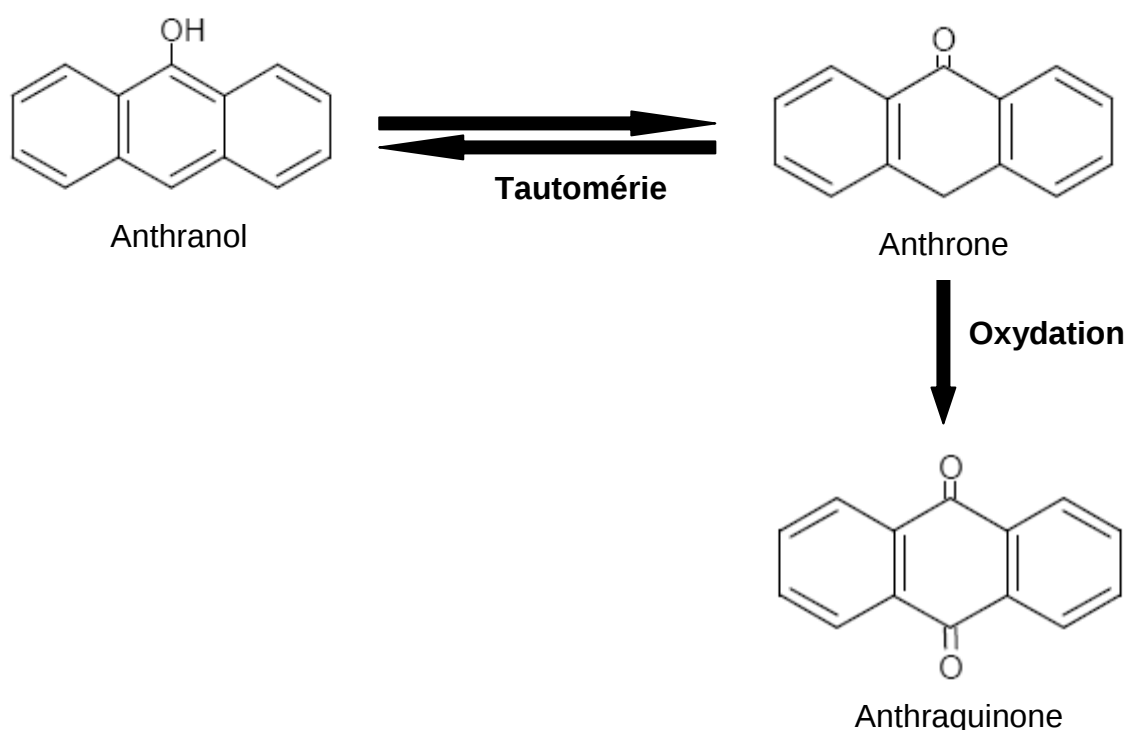
Les nombreux composés phénoliques se trouvent sous forme de C- et ou O- glycosides et n'existent pas dans le parenchyme de la feuille où les polysaccharides et les glycoprotéines sont les caractéristiques chimiques principales.

2.3) Hétérosides hydroxyanthracéniques

2.3.1) Caractéristiques générales

2.3.1.1) Divers stades d'oxydation [22]

Les dérivés anthracéniques présentent des degrés d'oxydation variables. Ces composés peuvent se présenter sous la forme d'anthrone, d'anthranol (qui est la forme tautomère de l'anthrone) ou d'anthraquinone. En pratique, l'anthrone et l'anthranol sont les formes réduites et l'anthraquinone la forme oxydée.



Il existe des différences notables de composition entre les plantes fraîches et les drogues sèches. Dans le végétal frais, les composés anthracéniques sont très majoritairement sous la forme d'hétérosides d'anthrones monomères. Au cours de la dessiccation, deux processus de transformation entrent en jeu : l'oxydation qui conduit aux hétérosides anthraquinoniques et la dimérisation qui engendre des hétérosides de dianthrones. Selon que les anthrones constitutives du dimère ainsi formé sont identiques ou différentes, on parle d'homodianthrone ou d'hétérodianthrone.

2.3.1.2) Structure chimique des hétérosides anthracéniques

[22,63,196]

Ces composés dérivent d'une structure 1,8-dihydroxyanthracénique et se présentent principalement sous forme d'hétérosides.

La distribution botanique des espèces à hétérosides dihydroxyanthracéniques est restreinte aux liliacées (aloès), aux polygonacées (rhubarbe), aux rhamnacées (bourdaine, cascara, nerprun) et aux césalpiniacées (sénés).

Dans les aloès, ces composés sont exclusivement contenus dans le suc et la quantité de dérivés anthracéniques varie d'une espèce à une autre. Dans le suc d'*Aloe barbadensis*, il y a environ 15 à 40% de dérivés hydroxyanthracéniques.

Les hétérosides sont constitués de 2 parties :

- un ou plusieurs sucres
- la génine ou aglycone

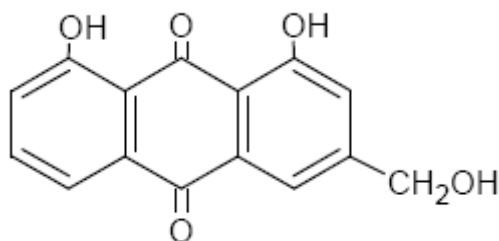
2.3.1.3) Les génines

Dans le suc d'aloès, les génines entrant dans la constitution d'hétérosides sont au nombre de deux. Il s'agit de l'aloé-émodol (ou aloé-émodyne) et du chrysophanol.

Les variations structurales observées pour ces génines sont limitées. En dehors des deux hydroxyles phénoliques toujours présents en C₁ et C₈, seuls les carbones C₃ et C₆ peuvent être substitués. Le premier l'est toujours et ce par un carbone de degré d'oxydation variable (méthyle, hydroxyméthyle, carboxyle), le second ne l'est qu'éventuellement et ce par un hydroxyle phénolique, libre ou étherifié par le méthanol.

Du fait de l'instabilité des anthrones, les génines libres qui peuvent occasionnellement exister dans les drogues sont toujours des anthraquinones. Les formes réduites, quant à elles, n'existent que sous forme combinée c'est-à-dire sous la forme d'hétérosides.

2.3.1.3.1) Aloe-émodol ou aloe-émodine [150,192,201]

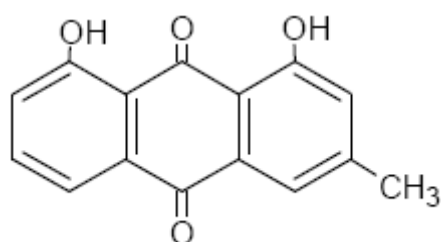


L'aloe-émodine se trouve dans le latex des feuilles sous la forme de très nombreux hétérosides pour constituer de nombreuses molécules pharmacologiquement actives. Ce composé est présent en faible quantité sous forme libre où il représente moins de 1% du poids sec de la drogue. Sa présence résulte de la décomposition oxydative de ces glycosides plutôt que d'une biosynthèse directe.

De nombreuses études ont montré que l'aloe-émodine est le métabolite pharmacologiquement actif de l'aloïne et des sennosides. Ces deux composés étant utilisés pour leur activité laxative.

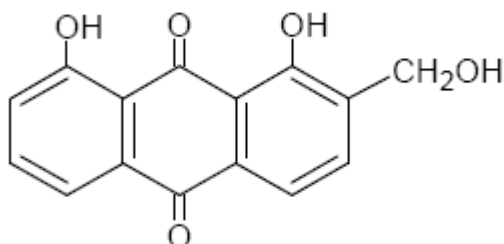
2.3.1.3.2) Chrysophanol

Il dérive de l'acide chrysophanique et a comme nom chimique : la 1,8 dihydroxy-3 méthyl anthraquinone. Comme pour l'aloe-émodine, le chrysophanol peut être trouvé sous forme libre en faible quantité, ou entrant dans la structure des hétérosides.



2.3.1.3.3) Acide aloétique [33,43,49,189]

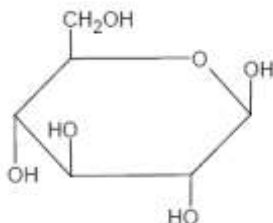
L'acide aloétique est aussi mentionné comme génine. Ce composé est un isomère de l'aloe-émodine pour lequel peu de données existent.



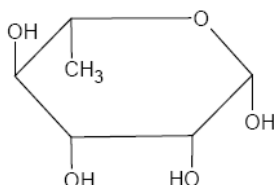
2.3.1.4) Sucres simples des hétérosides [63]

Les oses sont banals :

- glucose sous forme de β -D-glucopyrannose



- rhamnose sous forme de α -L-rhamnose



La liaison avec la génine engage normalement l'hydroxyle phénolique en C₈ (dans le cas du glucose) ou en C₆ (rhamnose).

2.3.1.5) Propriétés physico-chimiques [21,22,67]

Les hétérosides sont solubles dans l'eau et dans les solutions hydroalcooliques.

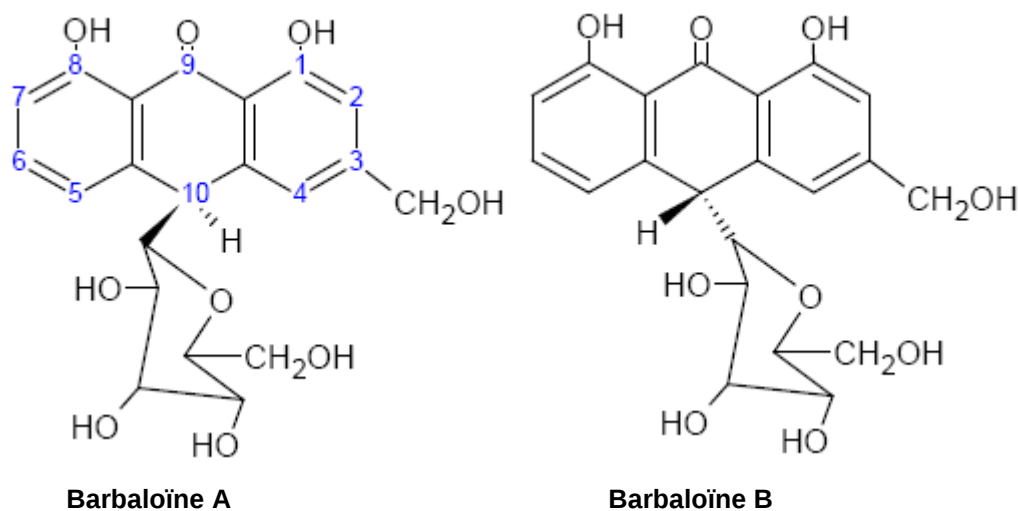
L'une des caractéristiques principales des C-glucosides est la résistance de la liaison carbone-carbone. Cette liaison est parfaitement résistante aux conditions acides et alcalines, et le clivage par oxydation, plutôt que l'hydrolyse est obtenue seulement sous des conditions drastiques d'acidité en présence d'un oxydant. La liaison carbone-carbone est aussi résistante aux glycosidases des plantes et à beaucoup de bactéries d'origine végétale.

Le traitement des O-hétérosides en milieu alcalin provoque leur hydrolyse.

L'utilisation de chlorure ferrique en milieu neutre permet de réaliser la transformation des dianthrone en anthraquinone.

2.3.2) Aloïne ou barbaloiné [21,22,153,192]

L'aloïne est localisée dans la couche externe de la feuille d'aloès et constitue près de 30% de l'exsudat sec de la feuille d'*Aloe barbadensis* ou approximativement 1% du poids sec de la feuille.



Il existe 2 aloïnes différentes (A et B) qui sont des diastéréo-isomères 10-C-β-D-glucosylés de l'aloé-émodyne anthrone. L'aloïne A biosynthétisée par la plante a la configuration absolue 10S,1'S et par transformation, conduit à l'aloïne B qui possède une configuration 10R,1'S. Ces deux formes sont interconvertibles via la forme anthranolique.

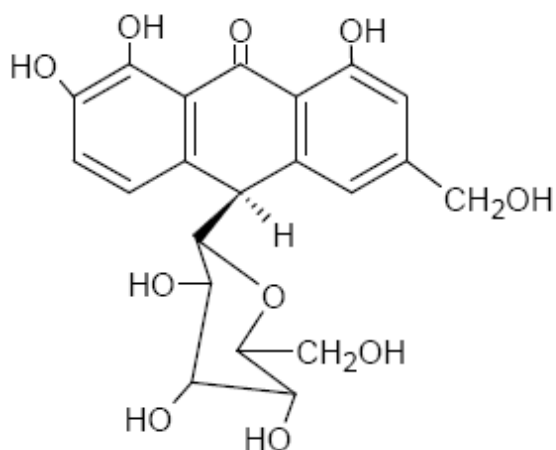
Le sucre dans la barbaloiné est le D-glucose. Les études indiquent que le C₁ de ce D-glucose est lié directement au C₁₀ de l'anneau anthracénique dans une configuration bêta.

L'aloïne est un glycoside inactif.

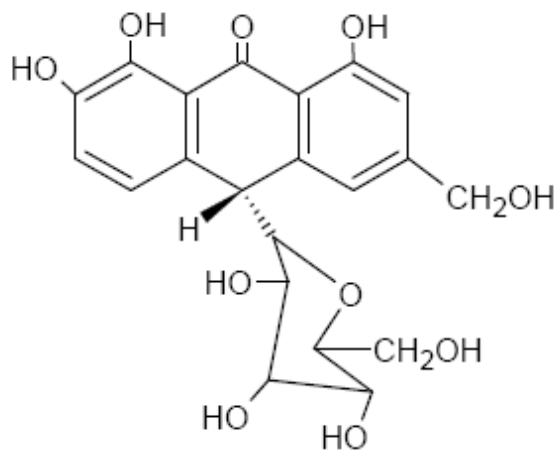
2.3.3) Les isobarbaloïnes [49,150]

Les isobarbaloïnes sont des 7-hydroxyaloïnes ou la génine possède un hydroxyle de plus en position 7. Par ailleurs, le reste de la structure de l'hétéroside n'est pas modifiée, on parle donc de 10-C-β-D glucanopyranosyl-1,7,8 trihydroxy- 3 hydroxyméthyl-9 anthrone.

De la même façon que pour les aloïnes, selon la configuration du carbone 10, il existe 2 stéréo-isomères A et B qui représentent 3 à 4% du suc concentré.



Isobarbaloïne A



Isobarbaloïne B

La totalité de l'aloïne et l'isobarbaloïne représente 25 à 40% du suc soit 500 mg pour 100g de drogue.

On peut également trouver des dérivés 8-O-méthyl-7-hydroxyaloïnes, qui présentent là aussi 2 stéréo-isomères A et B.

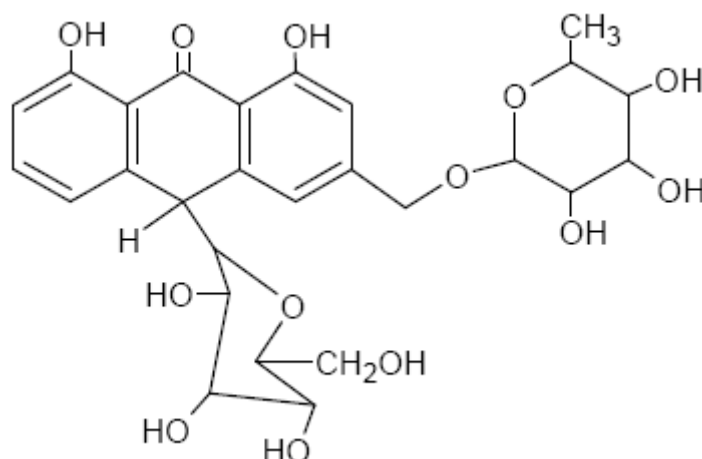
Ces composés ne sont présents que dans *Aloe barbadensis* et absents de *Aloe ferox*.

2.3.4) Biosides

2.3.4.1) Les aloïnosides [22,150]

Les aloïnosides sont absents d'*Aloe barbadensis* mais représentent environ 10% de la drogue séchée d'*Aloe ferox*. Par ailleurs, on en retrouve en quantité variable dans différents aloès.

Il s'agit du 3-O- α -L-rhamnosides d'aloïne qui présente deux diastéréo-isomères A et B. L'aloïnoside B est celui que l'on trouve en plus grande quantité.



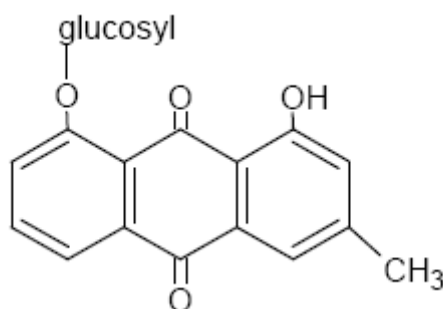
2.3.4.2) Les 5-hydroxyaloïnes [22,150]

Ce sont des hétérosides composés d'un sucre, de glucose, et d'une génine, l'aloé-émodine, qui comme dans les isobarbaloïnes présentent une hydroxylation supplémentaire non pas en 7 mais, ici, en 5.

Les hydroxyaloïnes permettent de différencier les deux espèces car la 5-hydroxy aloïne A n'est présente que dans *Aloe ferox* alors que les 7-hydroxy aloïnes A et B et leurs homologues 8-O-méthylés ne le sont que dans *Aloe barbadensis*.

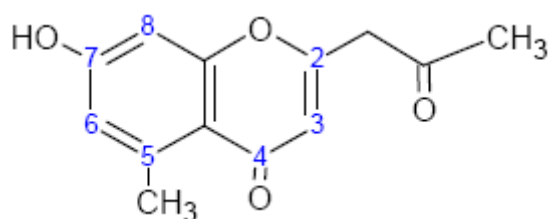
2.3.4.3) Chrysophanol-8-glucoside

Il s'agit du 8-O-glucopyranosyl de 1,8 dihydroxy-3-méthyl anthraquinone.



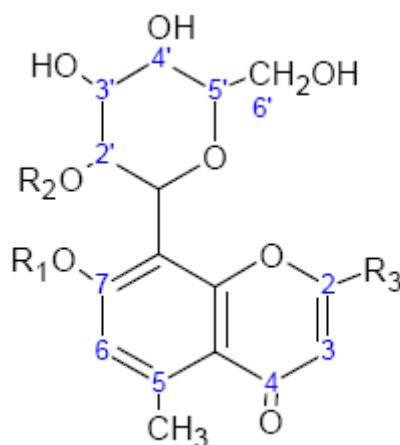
2.4) Les chromones [46,49,106,107,120,121,163,164,179,186]

Les 5-méthylchromones sont des métabolites secondaires communs des espèces d'aloès. Les chromones de l'aloès sont des hétérosides constitués d'une génine qui est la 2 acétonyl-7 hydroxy-5 méthyl chromone appelée plus couramment aloésone. Au sein de la drogue, des traces d'aloésone sous forme libre sont retrouvées.



Aloésone

Les chromones retrouvées sont des C-glucosides en 8 de l'aloésone c'est-à-dire des dérivés 8-C-β-D-glucopyranosyl-7 hydroxy-5 méthyl chromones. Ces hétérosides portent le nom d'aloerésine dont la structure générale est :



Il existe plusieurs dérivés de cette structure hétérosidique dont les plus importants sont l'aloerésine B ou aloésine qui représente près de 30% du poids sec de la drogue, l'aloerésine A qui est la 2'-p-coumarylaloésine et l'aloerésine C qui est la 7-O-β-D glucoside de l'aloerésine A.

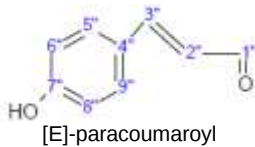
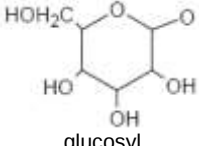
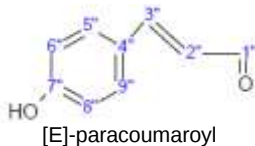
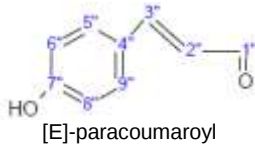
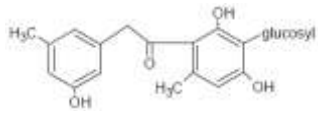
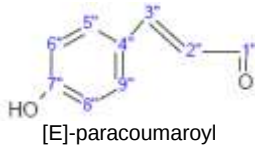
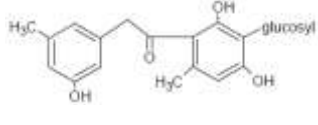
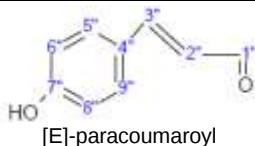
	R1	R2	R3
Aloerésine A	H	 [E]-paracoumaroyl	$\text{H}_2\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ Acétonyl
Aloerésine B	H	H	$\text{H}_2\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ Acétonyl
Aloerésine C	 glucosyl	 [E]-paracoumaroyl	$\text{H}_2\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ Acétonyl
Aloerésine D	CH_3	 [E]-paracoumaroyl	$\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ OH Hydroxypropyl
Aloerésine E	CH_3	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})$ Cinnamoyl	$\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ OH Hydroxypropyl
Aloerésine H	H	H	
Aloerésine I	H	 [E]-paracoumaroyl	
Isorabaïchromone	CH_3	[E]-caffeoyl	$\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ OH Hydroxypropyl dihydroxypropyl
Méthyl-aloediol	H	 [E]-paracoumaroyl	$\text{H}_2\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ Acétonyl
Aloesol	H	H	$\text{H}_2\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ Acétonyl

Tableau 23 : Structure chimique de différentes aloerésines

2.5) Variations des concentrations [21,153,192,201]

2.5.1) Facteurs influençant les concentrations

Sur la base des analyse par CLHP, il a été établi les composants majeurs présents dans la drogue d'aloë sont l'aloésine, l'aloerésine A, les aloïnes A et B comme rapporté dans la littérature. L'aloïne, l'aloerésine A et l'aloésine représentent 70 à 97% du poids sec total de l'exsudat.

Il faut noter qu'il existe des différences de quantités de ces composés au sein d'espèces identiques. Cela dépend de l'âge des plantes, des conditions climatiques, de l'heure de la récolte et des conditions de stockage. Des facteurs tels que les saisons chaudes ou le vent augmentent la concentration en aloïne. Les concentrations en aloïne et isobarbaloïne sont plus élevées en été qu'à la fin de l'automne (environ 2,5 fois). Il n'y a pas d'influence de la lumière sur la production d'aloïne.

La présence de la barbaloïne a été détectée dans 85 espèces d'*Aloe* sur 240 analysées. Cependant, une étude plus récente menée sur 380 espèces d'*Aloe*, indique que seulement 36 soit 10% des espèces d'*Aloe* ont un profil chimique similaire du latex.

L'aloïne et son épimère servent couramment comme composant clé pour contrôler la qualité des produits issus du latex. Cependant, il semble que l'aloésine semble plus fiable que l'aloïne pour ces contrôles puisqu'elle montre moins de variations saisonnières et est plus stable envers l'hydrolyse et la chaleur.

2.5.2) Variations au sein d'une même feuille

L'aloïne est distribuée exclusivement dans la couche externe de la feuille d'aloès où son rôle défensif est primordial. L'aloïne est distribuée de façon inégale dans la feuille mais les fortes concentrations se trouvent dans les zones où la feuille est la plus accessible pour la consommation par les insectes ou les animaux.

En général, les concentrations de la plupart des dérivés hydroxyanthracéniques sont plus élevées dans l'apex ou dans la partie terminale de la feuille qu'à la base. Les plus faibles concentrations se trouvent dans les positions basses. Ces variations de concentrations ne sont guère modifiées avec les saisons.

La différence entre les distributions peut refléter les différents rôles de ces composants sur la croissance et l'écologie de la plante. Les composés phénoliques sont des métabolites avec une activité anti-herbivore et se trouvent donc en concentrations élevées dans les feuilles.

Partie de la feuille	Aloénine ($\mu\text{g.g}^{-1}$)	Aloïne ($\mu\text{g.g}^{-1}$)	Isobarbaloïne ($\mu\text{g.g}^{-1}$)
partie terminale	636,6	223,9	238,5
zone moyenne	237,6	86,7	92,3
partie basse	125,9	57,2	60,9

Tableau 24 : Comparaison des concentrations en dérivés phénoliques dans les différentes parties d'une même feuille

2.5.3) Rôle de défense contre les herbivores [21,52,53,67]

Les agressions répétées sur la feuille augmentent le contenu des composants du latex dans les nouvelles croissances qui se développent à partir des restes de la feuille. Ceci mène à croire que la présence et la distribution des composés du latex dans la feuille d'*Aloe vera* agit comme une stratégie de défense pour l'empêcher d'être consommée. Les composés du latex sont toxiques pour les herbivores.

PARTIE

IV

–

Pharmacolo
gie



Dans cette partie, je vais aborder la partie pharmacologique de l'*Aloe vera*, dont la drogue est essentiellement connue pour ses propriétés laxatives, et le gel, quant à lui, est connu pour ses usages traditionnels comme agent hydratant, agent immunostimulant, agent anti-oxydant et agent nutritif.

Il est nécessaire de préciser avant de détailler chacune des propriétés de l'*Aloe vera*, que les études ou les articles bibliographiques utilisés pour rédiger ce travail font souvent référence à des extraits mal définis quant à leur obtention et leur composition. Ceci entraîne des problèmes de standardisation des essais et donc de reproductibilité des résultats.

1) PROPRIETES LAXATIVES

La drogue contient un mélange de composés anthracéniques laxatifs. Il s'agit de O- et C-glycosides d'anthrones et d'anthraquinones, d'anthrones libres, de dianthrones et d'une petite quantité d'anthraquinones libres.

L'activité laxative est liée à la structure des composés : les dérivés les plus intéressants sont les O-hétérosides de dianthrones et d'anthraquinones ainsi que les C-hétérosides d'anthrones c'est-à-dire l'ensemble des composés qui ne présentent pas de groupe $-\text{CH}_2-$ en C_{10} . Selon la dose administrée, les dérivés anthracéniques exercent une action laxative plus ou moins violente. Ils sont classés comme laxatifs stimulants.

1.1) Physiopathologie de la constipation [21]

On parle de constipation lorsqu'il y a moins de 3 selles par semaine, sur une durée de plusieurs semaines voire plusieurs mois. Deux mécanismes physiopathologiques prédominent et sont souvent associés :

- trouble de la progression du bol fécal au niveau du côlon (on parle alors de constipation de progression ou de transit) résultant soit d'une hypomotilité globale, soit d'une hyperspasmodicité avec augmentation des contractions secondaires

- trouble de l'évacuation (on parle alors de constipation distale ou terminale) au niveau du sigmoïde et/ou du rectum (dans ce dernier cas on parle aussi de dyskinésie rectale)

1.2) Formation d'aloë-émordine-9-anthrone [7,21,22,33,144]

Les composants de la drogue sont inactifs comme laxatifs. Ils ont besoin d'être décomposés pour former l'aloë-émordine-9-anthrone et d'autres métabolites. En effet, ingérés oralement, les hétérosides anthracéniques, molécules polaires hydrosolubles de masse moléculaire importante, transitent à travers la partie supérieure du tractus gastro-intestinal sans modification chimique. Ceci est dû au résidu glucidique qui confère les caractéristiques hydrophiles à l'hétéroside et bloque l'absorption par les cellules épithéliales intestinales. C'est au niveau du côlon et par la flore intestinale que la transformation a lieu.

Les génines libres sont pratiquement inactives. Celles-ci présentes dans la drogue ou formées par un début d'hydrolyse gastrique atteignent l'intestin et sont absorbées au niveau de l'intestin grêle, glucuroconjuguées au niveau hépatique, et en grande partie, éliminées par voie urinaire.

Au niveau du côlon, les β -glucosidases de la flore bactérienne hydrolysent les hétérosides. Les bactéries du genre *Bifidobacterium sp.*, constitutives de la flore intestinale, catabolisent les anthranoides O-glycosidiques pendant que les *Eubacterium sp.* agissent sur les anthranoides C-glycosides libérant le glucose et l'aglycone d'anthraquinone libre.

L'activité laxative du latex d'*Aloe vera* est donc due à un métabolite commun, formé in situ, l'aloë-émordine-9-anthrone, ce qui explique le temps de latence observé entre la prise de la drogue et l'effet laxatif. Pour certains auteurs, les hétérosides hydroxyanthracéniques peuvent être considérés comme des prodrogues : les oses auraient une fonction de transporteur empêchant l'absorption du motif actif avant qu'il ne soit libéré dans le côlon sous l'influence des enzymes bactériennes.

La nourriture et la nutrition jouent également un rôle important dans l'action laxative de la drogue aloë. Le métabolisme de l'aloïne en aloë-émordine-9-anthrone est favorisé par un régime contenant des sels ferriques et des viandes riches en fer, et est diminué par les céréales et les hydrates de carbone complexe.

1.3) Mécanisme d'action [7,21,22,33,49]

Ce sont les C-glycosides majeurs du latex d'*Aloe vera*, aloïne et isobarbaloïne, qui sont les principaux agents responsables des activités laxatives de l'*Aloe vera*, chez l'homme et les animaux, après transformation en aloe-émodyne-9-anthrone. Le mécanisme d'action de l'aloé-émodyne-9-anthrone est multiple :

- inhibition de l'activité Na^+/K^+ -ATPasique des entérocytes ce qui provoque une inhibition de la résorption de l'eau, du sodium, du chlore et augmente la sécrétion du potassium au niveau de la muqueuse intestinale.

- augmentation de la perméabilité cellulaire par stimulation des mastocytes coliques afin de libérer de l'histamine laquelle active la voie de la protéine kinase C et ouvre ainsi des jonctions dans les membranes coliques.

- inhibition dose dépendante de l'activité de la NO-synthétase Ca^{2+} dépendante

- stimulation de la sécrétion d'eau par un mécanisme prostaglandine dépendant

- une augmentation de la sécrétion de mucus

Tous ces mécanismes provoquent donc l'augmentation du contenu en eau du colon et la stimulation du péristaltisme colique aboutissant à de plus fréquentes selles de consistance molle.

1.4) Variations entre les espèces [21]

Suivant les espèces animales, la présence de germes du genre *Eubacterium sp.* dans la flore intestinale est différente. Par exemple, les rats sont capables de générer l'aloé-émodyne-9-anthrone mais pas les cochons d'Inde.

Par ailleurs, l'aloïne exerce une puissante activité chez les hommes mais montre une activité réduite chez les souris et les rats. De plus, il existe des différences interindividuelles dans la sensibilité à l'activité laxative de la barbaloïne.

1.5) Conclusion

Les propriétés laxatives de la drogue d'*Aloe* sont reconnues dans le milieu médical. Les dérivés anthraquinoniques dont l'aloïne entrent dans la composition de nombreuses spécialités pharmaceutiques dont les dragées Rex®, Tonilax® ou Idéolaxyl®. Elles sont classées comme laxatifs stimulants.

2) PROPRIETES IMMUNOSTIMULANTES

Les modificateurs de la réponse biologique (BRM) sont des substances qui augmentent la réponse immunitaire. Les BRM peuvent être des cytokines, qui sont produites de façon endogène dans l'organisme par les cellules immunitaires, ou des dérivés exogènes pouvant être des acides nucléiques, des lipides, des protéines ou des polysaccharides. Ces BRM exogènes ont besoin d'être reconnus par des récepteurs pour déclencher la réponse immunitaire. Ces BRM exogènes sont rapportés avoir des activités anti-virales, anti-bactériennes, anti-fongiques, anti-parasitaires et anti-tumorales. [87]

2.1) Éléments clés de l'immunostimulation

2.1.1) Récepteurs mannose [21,33,42,95,97,167]

Des études sur des poulets ont démontré que la synthèse de monoxyde d'azote, induite de façon dose dépendante par l'acémannane, peut être gérée à travers les récepteurs mannose macrophagiques.

In vivo et *in vitro*, il a été montré que les mannanes se liaient aux macrophages par des récepteurs spécifiques et étaient ensuite internalisés. Ces récepteurs mannose sont présents sur les cellules dendritiques, les cellules endothéliales hépatiques, les cellules mésangiales rénales, les muscles lisses trachéaux et les cellules épithéliales pigmentaires rétinienne.

Ces récepteurs contiennent de multiples sites de liaison aux glucides et sont ainsi impliqués dans l'internalisation d'une très grande variété de glycoprotéines. Ce sont surtout les composants riches en mannane qui se lient à ces récepteurs, dont un des polysaccharides d'*Aloe vera*, l'acémannane.

Les cellules myéloïdes (monocytes, macrophages et cellules dendritiques), du fait de leurs rôles importants joués à la fois dans l'immunité acquise et innée, sont les cibles majeures des polysaccharides BRM. Les effets stimulateurs des polysaccharides BRM sur les macrophages sont l'activation de la phagocytose, la production de dérivés réactifs de l'oxygène, l'expression de marqueurs cellulaires et la sécrétion de cytokines.

2.1.2) Facteur NF-kappa B [21,33,137]

Le facteur NF-kappa B contrôle l'expression de multiples gènes dans les macrophages activés. Les gènes cibles régulés par NF-kappa B incluent ceux codant pour les cytokines pro-inflammatoires, les enzymes inflammatoires, les molécules d'adhésion, les récepteurs et inhibiteurs de l'apoptose.

La capacité d'activation de la transcription du facteur NF-kappa B par différents composés isolés de l'*Aloe vera* a été testée. Les anthraquinones (aloïne et aloé-émodine) ont été inactives à des concentrations de 0,1 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ et à 1 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. A de plus hautes concentrations, elles ont inhibé la transcription du facteur NF-kappa B.

Par ailleurs, 2 préparations différentes d'acémannane (AVMP et le manapol), à 200 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, ont montré entre 2,2% et 3,5% d'activation de la transcription du facteur NF-kappa B comparativement à celle atteinte par LPS (LipoPolySaccharide) à 10 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. Ceci montre qu'il faut de très grandes concentrations d'acémannane pour atteindre une modeste activation des macrophages.

Le matériel polysaccharidique de faible poids moléculaire (<100 kDa) a été inactif à 50 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ et le matériel de poids moléculaire intermédiaire (100 à 500 kDa) a fait preuve d'une activation marginale (15% d'activation) à 50 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. Le matériel de haut poids moléculaire (>500 kDa) a présenté une forte activité. A 50 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, cette fraction a présenté une activation de l'expression du NF-kappa B équivalente à celle atteinte par la solution de LPS à 10 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. A une concentration de 0,5 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, l'aloéride, un polysaccharide de haut poids moléculaire (4 à 7000 kDa), a augmenté l'expression de NF-kappa B et a augmenté l'expression des ARN_m codant pour IL₆ et TNF α .

2.2) Mécanismes d'action

2.2.1) Activation macrophagique [210]

L'activation des macrophages est normalement stimulée par une large variété de mécanismes. Ceci inclut l'exposition aux interférons et interleukines (IL₂) mais aussi aux agents pathogènes. Les macrophages peuvent détruire des cellules tumorales après traitement par des interférons recombinés et des lipopolysaccharides bactériens, insinuant que 2 stimuli sont nécessaires pour une activation complète des macrophages. Il a été montré que chacune de ces molécules interagissait spécifiquement avec les récepteurs membranaires du macrophage. Dans cette étude, l'interféron qui a été utilisé a eu un contrôle positif sur l'activation du macrophage.

Les études de liaisons de protéines ont indiqué que quatre protéines membranaires de macrophages ont été nécessaires. C'est ainsi que les polysaccharides ont induit l'activation des macrophages non seulement par phagocytose mais aussi par l'intermédiaire de liaisons à des récepteurs spécifiques, les récepteurs mannose.

2.2.2) Conséquences de l'activation macrophagique

2.2.2.1) Modification morphologique [21,210]

Cette activation s'est traduite par une augmentation de la taille de la cellule activée et de son cytoplasme. Les changements morphologiques cellulaires n'ont pas été significativement modifiés en réponse à l'acémannane seul. Les phénomènes ont été augmentés en présence d'un mélange acémannane et interféron gamma.

2.2.2.2) Production de radicaux oxydants [97,167,210]

Au cours d'expériences, les mannanes n'ont pas démontré d'effets directs sur la destruction des germes fongiques *Candida* mais ont initié la production de radicaux oxydants et des dérivés réactifs de l'oxygène. Des résultats similaires ont été obtenus avec les bactéries *E. coli*.

Les macrophages génèrent une large quantité de dérivés réactifs de l'oxygène dont les anions superoxydes et du monoxyde d'azote, en réponse à une variété de stimulants membranaires et peuvent ainsi tuer des cellules pathogènes invasives ou des cellules cancéreuses. Cependant, la surproduction de ces radicaux peut introduire un stress oxydatif sur des cellules saines, et provoquer ainsi des processus pathologiques.

2.2.2.3) Production de monoxyde d'azote

[21,42,75,95,96,103,147,167,210]

Les monocytes traités par l'acémannane ont présenté *in vitro*, une forte augmentation de la production de monoxyde d'azote après un traitement préalable par interféron gamma. La production de monoxyde d'azote observée a été dose dépendante.

Un effet stimulant de l'acémannane a aussi été observé sur les splénocytes. Il s'est caractérisé par une production spontanée de monoxyde d'azote. En réponse, la prolifération macrophagique a été augmentée. L'acémannane a donc été capable d'augmenter efficacement et durablement la capacité d'activation des macrophages par le système immunitaire et ce, essentiellement par la production de monoxyde d'azote.

L'acémannane est également paru capable d'induire *in vitro*, sur des cellules macrophagiques, la production de monoxyde d'azote, en augmentant préalablement la synthèse d'ARN_m codant pour la NO-synthase.

De plus, l'induction de la NO-synthase a été inhibée par la préincubation avec un inhibiteur du NF-kappa B laissant penser que l'acémannane a causé l'activation des macrophages par la hausse du niveau de NO-synthase au niveau de la transcription. L'acémannane a donc agi de manière indirecte sur la production de monoxyde d'azote.

2.2.2.4) Libération des cytokines

[21,29,33,42,75,95,96,97,103,123,167,173,174,191,208,210]

Les fractions polysaccharidiques purifiées désignées comme PAC-I, PAC-II et PAC-III, préparées à partir de l'*Aloe vera*, contiennent presque exclusivement des glucides : PAC-I (98,3%), PAC-II (98%) et PAC-III (95,6%). Les fractions ont des poids moléculaires respectifs de 10 000 kDa, 1300 kDa et 470 kDa. PAC-I et PAC-II présentent des compositions similaires en monosaccharide, environ 90% de mannose, 5 à 6% de galactose, un peu de glucose et un peu d'arabinose, et également une structure polysaccharidique équivalente, la chaîne principale étant constituée d'unités mannoses liées entre elles par des liaisons β -(1,4) avec des acétylations en C₆ du mannose.

Ces fractions ont activé les macrophages pour sécréter le TNF α , IL₁, l'interféron- γ , l'IL₂ et l'IL₆ de façon dose dépendante jusqu'à 500 mg.mL⁻¹. Une saturation a alors été observée. PAC-I a été le plus puissant modificateur de la réponse biologique des trois fractions.

Les polysaccharides, l'aloéride et l'acémannane, ont augmenté l'activité des macrophages et ont favorisé la libération des cytokines inflammatoires de façon dose dépendante en augmentant l'expression des ARN_m correspondants.

Les polysaccharides modificateurs de la réponse biologique, dont l'acémannane, en régulant les sécrétions de cytokines, ont régulé de manière positive les activités phagocytaires des macrophages.

2.2.2.5) Stimulation de l'hématopoïèse [41,75,174]

Une fraction pure à 99% de polysaccharides a régulé les niveaux d'ARN_m des cytokines hépatiques et pulmonaires aboutissant à l'augmentation des cytokines hématopoïétiques (G-CSF=granulocyte colony stimulating factor et SCF=stem cell factor) chez des souris saines ou myélosupprimées. La synthèse de tous les phénotypes de progéniteurs cellulaires, incluant les cellules lymphocytaires, monocytaires, plaquettaires et les cellules souches, a été augmentée.

Le mécanisme exact n'a pas été encore établi mais il semble lié à l'activation macrophagique qui augmente *in vitro* la libération des cytokines (IL-1, IL-2, IL-6), interféron, GM-CSF (Granulocyte/Monocyte-Colony Stimulating Factor) et Tumor Necrosis Factor (TNF).

2.2.3) Action sur les lymphocytes B et T

[7,21,33,42,71,75,95,96,97,103,104,147,173]

L'acémannane administré de façon sous cutanée chez des rats a stimulé la formation de tous les types de leucocytes issus de la rate et des os. La production des lymphocytes B et T, des lymphocytes T cytotoxiques et d'anticorps a été augmentée et ce, de façon dose dépendante.

Les fractions polysaccharidiques (surtout PAC-I) ont montré être de puissants stimulateurs des cellules B mais être moins puissants dans la stimulation de la prolifération des cellules T.

Les cellules dendritiques sont des cellules accessoires importantes pour l'initiation des réponses immunes primaires (en particulier dans l'activation des cellules T naïves et la génération des cellules T primaires). Les cellules dendritiques possèdent des récepteurs mannose c'est pourquoi l'acémannane a pu se lier à ces cellules et exercer une activité immunomodulatrice.

L'acémannane a induit une maturation phénotypique d'immatures cellules dendritiques, mise en évidence par la régulation positive des molécules de classe II du CMH et par les molécules co-stimulatrices.

L'acémannane a aussi induit la maturation fonctionnelle, mise en évidence par l'augmentation de l'activité des cellules T allogéniques et de la production d'IL-12. L'activité d'induction de la

maturation des cellules dendritiques a été dose dépendante. L'acémannane a induit de manière significative la production d'IL₁₂ par les cellules dendritiques. L'IL₁₂ est une cytokine critique pour l'induction de la réponse immune cellulaire.

L'activation des cellules T a permis la sécrétion de nouvelles cytokines qui ont modulé ou activé les macrophages, les lymphocytes B et T, les cellules NK afin de participer à la suppression des agents pathogènes.

2.2.4) Induction de l'apoptose [21]

La fraction polysaccharidique contenant l'acémannane a entraîné, en présence d'interféron gamma, une induction de l'apoptose. En effet, les cellules exposées au mélange ont montré des caractéristiques typiques de l'apoptose, dont la condensation de la chromatine, la fragmentation de l'ADN. Ni l'acémannane, ni l'interféron gamma n'ont induit seul l'apoptose. Cependant, l'induction de l'apoptose a apparu être indépendante de la production de monoxyde d'azote puisqu'un inhibiteur du monoxyde d'azote n'a pas protégé les cellules de l'apoptose. Il a été suggéré que l'induction de l'apoptose par l'acémannane, en combinaison avec l'interféron gamma, impliquait une inhibition de l'expression des protéines apoptiques bcl₂.

2.2.5) Influence sur les molécules d'adhésion [21,97,210]

Un mélange acémannane et interféron-gamma a permis d'augmenter l'expression de quelques molécules d'adhésion en augmentant l'expression des antigènes de surface.

2.3) Composés actifs [21,58,75,97,137]

Des rapports ont décrit les effets à la fois immunostimulants et immunosuppresseurs des composants de l'*Aloe vera*. Cependant, il y a eu peu d'études, scientifiquement contrôlées, qui ont examiné ces effets. Il existe un consensus général parmi les études, pour dire que la fraction polysaccharidique du gel a une activité immunomodulatrice. Cependant, l'identité, la taille et la composition du polysaccharide immunomodulateur majeur sont inconnues.

Les polysaccharides ayant un poids moléculaire entre 5 et 400 kDa ont exercé, *in vitro*, la plus puissante capacité d'activation des macrophages, déterminée par une augmentation de la production des cytokines, de la libération de monoxyde d'azote, de l'expression de molécules de surface et de l'activité phagocytaire. Cette observation a été confirmée *in vivo*. Les polysaccharides ayant un poids inférieur à 5 kDa ou supérieur à 400 kDa ont seulement montré une activité immunomodulatrice marginale.

Cependant, une fraction polysaccharidique de haut poids moléculaire (4 à 7000 kDa), aloéride, a induit l'expression des ARN_m codant pour les IL-6 et le TNF α dans des monocytes humains de façon équivalente aux lipopolysaccharides LPS.

D'autres études ont montré que de fortes concentrations d'acémannane (200 à 2000 $\mu\text{g.mL}^{-1}$) sont typiquement nécessaires pour parvenir à une modeste activation des macrophages. Ceci indique que soit l'acémannane n'est pas très puissant ou que de petites quantités des composés puissants sont présents comme contaminants dans les préparations d'acémannane.

L'étude de la relation structure activité des polysaccharides est entravée par la complexité de la composition monosaccharidique et des liaisons glycosidiques. La conclusion générale de l'effet du poids moléculaire sur les polysaccharides est que l'activité augmente avec le poids moléculaire. Les polysaccharides les plus larges ont une meilleure chance d'entrer en contact avec les récepteurs. De plus, de larges polysaccharides ont plus d'unités répétitives et donc de plus hautes valences qui permettent de conclure que des polysaccharides de plus haut poids moléculaire se lient avec plus de récepteurs et plus de protéines de liaisons. Enfin, la distribution des groupes acétyles et des unités galactosyles le long de la chaîne principale peut avoir un effet significatif sur les propriétés d'interaction des mannoses.

2.4) Conclusion

La fraction polysaccharidique du gel d'*Aloe vera* montre sa capacité à activer les cellules macrophagiques, après fixation aux récepteurs mannose, entraînant une régulation de la production de radicaux oxydants et de la sécrétion des cytokines ainsi que de la synthèse de monoxyde d'azote. Par ailleurs, cette fraction est capable d'activer les lymphocytes B et T. Cependant, la nature exacte des composés polysaccharidiques actifs dans cette fraction reste à déterminer.

3) PROPRIETES ANTI-OXYDANTES

3.1) Physiopathologie

3.1.1) Métabolisme cellulaire de l'oxygène [200]

Le métabolisme cellulaire normal de l'oxygène produit de manière continue de faibles quantités de dérivés réactifs de l'oxygène. Certains de ces dérivés jouent un rôle essentiel dans le contrôle de nombreuses fonctions physiologiques, dont la régulation du tonus vasculaire et la réponse immunitaire.

Dans certaines situations, cette production est fortement augmentée, entraînant un stress oxydatif qui est défini comme un déséquilibre entre la production et la destruction de ces molécules. En raison de leur capacité à endommager presque tous les types de molécules dans l'organisme, les dérivés réactifs de l'oxygène ou ROS (dans la littérature internationale) sont impliqués dans un très grand nombre de pathologies, tant aiguës que chroniques.

Lors de la consommation normal et/ou aberrante d'oxygène, la génération de radicaux libres, tels que le radical superoxyde ($O_2\cdot^-$), le radical hydroxyle ($HO\cdot$) ou toute autre dérivé réactif de l'oxygène, peut conduire à des dommages ou à la destruction de plusieurs variétés de tissus. Des effets délétères peuvent se produire et provoquer ainsi des dommages ou des dysfonctionnement de l'ADN, des perturbations de l'activité enzymatique et la déstabilisation des membranes lipidiques.

L'équilibre, entre la génération de ces radicaux et l'activité antioxydante, est déterminant dans la prévention de certaines maladies. La surproduction de dérivés réactifs de l'oxygène est fortement associée avec la survenue d'un très grand nombre de maladies chroniques.

3.1.2) Dérivés réactifs de l'oxygène

L'appellation « dérivés réactifs de l'oxygène » inclut les radicaux libres de l'oxygène proprement dit (radical superoxyde $\bullet\text{O}_2^-$, radical hydroxyl $\bullet\text{OH}$, monoxyde d'azote $\text{NO}\bullet$,...) mais aussi certains dérivés oxygénés non radicalaires dont la toxicité est importante (peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , peroxynitrite ONOO^-).

Un radical libre est une espèce chimique (atome ou molécule) contenant un électron non apparié. Ce déséquilibre n'est que transitoire et est comblé soit par l'acceptation d'un autre électron soit par le transfert de cet électron libre sur une autre molécule.

Si l'instabilité du radical libre considéré est modérée, la probabilité d'accepter un second électron est grande et dans ce cas le radical libre ne représente qu'une étape transitoire dans une réaction d'oxydoréduction classique.

Si au contraire, l'instabilité est importante, l'électron libre est rapidement transféré sur une autre molécule. Par conséquent, plus l'instabilité est élevée moins la réaction est spécifique ce qui aboutit au fait que l'électron passe sur une molécule non prévue pour cet effet. Pour autant, le caractère radicalaire de la molécule ne disparaît pas et l'électron libre peut passer sur d'autres molécules, entraînant des phénomènes d'oxydation en chaîne. C'est typiquement ce qui se passe lors de la peroxydation lipidique.

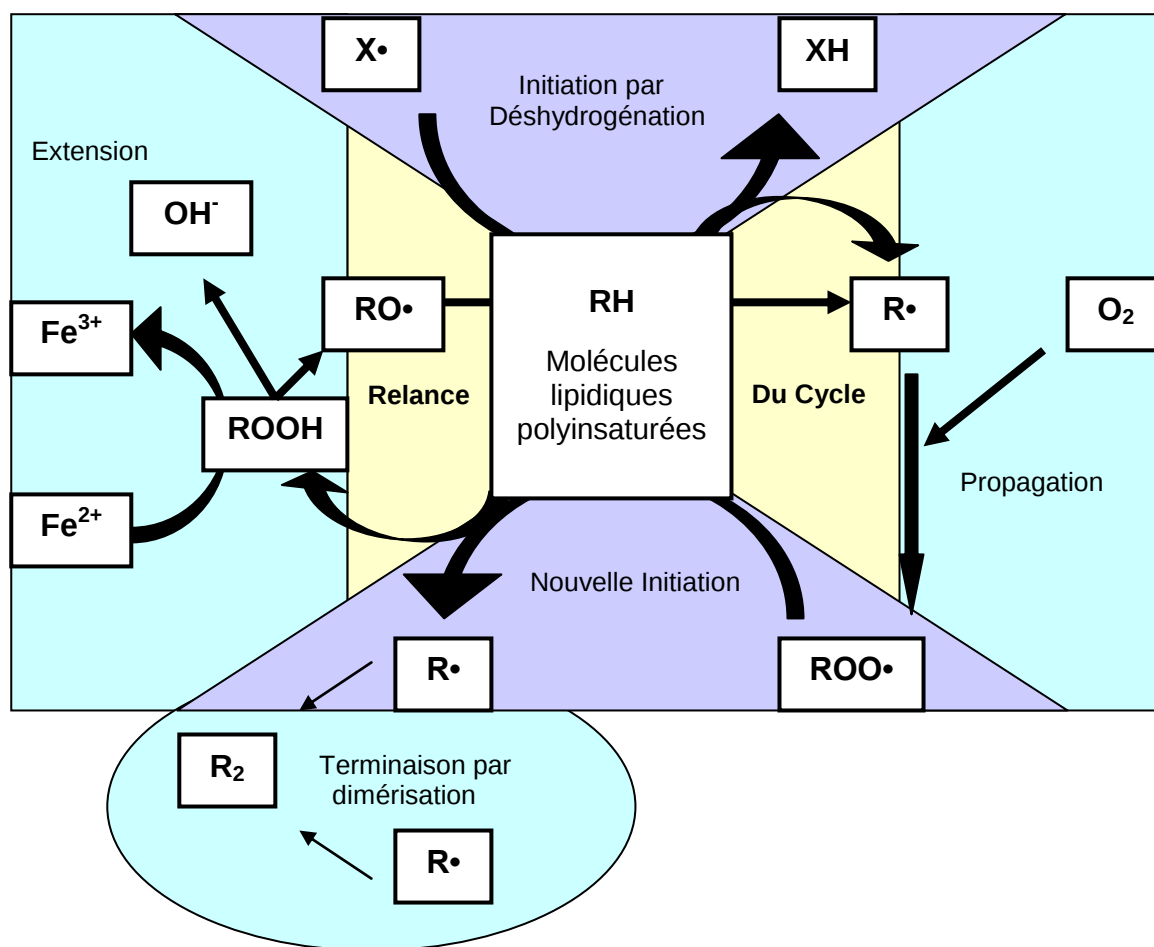


Figure 25 : Cycle d'auto-oxydation des lipides polyinsaturés

3.1.3) Molécules piégeuses de radicaux libres

Certaines molécules sont capables de céder un de leurs électrons pour arrêter cette réaction en chaîne. La molécule radicalaire acceptant ce second électron perd son caractère radicalaire. En revanche, la molécule ayant perdu un seul électron devient radicalaire et peut théoriquement générer une nouvelle réaction en chaîne. Toutefois, si cette nouvelle espèce radicalaire est relativement stable, elle va avoir le temps de compléter sa réaction d'oxydoréduction, soit en se régénérant (en regagnant un électron) soit en s'oxydant (en perdant un deuxième électron).

En impliquant un électron libre dans une réaction d'oxydoréduction classique, ces molécules diminuent les phénomènes d'oxydation en chaîne et sont qualifiées de piégeurs de radicaux (« *scavengers* » dans la littérature internationale).

Cependant, deux radicaux libres peuvent réagir entre eux pour mettre fin au processus radicalaire. C'est notamment le cas entre deux superoxydes $\cdot\text{O}_2^-$ qui engendrent du peroxyde d'hydrogène H_2O_2 . Ces réactions produisent des molécules toxiques au même titre que les radicaux libres dont elles dérivent et ne participent pas à la lutte contre le stress oxydatif.

3.1.4) Les antioxydants [206]

Les antioxydants sont utilisés pour préserver les aliments de la décoloration, du rancissement et de la détérioration due à l'auto-oxydation.

Les antioxydants peuvent être définis comme toute substance qui, à faible concentration par rapport au substrat oxydable, est capable de ralentir ou inhiber l'oxydation de ce substrat. Cette définition s'applique aux enzymes ayant des propriétés catalytiques spécifiques, aux petites molécules hydro- et liposolubles. Cette diversité autorise la présence d'antioxydants dans tous les compartiments de l'organisme qu'ils soient intracellulaires, membranaires ou extracellulaires.

Indépendamment de leur localisation, les antioxydants peuvent agir à deux niveaux : en prévenant la formation de radicaux libres oxygénés ou en les épurant une fois formés.

Certains métaux sous forme libre, tels que le cuivre ou le fer, sont particulièrement promoteurs de dommages radicalaires. L'activité enzymatique permet de métaboliser un grand nombre de radicaux libres.

3.2) Expériences

3.2.1) Activité anti-oxydante directe [72,94,160]

Au cours d'une étude utilisant le test au DPPH, les activités anti-oxydantes d'extraits d'*Aloe vera* de différents âges, contenant des concentrations différentes en polysaccharides et en flavonoïdes, ont été testées puis comparées à celle des anti-oxydants de référence que sont le BHT (ButylHydroxyToluène) et à la vitamine E. Les différents extraits ont été préparés à partir des feuilles entières d'*Aloe vera* coupées en petits morceaux puis lyophilisés. Un gramme de la poudre ainsi obtenu a ensuite été dissout dans 50mL d'éthanol. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Substances testées	Inhibition de l'oxydation (%)
<i>Aloe vera</i> âgée de 2 ans	62,7
<i>Aloe vera</i> âgée de 3 ans	72,2
<i>Aloe vera</i> âgée de 4 ans	67,6
BHT	70,5

Vitamine E	65,2
------------	------

Tableau 26 : Activité anti-oxydante à différents stades de croissance de l'*Aloe vera* comparée à des antioxydants de référence

Les résultats ont montré que tous les extraits, quelque soit leur âge, ont montré une activité antioxydante. Cette étude suggère que les différentes étapes de développement jouent un rôle vital dans la composition et donc sur l'activité antioxydante.

Dans une autre étude, une 5-méthylchromone isolée d'un extrait méthanolique d'*Aloe barbadensis* a été ajoutée dans des homogénats microsomaux de cerveaux de rats. Le taux de suppression de la peroxydation a alors été mesuré. La même expérience a été réalisée avec des antioxydants naturels (vitamines C et E) et un composé structurellement proche (acide coumarique). Chaque substance a été administrée à 0,15µM. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Temps d'incubation	Suppression de la peroxydation				
	Contrôle	Vitamine C	Acide coumarique	Vitamine E	Chromone testée
10 minutes	0	-76	3	46	41
30 minutes	0	-53	5	43	39

Tableau 27 : Comparaison de l'activité anti-oxydante des composés testés

Les résultats montrent que l'activité antioxydante de la chromone étudiée a été similaire à celle de la vitamine E. Dans cette même expérience, la vitamine C a été au contraire prooxydante.

L'utilisation d'anti-oxydants naturels pourrait avoir un intérêt dans l'industrie alimentaire où les anti-oxydants synthétiques sont utilisés en grande quantité. En effet, certains de ces additifs alimentaires pourraient posséder de possibles effets toxiques et carcinogènes sur la santé.

3.2.2) Action indirecte sur les enzymes anti-oxydantes [21,55,66]

La libération de lipides tissulaires et membranaires, dont l'acide arachidonique, entraîne la formation de peroxydes lipidiques, la génération de radicaux libres et la production de prostaglandines. L'administration intra-gastrique d'extrait alcoolique de la feuille entière d'*Aloe vera* chez des rats diabétiques a entraîné une réduction de la peroxydation lipidique et la formation d'hydroperoxydes, ce qui a abouti à l'augmentation des niveaux d'enzymes anti-oxydantes dont la glutathion réduite, la superoxyde dismutase, la catalase, la glutathion peroxydase et la glutathion S-transférase dans le foie et le rein.

De même, lors d'une intoxication par l'arsenic, l'administration simultanée d'*Aloe vera* a provoqué une remarquable action protectrice en restaurant le niveau sanguin de GSH et en maintenant inchangé la plupart des autres paramètres biochimiques dont ceux indicateurs d'un stress oxydatif.

Une autre expérience a utilisé le lindane, un insecticide organochloré, comme agent toxique. Après administration orale de l'extrait d'*Aloe vera* et de lindane, les niveaux sériques des marqueurs hépatiques ont été évalués. L'extrait utilisé contenait le jus des feuilles d'*Aloe vera* obtenu par pression à froid. Le prétraitement avec l'extrait d'*Aloe vera* à une concentration de 1 mg.kg⁻¹ a diminué de manière significative les niveaux sériques des transaminases ASAT (48%), ALAT (36,5%), de la γ -Glutamyl Transférase (14,3%), des phosphatases alcalines (10,7%) induit par 100 mg.kg⁻¹ de lindane.

Enfin, un filtrat de feuilles entières d'*Aloe vera* administré à des rats totalement irradiés a également entraîné une réduction de la peroxydation lipidique et a amélioré les niveaux des enzymes anti-oxydantes dans le foie, les poumons et les reins.

3.3) Molécules actives

3.3.1) Dérivés anthraquinoniques [21,33,160,206]

L'aloe-émodine, un dérivé anthraquinonique, a semblé être l'un des principaux composés qui a contribué à l'activité antioxydante, avec une capacité antioxydante de 78% comparée au 96% du composé synthétique de référence, BHA (ButylHydroxyAnisole). L'aloe-émodine a également entraîné une réduction de l'hépatite aiguë induite par un dérivé chloré dans le foie de rat.

L'aloe-émodine apparaît donc capable de protéger les hépatocytes de la réponse inflammatoire et de la mort, qui se produisent après la peroxydation lipidique. Les activités antioxydantes et « piègeurs de radicaux libres » de l'aloe-émodine ont été proposées comme mécanisme de protection contre la peroxydation lipidique.

Certains dérivés quinoniques ont montré un léger effet sur la chélation du fer Fe²⁺. Apparemment, la chélation du fer est dépendante du nombre de groupes hydroxyles que possèdent les dérivés anthraquinoniques. Les anthrones et les anthraquinones d'*Aloe vera* ont montré une faible habilité à chélater le fer.

3.3.2) Polysaccharides [81,200]

Le principal polysaccharide, isolé des feuilles fraîches de l'*Aloe vera* var. *chinensis*, composé de mannose et de glucose (18 pour 5) avec un poids moléculaire d'environ 210 kDa, a démontré être piègeur de radicaux libres des radicaux anion superoxyde et hydroxyle. De plus, ce polysaccharide a montré une activité protectrice contre les lésions induites par le peroxyde d'hydrogène dans des lignées cellulaires de rat.

Les polysaccharides HF et A, extraits de la cuticule d'*Aloe barbadensis*, sont similaires au niveau de la composition en sucres, avec une forte proportion de mannose (80 et 83%) et peu de glucose et de galactose. Le polysaccharide SL est riche en glucose (64%) alors que les proportions de mannose sont faibles (31%). Ces polysaccharides ont exercé une activité anti-oxydante, mesurée entre 28 et 38% d'activité anti-oxydante, mais plus faible que celle exercée par la vitamine E, utilisée comme référence (100% d'activité anti-oxydante).

Ces résultats suggèrent que ces composés pourraient avoir un rôle préventif considérable dans la survenue de pathologies liées à une surproduction de radicaux libres, voire pourraient être envisagés dans une prise en charge thérapeutique.

3.3.3) Autres composés

3.3.3.1) Chromones [21,201]

Trois dérivés aloésine de l'*Aloe vera* (isorabaïchromone, feruoylaloésine et p-coumaroylaloésine) ont montré une puissante activité anti-radicalaire et en particulier piègeur du radical anion superoxyde $\bullet\text{O}_2^-$.

Une étude ultérieure a utilisé un système similaire de production des radicaux libres (peroxydation lipidique induite par un dérivé chloré dans les microsomes hépatiques du rat) et a confirmé l'action anti-oxydante de ces chromones.

3.3.3.2) Dihydrocoumarine [211]

Une dihydrocoumarine isolée de l'*Aloe vera* a montré une activité antioxydante contre les radicaux superoxyde $\bullet\text{O}_2^-$ et hydroxyles $\bullet\text{OH}$ en les piégeant.

3.3.3.3) Glycoprotéine [85]

Une fraction glycoprotéique de l'*Aloe vera* a diminué l'activité oxydante liée à la surproduction de dérivés réactifs de l'oxygène.

3.4) Conclusion

L'*Aloe vera* possède un pouvoir antioxydant qui s'exerce soit de façon directe en piégeant les radicaux libres, soit de façon indirecte, en augmentant les niveaux des enzymes antioxydantes. Les dérivés anthraquinoniques et les composés polysaccharidiques de l'*Aloe vera* semblent être les responsables de l'activité anti-oxydante.

4) ACTION SUR LA PEAU

4.1) Propriétés cosmétologiques [37,39,49,71,104,162,201]

Le gel d'*Aloe vera* est utilisé comme agent hydratant dans de nombreuses formulations cosmétiques. En effet, il forme, à la surface de la peau, une pellicule formée à 99% d'eau. Par ailleurs, son acidité naturelle (pH=4,5) correspond au pH d'une peau normale. De ce fait, le gel entre dans la composition de très nombreuses formulations cosmétiques.

4.1.1) Effets du gel sur les caractéristiques cutanées

Le gel, avec un pH très voisin de celui de la peau normale, ne modifie pas le pH cutané ce qui peut, par conséquent, le rééquilibrer s'il est perturbé.

Il a été montré qu'une utilisation d'une crème semi-fluide additionnée de 20% de gel d'*Aloe vera* permettait:

- aux peaux sèches d'être plus lisses et plus colorées.
- aux peaux grasses d'être moins grasses et moins brillantes.
- aux peaux sénescents d'être plus homogènes et plus lisses.

4.1.2) Action hydratante

Une étude menée dans les années 80 a permis de montrer que l'application d'une émulsion Huile/Eau à 10% de gel d'aloès, pendant 30 jours sur des peaux partiellement hydratées, améliore nettement l'hydratation cutanée comparativement à l'état initial ou par rapport à l'application seule de l'émulsion de base. Ceci s'explique par le fait que le gel accroît grandement les possibilités de rétention de l'eau.

4.1.3) Action anti-âge

Le vieillissement cutané est un phénomène irréversible, complexe et multifactoriel, variable selon les individus dans ses manifestations, sa précocité d'apparition et sa vitesse d'évolution. Les mécanismes du vieillissement semblent tous avoir pour dénominateur commun une surproduction de radicaux libres, insuffisamment compensée par les systèmes naturels de protection, une rigidification des protéines dermiques, notamment des fibres de collagène, et une dégradation du matériel dermique par des facteurs enzymatiques (collagénases, élastases).

L'application quotidienne du gel a entraîné une augmentation du dépôt de collagène et d'élastine par stimulation des fibroblastes du derme. Cela a eu pour conséquence de réduire la formation de rides et de redonner de l'élasticité à la peau.

Par ailleurs, le vieillissement cutané se manifeste aussi par l'apparition de taches brunes conséquences d'un phénomène d'hyperpigmentation. La mélanine, pigment cutané de couleur brune synthétisé à partir de tyrosine, est produite en excès par les mélanocytes et s'accumule en formant

ces taches. La tyrosinase, présente dans le suc, a permis de réduire la formation des taches de vieillesse.

4.1.4) Action sur les alopécies

La chute générale ou partielle des cheveux ou des poils a semblé être stoppée par l'application du gel d'*Aloe vera*. Le gel a semblé agir sur le cuir chevelu en régulant la sécrétion de sébum et en favorisant la production de collagène qui fortifie la racine du cheveu.

4.2) Rôle de la composition du gel [63,71]

Du fait de la présence de la lignine qui augmente la pénétration, le gel a montré une apparente habilité à pénétrer profondément dans la peau en favorisant le passage des nutriments mais aussi d'autre molécule, d'où son utilisation potentielle comme vecteur de molécules. Ce potentiel dépend du poids moléculaire.

Par ailleurs, l'effet hydratant du gel est dû principalement au mélange de l'eau et des composants polysaccharidiques. Cela crée une gelée consistante qui maintient l'eau au sein du mélange et minimise l'évaporation, fournissant un environnement humide important quand il est appliqué sur des tissus desséchés.

4.3) Propriétés dépigmentantes [33,120,125,133,203,204]

La tyrosinase est une enzyme de type monooxygénase contenant du cuivre, et est largement distribuée dans la nature que ce soit chez les champignons, les plantes supérieures ou les animaux.

Elle catalyse la conversion de la tyrosine en DOPA puis la conversion ultérieure en mélanine. L'inhibition de la tyrosinase est utilisée comme agent blanchissant ou antihyperpigmentant parce qu'il présente une capacité à supprimer la production dermique de mélanine. Une de ses principales utilisations pratiques est la réduction des taches brunes.

L'aloésine est couramment utilisée dans l'industrie cosmétique comme agent blanchissant parce qu'il inhibe l'activité tyrosinase. Les chromones C-glycosides que sont l'aloésine, l'aloerésine D, l'aloerésine E et la feruloylaloésine sont des inhibiteurs non compétitifs de la tyrosinase de mélanocytes humains sains. Il semble que cette activité anti-tyrosinase a lieu par différents mécanismes.

4.4) Protection contre l'immunosuppression cutanée photo-induite [33,90,91,166]

L'exposition excessive et chronique de la peau aux radiations UVB (280-320nm) provoque des coups de soleil et le vieillissement précoce de la peau. Les radiations UVB contribuent également à la croissance de nombreux cancers cutanés en supprimant les réponses immunes passant par les cellules T.

L'altération du système immunitaire cutané par les ultraviolets (U.V.) ou « immunosuppression photo-induite » est un mécanisme pathogène. Par ce biais, les U.V. empêchent l'organisme de se défendre contre les agressions ce qui participe à la survenue de cancers cutanés U.V.-induits.

4.4.1) Physiopathologie [90]

L'inhibition de l'immunité par les UV est complexe mais elle implique essentiellement un des principaux acteurs du système immunitaire cutané : les cellules de Langherans. Ces cellules captent

tout élément étranger à l'organisme qui pénètre dans l'épiderme, et après avoir migré dans le système lymphatique, présentent cet antigène à des lymphocytes T naïfs, ce qui déclenche une réponse immunitaire à médiation cellulaire.

Plusieurs mécanismes sont impliqués pour expliquer les effets immunosuppresseurs des UVB. A faibles doses, les UVB induisent une immunosuppression locale en réduisant non seulement le nombre de cellules Langerhans dans la peau mais en abrogeant également, la capacité des cellules de Langerhans à présenter les antigènes aux cellules T *in vitro*.

Les UVB exercent également une suppression de l'immunité systémique en agissant sur les cytokines immunosuppressives que sont le TNF_{α} , l' IL_{10} et l' IL_1 produites par les cellules épidermiques irradiées.

4.4.2) Expérimentations animales

Le phénomène d'immunosuppression photo-induite a été démontré chez l'animal et chez l'homme. Les modèles scientifiques, menés sur des animaux, ont ainsi fait appel aux réactions d'hypersensibilité qui sont des réactions immunologiques de défense contre des antigènes mis en contact avec la peau. Ces réactions d'hypersensibilité peuvent être de contact lorsque l'antigène est appliqué sur la peau ou retardée lorsque l'antigène est injecté sous la peau.

Sur le modèle animal, on a alors observé, après exposition aux ultraviolets, une diminution des réactions d'hypersensibilité. Il n'y a pas eu d'apparition d'allergie ce qui démontre l'altération par les ultraviolets du bon fonctionnement du système immunitaire cutané.

4.4.2.1) Amélioration des réactions d'hypersensibilité [21,33,49,80]

L'application topique du gel d'*Aloe vera* sur une peau irradiée par les UV, a réduit la suppression de l'hypersensibilité de contact mais aussi celle retardée. Les mécanismes de cette réduction de l'immunosuppression n'ont pas impliqué de dommages ou de réparation de l'ADN.

4.4.2.2) Viabilité des cellules de Langherans [166]

Les radiations UVB suppriment directement l'immunité en perturbant la présentation de l'antigène par les cellules présentatrices de l'antigène. Le défaut dans la réponse d'hypersensibilité cutanée est lié aux dommages directs sur les cellules présentatrices de l'antigène dans l'épiderme aboutissant à la réduction du nombre d'ATPase⁺ et de cellules de Langherans, mais aussi à l'altération dans la morphologie et les fonctions des cellules de Langherans restantes.

Le traitement par les extraits d'*Aloe vera*, obtenus à partir du lyophilisat de la pulpe de la feuille fraîche, a préservé le nombre et la morphologie des ATPase⁺ des cellules de Langherans dans la peau irradiée de souris.

L'addition de gel d'*Aloe vera* à une culture cellulaire, avant irradiation par les UVB, a protégé la viabilité des cellules de Langherans durant 24h.

L'application du gel immédiatement après irradiation a permis de restaurer et de préserver partiellement le nombre et la morphologie des cellules de Langherans au niveau cutanée.

4.4.2.3) Inhibition des cytokines immunosuppressives [166]

Les radiations UV ont pu causer une suppression systémique des réponses immunitaires indirectement en induisant, à partir des kératinocytes, des agents solubles tels que les PGE₂ et les cytokines TNF α , IL₁, IL₁₀ et IL₁₂ chez les souris. Pour le moment, il apparaît que trente interleukines, facteurs de croissance et médiateurs de l'inflammation ont été décrits comme étant produites par les kératinocytes. Après irradiation de kératinocytes par les UVB, l'application du gel d'*Aloe vera* a été capable d'inhiber la sécrétion de cytokines immunosuppressives, à savoir le TNF α et l'IL₁₀.

4.4.2.4) Altération de l'érythème et du flux sanguin [33,49,90,147]

L'application topique du gel n'a pas montré d'altération du développement de l'érythème ou d'augmentation du flux sanguin dans la peau humaine exposée aux radiations UVB. Ceci démontre que le gel n'a pas d'activité de protection solaire. Cependant, les effets de l'exposition aux UVB ont

été moins délétères après l'application du gel et ce jusqu'à 48h après l'exposition. Le gel a restauré l'activité de diverses cellules épidermiques, activité qui était réduite après l'exposition aux UV.

4.4.3) Mécanisme spécifique [21,33,166]

Le mécanisme d'action de la protection immunitaire par les polysaccharides diffère de ceux décrits pour la protection anti-oxydante, anti-inflammatoire et enzymatique de réparation de l'ADN.

Tout d'abord, bien que les effets anti-inflammatoires du gel d'*Aloe vera* aient été décrits, le polysaccharide principal issu du gel a échoué à réduire l'œdème et l'inflammation induits par les UV. Ce même polysaccharide a également échoué pour accélérer l'excision et la réparation des dimères pyrimidiques induits par les UVB. Le mécanisme n'implique pas de dommages ou de réparation de l'ADN.

De plus, à la différence des anti-oxydants, lesquels doivent être présents dans la peau avant l'irradiation pour être efficace, le polysaccharide a été efficace quand il a été appliqué jusqu'à 24h après l'irradiation UV.

L'action immuno-protective du polysaccharide issu de l'*Aloe vera* a donc lieu à une étape en aval des dommages et de la réparation de l'ADN, probablement en modulant la voie de transduction du signal des dommages de l'ADN.

4.4.4) Molécules actives [21,33,90,91,104,147,166,203]

4.4.4.1) Dérivés saccharidiques

Les oligosaccharides et les polysaccharides d'*Aloe vera* ont inhibé de façon dose dépendante l'immunosuppression induite par les UVB sur les cellules de Langherans.

Les oligosaccharides d'*Aloe vera* ont pu prévenir la suppression de l'hypersensibilité retardée en réduisant les cytokines immunosuppressives (TNF_{α} , IL_{10}) sécrétées par les kératinocytes irradiés par les UVB. Il a aussi été suggéré que les oligosaccharides d'*Aloe vera*, en induisant les cytokines immunostimulatrices telles que l' IL_{12} , a provoqué une protection contre les réponses d'hypersensibilité retardée. Les cellules présentatrices de l'antigène et les kératinocytes apparaissent donc être des cibles de l'action des dérivés saccharidiques.

Une explication de l'activité immuno-protective de l'*Aloe vera* est que les polysaccharides agissent comme immunostimulant non spécifique. Le gel est un mélange complexe contenant souvent à la fois un polysaccharide glucomannane fortement acétylé et des oligosaccharides. Ces composés sont des immunostimulants et agissent en stimulant les macrophages par leurs liaisons aux récepteurs mannose ou par le récepteur CD_{11b}/CD₁₈ présents sur ces cellules. Cependant, les oligosaccharides cytoprotecteurs de l'*Aloe vera* sont chimiquement et structurellement distincts de l'immunomodulateur acémannane.

L'immunité d'hypersensibilité retardée, supprimée par les radiations UV, a été protégée de ces effets néfastes, par des oligosaccharides contenant du 1-4 glucose (poids moléculaire de 5 kDa) qui ne sont pas fortement acétylés et sont relativement résistants à la dégradation enzymatique.

4.4.4.2) Dérivés aloésine

Plusieurs études ont montré un effet préventif des dérivés de l'aloésine (cinnamoyl, p-coumaroyl, feruloyl, caféoyl aloésine et les composés approchants) sur l'immunosuppression des réponses d'hypersensibilité de contact induite par les UVB. Ces bioactivités peuvent être liées aux groupes d'ester d'acyle présents dans l'aloésine et dans les composés qui en dérivent.

4.4.4.3) Composés de faible poids moléculaire

Les constituants de faible poids moléculaire du gel d'*Aloe vera* ont montré être efficaces contre la détérioration des fonctions cellulaires accessoires jusqu'à 24h après l'irradiation par les UVB. Les résultats ont montré que l'*Aloe vera* contient au moins deux immunomodulateurs de faibles poids moléculaires (1 kDa) capables de restaurer l'activité supprimée par les UVB *in vivo*. Ces deux composés ont montré 50% et 81% de rétablissement de l'activité des cellules accessoires à des faibles doses d'UVB (inférieure à 180 J/m²). Ils sont cependant inefficaces à de plus fortes doses.

Le gel contient des immunomodulateurs de faible poids moléculaire qui ont restauré, à la fois *in vitro* et *in vivo*, la fonction des cellules de Langherans supprimée par les UVB au niveau cutané.

4.5) Conclusion

Le pouvoir hydratant du gel d'*Aloe vera* est connu depuis longtemps grâce à sa forte teneur en eau (99% de la feuille). De plus, le pH, voisin de la peau, ainsi que la richesse en lignine, confère au gel des propriétés qui lui permettent d'entrer dans la composition de nombreux produits cosmétiques.

Par ailleurs, des composés de faible poids moléculaire et certains dérivés saccharidiques montrent leur capacité à conserver, au cours d'exposition de la peau aux radiations UV, le nombre et la viabilité des cellules de Langherans. Ces composés semblent aussi capables de réduire la sécrétion des cytokines immunosuppressives au niveau des kératinocytes. Le gel d'*Aloe vera* pourrait donc avoir un intérêt dans la réduction des phénomènes d'immunosuppression cutanée photo-induite par les UV.

5) PROPRIETES ANTI-INFLAMMATOIRES

5.1) Physiopathologie de l'inflammation [63,71,146]

L'inflammation est un processus complexe impliquant de nombreuses voies biochimiques et une variété d'agents et de médiateurs chimiques. La réaction inflammatoire comprend trois étapes principales :

- phase vasculaire avec dilatation et perméabilité vasculaire, et libération de facteurs chimiotactiques
- phase cellulaire marquée par une infiltration leucocytaire, un afflux des macrophages et des libérations de médiateurs chimiques
- phase de régénération et de cicatrisation correspondant à la synthèse de collagène par les fibroblastes

L'inflammation cutanée est une réaction de l'organisme face à des agressions tissulaires telles que les brûlures ou toute autre agression cutanée. Elle est classiquement caractérisée par 4 signes: tumor, calor, dolor, rubor :

- augmentation de la perméabilité capillaire associée avec l'adhésion leucocytaire provoquant la tumeur.

- la douleur est une réaction complexe qui suit la libération de petits peptides et de prostaglandines.

- la rougeur et la chaleur sont causées par la vasodilatation

5.2) Etudes expérimentales

5.2.1) Observations

De nombreuses expériences menées sur l'animal ont montré que le gel d'*Aloe vera* réduisait les phénomènes inflammatoires. Que ce soit par application locale, par injection ou par usage interne, le gel a réduit l'œdème, les taux de prostaglandines et de thromboxanes dans les heures suivant le début de l'inflammation. Par ailleurs, la migration des polynucléaires neutrophiles, la vascularisation et le nombre de mastocytes ont été diminués dans ces expériences.

5.2.2) Fraction active [184]

L'extraction par différents solvants de la poudre obtenue à partir de feuilles entières d'*Aloe vera* a permis d'isoler certains composants actifs sur l'inflammation.

La phase aqueuse constituée d'hétérosides anthracéniques, de sucres, de mucilages et de pectines a réduit l'œdème, le nombre de polynucléaires neutrophiles migrants et a inhibé la production de prostaglandine E_2 .

La phase chloroformique composée de stérols et d'antraquinones a réduit l'œdème et la migration neutrophilique.

La phase éthanolique constituée de sucres, de saponosides, de stérols, de triterpènes et d'antraquinones n'a pas montré d'effets de réduction de l'œdème, mais a réduit la migration neutrophilique.

5.2.3) Résultats contradictoires [146]

Une préparation à base du gel d'*Aloe vera* a inhibé les dérivés réactifs de l'oxygène et la production de prostaglandines dans les muqueuses colorectales humaines inflammées. Cependant, cette préparation a exercé une inhibition réduite ce qui laisse suggérer que la présence d'un ou plusieurs composants (principalement des dérivés anthraquinoniques) a pu stimuler la production de prostaglandines. La présence ou l'absence de ces composés explique peut être l'apparente contradiction observée entre les différents résultats de recherche sur l'activité anti-inflammatoire du gel.

5.2.4) Comparatif avec des anti-inflammatoires de référence

[66,163]

Une étude a comparé les capacités de réduction de l'œdème et de la migration neutrophilique, du gel d'*Aloe vera* avec l'indométhacine, anti-inflammatoire de type AINS de référence agissant par inhibition la cyclooxygénase. Les résultats ont montré que le gel provoquait 48% de réduction de la synthèse des prostaglandines, comparé aux 63% de réduction réalisée par l'indométhacine.

Les activités anti-inflammatoires des métabolites secondaires de la drogue d'aloë, en particulier les 5-méthylchromones, ont été mesurées. L'expérience a consisté à mesurer la capacité de réduction d'un oedème induit par l'huile de Croton. L'aloérésine I (à $1 \mu\text{mol.cm}^{-2}$) et l'aloésine ont montré une réduction de l'oedème d'environ 40% alors que le composé anti-inflammatoire de référence, l'indométhacine à $0,3 \mu\text{mol.cm}^{-2}$, a provoqué une réduction de 61%.

5.3) Mécanismes d'action et composants actifs

Le gel d'*Aloe vera* contient plusieurs substances qui agissent sur différents mécanismes de l'inflammation, de telle façon que l'on obtient une potentialisation de ses effets anti-inflammatoires.

5.3.1) Activité sur le métabolisme de l'acide arachidonique

[7,12,21,33,49,73,104,147,149,168,174,184,198,201]

De nombreux tissus sont le siège de la production de prostaglandines, de leucotriènes et de thromboxanes, qui sont actifs au cours des phénomènes inflammatoires et douloureux.

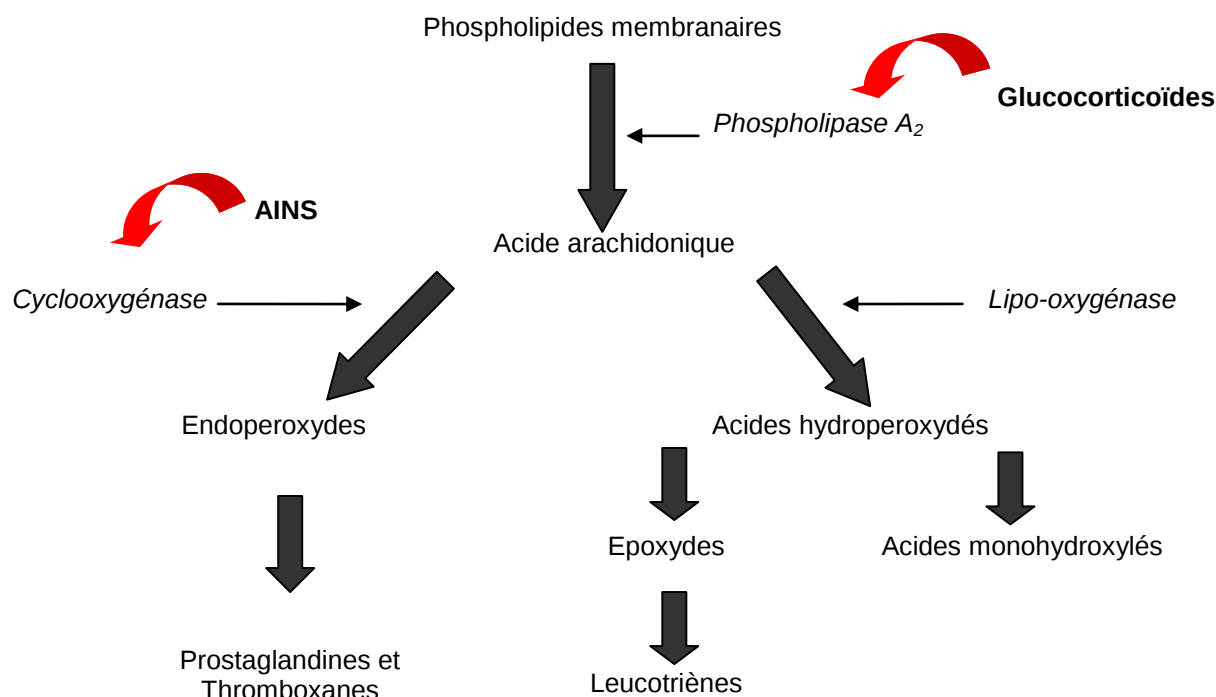


Figure 28 : Voies de synthèse des médiateurs proinflammatoires

L'activité anti-inflammatoire du gel est associée à la fois à l'inhibition de l'activité de la cyclooxygénase et de la phospholipase A₂.

5.3.1.1) Inhibition de la cyclooxygénase

Les extraits aqueux et chloroformiques du gel d'*Aloe vera* ont exercé une activité anti-inflammatoire en inhibant la production de prostaglandines et de thromboxanes à partir de l'acide arachidonique par la voie de la cyclooxygénase.

L'acide salicylique et les salicylates ont agi par inhibition de cette enzyme.

5.3.1.2) Inhibition de la phospholipase A₂

L'alprogène a inhibé la libération des leucotriènes en bloquant l'activité phospholipase A₂ durant l'activation mastocytaire par blocage de l'influx intracellulaire du calcium.

5.3.1.3) Activité anti-lipoxygénase

Les résultats de certaines expériences *in vitro* ont montré que des extraits d'*Aloe vera* exerçaient un effet inhibiteur sur l'activité de la lipoxygénase au cours de processus inflammatoires, en particulier dans des cas de brûlures mineures et d'ulcères cutanés. La nature de ces extraits n'a pas été mentionnée.

5.3.1.4) Autres composés actifs

Les dérivés d'aloésine ont inhibé la cyclooxygénase-2 et le thromboxane A₂ synthase ce qui pourrait expliquer en partie les effets anti-inflammatoires de l'*Aloe vera*.

Une fraction glycoprotéique de l'*Aloe vera* de 14 kDa a montré une activité antiradicalaire contre l'anion superoxyde généré. Cette fraction a aussi inhibé la cyclooxygénase-2 et a réduit les niveaux de thromboxane-A₂ synthase *in vitro*.

5.3.2) Activité bradykininase [12,49,50,147,184,198,201]

La bradykinine est un peptide composé de 9 acides aminés. Ce peptide est synthétisé par les tissus et participe directement à l'activité proinflammatoire. Il agit par :

- augmentation de la perméabilité capillaire
- vasodilatation
- augmentation de la douleur (à travers la stimulation de neurones sensoriels primaires et provoque la libération de neuropeptides tel que la substance P, la neurokinine A)
- potentialisation des effets des prostaglandines ainsi que des médiateurs inflammatoires tels que l'IL₁ et le TNF α .

Une fraction protéique de l'*Aloe vera* a entraîné une inhibition de l'activité de la bradykinine. Cela a eu pour conséquence un effet antalgique et une inhibition de la perméabilité vasculaire. Cette molécule a été capable d'hydrolyser la bradykinine, au niveau C-terminal, en peptides de dégradation inactifs. On parle d'activité bradykininase. Le poids moléculaire de cette enzyme, une sérine carboxypeptidase, est compris entre 20 et 100 kDa. Par ailleurs, cette carboxypeptidase a été capable d'hydrolyser l'angiotensine I en angiotensine II afin d'exercer une activité vasopressive.

5.3.3) Activité anti-histaminique [33,49,66,147,149,198]

Les mastocytes et les polynucléaires basophiles jouent un rôle pivot dans la pathogénie des réactions allergiques. La dégranulation des mastocytes fait suite à la liaison de l'antigène aux récepteurs des anticorps IgE. Cela a pour conséquence de libérer des médiateurs granuleux (histamine, 5-hydroxytryptamine,...), des médiateurs nouvellement synthétisés (leucotriènes, prostaglandines, le PAF (Platelet Activating Factor)...) et des cytokines telles que les interleukines et le TNF.

L'activation des phospholipases C et D entraîne la production de seconds messagers tels que le DAG (1,2 diacylglycérol) qui active la protéine kinase C. En même temps, il y a une augmentation intracytoplasmique de la sécrétion du calcium à partir du réticulum endothélial. Cette augmentation active les processus enzymatiques dont l'activité de la phospholipase A₂. La cascade lipidique aboutissant à la synthèse des médiateurs inflammatoires tels que les leucotriènes et les prostaglandines est alors enclenchée.

5.3.3.1) Alprogène

Une glycoprotéine, l'alprogène, extraite de l'*Aloe vera*, a eu une forte réponse anti-inflammatoire et antiallergique. L'alprogène a agi sur de multiples signaux :

- une forte inhibition de la libération des leucotriènes en inhibant l'activité phospholipase A₂ (en se liant à la région variable de IgG₁ durant l'activation mastocytaire par une réaction spécifique antigène-anticorps puis en bloquant la liaison de l'antigène sur ce site variable)
- un blocage complet de l'influx calcique pendant l'activation du mastocyte
- une diminution de l'activité de la protéine kinase C et de la phospholipase D de manière dose dépendante. La production de DAG a été complètement bloquée par la voie des phospholipases ce qui a abouti à la diminution de la libération de l'histamine.

5.3.3.2) Lactate de magnésium

L'histidine décarboxylase est une enzyme agissant au niveau de la conversion de l'histidine en histamine dans les mastocytes, un puissant vasodilatateur. Le lactate de magnésium, présent dans le gel d'*Aloe vera*, a inhibé l'histidine décarboxylase et a ainsi empêché la formation d'histamine. Ceci a donc permis de réduire la vasodilatation et par conséquent de réduire l'inflammation.

5.3.3.3) Anthraquinones

La barbaloine a montré un effet inhibiteur sur la libération d'histamine des mastocytes pendant que l'aloénine n'a eu qu'un faible effet inhibiteur. La barbaloine et l'aloénine ont un effet antiallergique en plus de leur effet anti-inflammatoire *in vivo*.

5.3.4) Activité des stérols

L'extrait chloroformique d'*Aloe vera* contenant des stérols a montré une bonne activité anti-inflammatoire (-36%). Cette activité a été dose dépendante.

Le mécanisme d'action utiliserait l'inhibition de l'HMG-CoA-réductase pour diminuer la disponibilité du cholestérol et réduire ainsi la prolifération lymphocytaire, l'activité des macrophages et la formation de granulocytes.

5.3.5) Activité sur la migration neutrophilique [21,50,54,85,104]

Les macrophages libèrent des cytokines pro inflammatoires (TNF_α et interleukines). Le TNF_α stimule l'expression des molécules d'adhésion que sont ICAM_1 et LFA_1 . Ces molécules jouent un rôle pivot dans la réaction inflammatoire en augmentant l'adhésion des polynucléaires neutrophiles à l'endothélium vasculaire. Elles promeuvent également la migration trans-endothéliale de ces leucocytes aux sites inflammatoires.

Une étude a montré que la gibbérelline, à une dose de 2 à 100 mg.kg^{-1} , a inhibé l'infiltration leucocytaire de manière dose dépendante, ce qui fait de cette hormone un composé anti-inflammatoire actif de l'*Aloe vera*.

Le veracylglycane B a régulé l'expression des médiateurs inflammatoires que sont l' IL_6 , l' IL_8 et ICAM_1 . Le veracylglycane C a démontré une activité de régulation de ces médiateurs beaucoup plus marquée. Le plus fort effet biologique observé a été la régulation de l' IL_6 .

5.4) Conclusion

L'*Aloe vera* contient de nombreux composés capables d'inhiber ou ralentir les phénomènes inflammatoires en agissant sur différents mécanismes. L'alprogène, les stérols ou les 5-méthylchromones sont autant de composés responsables des effets anti-inflammatoires en bloquant la cyclooxygénase et la phospholipase A_2 , en exerçant une activité bradykininase et anti-histaminique, ou en limitant la migration neutrophilique. L'ensemble de ces phénomènes peut expliquer l'activité anti-inflammatoire relativement importante exercée par le gel d'*Aloe vera* comparativement à des composés anti-inflammatoires de référence.

6) PROPRIETES ANTI-INFECTIEUSES

6.1) Propriétés antibactériennes

6.1.1) Expérimentations [7,21,60,68,70,71,113,147,191,201]

Comme présenté par diverses études, le gel d'*Aloe vera* permet d'inhiber la croissance des bactéries gram⁺. L'inhibition maximale de la multiplication bactérienne à 24h a été atteinte avec des

concentrations de 100mg de gel par mL. Cependant, l'activité antibactérienne a été faible comparée à celle exercée par des molécules de référence (acide nalidixique et ampicilline).

Une autre étude a montré qu'il fallait une concentration de 60% en gel dans une base de crème pour avoir un effet bactéricide sur *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter sp.*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus pyogenes* et *Streptococcus agalactiae*, une concentration de 70% sur *Staphylococcus aureus*, une concentration de 80% *Escherichia coli* et une concentration de 90% sur *Streptococcus faecalis*. Dans cette même étude, *Bacillus subtilis* s'est montré résistant au gel même à une concentration de 100%.

Un autre rapport a confirmé que le gel exerçait une activité bactéricide envers *Pseudomonas aeruginosa*. en prévenant l'adhésion de *P. aeruginosa* sur des cellules épithéliales pulmonaires humaines en culture monocouche. *Streptococcus pyogenes* et *Streptococcus faecalis* sont deux micro-organismes qui ont été inhibés par le gel d'*Aloe vera*.

Plusieurs études utilisant des extraits de la plante ont été menées sur différents germes. Des extraits d'*Aloe vera* ont réduit l'activité de *Klebsiella pneumoniae*. L'aloïne a été capable d'induire des fuites membranaires chez *Escherichia Coli*. L'extrait éthanolique d'*Aloe vera* à une concentration de 100 mg.mL⁻¹ a inhibé la croissance de *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*.

Bien que l'utilisation d'antibiotiques ait grandement réduit l'incidence des maladies infectieuses, cela a aussi conduit à l'émergence de bactéries résistantes. Parmi les maladies infectieuses causées par des bactéries résistantes aux antibiotiques, la plus fréquente rencontrée au Japon est celle causée par le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM). Le SARM acquiert souvent une résistance multiple et cause de nombreux problèmes en médecine clinique. L'aloé-émodine a montré avoir une activité antibactérienne sur les SARM avec une CMI (Concentration Minimale Inhibitrice) de 2 µg.mL⁻¹ mais n'a pas montré pas d'effets synergiques avec l'oxacilline.

Divers essais ont été menés pour démontrer l'activité bactéricide de l'*Aloe vera* sur des bactéries résistantes aux antibiotiques chimiques. Les bactéries choisies pour illustrer l'activité bactéricide de l'*Aloe vera* ont été 2 germes SARM (gram+) 6 et 9 résistants à l'oxacilline, la pénicilline et la flucloxacilline, *Enterobacter cloacae* (résistant à l'amoxicilline) et *Enterococcus bovis* (résistant au triméthoprim). Pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) et minimales bactéricides (CMB), l'étude a utilisé la poudre d'*Aloe vera* diluée pour obtenir des concentrations de: 250, 125, 62, 31, 15,5, 7,2, 3,6 et 1,75 mg.mL⁻¹. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant :

Germe bactérien	Aloe vera		Extrait aqueux	
	CMI (mg.mL ⁻¹)	CMB (mg.mL ⁻¹)	CMI (mg.mL ⁻¹)	CMB (mg.mL ⁻¹)
MRSA 6	25	125	37,5	175
MRSA 9	25	62,5	37,5	175
<i>Enterobacter cloacae</i>	25	62,5	37,5	175
<i>Enterococcus bovis</i>	12,5	125	9,3	175

Tableau 29 : CMI et CMB de l'*Aloe vera* sur des germes bactériens résistants

Il est intéressant de noter que les CMI et les CMB ne sont pas corrélées entre elles ce qui peut expliquer que différents mécanismes ou composés ont pu contribuer aux effets anti-bactériens observés.

Il semble donc que l'*Aloe vera* soit actif sur certains germes bactériens mais à des concentrations très élevées.

Cependant, les quelques études réalisées *in vivo* ont échoué à démontrer l'activité antibactérienne de l'*Aloe vera* spécialement dans des plaies profondes. Par ailleurs, l'incorporation du gel d'*Aloe vera* dans divers savons doux n'a pas montré d'effets antimicrobiens significatifs envers *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*.

6.1.2) Composés actifs et mécanismes d'action

6.1.2.1) Aloïne et les dérivés phénoliques [7,11,21,176,201]

6.1.2.1.1) Action sur la double couche phospholipidique

L'aloïne a agi en diminuant les interactions hydrophobes entre les chaînes hydrocarbonées des doubles couches phospholipidiques des membranes bactériennes. Celles-ci contiennent des quantités significatives de phospholipides chargés négativement, tels que le phosphatidylglycérol et la phosphatidyléthanolamine. L'aloïne a pu établir de fortes interactions moléculaires avec le groupe

polaire du phosphatidylglycérol probablement par des liaisons hydrogène puis en déplaçant les ions Na^+ de la surface membranaire.

6.1.2.1.2) Inhibition de la synthèse protéique

Un autre mécanisme proposé pour les effets antibactériens de l'aloïne est l'inhibition de la biosynthèse d'acides nucléiques bloquant ainsi la synthèse protéique. Les tétracyclines sont capables d'inhiber la synthèse protéique au niveau du ribosome, probablement par interférence avec le messenger ribosomal et l'ARN.

La remarquable analogie structurale entre ces molécules laisse penser que les effets inhibiteurs de l'aloïne s'effectuent aussi via une interaction entre le groupe carbonyle en C_9 et un groupe hydroxyle adjacent de l'anthrone (C_1 ou C_8) avec le site secondaire de liaison de l'enzyme.

6.1.2.1.3) Action pro-oxydante

L'aloé-émodine et l'aloïne, 2 molécules pro-oxydantes, exercent leur pouvoir antibactérien par la réaction de Fenton. Les radicaux produits lors de cette réaction peuvent détruire les bactéries et endommager l'enveloppe des virus mais produire également des effets cytotoxiques sur les cellules humaines.

6.1.2.1.4) Interaction avec le calcium

Par ailleurs, de nombreux états pathologiques (brûlures, inflammation, ulcères, aphtes...) impliquent une hyperactivité de la part des collagénases et des métalloprotéinases qui peut entraîner la dégradation du collagène. Cette destruction conduit à la destruction incontrôlée de la matrice extracellulaire.

La fraction active, enrichie en dérivés phénoliques et aloïne, a inhibé de façon dose dépendante la collagénase de *Clostridium histolyticum*. L'aloïne a été capable de se lier et d'inhiber la

collagénase de façon réversible et non compétitive ce qui a ralenti les réactions enzymatiques. L'aloïne a interagi avec les ions Ca^{2+} en diminuant leur disponibilité intracellulaire.

L'aloïne a également été un inhibiteur des métalloprotéinases en interagissant avec le zinc et/ou le calcium au site secondaire de la métalloprotéinases ce qui a déstabilisé la structure de l'enzyme. Il existe des similarités structurales chimiques entre les aloïnes et les tétracyclines inhibitrices des métalloprotéinases ce qui laisse penser que les dérivés phénoliques de l'*Aloe vera* ont pu inhiber les métalloprotéinases par un mécanisme similaire à celui des tétracyclines. Les effets se sont réalisés via une déstabilisation de la structure matricielle et via la diminution intracellulaire de la disponibilité du calcium.

6.1.2.2) Acémannane [21,60,147,191]

Les polysaccharides ont une activité bactéricide indirecte en stimulant les cellules macrophagiques pour détruire les bactéries. Les macrophages et les polynucléaires neutrophiles sont les premiers responsables de la phagocytose et de la mort intracellulaire des virus et autres agents pathogènes.

L'acémannane a montré améliorer la réponse alloantigénique de façon dose dépendante. De plus, la prolifération de cellules T cytotoxiques a augmenté de façon dose dépendante quand les

monocytes humains ont été prétraités par l'acémannane, et co-cultivés avec les lymphocytes T. Des études ont montré que certaines substances mannosylées, telles que l'acémannane, activaient les cellules macrophagiques, et que cela aboutissait à une augmentation significative de la mort des agents pathogènes comparativement aux contrôles.

Du fait des propriétés immunostimulantes de l'acémannane, les extraits d'*Aloe vera* contenant ce polysaccharide ont été capables de stimuler la production de cytokines (TNF α , IL $_1$ et IL $_6$) de façon dose dépendante par les monocytes. Les modalités de préparation de l'extrait n'ont pas été précisées. La libération d'IL $_{-1}$ induite par l'acémannane est un stimulateur connu des cellules T.

L'acémannane a également été capable d'initier la production de dérivés réactifs de l'oxygène, la sécrétion de cytokines pro inflammatoires et la génération d'autres facteurs cytotoxiques tel que le monoxyde d'azote par les macrophages stimulés.

La génération de ces facteurs cytotoxiques, bien que bénéfique sous certaines conditions, est connue pour causer l'inflammation et mener à des pathologies ultérieures.

6.1.2.3) Aloctine A [147]

L'alocline A n'a pas eu d'effet cytotoxique direct mais en stimulant les cellules T a augmenté la production de lymphokines. L'alocline a également provoqué la stimulation des macrophages en augmentant l'activité des cellules NK.

6.2) Propriétés antivirales

6.2.1) Expérimentations [7,21,49,131,147,159,170,172,173,190,209]

L'aloïne a eu un effet virostatique sur le VHSV (Viral Hémorragique Septicémie Rhabdovirus), un virus enveloppé de salmonidé à ARN négatif.

Les fractions du gel contenant les lectines ont aussi montré inhiber directement la prolifération du CMV (Cytomégalo virus) dans des cultures cellulaires en interférant peut être avec la synthèse protéique.

Les concentrations d'acide chrysophanique qui permettent d'obtenir 50% d'inhibition de la réplication virale chez les poliovirus de type 2 et 3 ont respectivement été de 0.21 et 0.02 $\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$. L'acide chrysophanique n'a pas montré de significative activité antivirale envers le HSV-1, le RRV, le CVB4, le CVA21 or le HRV-2.

Un autre composé, l'aloé-émodine, a inactivé le HSV-1 et 2, le VZV, les virus pseudorabiques, l'influenza virus mais pas les adénovirus et les rhinovirus. Les enveloppes de ces virus ont été partiellement détruites. Par ailleurs, ce composé n'a pas montré de cytotoxicité envers les cellules hôtes.

La microscopie électronique a montré que les enveloppes du HSV ont été partiellement interrompues ce qui démontre que les anthraquinones extraites de différentes variétés d'aloès ont une action virucide directe sur les virus enveloppés. L'extrait et le gel d'*Aloe vera* ont réduit la durée des lésions herpétiques.

L'acémannane a montré un effet antiviral direct envers plusieurs virus enveloppés incluant l'herpès simplex virus, le virus influenza, le HIV et le virus de la maladie de Newcastle par inhibition de leur multiplication. L'acémannane a inhibé directement la réplication des virus enveloppés *in vitro*.

L'administration d'acémannane par voie intra péritonéale a amélioré à la fois la qualité de vie et le taux de survie des chats ayant des symptômes cliniques du virus de la leucémie féline. Similairement, une étude pilote a confirmé l'activité antivirale de l'acémannane sur des chats infectés par le Virus de l'Immunodéficience.

6.2.2) Composés actifs et mécanisme d'action

6.2.2.1) Aloïne et aloé-émodine [7,21,86,102,170]

Les effets de l'aloïne sur la double couche phospholipidique ont contribué à l'activité antivirale contre le VHSV grâce à son incorporation dans l'enveloppe virale. Les différentes études ont montré que l'aloïne présentait une activité antivirale mais n'était pas virucide.

Le mécanisme proposé pour les effets antibactériens et antiviraux de l'aloé-émodine est l'inhibition de la biosynthèse d'acides nucléiques ce qui entraîne l'arrêt de la synthèse protéique. L'inactivation de HSV-1 par l'aloé-émodine est dépendante de la concentration. Les résultats des études ont indiqué que l'aloé-émodine affectait directement les virus enveloppés contenant des ARN ou des ADN mais n'avait pas d'effet sur les virus nus. De nombreuses études ont indiqué que l'aloé-émodine avait des effets anti-infectieux multiples. L'aloé-émodine purifié à partir de la barbaloïne a inactivé une large variété de virus dont les virus herpétiques (HSV-1 et HSV-2), le VZV et le virus de la grippe.

Le SRAS (Syndrome Respiratoire Aigu Sévère) a été rapporté dans 8500 cas et a causé 811 décès à travers le monde de février à juin 2003. Un nouveau coronavirus, le SARS coronavirus (SARS-CoV) a été identifié comme l'agent étiologique de la maladie. Le SARS-CoV est un virus à ARN positif et possède une enveloppe, une membrane et une nucléocapside. Parmi sept composés phénoliques testés comme anti-SARS, l'aloé-émodine à des concentrations micromolaires a inhibé le virus en inhibant de façon dose dépendante le clivage de la 3C-like protéase. Cette protéase joue un rôle important dans la réplication virale en agissant sur le processus protéolytique au niveau de la réplicase.

6.2.2.2) Acémannane [21,42,104,147,163,190]

Dans des cultures de lymphocytes humains infectés par le VIH-1, l'acémannane a augmenté la viabilité cellulaire et a réduit la charge virale en inhibant la glycosylation des protéines virales. D'autres effets incluent l'inhibition de la fusion cellulaire et la suppression de la libération des virus. Bien que l'acémannane ne puisse pas être considéré comme assez puissant pour une thérapie antivirale, l'acémannane pourrait être capable d'agir synergiquement avec des agents médicamenteux pour réduire et améliorer l'efficacité antivirale.

Chez des patients HIV positif traités par l'acémannane, il n'a pas été observé d'augmentation du nombre de CD₄ ni de la charge virale. L'augmentation significative des lymphocytes et la diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles ont aussi été observées. L'acémannane en combinaison avec l'AZT (azidothymidine), un inhibiteur de la reverse transcriptase, a protégé les cellules de la réplication rapide de HIV₁.

L'acémannane a démontré avoir une activité antivirale, *in vitro*, par inhibition de la multiplication des virus enveloppés. En effet, les mannanes dont l'acémannane, se liant aux macrophages par des récepteurs spécifiques et étant ensuite internalisés, ont alors été capables d'exercer une activité immunomodulatrice sur les macrophages. La sécrétion des cytokines (IL₁, IL₆, TNF α) a été augmentée ce qui a eu pour conséquence d'augmenter la prolifération des lymphocytes T cytotoxiques, et des interférons. Ces interférons jouent un rôle protecteur dans les phases initiales de la plupart des infections virales.

Les changements structuraux mineurs, de poids moléculaire, ou de conformation du polysaccharide peuvent avoir des effets sur son potentiel antiviral.

6.2.2.3) Acide chrysophanique [7,159]

L'acide chrysophanique agit rapidement, au cours des premières étapes du cycle de réplication des virus nus soit 1 à 2h après l'entrée du virus dans les cellules. Les premières étapes incluent la pénétration virale dans la cellule, la translation rapide de l'ARN viral ou le clivage initial de la protéine virale. L'acide chrysophanique n'a pas montré d'effet virucide irréversible sur les particules de poliovirus mais seulement un effet virostatique.

Des études ont montré que les deux positions hydrophobes situées sur la molécule d'acide chrysophanique (C₆ et le groupe méthyle attaché au C₃) étaient importantes pour l'activité de ce composé envers le poliovirus.

La faible solubilité dans l'eau de ce composé peut signifier qu'il a tendance à s'accumuler dans les cellules. Aucune toxicité cellulaire n'a été observée aux concentrations maximales d'acide chrysophanique testées.

6.2.2.4) Lectines [201]

Une étude a noté que les fractions qui contenaient les lectines inhibaient directement la prolifération du CMV dans les cultures cellulaires, en interférant peut être avec la synthèse protéique.

6.3) Propriétés antifongiques

6.3.1) Expérimentations [4,7,61,77,147,151,154]

L'activité du gel sur les levures et moisissures a moins retenu l'attention. La poudre purifiée du gel d'*Aloe vera* contenant des composés de hauts poids moléculaires a eu un effet inhibiteur sur la croissance et la morphologie de *Trichophyton mentagrophytes in vitro*. La concentration minimale inhibitrice a été de 25 mg.mL⁻¹.

Une crème contenant 70% de gel a inhibé la croissance de *Candida albicans* tandis qu'une concentration de 80% a été nécessaire pour inhiber la croissance de *Trichophyton mentagrophytes* et de *Trychophyton rubrum*. Des macrophages stimulés par l'acémannane ont provoqué la destruction extracellulaire des *Candida*.

L'extrait hydroalcoolique des feuilles fraîches d'*Aloe vera* a été testé contre la croissance de plusieurs germes fongiques : *Botrytis gladiolorum*, *Fusarium oxysporum f.sp. gladioli*, *Heterosporium pruneti* and *Penicillium gladioli* . La même expérience a été réalisée avec le fluconazole comme composé antifongique de référence. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant :

C=Contrôle	Extrait d' <i>Aloe vera</i> ($\mu\text{L.mL}^{-1}$)	Diamètre colonie à J+5 (mm)	Fluconazole ($\mu\text{L.mL}^{-1}$)	Diamètre colonie à J+5 (mm)
<i>Botrytis gladiolorum</i>	C	65	C	65
	40	21	20	40
	60	3	60	19
	80	0	80	4
			100	0
<i>Fusarium oxysporum</i>	C	68	C	68
	20	63	20	6
	40	26	60	3
	80	4	80	2
	100	0	100	0
<i>Heterosporium pruneti</i>	C	15	C	15
	40	5	20	12
	80	2	60	7
	100	0	100	6
			120	5
			160	3
<i>Penicillium gladioli</i>			180	0
	C	13	C	13
	20	10	20	11
	40	6	60	11
	80	2	100	11
	100	0	120	11
			160	10
			200	10

Tableau 30 : Efficacité fongicide d'un extrait d'*Aloe vera* et du fluconazole sur 4 germes fongiques

Le potentiel antifongique de l'*Aloe vera* a été étudié sur 4 autres espèces communes fongiques (*Penicillium digitatum*, *Penicillium expansum*, *Botrytis cinerea* et *Alternaria alternata*) et les résultats obtenus ont été contradictoires. Le gel a supprimé à la fois la germination et la croissance du mycélium avec une efficacité essentiellement sur les espèces *P. digitatum* et *A. alternata*. La sensibilité au gel varie suivant les genres fongiques et même entre les espèces d'un même genre.

Ici aussi, l'incorporation du gel d'*Aloe vera* dans divers savons doux n'a pas montré d'activité antimicrobienne significative envers *Aspergillus clavatus*, *Trichophyton mentagrophytes* ou *Candida albicans*.

6.3.2) Composés actifs et mécanisme d'action [77,167]

Les macrophages et les neutrophiles sont les principaux responsables de la phagocytose et de la mort intracellulaire de *Candida albicans* à l'entrée dans un hôte.

Des études précédentes ont montré que certaines substances mannosylées activaient les macrophages ce qui induisait une augmentation de la phagocytose. L'expérience initiale a été faite avec de l'acémannane solubilisée à une concentration de 1 mg.mL⁻¹. L'augmentation de la phagocytose par les macrophages exposés à l'acémannane a été montrée. Après 15 à 60 minutes d'incubation, une concentration de 1 mg.mL⁻¹ d'acémannane a doublé l'activité phagocytaire. Les concentrations de 10, 33 et 100 mg.mL⁻¹ ont induit une significative activité candidicide de façon dose dépendante.

Les mannanes n'ont pas eu d'effets directs sur la destruction des *Candida*. Mais en bloquant par liaison directe le récepteur mannose, ces substances ont initié la production de dérivés réactifs de l'oxygène. Ces radicaux participent à la destruction des organismes par les macrophages stimulés.

6.4) Action leishmanicide [47,48]

6.4.1) Physiopathologie

La leishmaniose, une maladie parasitaire complexe, causée par des parasites du genre *Leishmania*, présente de façon endémique dans 80 pays et qui est un problème de santé mondial avec près de 2 millions de nouveaux cas tous les ans. Les leishmanioses sont des affections cutanées ou viscérales dues à des protozoaires flagellés appartenant au genre *Leishmania* de la

famille des Trypanosomidae et transmises par la piqure de certaines espèces de phlébotomes. La leishmaniose constitue un complexe de maladies avec une diversité épidémiologique et clinique. La maladie se manifeste sous 3 formes:

-La leishmaniose cutanée est la forme la plus commune représentant près de 75% des nouveaux cas. Elle est causée par *Leishmania tropica* ou *Leishmania major* et se caractérise par des lésions sur la face, les bras et les jambes.

-La leishmaniose mucocutanée causée par *Leishmania braziliensis* ou *Leishmania amazonensis* se manifeste par une obstruction nasale, des saignements et la génération de lésions des muqueuses douloureuses.

-La leishmaniose viscérale, la plus sévère avec près de 500 000 nouveaux cas par an, causée par *Leishmania donovani* ou *Leishmania infantum* se manifeste dans un premier temps par une hépatosplénomégalie puis par une anémie et une fièvre prolongée qui peut être fatale si elle reste non traitée.

La plupart des formes de la maladie sont transmissibles seulement aux animaux (zoonose), mais certaines peuvent être transmises aux humains. L'infection humaine est provoquée par environ vingt-et-une des 30 espèces qui infectent les mammifères.

Chez les hôtes mammifères, les promastigotes se transforment en amastigotes après invasion dans les macrophages. Par conséquent, les amastigotes représentent la forme parasitaire responsable de la pathogénicité de la maladie.

Pendant une très grande partie du XX^{ème} siècle, le gluconate sodique d'antimoine a été le principal traitement de la leishmaniose. Cependant, son utilisation est associée avec des effets iatrogènes comme des congestions cardiaques, des crises de tachycardie ventriculaire et des fibrillations ventriculaires qui peuvent être fatales. Par ailleurs, des cas de résistance à l'antimoine ont été observés sur le continent indien, une zone majeure de leishmaniose viscérale. Les traitements actuels utilisés sont l'antimoniote de méglumine, la pentamidine, l'amphotéricine B ou l'allopurinol.

6.4.2) Expérimentations

Dans des études récentes, les auteurs ont rapporté que l'exsudat des feuilles d'*Aloe vera* (AVL) présente une activité intéressante contre les promastigotes de *Leishmania braziliensis*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania tropica*, *Leishmania major* et *Leishmania infantum*, et aussi contre les amastigotes de *Leishmania donovani*. L'AVL correspond au gel extrait de la feuille fraîche d'*Aloe vera* et qui est lyophilisé puis stocké à 4°C.

L'efficacité de l'AVL sur 4 souches de *Leishmania donovani* a été étudiée à la fois sur les promastigotes et sur les amastigotes. Les concentrations qui ont réduit de 50% la croissance des promastigotes, ont été comprises entre 70 et 115 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ et pour les amastigotes entre 3,1 et 11,4 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ suivant la souche de *Leishmania* utilisée. Une autre expérimentation a montré que le potentiel de l'AVL pour supprimer les amastigotes était 25 fois plus important que pour supprimer les promastigotes.

L'administration orale de l'AVL à la dose de 5 mg.kg^{-1} aux souris infectées par *Leishmania donovani* a provoqué une diminution d'environ 50% de la parasitémie dans le foie et la moëlle osseuse et de près de 90% dans la rate. A 45 mg.kg^{-1} , près de 97% des parasites ont été supprimés dans les trois organes examinés. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant :

Traitement	Nombre de parasites dans le foie	Nombre de parasites dans la rate	Nombre de parasites dans la moëlle osseuse
Contrôle	1063 +/- 21,6	214,7 +/- 4,5	481 +/- 23,4
AVL, 5 mg.kg^{-1} (per os)	562,3 +/- 25,5	24 +/- 6,1	220 +/- 28
AVL, 15 mg.kg^{-1} (per os)	55,3 +/- 19,6	10,7 +/- 3,06	63,67 +/- 8,08
AVL, 45 mg.kg^{-1} (per os)	36,6 +/- 11,2	0,27 +/- 0,15	6,33 +/- 0,58
AVL, 5 mg.kg^{-1} (SC)	210 +/- 8	38 +/- 2,6	89,33 +/- 7,6
AVL, 15 mg.kg^{-1} (SC)	213,7 +/- 25,4	18,8 +/- 2,2	58,67 +/- 2,5
AVL, 45 mg.kg^{-1} (SC)	20 +/- 8,5	0,25 +/- 0,05	36 +/- 1,41
SAG, 20 mg.kg^{-1} (SC)	27,6 +/- 11,5	92 +/- 8	261 +/- 10,6

Tableau 31 : Parasitémie observée dans trois organes en fonction de la dose et la voie d'administration de l'extrait d'*Aloe vera* (AVL), ainsi que du gluconate d'antimoine (SAG)

Dans cette étude, l'effet parasiticide direct de l'exsudat de feuilles d'*Aloe vera* sur les promastigotes et amastigotes de *Leishmania donovani* résistant à l'antimoine (SAG) a été démontré avec une toxicité minimale sur les monocytes et les macrophages.

6.4.3) Mécanisme d'action

Les différentes études, menées pour démontrer l'activité leishmanicide de l'exsudat de feuilles d'*Aloe vera*, ont montré une augmentation de la génération des dérivés réactifs de l'oxygène dont l'anion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène et le monoxyde d'azote par les macrophages parasités conduisant à un programme de mort cellulaire.

Cependant, le parasite est capable de désactiver les fonctions effectrices du macrophage afin que lui-même survive dans le macrophage.

Lors de l'administration pendant un mois d'AVL à raison de 250 mg.kg de poids⁻¹, les fonctions hépatiques et rénales des souris ont été explorées. Les taux de transaminases, d'alkalines phosphatases, de créatinine et d'urée ont été comparables à ceux observés dans le groupe des souris contrôles. Les auteurs de l'étude concluent ainsi que l'absence de dégradation des fonctions rénales et hépatiques permettrait d'envisager que l'AVL, administré oralement ou par voie sous cutanée, puisse être développé comme traitement contre la leishmaniose viscérale.

6.5) Conclusion

Les différentes études réalisées afin de déterminer un pouvoir antibactérien, antiviral ou antifongique de l'*Aloe vera* sont très souvent menées à partir de composés isolés. Par ailleurs, les différents germes bactériens, viraux ou fongiques utilisés sont très divers. Les résultats positifs obtenus par les composés issus de l'*Aloe vera* sont donc souvent des cas isolés.

Cependant, les composés polysaccharidiques dont l'acémannane, grâce à ses propriétés immunostimulantes, démontre une action indirecte pour lutter contre les infections bactériennes, virales et fongiques en augmentant l'activité macrophagique. Par ailleurs, l'aloïne présente une activité antibactérienne et antivirale directe par destruction de la double couche membranaire. De son côté, l'aloé-émodine provoque une inhibition de la synthèse protéique bactérienne et virale. Bien que présents, ces mécanismes semblent conférer au gel qu'une relative activité antibactérienne, antivirale et antifongique.

L'exsudat des feuilles d'aloès démontre une capacité à enrayer les infections parasitaires leishmaniennes qui pourrait lui permettre d'être développé comme traitement antileishmanien.

7) CICATRISATION

7.1) Les phases de la cicatrisation [30,32,33,71,85]

La cicatrisation est une réponse fondamentale à la lésion des tissus qui permet la restauration de l'intégrité des tissus. Il s'agit d'un processus hautement complexe orchestré par une cascade d'événements qui peut être grossièrement divisée en trois phases qui se chevauchent :

-hémostase et inflammation

- formation du tissu de granulation
- remodelage de la matrice extracellulaire

Ces événements entraînent plusieurs phénomènes cellulaires tels que la migration, la prolifération, l'adhésion, la différenciation phénotypique, etc... associés à des réactions immunologiques, biochimiques et métaboliques. Chaque phase est caractérisée par l'infiltration dans le site de la plaie de cellules spécifiques. Toutes interagissent et communiquent par des signaux chimiques pour optimiser la réparation.

7.1.1) Phase hémostatique et inflammatoire

Durant les quatre premiers jours, le processus de coagulation aboutissant à la production de fibrine, à l'activation plaquettaire et au recrutement des cellules inflammatoires (polynucléaires neutrophiles, macrophages, lymphocytes) est mis en œuvre. Les cellules inflammatoires assurent la détersion du tissu nécrotique et sécrètent des cytokines et des facteurs de croissance.

7.1.2) Formation du tissu de granulation

Au cours des 10 à 15 jours suivants, la prolifération des différentes populations cellulaires de la peau notamment des fibroblastes, des cellules endothéliales et des kératinocytes a lieu. Le tissu de granulation se forme avec une néo-vascularisation puis le processus de réépithélialisation se met rapidement en place.

7.1.3) Phase de remodelage

Cette phase de maturation peut durer de quelques mois à un ou deux ans. Elle correspond au retour progressif à un état quasi normal de la peau avec réduction de la néo-vascularisation, contraction de la cicatrice et amincissement de la peau.

7.2) Expérimentations animales

7.2.1) Plaies cutanées [21,71,168]

Une étude présente les résultats de l'efficacité comparée dans les processus de cicatrisation d'une eau à boire contenant l'*Aloe vera*, d'applications topiques du gel et de placebos. L'eau est administrée à raison de 100 mg.kg.jour⁻¹. Dans chaque étude, les souris traitées avec l'*Aloe vera* ont guéri plus rapidement que les contrôles qui avaient reçu un placebo.

De nombreuses expériences animales ont montré que le gel d'*Aloe vera* améliorait la cicatrisation en réduisant la vasoconstriction et l'agrégation plaquettaire sur le site de la plaie, en

améliorant l'oxygénation de la plaie, en piégeant les radicaux libres, en augmentant la formation du collagène, en inhibant la collagénase et en activant les macrophages.

7.2.2) Radiolésions [44,193]

La radiothérapie est de plus en plus utilisée dans le traitement des cancers. La quantité de rayonnement qui peut être donnée pour traiter est souvent limitée par la toxicité induite sur les tissus et organes sains environnants.

Une étude a utilisé l'ulcération de la muqueuse de la langue de souris comme marqueur de l'irradiation par une dose unique ou fractionnée (10 fois 3 Gy pendant deux semaines) de rayons. L'irradiation a été réalisée après l'application topique de dexpanthénol ou d'une base avec ou sans extrait d'*Aloe vera*. Les formulations ont été appliquées pendant 14 jours (dose unique) ou 24 jours (dose fractionnée) après la première irradiation.

Aucune des formulations n'a provoqué un significatif changement dans le délai d'apparition des ulcérations lors de la dose unique. Lors des doses fractionnées, le délai d'apparition des ulcérations a été prolongé comparé au contrôle (6,3 jours), au dexpanthénol sans *Aloe vera* (8,0 jours) et à l'association dexpanthénol/*Aloe vera* (7,3 jours).

A l'opposé, une étude utilisant les polysaccharides d'*Aloe* (AP) a montré que AP, dont les poids moléculaires étaient compris entre 10 et 50 kDa, provoquaient une faible inhibition de la croissance des cellules.

Le prétraitement avec 50 µg.mL⁻¹ d'AP, 3 heures avant l'irradiation par 2 Gy de rayons X, a augmenté respectivement la fraction survivante de trois lignées cellulaires humaines saines de 41,5%, 46,5% et 40,9% à 49,4%, 72,1% et 89,1% après 10 jours. AP a aussi réduit le taux d'apoptose dans ces mêmes populations cellulaires à 48h, de 9,5% à 2,2% et à 72h de 43% à 10,9% après l'irradiation par 2 Gy.

Une dose de 50 mg.kg⁻¹ d'AP administrée à des souris 30 minutes avant une irradiation à 7,5 Gy a fourni le meilleur effet radioprotecteur, et a amélioré le taux de survie à 30 jours des souris, de 86%. AP a exercé *in vitro* et *in vivo* des effets radioprotecteurs à travers l'inhibition de l'apoptose.

7.2.3) Brûlures [21,33,62,99,104]

Dans le traitement des brûlures, les formulations à base de gel d'aloès ont abouti à des résultats similaires : lésions plus lisses, plus souples et moins enflammées, avec un bourgeonnement continu et une guérison en deux semaines sans cicatrice contre quatre semaines pour le contrôle. Les biopsies ont montré une réduction des nécroses dermiques et des thromboses capillaires. L'utilisation de pansements compressifs à base de vaseline a abouti à une guérison avec cicatrisation au bout d'un mois.

Le traitement de brûlures du second degré sur des cobayes par le gel d'*Aloe vera* en comparaison à la sulfadiazine argentique (molécule cicatrisante et antiseptique) a permis un taux de réépithélialisation et une force de rétraction plus élevés.

Une autre étude a montré que l'*Aloe vera* améliorait la cicatrisation des brûlures en favorisant l'épithélisation et la formation rapide d'un tissu de granulation ainsi qu'en rétablissant la vascularisation des tissus brûlés chez le cochon d'Inde.

Une étude sur les rats a montré que le taux d'hydratation, après traitement par les polysaccharides d'*Aloe vera* et le gel d'*Aloe vera*, dans les tissus brûlés, était plus faible que celui observé dans le groupe traité par la sulfadiazine, 48h après la brûlure.

Cependant, les résultats de nombreuses études publiées sur ce domaine sont souvent conflictuels car relevant de l'utilisation de différents produits commerciaux complexes, pauvrement caractérisés, plutôt que de composants natifs de la plante, ce qui induit des difficultés pour faire des comparaisons sur des critères objectifs.

7.2.4) Gelures [71]

Le gelure entraîne une perte tissulaire de 100% si aucun traitement n'est instauré dans les plus brefs délais. Plusieurs expérimentations animales ont montré que le gel d'*Aloe vera* pouvait améliorer la survie tissulaire dans le cas de gelures.

7.3) Mécanismes d'action

Au cours de la cicatrisation, de nombreuses propriétés du gel interviennent, à savoir les propriétés anti-inflammatoires, antimicrobiennes et immunostimulantes. L'action cicatrisante semble s'exercer aussi bien par voie topique que par voie interne.

7.3.1) Rôle sur la phase inflammatoire [33,85,99,105]

Le contenu en monoxyde d'azote dans des tissus brûlés de rats a atteint son pic 12h après la survenue de la brûlure puis a ensuite diminué quand la brûlure a été traitée par des polysaccharides d'*Aloe vera*, par 10% de gel d'*Aloe*, par 1% de sulfadiazine argentique ou par une solution saline. Cependant, le taux est resté plus élevé avec les rats contrôles jusqu'à 21 jours après la survenue de la brûlure.

Les polysaccharides d'*Aloe vera* et le gel ont pu réduire la libération de monoxyde d'azote, le poids de la réaction inflammatoire vasculaire et l'œdème dans les tissus brûlés. Les niveaux des cytokines inflammatoires du TNF_{α} et de l' IL_6 , ont été diminués.

L'*Aloe vera* a réduit l'infiltration des polynucléaires dans la zone inflammatoire.

Les effets anti-inflammatoires du gel d'*Aloe vera* font que le gel agit sur cette première phase de la cicatrisation.

7.3.2) Activation macrophagique [71,135,137,147,168]

Un des mécanismes par lequel les composants de l'*Aloe vera* favorisent la cicatrisation est l'activation des macrophages. Les macrophages sont des cellules inflammatoires qui prédominent dans la zone cicatricielle entre le troisième et le cinquième jour. Les macrophages activés participent à la cicatrisation par production et libération de protéases, d'élastases et de collagénases.

Les macrophages vont surtout produire et libérer des facteurs de croissance qui influencent l'angiogénèse, et des cytokines comme l'interleukine-1 (IL_1) qui stimule la prolifération des kératinocytes, des fibroblastes et des cellules endothéliales. Elle augmente également la synthèse du collagène et participe au remodelage de la cicatrice en stimulant les collagénases.

Le gel a stimulé les macrophages lors de blessures et a induit la sécrétion de cytokines (TNF_{α} et IL_1) qui ont été des signaux pour l'infiltration des fibroblastes, l'angiogénèse, la synthèse du collagène et de son dépôt.

Le prolongement du temps de cicatrisation chez les mammifères âgés peut être symptomatique de la détérioration de la fonction macrophagique.

7.3.3) Rôle sur l'angiogénèse [21,33,71,85,105,147,201]

7.3.3.1) Importance de l'angiogénèse

L'angiogénèse correspond à la croissance de nouveaux capillaires à partir de vaisseaux préexistants, afin de prévenir l'ischémie dermique au niveau des zones lésées en améliorant la microcirculation cutanée. L'angiogénèse est le résultat de multiples processus qui impliquent la migration et la prolifération des cellules endothéliales des capillaires, l'infiltration tissulaire et la formation de lumen.

Les capillaires fournissent l'interface essentielle entre le sang et les tissus en régulant l'apport d'éléments indispensables pour une bonne cicatrisation tels que l'oxygène, les nutriments et la migration des cellules. L'angiogénèse est essentielle pour la croissance d'un tissu. Elle se produit à la fois dans des conditions physiologiques et pathologiques diverses dont la croissance tumorale.

7.3.3.2) Observations sur l'animal

Le gel d'*Aloe vera* a montré rétablir la vascularité d'un tissu brûlé sur le modèle animal du cochon d'Inde. Une autre étude a montré qu'un extrait du gel induisait activement la néovascularisation de la membrane chorioallantoïque d'embryon de poulet (test CAM). Par ailleurs, le traitement par le gel a permis l'augmentation de l'afflux sanguin mais également l'augmentation de l'oxygénation des tissus brûlés. De plus, dans un essai *in vitro*, une fraction méthanolique du gel a stimulé la prolifération des cellules endothéliales artérielles et a favorisé leur envahissement dans un substrat de collagène.

7.3.3.3) Différents sites d'action

Un nombre de puissants composés angiogéniques ont été identifiés dans l'*Aloe vera*. L'effet angiogénique est principalement dû à un stérol de la plante qui est le β -sitostérol. Celui-ci a présenté des effets favorables sur les vaisseaux sanguins endommagés par ischémie, dans des cerveaux de rongeurs. La fraction active a induit une différenciation cellulaire pour produire de nouveaux capillaires en améliorant l'expression de l'ARN_m de plusieurs facteurs angiogéniques. Le β -sitostérol a montré améliorer la formation de nouveaux vaisseaux de façon dose dépendante (supérieure à 500 mg.kg⁻¹) et favoriser l'expression de plusieurs protéines liées à l'angiogénèse dont les facteurs de Von Willebrand, le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) et le récepteur du VEGF.

Les fibroblastes et les macrophages influent sur la prolifération des cellules endothéliales en stimulant la sécrétion de protéases matricielles.

Par ailleurs, le gel a entraîné localement une vasodilatation des capillaires et des artéioles associée à augmentation de la perméabilité vasculaire. Ceci s'explique par l'action inhibitrice du gel sur une enzyme, la thromboxane synthétase, impliquée dans la synthèse du thromboxane A₂, un vasoconstricteur puissant.

7.3.4) Stimulation des fibroblastes [21,33,62,71,105,123,147,173,201]

Les fibroblastes synthétisent les macromolécules de la matrice extracellulaire, à savoir le collagène, l'élastine et les protéoglycannes (acide hyaluronique, héparane sulfate, dermatane sulfate et chondroïtine sulfate), ainsi que des protéases notamment une collagénase. Ces fibroblastes évoluent ensuite en myofibroblastes qui sont à l'origine des forces de rétraction propice à la fermeture de la plaie.

L'application topique du gel d'*Aloe vera* sur un modèle animal a stimulé la croissance des fibroblastes, a amélioré la force de tension des plaies et a favorisé la prolifération du collagène dans le tissu blessé.

Cette stimulation semble avoir deux origines :

- action directe par liaison aux récepteurs membranaires des fibroblastes par la voie du mannose-6-phosphate activant la production de collagène

- action indirecte par libération des cytokines IL-1, IL-6, TNF α à partir des macrophages activés qui provoquent une augmentation de près de 300% de la réplication des fibroblastes dans les tissus en culture

7.3.5) Rôle sur la matrice extracellulaire [30,31,32,33,71,85,147,201]

Immédiatement après la lésion, il y a formation d'un clou plaquettaire et les premières phases de la réparation provoquent l'inflammation et la synthèse des substances matricielles qui forment une matrice extracellulaire provisoire ou tissu de granulation. Ces substances contiennent principalement des protéoglycannes (PG) lesquels sont des composés hétérogènes non fibrilleux. Ces macromolécules complexes sont un assemblage de protéines liées de façon covalente à des hétéropolysaccharides linéaires, les glycosaminoglycannes (GAG).

Les PG et les GAG ont montré jouer un rôle important dans tous les événements de la cicatrisation. Par exemple, les GAG sont les premiers composants de la matrice extracellulaire à être synthétisés pendant la phase de cicatrisation et forment l'architecture pour le dépôt de collagène et d'élastine.

Les protéoglycannes préviennent la coagulation sanguine, régulent la fonction et la prolifération des cellules inflammatoires, régulent la migration, la différenciation et l'activité des facteurs de croissance. La synthèse et la dégradation de ces composés sont donc des événements d'un grand intérêt dans le processus de cicatrisation.

7.3.5.1) Influence sur les protéoglycannes

Au cours d'études, les plaies traitées par le gel ont présenté des quantités plus importantes de protéoglycannes notamment d'acide hyaluronique et de dermatane sulfate dans le tissu de granulation.

L'acide hyaluronique forme la majeure partie des GAG du tissu de granulation. Les changements dans les niveaux de hyaluronate affectent la prolifération cellulaire et le dépôt ordonné de la matrice structurelle. L'acide hyaluronique a aussi montré ses capacités à stimuler la synthèse du collagène dans des cultures de fibroblastes fœtaux. L'interaction entre l'acide hyaluronique et les kératinocytes a également un rôle important dans le processus d'épithélisation. Tout ceci contribue à fournir une matrice plus fluide et plus malléable ce qui facilite grandement la mobilité cellulaire et permet un rapide remodelage. L'augmentation des quantités d'acide hyaluronique dans les plaies traitées par l'*Aloe vera* peut expliquer la formation d'une cicatrice plus stable.

Le dermatane sulfate joue un rôle dans la rapidité du processus de cicatrisation. Il influence la formation des fibrilles de collagène et pourrait contribuer à l'organisation et à la force du réseau fibrillaire *in vivo*. L'augmentation dans des quantités relatives de sulfate dermatane dans des plaies traitées par l'*Aloe vera* joue aussi un rôle dans la cicatrisation en formant une cicatrice plus résistante.

7.3.5.2) Influence sur le contenu en GAG

Une étude a démontré l'influence du gel d'*Aloe vera* sur le contenu en GAG et ses caractères dans le tissu de granulation. Les rats utilisés pour cette expérience ont tous subi une excision de 4 cm² de peau. L'application topique, sur ces plaies, du gel d'*Aloe vera* et les traitements oraux, préparés à partir de 30 mg de poudre lyophilisée de gel, ont montré augmenté la synthèse des GAG et de son contenu dans le tissu de granulation au cours de la première semaine qui a suivi l'excision.

Il a ainsi été observé des changements significatifs, tant qualitatifs et quantitatifs, dans le contenu des GAG au niveau du tissu de granulation après traitement par l'*Aloe vera*. Une augmentation du contenu en acide uronique a provoqué une augmentation de la synthèse de GAG dans le tissu de granulation. Par ailleurs, le contenu en collagène a augmenté quand le contenu en acide uronique a diminué.

7.3.5.3) Influence sur le collagène

Le collagène est la principale protéine de la matrice extracellulaire et est le composant qui participe à la tension de la plaie. Il y a une augmentation rapide de sa synthèse juste après la blessure. En plus de donner la force et l'intégrité à la matrice cellulaire, le collagène joue un important rôle dans l'hémostase. L'épithélisation requiert aussi du collagène.

Une étude a montré qu'il existait une augmentation du turnover du collagène, au cours des huit premiers jours du traitement par le gel d'*Aloe vera*, qui s'est caractérisé par une augmentation de la dégradation et de la biosynthèse du collagène durant la phase initiale de granulation. Cette accélération a été montrée par l'augmentation de l'excrétion urinaire d'hydroxyproline qui est un produit de dégradation du collagène.

Les plaies traitées par le gel ont présenté un tissu de granulation plus riche en collagène de type III que le témoin. Ce type de collagène synthétisé précocement a des fonctions importantes dans la cicatrisation. Il intervient dans l'établissement de la structure initiale de la cicatrice, il guide les cellules inflammatoires et les fibroblastes sur le site lésé, il fournit une matrice pour le rétablissement de la circulation sanguine. Il joue aussi un rôle dans la régulation du diamètre des fibres de collagène et dans leur organisation.

Après la synthèse et la sécrétion, la maturation du collagène se poursuit par la formation de liaisons inter- et intra-moléculaires. Il a été observé que le gel d'*Aloe vera*, administré par voie orale ou appliquée topiquement, augmentait le contenu en collagène du tissu de granulation ainsi que la formation de liaisons inter- et intra-moléculaires. Ceci permet une meilleure contraction de la plaie et une meilleure organisation de la trame de collagène aboutissant à une augmentation de la force de rétraction.

7.3.5.4) Rôle des glycohydrolases

Les glycohydrolases jouent un rôle important dans la destruction du tissu de granulation pendant les processus inflammatoires. Ces enzymes, principalement d'origine lysosomale, peuvent être des endo- ou exoglycosidases qui dépolymérisent et dégradent les GAG.

L' α -glucuronidase et la N-acétylglucosaminidase agissent alternativement sur les liaisons alpha de l'acide glucuronique et de la N-acétylglucosamine dans les GAG pour libérer des monosaccharides. L' α -glucosidase et l' α -galactosidase hydrolysent la partie terminale non réduite du résidu α -glucosyl des glycolipides et du résidu α -galactosyl des GAG.

L'*Aloe vera* a augmenté au cours d'études les quantités de ces glycohydrolases qui ont permis une augmentation du renouvellement de la matrice.

7.3.6) Rôle sur la contamination bactérienne [49,60,85,105,147,201]

La contamination bactérienne des plaies est un facteur local commun qui retarde la cicatrisation. Les agents topiques antimicrobiens sont fréquemment utilisés, en particulier sur des brûlures, pour contrôler la prolifération bactérienne. Cependant, certains topiques antimicrobiens, dont la sulfadiazine, ont montré retarder la guérison *in vivo* en modifiant l'équilibre bactérien des tissus lésés.

L'effet antimicrobien du gel d'*Aloe vera in vivo* a pu améliorer le processus de cicatrisation en éliminant les bactéries qui contribuaient à l'inflammation. Certaines études ont montré chez le chien que des plaies traitées par l'*Aloe vera* présentaient une meilleure guérison que celles non traitées ou traitées par des antibiotiques.

L'accélération de la cicatrisation est importante pour réduire la contamination bactérienne, la formation chéloïde consécutive et/ou les changements pigmentaires de la peau.

7.4) Substances actives [21,32,33,49,54,63,71,85,147,201,204]

7.4.1) L'eau

Le gel fournit une grande quantité d'eau disponible pour les tissus lésés tout en laissant passer l'air. Ceci peut expliquer la capacité régénératrice et calmante immédiate du gel mais pas son action cicatrisante à long terme. Par ailleurs, la composition aqueuse du gel favorise la migration des cellules épithéliales.

7.4.2) Vitamines et minéraux

Certaines vitamines et certains minéraux contenus dans le gel sont des agents potentiellement cicatrisants. Leur efficacité est limitée par leur faible concentration dans le gel.

7.4.2.1) Vitamine C

La vitamine C a un effet pro-cicatrisant en augmentant la synthèse de collagène par augmentation de l'activité fibroblastique. C'est aussi un cofacteur indispensable des hydroxylases qui stabilisent le collagène.

7.4.2.2) Vitamine E

La vitamine E a une activité anti-oxydante prouvée. Elle peut favoriser la stabilisation des enzymes lysosomiales, nécessaires à la synthèse du collagène, et prévient les dégâts provoqués par les radicaux libres qui sont préjudiciables à la cicatrisation.

7.4.2.3) Les minéraux

Le zinc stimule la prolifération fibroblastique et intervient dans la synthèse du collagène et de l'élastine, ceci en agissant notamment au niveau des oxydases.

Le cuivre interviendrait dans la synthèse de la kératine. Il s'agit d'un cofacteur des enzymes participant la synthèse de collagène et d'élastine.

Le manganèse stimule la prolifération kératinocytaire et la production de collagène.

Le silicium est un antioxydant et un anti-radicalaire qui joue un rôle essentiel dans la formation du tissu conjonctif.

7.4.3) Les oses et polyholosides

7.4.3.1) Mannose-6-phosphate

Le mannose-6-phosphate stimule les macrophages ce qui provoque la libération de facteurs de croissance et des cytokines aboutissant à la prolifération des fibroblastes. Il agit également par une action directe sur les fibroblastes.

7.4.3.2) Polysaccharides

L'acémannane active les macrophages de façon indirecte en stimulant la phagocytose mais aussi, de façon directe, par fixation sur quatre récepteurs membranaires des macrophages. L'acémannane provoque des modifications morphologiques des macrophages, stimule la production de certains récepteurs de surface des macrophages et augmente la production de monoxyde d'azote, d'IL₆, de TNF_α et d'interféron-γ ce qui pourrait expliquer les effets d'accélération de la cicatrisation.

L'aloéride active également les macrophages.

7.4.4) La fraction glycoprotéique

Différentes études ont montré que les glycoprotéines du gel d'*Aloe vera* stimulaient la prolifération cellulaire de façon dose dépendante dans les cellules rénales de reins d'hamster et de fibroblastes humains sains. Les kératinocytes humains ont également été sensibles à la fraction glycoprotéique du gel.

Le veracylglycane C à la concentration de 1 mg.mL⁻¹ a augmenté la prolifération cellulaire des fibroblastes dans des cultures comparativement au contrôle. Le veracylglycane a même montré une légère supériorité dans l'augmentation de la prolifération cellulaire par rapport au PDGF.

Par ailleurs, l'alocline A, qui possède une activité mitogénique, a amélioré la cicatrisation par augmentation de la mitose tout en empêchant l'inflammation. Ce composé a également accru le nombre de leucocytes et a ainsi favorisé la régénération des tissus endommagés à partir des tissus périphériques et l'évacuation des tissus morts. L'alocline A a également inhibé la production de la prostaglandine E₂ mais après une longue incubation.

La fraction glycoprotéique de l'*Aloe vera* a réduit les niveaux des radicaux anion superoxyde générés par les leucocytes lors des phases inflammatoires.

Le gel d'*Aloe vera* contient une petite quantité de composés phénoliques issus de l'exsudat de feuilles qui sont responsables de la réduction des effets prolifératifs des glycoprotéines. Ceci peut causer la variabilité observée dans les résultats quand le gel entier est utilisé au cours des expériences.

7.4.5) Les hormones de croissance

7.4.5.1) La gibbérelline

La gibbérelline a stimulé la cicatrisation en augmentant la synthèse protéique. Elle a agi en se fixant sur une des sections du double brin d'ADN ce qui a affecté la transcription des gènes codant pour la synthèse protéique. La gibbérelline a amélioré la force contractile de la plaie.

A une dose de 2 à 100 mg.kg⁻¹, la gibbérelline a inhibé l'infiltration leucocytaire pendant la phase inflammatoire.

7.4.5.2) L'auxine

L'auxine, acide 3-indole acétique, a également augmenté la synthèse protéique en augmentant la capture d'acides aminés.

7.5) Conclusion

Il existe des résultats expérimentaux contradictoires sur la capacité du gel à améliorer la cicatrisation. Néanmoins, de plus en plus de propriétés du gel d'*Aloe vera* impliqués dans le processus de cicatrisation sont découvertes. Le gel est capable de stimuler l'angiogénèse, stimuler l'activation macrophagique conduisant à l'augmentation de la libération de facteurs de croissance et de cytokines qui favorise la prolifération cellulaire, ainsi que d'agir sur la constitution et le renouvellement de la matrice extracellulaire. L'utilisation du gel pourrait donc avoir une influence positive sur la stimulation des processus de cicatrisation. Les variations dans les résultats obtenus, même au sein d'une même espèce, sont certainement liées au fait que la composition et les méthodes de préparations du gel varient.

8) PROPRIETES ANTI-ULCEREUSES GASTRIQUES

8.1) Physiopathologie [50]

L'ulcère gastrique est produit par le déséquilibre entre les agents gastrottoxiques et les mécanismes protecteurs de la muqueuse gastro-duodénale. La perturbation de la défense de la muqueuse peut aussi venir de l'utilisation de substances acides, de médicaments (anti-inflammatoires), de cigarette ou d'alcool causant des dommages membranaires, une exfoliation puis une érosion. La personnalité et le stress psychologique sont également d'importants facteurs de survenue d'ulcérations. L'infection par *Helicobacter pylori* peut également être à l'origine de l'ulcération gastrique.

L'ulcération provoque la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires majeures, l'IL₁ et le TNF α , et réduit celle de l'IL₁₀, une cytokine anti-inflammatoire produite par diverses cellules dont les monocytes, les macrophages et les lymphocytes T. Cette cytokine peut être gastroprotectrice en limitant la production de TNF α par le macrophage.

L'inflammation gastrique ainsi provoquée est également associée à l'augmentation de l'adhérence des leucocytes dans les veinules post capillaires.

Plusieurs études ont étudié l'effet du gel d'*Aloe vera* dans le traitement des ulcères gastriques. Il semble que l'effet anti-ulcéreux du gel frais d'*Aloe vera* soit associé à la diminution des facteurs agressifs et à l'augmentation des facteurs protecteurs. Les résultats observés sur l'efficacité du gel sont parfois contradictoires.

8.2) Expériences animales et mécanismes d'action

8.2.1) Effet anti-inflammatoire [50,136]

Une étude a été mise en place pour étudier les effets anti-inflammatoires de l'*Aloe vera* sur l'interaction leucocytes-endothélium dans la microcirculation gastrique de rats infectés par *Helicobacter pylori*. 36 rats sont divisés en 3 groupes : groupe contrôle, groupe porteur de *H. pylori*, groupe traité par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg.kg⁻¹ deux fois par jour.

Les résultats ont montré une augmentation de l'adhésion leucocytaire dans le groupe porteur de *H. pylori* par rapport au contrôle, 13,4 cellules sur 100 µm de vaisseaux contre 2,5 cellules, et une nette augmentation du TNF α , 76,2 pg.mL⁻¹ contre 9,9 pg.mL⁻¹. *H. pylori* a donc augmenté l'adhésion leucocytaire dans l'estomac. Le gel d'*Aloe vera* a réduit l'adhésion leucocytaire, 5,5 cellules par 100 µm de vaisseaux, et le TNF α à 26,3 pg.mL⁻¹.

L'*Aloe vera* a eu un effet anti-inflammatoire en réduisant l'adhésion leucocytaire, en inhibant la production de prostaglandines et de thromboxanes, en réduisant la sécrétion de cytokines inflammatoires (IL₋₁ et TNF α). Par ailleurs, la sécrétion d'IL₋₁₀ a été augmentée. L'*Aloe vera* peut donc agir comme un agent anti-inflammatoire sur l'ulcère gastrique.

8.2.2) Effet antisécrétoire [50,169,209]

Une étude a montré que le gel frais d'*Aloe vera* à une dose de 6,4 mL.kg⁻¹ avait tendance à stimuler la sécrétion de mucus et à diminuer la sécrétion d'acide. Une autre étude a montré qu'un extrait d'*Aloe vera*, obtenu après filtration et concentration d'un mélange de gel et d'alcool, inhibait la sécrétion d'acide gastrique provoquée par une faible concentration d'acide chlorhydrique, et fournissait donc une protection gastrique. Par ailleurs, une préparation, constituée de 80% du jus d'*Aloe vera* et de 0,1% d'acide benzoïque, a augmenté la sécrétion de pepsinogène, diminué la sécrétion d'acide gastrique et augmenté la sécrétion de mucus. La préparation a donc diminué les facteurs agressifs et augmenté les facteurs protecteurs.

L'*Aloe vera* a également eu un effet cytoprotecteur sur la muqueuse gastrique par stimulation de la production endogène de prostaglandines E₂. Cette prostaglandine peut protéger la muqueuse gastrique en promouvant la sécrétion de mucus, en augmentant le flux sanguin, en inhibant la libération de TNF α et en limitant l'ischémie.

Cependant, l'échec de certains extraits de l'*Aloe vera* à protéger la muqueuse gastrique à de plus fortes concentrations pourrait être dû à la présence, dans ces extraits préparés, de quantités significatives d'acide salicylique.

8.2.3) Effet cicatrisant [50,85,173]

Les ulcères se caractérisent par leur relative incapacité à générer de nouveaux tissus. Durant les diverses étapes de la cicatrisation, les fibroblastes, les kératinocytes et les cellules endothéliales sont les cibles les plus communes.

L'*Aloe vera* a provoqué de manière dose dépendante une augmentation de la réplication des fibroblastes dans les tissus de culture. La prolifération des fibroblastes est connue pour être responsable de la guérison des brûlures, des ulcères gastro-duodénaux et autres plaies cutanées.

8.2.4) Effet anti-histaminique H₂ [209]

L'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique pourrait être due à l'action directe de certains composants du gel sur les cellules produisant l'acide. L'histamine a augmenté la réponse sécrétrice en acide chez des rats normaux. Cette réponse a été inhibée par un extrait d'*Aloe vera*, obtenu après filtration et concentration d'un mélange de gel et d'alcool, administrée à 100 mg.kg⁻¹, de la même manière que l'anti-H₂ de référence, la cimétidine. Cela fait penser que l'extrait d'*Aloe vera* peut interagir avec les récepteurs H₂ des cellules pariétales pour réduire la sécrétion d'acide.

8.2.5) Effets anti-microbiens [191]

L'*Aloe vera*, de part ses propriétés antimicrobiennes, pourrait agir comme une barrière contre l'invasion microbienne d'*H. pylori*.

8.3) Molécules actives [147,209]

Du fait de son action sur différentes cibles, il semble que l'action anti-ulcéreuse de l'*Aloe vera* soit liée à une action synergique de nombreux composants.

La glycoprotéine aloctine A a montré être active contre les lésions gastriques chez des rats pendant que d'autres fractions de haut poids moléculaire, ne contenant pas des glycoprotéines, ont été très efficaces dans la guérison des ulcères induits mécaniquement et chimiquement mais pas sur ceux induits par le stress. Ces fractions contiennent des substances de poids moléculaires compris entre 5 et 50 kDa considérées à la fois comme supprimeur des ulcères peptiques et comme réducteur des ulcères gastriques chroniques.

8.4) Conclusion

De part ses propriétés anti-inflammatoires et cicatrisantes, son pouvoir antihistaminique H₂, sa capacité à augmenter la sécrétion de mucus et à réduire la sécrétion d'acide, l'*Aloe vera* démontre qu'il pourrait être un potentiel agent anti-ulcéreux. La nature exacte des composants actifs reste cependant à déterminer.

9) PROPRIETES METABOLIQUES

9.1) Propriétés hypoglycémiantes

Le diabète est reconnu comme une des causes les plus importantes de morbidité et de mortalité à travers le monde. Environ 2,5 à 3% de la population mondiale souffre de cette maladie, une proportion qui peut atteindre 7% ou plus dans certains pays.

Le diabète est un trouble du métabolisme des glucides et il en existe deux types :

-type I qui est une maladie auto-immune se caractérisant par la destruction des cellules bêta du pancréas ce qui provoque une carence totale de production et de sécrétion de l'insuline

-type II se développe au cours du temps et provient de la perte de sensibilité de l'organisme à l'action de l'insuline d'où l'accumulation de glucose dans les tissus.

Par ailleurs, l'augmentation de la production de radicaux libres peut être un facteur important dans les complications observées dans le diabète.

9.1.1) Expérimentations animales [15,21,25,33,49,81,139,175,205]

Différentes études ont été réalisées afin d'analyser l'activité hypoglycémiante de l'*Aloe vera* que ce soit en utilisant des composés du gel ou ceux isolés de la cuticule. L'*Aloe vera* a été testée à la fois sur le diabète de type I et de type II.

Une étude comparant l'effet du gel par rapport au glibenclamide a été réalisée sur des rats diabétiques. Le diabète est provoqué par des agents (alloxane, streptozotocine) ayant une activité cytotoxique sur les îlots bêta de Langherans. Les rats sont séparés en quatre groupes :

- Groupe I → Rats normoglycémiques
- Groupe II → Rats diabétiques induits par la streptozotocine
- Groupe III → Rats diabétiques recevant l'extrait du gel d'*Aloe vera* à 300 mg.kg⁻¹ quotidiennement dans une solution aqueuse pendant 21 jours
- Groupe IV → Rats diabétiques recevant le glibenclamide à 600 mg.kg⁻¹ quotidiennement dans une solution aqueuse pendant 21 jours

Les résultats suivants ont été observés :

	Glycémie (mg.dL ⁻¹)	Hémoglobine (g.dL ⁻¹)	Hémoglobine glyquée (%)
Groupe I	85,1 ± 2,9	13,8 ± 0,8	5,8 ± 0,7
Groupe II	274,2 ± 12,4	10,3 ± 0,7	12,1 ± 1,2
Groupe III	94,2 ± 4,8	12,6 ± 1,0	6,5 ± 0,9
Groupe IV	115,5 ± 11,4	12,3 ± 1,1	6,9 ± 0,8

Tableau 32 : Effets du gel d'*Aloe vera* sur la glycémie en comparaison avec le glibenclamide

Le traitement par l'administration orale du gel d'*Aloe vera* chez des rats diabétiques a diminué la glycémie, le taux d'hémoglobine glyquée et augmenté la quantité d'hémoglobine.

Chez des souris diabétiques non insulino-dépendantes, le glibenclamide (molécule hypoglycémique de référence) administré à 10 mg.kg⁻¹, deux fois par jour, et le gel à 500 mg.kg⁻¹, deux fois par jour, ont régularisé la glycémie après 5 jours, à 71 mg.dL⁻¹ et 91 mg.dL⁻¹ versus 130 mg.dL⁻¹ chez les rats contrôles. Chez des souris normoglycémiques, seul le glibenclamide a réduit la glycémie après 3 jours.

Les effets aigus et chroniques du gel et du suc des feuilles d'*Aloe vera* ont été étudiés sur la glycémie. L'effet hypoglycémiant d'une dose unique orale du gel à 500 mg.kg⁻¹ sur la glycémie a été insignifiant. Au contraire, l'administration du suc intrapéritonalement à 5 mg.kg⁻¹ a provoqué une nette hypoglycémie et s'est poursuivi au-delà de 24h avec un maximum d'hypoglycémie observé à 8h. Dans les études chroniques, le maximum de réduction de la glycémie a été observé au 5^{ème} jour dans les deux cas.

Une autre étude du même type a montré que le traitement avec un extrait de la pulpe aboutissait à une diminution de la glycémie de 30% et 34%, 2h et 3h après l'administration chez des diabétiques de type II. Le traitement chronique avec le même extrait a conduit à une baisse de 7% du glucose sanguin au 7^{ème} jour de l'administration. D'un autre côté, le gel a abaissé la glycémie de 11% et 14%, respectivement 3h et 4h après l'administration alors qu'il a abaissé la glycémie, dans les études chroniques, de seulement 3% et 9% au 7^{ème} et 14^{ème} jour de l'administration. Dans les mêmes conditions, le glibenclamide a réduit de 14% et 13% les niveaux de la glycémie.

9.1.2) Mécanismes d'action [13,19,21,25,81,126,130,140,141]

9.1.2.1) Effet anti-oxydant

Les effets hypoglycémiants du gel peuvent être contrôlés par un mécanisme anti-oxydant puisque la supplémentation par des extraits d'*Aloe vera* a atténué les dommages oxydatifs dans le cerveau de rats diabétiques.

Au cours d'une autre étude observant les changements dégénératifs dans le tissu rénal de rats diabétiques de type II, diabète provoqué par la streptozotocine, les animaux recevant les extraits d'*Aloe vera* ont présenté des niveaux de peroxydations lipidiques inférieurs à ceux observés chez les animaux recevant soit le glibenclamide ou aucun traitement.

Le stress oxydatif est un mécanisme primordial dans la survenue du diabète mais aussi dans ses complications. Le stress oxydatif résulte du déséquilibre entre la génération de radicaux libres et les systèmes d'éliminations. La génération élevée de radicaux libres peut mener à la perturbation des fonctions cellulaires et aux dommages oxydatifs des membranes. Les îlots bêta pancréatiques sont particulièrement sensibles à l'oxygène actif et aux radicaux libres par rapport à d'autres tissus. Le stress oxydatif induit des complications dont des dysfonctionnements myocardiques, cardiovasculaires, gastro-intestinaux, nerveux, rénaux et urinaires.

D'autres études ont montré au cours du diabète la diminution des activités enzymatiques antioxydantes et l'augmentation de la glycosylation protéique et des paramètres biochimiques hépatiques.

Une étude a évalué le potentiel antioxydant d'un extrait éthanolique du gel d'*Aloe vera* dans le plasma et le pancréas d'un rat diabétique. Le glibenclamide a été utilisé comme drogue référence. L'administration orale de l'extrait éthanolique d'*Aloe vera* a abouti à une réduction significative de la glycémie et des divers dérivés réactifs de l'oxygène. Par ailleurs, les résultats ont montré une nette augmentation des activités enzymatiques anti-oxydantes dans le foie et le rein de rats diabétiques comparativement aux rats non traités. Les enzymes anti-oxydantes telles que la catalase, la superoxyde dismutase, la glutathion réduite, la glutathion peroxydase et la glutathion transférase ont participé aux mécanismes d'élimination des radicaux oxygénés. L'extrait éthanolique a montré une plus grande efficacité dans la restauration de ces activités enzymatiques par rapport au glibenclamide.

Une autre étude a montré l'augmentation du GSH, la baisse de la glycosylation non enzymatique des protéines et de la peroxydation lipidique dans les tissus hépatiques après traitement par le gel d'*Aloe*. Les paramètres biochimiques de la fonction hépatique (phosphatases alcalines et transaminases) sont aussi abaissés dans le groupe ayant reçu l'extrait de gel.

9.1.2.2) Autres mécanismes

L'insulino-résistance précédant l'apparition du diabète non insulino-dépendant est un mécanisme fréquent qui est associée avec le syndrome métabolique, l'ischémie myocardique et l'hypertension artérielle.

L'effet d'un extrait du gel d'*Aloe vera* contenant une forte concentration de polyphénols a été testé sur des souris sur lesquelles a été créée une insulino-résistance. L'extrait d'*Aloe vera* riche en polyphénols (350 mg.kg^{-1}) avec des concentrations connues d'aloïne ($181,7 \text{ mg.g}^{-1}$) et d'aloé-émodine ($3,6 \text{ mg.g}^{-1}$) a été administré aux souris par voie orale sur une période de 4 semaines. La pioglitazone à 50 mg.kg^{-1} et l'eau distillée ont été utilisées comme contrôles positif et négatif.

Les résultats ont montré que l'extrait d'*Aloe vera* riche en polyphénols était capable de réduire à la fois le poids corporel et les taux de glycémie ainsi que de protéger les animaux contre l'insulino-résistance. Une insulino-résistance a été observée dans le groupe contrôle négatif. Cela laisse penser que l'extrait d'*Aloe vera* a pu favoriser le métabolisme glucidique et inhiber l'augmentation de la néoglucogenèse chez ces rats.

Les polysaccharides du gel augmentent la viscosité du bol digestif et réduisent la mise en contact des glucides alimentaires avec les amylases ce qui ralentit la digestion des sucres.

9.1.3) Molécules actives [15,16,21,25,81,142,175,205]

9.1.3.1) Fraction de faible poids moléculaire

Diverses études ont montré que les principales substances de faibles poids moléculaire trouvées dans l'*Aloe vera*, surtout les dérivés aloésine, montrent des effets anti-oxydants. Ces effets anti-oxydants peuvent être dus aux dérivés aloerésines récemment découverts.

En effet, l'administration orale de la drogue d'aloé a montré diminuer la glycémie chez des patients diabétiques non insulino-dépendants et chez des souris diabétiques. Des réductions de la glycémie et de l'hémoglobine glyquée sont observées.

Une fraction de 10 kDa a eu une action hypoglycémiant et une action inhibitrice sur la destruction des îlots de Langerhans. Les composants de faibles poids moléculaires contenant des dérivés anthrones ont montré avoir des activités anti-inflammatoires et anti-tumorales. Bien qu'ils soient difficiles à digérer et non absorbables dans le colon, les composants de faibles poids moléculaires de 10 kDa (composés phénoliques et dérivés anthrones) sont absorbés et métabolisés *in vivo* pour exercer des effets pharmacologiques.

9.1.3.2) Phytostérols

L'étude chez des souris diabétiques de l'activité hypoglycémiant de deux groupes de phytostérols (lophénol et cycloartanes), issus de l'*Aloe vera*, a montré que 1 mg de ces composés réduisait de façon significative, de l'ordre de 15 à 18%, les niveaux d'hémoglobine glyquée et diminuait la glycémie approximativement de 50 à 60% pour quatre d'entre eux, par rapport aux contrôles. Il semble donc que les phytostérols contrôlent la glycémie sur le long terme et pourrait être utile dans le traitement du diabète non insulino-dépendant. Par ailleurs, l'administration de phytostérols issus du gel de l'*Aloe vera* ne change pas les niveaux de glycémie chez des souris saines.

9.1.3.3) Éléments minéraux

Le rôle d'éléments minéraux tels que le zinc, le sodium, le potassium, le calcium, le cuivre, le manganèse et le chrome, peuvent avoir leur importance dans l'amélioration de la tolérance au glucose et dans le contrôle du diabète. Dans une étude, l'utilisation de la partie inorganique du gel d'*Aloe vera*, qui contient clairement plusieurs éléments minéraux, a abouti à une action hypoglycémiant.

9.1.3.4) Divers composés

Une carboxypeptidase a montré avoir des effets préventifs et protecteurs sur l'inflammation nécrotique des îlots bêta pancréatiques.

Par ailleurs, des polysaccharides (peut-être des glycoprotéines) riches en glucanes ont augmenté l'insulinémie et diminué le glycogène dans le foie de souris.

9.1.4) Cicatrisation et diabète [1,30,85]

Chez des diabétiques, la perte de collagène peut être due à la diminution des niveaux de synthèse et/ou à une augmentation du catabolisme des nouveaux composés synthétisés de collagène. Ces anomalies quantitatives et qualitatives contribuent à détériorer la cicatrisation chez les diabétiques.

Les résultats indiquent que l'application topique et/ou l'administration orale d'*Aloe vera* a eu une influence positive sur diverses phases de la cicatrisation chez des rats diabétiques dont l'inflammation (en réduisant l'infiltration des polynucléaires neutrophiles), la synthèse du collagène et sa maturation ainsi que la contraction de la blessure.

L'amélioration de la cicatrisation chez des rats diabétiques par le gel d'*Aloe vera* résulte à la fois de son activité hypoglycémique et de sa capacité à stimuler la fonction fibroblastique pendant le processus de cicatrisation.

9.2) Propriétés hypocholestérolémiantes

9.2.1) Expérimentations animales [21,64,127,143,147]

La plupart des études montre que l'*Aloe vera* réduit faiblement le cholestérol total, les LDL, les VLDL et les triglycérides dans le sérum sanguin. L'association de l'hyperglycémie avec une altération des paramètres lipidiques présente un risque majeur de complications cardiovasculaires dans le diabète.

Une étude sur des singes a montré que le gel administré oralement réduisait le cholestérol total de 61% et augmentait la proportion des HDL.

L'administration au long cours d'*Aloe vera* chez des rats a amélioré les niveaux de certaines enzymes anti-oxydantes. A 4 mois, les niveaux de cholestérol total n'ont pas été différents des niveaux des contrôles. A 16 mois d'administration d'*Aloe vera*, ils ont été plus faibles.

L'administration orale pendant 21 jours de l'extrait éthanolique du gel d'*Aloe vera* à une dose de 300 mg.kg⁻¹ par jour à des rats diabétiques a abouti à une réduction de la glycémie. Il a également été observé une nette augmentation de l'insuline plasmatique et une diminution des transaminases hépatiques (ASAT et ALAT), du cholestérol, des triglycérides, des acides gras libres et des phospholipides. De plus, les niveaux plasmatiques des HDL, des LDL et des VLDL-cholestérol chez les rats diabétiques ont été restaurés à des taux presque normaux après traitement par le gel.

L'administration per os du gel d'*Aloe vera* à des rats pendant 15 jours, au cours d'un régime hyperlipidique, a réduit les taux sériques du cholestérol total, des triglycérides et du LDL-cholestérol alors que les taux de HDL-cholestérol sont restés inchangés. Les valeurs de fibrinogènes plasmiqes et celles de l'IL₆ et du PDGF dans le sérum ainsi que le contenu total en lipide a aussi été réduit comparé au groupe contrôle. Le contenu de cholestérol total fécal a été augmenté comparativement au groupe contrôle.

Le gel d'*Aloe vera* possède des propriétés antihyperlipidémiques, anti-inflammatoires ainsi qu'une activité anti-thrombotique qui laisse suggérer un rôle protecteur dans l'hyperlipidémie conduisant à l'athérosclérose.

9.2.2) Molécules actives [49,175,201]

Le mécanisme d'action exact est inconnu mais il semblerait que le fort contenu en fibres des préparations à base d'*Aloe* puisse en être responsable.

9.2.2.1) Polysaccharides

Le polysaccharide APS-1 isolé des feuilles fraîches de l'*Aloe vera* var. *chinensis* et composé principalement de mannose et de glucose (18 pour 5) avec un poids moléculaire d'environ 210 kDa a démontré être, de manière dose dépendante, inhibiteur de l'oxydation des LDL. L'oxydation des LDL est associée avec la formation de cellules émulsionnantes et la progression de l'athérosclérose. Le polysaccharide APS-1 a bloqué la formation de diènes issus de l'oxydation des LDL en présence de Cu^{2+} . Par conséquent, APS-1 pourrait être un agent potentiel pour prévenir l'oxydation des LDL *in vivo* et aider au contrôle de l'athérosclérose.

9.2.2.2) Stérols

Les stérols végétaux, structurellement similaires au cholestérol, que sont le bêta-sitostérol, le campestérol et le stigmastérol réduisent les taux de cholestérol sérique. Ils le font en réduisant les absorptions de cholestérol à partir de l'intestin.

9.3) Métabolisme calcique [21,147]

Les effets de l'ingestion de la pulpe d'*Aloe vera* chez des rats ont été examinés dans des études sub-chroniques. Divers paramètres métaboliques ont été mesurés. L'ingestion du gel brut à des concentrations de 3%, 5% et 10% du régime alimentaire soit environ 330, 550 et 1100 mg.kg⁻¹.jour⁻¹ a provoqué des changements marqués des concentrations sériques en hormone parathyroïde et calcitonine suggérant que le gel d'*Aloe vera* peut altérer le métabolisme calcique.

Une autre étude a montré que l'ingestion du gel réduisait les niveaux plasmatiques de la calcitonine et de l'hormone parathyroïde.

9.4) Hormones thyroïdiennes [80,134]

Deux hormones thyroïdiennes, la thyroxine (T₄) et la triiodothyronine (T₃) sont impliquées dans la régulation d'un grand nombre de fonctions corporelles dont les métabolismes lipidique et glucidique, la consommation d'oxygène, la conduction nerveuse et la reproduction. Les altérations dans leurs niveaux normaux conduit à des anomalies physiologiques et cliniques telle que l'hypothyroïdisme et l'hyperthyroïdisme.

L'extrait des feuilles d'*Aloe vera*, administré à 125 mg.kg⁻¹, a été étudié dans la régulation des concentrations d'hormones thyroïdiennes chez des souris mâles. L'extrait a inhibé à la fois les niveaux sériques de T₃ et T₄. Les taux d'inhibition ont respectivement été de 25% et 13%.

9.5) Conclusion

Plusieurs études montrent la capacité de l'*Aloe vera* à réduire la glycémie et le taux d'hémoglobine glyquée. L'activité hypoglycémiant semble être proche de celle exercée par le glibenclamide. L'effet antioxydant semble être le principal responsable de l'activité antioxydante du gel en diminuant la peroxydation lipidique et en augmentant les niveaux des enzymes anti-oxydantes.

Les extraits du gel démontrent également leur capacité à réguler le métabolisme du cholestérol en diminuant la cholestérolémie totale et le taux de LDL, et en augmentant le taux de HDL. La présence des phytostérols dans le gel pourrait avoir une incidence positive dans la régularisation des troubles métaboliques.

10) PROPRIETES CYTOTOXIQUES

10.1) Action pro-apoptotique de l'aloé-émuline [16,28,86,93,176,202]

L'apoptose ou mort cellulaire est caractérisée par une série d'évènements typiques tels que la condensation de l'ADN ou la fragmentation nucléaire. La libération de nucléophosmine, protéine nucléaire, du noyau vers le cytosol est également associée à l'apoptose. Par ailleurs, les dommages oxydatifs sur l'ADN sont considérés comme des étapes essentielles dans le développement des cancers et aussi de l'apoptose. Des drogues à activité antitumorale provoquent la rupture de l'ADN monocaténaire et la condensation nucléaire.

L'aloé-émuline est une anthraquinone qui a pu induire l'apoptose en provoquant des dommages sur l'ADN de manière significative, par l'intermédiaire de réactions d'oxydation. L'aloé-émuline a induit une rupture de l'ADN simple brin, a diminué les enzymes de réparation de l'ADN qui maintiennent l'intégrité du génome humain. L'aloé-émuline a inhibé la prolifération cellulaire et a induit l'apoptose dans diverses lignées cellulaires mais avec des mécanismes d'action antiprolifératifs différents.

10.1.1) Action sur les cyclines du cycle cellulaire [21,28,102,202]

L'expérience a été menée sur des cellules KB qui sont une lignée cellulaire communément utilisée pour investiguer les effets anticancéreux des drogues. Dans cette étude, les cellules KB ont été traitées avec 2,5, 5, 10, 20 et 40 μM d'aloé-émodine pendant 1 à 5 jours. Les résultats ont montré que l'aloé-émodine inhibait la multiplication des cellules cancéreuses de manière dose-dépendante à des concentrations de 2,5 à 40 μM . Le traitement avec l'aloé-émodine à 10 à 40 μM a abouti à l'arrêt du cycle cellulaire en phase G_2/M en diminuant le nombre de cellules en phase S. Ceci suggère que le mécanisme anti-tumorigène de l'aloé-émodine est principalement dérivé de l'arrêt en phase G_2/M du cycle cellulaire.

L'aloé-émodine a également inhibé la viabilité cellulaire et a induit un arrêt du cycle cellulaire en G_2/M sur des cellules de cancer de vessie. Plus la concentration en aloé-émodine a augmenté moins les cellules cancéreuses ont été viables.

L'aloé-émodine a permis la réduction des niveaux des Cdk_1 (cyclines kinases dépendantes) et des cyclines B_1 lesquelles sont responsables de l'arrêt en G_2/M . Le complexe Cdk_1 et la cycline B sont nécessaires pour assurer la transition entre la phase G_2/M et la mitose.

Les niveaux du complexe P_{27} (complexe majeur inhibant les cyclines B_1 et Cdk_1) ont été augmentés après un traitement préalable à l'aloé-émodine. Le niveau des cyclines E n'a pas été affecté, il n'y a donc pas d'arrêt en G_1 .

L'aloé-émodine apparaît donc exercer ses propriétés anticarcinogènes par l'inhibition de la prolifération cellulaire en induisant l'arrêt du cycle cellulaire.

10.1.2) Action sur les complexes P_{53}/P_{21} [3,21,73,86,102,202]

L'exposition de l'aloé-émodine sur des lignées cellulaires de deux cancers du foie a provoqué l'arrêt de la prolifération cellulaire. Cette activité antiproliférative s'est effectuée par l'induction de la voie P_{53} qui a diminué les facteurs anti-apoptotiques, ce qui a entraîné l'augmentation de l'expression de P_{21} .

La protéine P_{21} a joué un rôle pivot. En effet, l'hyper expression de la P_{21} induit l'arrêt du cycle cellulaire. Les niveaux d'expression de la P_{21} ont été élevés dans les cellules qui ont été soumises à des facteurs telles que la différenciation ou la sénescence.

La P_{53} joue également un rôle important dans les effets anti-cancéreux de l'aloé-émodine en diminuant les facteurs anti-apoptotiques. En effet lors d'irradiations, il a été rapporté que l'arrêt en phase G_2/M dans des cellules KB était liée à l'induction de l'expression de la protéine P_{53} . Une autre étude a confirmé que l'activité anti-cancéreuse était reliée à la régulation positive de la P_{53} .

10.1.3) Action sur la libération du cytochrome c et apoptose

[18,28,82,83,89]

L'apoptose est une forme majeure de mort cellulaire caractérisée par une série de particularités moléculaires, dont la modulation de l'expression des protéines mitochondriales oncogéniques (famille des Bcl₂) régulant l'induction de l'apoptose via plusieurs signaux, et la translocation des fractions particulières cytosoliques (Bak et Bax) régulant la libération du cytochrome c de l'espace intermembranaire mitochondrial vers le cytosol.

L'aloe-émodyne a inhibé la viabilité cellulaire dans un carcinome pulmonaire en diminuant de manière temps dépendant, le taux de cytochrome c mitochondrial et en provoquant, par conséquent, une augmentation relative de cytochrome c dans la fraction cytosolique.

En effet, l'aloe-émodyne a augmenté l'expression de Bax (pro-apoptique) mais n'a pas induit de changement de l'expression de Bcl₂ (protéine anti-apoptique), le ratio Bax/ Bcl₂ a donc été augmenté et a favorisé l'apoptose.

10.1.4) Action sur les caspases [7,28,33,92,100,102]

L'aloe-émodyne a également montré inhiber sélectivement la croissance d'une tumeur neuroectodermale humaine dans une expérience *in vivo*. Les cellules traitées par l'aloe-émodyne ont montré une activation des caspases 3, 8 et 9.

Les caspases sont une famille de protéases cystéine qui joue un rôle critique dans l'apoptose. En effet, la caspase 8 induit une protéine membranaire pro-apoptique, Fas, faisant partie du récepteur TNF α . La caspase 9 induit la fraction particulière Bax.

Par ailleurs, Bcl₂ a inhibé la caspase 3 ce qui prévient la libération du cytochrome c. Il est possible que l'activation des caspases 3, 8 et 9 soient des déterminants importants dans la mort apoptique.

10.1.5) Action sur la PKC [3,21,109]

PKC (Protéine kinase C) est une famille de 11 isoenzymes, lesquelles sont trouvées dans des ratios variables dans le cytosol et les membranes cellulaires. Les PKC régulent le métabolisme, la prolifération et les fonctions cellulaires par phosphorylation protéique en réponse à des signaux transmembranaires venant d'hormones, de facteurs de croissance, de neurotransmetteurs et d'agents pharmacologiques. Les agents qui inhibent les isoenzymes PKC peuvent donc bloquer la progression tumorale.

Les expériences, réalisées sur des cellules de gliome, ont établies que l'aloé-émodine retardait la progression de la phase S, inhibait la prolifération cellulaires, diminuait l'activité de la PKC et de ses isoenzymes.

10.1.6) Différenciation [202]

L'un des mécanismes importants des effets anti-cancéreux est l'induction de la différenciation. L'activité cellulaire de phosphatase alcaline est reconnue comme un marqueur de l'induction de la différenciation des cellules tumorales. Certaines lignées tumorales n'ont qu'une faible activité phosphatase alcaline dont les cellules KB. Dans cette étude, l'activité phosphatase alcaline des cellules KB a été augmentée par l'aloé-émodine, à des concentrations de 2,5µM et plus, par rapport aux contrôles.

10.2) Action cytotoxique de l'aloïne [23,51,117]

L'activité cytotoxique de l'aloïne contre deux lignées cellulaires de cancer du sein humain a été démontrée. L'aloïne à de hautes concentrations a causé une réduction de la proportion de cellules par induction de l'apoptose en inhibant l'expression de la protéine topo-isomérase II.

Dans une autre étude, le potentiel antiprolifératif et cytotoxique de l'aloïne issu de l'*Aloe vera* a été testé sur des cellules de carcinomes utérins HeLaS₃. L'aloïne a montré un effet antiprolifératif prononcé à la concentration physiologique, a causé l'arrêt du cycle cellulaire en phase S et a augmenté l'apoptose des cellules HeLaS₃.

Entre 20 et 100 µM, son action a été accompagnée par de remarquables changements dans l'activité de presque toutes les enzymes antioxydantes: l'activité de SOD-manganèse a été augmentée 100 fois tandis que les activités de SOD Cu-Zn et iNO-Synthase ont été inhibées. De plus, l'inhibition de SOD Cu-Zn a eu lieu par interaction directe de l'aloïne avec l'enzyme.

Le traitement par l'aloïne des cellules T Jurkat a conduit à l'apoptose de ces cellules en impliquant la dépolarisation membranaire mitochondriale menant à la perte d'intégrité de la membrane cellulaire. Les concentrations nécessaires pour induire l'apoptose sur des cellules Jurkat ont nécessité de très fortes doses d'aloïne. Ceci a peut être été dû à la faible capacité des cellules Jurkat à convertir l'aloïne en un métabolite plus toxique.

10.3) Rôle chimiopréventif [88]

Une approche alternative afin d'éviter la formation de cancers est d'augmenter la prise de composés chimiopréventifs. Ces composés peuvent interagir avec l'initiation, la promotion et la progression de la carcinogénèse.

10.3.1) Expérimentations animales [5,21,33,82]

Une expérience étudiant les effets *in vitro* d'une fraction du gel, riche en polysaccharide, sur des hépatocytes de rats, a montré inhiber la carcinogénèse induite par la formation d'ADN-benzo[a]pyrène. Cette inhibition a été temps et dose dépendante.

A $180 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$, le polysaccharide APS, riche en mannose, isolé de l'*Aloe vera* ont réduit les dommages oxydatifs de l'ADN et a aussi inhibé la formation de liaison benzo[a]pyrene-ADN en inhibant *in vivo* l'assimilation par les cellules du benzo[a]pyrène.

De plus, quand le benzo[a]pyrène a été administré oralement à des souris, suivi de l'administration quotidienne d'*Aloe vera*, la formation des liaisons avec l'ADN dans divers organes dont le foie, le rein et le poumon a été inhibée. L'*Aloe vera* n'a affecté ni le contenu du cytochrome P₄₅₀ hépatique ni l'activité de la glutathion S-transférase rénale ce qui laisse penser que les effets chimiopréventifs de l'*Aloe vera* se font par l'inhibition de l'absorption du benzo[a]pyrène.

Enfin, une autre étude a utilisé l'extrait de pulpe des feuilles d'*Aloe vera* contenant la lectine, aloctine, pour montrer l'effet préventif sur la croissance de certaines tumeurs. Les souris ont été réparties en 5 groupes: contrôle sain, contrôle ayant la tumeur, groupe recevant l'extrait donné avant inoculation de la tumeur, le groupe recevant l'extrait donné en même temps que l'inoculation, le groupe recevant l'extrait donné après inoculation. L'extrait de pulpe d'*Aloe vera* a été injecté à raison de 55mg d'aloctine par kg deux fois par semaine pendant 21 jours.

Les résultats ont montré que le meilleur effet inhibiteur observé sur la croissance de la tumeur, a été obtenu avec l'extrait de pulpe administré avant l'implantation de la tumeur. L'extrait de pulpe d'*Aloe vera* administré en même temps ou après l'implantation a également réduit la taille de la tumeur. Les marqueurs tumoraux choisis sont apparus élevés dans le groupe contrôle mais réduits lors de l'essai avec l'administration prophylactique de l'extrait de pulpe.

10.3.2) Mécanisme d'action [5,21,82,147]

L'étude menée sur des souris qui ont reçu l'extrait de la pulpe d'*Aloe vera* soit avant, simultanément ou après l'inoculation de la tumeur a montré que le nombre de leucocytes était augmenté dans le groupe recevant prophylactiquement l'extrait, comparé aux contrôles. Cette augmentation a été associée avec une hyperplasie lymphoïde observée dans la rate et le thymus ce qui nous a mené à penser que l'effet tumoral préventif de l'extrait de pulpe d'*Aloe vera* pourrait être dû à son activité immunomodulatrice.

De plus, le traitement *in vivo* de macrophages péritonéaux avec l'acémannane a stimulé la production de cytokines dont l'IL₁ et le TNF α . Ceci a entraîné l'activation des systèmes de défense et la régression des tumeurs implantées. L'augmentation marquée de l'infiltration du TNF α et des lymphocytes dans des tumeurs spontanées du chien et du chat traitées après administration intra-péritonéale d'acémannane, a démontré l'évidence d'une attaque immunologique. L'amélioration clinique, la nécrose de la tumeur ou la survie prolongée ont été observées chez approximativement 50% des animaux.

Les mécanismes chimiopréventifs de certains composés sont liés à l'inhibition des systèmes d'activation carcinogène ou à l'induction des enzymes de détoxification.

La phosphorylation protéique par la tyrosine kinase (TK) est associée avec la prolifération et la différenciation cellulaire. L'inhibition de la TK peut conduire à la suppression des processus carcinogènes. Dans une étude sur des cellules leucémiques humaines, le polysaccharide APS, à la concentration de 180 $\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$, a réduit les activités de la TK par rapport au contrôle et ce, de façon concentration dépendante.

Ces résultats laissent penser que certains polysaccharides produisent à la fois des activités anti-génotoxiques et anti-tumorales *in vitro*, et pourraient donc être considérés comme des agents potentiels pour la chimioprévention cancéreuse.

10.3.3) Composés actifs [5,21,33,82,89]

10.3.3.1) Polysaccharides

Les polysaccharides produisent des effets immuno-stimulateurs et anti-tumoraux. Le polysaccharide APS, isolé de l'*Aloe vera*, a exercé des effets anticarcinogéniques en inhibant l'absorption du benzo[a]pyrène *in vivo*, et par conséquent, la liaison à l'ADN cellulaire. APS contient 0,5% de protéine et 85,1% de polysaccharide dont 73% de mannose.

Un polysaccharide modifié de l'*Aloe vera*, G₂₂E₁DS₂, a montré activer les macrophages et posséder une activité antitumorale quand il a été injecté dans le péritoine de souris. Son administration chez des souris ayant un sarcome a provoqué une réduction de la tumeur et a augmenté le taux de survie.

10.3.3.2) Aloctine I

L'aloctine I, la principale lectine présente dans l'extrait de pulpe des feuilles d'*Aloe vera*, administrée prophylactiquement, a fait régresser la taille de la tumeur, a diminué les niveaux sériques des paramètres tumoraux tels que le TNF α .

10.3.3.3) Vitamine E

La vitamine E est un antioxydant possédant une activité chimiopréventive. La supplémentation en vitamine E réduit les dommages oxydatifs spontanés de l'ADN, ceux-ci jouant un rôle vital dans la carcinogénèse *in vivo*. Quelques études animales et humaines ont suggéré que la vitamine E pouvait protéger contre le cancer. Cette vitamine est un anti-radical libre capable de protéger le tissu hépatique contre le stress oxydatif et de supprimer donc le potentiel tumorigène.

10.3.3.4) Diéthylhexylphtalate

Le diéthylhexylphtalate isolé de l'*Aloe vera* a induit l'apoptose et a montré posséder des effets anti-leucémiques et anti-mutagènes.

10.4) Conclusion

L'ensemble des rapports démontre un certain potentiel antitumoral de l'aloé-émodine. L'aloé-émodine exerce l'activité antiproliférative à plusieurs niveaux : blocage du cycle cellulaire en phase G₂/M, modulation de l'expression des protéines mitochondriales oncogéniques et activation d'enzymes favorisant l'apoptose. Après des études complémentaires, l'aloé-émodine pourrait contribuer au développement de nouvelles drogues chimiothérapeutiques.

L'aloïne montre également un potentiel antiprolifératif et cytotoxique en favorisant l'apoptose. Cependant, des études complémentaires sont nécessaires afin d'établir plus clairement le mécanisme d'action.

Par ailleurs, le gel d'*Aloe vera* semble capable d'exercer une action chimiopréventive. Les propriétés immunostimulantes des dérivés polysaccharidiques et la capacité de l'aloïne à réduire les marqueurs tumoraux sont deux mécanismes qui peuvent limiter la progression de la carcinogénèse.

11) DIVERSES PROPRIETES

11.1) Effet hépatoprotecteur [27,49]

Une étude réalisée sur les différents extraits ou distillats obtenus à partir des parties aériennes séchées d'*Aloe barbadensis* (extraits éther, chloroforme, méthanol) ont été évalués sur des modèles afin d'évaluer une potentielle activité hépatoprotectrice.

L'examen microscopique des animaux, traités par le tétrachlorure de carbone seul, montre une nécrose centrolobulaire, une stéatose et une infiltration des cellules lymphomononuclées dans le parenchyme hépatique.

Seul l'extrait issu de la distillation a montré une activité hépatoprotectrice contre l'hépatotoxicité induite par le tétrachlorure de carbone. Le traitement prophylactique et curatif avec l'extrait aqueux a restauré les niveaux de toutes les enzymes étudiées (transaminases sériques, phosphatases alcalines, LDH...) et la bilirubine de manière dose dépendante montrant son potentiel à maintenir le fonctionnement normal du foie.

L'extrait aqueux a stoppé l'augmentation des triglycérides induite par le tétrachlorure de carbone et dont l'accumulation conduit à la stéatose.

Lors des deux études prophylactiques et curatives, l'extrait aqueux obtenu après distillation a stoppé l'augmentation de la peroxydation lipidique, a maintenu le taux de GSH hépatique et de glucose-6-phosphate. L'histopathologie des tissus hépatiques a confirmé les résultats biochimiques.

Administrée par voie orale à la dose de 500 mg.kg⁻¹, l'extrait aqueux a montré une hépatoprotection plus ou moins équivalente à la silymarine, extrait du chardon et connu pour ses propriétés hépatoprotectrices, administrée par voie orale à la dose de 50 mg.kg⁻¹.

Une autre étude utilisant l'injection de glycosides d'*Aloe vera* var. *chinensis* (10-15 mL.kg⁻¹.jour⁻¹) a montré être efficace dans l'abaissement des transaminases après traitement par le tétrachlorure de carbone ou le thioacétamide.

Le mécanisme possible de l'action hépatoprotectrice de l'extrait aqueux d'*Aloe vera* peut être dû à son activité anti-oxydante en protégeant les tissus de la peroxydation lipidique ainsi qu'en maintenant le contenu en glutathion.

De futures études seront nécessaires pour identifier les principaux responsables actifs de l'activité hépatoprotectrice et pour déterminer si une synergie peut exister entre les différents composés présents dans l'extrait aqueux.

11.2) Propriétés nutritives [188]

Il y a peu de références dans la littérature décrivant l'effet de la consommation des préparations liquides d'*Aloe vera* sur les vitamines hydro et liposolubles.

L'*Aloe vera* a eu tendance à améliorer l'absorption des vitamines C et E. L'absorption a alors été plus lente et les vitamines sont restés plus longtemps dans le plasma. Il s'agit du seul complément alimentaire connu qui augmente l'absorption de chacune de ces deux vitamines.

11.3) Hypertension [156]

Les effets hypotenseurs de l'aloé-émodine issu de l'*Aloe vera* ont été étudiés. L'aloé-émodine a été un puissant agent hypotenseur dans les courantes investigations pharmacologiques qui ont été menées. L'aloé-émodine a provoqué respectivement 26%, 52% et 79% de chute de la pression artérielle sanguine à des doses de 0,5, 1 et 3 mg.kg⁻¹ chez le rat.

11.4) Inhibition de l'angiogénèse [26]

La présente étude a identifié l'aloé-émodine comme composé inhibiteur de l'angiogénèse. L'aloé-émodine a inhibé la prolifération cellulaire endothéliale mais son effet n'a pas été spécifique puisque l'aloé-émodine a aussi inhibé la prolifération cellulaire tumorale. La migration cellulaire et l'invasion n'ont pas été affectées par l'aloé-émodine.

Malgré le résultat de cette étude, l'activité angiogène du gel d'*Aloe vera*, développé précédemment, ne peut être remise en cause que si des dérivés anthraquinoniques, dont l'aloé-émodine, sont présents dans le gel.

11.5) Propriétés emménagogues [178]

Les hétérosides hydroxyanthracéniques entraînent une stimulation du muscle utérin, une congestion des organes du petit bassin, et ce, par augmentation du flux sanguin.

L'utilisation de la drogue d'aloé dans cette indication est fréquente dans la médecine populaire. A doses élevées, l'aloé a un effet abortif ce qui contre-indique son utilisation au cours de la grossesse.

PARTIE

V

-

Essais cliniques

L'efficacité du gel d'*Aloe vera* a été testée sur l'homme. Malgré la large utilisation de l'*Aloe vera*, le nombre d'essais cliniques réalisés est faible. De plus, beaucoup d'études manquent de méthodologie ce qui rend les résultats moins convaincants. Le manque de reproductibilité de ces résultats les rend difficiles à appliquer dans une approche thérapeutique. Par ailleurs, comme pour la

partie pharmacologie, l'obtention et la composition des crèmes, des extraits et autres produits testés à base d'*Aloe vera* dans ces essais cliniques, ne sont pas toujours très bien explicitées.

1) DERMATOLOGIE

1.1) Cicatrisation

1.1.1) Brûlures [6,105,110]

L'*Aloe vera* avec ses propriétés anti-inflammatoire, antimicrobienne et humectante a été testée dans le traitement de brûlures. L'essai a été réalisé en double aveugle.

L'*Aloe vera* a été testé sur des sujets de tous âges et des deux sexes, ayant des surfaces corporelles brûlées se situant entre 10 et 40% de la surface corporelle totale. Les exclusions à cet essai ont été les brûlures électriques, chimiques et dues aux radiations, les brûlures du 3^{ème} ou 4^{ème} degré, les patients ayant une maladie systémique telle le diabète, une immunosuppression ou une déficience vitaminique. Les sujets ont été répartis en deux groupes où l'un a été traité avec une crème contenant un extrait d'*Aloe vera* et l'autre avec de la crème contenant de la framycétine pendant les trois premiers jours.

Les résultats ont montré que la cicatrisation était plus courte dans le groupe traité par la crème d'*Aloe vera* par rapport au contrôle. Le niveau de l'infection a été plus faible dans le groupe traité par l'*Aloe vera* au cours de la 2^{ème}, la 3^{ème} et la 4^{ème} semaine après la brûlure. L'extrait d'*Aloe vera* a amélioré la cicatrisation et a contrôlé l'infection plus rapidement.

Au sein d'un autre essai, 30 patients avec des brûlures du second degré ont été sélectionnés et répartis en deux groupes. Le premier groupe a reçu des applications topiques de sulfadiazine argentique à 1%. Le second groupe a reçu de l'*Aloe vera* dont la méthode de préparation n'a pas été mentionnée. Les taux de guérison sont mesurés à 0, 3, 5, 7 et 10 jours après le début du traitement.

Les résultats ont indiqué que le pourcentage moyen de guérison avec l'*Aloe vera* à J₁₀ était de 90,6% alors que dans le groupe traité par la sulfadiazine, le pourcentage de guérison était seulement de 29,8%.

Une revue de plusieurs études a été conduite pour déterminer l'efficacité topique de l'*Aloe vera* dans le traitement des brûlures. Au final, quatre essais cliniques regroupant 371 patients ont été inclus dans cette revue. Les contrôles utilisés au cours de ces essais ont été soit une crème contenant de la sulfadiazine ou de la framycétine, soit la vaseline. Les produits utilisés contenant

l'*Aloe vera* ont été soit le gel frais, soit des compresses saturées avec 85% de gel, soit une crème contenant un extrait, soit de la vaseline contenant 1% d'un extrait préparé sous forme de poudre. Par ailleurs, les mesures utilisées pour ces études sont soit le temps de guérison soit le taux de réépithélisation à J₅ et J₈.

Les résultats ont tous abouti à une réduction du temps de guérison par rapport aux contrôles utilisés. Néanmoins, à cause des différences de produits et des mesures effectuées, il est difficile d'en tirer une conclusion générale.

Cependant, les évidences cumulées supportent le fait que l'*Aloe vera* pourrait être une alternative efficace dans le traitement des brûlures du premier et second degré. Des études complémentaires sont nécessaires afin de déterminer l'efficacité réelle de l'*Aloe vera* dans ces indications.

1.1.2) Radiolésions [21,108,118,148,168,198]

Les réactions cutanées radio-induites restent un effet secondaire commun des traitements radiothérapeutiques pour le cancer. Par exemple, le risque d'apparition de réactions cutanées chez des femmes subissant un traitement radiothérapeutique pour un cancer du sein est de l'ordre de 87% à 96%. Les réactions vont du léger érythème à la desquamation associée à une perte hydrique. Les facteurs de risque qui favorisent l'apparition de réactions cutanées radio induites sont la dose de radiation, l'aspect de la peau, l'âge, une chimiothérapie concomitante et le tabac.

Dans un essai clinique en phase II, 58 patients ayant un cancer au niveau de la tête et du cou ont été traités par radiothérapie et répartis en deux groupes : l'un a reçu une solution d'*Aloe vera* constituée de 94,5% de jus d'*Aloe* et le second un placebo. Dans cette étude randomisée, l'administration orale de la solution d'*Aloe vera* n'a pas eu d'effet bénéfique sur les effets secondaires provoqués par la radiothérapie. Les scores de qualité de vie ont été meilleurs dans le groupe traité par l'*Aloe vera* mais les différences n'ont pas été significatives. La solution d'*Aloe vera* n'a pas amélioré la tolérance de la radiothérapie mais a diminué de façon modeste les ulcérations gastro-oesophagiennes et a réduit les douleurs.

De similaires effets ont été observés dans un essai de phase III où les patients ont reçu soit du gel d'*Aloe vera* pur ou une crème hydrophile, trois fois par jour durant toute la durée de la radiothérapie et pendant les deux semaines qui ont suivi l'arrêt de la radiothérapie. La crème hydrophile a montré de meilleurs résultats que le gel dans la réduction des effets secondaires.

Un essai en phase III a évalué l'efficacité du gel d'*Aloe vera*, pur à 98%, comme agent prophylactique de la toxicité cutanée induite par la radiothérapie. L'essai a été mené en double aveugle sur 194 femmes subissant une irradiation de la poitrine. Un groupe a reçu le gel d'*Aloe vera*

et le second un placebo. Le gel a été appliqué en massage deux fois par jour. A la fin de l'étude, les résultats obtenus ont été similaires dans le groupe traité et dans le groupe placebo.

La même étude menée sur 108 patients comparant, pendant 8 mois, l'application du gel pur et aucun traitement, n'a pas révélé d'effet préventif du gel sur l'apparition des radiolésions.

Un autre essai clinique a regroupé 50 femmes souffrant d'un cancer du sein et ayant subi une mastectomie. Elles ont toutes reçu une radiothérapie avec des électrons haute énergie à 2 Gy par jour pour une dose totale de 50 Gy. sur des sites choisis. Une lotion contrôle et/ou l'*Aloe vera*, dont la nature n'est pas précisée, ont été appliqués avant le début de la radiothérapie puis pendant une semaine, deux fois par jour. Aucune différence notable n'a été observée pour chaque technique testée.

Récemment, un essai clinique a comparé une crème phospholipidique anionique polaire (crème APP) et un gel à base d'*Aloe vera* afin de déterminer leur efficacité dans la prévention et le traitement des dermatites radio induites. La crème APP est une nouvelle émulsion huile dans eau. Les composants actifs de la crème sont des triglycérides et des phospholipides.

45 jeunes patients (âge moyen: 11 ans) avec différents diagnostics recevant un minimum de radiations équivalent à 23,4 Gy ont participé à l'étude. La dose totale moyenne de radiation a été de 34,3 Gy. Le diagnostic le plus fréquent était la maladie de Hodgkin (16 cas), une tumeur du système nerveux central (10 cas), un sarcome (8 cas) ou un neuroblastome (6 cas). Les deux crèmes ont été appliquées symétriquement sur le champ irradié après chaque traitement.

Le prétraitement avec le gel d'*Aloe vera* ou la crème APP avant la radiothérapie n'a pas amélioré le confort cutané. La crème APP a été plus efficace pendant le traitement pour améliorer les variables dermatologiques que sont la sécheresse cutanée, l'érythème et la desquamation pour trente-six des 45 patients.

La capacité de l'*Aloe vera* à limiter l'apparition des effets secondaires liés à une radiothérapie est donc faible voire inexistante. La plupart des derniers essais cliniques réalisés n'ont pas montré de réelles différences entre les traitements à base du gel d'*Aloe vera* et les placebos utilisés sur des patients ayant subi une radiothérapie.

1.1.3) Coups de soleil [21,138,145]

Les effets du gel d'*Aloe vera* sur les érythèmes induits par les UVB et l'augmentation du flux sanguin ont été examinés chez 12 volontaires hommes et femmes. Chaque volontaire a reçu une irradiation par les UVB à deux sites différents de l'avant bras suivi de l'application toutes les heures du gel d'*Aloe vera*. Les mesures à 6h et 24h du flux sanguin et de l'état clinique de l'érythème ont indiqué qu'il n'y avait pas eu d'altérations significatives du flux sanguin ou de différences qualitatives de l'érythème dans les zones traitées par l'*Aloe vera* comparées aux sites non traités.

L'efficacité d'une crème contenant un extrait d'*Aloe vera* en prévention de l'apparition des coups de soleil et du bronzage a été étudiée sur 20 volontaires. L'essai a été réalisé en double aveugle sur des zones tests 30 minutes avant, immédiatement ou après l'exposition aux UVB. La crème contenant l'extrait d'*Aloe vera* a continué à être appliquée sur les zones de tests deux fois par jour pendant les trois semaines suivantes. Les résultats ont montré que la crème contenant l'extrait d'*Aloe vera* n'a pas eu d'effet protecteur contre les coups de soleil ou le bronzage, et d'efficacité dans le traitement des brûlures induites par le soleil comparées au placebo.

Un dernier essai a testé le potentiel anti-inflammatoire du gel d'*Aloe vera*, pur à 97,5%, sur des érythèmes liés aux UV *in vivo*. Quarante volontaires ayant des types de peau différents ont été choisis. Seuls les types II et III ont été inclus et randomisés dans une étude monocentrique de phase III en double aveugle.

Les zones tests, situés dans le dos, ont été irradiées avec 1,5 fois la dose minimum d'UVB provoquant un érythème. Les zones ont été traitées pendant deux jours consécutifs soit par le gel d'*Aloe vera* appliqué de façon occlusive, soit par des contrôles positifs (prednicarbate, 1% hydrocortisone dans le gel placebo et une crème à 1% hydrocortisone) soit par un gel placebo qui a servi de contrôle négatif. Les mesures effectuées après 24h et 48h ont montré que le gel d'*Aloe vera* réduisait l'érythème. Après 48h, le résultat observé est même supérieur à celui observé avec le gel placebo contenant 1% d'hydrocortisone (contrôle positif) mais inférieur à celui observé avec la crème contenant 1% d'hydrocortisone.

Après 48h, le gel d'*Aloe vera* a affiché des effets anti-inflammatoires supérieurs à ceux de l'hydrocortisone contenue dans le gel placebo. Le gel d'*Aloe vera* testé ici pourrait être utilisé dans le traitement topique des inflammations cutanées telles que l'érythème induit par les UV.

1.1.4) Ulcères de jambe [21,49,71]

En 1973, un essai a été conduit sur trois cas d'ulcères chroniques de jambes réfractaires à tout traitement. Ces ulcères étaient présents depuis 5, 7 et 15 ans. Le premier était né d'une brûlure sévère et les deux derniers d'une stase veineuse. Ils étaient profonds, malodorants et respectivement étendus sur une surface de 440, 5000 et 14000 mm². Après nettoyage, les plaies ont reçu une application de gel frais d'*Aloe vera*, trois à cinq fois par jour. Au fil des semaines se sont produites une lyse initiale des tissus nécrotiques, une revascularisation, source de douleur et de recoloration, puis une réépithélisation. La réduction de la taille des ulcères s'est faite en peu de temps, avec une guérison totale dans deux cas sur trois.

En 1998, une étude pilote a été menée sur six patients ayant des ulcères chroniques de jambe dont la guérison avait échoué par les traitements conventionnels, incluant les greffes de peau.

Chaque patient a subi une batterie standard de tests pour exclure des réponses allergiques aux véhicules et aux conservateurs contenus dans le produit destiné à l'application topique de l'*Aloe vera*. Chaque patient a reçu tous les jours 60 mL d'un gel liquide contenant 98% de gel stabilisé pur d'*Aloe vera*. Par ailleurs, les plaies ulcérées ont été nettoyées pour enlever les débris puis remplies avec une préparation topique d'*Aloe vera* contenant 86% de gel stabilisé. Enfin, les plaies ont été recouvertes de bandages compressifs. Ceci a été refait tous les jours.

Les ulcères de jambe de trois patients ont été guéris complètement, un patient a montré une guérison partielle et un n'a pas montré d'améliorations. Les ulcères partiellement guéris ont cependant présenté moins d'exsudats, moins d'odeurs et moins de suintements.

Hormis l'inconfort initial causé par l'application du gel d'*Aloe vera* pendant 20 à 30 minutes, aucun effet secondaire n'a été mentionné. Cependant, cette étude n'a pas permis de déterminer les effets de l'*Aloe vera* utilisé par voie orale et ceux de l'*Aloe vera* appliqué topiquement. De plus, ni la durée du traitement ni les paramètres choisis pour mesurer la guérison ne sont explicités dans cette étude. Enfin, on peut noter l'absence de groupe contrôle.

1.1.5) Gelures [71,147]

Dans un essai clinique, le traitement des gelures a été effectué soit par une association gel d'aloès et ibuprofène sur 56 patients, soit par divers traitements classiques chez 98 autres patients. 68% des patients, traités par l'association gel d'aloès et ibuprofène, ont montré une guérison complète alors qu'ils ont seulement été 33% dans le groupe ayant reçu des traitements classiques. Par ailleurs, dans le premier groupe, il n'y a eu que 7% d'amputation du membre concerné alors qu'il y en a eu 33% dans le second groupe.

1.2) Dermatoses

1.2.1) Psoriasis [10,21,122,128,147,171]

Une étude a examiné l'efficacité clinique et la tolérance d'une crème hydrophile contenant 0,5% d'un extrait d'*Aloe vera* pour soigner des patients souffrant de psoriasis léger à modéré. L'extrait a été préparé selon la méthode mise en place par Davis en 1991. 60 patients de tous âges, répartis en 2 groupes, ont participé à l'étude. L'évaluation de la gravité des cas a été déterminée par le score de PASI (Psoriasis Area Severity Index). Ce score variait de 4,8 à 16,7 avec une moyenne de 9 avant traitement.

L'application se fait trois fois par jour, cinq jours par semaine, durant quatre semaines. Ces patients ont ensuite été suivis pendant deux ans. Le traitement a été bien supporté il n'y a pas eu de désistement. Les résultats ont révélé que la crème hydrophile d'*Aloe vera* éclaircissait les plaques de psoriasis et diminuaient les scores PASI à 2,2. Vingt-trois patients sur 30 ont été guéris et ces patients ont présenté une absence de rechute dans les 12 mois qui ont suivis. Cette crème a donc été plus efficace que le placebo pour traiter les patients atteints de psoriasis vulgaires. Par ailleurs, aucun effet indésirable ni toxicité n'est apparu au cours de cet essai clinique.

Une étude contradictoire a été menée sur 41 patients présentant un psoriasis stable. Ils ont été inclus dans un essai en double aveugle. L'étude s'est composée de deux périodes : l'une de 4 semaines correspondant à l'application du produit contenant le gel d'*Aloe vera* pur à 98%, deux fois par jour, et l'autre à un arrêt de traitement pendant 2 semaines.

Les érythèmes, l'infiltration et la desquamation ont diminué de plus de 70% sur les sites traités avec le gel. Dans le groupe placebo, ces paramètres ont diminué de plus de 80%. Par ailleurs, 55% des patients ont rapporté avoir eu des effets indésirables et principalement un assèchement de la peau dans les zones traitées. L'effet de ce gel commercial d'*Aloe vera* sur des plaques stables de psoriasis a été modeste et pas meilleur que le placebo.

Il existe également le cas isolé de cette fillette, de 7 ans, qui présentait un psoriasis sévère principalement localisé au niveau du cuir chevelu et derrière les oreilles, lui provoquant de violentes démangeaisons. L'emploi de shampooings et de crèmes à base de corticostéroïdes n'avaient donné que peu ou pas de résultats. Le régime alimentaire de l'enfant fut modifié. Les produits laitiers, les coupe-faims, les produits à base de farine blanche, toutes les boissons gazeuses, les aliments marinés, les oranges et les tomates furent progressivement exclus. Par ailleurs, elle se mit à boire du jus d'*Aloe vera* quotidiennement. Au bout de huit jours de traitement, les lésions localisées derrière les oreilles disparurent et celles du cuir chevelu s'atténuaient. Les démangeaisons avaient également disparus. Un an après, le psoriasis de l'enfant avait disparu.

1.2.2) Lichen plan [21,34,201]

Le lichen plan oral est une maladie chronique inflammatoire qui peut être douloureux surtout dans les formes atrophiques et érosives. Il s'agit d'une maladie liée aux cellules T dans lesquelles les cellules T-CD₈₊ déclenche l'apoptose des cellules épithéliales. La régulation positive des molécules d'adhésion et des cytokines sécrétées par les lymphocytes activés et par les kératinocytes, telles que les interleukines IL₂, IL₄, IL₁₀ et le TNF α , peuvent jouer un rôle dans la survenue du lichen plan.

Cette maladie est plutôt commune puisqu'elle touche entre 1 et 2% de la population. Aucune thérapie n'est curative. La douleur peut être réduite dans la majorité des cas avec l'application topique de corticostéroïdes, de ciclosporine, d'acide rétinoïque ou de tacrolimus. Certaines lésions récalcitrantes nécessitent des médicaments systémiques. Divers agents systémiques ont été rapportés pour être bénéfique dans le traitement du lichen plan oral: acitrétine, azathioprine et les corticostéroïdes systémiques.

L'*Aloe vera* peut inhiber le processus inflammatoire par son action interférant avec la voie de l'acide arachidonique via la cyclooxygénase.

Un essai en double aveugle a comparé l'efficacité du gel d'*Aloe vera* concentré à 70% et un placebo sur 54 patients qui ont été randomisés en 2 groupes: l'un recevant le gel et l'autre le placebo pendant 8 semaines. Sur 54 patients, 83% ont présenté une forme atrophique et érosive, et 17% une forme ulcéraire. Le site le plus commun du lichen plan a été la lèvre inférieure (76%) suivi de la muqueuse buccale, la gencive puis la langue.

Vingt-deux patients sur 27 traités par le gel d'*Aloe vera* concentré à 70% (soit 81%) ont présenté une bonne réponse après 8 semaines de traitement alors qu'un seul patient sur 27 traité par le placebo (soit 4%) a présenté une réponse similaire. Deux patients traités par le gel d'*Aloe vera* ont présenté une rémission clinique complète et neuf patients traités par le gel d'*Aloe vera* ne se sont plus plaints de douleurs alors qu'il n'y en a eu qu'un avec le placebo. Par ailleurs, dix-sept patients (63%) ont présenté une diminution supérieure à 50% de leurs douleurs avec le gel d'*Aloe vera* pendant que deux patients ont présenté une réponse similaire avec le placebo. Les différents résultats obtenus sont présentés dans les deux tableaux suivants :

	Groupe traité par l'Aloe vera	Groupe placebo
Nombre de patient au total	27 (100%)	27 (100%)
Nombre de patient présentant une rémission complète des lésions après 8 semaines de traitement	2 (7,5%)	0
Nombre de patients présentant une bonne réponse	22 (81%)	1 (4%)
Nombre de patients présentant une faible réponse	2 (7,5%)	13 (48%)
Nombre de patients ne présentant aucun changement	1 (4%)	13 (48%)

Tableau 33 : Nombre de patient en fonction du degré de rémission du lichen plan après 8 semaines de traitement

	Groupe traité par l'Aloe vera	Groupe placebo
Nombre de patient au total	27 (100%)	27 (100%)
Nombre de patient présentant une disparition totale des douleurs après 8 semaines de traitement	9 (33%)	1 (4%)
Nombre de patients présentant une diminution de 50% des douleurs	17 (63%)	2 (7%)
Nombre de patients présentant une faible diminution des douleurs	1 (4%)	14 (52%)
Nombre de patients ne présentant aucun changement dans l'apparition des douleurs	0	10 (37%)

Tableau 34 : Nombre de patient en fonction du degré de réduction des douleurs du lichen plan après 8 semaines de traitement

En conclusion, l'effet du gel d'Aloe vera concentré à 70% sur le lichen plan oral est meilleur que le placebo. Les résultats ont montré à la fois une diminution des signes cliniques et des scores de douleurs. Les auteurs de l'étude ont donc conclu que le gel d'Aloe vera pourrait être considéré comme une alternative saine pour le traitement du lichen plan oral. Aucun effet secondaire n'a été observé.

En 1999, le cas isolé d'un patient ayant un lichen plan avec des implications systémiques est rapporté. Celui-ci a été placé sous une thérapie à base d'Aloe vera. Le traitement consistait en l'administration quotidienne par voie orale, pendant trois mois, de 60 mL du jus stabilisé d'Aloe vera. De plus, des traitements topiques ont été utilisés : un baume à lèvres et une crème contenant de l'Aloe vera pour lutter contre les démangeaisons et les éruptions cutanées. Les lésions orales ont disparu au bout de 4 semaines bien que les lésions systémiques aient perduré. Dans le même temps, les éruptions sur les mains ont montré des signes d'améliorations. Par la suite, la posologie est passée à 120 mL par jour et sept mois après le traitement initial tous les symptômes avaient disparu.

1.2.3) Acné [71,122]

L'acné vulgaire est une maladie de peau commune des jeunes adultes qui entraînent l'inflammation (avec ou sans colonisation bactérienne) des follicules pilosébacés du visage et du tronc. Le gel d'*Aloe vera* possède des propriétés antibactériennes et antifongiques qui peuvent s'avérer utile dans le traitement de cas infectés d'acné en plus du potentiel anti-inflammatoire connu du gel.

Une étude a été menée pour investiguer un possible effet synergistique du gel d'*Aloe vera* avec les propriétés anti-acnéiques de l'huile de *Ocimum gratissimum*. Chaque produit, pris isolément et en combinaison, a été comparé avec une molécule de référence Dalacine® (une solution à 1% de clindamycine).

Quatre-vingt-quatre sujets ayant de l'acné vulgaire ont été répartis dans sept groupes et traités avec différentes préparations. Ces préparations sont soit des lotions d'huile d'*Ocimum* à 2% contenant des concentrations graduelles, allant de 0 à 100%, de gel d'*Aloe vera*, soit le placebo soit les préparations contrôles. Les différentes préparations ont été appliquées après la toilette sur le visage deux fois par jour. Pour chaque sujet, le nombre de papules et de pustules a été compté.

L'efficacité des produits à base d'huile associés à une concentration croissante du gel d'*Aloe vera* a été la plus importante. Les lésions inflammatoires ont été guéries plus rapidement que le contrôle. Le gel d'*Aloe vera* seul a montré une faible activité. Le gel d'*Aloe vera* a augmenté les propriétés anti-acnéiques de l'huile et leur association a été plus efficace que la clindamycine à 1%.

Une autre étude a été menée sur trois femmes âgées de 18 à 25 ans, présentant un acné vulgaire avec papules, pustules, nodules et kystes, et qui ont été soumises pendant un mois à un traitement topique à base de gel d'aloès. Au final, les résultats ont été positifs. Les trois cas ont présenté une amélioration esthétique suite à une phase d'assèchement et une diminution de la sécrétion de sébum.

1.2.4) Herpès génital [131,171,172]

Soixante hommes avec un herpès génital ont participé à un essai en double aveugle. Durant cinq jours, les participants ont appliqué trois fois par jour soit une crème hydrophile à base d'extrait d'*Aloe vera* à 0,5%, préparé selon la méthode de Davis, soit le placebo. L'utilisation de la crème hydrophile a réduit le temps nécessaire pour guérir les lésions (4,9 jours contre 12 jours) et a augmenté aussi le pourcentage de guérison complète des patients au bout de deux semaines (66,7% contre 6,7%).

Une étude précédente menée sur 120 hommes présentant des lésions herpétiques génitales a montré que la crème contenant 0,5% d'extrait d'*Aloe vera* a été plus efficace que le gel pur ou le placebo. Le temps de guérison a été plus court : 4,8 jours pour la crème, 7 jours pour le gel et 14 pour le placebo. De plus, le taux de patients guéris a été plus grand : 70% avec la crème, 45% avec le gel et 7,5% avec le placebo.

Les raisons de l'efficacité réduite du gel ont certainement été dues à une réduction de sa capacité de pénétration.

Il n'existe pas d'études ni de données cliniques sur l'utilisation de l'*Aloe vera* pour le traitement de l'Herpès Simplex Virus chez la femme.

1.2.5) Séborrhée [182]

La séborrhée est un syndrome cutané assez commun conduisant à une peau huileuse, rouge et des éruptions dans des zones telles que le contour des yeux, le nez, les oreilles, la lèvre supérieure, la poitrine, l'aine et le menton. Un essai en double aveugle, mené sur 44 patients, a montré, après 4 à 6 semaines de traitement avec un onguent à base d'*Aloe vera*, une réduction significative des symptômes de la séborrhée.

2) GASTRO-ENTEROLOGIE

2.1) Colites ulcéreuses [10,21,40,88]

Dans un essai en double aveugle pour mesurer l'efficacité du gel d'*Aloe vera* dans le traitement des colites ulcéreuses légères à modérées, les patients ont reçu 100 mL d'une boisson, deux fois par jour pendant quatre semaines. La boisson est un produit commercial du gel d'*Aloe vera* et le placebo un liquide farineux identique au goût et dans l'apparence à la préparation d'*Aloe vera*. La rémission clinique, la rémission sigmoïdoscopique et la rémission histologique ont été les points mesurés. Environ la moitié des patients a montré une réponse au traitement dont 30% une rémission totale. Les bénéfices apportés dans le groupe placebo ont été rares.

L'*Aloe vera* a été testé dans le traitement des symptômes du syndrome de l'intestin irrité ou « colopathie fonctionnelle » au cours d'un essai en double aveugle. Cinquante-huit patients répartis en deux groupes ont reçu 50mL quatre fois par jour pendant un mois du gel d'*Aloe vera* ou un placebo. Après un mois de traitement, le gel d'*Aloe vera* n'a pas réduit pas de façon notable les douleurs ou les diarrhées des patients atteints par ce syndrome.

Le cas d'une patiente souffrant de colites ulcéreuses chroniques a été rapporté. Pendant des années, le corps médical lui a prescrit des stéroïdes en suppositoires et des sulfasalazines pour éviter une crise. Le jour où on lui annonça qu'elle devait se faire opérer elle arrêta ces traitements et commença une cure à base de gel d'*Aloe vera*. Six semaines plus tard, la coloscopie montra qu'elle n'avait plus besoin de subir une intervention chirurgicale...

2.2) Désordres intestinaux divers [71]

En 1985, une série d'essais a été menée pour évaluer les bénéfices de l'emploi du gel d'*Aloe vera* par voie orale chez l'homme. Un essai mené sur dix volontaires sains a montré que la consommation de jus d'*Aloe vera* a un effet tonique sur le système intestinal :

- la vitesse du péristaltisme a été augmentée
- la digestion et la résorption des protéines ont été améliorées
- les selles ont été plus volumineuses par augmentation du contenu en eau
- la flore intestinale a été normalisée avec une réduction du pH intestinal.

3) MALADIES METABOLIQUES

3.1) Diabète [21,24,147,207]

Dans les années 80, un essai clinique, mené sur plus de 5000 patients diabétiques en Inde, a démontré réduire la glycémie dans plus de 90% des cas. L'essai consistait en l'administration de 100g de pulpe d'aloès par jour.

Plusieurs études ont montré un effet bénéfique du traitement par voie orale du gel d'*Aloe vera* sur les taux de glycémie chez des patients diabétiques mais sans réduire la glycémie chez des patients sains.

Un essai en simple aveugle a évalué le potentiel hypoglycémiant de l'*Aloe vera* sur quarante patients diabétiques. Après deux semaines de traitement, les résultats ont montré une amélioration de la glycémie parmi les patients ayant reçu deux fois par jour une cuillère à soupe de jus d'*Aloe vera*.

Un autre essai en simple aveugle a mesuré le bénéfice apporté par l'*Aloe vera* sur des patients qui échouaient à répondre aux traitements anti-diabétiques usuels (en particulier le glibenclamide). Des trente-six patients qui ont participé à cette étude, ceux prenant le glibenclamide à 5 mg et l'*Aloe vera* (à la même posologie que dans l'étude précédente) ont montré une nette amélioration de leur glycémie après 42 jours comparativement à ceux prenant le glibenclamide et le placebo. Cependant, les valeurs de glycémie atteintes après 42 jours de traitement n'ont pas été normalisées.

L'*Aloe vera*, administré par voie orale, a également montré abaisser la glycémie chez des femmes diabétiques. L'abaissement de la glycémie jusqu'à la fin de l'essai a été accompagné par une diminution de la triglycéridémie. Par ailleurs, au cours de cette étude, l'ingestion d'*Aloe vera* n'a pas eu d'effet sur l'abaissement de la cholestérolémie.

3.2) Lipidémie [21,49,189]

L'habilité de l'*Aloe vera* à abaisser le cholestérol ainsi que d'autres facteurs de risques cardiovasculaires a été investiguée lors d'une étude. Les patients ont reçu quotidiennement 10 ou 20mL d'extrait de la feuille entière d'*Aloe vera*, pendant 12 semaines. Les résultats ont montré que les patients voyaient leur cholestérol total abaisser de 15,4% et 15,5%, leur triglycéridémie de 25% et 32% et la quantité de LDL (Low Density Lipoprotéines) de 19% et 18% respectivement.

Cinq cents patients ayant une maladie cardiaque athéromateuse et présentant une angine de poitrine, ont suivi un traitement pendant 5 ans à base d'*Aloe vera*.

Les résultats ont montré une réduction marquée du cholestérol sérique total, des triglycérides sériques et des lipides totaux, ainsi qu'une baisse rapide de la glycémie post prandiale chez les patients diabétiques. De plus, une augmentation du HDL-cholestérol a également été observée.

Par ailleurs, ces patients ont montré une réduction de la fréquence des crises d'angor. Les drogues telles que le vérapamil, la nifédipine, les bêta-bloquants et les dérivés nitrés ont été diminuées peu à peu. Un autre aspect intéressant de cette étude a été l'absence d'effets indésirables et l'absence de mortalité des cinq cents patients.

4) STOMATOLOGIE

4.1) Alvéolite dentaire [135,174,201]

L'une des complications survenant le plus souvent lors d'une extraction dentaire est l'ostéite alvéolaire ou alvéolite dentaire. Cette complication post-opératoire survient trois à cinq jours après l'extraction. Il s'agit d'un phénomène inflammatoire entraînant une triade de signes cliniques : liquéfaction du caillot, infection et douleurs non soulagées par les antalgiques de palier I. Pour le moment aucune cause n'a été trouvée pour expliquer l'origine de cette complication. C'est ainsi que de nombreux traitements ont été testés tels que l'association antibiotiques/antalgiques, la cortisone ou l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens mais aucun d'entre eux n'a supprimé en totalité le risque d'alvéolite dentaire. Ce risque étant évalué de 0,5 à 5% quelque soit la dent extraite mais le pourcentage monte à près de 10% s'il s'agit de la troisième molaire.

Une évaluation rétrospective a évalué 587 patients qui ont subi une extraction dentaire. Les patients ont été divisés en deux groupes dans lesquels chaque patient a reçu pendant une période de deux ans soit le gel d'acémannane ou un gel enrichi en clindamycine (antibactérien local).

D'un autre côté, une étude prospective a été menée sur 607 patients où chacun a reçu deux patchs qui contenaient de l'acémannane, obtenu à partir du gel de l'*Aloe vera*, immédiatement après l'extraction.

Les résultats ont montré que l'apparition d'alvéolite dentaire après l'extraction était beaucoup plus faible dans le groupe traité par l'acémannane (11 sur 958 soit 1,1% contre 78 sur 975 soit 8%). L'acémannane a donc réduit l'incidence des alvéolites dentaires comparée à la clindamycine.

L'acémannane a été utilisé pour le soin des plaies dans des protocoles approuvés par la FDA (Food Drug Administration) lors de la dernière décennie aux Etats-Unis. De plus, la FDA a récemment approuvé son utilisation dans l'alvéolite dentaire.

4.2) Aphtes [147,201]

Les aphtes sont des ulcérations très gênantes de la muqueuse buccale et qui sont difficiles à traiter. Un essai clinique a réparti dix-neuf patients en trois groupes. Ces trois groupes ont reçu, quatre fois par jour, soit l'acémannane, soit l'acémannane congelé ou un produit du commerce qui a servi de contrôle. La guérison a été plus rapide dans le groupe recevant l'acémannane. Comparativement aux autres traitements, l'acémannane n'a pas de goût, pas de texture désagréable et ne « pique » pas quand il est appliqué.

5) SIDA [71,111]

Au cours d'une étude, 400 mg d'acémannane ont été administrés par voie orale, quatre fois par jour, comme adjuvant dans une thérapie antirétrovirale. Les patients choisis pour cette étude présentaient un stade avancé de l'infection par le VIH et étaient traités par la zidovudine ou la didanosine. Les patients appartenaient aux deux sexes et avaient entre 50 et 300 CD₄.µL⁻¹.

Les résultats ont démontré qu'une dose de 1600 mg.jour⁻¹ d'acémannane administrée par voie orale ne prévenait pas le déclin du nombre de CD₄, élément caractéristique de la progression de l'infection par le VIH. Par ailleurs, l'acémannane n'a pas montré d'effet significatif sur l'antigène p24 et la charge virale. L'acémannane a bien été toléré et n'a pas montré de significatives interactions pharmacocinétiques avec la zidovudine.

D'autres études utilisant de fortes quantités du gel d'*Aloe vera* ont semblé montrer une limitation de la réplication du virus et retarder ainsi l'évolution de la maladie.

6) CANCEROLOGIE [21,97]

Un essai en double aveugle a utilisé l'injection IV de polysaccharides issus de l'*Aloe vera*, à la dose de 2 mg par semaine, ou l'administration par voie orale, à la dose de 3 mg par jour. Les paramètres employés pour la mesure de la qualité de vie ont inclus l'appétit, le sommeil, les nausées et vomissements, les douleurs abdominales, la présence ou non de diarrhées. Le prolongement de la survie des patients est lié à l'augmentation de l'infiltration des cellules B et T, des macrophages dans la tumeur, la prévention de la formation des métastases. Lors de cet essai, aucun effet indésirable n'a été observé.

Les résultats ont montré que les polysaccharides BRM ont seulement été efficaces quand ils ont été administrés dans les premières étapes du cancer plutôt qu'à un stade avancé.

L'administration concomitante de teinture d'*Aloe vera* (composée de 10% d'*Aloe vera* et 90% d'alcool) et de mélatonine a été étudiée chez cinquante patients présentant des tumeurs solides avancées dont le cancer du poumon, les tumeurs du tractus gastro-intestinal, le cancer du sein ou les glioblastomes de cerveau, pour lesquels aucune thérapie anticancéreuse standard n'est disponible.

Le pourcentage de patients ne présentant pas de progression, ce qui inclus une réponse partielle et une maladie stable, a été plus élevé dans le groupe traité par la teinture d'*Aloe vera* combinée avec la mélatonine, que dans le groupe de la mélatonine seule. De plus, le pourcentage de survie à un an a été plus élevé dans le groupe traité par l'*Aloe vera* plus mélatonine qu'avec le traitement par la mélatonine seule.

7) LITHIASSE URINAIRE [83,84]

Une étude a été menée sur des volontaires sains afin d'investiguer les concentrations en citrates et en tartrates dans les urines avant et après consommation du gel frais d'*Aloe vera*. Trente-trois jeunes adultes ayant entre 18 et 23 ans ont été enrôlés dans l'essai clinique. Les sujets ont ingéré 100g de gel frais, deux fois par jour, pendant sept jours consécutifs. Les urines de 24h ont été collectées à J₀, J₂, J₅ de la consommation et à J₈ soit un jour après l'arrêt. Le volume urinaire, l'osmolalité, les concentrations en potassium, sodium, phosphate, calcium, magnésium, acide urique, citrate, tartrate et oxalate ont été déterminés. Les augmentations permises (PI) en calcium et en oxalate ont été mesurées ainsi que le ratio de production de CaPO₄ (CPR).

Les concentrations respectives en citrate et tartrate dans 100g de gel frais ont été de 96,3 et 158,9 mg. L'excrétion urinaire de l'oxalate a été diminuée entre J₀ et J₂ et le PI en calcium a été augmentée entre J₀ et J₈. Par ailleurs, l'excrétion urinaire du citrate et le PI en oxalate ont légèrement été augmentés. La valeur de CPR de CaPO₄ a légèrement été réduite. Les autres mesures effectuées n'ont pas montré de changements notables.

La même étude a été menée sur trente garçons en bonne santé ayant entre 9 et 13 ans. Les sujets ont consommé deux fois par jour 100g de gel frais pendant sept jours consécutifs. Les urines de 24h ont été collectées. Le volume d'urine et l'excrétion urinaire de citrate ont été augmentés. Les PI en calcium et en oxalate ont aussi été augmentées.

Les changements observés dans la composition chimique de l'urine, après la consommation du gel d'*Aloe vera*, semblent montré un potentiel pour prévenir la formation de lithiasse urinaire parmi les populations adultes et infantiles.

8) CONCLUSION

Malgré l'inscription de la drogue d'aloë à la pharmacopée, il est nécessaire de remarquer qu'aucun essai clinique utilisant la drogue ne semble être recensé dans la littérature internationale.

Par ailleurs, le nombre d'essais cliniques recensés testant les effets de l'*Aloe vera* est assez réduit. De plus, l'absence, au sein de certains essais, de groupe contrôle, de placebo, de randomisation des patients ou d'une réalisation sur de très grands échantillons réduit nettement la valeur des résultats obtenus. Les critères d'exclusion ou d'inclusion des patients au sein des essais ne sont également pas toujours précisés.

Cependant, les activités immunostimulantes, anti-oxydantes, anti-inflammatoires, cicatrisantes et hypoglycémiantes démontrées, *in vitro* ou *in vivo* sur l'animal, par le gel d'*Aloe vera*, par des extraits du gel ou par des composés isolés, tendent à confirmer les résultats obtenus au cours de certains essais cliniques. Ainsi, l'utilisation de l'*Aloe vera* dans la prise en charge des différents types de plaie, des dermatoses ou de l'hyperglycémie pourrait améliorer la guérison de ces troubles.

PARTIE

VI

—

Effets
indésirables

&

Toxicologi e

1) LA DROGUE

1.1) Effets indésirables de la drogue

L'usage quotidien et prolongé de laxatifs stimulants comme la drogue d'aloë peut entraîner des troubles non négligeables.

1.1.1) Troubles digestifs [21,22,63,197]

Chez les patients utilisant régulièrement ces laxatifs anthracéniques, on observe une mélanose rectocolique qui correspond à une pigmentation noirâtre de la muqueuse colique, non pathologique, et qui disparaît une dizaine de mois après l'arrêt du traitement.

L'utilisation à des doses plus élevées provoque une augmentation de l'effet laxatif. Il apparaît alors une colite réactionnelle, associée à des diarrhées, caractérisée par des crampes intestinales douloureuses, un excès d'élimination d'eau et une augmentation des sécrétions de la muqueuse intestinale.

Des troubles carenciels sévères, des avitaminoses et une tétanie peuvent parfois être associés.

1.1.2) Troubles rénaux [21,22,63,197]

L'utilisation de ces laxatifs peut provoquer des irritations rénales, une coloration des urines. Avec le temps, un excès de perte en électrolytes et en eau conduit à une hypokaliémie, une hyponatrémie et une déshydratation suivie d'un aldostéronisme avec une élimination accrue du

potassium. Les pertes en potassium sont augmentées entre 25 et 50%. L'hypokaliémie persistante provoque une néphropathie tubulaire rénale et une augmentation du risque de pyélonéphrite.

1.1.3) Troubles hépatiques [20]

Un cas possible d'hépatite induite par ingestion d'*Aloe vera* a été observé chez une femme de 73 ans admise à l'hôpital pour une hépatite aiguë. Elle ne prenait de traitement mais a reconnu prendre de temps en temps des capsules à base d'*Aloe vera* pour traiter une constipation passagère. Après arrêt des capsules les marqueurs hépatiques d'hépatotoxicité ont retrouvé des niveaux normaux.

1.1.4) Réactions allergiques [21,56]

Des réactions allergiques sous forme de dermatites, pour les manipulateurs d'aloès, ou des réactions de sensibilisation ont également été observées.

Un homme de 52 ans qui a consommé cinq feuilles d'aloès dix jours auparavant, a été hospitalisé. Cette personne avait pris le même traitement deux mois auparavant. Dans les 24h qui ont suivi la dernière prise, un rash cutané est apparu sur ses jambes et une arthralgie modérée a été notée au niveau de sa cheville. Ces symptômes se sont aggravés dans les jours suivants.

Le diagnostic de purpura Henoch-Schonlein, confirmé par biopsie cutanée, est une vascularite systémique caractérisée par des problèmes gastro-intestinaux et un sévère dysfonctionnement rénal. L'origine serait liée à l'accumulation subendothéliale d'IgA circulants et à la destruction du capillaire. Le patient a succombé à une insuffisance rénale.

1.1.5) Phototoxicité et photocarcinogénicité [21,161,183,192]

De nombreux compléments alimentaires ou cosmétiques utilisent des dérivés d'*Aloe vera* dont les anthraquinones. Plusieurs d'entre eux sont déjà interdits à cause des dommages cutanés induits par les rayonnements solaires.

L'aloé-émodine existe à la fois sous forme libre réduite (anthrone) ou de glycosides, et est présent en faible dose dans les aloès. Sa présence résulte de la décomposition oxydative des glycosides plutôt que d'une biosynthèse directe. Ce composé n'a qu'un faible pouvoir photooxydant direct. Cependant, en présence de lumière UV, la photoexcitation de l'aloé-émodine a abouti à la formation du singulet d'oxygène $^1\text{O}_2$, par transfert d'énergie, qui a pu alors réagir avec des cibles intracellulaires telles que les membranes cellulaires ou l'ADN.

La phototoxicité de l'aloé-émodine s'est donc accompagné d'une photocarcinogénicité qui s'est caractérisée par une augmentation des cassures simples brins de l'ADN cellulaire mais aussi de l'ARN. Il ne s'est pas agi de dommages oxydatifs directs sur l'ADN mais indirects par augmentation de la formation d'intermédiaires réactifs. La photooxydation de l'ADN et de l'ARN a été plus dommageable pour l'ARN que l'ADN. Ceci a été dû à la rapide réparation enzymatique de l'ADN ainsi qu'à sa compartimentation dans le nucléus et la chromatine.

Les études menées ont montré que l'exposition de fibroblastes de peau humaine à l'aloé-émodine et aux radiations UVA (320-400nm) a conduit à une phototoxicité significative réduisant la survie des fibroblastes. Une autre étude, menée *in vitro*, a démontré que l'application locale d'aloé-émodine augmentait la formation de mélanome malin, induit par les UV, sur des souris.

Plusieurs anthraquinones structurellement similaires à l'aloé-émodine sont phototoxiques. C'est le cas de l'émodine sur des cellules de hamster, et des 1,5 et 1,8-diamino-anthraquinones sur des cellules leucémiques. A l'opposé, l'aloïne A n'a pas entraîné de phototoxicité.

1.1.6) Activité mutagène et génotoxicité [21,33,89,114,115]

Naturellement parlant, les 1,8-dihydroxyanthraquinones sont considérées comme de possibles substances carcinogènes. De plus, les anthracyclines, utilisées comme drogues anti-cancéreuses agissant par inhibition des fonctions catalytiques de la topoisomérase II, dérivent de la structure des anthraquinones. Trois anthraquinones (émodine, aloé-émodine et dianthrone) ont montré des capacités à inhiber les liaisons non covalentes ADN-topoisomérase II de façon comparable à l'inhibition exercée par l'inhibiteur de la topoisomérase II, l'étoposide, et l'agent intercalant m-amsacrine, en réduisant la quantité d'ADN monomère générée par la topoisomérase II. Les lésions chromosomiques observées ont été similaires aux drogues de référence que sont l'étoposide et la m-amsacrine. L'émodine et l'aloé-émodine n'ont pas produit pas de mutations intragéniques alors que la dianthrone en produit 40%. En comparaison, l'étoposide et la m-amsacrine ont produit respectivement 0% et 6% de mutations intragéniques.

L'aloé-émodine, la dianthrone et le chrysophanol ont montré des effets mutagènes dose-dépendants dans des tests de mutation sur des hépatocytes de rat. Les résultats de cette étude ont montré que les anthraquinones qui possédaient deux groupes hydroxyles en position 1 et 8 pouvaient avoir des activités promouvant les tumeurs.

L'inhibition de l'activité catalytique de la topoisomérase II contribue à la génotoxicité et à la mutagénicité induite par les anthraquinones. Cependant, il ne faut pas exclure un mécanisme par génération d'intermédiaires réactifs qui pourrait contribuer à la génotoxicité induite par les anthraquinones.

1.1.7) Etudes rétrospective et prospective [21]

L'incidence des cancers colorectaux en lien avec une utilisation abusive de laxatifs anthranoïdes a été évaluée, en utilisant la présence de mélanose colique comme indicateur de l'abus d'anthranoïdes. Dans une étude rétrospective de 3049 patients qui ont subi une endoscopie colorectale, l'incidence de mélanose colique chez des patients sains a été de 3,1%. L'incidence a augmenté à 8,6% chez les patients ayant des adénomes et a été de 3,3% chez les patients ayant des carcinomes colorectaux.

Dans une étude prospective de 1095 patients, l'incidence a été de 6,9% pour les patients sains. L'incidence de mélanose colique a augmenté à 9,8% pour les patients avec des adénomes et 18,6% pour les patients avec des carcinomes ce qui laisse suggérer une relative augmentation du cancer colorectal.

Bien que l'absorption intestinale et les concentrations attendues de 1,8-dihydroxyanthraquinones dans les tissus humains par ingestion alimentaire ou médicaments soient faibles, l'accumulation locale est possible et le risque relatif de cancer colorectal, parmi des utilisateurs chroniques de laxatifs, peut être augmenté.

1.2) Contre-indications [21,22,63,178]

A cause de son pouvoir de congestion et donc de sa capacité à augmenter le flux sanguin, la drogue d'Aloe est contre-indiquée en cas de métrorragies, règles, affections utérines, hémorragies diverses.

L'aloès est également un ocytocique puissant ce qui contre-indique son utilisation chez la femme enceinte.

Son effet irritant sur la muqueuse colique et sur l'appareil urinaire empêchera son utilisation en cas d'entéocolites ou dysenteries, et en cas de cystites, prostatites ou d'inflammations rénales.

L'allaitement est contre-indiqué car les hétérosides hydroxyanthracéniques passent dans le lait.

L'utilisation chez l'enfant de tels laxatifs est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 10 ans et déconseillée entre 10 et 15 ans.

1.3.) Interactions médicamenteuses [21,178]

Du fait de sa capacité à provoquer une hypokaliémie, la drogue d'Aloe est déconseillée en association avec les médicaments induisant des torsades de pointe (principalement les antiarythmiques).

L'utilisation associée de digitaliques nécessite des précautions d'emploi (l'hypokaliémie augmente leurs effets toxiques).

Au cours de traitement avec des substances hypokaliémantes, comme les corticostéroïdes ou les diurétiques hypokaliémants, un contrôle régulier de la kaliémie devra être effectué.

Enfin, l'absorption intestinale des antivitamines K est diminuée par l'utilisation des laxatifs.

Par ailleurs, la drogue d'aloès présente de nombreuses incompatibilités. Il ne faut jamais l'associer avec des narcotiques, des acides, des tanins, du fer, de l'iode, du menthol, du phénol, du thymol

1.4) Etude toxicologique [7,22,27,178]

A fortes doses, il y a apparition d'une faiblesse générale, une diminution du pouls et une hypothermie. 8g de composés anthracéniques entraîne la mort.

L'utilisation de composés anthraquinoniques (aloïne et émodine) incorporés dans des liposomes n'induit aucune toxicité.

Les doses usuelles de barbaloine sont de l'ordre de 30 mg.kg^{-1} per os chez l'homme. La posologie quotidienne est calculée en fonction de la teneur minimale de la drogue.

2) LE GEL

2.1) Effets indésirables

2.1.1) En usage topique [9,21,49,59,122,135,144,148,189,198]

La plupart des études a conclu à l'absence de toxicité et d'effets indésirables du gel d'*Aloe vera* utilisé en application locale. Seules quelques études ont rapporté des cas d'allergie ou des réactions d'hypersensibilité.

Le cas d'une dermatite étendue a été rapporté au cours d'un traitement topique d'ulcère chronique de jambe par le gel d'*Aloe vera*.

Au cours de deux études testant l'efficacité du gel d'*Aloe vera* dans la prévention ou le traitement des réactions cutanées radio-induites chez l'enfant ou l'adulte, cinq patients ont présenté une réaction allergique avec le gel.

Le cas d'un homme présentant des éruptions eczémateuses prurigineuses sur diverses parties du corps (bras, tronc et jambes) a été rapporté. Pendant une période d'au moins trois mois, il a ingéré, trois fois par jour, une cuillère à café d'une forme poudreuse du gel d'*Aloe vera* pendant approximativement trois ans. Il a, par ailleurs, appliqué après le rasage la gelée sur son visage et le nez pendant un an.

Une femme de 72 ans présentant une dermatite sur les jambes accompagnée d'intenses démangeaisons, d'érythèmes et de desquamations des paupières a été hospitalisée. Peu de temps auparavant, elle a appliqué du jus de feuille d'*Aloe vera* sur les jambes pour le traitement d'une

insuffisance veineuse périphérique chronique. Elle n'avait pas d'antécédent d'atopie. Les patchs tests ont montré des réactions positives aux feuilles d'*Aloe*, à la gelée d'*Aloe* macérée et au nickel.

L'application de corticostéroïdes (crème à 1% d'hydrocortisone sur les paupières et un onguent avec 0,1% d'acétate de méthylprednisolone pour les jambes) a été prescrite. Les lésions ont progressivement régressé avec une résolution complète après deux semaines de traitement sans récurrence après huit mois.

Cependant, en dépit de sa très large utilisation, les cas de réactions allergiques sont rares. En effet, malgré le fort pouvoir irritant des anthraquinones d'*Aloe*, l'utilisation quasi exclusive aujourd'hui de la pulpe d'*Aloe*, exempte normalement d'anthraquinones, fait que les réactions eczémateuses ou anaphylactiques ont disparu. Les derniers rapports mentionnant des dermatites allergiques liées à l'utilisation de gel d'*Aloe* ont plus de 20 ans, un temps où les extraits irritants de feuilles étaient encore utilisés.

2.1.2) En usage interne [21,49,80,139,144,147,172,189]

Une étude a montré que sur cinq cents patients ayant une maladie cardiaque athéromateuse et recevant un traitement pendant cinq ans à base d'*Aloe vera*, aucun d'entre eux n'a présenté d'effets indésirables.

Les rapports faisant état de réactions allergiques après ingestion d'*Aloe vera* sont rares, bien que la substance soit largement utilisée. Une étude multicentrique qui étudiait la prévalence des sensibilisations de contact de différentes préparations d'*Aloe vera* a été menée sur 702 patients atopiques. Aucun d'entre eux n'a présenté d'effets indésirables.

Un cas d'eczéma a été recensé après une administration interne du gel. La présence ou non de substances phénoliques dont les anthrones C-glycosides dans le gel comme contaminants est un facteur de survenue des réactions allergiques. Cependant, des réactions d'hypersensibilité ont été observées chez deux patientes consommant pendant quelques semaines des produits à base de gel d'*Aloe vera*, aboutissant des hépatites sévères aiguës. Les symptômes se sont estompés une semaine après l'arrêt complet de la médication.

Les résultats des études ont indiqué que la supplémentation orale par le jus d'*Aloe vera* est bien tolérée par la plupart des paramètres gastro-intestinaux (pH gastrique, transit intestinal, digestion et absorption des protéines et la flore intestinale).

L'administration d'extraits d'*Aloe vera* administrés à 125 mg.kg⁻¹ n'a pas montré d'effet hépatotoxique et a même été hépatoprotecteur.

2.2) Etudes toxicologiques [21,27,49,174,189]

Plusieurs études ont essayé de déterminer si l'*Aloe vera* pouvait causer ou non une toxicité chez l'animal ou chez l'homme. Diverses préparations ont été étudiées dont le gel d'*Aloe vera* frais, les formes commerciales et les constituants isolés. Par exemple, les études toxicologiques menées sur les souris, les rats et les chiens ont montré que l'acémannane a une toxicité systémique minimale à la suite d'une administration intra-péritonéale ou intraveineuse.

2.2.1) Etudes de toxicité aiguë

L'extrait aqueux d'*Aloe barbadensis* administré par voie orale à la dose de 2 g.kg⁻¹ à des souris n'a montré aucun signe de toxicité.

D'uniques ou des doses répétées de préparations commerciales d'acémannane ont été administrées à quatre jours d'intervalles soit par voie intraveineuse soit par voie intra péritonéale, à des souris, des rats et des chiens.

Aucun signe de toxicité liée aux traitements n'est apparu après une unique injection d'acémannane chez les souris et les rats. Cependant, des saignements et des diarrhées ont été observés chez les chiens après les injections intrapéritonéales et intraveineuses.

Des souris ont reçu un extrait éthanolique de la pulpe de la feuille d'*Aloe vera* par gavage oral à trois doses (500 mg.kg⁻¹, 1 g.kg⁻¹ et 3 g.kg⁻¹). Aucune souris n'a montré de signes aigus de toxicité à 500 mg.kg⁻¹ durant les 24h suivant l'administration. Cependant, à de plus fortes doses, une diminution de l'activité centrale nerveuse a été notée.

L'administration du gel aqueux d'*Aloe vera* en une dose unique orale de 16 g.kg^{-1} à des rats n'a provoqué chez tous les rats que de légers troubles pendant environ une heure. La DL50 de ce composé est supérieure à 16 g.kg^{-1} .

2.2.2) Etudes de toxicité chronique

Une étude a examiné les effets de l'administration orale d'une préparation d'acémannane dans études chroniques chez des rats et des chiens. L'acémannane a été incorporé dans l'alimentation des rats ou des chiens. La préparation utilisée a été un gel lyophilisé d'*Aloe vera* contenant environ 78 à 84% d'acémannane et moins de 10% d'eau.

L'acémannane a été administré aux rats pendant quatorze jours à raison de $4 \text{ g.kg}^{-1}.\text{jour}^{-1}$, et pendant six mois à des doses de $2 \text{ g.kg}^{-1}.\text{jour}^{-1}$. L'acémannane a été administré chez les chiens pendant quatre-vingt-dix jours à une dose de $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{jour}^{-1}$.

Aucun effet significatif sur une augmentation de la mortalité au cours des quatorze jours de l'étude chez les rats ou au cours de l'étude sub-chronique de quatre-vingt-dix jours chez le chien n'a été observé. Dans l'étude chronique de six mois menée sur le rat, des saignements, des reins agrandis et des pyélonéphrites ont été observés à l'autopsie.

Aucune toxicité n'est apparue après injection pendant six mois d'*Aloe vera* à $0,1 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{jour}^{-1}$ sur des chiens.

Au cours d'une autre étude chronique de quatre-vingt-dix jours, la pulpe de la feuille administrée à une dose de 100 mg.kg^{-1} à des souris, a causé une perte du poids corporel, une diminution du nombre des globules rouges, un dysfonctionnement significatif de la spermatogenèse et une létalité de 30% supérieure comparé aux animaux contrôles.

L'ingestion de la pulpe d'*Aloe vera* par des rats a été examinée dans des études sub-chroniques. L'ingestion du gel brut par des rats, à des concentrations de 330, 550 et 1100 mg.kg^{-1}

$1.\text{jour}^{-1}$ soit 3, 5 et 10% du régime alimentaire, a produit une diarrhée, un ralentissement de la croissance, une polydipsie et une polyurie par rapport aux rats contrôles. A une concentration de 1% soit $110\text{ mg.kg}^{-1}.\text{jour}^{-1}$ ni le gel brut ni la pulpe traitée par le charbon n'ont montré d'effets indésirables.

Les études à long terme ont montré que l'ingestion de l'un ou l'autre des gels par les rats aboutissait à des changements marqués des concentrations sériques en hormone parathyroïde et calcitonine, laissant penser que le gel d'*Aloe vera* peut altérer le métabolisme calcique.

2.2.3) Cas clinique d'intoxication [79]

Un jeune homme de 24 ans a été hospitalisé avec des symptômes d'ictère, prurit, fatigue et des douleurs dans la partie supérieure droite de l'abdomen. Il n'avait pas eu d'antécédents de maladies hépatiques, de transfusion sanguine ou de consommation d'alcool.

Au cours des trois semaines précédant son hospitalisation, ce patient a consommé dans le but d'être en meilleure santé des capsules contenant 500 mg d'extrait d'*Aloe vera* à raison d'une capsule par jour. Il n'a pris aucune autre médication durant cette période.

A l'admission, l'examen physique du patient était normal mais présentait une pigmentation ictérique de la peau. Les paramètres sanguins hépatiques étaient élevés. Toutes les sérologies virales effectuées ont été négatives. Toutes ces données ont semblé confirmer l'hépatite induite par les capsules à base d'*Aloe vera*. Celles-ci ont été immédiatement arrêtées et les symptômes ont complètement régressé dans les sept jours. Les paramètres hépatiques ont retrouvé leurs valeurs normales après six semaines.

Ce cas avéré d'intoxication aiguë par des extraits d'*Aloe vera*, bien que réel, reste un cas isolé dans la littérature. La même remarque est également valable pour le cas de cette femme de 72 ans qui a présenté une dermatite après l'application topique du jus de feuilles d'*Aloe vera*.

2.3) Précautions d'emploi et interactions [21,144,189]

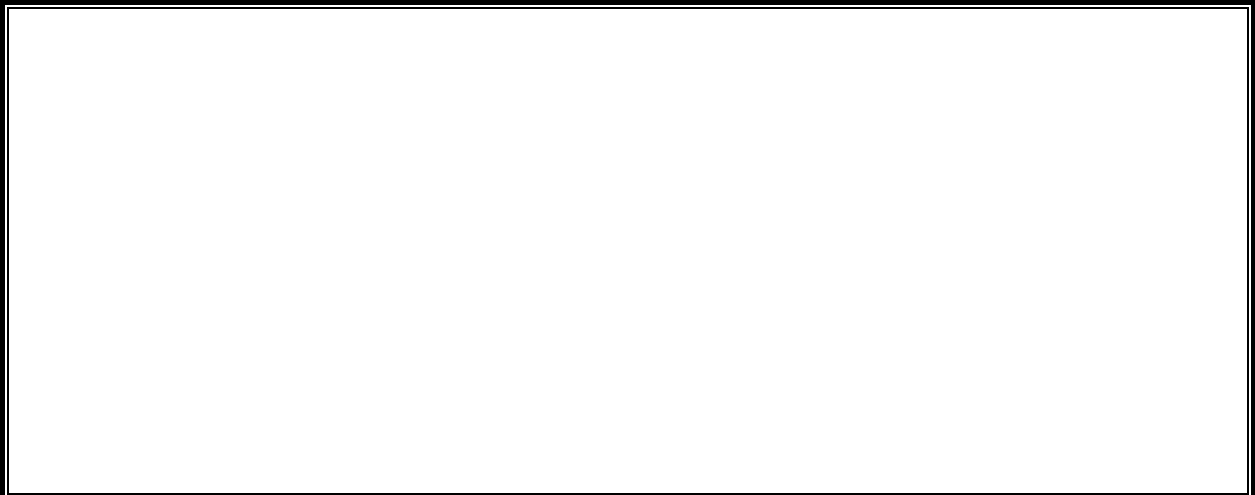
Le gel contient principalement des glucides qui ne risquent pas d'induire des sensibilisations de contact. Cependant, cela ne justifie pas la promotion non restreinte des produits à base de gel d'*Aloe vera*.

Un cas d'interaction médicamenteuse a été rapporté. Au cours d'un acte chirurgicale, une femme perd cinq litres de sang après une possible interaction entre des tablettes contenant de l'*Aloe vera* et le sevoflurane, un inhibiteur du thromboxane A₂. En effet, les composés d'*Aloe vera* peuvent causer une réduction dans la synthèse des prostaglandines lesquelles peuvent inhiber l'agrégation secondaire des plaquettes.

Les interactions du gel d'*Aloe vera* ont aussi été rapportées avec l'hydrocortisone, les agents hypoglycémiants et les radiations UV.

L'utilisation par voie orale du gel d'*Aloe vera* au cours de la grossesse doit être réalisée avec précaution même si aucun effet indésirable ou contre-indication n'est répertorié à ce jour.

Conclusion



L'*Aloe vera* jouit d'une longue histoire comme remède phytothérapique et est peut être, aujourd'hui, le plus populaire d'entre eux. Les deux principaux produits obtenus à partir de la feuille, le gel et le latex, sont utilisés comme agents thérapeutiques dans de nombreuses indications. La plupart de celles-ci ont été consacrées par l'usage traditionnel et populaire sans être confirmées par les études scientifiques.

Au cours de cette recherche menée sur les aloès et en particulier l'*Aloe vera*, la composition chimique, l'activité pharmacologique et toxicologique, les essais cliniques de cette plante sont passés en revue.

Il en ressort que l'activité cathartique de la drogue d'aloë, la seule activité reconnue par les pharmacopées française et européenne, est liée à la présence d'anthraquinones. L'aloë-émodyne qui est la génine constituant certains glycosides d'anthraquinones montre *in vitro* des propriétés cytotoxiques. Ce composant pris seul est capable d'induire l'apoptose dans des lignées de cellules cancéreuses. Son action provoque des dommages sur l'ADN, bloque le cycle cellulaire et le métabolisme cellulaire. Après approfondissement, l'aloë-émodyne pourrait avoir une utilité dans le traitement de certaines tumeurs.

Les polysaccharides qui sont les composants majoritaires du gel, de part leur propriétés immunostimulantes et antioxydantes, pourraient être utilisés en chimioprévention en inhibant les systèmes d'activation carcinogène et en induisant la synthèse des enzymes de détoxification.

L'activité immunostimulante des polysaccharides d'*Aloe vera* semble être un élément clé de nombreuses propriétés. En effet, ces composés sont capables d'activer les cellules macrophagiques pour libérer des dérivés oxygénés toxiques, d'augmenter la synthèse de monoxyde d'azote, de lymphocytes et de cytokines inflammatoires. Ces effets participent à la destruction de micro-organismes. Cette activité anti-infectieuse, effective sur de nombreux germes bactériens ou souches virales, peut être complémentaire avec une thérapie traditionnelle pour réduire une infection.

L'activité anti-oxydante est un autre point important de l'activité pharmacologique de l'*Aloe vera*. Les dérivés anthraquinoniques et les chromones exercent une action directe en réduisant et en détruisant la production de radicaux libres. Le gel d'*Aloe vera* exerce également une activité anti-oxydante indirecte en augmentant la synthèse d'enzymes anti-oxydantes. Cette double action permet de maintenir l'intégrité des membranes lipidiques et de protéger l'ADN.

L'activité anti-oxydante semble être déterminante dans le contrôle du métabolisme glucidique. En effet, le gel réduit le stress oxydatif s'exerçant sur les cellules bêta pancréatiques et maintient ainsi l'intégrité de la fonction de régulation de la glycémie.

Les différents produits à base du gel d'*Aloe vera* démontrent également une forte activité anti-inflammatoire, proche de celle observée avec des composés anti-inflammatoires de référence. Ces produits réduisent l'activité pro-inflammatoire, inhibent la cyclooxygénase, la phospholipase A₂ et la migration neutrophilique. De plus, la dégranulation mastocytaire est bloquée ce qui confère à l'*Aloe vera* une importante activité anti-allergique.

Le gel d'*Aloe vera*, de part sa forte concentration en eau et son pH voisin celui de la peau, possède un fort pouvoir hydratant. Sa richesse en lignine et en polysaccharides fait du gel un très bon vecteur de principes actifs.

D'autres propriétés observées de l'*Aloe vera* sont liées à une synergie d'action. En effet, l'*Aloe vera* apparaît être un très bon agent cicatrisant en agissant sur le renouvellement accéléré de la matrice tissulaire par augmentation de la synthèse des fibroblastes, en augmentant l'angiogénèse et en inhibant les éléments contribuant à installer un foyer inflammatoire.

De la même façon, l'activité anti-ulcéreuse démontrée par le gel d'*Aloe vera* résulte de la synergie entre les effets anti-inflammatoires, l'effet anti-sécrétoire, l'effet anti-infectieux et l'effet cicatrisant.

Le gel apparaît être également un bon adjuvant en cancérologie, en augmentant le taux de survie, et en infectiologie, en améliorant la qualité de vie de patients atteints par le SIDA.

C'est ainsi que l'*Aloe vera* a prouvé son influence positive pour réduire des troubles cicatriciels, des dermatoses diverses (psoriasis, herpès,...), des troubles métaboliques tels que l'hyperglycémie ou l'hypercholestérolémie, et des ulcérations buccales.

Cependant, certaines indications qui lui sont attribuées, sont plus le fait d'un usage traditionnel et d'un implacable marketing publicitaire, que d'une réelle efficacité. Dans la plupart des indications décrites précédemment, l'*Aloe vera* n'a eu qu'un effet réduit comparé à des molécules de références et n'a pas été capable de résoudre seul le trouble pathologique concerné.

A l'opposé, le gel d'*Aloe vera* s'est montré incapable de réduire les lésions apparaissant lors de traitement par radiothérapie et de réduire l'apparition de coups de soleil.

Dans sa version pure, le gel d'*Aloe vera* ne présente d'effets indésirables majeurs. Les seuls observés ont été des réactions allergiques liées à la présence de dérivés anthraquinoniques ou d'autres contaminants. L'ingestion en forte proportion du gel n'a induit que de légers troubles digestifs.

Les nombreux rapports effectués *in vivo* ou *in vitro* pour démontrer l'efficacité de la plante aboutissent parfois à des conclusions contradictoires. En effet suivant les études, certaines utilisent soit la plante fraîche ou soit le composé actif seul ce qui induit des difficultés pour faire des comparaisons sur des critères justes. Par ailleurs, les études utilisent souvent des extraits dont les modes de préparation et leur composition ne sont pas très explicites, ce qui limite l'interprétation des résultats obtenus.

Un autre obstacle majeur dans l'évaluation des résultats des études expérimentales et des essais cliniques menés pour évaluer l'efficacité de l'*Aloe vera* est que tous les aloès utilisés ne sont pas équivalents. En effet, le climat, la saison, la nature du sol de culture, l'heure et la méthode de récolte, le processus et les conditions de stockage affectent la composition chimique et par conséquent l'activité biologique potentielle de la plante.

Il apparaît donc essentiel de respecter certains contrôles qualité dans l'exploitation des aloès afin de standardiser au maximum les produits issus de ces plantes et d'obtenir donc des effets thérapeutiques sensiblement équivalents quelque soit le produit utilisé. Sans compter que certains fabricants modifient la composition du gel en y ajoutant des agents frelatants ou en diluant le gel... L'utilisation de produits labellisés semble permettre de garantir la qualité des produits mis sur le marché.

Enfin, à la vue de la complexité inhérente à la pharmacologie et des inconstances rapportées dans la littérature, l'efficacité et la sûreté de l'*Aloe vera*, utilisé par voie orale ou comme agent topique, nécessite à ce jour des investigations complémentaires.

INDEX DES FIGURES ET TABLEAUX

<u>Tableau 1</u> : Position de la famille des aloès dans les systèmes de classifications évolutives	p31
<u>Tableau 2</u> : Situation générale des espèces du genre <i>Aloe</i> à travers la classification évolutive	p33
<u>Tableau 3</u> : Arbre phylogénétique des angiospermes d'après J.L. Gaffard	p34
<u>Figure 4</u> : <i>Aloe barbadensis</i>	p39
<u>Figure 5</u> : <i>Aloe barbadensis</i> en fleur	p39
<u>Figure 6</u> : <i>Aloe ferox</i> (bourlingueur.com)	p40
<u>Figure 7</u> : <i>Aloe ferox</i> (National Biodiversity Institute)	p40
<u>Figure 8</u> : Vue générale d' <i>Aloe arborescens</i> (National Biodiversity Institute)	p41
<u>Figure 9</u> : Feuilles d' <i>Aloe arborescens</i> (National Biodiversity Institute)	p41
<u>Figure 10</u> : <i>Aloe africana</i> (National Biodiversity Institute)	p42
<u>Figure 11</u> : <i>Aloe saponaria</i> (Le Jardin Naturel baobabs.com)	p43
<u>Figure 12</u> : <i>Aloe succotrina</i> (National Biodiversity Institute)	p43
<u>Figure 13</u> : Coupe transversale d'une feuille d'aloès (aloeverateam.fr)	p44
<u>Figure 14</u> : Coupes histologiques transversale d'un limbe d'aloès (snv.jussieu.fr)	p45
<u>Figure 15</u> : Métabolisme de l'acide crassulacéen d'après Walker 1999	p52
<u>Tableau 16</u> : Concentrations d'acide lactique et malique dans le gel frais et le gel stocké 3 jours à température ambiante, issu de différentes espèces d' <i>Aloe</i> [104]	p53
<u>Tableau 17</u> : Niveaux d'acidité dans les gels d' <i>Aloe</i> avant et après stockage [104]	p54
<u>Tableau 18</u> : Composition en monosaccharides des polysaccharides de l' <i>Aloe vera</i> présents dans le précipité alcoolique insoluble (% moléculaire)	p60
<u>Tableau 19</u> : Composition moyenne en monosaccharide du polysaccharide acémannane	p61
<u>Tableau 20</u> : Composition monosaccharidique de l'aloéride [119]	p62
<u>Tableau 21</u> : Concentrations de différents minéraux dans le gel de différentes espèces d' <i>Aloe</i>	p69
<u>Tableau 22</u> : Concentration des principales vitamines présentes dans le gel d' <i>Aloe vera</i> [60]	p70
<u>Tableau 23</u> : Structure chimique de différentes aloérésines	p83
<u>Tableau 24</u> : Comparaison des concentrations en dérivés phénoliques dans les différentes parties d'une même feuille [133]	p85
<u>Figure 25</u> : Cycle d'auto-oxydation des lipides polyinsaturés	p99

<u>Tableau 26</u> : Activité anti-oxydante à différents stades de croissance de l' <i>Aloe vera</i> comparée à des antioxydants de référence [62]	p101
<u>Tableau 27</u> : Comparaison de l'activité anti-oxydante des composés testés [84]	p101
<u>Figure 28</u> : Voies de synthèse des médiateurs proinflammatoires	p115
<u>Tableau 29</u> : CMI et CMB de l' <i>Aloe vera</i> sur des germes bactériens résistants [70]	p121
<u>Tableau 30</u> : Efficacité fongicide d'un extrait d' <i>Aloe vera</i> et du fluconazole sur quatre germes fongiques [151]	p128
<u>Tableau 31</u> : Parasitémie observée dans trois organes en fonction de la dose et la voie d'administration de l'extrait d' <i>Aloe vera</i> (AVL), ainsi que du gluconate d'antimoine (SAG) [47]	p131
<u>Tableau 32</u> : Effets du gel d' <i>Aloe vera</i> sur la glycémie en comparaison avec le glibenclamide	p150
<u>Tableau 33</u> : Nombre de patient en fonction du degré de rémission du lichen plan après 8 semaines de traitement	p177
<u>Tableau 34</u> : Nombre de patient en fonction du degré de réduction des douleurs du lichen plan après 8 semaines de traitement	p177

BIBLIOGRAPHIE

- [1] K.M. Abdullah, A. Abdullah, M.L. Johnson, J.J. Bilski, K. Petry, L.P. Reynolds, A.T. Grazul-Bilska
Effects of *Aloe vera* on Gap junctional intercellular communication and proliferation of human
diabetic and non diabetic skin fibroblasts
Journal of Alternative & Complementary Medicine, Volume 9, p.711-718, Octobre 2003
- [2] Site absoluteslimming.com
- [3] M. Acevedo-Duncan C. Russell, S. Patel, R. Patel
Aloe-emodin modulates PKC isozymes, inhibits proliferation, and induces apoptosis in U-373MG
glioma cells
International immunopharmacology, Volume 4, p.1775-1784, Décembre 2004
- [4] S.K. Agarwal, S.S. Singh, S. Verma, S. Kumar
Antifungal activity of anthraquinone derivatives from *Rheum emodi*
Journal of Ethnopharmacology, Volume 72, p.43-46, Septembre 2000
- [5] N. Akev, G. Turkay, A. Can, A. Gurel, F. Yildiz, H. Yardibi, E.E. Ekiz, H. Uzun
Tumour preventive effect of *Aloe vera* leaf pulp lectin (Aloctin I) on Ehrlich ascites tumours in mice
Phytotherapy Research, Volume 21, p.1070-1075, Novembre 2007
- [6] M.A. Akhtar, S.K. Hatwar
Efficacy of *Aloe vera* extract cream in management of burn wound
Journal of Clinical Epidemiology, Volume 49, p.24, Janvier 1996
- [7] D.S. Alves, L. Pérez-Fons, A. Estepa, V. Micol
Membrane-related effects underlying the biological activity of the anthraquinones emodin and
barbaloin
Biochemical Pharmacology, Volume 68, p.549-561, Août 2004
- [8] A. Aubrey
Aloe ferox Miller
site plantzafrica.com, Juillet 2001
- [9] H. Avila, J. Rivero, F. Herrera, G. Fraile
Cytotoxicity of a low molecular weight fraction from *Aloe vera* (*Aloe barbadensis* Miller) gel
Toxicon, Volume 35, p.1423 -1430, Septembre 1997
- [10] A. Barcroft
Aloe vera : remède naturel de légende
1997
- [11] E. Barrantes, M. Guinea
Inhibition of collagenase and metalloproteinases by aloins and *Aloe* gel

- [12] R. Bautista-Pérez, D. Segura-Cobos, B. Vázquez-Cruz
In vitro antibradykinin activity of *Aloe barbadensis* gel
Journal of ethnopharmacology, Volume 93, p.89-92, Juillet 2004
- [13] H. Beppu, T. Koike, K. Shimpō, T. Chihara, M. Hoshino, C. Ida, H. Kuzuya
Radical-scavenging effects of *Aloe arborescens* Miller on prevention of pancreatic islet B-cell destruction in rats
Journal of ethnopharmacology, Volume 89, p.37-45, Novembre 2003
- [14] H. Beppu, K. Kawai, K. Shimpō, T. Chihara, I. Tamai, C. Ida, M. Ueda, H. Kuzuya
Studies on the components of *Aloe arborescens* from Japan: monthly variation and differences due to part and position of the leaf
Biochemical Systematics and Ecology, Volume 32, p.783-795, Septembre 2004
- [15] H. Beppu, K. Shimpō, T. Chihara, T. Kaneko, I. Tamai, S. Yamaji, S. Ozaki, H. Kuzuya, S. Sonoda
Antidiabetic effects of dietary administration of *Aloe arborescens* Miller components on multiple low-dose streptozotocin-induced diabetes in mice: Investigation on hypoglycemic action and systemic absorption dynamics of *Aloe* components
Journal of Ethnopharmacology, Volume 103, p.468-477, Janvier 2006
- [16] H. Beppu, K. Shimpō, T. Chihara, I. Tamai, S. Nomoto-Yamaji, S. Ozaki, S. Ito, H. Kuzuya
Inhibitory effects of aloe carboxypeptidase fraction on streptozotocin-induced enhancement of vascular permeability in the pancreatic islets
Phytomedicine, Volume 13, p.49-60, Janvier 2006
- [17] L. Bezakova , M. Oblozinsky , M. Sykorova , I. Paulikova , D. Kostalova
Antilipoxygenase activity and the trace elements content of *Aloe vera* in relation to the therapeutical effect
Janvier 2005
- [18] Site biogassendi.com : l'adresse la plus naturelle
L'aloès et ses vertus diététiques, cosmétiques et pharmacologiques
- [19] S. Bolkent, N. Akev, N. Ozsoy, M. Sengezer-Inceli, A. Can, O. Alper, R. Yanardag
Effect of *Aloe vera* (L.) Burm. leaf gel and pulp extracts on kidney in type-II diabetic rat models
Indian Journal of Experimental Biology, Volume 42, p. 48-52, Janvier 2004
- [20] M.M. Bottenberg, G.C. Wall, R.L. Harvey, S. Habib
Oral *Aloe vera*-induced hepatitis
The Annals of Pharmacotherapy, Volume 41, p.1740-1743, Août 2007
- [21] M.A. Bourdeau, F.A. Beland
An evaluation of the biological and toxicological properties of *Aloe Barbadensis* (Miller), *Aloe Vera*
Journal of Environmental Science and Health, Volume 24, p.103-154, 2006
- [22] J. Bruneton
Phytochimie - Plantes médicinales
Pharmacognosie 3ème édition, p.434-436, p. 420, 1999
- [23] E.J. Buenz
Aloin induces apoptosis in Jurkat cells.
Toxicology In Vitro, Volume 22, p.422-429, Mars 2008
- [24] N. Bunyaphrathasara, S. Yongchaiyudha, V. Rungpitarangsi
Antidiabetic activity of *Aloe vera* L. juice. Clinical trial in diabetes mellitus patients in combination with glibenclamide
Phytomedicine, Volume 3, p. 245-248, 1996
- [25] A. Can, N. Akev, N. Ozsoy, S. Bolkent, B.P. Arda, R. Yanardag, A. Okyar

Effect of *Aloe vera* leaf gel and pulp extracts on the liver in type-II diabetic rat models
Biological & Pharmaceutical Bulletin, Volume 27, p.694-698, Mai 2004

- [26] C. Cardenas, A.R. Quesada, M.A. Medina
Evaluation of the anti-angiogenic effect of aloe emodin.
Cellular and Molecular Life Science, Volume 63, p.3083-3089, Décembre 2006
- [27] B.K. Chandan, A.K. Saxena, S. Shukla, N. Sharma, D.K. Gupta, K.A. Suri, J. Suri, M. Bhadauria, B. Singh
Hepatoprotective potential of *Aloe barbadensis* Mill. against carbon tetrachloride induced hepatotoxicity
Journal of ethnopharmacology, Volume 22, p.560-566, Janvier 2007
- [28] H.C. Chen, W.T. Hsieh, W.C. Chang, J.G. Chung
Aloe-emodin induced in vitro G₂/M arrest of cell cycle in human promyelocytic leukemia HL₆₀ cells
Food and Chemical Toxicology, Volume 42, p.1251-1257, Août 2004
- [29] X.D. Chen, B.Y. Wu, Q. Jiang, L.Y. Huang, Z.C. Wang
Effect of *Aloe* polysaccharide on cytokine secretion of keratinocytes in vitro
Journal of Chinese material medica, Volume 30, p.1944-1946, Décembre 2005
- [30] P. Chithra, G.B. Sajithlal, G. Chandrakasan
Influence of *Aloe vera* on the healing of dermal wounds in diabetic rats
Journal of Ethnopharmacology, Volume 59, p.195-201, Janvier 1997
- [31] P. Chithra, G.B. Sajithlal, G. Chandrakasan
Influence of *Aloe vera* on the glycosaminoglycans in the matrix of healing dermal wounds in rats
Journal of Ethnopharmacology, Volume 59, p.179-186, Janvier 1998
- [32] P. Chitra, G.B. Sajithlal, G. Chandrakasan
Influence of *Aloe vera* on collagen characteristics in healing dermal wounds in rats.
Molecular and Cellular Biochemistry, Volume 181, p.71-76, Avril 1998
- [33] S. Choi, M.H. Chung
A review on the relationship between *Aloe vera* components and their biologic effects
Seminars in integrative medicine, p.53-62, 2003
- [34] C. Choonhakarn, P. Busaracome, B. Sripanidkulchai, P. Sarakarn P.
The efficacy of *Aloe vera* gel in the treatment of oral lichen planus: a randomized controlled trial
The British Journal of Dermatology, Volume 158, p.573-577, Mars 2008
- [35] S. Christman
Aloe vera
site floridata.com, Juillet 2005
- [36] B.C. Coats, R. Ahola
Aloe vera : le nouveau millénaire
2005
- [37] L. Cole, C. Heard
Skin permeation enhancement potential of *Aloe Vera* and a proposed mechanism of action based upon size exclusion and pull effect.
International Journal of Pharmaceutics, Octobre 2006
- [38] G. Cusset
Botanique: les embryophytes
Ed. Masson-1996
- [39] S.E. Dal'belo, L.R. Gaspar, P.M. Maia Campos

Moisturizing effect of cosmetic formulations containing *Aloe vera* extract in different concentrations assessed by skin bioengineering techniques.
Skin Research and Technology, Volume 12, p. 241-246, Novembre 2006

- [40] K. Davis, S. Philpott, D. Kumar, M. Mendall
Randomized double-blind placebo-controlled trial of *Aloe vera* for irritable bowel syndrome.
International Journal of Clinical Practice, Volume 60, p.1080-1086, Septembre 2006
- [41] J. De La Paz Naranjo, L. Mc Cook, R. Menéndez Castillo, S.M. Martinez Martin, M. Fernandez, M.R. Rodriguez
Evaluación biológica de un crudo de polisacáridos aislado del *Aloe barbadensis* Miller en ratones sometidos a mielosupresión
Revista Cubana de Plantas Medicinales, Volume 10, 2005
- [42] A. Djeraba, P. Quere
In vivo macrophage activation in chickens with Acemannan, a complex carbohydrate extracted from *Aloe vera*
International Journal of Immunopharmacology Volume 22, p.365-372, Mai 2000
- [43] Dr Y. Donadieu
L'aloès pour votre santé
2000
- [44] W. Dörr, S. Schlichting, M.A. Bray, I.R. Flockhart, J.W. Hopewell
Effects of dexamethasone with or without *Aloe vera* extract on radiation-induced oral mucositis: preclinical studies.
International Journal of Radiation Biology, Volume 81, p. 243 – 250, Mars 2005
- [45] E. Dronnet
Belles fleurs de France
2006
- [46] L. Duri, C.F. Morelli, S. Crippa, G. Speranza
6-phenylpyrones and 5-methylchromones from Kenya *Aloe*
Fitoterapia, Volume 75, p.520-522, Juillet 2004
- [47] A. Dutta, G. Mandal, C. Mandal, M. Chatterjee
In vitro antileishmanial activity of *Aloe vera* leaf exudate: a potential therapy in leishmaniasis.
Glycoconjugate Journal, Volume 24, p.81-86, Décembre 2006
- [48] A. Dutta, D. Sarkar, A. Gurib-Fakim, C. Mandal, M. Chatterjee
In vitro and in vivo activity of *Aloe vera* leaf exudate in experimental visceral leishmaniasis
Parasitology Research, Volume 102, p.1235-1242, Mai 2008
- [49] A.C. Dweck
In shape for 97: supporting the claim
Site dweckdate.com, Mai 1997
- [50] K. Eamlamnam, S. Patumraj, N. Visedopas, D. Thong-Ngam
Effects of *Aloe vera* and sucralfate on gastric microcirculatory changes, cytokine levels and gastric ulcer healing in rats
World Journal of Gastroenterology, Volume 12, p.2034-2039, Avril 2006
- [51] A.Y. Esmat, C. Tomasetto, M.C. Rio
Cytotoxicity of a natural anthraquinone (aloïn) against human breast cancer cell lines with and without ErbB₂: topoisomerase II- α coamplification
Cancer Biology and Therapy, Volume 5, p.97-103, Janvier 2006
- [52] A. Esteban-Carrasco, M. López-Serrano, J.M. Zapata, B. Sabater, M. Martín
Oxidation of phenolic compounds from *Aloe barbadensis* by peroxidase activity: Possible

involvement in defense reactions
 Plant physiology and Biochemistry, Volume 39, p.521-527, Juin 2001

- [53] A. Esteban-Carrasco, J.M. Zapata, M. López-Serrano, B. Sabater, M. Martín
 Purification of two peroxidase isoenzymes of *Aloe barbadensis* which oxidize p-coumaric acid
 Plant physiology and Biochemistry, Volume 40, p.127-132, Février 2002
- [54] M.F. Esua, J.W. Rauwald
 Novel bioactive maloyl glucans from *Aloe vera* gel: isolation, structure elucidation and in vitro
 bioassays
 Carbohydrate research, Volume 341, p.344-364, Février 2006
- [55] O.E. Etim, E.O. Farombi, I.F. Usuh, E.J. Akpan
 The protective effect of *Aloe vera* juice on lindane induced hepatotoxicity and genotoxicity.
 Journal of Pharmaceutical Science, Volume 19, p.337-340, Octobre 2006
- [56] C. Evangelos, K. Spyros, D. Spyros
 Henoch-Schonlein purpura associated with *Aloe vera* administration
 European Journal of Internal Medicine, Volume 16, p.59-60, Février 2005
- [57] A. Femenia, E.S. Sánchez, S. Simal, C. Rosselló
 Compositional features of polysaccharides from *Aloe vera* (*Aloe barbadensis* Miller) plant tissues
 Carbohydrate polymers, Volume 39, p.109-117, Juin 1999
- [58] A. Femenia, P. García-Pascual, S. Simal, C. Rosselló
 Effects of heat treatment and dehydration on bioactive polysaccharide acemannan and cell wall
 polymers from *Aloe barbadensis* Miller
 Carbohydrate polymers, Volume 51, p.397-405, Mars 2003
- [59] M. Ferreira, M. Teixeira, E. Silva, M. Selores
 Allergic contact dermatitis to *Aloe vera*
 Contact Dermatitis, Volume 57, p.278-279, Octobre 2007
- [60] V.A. Ferro, F. Bradbury, P. Cameron, E. Shakir, S.R. Rahman, W.H. Stimson
 In vitro susceptibilities of *Shigella flexneri* and *Streptococcus pyogenes* to inner gel of *Aloe
 barbadensis* Miller
 Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Volume 47, p.1137-1139, Mars 2003
- [61] K. Fujita, Y. Yamada, K. Azuma, S. Hirozawa
 Effect of leaf extracts of *Aloe arborescens* Miller on growth of *Trichophyton mentagrophytes*
 Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Volume 14, p.132-136, Juillet 1978
- [62] J.J. Garnick, B. Singh, G. Winkley
 Effectiveness of a medicament containing silicon dioxide, aloe, and allantoin on aphthous
 stomatitis
 Oral surgery, Oral medicine, Oral pathology, Volume 86, p.550-556, Novembre 1998
- [63] H. Daniel Gautier
 Contribution à l'étude d'*Aloe vera* L., Liliacées
 1995
- [64] R. Geremias, R.C. Pedrosa, C. Locatelli, V.T. De Favere, R. Coury-Pedrosa, M.C. Laranjeira
 Lipid lowering activity of hydrosoluble chitosan and association with *Aloe vera* L. and *Brassica
 olearaceae* L.
 Phytotherapy research, Volume 20, p.288-293, Avril 2006
- [65] P^r Gouyon
 Ecologie Systématique Evolution

2005

- [66] R. Gupta, S.J. Flora
Protective value of *Aloe vera* against some toxic effects of arsenic in rats.
Phytotherapy research, Volume 19, p.23-28, Janvier 2005
- [67] Y. Gutterman, E. Chauser-Volfson
The distribution of the phenolic metabolites barbaloin, aloeresin and aloenin as a peripheral defense strategy in the succulent leaf parts of *Aloe arborescens*
Biochemical Systematics and Ecology, Volume 28, p.825-838, Novembre 2000
- [68] F. Habeeb, E. Shakir, F. Bradbury, P. Cameron, M.R. Taravati, A.J. Drummond, A.I. Gray, V.A. Ferro
Screening methods used to determine the anti-microbial properties of *Aloe vera* inner gel
Methods, Volume 42, p.315-320, Août 2007
- [69] A. Hankey, A. Notten
Aloe arborescens Miller
site plantzafrica.com, Mai 2004
- [70] T. Hatano, M. Kusuda, K. Inada, T.O. Ogawa, S. Shiota, T. Tsuchiya, T. Yoshida
Effects of tannins and related polyphenols on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
Phytochemistry, Volume 66, p.2047-2055, Septembre 2005
- [71] M. Herbreteau
Le gel d'*Aloe vera* (L.) Burm.F., Liliacées
2001
- [72] Y. Hu, J. Xu, Q. Hu
Evaluation of antioxidant potential of *Aloe vera* (*Aloe barbadensis* Miller) extracts
Journal of Agricultural and Food Chemistry, Volume 51, p.7788 -7791, Décembre 2003
- [73] Q. Huang, G. Lu, H.M. Shen, M.C. Chung, C.N. Ong
Anti-cancer properties of anthraquinones from *Rhubarb*
Medical Research Review, Octobre 2006
- [74] J.A. Hutter, M. Salman, W.B. Stavinoha, N. Satsangi, R.F. Williams, R.T. Streeper, S.T Weintraub
Anti-inflammatory C-glucosyl chromone from *Aloe barbadensis*
Journal of Natural Products, Volume 59, p.541 -543, Mai 1996
- [75] S.A. Im, S.T. Oh, S. Song, M.R. Kim, D.S. Kim, S.S. Woo, T.H. Jo, Y.I. Park, C.K. Lee
Identification of optimal molecular size of modified *Aloe* polysaccharides with maximum immunomodulatory activity
International immunopharmacology, Volume 5, p.271-279, Février 2005
- [76] ITIS (Système d'Information Taxonomique Intégré)
site itis.gov
- [77] D. Jasso de Rodríguez, D. Hernández-Castillo, R. Rodríguez-García, J.L. Angulo-Sánchez
Antifungal activity in vitro of *Aloe vera* pulp and liquid fraction against plant pathogenic fungi
Industrial Crops and Products, Volume 21, p. 81-87, Janvier 2005
- [78] Judd, Campbell, Kellogg, Stevens
Botanique systématique : une perspective phylogénétique
2002
- [79] O. Kanat, A. Ozet, S. Ataergin
Aloe vera-induced acute toxic hepatitis in a healthy young man
European Journal of Internal Medicine, Volume 17, p.589, Décembre 2006
- [80] A. Kar, S. Panda, S. Bharti
Relative efficacy of three medicinal plant extracts in the alteration of thyroid hormone

concentrations in male mice
Journal of ethnopharmacology, Volume 81, p.281-285, Juillet 2002

- [81] A. Kardosová, E. Machová
Antioxidant activity of medicinal plant polysaccharides
Fititerapia, Volume 77, p.367-373, Juillet 2006
- [82] H.S. Kim, S. Kacew, B.M. Lee
In vitro chemopreventive effects of plant polysaccharides (*Aloe barbadensis* Miller, *Lentinus edodes*, *Ganoderma lucidum* and *Coriolus versicolor*)
Carcinogenesis, Volume 20, p.1637-1640, Août 1999
- [83] S. Kirdpon, W. Kirdpon, W. Airarat, A. Trevanich, S. Nanakorn
Effect of *Aloe vera* Linné on healthy adult volunteers: changes in urinary composition.
Journal of the Medical Association of Thailand, Volume 89, p.9-14, Août 2006
- [84] S. Kirdpon, W. Kirdpon, W. Airarat, K. Thepsuthammarat, S. Nanakorn
Changes in urinary compositions among children after consuming prepared oral doses of *Aloe vera* Linné.
Journal of the Medical Association of Thailand, Volume 89, 1199-1205, Août 2006
- [85] P. Krishnan
The scientific study of herbal wound healing therapies: current state of play
Current Anesthesia & Critical Care, Volume 17, p.21-27, 2006
- [86] P.L. Kuo, T.C. Lin, C.C. Lin
The antiproliferative activity of aloe-emodin is through P₅₃-dependent and P₂₁-dependent apoptotic pathway in human hepatoma cell lines
Life Sciences, Volume 71, p.1879-1892, Septembre 2002
- [87] Laboratoire biologie et multimédia
Coupe transversale d'un limbe d'aloès
site snv.jussieu.fr/bmedia, Novembre 2001
- [88] L. Langmead, R.M. Feakins, S. Goldthorpe
Randomized, double-blind placebo-controlled trial of oral *Aloe vera* gel for active ulcerative colitis
Aliment Pharmacology Therapeutic, Volume 19, p. 739-748, 2004
- [89] B.M. Lee, K.K. Park
Beneficial and adverse effects of chemopreventive agents
Mutation research, Volume 523, p.265-278, Mars 2003
- [90] C.K. Lee, S.S. Han, Y.K. Mo, R.S. Kim, M.H. Chung, Y.I. Park, S.K. Lee, Y.S. Kim
Prevention of ultraviolet radiation-induced suppression of accessory cell function of Langerhans cells by *Aloe vera* gel components
Immunopharmacology, Volume 37, p.153-162, Octobre 1997
- [91] C.K. Lee, S.S. Han, Y.K. Shin, M.H. Chung, Y.I. Park, S.K. Lee, Y.S. Kim
Prevention of ultraviolet radiation-induced suppression of contact hypersensitivity by *Aloe vera* gel components
1998
- [92] H.Z. Lee, S.L. Hsu, M.C. Liu, C.H. Wu
Effects and mechanisms of aloe-emodin on cell death in human lung squamous cell carcinoma
European Journal of Pharmacology, Volume 431, p.287-295, Novembre 2001
- [93] H.Z. Lee, C.J. Lin, W.H. Yang, W.C. Leung, S.P. Chang
Aloe-emodin induced DNA damage through generation of reactive oxygen species in human lung carcinoma cells
Cancer letters, Volume 239, p.56-63, Juillet 2005

- [94] K.Y. Lee, S.T. Weintraub, B.P. Yu
Isolation and identification of a phenolic antioxidant from *Aloe barbadensis*
Free Radical Biology and medicine, Volume 28, p.261-265, Janvier 2000
- [95] J.K. Lee, M.K. Lee, Y.P. Yun, Y. Kim, J.S. Kim, Y.S. Kim, K. Kim, S.S. Han, C.K. Lee
Acemannan purified from *Aloe vera* induces phenotypic and functional maturation of immature dendritic cells
International immunopharmacology, Volume 1, p.1275-1284, Juillet 2001
- [96] M.Y. Leung, C. Liu, L.F. Zhu, Y.Z. Hui, B. Yu, K.P. Fung
Chemical and biological characterization of a polysaccharide biological response modifier from *Aloe vera* L. var. *chinensis* (Haw.) Berger
Glycobiology, Volume 14, p.501-510, Juin 2004
- [97] M.Y. Leung, C. Liu, J.C. Koon, K.P. Fung
Polysaccharide biological response modifier
Immunology Letters, Volume 105, p.101-114, Juin 2006
- [98] H.M.Li, L.H. Su, R.Z. Chen
Simultaneous determination of trace amounts of iron(II), copper(I) and cobalt(II) in *Aloe* by second derivative peak area spectrophotometry
Avril 2004
- [99] R.L. Li, B.Y. Wu, X.D. Chen, Q. Jiang
The effects of *Aloe* extract on nitric oxide and endothelin levels in deep-partial thickness burn wound tissue in rat
Chinese Journal of Burns, Volume 22, p.362-365, Octobre 2006
- [100] L.H. Lian, E.J. Park, H.S. Piao, Y.Z. Zhao, D.H. Sohn
Aloe-emodin induced apoptosis in t-HSC/Cl₆ cells involves a mitochondria-mediated pathway
Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, Volume 96, p.495-502, Juin 2005
- [101] C.W Lin, F.J Tsai, C.H. Tsai, C.C. Lai, L. Wan, T.Y Ho, C.C Hsieh, P.D. Chao
Anti-SARS coronavirus 3C-like protease effects of *Isatis indigotica* root and plant-derived phenolic compounds
Antiviral Research, Volume 68, p.36-42, Octobre 2005
- [102] J.G. Lin, G.W. Chen, T.M. Li, S.T. Chouh, T.W. Tan, J.G. Chung
Aloe-emodin induces apoptosis in T₂₄ human bladder cancer cells through the P₅₃ dependent apoptotic pathway
The Journal of Urology, Volume 175, p.343-347, Janvier 2006
- [103] C. Liu, M.Y. Leung, J.C. Koon, L.F.Zhu, Y.Z. Hui, B. YU, K.P. Fung
Macrophage activation by polysaccharide biological response modifier isolated from *Aloe vera* L. var. *chinensis* (Haw.) Berger
International immunopharmacology, Volume 6, p.1634-1641, Mai 2006
- [104] W. Maddocks-Jennings, J.M. Wilkinson, D. Shillington
Novel approaches to radiotherapy-induced skin reactions: A literature review
Mai 2005
- [105] R. Maenthaisong, N. Chaikunapruk, S. Niruntraporn, C. Kongkaew
The efficacy of *Aloe vera* used for burn wound healing: a systematic review
Burns, Volume 33, p. 713-718, Septembre 2007
- [106] P. Manitto, G. Speranza, N. De Tommasi, E. Ortoleva, C.F. Morelli
Aloeresin H, a new polyketide constituent of Cape *Aloe*
Tetrahedron, Volume 59, p.401-408, Janvier 2003
- [107] P. Manitto

Aloes. The genus *Aloe* edited by T. Reynolds
Journal of Natural Product, Volume 68, p.153, 2005

- [108] T.E. Merchant, C. Bosley, J. Smith, P. Baratti, D. Pritchard, T. Davis, C. Li C, X. Xiong
A phase III trial comparing an anionic phospholipid-based cream and *Aloe vera*-based gel in the prevention of radiation dermatitis in pediatric patients
Radiation Oncology, Volume 2, p.45, Décembre 2007
- [109] S. Mijatovic, D. Maksimovic-Ivanic, J. Radovic, D. Miljkovic, L. Harhaji, O. Vuckovic, S. Stosic-Grujicic, M. Mostarica Stojkovic, V. Trajkovic
Anti-glioma action of aloe emodin: the role of ERK inhibition
Cellular and Molecular Life Sciences, Volume 62, p.589-598, Mars 2005
- [110] A. Moghbel, A. Hematti, A. Ghalambor, Z. Nazari Khorsgani, H. Agheli, S. Allipanah
Wound healing and toxicity evaluation of *Aloe vera* cream
Toxicology Letters, Volume 172, p.233, Octobre 2007
- [111] J.S. Montaner, J. Gill, J. Singer, J. Raboud, R. Arseneau, B.D. McLean, M.T. Schechter
Double-blind placebo-controlled pilot trial of acemannan in advanced human immunodeficiency virus disease
Journal of AIDS, Volume 12, p.153-157, 1996
- [112] E. Moore
Whole leaf *Aloe vera*: Its potential use in wound healing and disease control in oral conditions
Site wholeleaf.com, 2000
- [113] M.J. Muller, M.A. Hollyoak, Z. Moaveni, T.L Brown, D.N. Herndon, J.P. Heggers
Retardation of wound healing by silver sulfadiazine is reversed by *Aloe vera* and nystatin
Burns, Volume 29, p.834-836, Décembre 2003
- [114] S.O. Mueller, H. Stopper, W. Dekant
Biotransformation of the anthraquinones emodin and chrysophanol by cytochrome P₄₅₀ enzymes. Bioactivation to genotoxic metabolites
Drug metabolism and disposition, Volume 26, p.540-546, Juin 1998
- [115] S.O. Mueller, H. Stopper
Characterization of the genotoxicity of anthraquinones in mammalian cells
Biochimica et Biophysica Acta (BBA), Volume 1428, p.406-414, Août 1999
- [116] Y. Ni, D. Turner, K.M. Yates, I. Tizard
Isolation and characterization of structural components of *Aloe vera* L. leaf pulp
International immunopharmacology, Volume 4, p.1745-1755, Décembre 2004
- [117] A. Nićiforović, M. Adžić, S.D. Spasić, M.B. Radojčić
Antitumor effects of a natural anthracycline analog (Aloin) involve altered activity of antioxidant enzymes in HeLaS3 cells
Cancer Biology & Therapy, Volume 6, p.1200-1205, Août 2007
- [118] J. Nyström, A.C. Svensk, B. Lindholm-Sethson, P. Geladi, J. Larson, L. Franzén
Comparison of three instrumental methods for the objective evaluation of radiotherapy induced erythema in breast cancer patients and a study of the effect of skin lotions.
Acta Oncologica, Volume 46, p.893-899, 2007
- [119] C. O'Brien
Physical and chemical characteristics of *Aloe* gels
Faculty of science Johannesburg, Novembre 2005
- [120] N. Okamura, N. Hine, S. Harada, T. Fujioka, K. Mihashi, A. Yagi
Three chromone components from *Aloe vera* leaves

Phytochemistry, Volume 43, p.495-498, Septembre 1996

- [121] N. Okamura, N. Hine, Y. Tateyama, M. Nakazawa, T. Fujioka, K. Mirmhi, A. Yagi
Three chromones of *Aloe vera* leaves
Phytochemistry, Volume 45, p.1511-1513, Août 1997
- [122] L.O. Orafidiya, E.O. Agbani, A.O. Oyedele, O.O. Babalola, O. Onayemi, F.F. Aiyedun
The effect of *Aloe vera* gel on the anti-acne properties of the essential oil of *Ocimum gratissimum* Linné leaf – a preliminary clinical investigation
International Journal of Aromatherapy, Volume 14, p.15-21, 2004
- [123] A.A. Paes-Leme, E.S. Motta, J.C. De Mattos, F.J. Dantas, R.J. Bezerra, A. Caldeira-de-Araujo
Assessment of *Aloe vera* (L.) genotoxic potential on *Escherichia coli* and plasmid DNA
Journal of Ethnopharmacology, Volume 103, p. 197-201, Novembre 2005
- [124] A. Paez, G.M. Gebre, M.E. Gonzalez, T.J. Tschaplinski
Growth, soluble carbohydrates, and aloin concentration of *Aloe vera* plants exposed to three irradiance levels
Environmental and Experimental Botany, Volume 44, p.133-139, Octobre 2000
- [125] X. Pan, X. Cao, Y. Dong, H. Zhao
Preparative isolation and purification of cinnamoyl-C-glycoside chromone from *Aloe vera* by high-speed countercurrent chromatography
Chinese Journal of Chromatography, Volume 23, p.96-99, Janvier 2005
- [126] M.S. Parihar, M. Chaudhary, R. Shetty, T. Hemnani
Susceptibility of hippocampus and cerebral cortex to oxidative damage in streptozotocin treated mice: prevention by extracts of *Withania somnifera* and *Aloe vera*
Journal of clinical neuroscience, Volume 11, p.397-402, Mai 2004
- [127] P. Patel, S.A. Mengi
Efficacy studies of *Aloe vera* gel in atherosclerosis
Atherosclerosis Supplements, Volume 9, p.210, Mai 2008
- [128] E. Paulsen, L. Korsholm, F. Brandrup
A double-blind, placebo-controlled study of a commercial *Aloe vera* gel in the treatment of slight to moderate psoriasis vulgaris.
Journal of European Academy of Dermatology and Venereology, Vol. 19, p.326-331, Mai 2005
- [129] G. Penso
Les plantes médicinales dans l'art et l'histoire
1986
- [130] Y.Y. Pérez, E. Jiménez-Ferrer, A. Zamilpa, M. Hernández-Valencia, F.J. Alarcón-Aguilar, J. Tortoriello, R. Román-Ramos
Effect of a polyphenol-rich extract from *Aloe vera* gel on experimentally induced insulin resistance in mice
The American Journal of Chinese Medicine, Volume 35, p.1037-1046, 2007
- [131] M.M Perfect, N. Bourne, C. Ebel, S.L Rosenthal
Alternative medicine for the treatment of genital herpes
Herpes, Volume 12, p.38-41, Octobre 2005
- [132] Pharmacopée Française
X^{ème} édition
2005
- [133] L.Z. Piao, H.R. Park, Y.K. Park, S.K. Lee, J.H. Park, M.K Park
Mushroom tyrosinase inhibition activity of some chromones
Chemical and Pharmaceutical Bulletin, Volume 50, p.309-311, Mars 2002

- [134] P.D. Pigatto, G. Guzzi
Aloe linked to thyroid dysfunction
Archives of Medical Research, Volume 36, Septembre 2005
- [135] M. Poor, J. Hall , A. Poor
Reduction in the incidence of alveolar osteitis in patients treated with the SaliCept patch, containing acemannan hydrogel
American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Journal of Oral Maxillofacial Surgery, Volume 60, p.374-379, Avril 2002
- [136] R. Prabjone, D. Thong-Ngam, N. Wisedopas, T. Chatsuwana, S. Patumraj
Anti-inflammatory effects of *Aloe vera* on leukocyte-endothelium interaction in the gastric microcirculation of *Helicobacter pylori*-infected rats
Clinical Hemorheology and Microcirculation, Volume 35, p.359-366, 2006
- [137] N. Pugh, S.A. Ross, M.A. El Sohly, D.S. Pasco
Characterization of aloeride, a new high-molecular-weight polysaccharide from *Aloe vera* with potent immunostimulatory activity
Journal of Agricultural and Food Chemistry, Volume 49, p.1030 -1034, Février 2001
- [138] P. Puvabanditsin, R. Vongtongsri
Efficacy of *Aloe vera* cream in prevention and treatment of sunburn and suntan
Journal of the Medical Association of Thailand, Volume 88, p.173-176, Septembre 2005
- [139] C. Rabe, A.M. Musch, P. Schirmacher, W. Kruis, R. Hoffmann
Acute hepatitis induced by an *Aloe vera* preparation: A case report
World Journal of Gastroenterology, Volume 11, p.303-304, Janvier 2005
- [140] S. Rajasekaran, K. Sivagnanam, S. Subramanian
Antioxidant effect of *Aloe vera* gel extract in streptozotocin-induced diabetes in rats
Pharmacology reports, Volume 57, p.90-96, Janvier 2005
- [141] S. Rajasekaran , K. Sivagnanam , S. Subramanian
Modulatory effects of *Aloe vera* leaf gel extract on oxidative stress in rats treated with streptozotocin
The Journal of Pharmacy and Pharmacology, Volume 57, p. 241-246, Février 2005
- [142] S. Rajasekaran , K. Sivagnanam , S. Subramanian
Mineral contents of *Aloe vera* leaf gel and their role on streptozotocine induced diabetic rats
Biological Trace Element Research, Volume 108, p.185-195, Hiver 2005
- [143] S. Rajasekaran , K. Ravi , K. Sivagnanam , S. Subramanian
Beneficial effects of *Aloe vera* leaf gel extract on lipid profile status in rats with streptozotocin diabetes.
Clinical and Experimental Pharmacology, Volume 33, p.232-237, Mars 2006
- [144] N. Reider, A. Issa, T. Hawranek, C. Schuster, W. Aberer, H. Kofler, P. Fritsch, B. M. Hausen
Absence of contact sensitization to *Aloe vera* (L.) Burm. f.
Contact Dermatitis, Volume 53, p.332-334, Décembre 2005
- [145] J. Reuter, A. Jocher, J. Stump, B. Grossjohann, G. Franke, C.M. Schempp
Investigation of the anti-inflammatory potential of *Aloe vera* gel (97.5%) in the ultraviolet erythema test
Skin Pharmacology and Physiology, Volume 21, p.106-110, 2008
- [146] J. Reveal – University of Maryland
Concordance of family name
2000
- [147] T. Reynolds, A.C. Dweck
Aloe vera leaf gel: a review update

- [148] J. Richardson, J.E. Smith, M. McIntyre, R. Thomas, K. Pilkington
Aloe vera for preventing radiation-induced skin reactions: a systematic literature review
 Clinical Oncology, Volume 17, p.478-484, Septembre 2005
- [149] J.Y. Ro, B.C. Lee, J.Y. Kim, Y.J. Chung, M.H. Chung, S.K. Lee, T.H. Jo, K.H. Kim, Y.I. Park
 Inhibitory mechanism of aloe single component (alprogen) on mediator release in Guinea pig lung mast cells activated with specific antigen-antibody reactions
 The journal of Pharmacology and Experimental therapeutics, Vol. 292, p.114-121, Janvier 2000
- [150] M. Rombi
 100 plantes médicinales
 Ed. Romart, p.15, 1991
- [151] O. Rosca-Casian, M. Parvu, L. Vlase, M. Tamas
 Antifungal activity of *Aloe vera* leaves.
 Fitoterapia, Volume 78, p.219-222, Avril 2007
- [152] G. Roulier
 L'aloès
 Site de naturemania.com
- [153] D. Saccu, P. Bogoni, G. Procida
 Aloe exudate: characterization by reversed phase HPLC and headspace GC-MS
 Journal of Agricultural Food Chemistry, Volume 49, p.4526 -4530, 2001
- [154] Y. Saks, R. Barkai-Golan
Aloe vera gel activity against plant pathogenic fungi
 Postharvest Biology and Technology, Volume 6, p.159-165, Juin 1995
- [155] R. Saleem, S. Faizi, F. Deebea, B.S. Siddiqui, M.H. Qazi
 Anthrones from *Aloe barbadensis*
 Phytochemistry, Volume 45, p.1279-1282, Juillet 1997
- [156] R. Saleem, S. Faizi, B.S. Siddiqui, M. Ahmed, S.A. Hussain, A. Qazi, A. Dar, S.I. Ahmad, M.H. Qazi, S. Akhtar, S.N. Hasnain
 Hypotensive effect of chemical constituents from *Aloe barbadensis*
 Planta medica, Volume 67, p.757-760, 2001
- [157] M. Schweizer
 Aloès la plante qui guérit tout
 Mars 2001
- [158] Présentation de l'Aloès
 Science et Magie N°50
- [159] S.J. Semple, S.M. Pyke, G.D. Reynolds, R.L. Flower
 In vitro antiviral activity of the anthraquinone chrysophanic acid against poliovirus
 Antiviral Research, Volume 49, p.169-178, Mars 2001
- [160] M. Serrano, J.M. Valverde, F. Guillén, S. Castillo, D. Martínez-Romero, D. Valero
 Use of *Aloe vera* gel coating preserves the functional properties of table grapes
 Journal of Agricultural and Food Chemistry, Volume 54, p.3882 -3886, Mai 2006
- [161] L. Shen, H.F. Ji, H.Y. Zhang
 Theoretical study on photophysical and photosensitive properties of aloe emodin
 Journal of Molecular structure, Volume 758, p.221-224, Janvier 2006
- [162] S. Simal, A. Femenía, P. Llull and C. Rosselló
 Dehydration of *Aloe vera*: simulation of drying curves and evaluation of functional properties

Journal of Food Engineering, Volume 43, p.109-114, Février 2000

- [163] G. Speranza, G. Fontana, S. Zanzola, A. Di Meo
Studies on *Aloe*: Two New 5-Methylchromones from Cape Aloe
Journal of Natural Products, Volume 60, p.692 -694, 1997
- [164] G. Speranza, C.F. Morelli, A. Tubaro, G. Altinier, L. Duri, P. Manitto
Aloeresin I, an anti-inflammatory 5-méthylchromone from Cape *Aloe*
Planta medica, Volume 71, p.79-81, Janvier 2005
- [165] P.F. Stevens
Angiosperm Phylogeny Website, Version 6, Mai 2005
- [166] F.M. Strickland
Immune regulation by polysaccharides: implications for skin cancer
Journal of Photochemistry and Photobiology, Volume 63, p.132-140, Octobre 2001
- [167] R.W. Stuart, D.L. Lefkowitz, J.A. Lincoln, K. Howard, M.P. Gelderman, S.S. Lefkowitz
Upregulation of phagocytosis and candidicidal activity of macrophages exposed to the immunostimulant, acemannan
International Journal of Immunopharmacology, Volume 19, p.75-82, Février 1997
- [168] C.K. Su, V. Mehta, L. Ravikumar, R. Shah , H. Pinto, J. Halpern, A. Koong , D. Goffinet, Q.T. Le
Phase II double-blind randomized study comparing oral *Aloe vera* versus placebo to prevent radiation-related mucositis in patients with head-and-neck neoplasms
International journal of radiation oncology, Volume 60, p.171-177, Septembre 2004
- [169] W. Suvitayavat, C. Sumrongkit, S.S. Thirawarapan, N. Bunyapraphatsara
Effects of *Aloe* preparation on the histamine-induced gastric secretion in rats
Journal of ethnopharmacology, Volume 90, p.239-247, Février 2004
- [170] R.J Sydiskis, D.G. Owen, J.L. Lohr, K.H. Rosler, R.N. Blomster
Inactivation of enveloped viruses by anthraquinones extracted from plants
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Volume 35, p.2463-2466, Décembre 1991
- [171] T.A. Syed, S.A. Ahmad, A.H. Holt, S.A. Ahmad, S.H. Ahmad, M. Afzal
Management of psoriasis with *Aloe vera* extract in a hydrophilic cream: a placebo-controlled, double-blind study
Tropical Medecine and International Health, Volume 1, p.505-509, Août 1996
- [172] T.A. Syed, M. Afzal, A. Ahmad, A.H. Holt, S.H. Amhad
Aloe vera extract 0.5% in hydrophilic cream versus *Aloe vera* gel for the management of genital herpes in males. A placebo-controlled, double-blind, comparative study
Journal of Dermatology Treatment, Volume 8, p.99-102, 1997
- [173] J. Tai-Nin Chow, D.A. Williamson, K.M. Yates, W.J. Goux
Chemical characterization of the immunomodulating polysaccharide of *Aloe vera* L.
Carbohydrate research, Volume 340, p.1131-1142, Mai 2005
- [174] J. Talmadge, J. Chavez, L. Jacobs, C. Munger, T. Chinnah, J.T. Chow, D.Williamson, K. Yates
Fractionation of *Aloe vera* L. inner gel, purification and molecular profiling of activity
International Immunopharmacology, Volume 4, p.1757-1773, Décembre 2004
- [175] M. Tanaka, E. Misawa, Y. Ito, N. Habara, K. Nomaguchi, M. Yamada, T. Toida, H. Hayasawa, M. Takase, M. Inagaki, R. Higuchi
Identification of five phytosterols from *Aloe vera* gel as anti-diabetic compounds
Biological & Pharmaceutical Bulletin, Volume 29, p.1418-1422, Juillet 2006
- [176] B. Tian, Y. Hua

Concentration-dependence of pro-oxidant and antioxidant effects of aloin and aloe-emodin on DNA
Food Chemistry, Volume 91, p.413-418, Juillet 2005

- [177] University of Wisconsin – Madison
Plants Systematic Collections
2006
- [178] J. Valnet
Phytothérapie-Traitement des maladies par les plantes
6^{ème} édition, Maloïne, p. 198-199, 1992
- [179] F.R. Van Heerden, B.E. Van Wyk, A.M. Viljoen
Aloeresins E and F, two chromone derivatives from *Aloe peglerae*
Phytochemistry, Volume 43, p.867-869, Novembre 1996
- [180] E. Van Jaarsveld
Aloe succotrina
site plantzafrica.com, Juin 2001
- [181] E. Van Jaarsveld
Aloe africana Miller
site plantzafrica.com, Septembre 2004
- [182] D.A. Vardy, A.D. Cohen, T. Tchetov
A double-blind, placebo-controlled trial of an *Aloe vera* (*A. barbadensis*) emulsion in the treatment of seborrheic dermatitis
Journal of Dermatology Treatment, Volume 10, p. 7-11, 1999
- [183] P. Vath, W.G. Wamer, D.E. Falvey
Photochemistry and phototoxicity of aloe-emodin
Photochemistry and Photobiology, Volume 75, p.346–352, Avril 2002
- [184] B. Vazquez, G. Avila, D. Segura, B. Escalante
Anti-inflammatory activity of extracts from *Aloe vera* gel
Journal of Ethnopharmacology, Volume 55, p.69-75, Décembre 1996
- [185] site verateam.com
- [186] A.M. Viljoen, B.E. Van Wyk
The chemotaxonomic significance of the phenyl pyrone aloenin in the genus *Aloe*
Biochemical Systematics and Ecology, Volume 28, p.1009-1017, Décembre 2000
- [187] A.M. Viljoen, B.E. Van Wyk, L.E. Newton
The occurrence and taxonomic distribution of the anthrones aloin, aloinoside and microdantin in *Aloe*
Biochemical Systematics and Ecology, Volume 29, p.53-67, Janvier 2001
- [188] J.A. Vinson, H. Al Kharrat, L. Andreoli
Effect of *Aloe vera* preparations on the human bioavailability of vitamins C and E
Phytomedicine, Volume 12, p.760-765, Novembre 2005
- [189] B. Vogler, E. Ernst
A review article
British Journal of General Practice, Octobre 1999
- [190] R.K. Waihenya, M.M. Mtambo, G. Nkwengulila
Evaluation of the efficacy of the crude extract of *Aloe secundiflora* in chickens experimentally infected with Newcastle disease virus
Journal of Ethnopharmacology, Volume 79, p.299-303, Mars 2002
- [191] R.K. Waihenya, M.M. A. Mtambo, G. Nkwengulila, U.M. Minga

- Efficacy of crude extract of *Aloe secundiflora* against *Salmonella gallinarum* in experimentally infected free-range chickens in Tanzania
Journal of Ethnopharmacology, Volume 79, p.317-323, Mars 2002
- [192] W.G. Wamer, P. Vath, D.E. Falvey
In vitro studies on the photobiological properties of aloe-emodin and aloin A
Free Radical Biology and Medicine, Volume 34, p.233-242, Janvier 2003
- [193] Z.W. Wang, J.M. Zhou, Z.S. Huang, A.P. Yang, Z.C. Liu, Y.F. Xia, Y.X. Zeng, X.F. Zhu
Aloe polysaccharides mediated radioprotective effect through the inhibition of apoptosis
Journal of Radiation Research, Volume 45, p. 447-454, Septembre 2004
- [194] Z.W. Wang, Z.S. Huang, A.P. Yang, C.Y. Li, H. Huang, X. Lin, Z.C. Liu, X.F. Zhu
Radioprotective effect of aloe polysaccharides on three non-tumor cell lines
Chinese Electronic Periodics, Volume 24, p.438-442, Avril 2005
- [195] L. Watson, M.J. Dallwitz
The families of flowering plants: description, identification and information retrieval
2005
- [196] M. Wichtl, R. Anton
Plantes thérapeutiques : Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique
2^{ème} édition, Janvier 2004
- [197] M. Willems, H.R. Van Buuren, R. De Krijger
Anthranoid self-medication causing rapid development of melanosis coli
The Netherlands journal of medicine, Volume 61, p.22-24, Janvier 2003
- [198] M.S. Williams, M. Burk, C.L. Loprinzi, M. Hil, P.J. Schomberg, K. Nearhood, J.R. O'Fallon, J.A. Laurie, T.G. Shanahan, R.L. Moore
Phase III double-blind evaluation of an *Aloe vera* gel as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity
International Journal of Radiation Oncology, Volume 36, p.345-349, Septembre 1996
- [199] World Health Organization
WHO monographs on selected medicinal plants
Volume 1, p43-49, 1999
- [200] J.H. Wu, C. Xu, C.Y. Shan, R.X. Tan
Antioxidant properties and PC₁₂ cell protective effects of APS₁, a polysaccharide from *Aloe vera*
Life Science, Volume 78, p.622-630, Janvier 2006
- [201] R.L.Wynn
Aloe vera gel: Update for dentistry
General Dentistry, Volume 53, p.6-9, Janvier 2005
- [202] B. Xiao, J. Guo, D. Liu, S. Zhang
Aloe-emodin induces in vitro G₂/M arrest and alkaline phosphatase activation in human oral cancer KB cells.
Oral Oncology, Volume 43, p.905-910, Octobre 2007
- [203] A. Yagi, S. Takeo
Anti-inflammatory constituents, aloesin and aloemannan in *Aloe* species and effects of Tanshinon VI in *Salvia miltiorrhiza* on Heart
Journal of the Pharmaceutical Society of Japan, Volume 123, p.517-532, Juillet 2003
- [204] A. Yagi
The chemistry of low-molecular weight chromones and glycoproteins from *Aloe vera*
- [205] G.Y. Yeh, D.M. Eisenberg, T.J. Kaptchuk, R.S. Phillips
Systematic review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes
Diabetes care, Volume 26, p.1277-1294, Avril 2003

- [206] G.C. Yen, P.D. Duh, D.Y. Chuang
Antioxidant activity of anthraquinones and anthrone
Food chemistry, Volume 70, p.437-441, Septembre 2000
- [207] S. Yongchaiyudha, V. Rungpitarangsi, N. Bunyapraphatsara
Antidiabetic activity of *Aloe vera* L. juice. Clinical trial in new cases of diabetes mellitus
Phytomedicine, Volume 3, p. 241-243, 1996
- [208] C.S. Yu, F.S. Yu, J.K. Chan, T.M. Li, S.S. Lin, S.C. Chen, T.C. Hsia, Y.H. Chang, J.G. Chung
Aloe-emodin affects the levels of cytokines and functions of leukocytes from Sprague-Dawley rats.
In vivo, Volume 20, p.505-509, Juillet 2006
- [209] S. Yusuf, A. Agunu, M. Diana
The effect of *Aloe vera* A. Berger (Liliaceae) on gastric acid secretion and acute gastric mucosal injury in rats
Journal of ethnopharmacology, Volume 93, p.33-37, Juillet 2004
- [210] L. Zhang, I. Tizard
Activation of a mouse macrophage cell line by acemannan: The major carbohydrate fraction from *Aloe vera* gel
Immunopharmacology, Volume 35, p.119-128, Novembre 1996
- [211] X.F. Zhang, H.M. Wang, Y.L. Song, L.H. Nie, L.F. Wang, B. Liu, P.P. Shen, Y. Liu
Isolation, structure elucidation, antioxidative and immunomodulatory properties of two novel dihydrocoumarins from *Aloe vera*
Bioorganic & medicinal chemistry letters, Volume 16, p.949-953, Février 2006

Nom-Prénom : MORIN Emmanuel

Titre de la thèse : *Aloe vera* (L.) Burm.f. : Aspects pharmacologiques et cliniques

Résumé de la Thèse :

A ce jour, les aloès et en particulier l'*Aloe vera* sont des plantes très connues de tous. Cette *Aloe* possède deux substances : le latex aux propriétés laxatives et le gel aux propriétés « multiples ». C'est précisément cette partie pharmacologique et clinique que l'on choisit d'étudier ici en s'appuyant sur les documents bibliographiques parues dans la littérature internationale.

Dans un premier temps, l'étude botanique et la composition chimique de l'*Aloe vera* sont abordées.

On s'intéresse ensuite à l'étude des différentes propriétés attribuées au gel et à la drogue. Les expériences menées *in vitro* ou *in vivo* sur l'animal, les mécanismes d'action et le rôle des constituants de la plante sont développés.

Les différents essais cliniques conduits sur l'homme et quelques cas isolés sont présentés. Dans un dernier temps, l'aspect toxicologique de la drogue et du gel d'*Aloe vera* est abordé.

MOTS CLES : ALOE VERA, PHARMACOLOGIE, ESSAIS CLINIQUES,
IMMUNOSTIMULATION, POLYSACCHARIDES, ANTHRAQUINONES

Adresse de l'auteur :

Emmanuel MORIN
81 Avenue Shakespeare
66100 PERPIGNAN

emmanuelmorin66@yahoo.fr