UNIVERSITÉ DE NANTES
FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE 2011 **N°**

THÈSE
pour le

DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

GUIET ANTONY

Présentée et soutenue publiquement le 20 Avril 2011

L'APPORT DE *MARRUBIUM VULGARE L.* DANS LA PRÉVENTION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Président : Mme Nicole GRIMAUD, Maître de conférences de Pharmacologie, Nantes.

Membres du jury : Mr Olivier GROVEL, Maître de conférences de Pharmacognosie, Nantes.
Mme Marie-Cécile THORETTE, Pharmacien, Nantes.

Sommaire

Liste des abréviations. **7**

Introduction. 8

Partie 1. Généralités sur la prévention du risque cardiovasculaire. 10

A. Introduction. 10

B. Physiopathologie de l'athérosclérose. 10

1. Structure de l'artère normale. 10

2. Description de l'athérosclérose. 11

2.1. Rappels. 11

2.2. Stade initial. 12

2.3. Athérosclérose constituée. 13

2.4. Evolution et complications. 14

2.4.1. Evolution de la plaque athéromateuse. 14
2.4.2. Complications. 15

C. Facteurs de risque cardiovasculaire. 15

1. Définition. 15

2. Facteurs de risque non modifiables. 16

2.1. L'âge et le sexe. 16

2.2. Les antécédents familiaux de maladie coronarienne précoce. 16

3. Facteurs de risque modifiables. 16

3.1. Le surpoids et l'obésité. 16

3.2. Le tabagisme. 17

3.3. Les dyslipidémies. 17

3.4. L'hypertension artérielle. 18

3.5. Le diabète. 19

D. Principes de la prise en charge. 20

1. Règles hygiéno-diététiques. 20

2. Stratégies thérapeutiques médicamenteuses. 21

2.1. La prise en charge médicamenteuse des dyslipidémies. 21

2.2. La prise en charge médicamenteuse de l'hypertension artérielle. 22

2.3. La prise en charge médicamenteuse du diabète de type 2. 24

Partie 2. Apport général de la phytothérapie. 27

A. L'Ail (*Allium sativum L.*). 27

1. Description botanique. 27

2. Propriétés. 28

3. Composition moléculaire. 28

4. Utilisations. 28

5. Précautions d'emploi. 29

5.1. Effets indésirables. 29

5.2. Interactions médicamenteuses. 29

5.3. Contre-indications. 29

6. Intérêt. 29

B. L'Aubépine (*Crataegus laevigata L., Crataegus monogyna L.*). 30

1. Description botanique. 30

2. Propriétés. 30

3. Composition moléculaire. 31

4. Utilisations. 31

5. Précautions d'emploi. 31

5.1. Effets indésirables. 31

5.2. Interactions médicamenteuses. 32

5.3. Contre-indications. 32

6. Intérêt. 32

C. L'Olivier *(Olea europaea L.)*. 33

1. Description botanique. 33

2. Propriétés. 33

3. Composition moléculaire. 34

4. Utilisations. 34

5. Précautions d'emploi. 34

5.1. Effets indésirables. 34

5.2. Interactions médicamenteuses. 34

5.3. Contre-indications. 34

6. Intérêt. 34

D. Le Karkadé *(Hibiscus sabdariffa L.)*. 35

1. Description botanique. 35

2. Propriétés. 36

3. Composition moléculaire. 36

4. Utilisations. 36

5. Précautions d'emploi. 37

6. Intérêt. 37

Partie 3. *Marrubium vulgare L.* 39

A. Origine et habitat. 39

1. Origine. 39

2. Habitat. 39

B. Description botanique. 39

C. Culture. 40

D. Aspects historiques. 41

E. Usages traditionnels. 42

F. Composition moléculaire. 43

G. Propriétés de *Marrubium vulgare L.* 45

1. Propriétés anti-athérogènes et antioxydantes. 45

1.1. Propriétés anti-athérogènes. 45

1.2. Propriétés antioxydantes. 47

1.2.1. Introduction. 47
1.2.2. Inhibition de l'oxydation des LDL. 47
1.2.3. Mécanismes. 51

1.3. Hypothèses et conclusions. 54

2. Propriétés antihypertensives. 55

2.1. Introduction. 55

2.2. Résultats des expériences. 55

2.2.1. Effets sur la pression artérielle systolique. 55
2.2.2. Effets ex vivo de l'extrait aqueux de Marrubium vulgare L. sur la réponse contractile de l'artère aorte. 56
2.2.3. Effets in vitro de l'extrait aqueux de Marrubium vulgare L. sur la contraction de l'aorte en réponse à des agents vasoconstricteurs. 58

2.3. Interprétation. 61

2.4. Molécules impliquées. 62

2.5. Propriétés du Marrubenol, bloqueur des canaux calciques de type L. 63

2.5.1. Introduction. 63
2.5.2. Résultats des expériences. 64
2.5.3. Interprétation des résultats. 64

2.6. Comparaison de l'activité antihypertensive avec celle de l'Amlodipine. 65

2.6.1. Introduction. 65
2.6.2. Amlodipine, antagoniste calcique de la famille des dihydropyridines. 65
2.6.3 Résultats et interprétation. 65

2.7. Bilan et perspectives. 67

3. Propriétés hypoglycémiantes. 68

Partie 4. Modalités d'utilisation. 69

A. Introduction. 69

B. Utilisations actuelles. 69

1. Formes pharmaceutiques et posologies. 69

1.1. Gélules. 69

1.2. Infusions. 70

1.3. Teinture mère. 70

1.4. Extrait fluide. 70

2. Précautions d'emploi. 71

3. Conseil officinal. 71

C. Perspectives. 71

Conclusion. 72

Bibliographie. 73

Liste des tableaux présentés. 80

Liste des figures présentées. 81

Liste des abréviations.

AAPH : 2,2'-azobis(2-amidinopropane)dihydrochloride.
ABCA1 : Transporteur ATP-binding cassette.
AEM : Extrait aqueux de *Marrubium vulgare L.*
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.
AMPc : Adénosine monophosphate cyclique.
ARA II : Antagoniste du Récepteur de l'Angiotensine II.
AVK : Antivitamine K.
$CuSO_4$: Sulfate de cuivre.
CYP2E1 : Cytochrome 2E1.
DPPH : 1,1-diphényl-2-picryl-hydrazyl.
EDHF : Facteur Hyperpolarisant Dérivé de l'Endothélium.
ENNS : Etude Nationale Nutrition Santé.
FDA : Food and Drug Administration.
HAS : Haute Autorité de Santé.
HbA1c : Hémoglobine glyquée.
HDL : Lipoprotéine de Haute Densité.
HTA : Hypertension Artérielle.
IAG : Inhibiteur de l'alpha glucosidase.
IDL : Lipoprotéine de Densité Intermédiaire.
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion.
IL-1 : Interleukine-1.
IMC : Indice de Masse Corporelle.
INPES : Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé.
InVS : Institut national de Veille Sanitaire.
KCl : Chlorure de potassium.
LDL : Lipoprotéine de Faible Densité.
LPL : Lipoprotéine Lipase.
mOx-LDL : LDL modifiées par la myéloperoxydase.
NaCl : Chlorure de sodium.
Nad : Noradrénaline.
NO : Monoxyde d'azote.
OMS : Organisation Mondiale de la Santé.
PGI_2 : Prostacycline.
PNNS : Programme National Nutrition Santé.
SHR : Rats hypertendus.
THP-1 : Lignée monocytaire humaine THP-1.
TNF-α : Tumor necrosis factor alpha.
VLDL : Lipoprotéine de très faible densité.
WKY : Rats normotendus.

Introduction.

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde. Selon l'OMS (50), ces maladies sont responsables de 30% des décès soit environ 17,1 millions de personnes pour l'année 2004. Parmi ces décès, l'OMS estime que 7,2 millions sont dus à une cardiopathie coronarienne et 5,7 millions à un accident vasculaire cérébral.

En France, selon la Fédération Française de Cardiologie (21), les maladies cardiovasculaires sont la deuxième cause de mortalité avec 145 272 décès, juste derrière le cancer avec 156 135 décès (année 2007). Un grand nombre de ces maladies pourrait être évité en associant un dépistage, un traitement adapté de certains facteurs de risque (hyperlipidémie, hypertension artérielle, diabète), la lutte contre le tabagisme et la sédentarité ainsi que la prise en charge de l'obésité.

Les maladies cardiovasculaires regroupent un ensemble de troubles qui affectent le cœur et les vaisseaux sanguins : les cardiopathies coronariennes, les maladies cérébro-vasculaires, les artériopathies périphériques, les cardiopathies rhumatismales, les malformations cardiaques congénitales, les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires.

Par ailleurs, ces maladies peuvent également être invalidantes et douloureuses pour le patient ou pour son entourage.

Dans ce contexte, le Pharmacien d'officine possède une place privilégiée pour mettre en place des actions de dépistage et de prévention. Un des principaux outils du Pharmacien d'officine dans le cadre de la prévention du risque cardiovasculaire est la phytothérapie. En effet, selon l'OMS, la promotion de la santé passe par le nécessaire développement de stratégies thérapeutiques alternatives. La phytothérapie offre une triple réponse : économique, médicale et socioculturelle. Une réponse économique car les systèmes de santé ne peuvent plus supporter les coûts liés à l'augmentation du nombre de médicaments et des prescriptions relatives aux maladies cardiovasculaires. Ceci d'autant plus que ces médicaments classiques apportent un cortège d'effets indésirables qui nécessitent alors l'addition de nouvelles lignes thérapeutiques. De plus, malgré la nette augmentation des traitements disponibles dans ce domaine, aucun recul des maladies cardiovasculaires n'a pu être observé lors des dernières années. Ainsi, les traitements classiques ne devraient être utilisés que pour les cas graves alors que la phytothérapie pourrait être proposée en première intention, seule ou éventuellement en association avec les traitements usuels, dans les autres cas. Une réponse médicale, car la phytothérapie est l'une des rares thérapeutiques qui permet une approche symptomatique et étiologique. Enfin, une réponse socioculturelle car les patients demandent de plus en plus une approche médicale individualisée et surtout moins iatrogène.

L'objectif de mon travail est de montrer que l'utilisation d'une plante médicinale en prévention du risque cardiovasculaire pourrait être bénéfique. Il s'agit de *Marrubium vulgare L.*, plante dont les usages sont très anciens, et qui a été le sujet de nombreuses études ces

dernières années. Ces études ont principalement porté sur les propriétés antihypertensives et anti-athérogènes de cette plante.

Après quelques généralités sur la prévention du risque cardiovasculaire et un rappel sur l'apport de la phytothérapie en général, nous étudierons en détail les différentes caractéristiques de *Marrubium vulgare L.* : sa composition en molécules actives, ses usages traditionnels ainsi que ses propriétés, qui font toujours l'objet de nombreuses d'études. Enfin, dans une dernière partie, nous évoquerons les modalités d'utilisation de cette plante : les indications actuelles, les conseils et précautions d'emploi, les formes pharmaceutiques, les posologies...

Partie 1. Généralités sur la prévention du risque cardiovasculaire.

A. Introduction.

Le risque cardiovasculaire exprime la probabilité théorique de survenue d'une maladie cardiovasculaire. Les maladies cardiovasculaires regroupent un ensemble de troubles touchant le coeur et les vaisseaux sanguins : infarctus, accidents vasculaires cérébraux, hypertension artérielle, thrombose veineuse profonde... Les infarctus et les accidents vasculaires cérébraux sont le plus souvent liés à un phénomène d'athérosclérose, mais les accidents vasculaires cérébraux peuvent aussi se traduire par le saignement d'un vaisseau sanguin cérébral ou la formation d'un caillot. Les thromboses veineuses profondes correspondent à la formation d'un caillot au niveau des veines des jambes, avec un risque d'embolie pulmonaire.

En 1740, le médecin allemand Johann Friedrich Krell observe pour la première fois des concrétions calciques au niveau de la paroi artérielle. Ce médecin parlait alors de « plaques osseuses ». Mais ce n'est qu'en 1904, soit près de deux cent ans plus tard, que le docteur Felix Marchand propose le terme d'athérosclérose pour définir ce durcissement de la paroi artérielle.

L'athérosclérose est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé comme une lésion anatomique de l'intima des artères de gros et moyens calibres, qui se caractérise par une accumulation locale de lipides, de glucides complexes, de sang, de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calcaires. Le tout s'accompagne également de modifications de la média.

B. Physiopathologie de l'athérosclérose.

1. Structure de l'artère normale.

L'athérosclérose se développe donc au niveau de la paroi des artères. Celle-ci est constituée de 3 tuniques, avec de l'intérieur vers l'extérieur du vaisseau : l'intima, la média et l'adventice (figure 1).

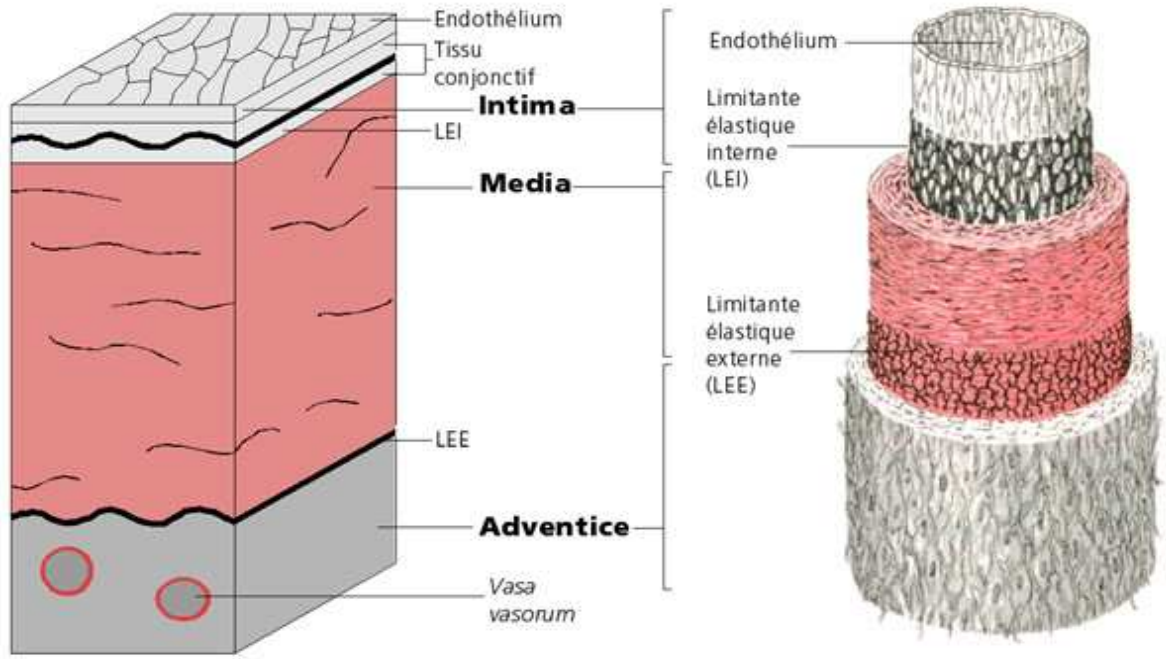


Figure 1 : Structure de la paroi artérielle d'après (73).

L'intima est la tunique la plus interne et la plus fine. C'est à ce niveau que se développe le phénomène d'athérosclérose. Cette tunique, en contact avec le sang, se compose d'une couche unique de cellules endothéliales formant une couverture étanche, d'une couche de tissu conjonctif et d'une fibre élastique, la limitante élastique interne.

La média est la tunique moyenne et la plus épaisse. Elle est constituée essentiellement de cellules musculaires lisses qui sont agencées de façon concentrique formant ainsi ce que l'on appelle des unités lamellaires. Chaque unité lamellaire, dont le nombre est variable suivant le type d'artère, se compose de protéines fibreuses et élastiques. La média renferme également dans les vaisseaux de gros calibres une fibre élastique, la limitante élastique externe.

L'adventice est la tunique la plus externe. Elle est constituée d'un tissu conjonctif peu organisé, riche en collagène et en fibres élastiques, ainsi que d'une enveloppe dont le rôle est d'assurer l'ancrage des artères aux structures environnantes. Elle est irriguée par des *vasa vasorum* qui ont un rôle nourricier. Enfin, l'adventice possède un réseau de nerfs vasomoteurs non myélinisés qui rejoint les fibres musculaires lisses de la média.

2. Description de l'athérosclérose.

2.1. Rappels.

Il existe dans la circulation sanguine des transporteurs du cholestérol appelés lipoprotéines. Parmi celles-ci, on retrouve les lipoprotéines de faible densité (LDL) et les lipoprotéines de haute densité (HDL). Ces éléments possèdent des rôles spécifiques dans le

métabolisme des lipides.

Les lipides alimentaires sont absorbés au niveau de l'intestin puis sécrétés sous forme de chylomicrons par les cellules intestinales. Les chylomicrons renferment principalement des triglycérides (88%) mais aussi des phospholipides (7%), du cholestérol estérifié (3%), du cholestérol libre (1%) et des apolipoprotéines (1%). Les triglycérides situés à l'intérieur des chylomicrons sont alors hydrolysés par la lipoprotéine lipase (LPL) ce qui conduit à la formation de remnants (résidus de chylomicrons), captés au niveau du foie par des récepteurs spécifiques. Il s'agit de la voie des lipides exogènes.

Le foie va alors synthétiser des VLDL (lipoprotéines de très faible densité) riches en triglycérides. Dans la circulation sanguine, les triglycérides des VLDL vont être hydrolysés par la LPL pour donner naissance aux IDL (lipoprotéines de densité intermédiaires). Celles-ci sont recaptées par le foie ou hydrolysées par la lipase hépatique, donnant alors naissance aux LDL. Les LDL peuvent être captées au niveau du foie par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques (LDL-récepteur). Les LDL peuvent également délivrer le cholestérol aux tissus extra-hépatiques par un système de reconnaissance entre l'apolipoprotéine B et un récepteur : le récepteur des LDL (système clé-serrure), qui permet l'entrée des LDL et de leur contenu en cholestérol dans les cellules. On parle de la voie des lipides endogènes.

Les HDL, responsables du transport inverse du cholestérol, ont la capacité d'amorcer l'efflux du cholestérol. Concrètement, le cholestérol des cellules périphériques (comme celles des parois artérielles) est capté par les HDL et véhiculé vers le foie afin d'être retiré de la circulation sanguine.

2.2. Stade initial.

La première étape du processus d'athérosclérose correspond à la pénétration passive et à l'accumulation de lipoprotéines de basse densité (LDL) dans l'intima. Ce phénomène est en relation directe avec la quantité de LDL-cholestérol plasmatiques circulants. Il est ensuite suivi d'un processus d'oxydation de ces LDL (mécanismes enzymatiques et non enzymatiques).

La deuxième étape implique la présence de ces LDL oxydées qui entraînent un dysfonctionnement de l'endothélium. Cela va avoir pour conséquence de favoriser l'adhésion des monocytes circulant au niveau de la surface de l'endothélium. Ces monocytes vont ensuite pénétrer dans l'espace sous-endothélial et se transformer en macrophages. Un certain nombre de ces macrophages vont se charger en LDL oxydées et ainsi donner naissance à des cellules spumeuses (figure 2).

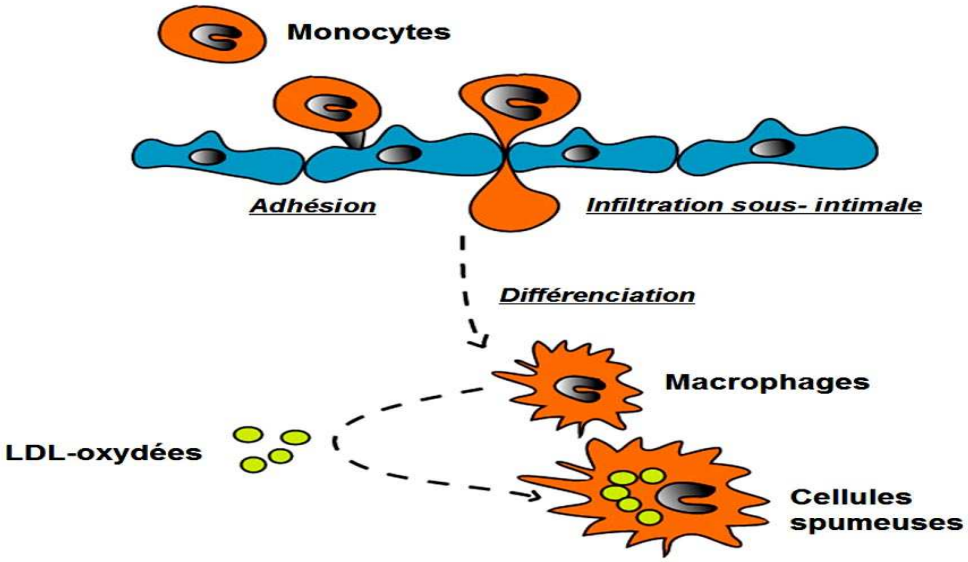


Figure 2 : Mise en jeu des monocytes dans le processus d'athérosclérose d'après (66).

Les macrophages provoquent également une réaction inflammatoire chronique locale, à bas bruit, qui sera un élément majeur dans la croissance de la plaque fibreuse. En effet, ils produisent de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (TNF-alpha, IL-1...) qui seront capables de contribuer à la croissance de la plaque fibreuse (ces cytokines favorisant l'adhésion et la pénétration de nouveaux monocytes dans l'espace sous-endothélial) et à sa fragilisation.

Des cellules musculaires lisses provenant de la média migrent au travers de la limitante élastique interne et prolifèrent grâce à la présence de facteurs de croissance.

L'accumulation des cellules spumeuses et des cellules musculaires lisses forme des stries lipidiques. Ce sont des lésions précoces et fréquentes qui peuvent régresser ou évoluer vers la formation de la plaque fibreuse.

2.3. Athérosclérose constituée.

Les lipides de la plaque se regroupent pour former un amas que l'on appelle centre athéromateux (figure 3). La plaque athéroscléreuse constituée se caractérise par la formation d'une chape fibreuse qui isole le centre athéromateux de la lumière artérielle. Cette chape fibreuse se compose de cellules musculaires lisses et de protéines de matrice extra-cellulaire (collagène, élastine, protéoglycanes). Elle est un élément déterminant dans le maintien de l'intégrité de la plaque d'athérome.

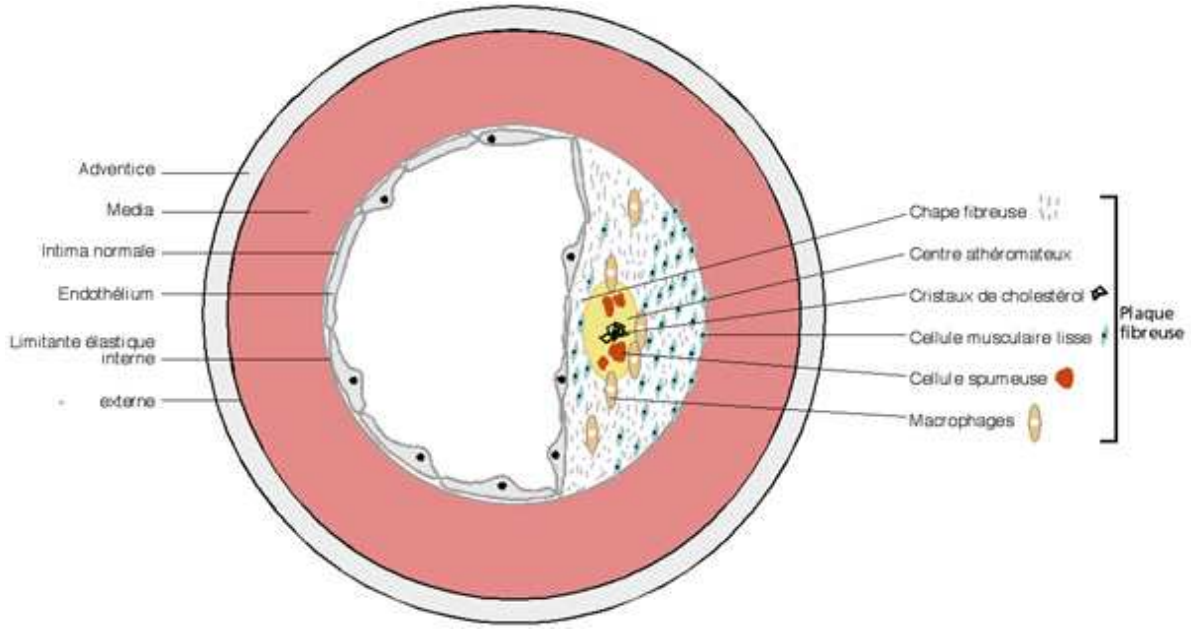


Figure 3 : Schéma de la plaque athéroscléreuse d'après (73).

2.4. Evolution et complications.

2.4.1. Evolution de la plaque athéromateuse.

L'évolution de la plaque d'athérosclérose se fait sur de nombreuses années. On observe une progression à la fois du centre athéromateux et de la chape fibreuse, ce qui entraîne une diminution de la lumière artérielle. Toutefois, cette sténose artérielle reste pendant longtemps assez faible du fait de la mise en place de phénomènes compensateurs de l'artère : le remodelage vasculaire. Ce remodelage consiste en une dilatation de l'artère, ce qui implique qu'une lumière artérielle de taille normale est compatible avec l'existence de plaques très volumineuses.

En conditions normales, suite à diverses stimulations (catécholamine, stress, acétylcholine), l'endothélium produit du monoxyde d'azote (NO) qui possède un effet relaxant sur les cellules musculaires lisses et entraîne donc une vasodilatation. En revanche, lorsque l'endothélium présente un dysfonctionnement (ce qui est le cas dans le processus d'athérosclérose), les différents agonistes stimulent directement les cellules musculaires lisses sans production de NO, provoquant alors une vasoconstriction. D'un point de vue clinique, un angor spastique peut alors apparaître.

Enfin, la régression de la plaque d'athérosclérose est possible à condition d'avoir un excellent contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire.

2.4.2. Complications.

Les complications de l'athéroslérose peuvent être très diverses : phénomènes de calcifications, hémorragies et processus thrombotique.

Des phénomènes de calcifications qui durcissent la plaque peuvent aboutir à la formation de plaques fibrocalcaires.

Des hémorragies de deux origines différentes peuvent se déclencher : rupture des *vasa vasorum* de la paroi artérielle ou pénétration de sang venant de la lumière artérielle dans un contexte de rupture ou d'érosion de la plaque.

Cependant, la gravité de l'athérosclérose tient essentiellement au risque permanent d'accident aigu qui fait intervenir un processus thrombotique. L'origine de l'accident aigu est presque toujours le fait d'une rupture ou d'une érosion de la plaque. Ce phénomène mécanique se situe au niveau de la chape fibreuse ce qui entraîne une mise en contact du sang avec les différents éléments du centre athéromateux. Les plaquettes et le système de la coagulation entrent alors en jeu, ce qui aboutit au phénomène de thrombose. Le thrombus peut alors :

– former un hématome local au niveau de la plaque ce qui provoque une augmentation de la taille de celle-ci par incorporation du thrombus.
– réduire brusquement la lumière artérielle, pouvant conduire à la survenue d'un infarctus du myocarde.
– se détacher de la paroi pour migrer dans la circulation sanguine, provoquant alors une embolie.

Les complications se traduisent par des manifestations cliniques qui dépendent de la localisation de l'athérosclérose :

– des cardiopathies ischémiques au niveau des artères coronaires.
– des accidents vasculaires cérébraux au niveau des artères à visée encéphalique.
– des artérites au niveau des artères des membres inférieurs.

C. Facteurs de risque cardiovasculaire.

1. Définition.

Un facteur de risque cardiovasculaire se définit comme un état clinique, biologique ou physiologique, ou une habitude de vie qui augmente le risque de survenue d'un événement cardiovasculaire. Ces facteurs de risque peuvent être classés en trois groupes :

– les facteurs de risque majeurs: modifiables (hypertension artérielle, dyslipidémies, diabète et tabagisme) et non modifiables (âge, sexe).

– les facteurs de risque prédisposants qui potentialisent les facteurs de risque majeurs : modifiables (surpoids et sédentarité) et non modifiables (ménopause, antécédents familiaux de maladie coronarienne précoce).
– les facteurs de risque discutés avec par exemple l'augmentation des triglycérides, de marqueurs de l'inflammation...

Les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) préconisent l'évaluation du risque cardiovasculaire global afin de pouvoir mieux adapter la prise en charge hygiéno-diététique et pharmacologique des patients à risque (28).

2. Facteurs de risque non modifiables.

2.1. L'âge et le sexe.

Le risque cardiovasculaire augmente avec l'âge et il est plus précoce chez l'homme :
– homme âgé de 50 ans ou plus.
– femme âgée de 60 ans ou plus ou ménauposée.

2.2. Les antécédents familiaux de maladie coronarienne précoce.

– infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou un parent du premier degré de sexe masculin.
– infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou un parent du premier degré de sexe féminin.

3. Facteurs de risque modifiables.

3.1. Le surpoids et l'obésité.

Le surpoids et l'obésité sont évalués à l'aide de l'indice de masse corporelle (IMC) dont la formule est la suivante :

$$\text{IMC} = \text{poids en kg} / \text{taille en m}^2$$

L'OMS définit le surpoids comme un IMC $\geq$ à 25 kg/m^2 et l'obésité comme un IMC $\geq$ à 30 kg/m^2. Il est possible de distinguer l'obésité modérée, sévère et morbide (tableau I).

Tableau I : Définition du surpoids et de l'obésité selon l'OMS.

	Indice de masse corporelle (kg/m^2)
Surpoids	≥ 25
Obésité modérée	Entre 30 et 34,9
Obésité sévère	Entre 35 et 39,9
Obésité morbide	≥ 40

Selon l'enquête ObEpi-Roche 2009 (18), 31,9% des Français de plus de 18 ans sont en surpoids et 14,5% sont obèses. Or, la surcharge pondérale potentialise d'autres facteurs de risque : hyperlipidémies, diabète, hypertension artérielle.

3.2. Le tabagisme.

Selon l'Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES), la France compte environ 15 millions de fumeurs soit 1 personne sur 3 entre 12 et 75 ans, et 1 personne sur 2 entre 18 et 34 ans (30).

Le tabac favorise le processus d'athérogénèse en diminuant de façon significative le taux de HDL-cholestérol. Le tabac agit également par un mécanisme pro-thrombotique lié à un stress oxydant responsable d'une inflammation. Enfin, il est responsable d'une altération de la capacité de dilatation des vaisseaux et la diminution de leur vasomotricité.

Le tabac est le facteur de risque le plus important chez le sujet de moins de 30 ans. Ainsi, un accident cardiovasculaire qui survient avant l'âge de 30 ans est presque toujours lié à un contexte tabagique. L'association du tabagisme et de la contraception oestro-progestative comporte une nocivité toute particulière par majoration du risque thrombo-embolique.

3.3. Les dyslipidémies.

Les dyslipidémies se définissent par des perturbations qui peuvent être isolées ou multiples : un taux élevé de LDL-cholestérol (≥ 1,60 g/L), un taux faible de HDL-cholestérol (≤ 0,40 g/L chez les hommes et ≤ 0,50 g/L chez les femmes), un taux élevé de triglycérides (≥ 1,5 g/L). On parle d'hypercholestérolémie lorsque le LDL-cholestérol est ≥ à 1,60 g/L et d'hypertriglycéridémie lorsque le taux de triglycérides dépasse 4 g/L.

Selon les données de l'enquête Mona Lisa (MOnitoring NAtionaL du rISque Artériel) menée en France en 2006-2007, les dyslipidémies touchaient 48% de la population Française âgée de 35 à 64 ans. La prévalence de l'hypercholestérolémie était de 36,9% dans la population âgée de 35 à 64 ans soit 9,1 millions de personnes.

Selon les recommandations de l'Afssaps de 2005 (1), tout sujet ayant un LDL-cholestérol ≥ 1,60 g/L ou ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire doit bénéficier d'une prise en charge diététique, qui sera toujours accompagnée d'un conseil sur la pratique d'une activité physique régulière (par exemple 30 minutes de marche rapide par jour). Par ailleurs, concernant le taux de LDL-cholestérol, il existe cinq niveaux d'objectifs thérapeutiques qui dépendent du nombre de facteurs de risque associés : âge, antécédents familiaux de maladies coronaires précoces, tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans, hypertension artérielle, HDL-cholestérol < 0,4 g/L, diabète de type 2 (tableau II). Il est important de préciser qu'un taux de HDL-cholestérol > à 0,60 g/L est considéré comme un facteur protecteur, ce qui enlève un facteur de risque.

Tableau II : Objectifs thérapeutiques du taux de LDL en fonction du nombre de facteurs de risque associés.

Nombre de facteurs de risque associés	Objectif du taux de LDL-Cholestérol
0	< 2,20 g/L
1	< 1,90 g/L
2	< 1,60 g/L
> 2	< 1,30 g/L
Patient à haut risque (antécédents de maladie cardiovasculaire avérée)	< 1,00 g/L

3.4. L'hypertension artérielle.

On peut parler d'hypertension artérielle (HTA) lorsqu'une pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique ≥ 90 mmHg sont confirmées au minimum par deux mesures par consultation, au cours de trois consultations médicales successives sur une période de 3 à 6 mois. Il est possible de distinguer trois grades d'hypertension artérielle (tableau III).

Tableau III : Les différents grades de l'hypertension artérielle.

	Pression artérielle en mmHg
HTA légère	140-159/90-99
HTA modérée	160-179/100-109
HTA sévère	> 180/110

Selon l'Etude Nationale Nutrition Santé (ENNS) menée par l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS) en 2006-2007 (31), l'hypertension artérielle concerne près d'un tiers de la

population Française âgée de 18 à 74 ans (31%). Cette étude révèle également que seule la moitié des adultes hypertendus étaient au courant de leur hypertension artérielle, et parmi les hypertendus connus et traités, l'hypertension artérielle n'était contrôlée que dans 50% des cas.

L'hypertension artérielle est directement liée au risque cardiovasculaire et ce de façon continue, c'est à dire qu'il n'existe pas de seuil en-dessous duquel le risque est nul. Ainsi, d'après les chiffres de l'OMS publiés en 2002, il est possible de connaître le niveau de risque cardiovasculaire en fonction du niveau d'hypertension artérielle et du nombre de facteurs de risque (tableau IV).

Tableau IV : Niveaux de risque cardiovasculaire en fonction de la pression artérielle et du nombre de facteurs de risque associés.

Risques associés /// PA mm Hg	140-159/90-99	160-179/100-109	≥ 180/110
Aucun FDR	Risque faible	Risque moyen	Risque élevé
1 ou 2 FDR	Risque moyen	Risque moyen	Risque élevé
> 3 FDR ou atteinte viscérale et/ou diabète	Risque élevé	Risque élevé	Risque élevé
Maladie cardiovasculaire ou rénale	Risque élevé	Risque élevé	Risque élevé

3.5. Le diabète.

Le diabète est défini par une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L lors de deux contrôles consécutifs réalisés dans un laboratoire, après un jeûne de 8 heures.

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune aboutissant à une destruction totale des cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas. Il se traduit donc par une carence complète de la production d'insuline au sein de l'organisme.

Le diabète de type 2 ou diabète non-insulino-dépendant est une maladie héréditaire due à la baisse de la sensibilité des cellules de l'organisme à l'insuline : on parle d'insulino-résistance. Un certain nombre de facteurs peuvent favoriser le développement d'un diabète de type 2 : des facteurs génétiques (gènes de prédisposition pour l'obésité et la résistance à l'insuline) et des facteurs environnementaux (malnutrition au cours de la grossesse, excès des apports énergétiques, exercice physique réduit, tabac, antécédent de diabète gestationnel...). Si le pancréas est d'abord capable de compenser cette insulino-résistance, la production d'insuline devient progressivement insuffisante : c'est l'insulino-déficience.

Selon l'InVS, la prévalence du diabète en France en 2007 est estimée à 4% ce qui correspond à 2,5 millions de diabétiques traités dont 600 000 traités par insuline.

Le traitement et la surveillance du diabète sont des éléments d'autant plus importants que les complications sont nombreuses : hypertension artérielle, coronaropathies, artériopathie des membres inférieurs, néphropathie diabétique, rétinopathie diabétique, mal perforant...

D. Principes de la prise en charge.

La prise en charge doit être ciblée sur les facteurs de risque et doit prendre en compte le risque global. En effet, lorsqu'ils sont associés les facteurs de risque ne s'additionnent pas mais se potentialisent.

Les décisions thérapeutiques visant à corriger le ou les éventuels facteurs de risque reposent sur un ensemble de mesures diététiques, comportementales et médicamenteuses. Dans ce contexte global, la phytothérapie est une option intéressante en prévention primaire car elle offre une thérapeutique moins iatrogène.

Avant de nous intéresser de plus près à l'apport de la phytothérapie dans ce domaine, on se propose de rappeler brièvement quelles sont les mesures hygiéno-diététiques pouvant être mises en place dans la prévention du risque cardiovasculaire, ainsi que les thérapeutiques médicamenteuses utilisées actuellement dans le traitement des dyslipidémies, de l'hypertension artérielle et du diabète de type 2.

1. Règles hygiéno-diététiques.

Le suivi des mesures hygiéno-diététiques est un préalable à tout traitement pharmacologique. Les mesures suivantes sont recommandées par le Programme National Nutrition Santé (PNNS) chez tous les patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque, même en absence de traitement pharmacologique :

– limitation de la consommation en sel (maximum 6g/jour de NaCl).

– réduction du poids en cas de surpoids ou d'obésité, dans le but de maintenir un IMC < à 25 kg/m^2, ou à défaut, de parvenir à une diminution de l'ordre de 10% par rapport au poids initial.

– régime alimentaire riche en fruits et légumes et pauvre en acides gras saturés. Augmenter la consommation des aliments riches en acides gras polyinsaturés.

– pratique d'une activité physique régulière (par exemple 30 minutes de marche rapide chaque jour). L'activité physique choisie doit être adaptée à l'état clinique du patient.

– limiter la consommation d'alcool à hauteur de 3 verres de vin ou équivalent chez l'homme et à hauteur de 2 verres de vin ou équivalent chez la femme.

– arrêt de la consommation du tabac avec si besoin une aide au sevrage tabagique.

2. Stratégies thérapeutiques médicamenteuses.

2.1. La prise en charge médicamenteuse des dyslipidémies.

Une prise en charge diététique est systématiquement mise en place dès qu'un patient présente un taux de LDL-cholestérol ≥ à 1,60 g/L, et/ou au moins un facteur de risque cardiovasculaire. Elle s'accompagne toujours de conseils pour la pratique d'une activité physique régulière et de la prise en charge des éventuels facteurs de risque associés (hypertension artérielle, diabète de type 2, tabagisme, sédentarité...). Par ailleurs, si un patient possède plus de deux autres facteurs de risque associés, une intervention diététique sera nécessaire si le taux de LDL-cholestérol est ≥ à 1,30 g/L.

Le traitement diététique est mis en place pour une période de trois mois et devra être poursuivi même si l'objectif fixé est atteint. Dans le cas contraire, un traitement médicamenteux sera mis en place en complément de la diététique, afin d'obtenir une diminution plus significative du LDL-cholestérol.

Si un traitement médicamenteux est nécessaire, les classes thérapeutiques utilisables pour traiter les dyslipidémies sont les suivantes :

– les statines (pravastatine, simvastatine, atorvastatine, rosuvastatine, fluvastatine).
– les fibrates (fénofibrate par exemple).
– les résines chélatrices des sels biliaires (colestyramine).
– l'acide nicotinique.
– les inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol (ézétimibe).

Les recommandations de l'Afssaps de 2005 pour la prise en charge des différentes dyslipidémies (hypercholestérolémies pures ou mixtes, hypertriglycéridémies ou hypoHDL-émie) figurent dans le tableau V.

Tableau V : Stratégie de prise en charge des dyslipidémies.

	1ère intention	2ème intention
Hypercholestérolémies pures ou mixtes (LDL-cholestérol ≥ 1,60 g/L).	**Statines** sauf rosuvastatine (recul insuffisant) en association avec le traitement diététique.	Autres classes thérapeutiques. Patient à haut risque : association statine + ézétimibe ou statine + résine.
Hypertriglycéridémies : Elévation isolée des triglycérides entre 1,50 et 4,0 g/L. Si triglycérides > 4,0g/L.	 Traitement diététique: normalisation du poids, réduction des sucres d'absorption rapide et de la consommation d'alcool. Traitement diététique: idem.	 Fibrates si le taux reste > à 4 g/L malgré la diététique. Patient à haut risque : association statine + acide nicotinique possible.
HypoHDL-émie.	Corrections des facteurs de risque associés : hypertriglycéridémies, diabète de type 2, surcharge pondérale (traitement diététique).	

2.2. La prise en charge médicamenteuse de l'hypertension artérielle.

Dans l'hypertension artérielle essentielle, les objectifs tensionnels sont < à 140 mmHg pour la pression artérielle systolique et < à 90 mmHg pour la pression artérielle diastolique.
En ce qui concerne l'hypertension artérielle du diabétique ou de l'insuffisant rénal, les objectifs sont < à 130 mmHg pour la pression artérielle systolique et < à 80 mmHg pour la pression artérielle diastolique.

Si le risque cardiovasculaire est faible (cf. tableau IV), les mesures hygiéno-diététiques seront mises en place pour 6 mois. Un traitement médicamenteux sera associé si les objectifs ne sont pas atteints.
Si le risque cardiovasculaire est moyen, les mesures hygiéno-diététiques seront mises en place pour une période de 1 à 3 mois avant d'associer éventuellement un traitement médicamenteux.
Enfin, si le risque cardiovasculaire est élevé, les mesures hygiéno-diététiques et le traitement médicamenteux seront associés dès le départ.

Il existe cinq classes principales d'antihypertenseurs recommandées en première intention

dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle non compliquée :

– les bêtabloquants : acébutolol, aténolol, propranolol...
– les diurétiques thiazidiques : hydrochlorothiazide.
– les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) : enalapril, lisinopril, ramipril...
– les antagonistes de l'angiotensine II (ARA II ou sartans) : losartan, irbésartan, candésartan...
– les inhibiteurs calciques : amlodipine par exemple.

Le choix d'une classe se fera en fonction d'un certain nombre de critères: efficacité, tolérance, coût journalier du traitement, autre facteur de risque associé, état clinique particulier du patient.

Les différentes étapes de la prise en charge sont les suivantes :

1. **Monothérapie ou association fixe d'antihypertenseurs à doses faibles**. Si l'objectif est atteint et que la tolérance est bonne à 4 semaines de traitement, celui-ci doit être poursuivi.

2. a) En cas d'absence de réponse ou survenue d'effets indésirables gênants après 4 semaines de traitement, il sera nécessaire de **changer de classe thérapeutique**. Une nouvelle évaluation du traitement sera alors réalisée après 4 semaines supplémentaires. Si l'objectif est atteint, le traitement devra être poursuivi. Dans le cas contraire, il faudra soit **augmenter les doses soit passer à une bithérapie.** Il sera préférable d'opter pour la bithérapie car l'augmentation des doses signifie souvent une augmentation des effets indésirables.

b) Si la réponse au traitement est insuffisante au bout de 4 semaines avec une bonne tolérance, il faudra là encore réaliser une **augmentation des doses ou envisager une bithérapie.**

Les différentes associations efficaces de classes thérapeutiques sont les suivantes sachant que bêtabloquants, IEC et ARA II forment un premier panier alors que les diurétiques thiazidiques et les inhibiteurs calciques forment un second panier, le principe étant de choisir une molécule appartenant à chacun de ces deux paniers:

– diurétique thiazidique + IEC.
– diurétique thiazidique + ARA II.
– diurétique thiazidique + bêtabloquant.
– inhibiteur calcique + IEC.
– inhibiteur calcique + ARA II.
– inhibiteur calcique + bêtabloquant.
– inhibiteur calcique + diurétique thiazidique.

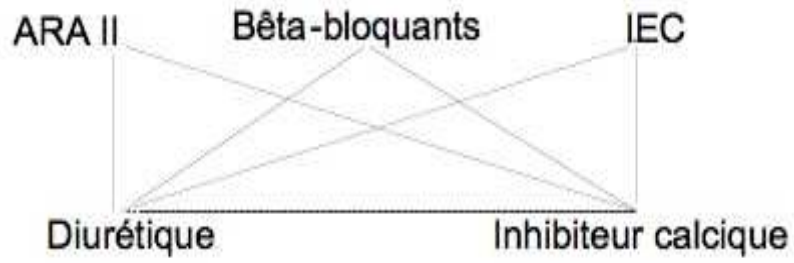


Figure 4 : Association thérapeutique dans le traitement de l'HTA d'après la HAS.

3. Suite à l'augmentation des doses ou le plus souvent à l'emploi d'une bithérapie, le traitement sera réévalué après 4 semaines supplémentaires. Il sera poursuivi si l'objectif tensionnel est atteint. En revanche, si la réponse demeure insuffisante, il sera alors nécessaire de **recourir à une trithérapie** (dont un diurétique thiazidique). Si l'objectif tensionnel est atteint après 4 semaines de traitement, celui-ci sera poursuivi. Dans le cas contraire, on parle d'une hypertension artérielle résistante. Des facteurs de résistance seront alors recherchés afin de les corriger (observance insuffisante, erreur de mesure de la pression artérielle, origine iatrogène, consommation abusive d'alcool, apnée du sommeil, surcharge volémique, thérapeutique antihypertensive mal conduite).

2.3. La prise en charge médicamenteuse du diabète de type 2.

Le traitement du diabète de type 2 a pour objectif de normaliser la glycémie et de corriger les éventuels facteurs de risque cardiovasculaire associés (hypertension artérielle, dyslipidémies, tabagisme...). On considère que l'équilibre glycémique est atteint lorsque le patient présente une hémoglobine glyquée (HbA1c) inférieure à 6,5%, ce paramètre étant un témoin de l'équilibre glycémique sur les six à huit semaines précédant le dosage.

La prise en charge du diabète de type 2 s'appuie sur des mesures hygiéno-diététiques, une auto-surveillance de la glycémie, et si nécessaire sur un traitement médicamenteux. L'association de ces trois éléments est d'autant plus importante que l'amélioration de l'équilibre glycémique du patient permet de prévenir la survenue des complications du diabète que nous avons évoqué précédemment.

Le traitement initial vise à évaluer et à modifier les habitudes de vie en ce qui concerne l'alimentation et l'activité physique. Ainsi, il faudra mettre en place une correction des principales erreurs alimentaires : diminution des acides gras saturés, diminution des sucres simples, réduction de la consommation d'alcool, régime faiblement hypocalorique (en effet, même limitée, la perte de poids apporte un bénéfice glycémique significatif). De plus, une activité physique adaptée au profil du patient devra être mise en place. L'effet de ces mesures sera évalué après trois à six mois. Si un traitement médicamenteux doit être envisagé, le suivi des règles hygiéno-diététiques devra être poursuivi avec autant de rigueur.

Il existe plusieurs classes thérapeutiques qui peuvent être utilisées afin de répondre à l'objectif fixé :

–la metformine (classe des biguanides).
–les sulfamides hypoglycémiants : glimépiride, glibenclamide, gliclazide, glibornuride... (insulinosécréteurs).
–les glinides : répaglinide par exemple (insulinosécréteurs).
–les incrétinomimétiques : sitagliptine par exemple (insulinosécréteurs).
–les glitazones : pioglitazone (insulino-sensibilisateur).
–les inhibiteurs des alphaglucosidases (IAG) : acarbose par exemple.

Il est important de préciser que l'insulinothérapie peut également être utilisée chez le diabétique de type 2 dans certains cas, dans le but de normaliser la glycémie.

Les recommandations de l'Afssaps concernant la prise en charge du diabète de type 2 découvert précocément se divisent en cinq étapes que l'on se propose de résumer sous la forme d'un tableau (tableau VI).

Tableau VI : Etapes thérapeutiques dans le traitement du diabète de type 2.

Etapes thérapeutiques	Principe général et objectif	Traitements
Etape 1	Mesures hygiéno-diététiques (trois ou le plus souvent six mois). Objectif : HbA1c < 6 %.	Diminution des acides gras saturés. Diminution des sucres simples. Réduction de la consommation d'alcool. Education diététique par un professionnel de santé si nécessaire. Activité physique adaptée au patient : au moins 3h par semaine.
Etape 2 → Si malgré étape 1 HbA1c > 6 % → Si malgré étape 1 HbA1c > 6,5%	Mesures hygiéno-diététiques. Monothérapie. Objectif : HbA1c < 6,5 %.	→ **Metformine en 1ère intention.** **IAG** si metformine contre-indiquée ou mal tolérée et surtout si hyperglycémie post-prandiale. → **Metformine** ou **IAG.** **Insulinosécréteur en 1ère intention** si hyperglycémie plus marquée et risque d'hypoglycémie plus faible.
Etape 3 Si échec après 6 mois de monothérapie (HbA1c > 6,5 %)	Mesures hygiéno-diététiques. Bithérapie. Objectif : HbA1c < 6,5 %.	**Metformine + Insulinosécréteur en 1ère intention** (si hyperglycémie plus marquée et risque d'hypoglycémie plus faible). **Metformine + Glitazone** si obésité androïde (mauvais recul pour évaluer le rapport bénéfice/risque). **Insulinosécréteur + Glitazone** si metformine contre-indiquée ou mal tolérée. **Metformine + IAG.** **Insulinosécréteur + IAG** si glycémie post-prandiale élevée.
Etape 4 Si échec après 6 mois minimum de bithérapie (HbA1c > 7 %)	Mesures hygiéno-diététiques. Trithérapie. Objectif : HbA1c < 7 %.	**Trithérapie orale:** metformine + insulinosécréteur + glitazone. **Insuline** (1 injection d'insuline intermédiaire ou analogue lent le soir) **+ metformine +/- autre sauf glitazone** (association contre-indiquée avec l'insuline).
Etape 5 Si échec après 6 mois ou plus de trithérapie (HbA1c > 8%)	Mesures hygiéno-diététiques. Arrêt glitazone et passage à l'insuline. Objectif : HbA1c < 7%.	**Insulinothérapie** (1 injection) **+ metformine +/- autre sauf glitazone.** **Insulinothérapie fractionnée.**

Partie 2. Apport général de la phytothérapie.

L'utilisation des plantes médicinales dans la prévention du risque cardiovasculaire est très ancienne. Les usages traditionnels d'un certain nombre de plantes médicinales ont ainsi validé l'emploi de celles-ci. La phytothérapie peut donc offrir des solutions pour lutter notamment contre l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et l'hyperglycémie. Dans ce contexte, on se propose d'étudier les caractéristiques des principales plantes médicinales ayant des indications dans la prévention du risque cardiovasculaire : l'Ail (*Allium sativum L.*), l'Aubépine (*Crataegus laevigata L.*), l'Olivier (*Olea europea L.*) et le Karkadé (*Hibiscus sabdariffa L.*).

Toutefois, la phytothérapie n'est indiquée que dans la prévention du risque primaire et doit systématiquement s'accompagner de la mise en place de règles hygiéno-diététiques.

A. L'Ail (*Allium sativum L.*).

1. Description botanique.

L'ail est une plante herbacée vivace et bulbeuse de 20 à 40 cm appartenant à la famille des *Alliaceae* qui présente une odeur forte très caractéristique. Le bulbe est formé de 3 à 15 bulbilles arquées appelées aussi caïeux. La tige est cylindrique et de nombreuses feuilles engainent le bas de cette tige. Les feuilles sont linéaires, planes et lisses. L'inflorescence est enveloppée d'une spathe caduque, univalve, terminée en pointe très longue. Les fleurs blanches ou rougeâtres sont regroupées en ombelles. Le périanthe, l'ensemble des enveloppes qui assurent la protection des organes reproducteurs des fleurs, est connivent en cloche.

Le bulbe constitue la partie de la plante qui est utilisée.

Figure 5 : *Allium sativum L.* d'après (63).

2. Propriétés.

L'utilisation du bulbe d'ail par voie orale est reconnue par l'Afssaps dans le traitement des troubles circulatoires mineurs (72).

Une étude de **Koscielny J. *et al.* (38)** a montré qu'une prise au long cours d'*Allium sativum L.* par voie orale à forte dose (sous forme de comprimés), peut réduire le développement de la plaque athéromateuse de l'ordre de 6 à 18%. Il a également été observé une réduction de cette plaque après 4 ans de traitement.

Cette observation s'explique par les nombreuses propriétés de cette plante qui peuvent être mises à profit en prévention de l'athérosclérose et de ses complications :

– propriétés hypolipémiantes et hypocholestérolémiantes (réduction modérée du cholestérol total et du LDL-cholestérol, inhibition de l'oxydation du LDL-cholestérol, diminution du taux de triglycérides) confirmées par l'étude de **Vorberg G. et Schneider B. (69).**

– propriétés antihypertensives décrites par **Foushee D.B. e*t al.* (23) et Ried K. *et al.* (56).**

– augmentation de l'activité fibrinolytique.

– activité antithrombotique (réduction de l'aggregation plaquettaire) mise en évidence par **Kiesewetter H. *et al.* (35).**

– propriétés hypoglycémiantes.

3. Composition moléculaire.

Allium sativum L. renferme principalement des polysaccharides, des composés organosoufrés et du sélénium. Parmi les composés soufrés, on retrouve l'alliine présente dans l'ail frais. L'alliine est transformée en alliicine sous l'action d'une enzyme (alliinase), puis l'alliicine subit une oxydation au contact de l'air pour donner naissance à plusieurs disulfures odorants et actifs (disulfure de diallyle, ajoène *etc*...). Le sélénium est quant à lui responsable de l'activité antioxydante observée.

4. Utilisations.

Cette plante est surtout utilisée sous forme de poudre de bulbe d'ail frais ou sec. En prévention des pathologies cardiovasculaires, la dose recommandée est de 1 à 3 g/jour de poudre d'ail.

5. Précautions d'emploi.

5.1. Effets indésirables.

L'utilisation de forte dose d'*Allium sativum* peut provoquer l'apparition de troubles gastriques. Une odeur alliacée désagréable de l'haleine et de la transpiration est également décrite.

5.2. Interactions médicamenteuses.

Les médicaments concernés par un risque d'interaction médicamenteuse sont la warfarine et la fluindione (potentialisation de l'effet des AVK), le saquinavir et le ritonavir (diminution de l'activité de ces médicaments) et la chlorzoxazone (augmentation du métabolisme de cette molécule, l'ail étant un inducteur enzymatique du CYP2E1).

5.3. Contre-indications.

La supplémentation en ail est contre-indiquée en cas d'opérations chirurgicales. Par ailleurs, l'allaitement est déconseillé.

6. Intérêt.

L'utilisation de l'ail peut donc apporter un bénéfice important dans la prise en charge de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire: hypertension artérielle, hyperglycémie et hypercholestérolémie.

B. L'Aubépine (*Crataegus laevigata L., Crataegus monogyna L.).*

1. Description botanique.

Crataegus laevigata L. est un arbrisseau épineux appartenant à la famille des *Rosaceae* et pouvant atteindre 2 à 4 mètres de hauteur. Les feuilles caduques sont d'un vert foncé et luisantes. Elles sont dentées quasiment dès la base et présentent de 3 à 5 lobes connivents. Les rameaux sont épineux, étalés et lisses mais les jeunes rameaux sont le plus souvent glabres. Les fleurs sont blanches ou roses, en corymbes, à 2 ou 3 styles, et elles se caractérisent par une odeur assez désagréable. Le calice présente des dents triangulaires. Enfin, les fruits sont des drupes ovoïdes rouges qui renferment le plus souvent 2 noyaux (rarement 3).

En phytothérapie, ce sont les sommités fleuries qui sont utilisées.

Figure 6 : *Crataegus laevigata L.* d'après (22).

Crataegus monogyna L. est un arbuste dont la fleur ne contient qu'un seul style et le fruit un seul noyau.

2. Propriétés.

L'utilisation, par voie orale, des sommités fleuries de l'aubépine, est reconnue par l'Afssaps dans l'éréthisme cardiaque chez l'adulte et dans les états neurotoniques des adultes et des enfants, en particulier dans les troubles mineurs du sommeil (72).

De nombreuses études ont pu mettre en évidence l'intérêt de l'utilisation de cette plante dans les indications suivantes :

– les insuffisances cardiaques légères du fait des effets inotrope positif (augmentation de la contractilité myocardique), dromotrope positif (accélération de la vitesse de la conduction auriculo-ventriculaire) et bathmotrope négatif (ralentissement du rythme cardiaque), ainsi qu'une vasodilatation artérielle. Ces éléments ont entre autres été décrits par **Pittler M.H. e*t al.* (53).**

– l'éréthisme cardiaque (sensation d'oppression).

– les états hypertensifs mineurs. En effet, une étude menée par **Walker A.F. e*t al.* (70)** a montré une diminution de la pression artérielle systolique et diastolique chez des patients traités par un extrait de *Crataegus laevigata L.*

3. Composition moléculaire.

Cette plante renferme une grande variété de composés mais ce sont principalement les oligomères proanthocyanidoliques et les flavonoïdes qui sont responsables des propriétés. Parmi les oligomères proanthocyanidoliques, on retrouve des procyanidols c'est à dire des tanins condensés formés par des unités flavaniques de type catéchol et épicatéchol. Ce sont les procyanidols B-2 et B-4 qui sont présents en plus grande quantité, ces molécules ayant une activité inhibitrice enzymatique (action connue sur l'élastase, l'histidine décarboxylase et l'enzyme de conversion). Parmi les flavonoïdes, on retrouve l'hyperoside et la 2-O-rhamnosyl-vitexine (action anti-oxydante).

4. Utilisations.

Il est possible d'utiliser *Crataegus laevigata L.* sous la forme d'infusion (soit l'équivalent de 1 à 2 g/jour de plante en 2 à 4 prises) ou sous la forme d'extraits hydroalcooliques standardisés (soit l'équivalent de 160 à 900 mg/jour en 2 à 4 prises). La durée du traitement doit être de minimum 6 semaines afin d'obtenir des résultats probants.

5. Précautions d'emploi.

5.1. Effets indésirables.

Les effets indésirables qui ont été décrits sont peu nombreux : troubles digestifs légers, étourdissements et vertiges. Toutefois, l'aubépine ayant une action sur la fonction cardiaque, de trop fortes doses peuvent provoquer des troubles cardiovasculaires. Il est donc indispensable de respecter les doses recommandées et de faire des pauses thérapeutiques en cas de traitement sur le long terme.

5.2. Interactions médicamenteuses.

Les effets de l'aubépine peuvent s'ajouter à ceux d'autres plantes ayant une action sur la fonction cardiaque et à ceux de certains médicaments (anti-hypertenseurs par exemple).

5.3. Contre-indications.

En l'absence de pathologies cardiovasculaires, l'utilisation de cette plante ne présente aucune contre-indication.

6. Intérêt.

L'aubépine est donc une plante qui pourrait être davantage utilisée dans la prise en charge des états hypertensifs mineurs.

C. L'Olivier *(Olea europaea L.)*.

1. Description botanique.

L'olivier est un arbuste tortueux d'une hauteur de 2 à 10 mètres et appartenant à la famille des *Oleaceae*. Les rameaux sont d'un blanc grisâtre. Les feuilles sont opposées, persistantes, ovales/allongées, coriaces, entières, portées par un court pétiole, d'un vert foncé luisant sur le dessus et d'un blanc soyeux en dessous avec une nervure médiane saillante. Les fleurs sont blanches et regroupées en petites grappes axillaires dréssées (10 à 20 fleurs environ). Le calice se compose de 4 sépales à dents très courtes alors que la corolle présente 4 pétales ovales. La fleur possède également 2 étamines et un ovaire de forme arrondie qui porte un style épais et terminé par un stigmate. Le fruit, l'olive, est une drupe charnue de forme arrondie d'abord verte puis noire, renfermant un noyau très dur, osseux, contenant lui-même 1 ou 2 graines.

La feuille d'olivier est l'élément de la plante que l'on utilise en phytothérapie.

Figure 7 : *Olea europaea L.* d'après (10).

2. Propriétés.

L'Afssaps reconnaît l'utilisation de la feuille d'olivier par voie orale afin de faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive ainsi que pour favoriser l'élimination urinaire de l'eau.

Les connaissances actuelles d'*Olea europaea L.* constituent des arguments solides pour développer l'utilisation de cette plante dans l'hypertension artérielle primitive, le diabète et la dépuration. En effet, l'olivier possède des effets antihypertenseur, coronarodilatateur, dépresseur cardiaque (effet inotrope négatif , chronotrope négatif - c'est à dire un effet bradycardisant - et bathmotrope négatif), hypoglycémiant et diurétique. Ces propriétés ont pu être confirmées par **Somova L.I. *et al.* (64)** et **Khayyal M.T. *et al.* (34).**

3. Composition moléculaire.

L'effet hypotenseur, qui est la propriété la plus importante de cette drogue, s'explique par la présence de nombreuses substances et plus particulièrement des sécoiridoïdes. Parmi ceux-ci, on retrouve l'oleuropéoside, une substance amère qui est présente en grande quantité (60 à 90 mg/g de feuille sèche), et l'oléacine qui présente la capacité d'inhiber l'enzyme de conversion. Cette plante renferme également des triterpènes, des flavonoïdes, des acides phénols et des tanins.

4. Utilisations.

Olea europaea L. doit être utilisé sous forme aqueuse et surtout sous la forme d'extraits secs. En effet, les sécoiridoïdes sont des composés assez instables qui font préférer cette forme d'emploi par rapport aux infusions. Concernant les posologies, l'équivalent de 1 à 5 g/jour de poudre de drogue en 2 ou 3 prises est nécessaire afin d'obtenir un effet satisfaisant.

5. Précautions d'emploi.

5.1. Effets indésirables.

Les effets indésirables sont très rares. Seuls des troubles gastriques occasionnels et des diarrhées ont été décrits.

5.2. Interactions médicamenteuses.

L'utilisation de l'olivier nécessite une certaine prudence car ses effets pourraient s'ajouter à ceux d'autres plantes utilisées de façon concomitante ou à ceux de médicaments anti-hypertenseurs ou hypoglycémiants.

5.3. Contre-indications.

Il n'existe aucune contre-indication en dehors de la pathologie cardiaque.

6. Intérêt.

Dans le cadre de la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire, le développement du recours à l'olivier pourrait être intéressant pour lutter contre l'hypertension artérielle et l'hyperglycémie, sur coeur sain.

D. Le Karkadé *(Hibiscus sabdariffa L.)*.

1. Description botanique.

Le karkadé ou oseille rouge de Guinée est une plante herbacée de la famille des *Malvaceae*. C'est une plante vivace pouvant atteindre 1 à 2 mètres de hauteur, qui est localisée dans les zones tropicales et subtropicales des deux hémisphères, et plus particulièrement en Afrique de l'ouest (Burkina Faso, Sénégal, nord de la Côte d'Ivoire et sud du Mali), au Mexique ou en Inde. Les feuilles sont ovales isolées, alternées, trilobées ou simples. Les fleurs de 7 à 10 cm de diamètre sont réparties tout le long de la tige et possèdent un calice avec 5 pétales linéaires. L'espèce est exploitée pour ses fibres et pour son calice rouge persistant et charnu (il existe également des calices de type vert). Ce calice persistant abrite un fruit rond dans lequel on retouve un grand nombre de graines de petite taille. Les graines sont ovoïdes et de couleur brune.

Le karkadé est une plante reconnue pour l'usage de son calice.

Figure 8 : *Hibiscus sabdariffa L.* d'après (21).

2. Propriétés.

L'utilisation du calice de cette plante par voie orale est reconnue par l'Afssaps dans le traitement des asthénies fonctionnelles et pour favoriser la réduction du poids (72).

Une étude menée en Iran par **Faraji M.H. et Tarkhani A.H. (19)** a montré que la consommation journalière d'extraits de calices d'*Hibiscus sabdariffa L.* diminue de façon significative la tension artérielle chez des sujets hypertendus. En 2010, ce constat a été confirmé par **McKay D.L. *et al.* (45)** au travers d'une étude qui souligne que l'utilisation de cette infusion possède une place importante dans la prise en charge hygiéno-diététique globale du patient hypertendu.

Les calices sont également utilisés au Sénégal sous la forme de décoction pour leur pouvoir diurétique et antiseptique urinaire. La pharmacopée Sénégalaise traditionelle fait également mention d'une utilisation comme laxatif doux.

Par ailleurs, selon **Chen C.C. *et al.* (8)**, l'extrait de feuille d'*Hibiscus sabdariffa L.* possèderait un fort pouvoir antioxydant. En effet, chez des rats soumis à différents régimes, l'oxydation du LDL cholestérol serait neutralisée et le taux sanguin de LDL cholestérol serait diminué. Cette plante possède donc tous les atouts pour être largement utilisée dans le cadre de la prévention des maladies cardiovasculaires.

3. Composition moléculaire.

Les calices rouges possèdent une concentration élevée en anthocyanosides (le delphinidol 3-sambubioside et le cyanidol 3-sambubioside sont les anthocyanosides majoritaires présents dans la plante). Ce sont les composés qui sont responsables de la teinte rouge/vin de l'infusion. La présence de ces molécules est à l'origine des propriétés antioxydantes et antihypertensives.

Les calices, les feuilles et les graines renferment de nombreux acides aminés, minéraux et acides organiques (acide malique, acide ascorbique, acide citrique...) en teneur variable suivant la zone géographique, responsables du léger effet laxatif.

Enfin, on retrouve également quelques flavonoïdes, des mucilages, des pectines, des phytostérols et des polysaccharides.

4. Utilisations.

Le karkadé est utilisé principalement sous la forme d'une infusion qui peut être consommée aussi bien chaude que froide. La posologie usuelle est de 2 grammes par tasse soit une cuillère à soupe de calices séchés d'*Hibiscus sabdariffa L.*

5. Précautions d'emploi.

Aucun effet indésirable n'a été déclaré à ce jour aux doses thérapeutiques usuelles. Toutefois, la toxicité du karkadé n'ayant été que très peu étudiée, des études complémentaires s'avèrent nécessaires.

6. Intérêt.

Les connaissances actuelles concernant le karkadé apportent la preuve de l'intérêt de l'utilisation de cette plante chez le patient hypertendu.

Nous venons d'étudier les propriétés de plusieurs plantes médicinales ayant des indications reconnues dans la prise en charge du risque cardiovasculaire. Il est important de préciser que de nombreuses autres plantes ayant un intérêt potentiel font actuellement l'objet de recherches. C'est le cas de *Marrubium vulgare L.* et c'est pourquoi nous nous proposons, dans la partie suivante de cet exposé, de faire un état des lieux des connaissances concernant cette plante.

Partie 3. *Marrubium vulgare L.*

A. Origine et habitat.

1. Origine.

Marrubium vulgare L. est une plante herbacée vivace de la famille des *Lamiaceae* originaire d'Europe, d'Afrique du nord et d'Asie.

2. Habitat.

On la trouve surtout sur les bords des chemins, dans des prés secs, des lieux incultes, des décombres et des terrains vagues. Son odeur de thym au froissement la distingue des autres plantes. En France, cette plante est présente dans la plupart des départements et plus particulièrement dans le midi (figure 9).

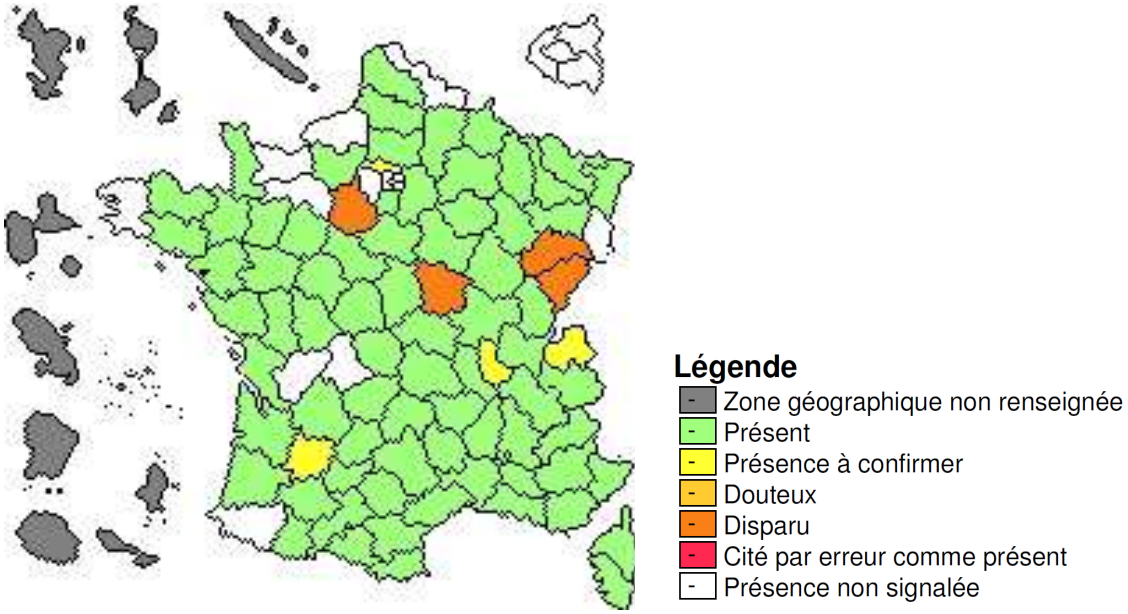


Figure 9 : Répartition géographique Française de *Marrubium vulgare L.* d'après (65).

B. Description botanique.

C'est une plante herbacée pérenne de couleur grisonnante qui peut atteindre 25 à 45cm de hauteur et qui présente une légère ressemblance avec la menthe. Les tiges carrées sont

simples ou ramifiées, droites ou légèrement couchées à la base, blanches et cotonneuses. Les feuilles duveteuses sont opposées, pétiolées, ovales-arrondies, bordées de dents inégales, ridées et blanchâtres. Les fleurs sont petites, blanches, sessiles, disposées en verticilles serrés et globuleux dans toute la partie supérieure de la tige et des rameaux, et à l'aisselle des feuilles supérieures. La corolle possède deux lèvres, la lèvre inférieure est trilobée et la supérieure possède deux lobes. Quatre étamines sont cachées dans le tube de la corolle. Le calice est velu à 10 dents courtes et crochues. Enfin, quatre petits akènes sont cachés à la base du calice persistant. Ils sont lisses et glabres et mûrissent en automne (figure 10).

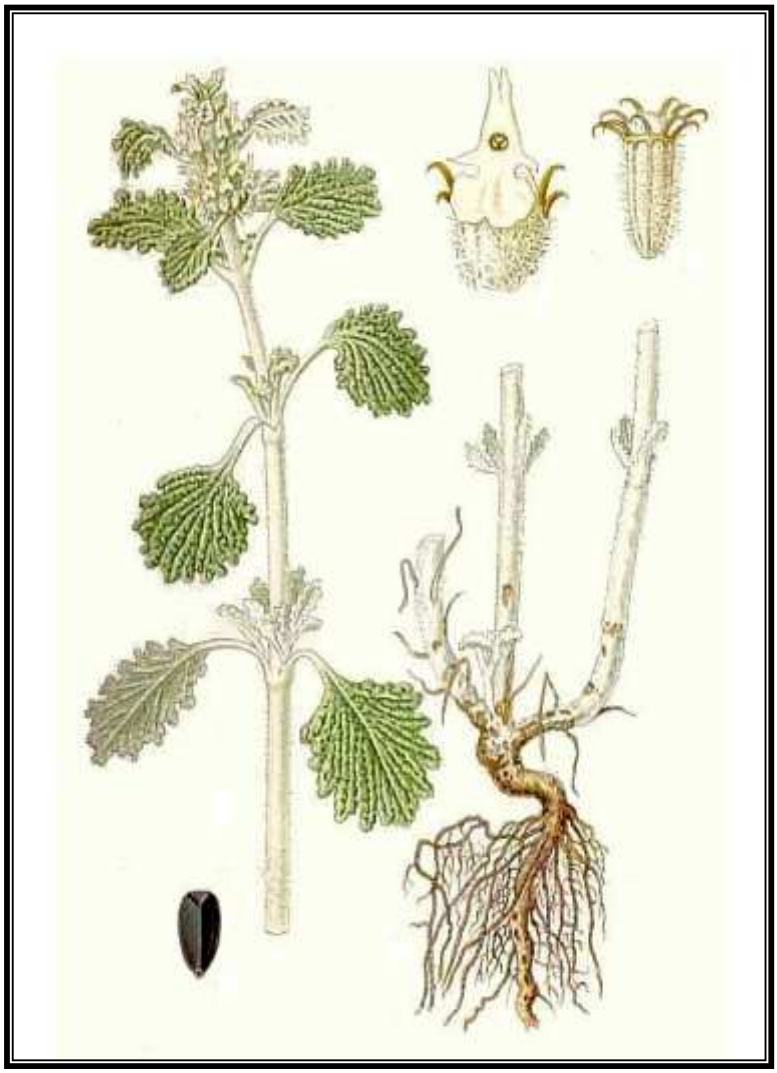


Figure 10 : *Marrubium vulgare L.* d'après (25).

C. Culture.

Marrubium vulgare L. est une plante qui se cultive facilement, plus particulièrement sur un sol pauvre et sec. Elle nécessite une forte exposition au soleil. La propagation peut se faire par semis au printemps, bouturage ou en divisant les racines (c'est la méthode qui est la plus utilisée). Les feuilles et les sommités fleuries sont récoltées entre Juin et Septembre.

D. Aspects historiques.

La saveur amère de la plante donne l'explication du nom. En effet, « marrube » trouve son origine dans le mot hébreux « marrob », *mar* signifiant amer et *rob* signifiant suc (61). «Marrob » désigne une des plantes amères que les juifs utilisaient durant les fêtes de Pâques. Toutefois, selon d'autres auteurs, le nom latin « *Marrubium* » serait dérivé de *Maria urbs,* une ville antique Romaine.

Cette plante ne doit pas être confondue avec le marrube noir ou ballotte noire (*Ballota nigra L.*), qui fait également partie de la famille des *Lamiaceae.*

Dans l'Egypte Ancienne, *Marrubium vulgare L.* était déjà reconnue pour ses propriétés apaisantes contre la toux (propriétés expectorantes et mucolytiques). Les prêtres Egyptiens l'utilisaient également comme insectifuge et comme antidote contre plusieurs poisons, et lui donnaient le nom de « graine de Horus » (en référence au Dieu Egyptien du ciel et de la lumière), « sang du taureau » ou encore « oeil de l'étoile ». Le nom anglais de cette plante, « White Horehound », est dérivé du Dieu Egyptien Horus.

Les Grecs de l'Antiquité l'utilisaient contre les morsures de chiens enragés. Le médecin grec Dioscoride (40-90 apr. J.C.) la préconisait en décoction pour soigner la tuberculose, l'asthme et la toux (39). Elle était déjà considérée comme le spécifique des affections de l’appareil respiratoire dans l'Egypte ancienne et la Grèce antique.

Pline L'Ancien (23-79 apr. J.C.) l'indique contre les morsures de serpents et contre la plupart des poisons et conseille son utilisation dans les affections de poitrine au dernier degré et les morsures de chiens (54).

Au Ier siècle, le médecin romain Aulus Cornelius Celsus indique que les propriétés antiseptiques de cette plante peuvent être utilisées pour traiter les affections respiratoires. Il recommande l'utilisation du « jus de marrube ».

Lucius Iunius Moderatus Columella, agronome romain du milieu du 1er siècle expliquait comment utiliser cette plante chez des animaux de ferme pour traiter les ulcères, vers et croûtes.

Au IIème siècle, Galien recommandait son utilisation pour traiter la toux et les maladies respiratoires.

Le Moyen Âge, qui utilisait fréquemment cette plante dans les mêmes indications, l’a de surcroît reconnu tonique, cholagogue et diurétique.

John Gerard, herboriste élisabéthain anglais du XVIème siècle, recommandait dans son ouvrage paru en 1597 sur l'histoire des plantes et de leurs utilisations (« Herbal or General History of Plants »), son usage sous la forme de sirop pour traiter les « sifflements respiratoires » et comme antidote de certains poisons.

Nicholas Culpepper, médecin herboriste anglais du XVIIème siècle, préconisait son utilisation, dans son ouvrage de 1652 intitulé « The English Physitian », pour évacuer la « toux muqueuse », traiter le rhume chez les personnes âgées, et plus particulièrement les asthmatiques et les personnes ayant le « souffle court ».

Jean-Emmanuel Gilibert (1741-1814), homme politique et botaniste Français, disait du marrube blanc qu'il s'agissait « d'une des meilleures plantes d'Europe » (41).

En médecine ayurvédique (Inde), chez les aborigènes d'Australie et les Amérindiens d'Amérique du Nord, *Marrubium vulgare L.* servait à traiter les infections des voies respiratoires.

Jusqu'en 1900, la Pharmacopée des Etats-Unis reconnaissait l'usage de *Marrubium vulgare L.* pour traiter les affections des voies respiratoires. Cependant, l'apparition des antibiotiques pour traiter ce type d'affections fait que la plante n'est aujourd'hui plus utilisée dans cette indication en Amérique du Nord. Par ailleurs, en 1989, la Food and Drug Administration (FDA) a même interdit l'utilisation de la plante pour le traitement de la toux compte tenu de l'absence d'essais cliniques chez l'homme.

Cependant, la plante est toujours inscrite dans les Pharmacopées Nationales en Europe. Ainsi, un grand nombre de pastilles et de sirops en renferment. Par ailleurs, la plante sert encore de nos jours à aromatiser certaines confiseries.

E. Usages traditionnels.

Cette plante possède les propriétés suivantes : tonique amer, expectorant, fluidifiant des sécrétions bronchiques, dépuratif, cholérétique, diurétique, tonicardiaque, fébrifuge... C'est la marrubiine, molécule présente dans la plante, qui est amère et expectorante.

Les usages traditionnels de *Marrubium vulgare L.* qui en découlent sont donc nombreux :

– toux (depuis l'Egypte ancienne), bronchites, asthme, rhume (notamment dans la médecine ayurvédique et la médecine amérindienne)**.**

– anti-inflammatoire (en particulier inflammation des voies respiratoires). Les propriétés anti-inflammatoires ont été mises en évidence par **Sahpaz S. *et al.* (58).**

– désordres intestinaux : propriétés antispasmodiques des fibres musculaires lisses, activité démontrée par **Schlemper V. *et al.* (60).**

– cholérétique (augmentation de la sécrétion biliaire). Cette propriété est due à

l'acide marrubique qui est obtenue par ouverture de la fonction lactonique de la marrubiine en milieu alcalin.

– dyspepsie (utilisation reconnue en Allemagne par la commission E, comité scientifique spécialisé en phytothérapie dans ce pays).

– manque d'appétit (utilisation reconnue en Allemagne par la commission E).

– diabète (utilisation dans plusieurs pays et plus particulièrement au Mexique).

– antimicrobien.

– diurétique.

– fièvre.

– en cas de règles douloureuses.

– arythmie cardiaque : les principes actifs responsables sont l'acide caféique, l'acide chlorogénique mais aussi d'autres composants non identifiés (68). La plante est présentée pour avoir des effets chronotrope négatif, bathmotrope négatif et des propriétés parasympatholytiques (12).

– obésité.

– vermifuge et insecticide : cette dernière propriété est démontrée par **Pavela R. *et al.*(51).**

F. Composition moléculaire.

Marrubium vulgare L. est une plante riche en principes actifs dont voici la liste et les principales structures moléculaires (figure 11) :

– lactones diterpéniques labdaniques : marrubiine, prémarrubiine, pérégrinol, vulgatol, marrubénol, marrubiol.

– glycosides de phénylpropanoïdes : verbascoside, forsythoside B, arenarioside, ballotetroside...

– flavonoïdes : hétérosides flavoniques et flavonoliques du quercétol, de la lutéoline et de l'apigénine, lactoylflavones, dérivés de l'acide ursolique.

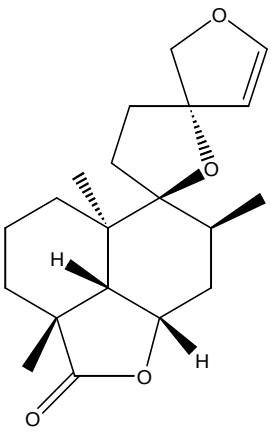
– flavones méthoxylées : ladanéine, scutellaréine-5,7,4'-trimethyl éther, et scutellaréine-5,6,7,4'-tetramethyl éther (3).

– composés azotés caractéristiques de la famille des *Lamiaceae* : choline, stachydrine, bétonicine.

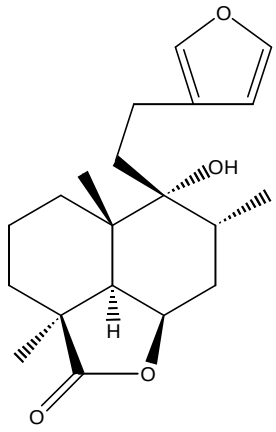
– tanins spécifiques des lamiacées, dérivés de l'acide hydroxycinnamique : acide chlorogénique, acide caféique, acide caféylquinique.

– mucilages.

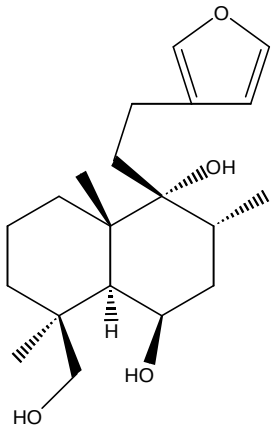
– huile essentielle : monoterpènes (<0,1%) : α-pinène, camphène, limonène, sabinène, para-cymène, para-fenchène...



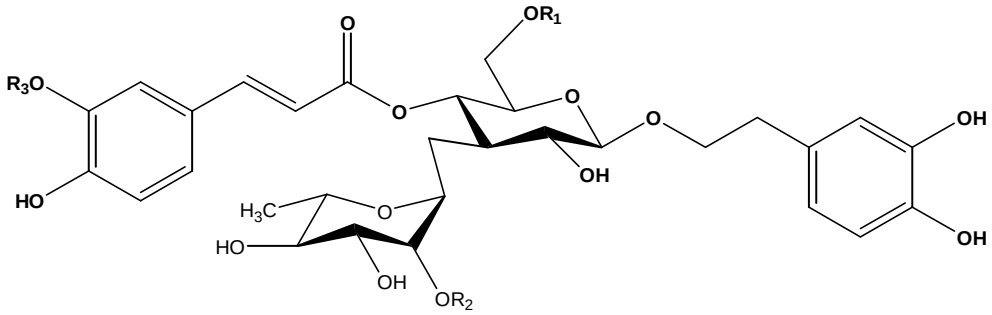
Prémarrubiine



Marrubiine

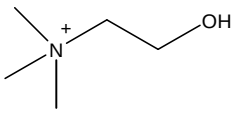


Marrubénol

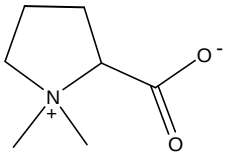


	R_1	R_2	R_3
verbascoside (actéoside)	H	H	H
forsythoside B	β-D-apioside	H	H
arenarioside	β-D-xyloside	H	H
ballotetroside	β-D-apioside	α-L-arabinoside	H
alyssonoside	β-D-apioside	H	CH_3
lavandulifoliside	H	α-L-arabinoside	H
angaroside A	α-L-arabinoside	H	H

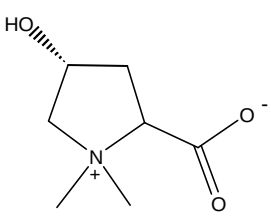
Glycosides de phénylpropanoïdes



Choline



Stachydrine



Bétonicine

Figure 11 : Principales structures moléculaires présentes chez *Marrubium vulgare L.*

Les lactones diterpéniques sont des dérivés des diterpènes (20 atomes de carbone) avec une fonction lactone. La fonction lactone est caractérisée par la présence d'un ester cyclique. Une lactone est donc un hétérocycle oxygéné, provenant de la lactonisation d'hydroxy-acides.

Les flavonoïdes sont des polyphénols présents dans quasiment toutes les plantes médicinales. Ils regroupent un certain nombre de classes : flavonols (ex: quercétine), flavones (ex: apigénine, lutéoline) mais aussi les isoflavones, les flavanones, les flavan-3-ols, les anthocyanidines, les chalcones...

Les tanins sont également des polyphénols mais de structure plus complexe que celle des flavonoïdes.

Les mucilages sont des polysaccharides c'est à dire des polymères de glucides ou polyosides.

G. Propriétés de *Marrubium vulgare L.*

Les recherches actuelles s'intéressent aux propriétés hypolipémiantes, antioxydantes, vasorelaxantes, antihypertensives, anti-inflammatoires, analgésiques, antispasmodiques et hypoglycémiantes de divers extraits naturels de *Marrubium vulgare L.*, lesquels pourraient être utilisés pour réduire le risque de développement de maladies cardiovasculaires. On se propose de s'intéresser plus particulièrement aux propriétés anti-athérogènes, antioxydantes, antihypertensives et hypoglycémiantes.

1. Propriétés anti-athérogènes et antioxydantes.

1.1. Propriétés anti-athérogènes.

Une série d'expériences conduites par **Berrougui H. *et al.* (4)** ont mis en évidence la capacité de l'extrait aqueux de *Marrubium vulgare L.* (AEM) à augmenter le transport inverse du cholestérol médié par les HDL, ceci de façon dose-dépendante dans les macrophages THP-1.

Une première expérience utilisait des macrophages THP-1 humains afin d'évaluer l'efflux du cholestérol (figure 12). L'incubation de ces macrophages avec des HDL seuls (Control) augmente l'efflux du cholestérol. Cet effet est potentialisé d'une façon dose-dépendante lorsque l'on ajoute l'AEM à des concentrations croissantes.

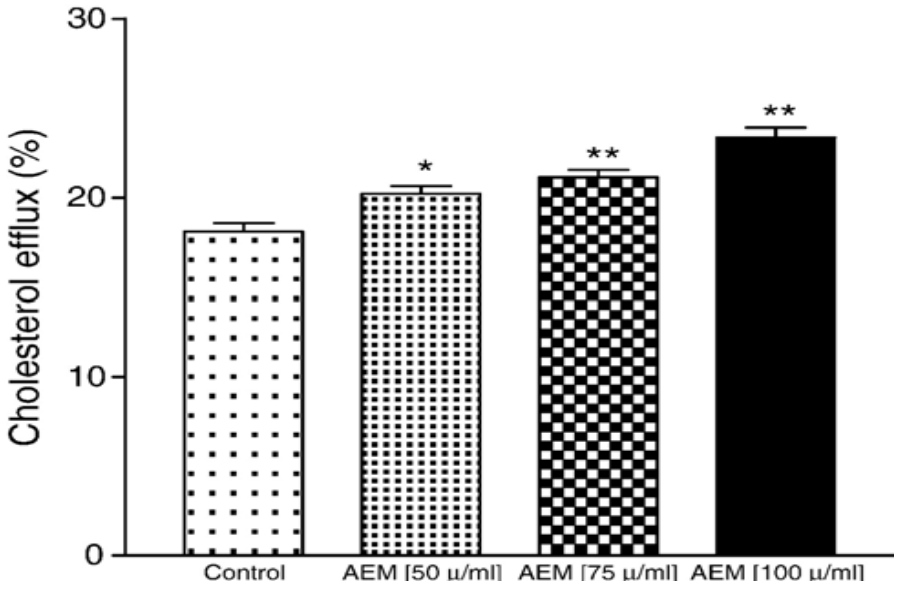


Figure 12 : Mesure de l'efflux du cholestérol dans les macrophages THP-1 d'après (4).

Une seconde expérience utilisait des macrophages murins enrichis en ABCA1 (transporteur ATP-binding cassette, responsable de l'un des mécanismes pouvant expliquer le transport inverse du cholestérol par les HDL). La figure 13 nous montre que dans ces macrophages, l'augmentation de l'efflux du cholestérol n'est pas significatif, suggérant que l'AEM est impliqué dans un autre mécanisme que celui de l'ABCA1 pour améliorer l'efflux du cholestérol.

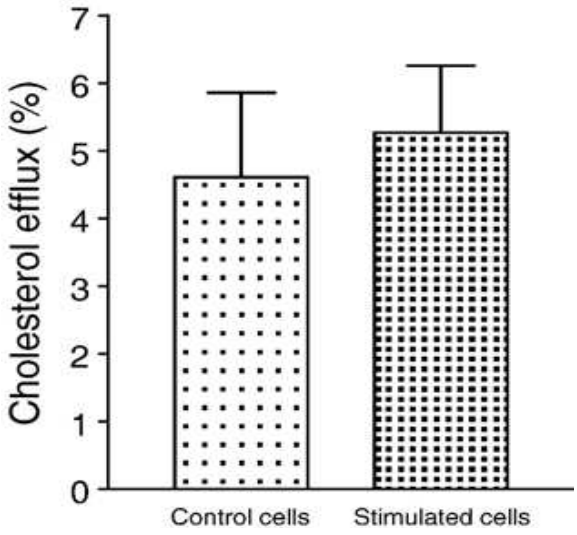


Figure 13 : Mesure de l'efflux du cholestérol dans les cellules murines d'après (4).

On peut donc constater que ces résultats récents sont très encourageants. Toutefois, ils nécessiteront de plus amples investigations afin de déterminer selon quel mécanisme et dans quelle mesure l'AEM agit sur les taux circulants de HDL cholestérol.

1.2. Propriétés antioxydantes.

1.2.1. Introduction.

D'après **Duffy S.J. et Vita J.A. (12),** la consommation d'aliments riches en phénols et polyphénols peut réduire le risque de maladie cardiovasculaire en diminuant la progression de l'athérosclérose principalement en protégeant les LDL de l'oxydation.

Dans ce contexte, le curcuma (*Curcuma longa L.)* est une plante dont l'intérêt est déjà connu. Ainsi, **Ramirez-Tortosa M.C. e*t al.*** (55) ont apporté la preuve qu'une prise orale d'un extrait hydroalcoolique de curcuma provoquait, chez les lapins, une diminution de la sensibilité des LDL à l'oxydation et une diminution du taux de LDL plasmatique.

Marrubium vulgare L. est une plante riche en composés phénoliques. Ainsi, quatre glycosides de phénylpropanoïdes ont été isolés par **Martin-Nizard F. *et al.* (43)** : les verbascoside, forsythoside B, arenarioside et ballotetroside (figure 11).

Martin-Nizard F. *et al.* (44) ont mis en évidence l'activité antioxydante de ces composants. Ainsi, ils sont capables d'inhiber *in vitro* l'oxydation des LDL par le cuivre Cu^{2+} et un générateur de radicaux libres, le 2,2'-azobis(2-amidinopropane)dihydrochloride ou AAPH. De plus, ils préservent l'aspect morphologique de cellules endothéliales d'aorte bovine durant leur incubation avec des LDL modifiées par la myéloperoxydase (mOx-LDL). Enfin, ils atténuent l'accumulation des aldéhydes dans le milieu de culture pendant cette période d'incubation. La richesse de *Marrubium vulgare L.* en glycosides de phénylpropanoïdes pourrait donc expliquer son activité antioxydante.

1.2.2. Inhibition de l'oxydation des LDL.

Berrougui H. *et al.* ont apporté la preuve qu'un extrait aqueux de *Marrubium vulgare L.* est capable d'inhiber l'oxydation des LDL (4).

Dans cette étude, le sulfate de cuivre ($CuSO_4$) a été utilisé comme agent oxydant des LDL, en mettant à profit les propriétés oxydantes des ions cuivre Cu^{2+}.

Le profil cinétique de l'oxydation des LDL (figure 14) dépend de 3 paramètres :

- le temps de latence avant oxydation qui correspond à la durée nécessaire à la consommation des antioxydants.
- la vitesse maximale d'oxydation (propagation).
- le maximum d'accumulation de produits oxydés (plateau).

L'addition de concentrations croissantes d'extrait aqueux de *Marrubium vulgare L.* induit une augmentation de la phase de latence avant formation de doubles liaisons conjuguées (figure 4A), et une diminution dose-dépendante de la vitesse maximale d'oxydation (figure 4B). Mais aucun effet n'a été montré ici sur le maximum d'accumulation de produits d'oxydation.

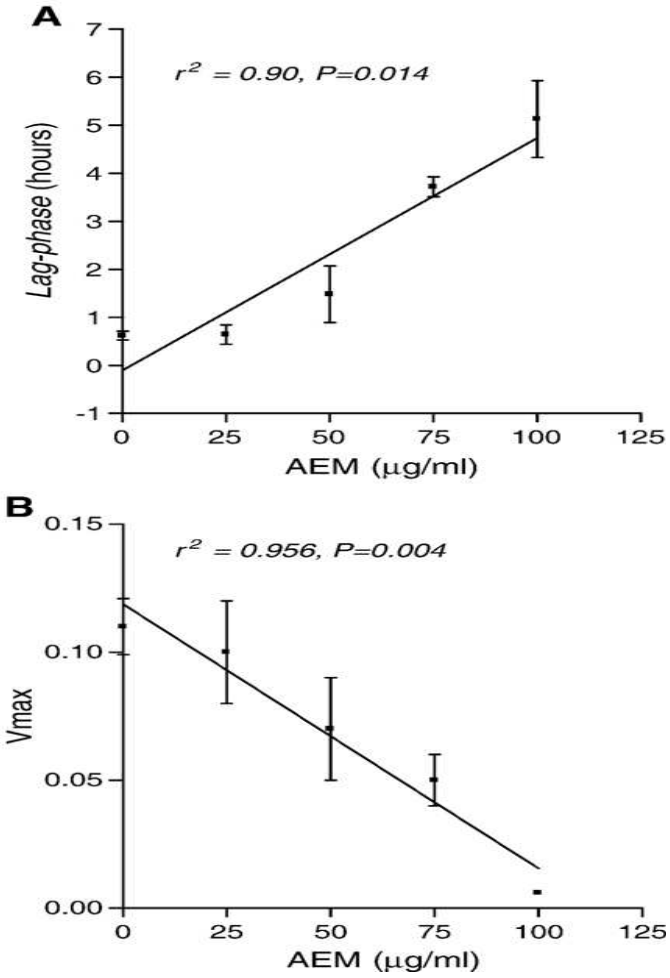


Figure 14 : Profil cinétique de l'oxydation des LDL d'après (4).

L'oxydation des LDL seules (courbe Control), ou en présence de concentrations croissantes d'extrait aqueux de *Marrubium vulgare L.* (AEM), a été suivie à 234nm pour détecter la formation de doubles liaisons conjuguées (figure 15). Ceci permet d'établir le profil cinétique de l'apparition de doubles liaisons conjuguées, produites par l'oxydation des LDL par le sulfate de cuivre. L'étude de ce graphique nous permet de constater que la formation de ces doubles liaisons conjuguées est significativement diminuée à partir d'une concentration en AEM de 100 µg/ml.

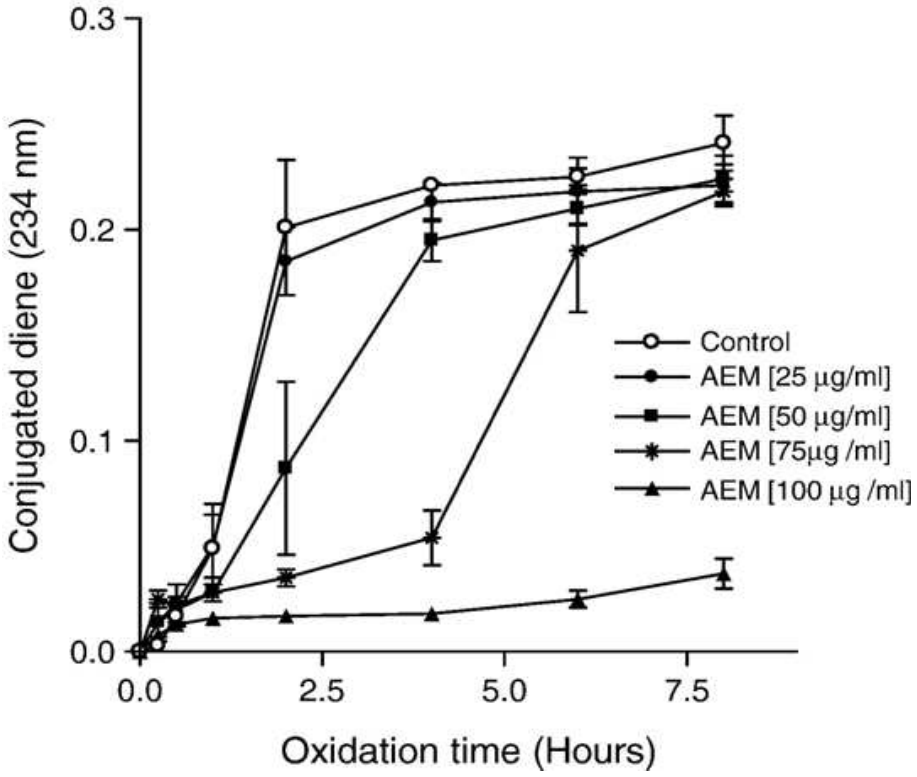


Figure 15 : Formation de doubles liaisons conjuguées d'après (4).

L'extrait aqueux de *Marrubium vulgare L.* prévient donc la peroxydation des LDL induite par du CuSO4 et ceci de façon dose-dépendante. Cet effet protecteur se traduit par une diminution de la formation de doubles liaisons conjuguées.

Par ailleurs, **Berrougui H. *et al.*** ont mis en évidence l'effet de l'augmentation de la concentration en AEM sur la disparition de l'α-tocophérol endogène durant l'oxydation des LDL (figure 16). La vitamine E ou tocophérol est une vitamine liposoluble qui est reconnue comme antioxydante. Elle freine le vieillissement cutané et assure la stabilité des structures cellulaires. On ne dénombre pas moins de 8 formes de vitamine E, dont la plus active est l'α-tocophérol.

Le 1er graphique de la figure 16 représente le niveau de diminution de l'α-tocophérol en fonction de la concentration en AEM alors que le 2ème graphique représente l'évolution de la concentration en α-tocophérol en fonction du temps d'oxydation, en présence de concentrations croissantes en AEM. On peut ici constater que l'utilisation de l'extrait aqueux de *Marrubium vulgare L.* atténue significativement la dégradation de l'α-tocophérol de façon dose-dépendante, alors que l'oxydation des LDL sans AEM (courbe Control) montre une forte diminution de la concentration en α-tocophérol.

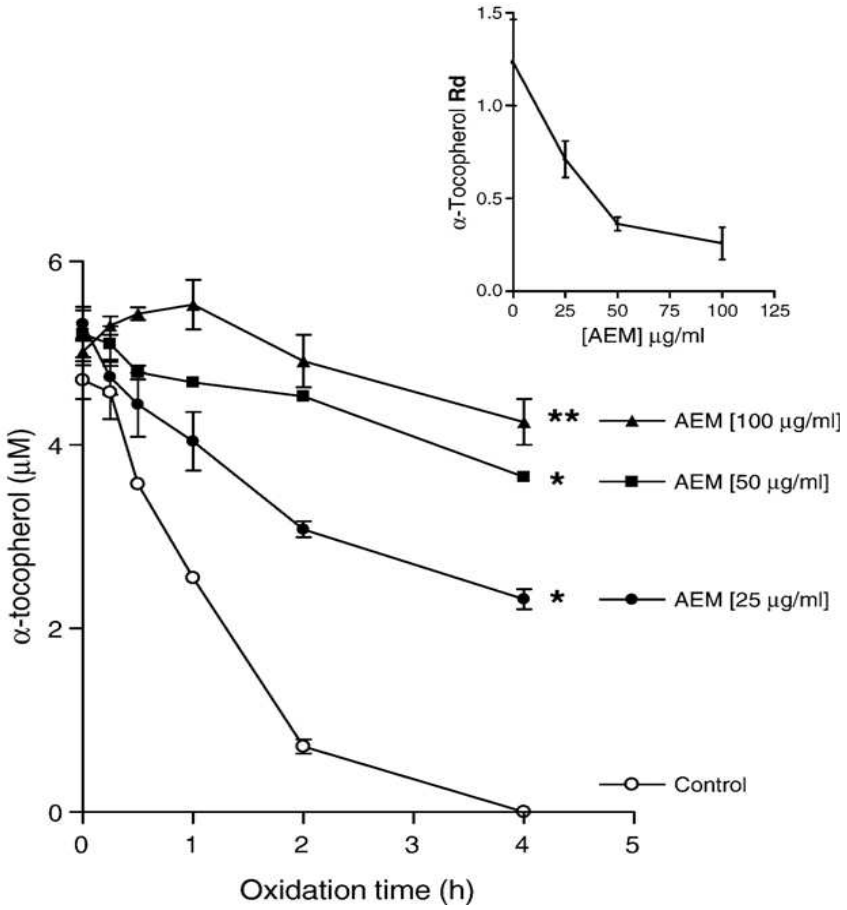


Figure 16 : Mesure de la quantité d'α-tocophérol d'après (4).

L'extrait aqueux de *Marrubium vulgare L.* est donc capable de diminuer la vitesse de dégradation de l'α-tocophérol et de préserver ainsi la vitamine E endogène contenue dans les LDL. Selon **Carbonneau M.A. *et al.* (6),** ceci pourrait s'expliquer, au cours de l'incubation des LDL avec l'AEM, par une incorporation des glycosides de phénylpropanoïdes à la surface de ces LDL et/ou dans leur partie hydrophile, formant alors une association forte entre le composant phénolique et une fraction protéique du LDL. Par conséquent, c'est cette association qui serait capable de prévenir l'oxydation des LDL et de préserver la vitamine E.

Berrougui H. et ses collaborateurs ont également découvert que l'AEM possède un effet inhibiteur sur l'altération de l'apolipoprotéine B induite par le sulfate de cuivre. En effet, l'oxydation des LDL est caractérisée non seulement par une altération de la structure et des propriétés biologiques du lipide, mais aussi par celle de l'apoB, ce qui implique une fragmentation de la protéine, celle-ci contenant des résidus amino-acides.

Une électrophorèse des LDL a été réalisée sur un gel d'agarose à partir d'échantillons de 2µl. **La migration des LDL est utilisée comme marqueur d'une oxydation protéique.** Or, comme le montre la figure 17, l'AEM atténue la mobilité électrophorétique induite par le sulfate de cuivre.

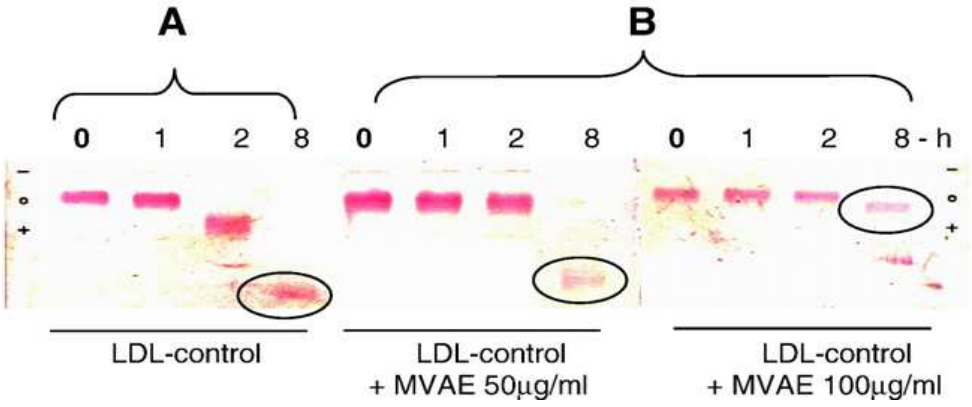


Figure 17 : Electrophorèse des LDL d'après (4).

A: LDL-témoin : incubé avec du sulfate de cuivre 10µM pendant 0,1,2 et 8h avant électrophorèse.
B: LDL traité : incubé avec du sulfate de cuivre 10µM en présence de 50 ou 100µg/ml d'AEM.
(expérience réalisée 3 fois avec résultats similaires).

Cette expérience montre que l'oxydation des LDL augmente sensiblement leur mobilité électrophorétique particulièrement après 2h et 8h d'oxydation induite par du sulfate de cuivre. Cette augmentation est atténuée de manière dose-dépendante en ajoutant de l'AEM. De plus, les hautes concentrations en AEM inhibent significativement le maximum d'accumulation des produits d'oxydations avec pour conséquence une protection de l'apoB contre la formation excessive de ces produits finaux d'oxydation.

1.2.3. Mécanismes.

Selon les travaux de **Berrougui H. *et al.* (4),** deux mécanismes d'action de l'AEM semblent expliquer l'inhibition de l'oxydation des LDL :

1) L'effet chélateur sur les ions cuivre Cu^{2+} formant ainsi des complexes inactifs et reduisant l'oxydation des LDL. **Pinchuk I. et Linchtenberg D. (52)** ont démontré que les chélateurs du cuivre prolongent la phase de latence et réduisent la vitesse maximale d'oxydation. Cette étude a été reprise par **Berrougui H. *et al.* (4)** en oxydant les LDL avec des concentrations croissantes de sulfate de cuivre en présence ou non d'AEM (50 et 100µg/ml). Le niveau d'oxydation a été évalué en mesurant la formation de doubles liaisons conjuguées (figure 18).

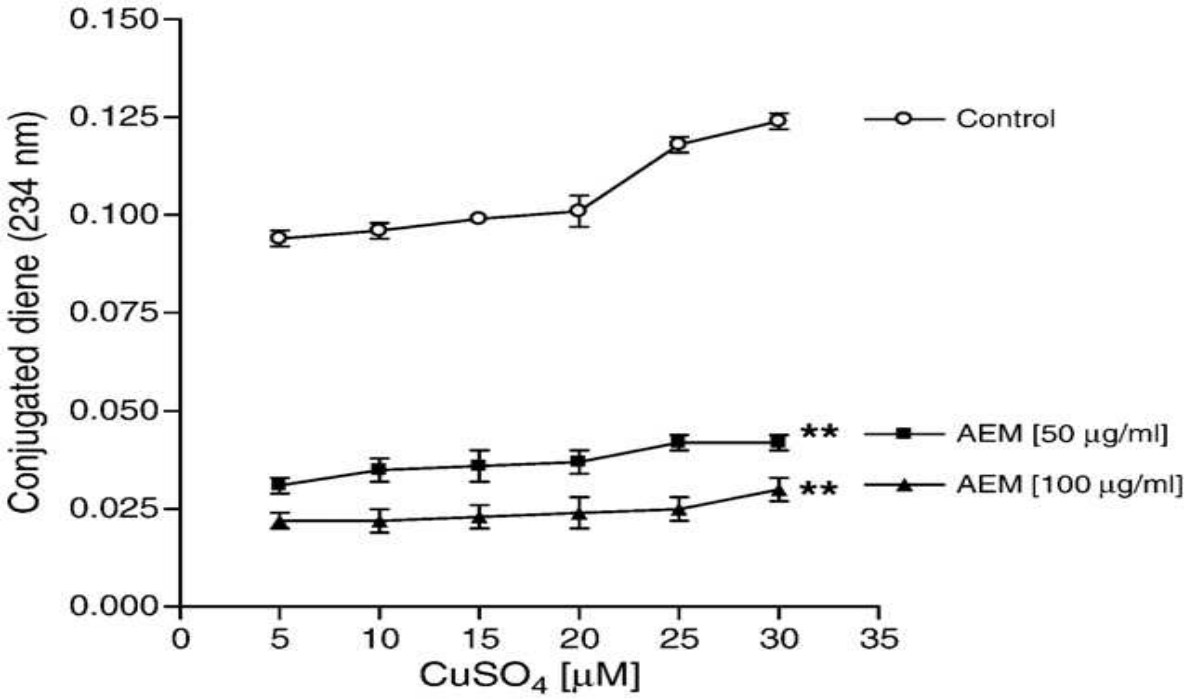


Figure 18 : Capacité de chélation des ions cuivre d'après (4).

Ce graphique montre que l'AEM a un effet inhibiteur dose-dépendant sur l'oxydation des LDL, par chélation des ions cuivre Cu^{2+}.

2) La capacité de fixation des radicaux libres des glycosides de phénylpropanoïdes, mise en évidence par **Aligiannis N. *et al.* (2)** en utilisant le test du DPPH (1,1-diphényl-2-picryl-hydrazyl). Le DPPH est un radical de couleur violet intense. La mesure de l'efficacité d'un antioxydant se fait en mesurant la diminution de la coloration violette (mesure de l'absorbance à 517nm en fonction du temps). Dans la suite de leurs recherches sur l'extrait aqueux de *Marrubium vulgare L.*, **Berrougui H. *et al.* (4)** ont réalisé cette expérience en utilisant des concentrations croissantes d'AEM et un témoin de DDPH non traité (figure 19).

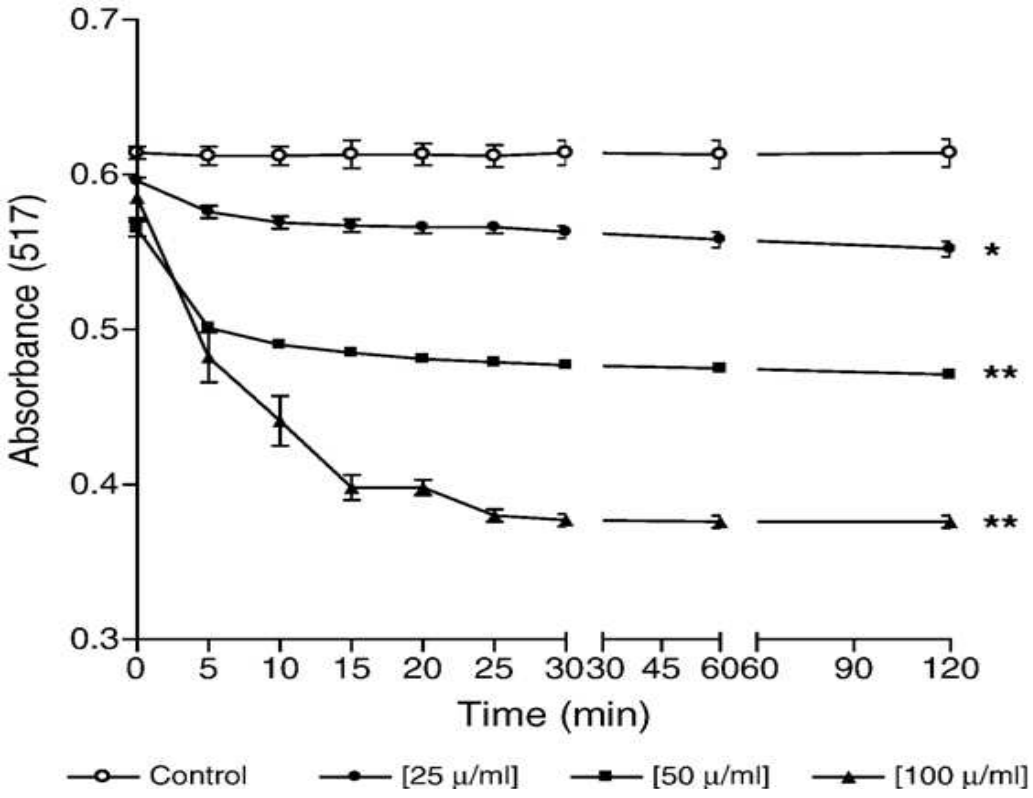


Figure 19 : Absorbance du DDPH en fonction du temps d'après (4).

Ce test montre que l'addition de concentrations croissantes d'AEM entraîne une diminution significative de l'absorbance à 517nm, suggérant que l'AEM possède une grande capacité de fixation des radicaux libres.

En résumé, le profil antioxydant de l'AEM est le suivant :

– une augmentation de la phase de latence.

– une diminution de la vitesse maximale d'oxydation.

– une diminution du maximum d'accumulation de produits d'oxydation à condition de se placer à haute concentration.

L'AEM pourrait donc agir comme un inhibiteur de la liaison cuivre grâce à une interaction avec l'apoB. Cette interaction pourrait alors inhiber la peroxydation soit en bloquant le site de liaison au cuivre soit en se liant à un autre site (allostérique) et ainsi réduire la liaison au cuivre.

Toutefois, **Seidel V. *et al.* (62)** ont apporté la preuve que les molécules contenant des noyaux catéchols (ce qui est le cas des glycosides de phénylpropanoïdes) inhibent fortement l'oxydation des LDL induite par du $CuSO_4$ mais indépendamment de toute capacité à agir comme un chélateur des ions cuivre. La richesse de l'AEM en composés actifs divers nous permet donc de suggérer que l'activité antioxydante de cet extrait s'explique par différents mécanismes.

1.3. Hypothèses et conclusions.

La richesse de *Marrubium vulgare L.* en glycosides de phénylpropanoïdes pourrait expliquer ses propriétés antioxydantes. En effet, l'effet antioxydant des glycosides de phénylpropanoïdes est largement décrit.

L'extrait aqueux de *Marrubium vulgare L.* est capable de diminuer la vitesse de dégradation de l'α-tocophérol et donc de préserver la vitamine E endogène contenue dans les LDL. **Berrougui H. *et al.* (4)** suggèrent que ceci s'explique par une incorporation des glycosides de phénylpropanoïdes à la surface du LDL et/ou dans sa partie hydrophile. Cette association pourrait alors prévenir l'oxydation des LDL et préserver la vitamine E.

Les différentes études sur le sujet apportent la preuve d'une inhibition de l'oxydation des LDL par l'extrait aqueux de *Marrubium vulgare L.* Celle-ci semble découler de deux mécanismes :

– l'effet chélateur des ions cuivre Cu^{2+}.

– la capacité de fixation des radicaux libres.

Enfin, ces expériences montrent que *Marrubium vulgare L.* augmente le transport inverse du cholestérol médié par les HDL. Or, nous savons que le taux de HDL est corrélé avec l'incidence des maladies cardiovasculaires. Le transport inverse du cholestérol constitue donc l'une des principales propriétés protectrices des HDL. Toutefois, d'autres études seront nécessaires afin de comprendre le mécanisme de cette action.

En conclusion, ces propriétés antioxydantes augmentent le potentiel anti-athérogène des HDL. Ceci nous offre une source supplémentaire d'antioxydants naturels afin de prévenir le développement des maladies cardiovasculaires.

2. Propriétés antihypertensives.

2.1. Introduction.

En 1976, **Karryev M.O. *et al.* (33)** ont mis en évidence les propriétés vasodilatatrices de *Marrubium vulgare L.* à partir de son huile essentielle.

Plus récemment, **El Bardai S. *et al.*** ont concentré leur travail sur l'étude des propriétés antihypertensives de *Marrubium vulgare L.* et de *Foeniculum vulgare L.* (14). Seuls les résultats concernant *Marrubium vulgare L.* seront ici interprétés.

Cette propriété n'implique pas de modification de la fonction rénale mais semble liée à l'effet vasodilatateur de l'extrait aqueux mis en évidence aussi bien *ex vivo* que *in vitro*.

2.2. Résultats des expériences.

2.2.1. Effets sur la pression artérielle systolique.

Les effets sur la pression artérielle systolique ont été étudiés sur des rats hypertendus (SHR; Spontaneously Hypertensive Rats) et chez des rats normotendus (WKY; Normotensive Wistar-Kyoto Rats). Ces chercheurs ont découvert que l'AEM présente une activité hypotensive forte lorsqu'il est administré par voie orale à des rats hypertendus (figure 20). Les résultats sont exprimés en pourcentage de la valeur de tension initiale (avant traitement). La courbe Control correspond à un groupe de rats témoins qui n'ont pas été traités.

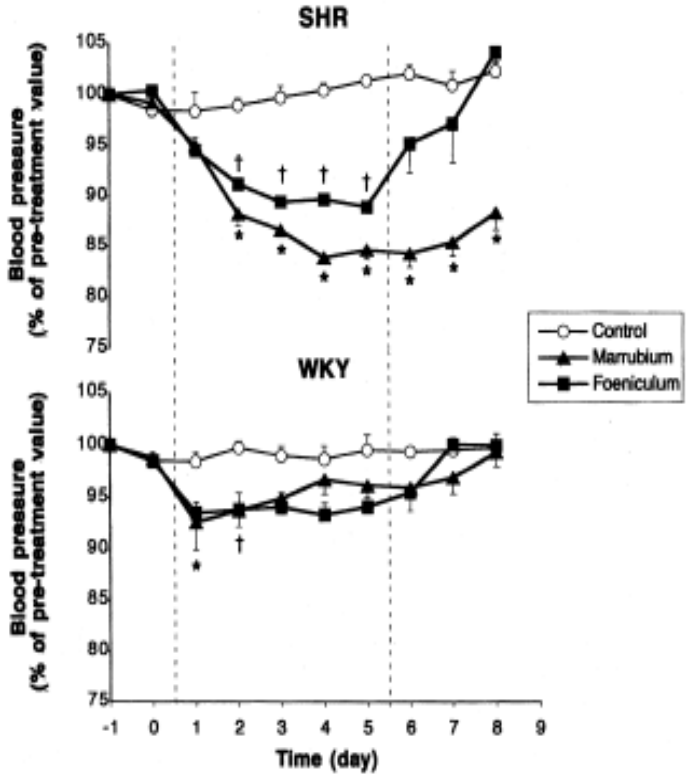


Figure 20 : Valeur de la pression artérielle systolique en fonction du temps d'après (14).

L'extrait aqueux de *Marrubium vulgare L.* diminue significativement la pression artérielle systolique des rats hypertendus. Cet effet hypotenseur apparaît après 2 jours de traitement et est maximal pendant le 4ème et le 5ème jour. Suite à ce traitement d'une durée de 5 jours, **El Bardai S. *et al.* (14)** ont observé une rémanence de l'effet pendant 2 jours, au cours desquels la pression artérielle systolique restait inférieur à la valeur initiale avant de remonter progressivement.

En ce qui concerne les rats normotendus (WKY), l'extrait de plante induit une légère diminution de la pression artérielle systolique à J1 et J2, mais après 3 jours de traitement les valeurs sont proches de celles du groupe témoin.

2.2.2. Effets ex vivo de l'extrait aqueux de Marrubium vulgare L. sur la réponse contractile de l' artère aorte.

La contractilité des anneaux aortiques plongés dans une solution de chlorure de potassium (KCl), agent vasoconstricteur, est diminuée chez les rats SHR après traitement par l'extrait aqueux de *Marrubium vulgare L.* En revanche, aucun effet *ex vivo* n'a pu être mis en évidence chez les rats WKY (figure 21).

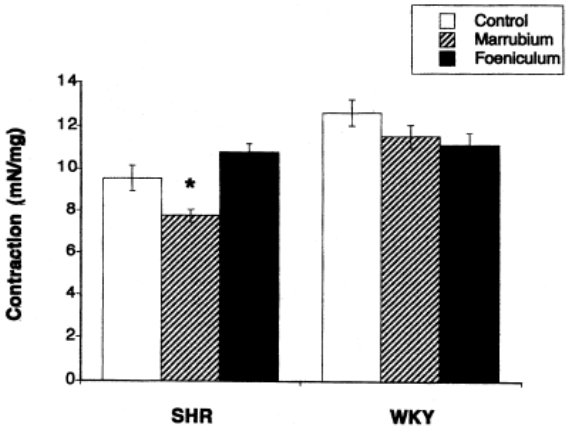


Figure 21 : Contractilité des anneaux aortiques chez les rats SHR et WKY d'après (14).

Pour ce qui est des anneaux aortiques traités par une concentration croissante de noradrénaline, le constat est identique, c'est à dire que l'on observe une différence significative entre les rats SHR et les rats témoins, alors que l'expérience sur les rats WKY n'est pas concluante (figure 22).

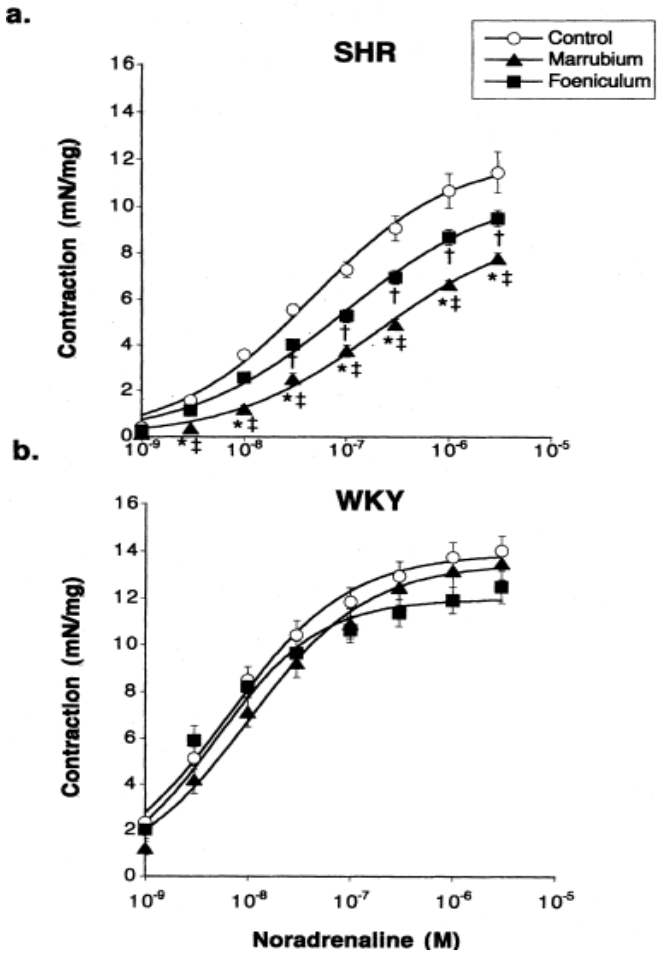


Figure 22 : Evolution de la contractilité en fonction de la concentration en Nad d'après (14).

2.2.3. Effets in vitro de l'extrait aqueux de Marrubium vulgare L. sur la contraction de l'aorte en réponse à des agents vasoconstricteurs.

→ KCl.

Pour chaque série d'expérience (groupe témoin, rats hypertendus SHR et rats normotendus WKY), la contraction a été mesurée deux fois. La première mesure a été réalisée avec une solution de KCl seule. La seconde mesure a toujours été effectuée en présence de KCl mais avec l'AEM pour les rats SHR et WKY et sans extrait pour le groupe témoin. Ainsi, les résultats de la contraction des anneaux aortiques sont exprimés en % de la première contraction (figure 23). Sur cette figure, on peut constater que l'extrait aqueux de *Marrubium vulgare L.* inhibe la contraction des aortes des rats SHR et WKY.

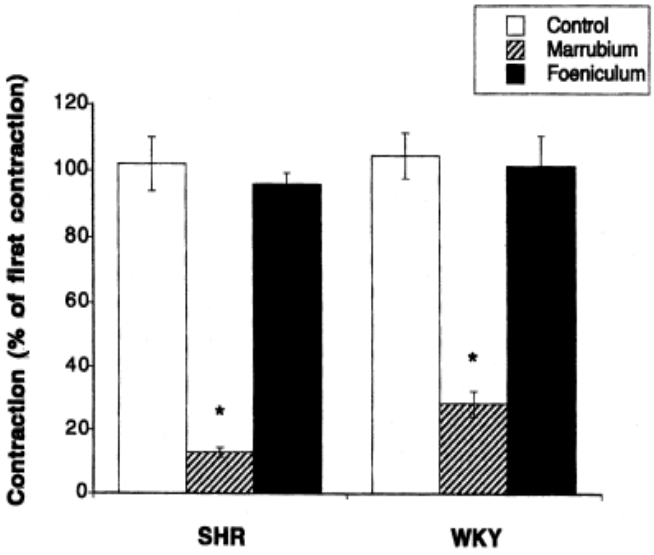


Figure 23 : Effet in vitro de l'extrait sur la contraction induite par une solution de KCl d'après (14).

Par ailleurs, cette inhibition est dose-dépendante et est légèrement plus grande pour les aortes des rats SHR que pour celles des rats WKY (figure 24). Ici, la deuxième contraction a été mesurée après une incubation de 20 minutes en présence de concentrations croissantes de *Marrubium vulgare L.* Les résultats sont exprimés en % d'inhibition de la contraction induite par le KCl.

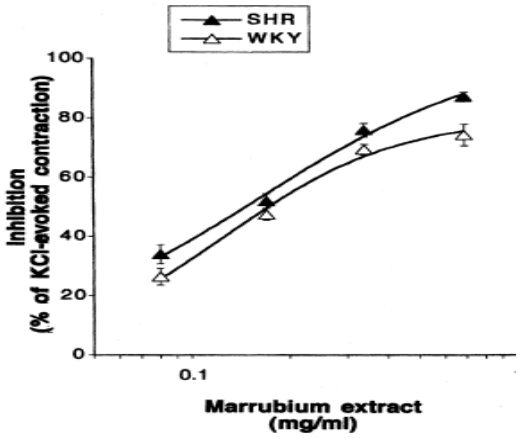


Figure 24 : Inhibition de la contraction par une concentration croissante d'AEM d'après (14).

→ KCl + Calcium.

Le principe de cette expérience est d'étudier la contraction des anneaux aortiques lorsque l'on ajoute une quantité croissante de Ca^{2+} dans une solution de KCl contenant initialement du Ca^{2+} libre.

Cette expérience a été menée chez un groupe témoin qui ne reçoit pas d'extrait aqueux de *Marrubium vulgare L.* et chez un groupe d'aortes de rats SHR traités. Les résultats sont exprimés en % de la contraction maximale obtenue avant l'addition de *Marrubium vulgare L.*

Chez les rats hypertendus (SHR), la contraction induite par cette accumulation de calcium est sensiblement diminuée en présence de l'extrait aqueux de *Marrubium vulgare L.* (figure 25).

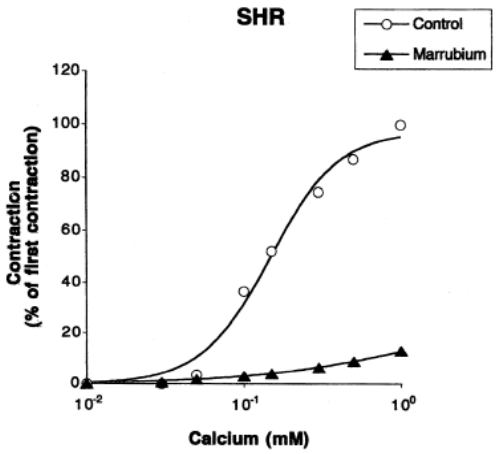


Figure 25 : Effet de l'extrait sur la contraction induite par le calcium d'après (14).

→ Noradrénaline.

Pour chaque série d'expérience (groupe témoin, rats hypertendus SHR et rats normotendus WKY), la contraction a été mesurée deux fois. Une première contraction a été mesurée en ajoutant une concentration croissante en noradrénaline, en absence d'extrait. Ensuite, une seconde contraction a été mesurée après une incubation de 20 minutes des anneaux aortiques, en absence d'extrait pour le groupe témoin et en présence d'extrait aqueux de *Marrubium vulgare L.* à 0,7mg.mL^{-1} pour les groupes SHR et WKY. Les résultats des contractions obtenues sont exprimés en % de la première contraction. La figure 26 nous montre que la présence de l'extrait aqueux de *Marrubium vulgare L.* induit une diminution de la contraction des anneaux aortiques.

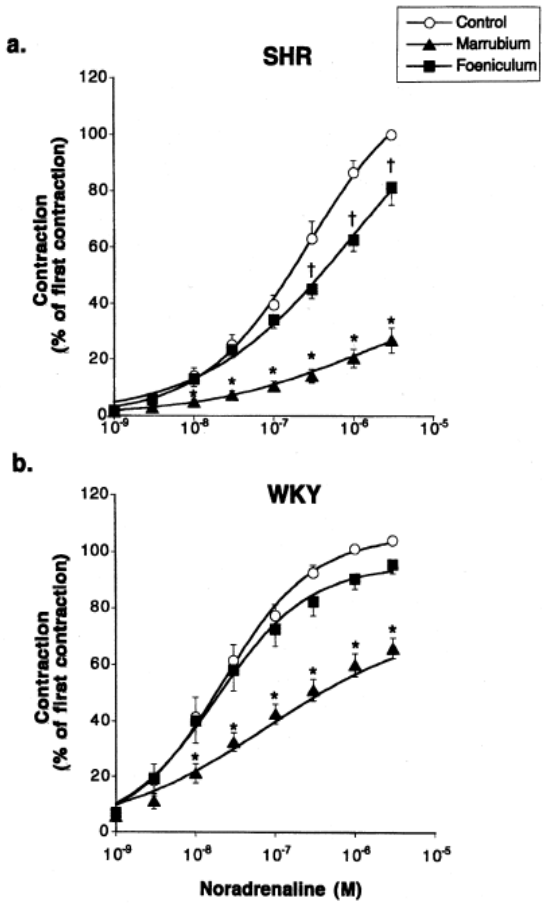


Figure 26 : Effet de l'extrait sur la contraction induite par la noradrénaline d'après (14).

2.3. Interprétation.

A partir des expériences qui ont été décrites, on peut constater les résultats suivants chez les rats hypertendus :

– la réponse au Ca^{2+} et au KCl dans les artères dépolarisées est sensiblement diminuée par l'extrait de *Marrubium vulgare L.*, à la fois *ex vivo* et *in vitro*.

– de même, la contraction induite par la noradrénaline est aussi déprimée.

Selon **Godfraind T. *et al.* (27)**, l'inhibition de la contraction induite par KCl par l'extrait aqueux de *Marrubium vulgare L.* suggère que cette plante peut agir comme un bloqueur des canaux calciques voltage-dépendants. Toutefois, **Kitazawa T. *et al.* (36)** ainsi que **Karaki H. *et al.* (32)** ont donné la preuve que la contraction induite par la noradrénaline est le résultat complexe de la mobilisation de calcium intracellulaire et extracellulaire et de la sensibilité du calcium au mécanisme de contraction. Ainsi, l'inhibition de la contraction induite par la noradrénaline tend à indiquer que l'AEM pourrait avoir des effets vasculaires multiples.

Pour rappel, le fonctionnement des canaux calciques se décline en trois phases successives: fermeture, ouverture, état d'inactivation. Il est important de rappeler que les catécholamines peuvent augmenter le courant de calcium (allongement de la période d'ouverture). Ainsi, la dopamine, l'adrénaline et la noradrénaline entraînent une augmentation de la synthèse de l'AMPc. Ce second messager stimule la phosphorylation de résidus cytoplasmiques des canaux calciques voltage-dépendants, au niveau de la membrane plasmique, par une protéine kinase. Après cette phosphorylation, le canal calcique passe à un état d'inactivation plus court c'est à dire que la probabilité d'ouverture des canaux calciques est plus forte.

Les caractéristiques de l'activité de *Marrubium vulgare L.* rappellent les effets des dihydropyridines sur les canaux calciques (molécules qui bloquent les canaux calciques de type L, Low; inactivation lente) : ces agents présentent un effet plus important sur les artères des rats hypertendus que sur celles des rats normotendus.

Par ailleurs, **Ko F.N. *et al.* (37)** ont découvert que l'apigénine (figure 11), composé chimique de la famille des flavones présent chez *Marrubium vulgare L.*, possède une activité de blocage à la fois sur les canaux calciques récepteur et voltage-dépendants et peut donc être responsable d'un certain nombre des effets observés. On retrouve aussi cette molécule sous forme d'hétérosides chez de nombreuses autres plantes :

– le plantain (*Plantago lanceolata L.)* : apigénine-6-8-di-C-glucoside, apigénine-7-O-glucoside et les 7-O-glucuronylglucosides.
– le persil (*Petroselinum crispum)* : apiine ou apigénine-7-apiglucoside.
– l'achillée millefeuille (*Achillea millefolium L.)* : apigénine-7-glucoside.
– le romarin (*Rosmarinus officinalis L.).*
– etc...

2.4. Molécules impliquées.

Dans la continuité de leurs travaux, **El Bardai S. *et al.* (15)** ont étudié la composition moléculaire de *Marrubium vulgare L.* Il en ressort que les deux composés les plus actifs portant les propriétés vasorelaxantes sont des lactones diterpéniques labdaniques : le marrubenol et la marrubiine (figure 11). La marrubiine est également présente chez plusieurs autres *Lamiaceae* :

– la ballote noire (*Ballota nigra L.*) sous la forme de 7-oxo-marrubiine (ou ballotinone) et de 7α-acétoxymarrubiine.
– le lierre terrestre (*Glechoma hederacea L.*).
– l'hysope (*Hyssopus officinalis L.*).
– la germandrée maritime (*Teucrium marum L.*).

Il était déjà démontré par **De Jesus R.A. *et al.* (9)** que la marrubiine possédait des propriétés antinociceptives et par **Newall C.A. *et al.* (48)** qu'elle possédait des propriétés expectorantes.

Le marrubenol est obtenu après une réaction de réduction à partir de la marrubiine. Il fut isolé pour la 1ère fois par **Fulke J. *et al.* (24).**

Les effets du marrubenol et de la marrubiine sur les contractions de segments aortiques, induites par une solution dépolarisante fortement concentrée en KCl, ont été comparé avec les effets d'un bloqueur des canaux calciques : le vérapamil. Le vérapamil est un médicament antihypertenseur qui inhibe la contraction aortique induite par une solution très concentrée en KCl. C'est un inhibiteur calcique sélectif du canal calcique de type L (11).

Le marrubenol et la marrubiine inhibent la contraction aortique de façon dose-dépendante. Si le marrubenol est légèrement plus actif que la marrubiine, les deux molécules sont significativement moins actives que le vérapamil (figure 27). Toutefois, la présence de ces deux molécules peut au moins en partie expliquer l'actitivé vasodilatatrice de l'AEM.

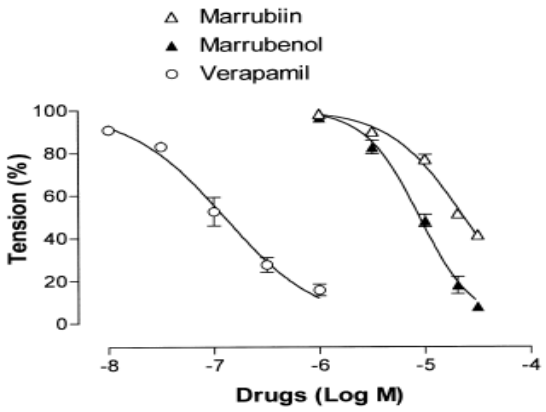


Figure 27 : Effets du marrubenol et de la marrubiine sur la contraction aortique d'après (15).

Sur ce graphique, les résultats sont exprimés en % de la valeur tensionnelle prise avant l'ajout de concentrations croissantes de ces agents bloqueurs des canaux calciques.

2.5. Propriétés du Marrubenol, bloqueur des canaux calciques de type L.

2.5.1. Introduction.

Comme nous venons de le constater, le marrubenol possède une activité vasodilatatrice intéressante. C'est pourquoi **El Bardai S. *et al.*** ont étudié plus en profondeur les propriétés de cette molécule afin d'en comprendre le mécanisme d'action (16).

2.5.2. Résultats des expériences.

Voici les principaux résultats qu'il faut retenir des expériences réalisées :

– l'inhibition par le marrubenol de la contraction induite par le KCl est indépendante de l'endothélium (tissu cellulaire qui tapisse la paroi interne des vaisseaux). Ainsi, l'effet du marrubenol n'est pas affecté par le retrait de l'endothélium.

– le marrubenol est plus actif sur la réponse contractile induite par KCl que sur celle induite par la noradrénaline.

– l'inhibition par le marrubenol de la contraction induite par la noradrenaline peut être prévenue en réalisant un pré-traitement de l'aorte avec un bloqueur des canaux calciques (ici la nimodipine, un inhibiteur calcique sélectif du canal calcique de type L, de la famille des dihydropyridines). On peut donc en déduire que le mécanisme d'action de la noradrénaline (la contraction générée par la noradrénaline ne dépend pas que de l'influx de calcium au travers d'un canal calcique voltage-dépendant) implique que cette molécule est capable de résister à la présence d'un inhibiteur des canaux calciques.

– l'inhibition de la contraction est associée à une diminution de la concentration en Ca^{2+} dans le cytoplasme.

2.5.3. Interprétation des résultats.

L'inhibition sélective par le marrubenol de la contraction et de l'augmentation de la concentration de calcium cytoplasmique, induits par une solution riche en KCl, suggère que le marrubenol peut agir comme un bloqueur des canaux calciques voltage-dependants. Ceci est confirmé par une expérience mesurant l'entrée des ions manganèse (Mn^{2+}) dans des artères chargées en fura-2 (sonde fluorescente calcium-dépendante). Les ions Mn^{2+} peuvent traverser les canaux calciques s'ils sont ouverts et se lier très rapidement au fura-2. La liaison du calcium avec cette sonde entraîne alors une variation de l'intensité de fluorescence (émission de fluorescence). De ce fait, en absence de Ca^{2+} (ou de Mn^{2+}), le fura-2 n'est plus fluorescent. Ainsi, la présence de marrubenol ou de vérapamil dans la solution diminue significativement le niveau de fluorescence du fura-2 induit par le Mn^{2+} (40).

La fermeture du canal calcique se fait de façon voltage-dépendante. La voltage-dépendance du marrubenol est peut être la cause de son fort potentiel dans le muscle lisse comparé à celui du coeur, où les contractions ne sont pas affectées par des concentrations de marrubenol jusqu'à 100µM.

La sélectivité vasculaire du marrubenol, étudiée par **Wibo M. *et al.* (71),** est similaire à celle de plusieurs bloqueurs de canaux calciques. Elle est probablement un avantage dans la perspective d'utiliser les propriétés thérapeutiques de l'extrait aqueux de *Marrubium vulgare L.* chez des patients hypertendus.

L'inhibition sélective des canaux calciques de type L par la marrubenol est mise en évidence par une étude de **Mehrke G. *et al.* (46)**.

2.6. Comparaison de l'activité antihypertensive avec celle de l'Amlodipine.

2.6.1. Introduction.

Le développement de l'hypertension artérielle est associé à un remodelage du système cardiovasculaire caractérisé par une hypertrophie cardiaque, une altération de la structure et des fonctions artérielles, et une diminution da la relaxation vasculaire dépendant de l'endothélium. De nombreuses études, et notamment celle de **Li J.S. et Schiffrin E.L. (42)**, ont montré qu'un certain nombre de ces changements peuvent régresser après un traitement antihypertenseur de longue durée.

Dans le but de confirmer l'effet antihypertenseur de l'extrait aqueux de *Marrubium vulgare L.*, **El Bardai S. *et al.* (17)** ont mis au point une série d'expériences afin de comparer cet effet avec celui que possède l'amlodipine. Cette comparaison portait sur les effets sur la pression artérielle systolique, la relaxation vasculaire et le remodelage cardiovasculaire, en réalisant un traitement de 10 semaines chez des rats hypertendus soit avec l'amlodipine soit avec l'AEM.

2.6.2. Amlodipine, antagoniste calcique de la famille des dihydropyridines.

L'amlodipine est un bloqueur des canaux calciques utilisé par voie orale dans le traitement de l'hypertension artérielle. L'utilisation de cette molécule appartenant à la famille des dihydropyridines se caractérise par une posologie progressive (en général 5mg/jour puis 10mg/jour) et une longue durée d'action qui se traduit par une prise unique du médicament le matin (**Burges R.A. *et al.* (5)**).

2.6.3. Résultats et interprétation.

L'étude de **El Bardai S. *et al.* (17)** montre que le traitement de rats hypertendus par l'extrait aqueux de *Marrubium vulgare L.* entraîne la même diminution de pression artérielle systolique que le traitement par l'amlodipine (figure 28).

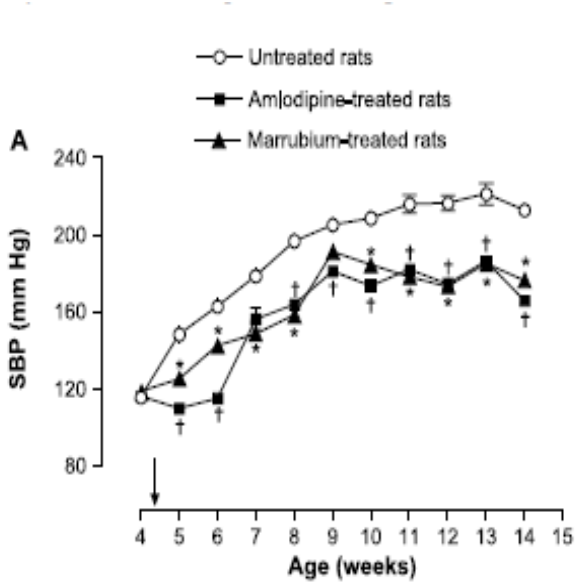


Figure 28 : Evolution de la pression artérielle systolique chez des rats hypertendus d'après (17).

En effet, sur l'ensemble du traitement d'une durée de 10 semaines, ce graphique met en évidence une activité antihypertensive sensiblement identique entre l'amlodipine et l'AEM, en regard du groupe témoin qui n'a reçu aucun de ces deux traitements.

En revanche, si l'amlodipine possède un effet anti-hypertrophique sur le ventricule gauche et les artères aorte et mésentérique, l'extrait aqueux de *Marrubium vulgare L.* ne présente un effet anti-hypertrophique que sur l'aorte. Cette observation confirme les résultats obtenus par **Van Zwieten P.A. (67)**, c'est à dire que la diminution de la pression artérielle n'est pas le seul facteur qui intervient dans l'activité anti-hypertrophique.

L'endothélium vasculaire joue un rôle clé dans la vasomotricité musculaire lisse à travers la production de plusieurs facteurs relaxants (monoxyde d'azote, prostacycline PGI_2 et le facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium) et contractants. Parmi les facteurs relaxants, le NO est un des facteurs de protection vasculaire les plus importants. La synthèse du monoxyde d'azote se fait à partir de la L-arginine par l'intermédiaire d'une NO-synthase dont l'activité dépend de la concentration calcique intracellulaire, elle-même modulée par des substances pharmacologiques telle que l'acétylcholine. Le facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium (EDHF) dont la nature chimique est toujours mal connue, stimule l'ouverture des canaux potassiques des cellules musculaires lisses entraînant ainsi leur hyperpolarisation et leur relaxation.

Le traitement de rats hypertendus avec l'AEM montre que l'augmentation de l'amplitude de la relaxation à l'acétylcholine est légèrement moins importante que celle obtenue avec l'amlodipine. Cependant, le traitement à base de *Marrubium vulgare L.* produit un effet supplémentaire : la sensibilité à l'acétylcholine est particulièrement marquée au niveau de l'artère mésentérique. Ce résultat suggère que le traitement des rats SHR par l'AEM peut augmenter la synthèse, la libération ou la disponibilité de l'EDHF, qui est en quantité

moindre dans l'artère mésentérique des rats hypertendus par rapport aux rats normotendus (**Ghisdal P. *et al.* (26)**). Une autre hypothèse propose qu'un ou plusieurs composants de *Marrubium vulgare L.* soie(nt) capable de protéger l'EDHF grâce à des propriétés antioxydantes.

En conclusion, en plus de l'effet de l'extrait aqueux de *Marrubium vulgare L.* sur les canaux calciques de type L, un traitement chronique avec ce même extrait exerce un effet protecteur au niveau vasculaire en corrigeant le dysfonctionnement de l'endothélium lié à l'hypertension artérielle.

2.7. Bilan et perspectives.

L'étude des propriétés antihypertensives de l'extrait aqueux de *Marrubium vulgare L.* apporte la preuve d'une activité au moins aussi importante que celle de l'amlodipine chez des rats hypertendus. Par ailleurs, il semble que cet extrait possède également un effet protecteur au niveau vasculaire. Cependant, des études complémentaires, notamment chez l'homme, devront être menées afin de confirmer cette observation. En effet, selon le Comité Français de Lutte contre l'Hypertension Artérielle (7), il est estimé que le nombre de personnes prenant un traitement antihypertenseur est de 11,2 millions en France soit 31,2% des personnes de plus de 35 ans et vivant en France métropolitaine (étude FLAHS 2010). La phytothérapie et plus particulièrement *Marrubium vulgare L.* semblent donc offrir une alternative intéressante en traitement de 1ère intention de l'hypertension artérielle. Ainsi, l'association judicieuse d'un traitement par phytothérapie et d'un respect des règles hygiéno-diététiques élémentaires (en particulier réduction de la consommation en sel, réduction du poids, activité physique régulière) pourrait être suffisante pour contrôler l'hypertension artérielle de certains malades.

3. Propriétés hypoglycémiantes.

Le diabète de type 2 est une des maladies les plus répandues en France et dans le monde. Or, l'association entre le diabète de type 2 non ou mal contrôlé et la mortalité due aux maladies cardiovasculaires est largement démontrée. Il est donc très important de contrôler le diabète de type 2 afin de prévenir les complications vasculaires de celui-ci.

Dans ce contexte, de nombreuses plantes font l'objet d'études dans le but de rechercher une action hypoglycémiante. C'est le cas de *Marrubium vulgare L.*, plante pour laquelle l'effet hypoglycémiant d'un extrait hydroalcoolique a été démontré sur des lapins et sur des rats, respectivement par **Román R.R. *et al.* (57)** et **Novaes A.P. *et al.* (49)**. Ainsi, les résultats obtenus sur les lapins montrent une réduction de la glycémie de l'ordre de 25,8%.

En 2004, une étude menée au Mexique par **Herrera-Arellano A. *et al.* (29)** a permis d'évaluer l'effet clinique d'un extrait aqueux de *Marrubium vulgare L.* sur un groupe de 21 personnes atteintes d'un diabète de type 2 non contrôlé. Il s'agissait de patients âgés de 30 à 60 ans pour lesquels le diagnostic de diabète de type 2 datait de moins de 5 ans, recevant un traitement médical mais ayant une glycémie $\geq$ 1,40 g/L, indépendamment du taux de cholestérol et de triglycérides. La posologie utilisée au cours de cette étude était de 3 infusions par jour pendant 21 jours. Les résultats montrent un effet hypoglycémiant silimaire à celui obtenu sur les lapins chez seulement 2 des 21 patients testés, soit sur l'ensemble du groupe une réduction de la glycémie de 0,64%. Par ailleurs, les mesures des autres paramètres nous montrent une réduction de l'hypercholestérolémie de 4,18% et une diminution du taux de triglycérides de 5,78%.

En conclusion, il semble que l'extrait aqueux de *Marrubium vulgare L.* ne possède pas un effet significatif sur la glycémie. Ce constat est en contradiction avec les résultats des études réalisées à l'aide d'un extrait hydroalcoolique sur les modèles animaux, et il convient de rester très prudent sur une éventuelle activité hypoglycémiante de cette plante. Il serait donc nécessaire de réaliser des études complémentaires en utilisant peut être des critères d'inclusion différents et surtout un groupe de patients plus élargi.

Partie 4: Modalités d'utilisation.

A. Introduction.

Les extraits hydroalcooliques de *Marrubium vulgare L.* possèdent des propriétés analgésiques (9), antispasmodiques (60) et hypoglycémiantes (57, 59).

En ce qui concernent les propriétés antihypertensives, anti-athérogènes et antioxydantes, seuls les extraits aqueux et hydroalcooliques de *Marrubium vulgare L.* ont fait l'objet d'études, cette plante ne doit donc être utilisée que sous cette forme dans ces indications. Ces extraits peuvent être préparés de différentes façons. Par exemple, **Berrougui H. *et al.* (4)** ont réalisé une macération des sommités fleuries dans un mélange eau/méthanol (60:40 v/v) pendant 6h à 4°C, puis une lyophilisation afin d'obtenir un extrait sous forme de poudre, dont le rendement était de 4%. L'extrait a ensuite été dissous dans une solution de tampon phosphate afin d'être utilisé dans les expériences. **El Bardai S. *et al.* (14)**, quant à eux, ont réalisé une décoction de 10 minutes avec 5g de sommités fleuries dans 100ml d'eau distillée, puis une filtration et une lyophilisation afin d'obtenir un extrait sous la forme d'une poudre, dont le rendement était de 16%.

B. Utilisations actuelles.

Actuellement, l'utilisation de *Marrubium vulgare L.* n'est pas très répandue. Il existe toutefois quelques spécialités qui peuvent être utilisées dans le traitement de la toux, des affections bronchiques aiguës bénignes et pour faciliter le confort respiratoire. On peut également trouver des conditionnements renfermant des sommités fleuries en vrac afin de réaliser des infusions.

1. Formes pharmaceutiques et posologies.

1.1. Gélules.

Il s'agit de gélules contenant une poudre de sommité fleurie de *Marrubium vulgare L.* Le dosage est de 290mg par gélule. La posologie usuelle chez l'adulte est de une gélule matin, midi et soir à prendre avant le repas avec un grand verre d'eau.

Spécialités : Arkogélules Marrube blanc® (boîte de 45 gélules).

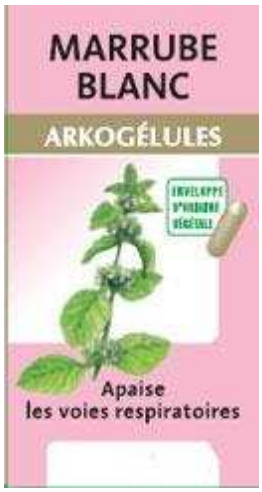


Figure 29 : Arkogélules Marrube blanc.

1.2. Infusions.

Les sommités fleuries peuvent être utilisées sous la forme d'infusions. Le principe consiste à verser de l'eau bouillante sur 1 à 2 cuillères à café de sommités fleuries séchées et finement coupées, et à laisser infuser pendant 5 à 15 minutes, avant de filtrer. Il est possible d'en boire une tasse plusieurs fois par jour.

Spécialités : Marrube blanc COOPER® boîte de 30g, Marrube blanc FLORINA® boîte de 100g.

1.3. Teinture mère.

La teinture mère de *Marrubium vulgare L.* peut être utilisée dans les bronchites et dans l'asthme. La posologie habituelle pour un adulte de corpulence moyenne (environ 70 kg) est de 160 gouttes à répartir en deux prises matin et soir avec un grand verre d'eau.

Spécialités : Ferrier *Marrubium vulgare*® flacon de 125mL, Lehning *Marrubium vulgare*® flacon de 30 mL.

1.4. Extrait fluide.

L'extrait fluide est principalement utilisé pour réaliser des préparations magistrales.

Spécialités : Phytoest Marrube blanc® flacon de 100mL.

2. Précautions d'emploi.

Aucun effet indésirable n'est connu à ce jour aux doses thérapeutiques mais il est important de respecter les doses recommandées compte tenu du risque de troubles du rythme cardiaque existant à fortes doses.

Par ailleurs, l'utilisation de *Marrubium vulgare L.* est contre-indiquée chez la femme enceinte. En effet, selon la commission E, cette plante serait capable de stimuler l'utérus et d'avoir une action abortive.

3. Conseil officinal.

L'utilisation de *Marrubium vulgare L.* dans les indications citées précédemment n'est possible que sur un épisode aigu. En cas de récidives ou si les symptômes persistent au-delà d'une semaine de traitement, il est préférable d'orienter le patient vers son médecin traitant.

En cas d'asthme ou de bronchite asthmatiforme, le marrube blanc peut être associé au plantain. Par ailleurs, son action sur la toux peut être renforcée par l'utilisation de l'eucalyptus.

C. Perspectives.

Les récentes recherches scientifiques concernant *Marrubium vulgare L.* montrent que l'utilisation de cette plante peut présenter un intérêt dans la prévention du risque cardiovasculaire. Cependant, si de nombreuses propriétés du marrube blanc sont déjà connues et validées par l'usage traditionnel, ce n'est pas encore le cas concernant les propriétés antihypertensives, hypocholestérolémiantes et hypoglycémiantes, dont l'analyse constituait le coeur de ce document. En effet, les expériences réalisées par les différentes équipes de recherche ayant travaillé sur cette plante, se sont limitées à l'étude sur un seul voire deux modèles animaux (principalement des rats et dans certains cas des lapins). Seule une étude à petite échelle a évalué l'effet hypoglycémiant chez l'homme (étude dont les résultats n'étaient pas conformes à ceux observés chez les modèles animaux). Il est donc indispensable de tester cette plante chez l'homme, à grande échelle, avant de formuler des conclusions définitives. On peut tout de même noter que les résultats obtenus chez les rats sont très prometteurs, notamment sur l'hypertension artérielle et sur le métabolisme du cholestérol. En conclusion, il faudra encore du temps avant d'obtenir la confirmation du potentiel de cette plante dans la prévention du risque cardiovasculaire.

Conclusion.

La prévention du risque cardiovasculaire est une des priorités actuelles en terme de santé publique. Cette prévention passe par le dépistage et la correction des différents facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, diabète, hypercholestérolémie...).

La constante augmentation des maladies cardiovasculaires, malgré le développement de nombreuses thérapeutiques médicamenteuses, doit orienter les professionnels de santé vers une action plus anticipée et surtout moins iatrogène. Dans cet objectif, le rappel des mesures hygiéno-diététiques, et si besoin, l'initiation du patient à des thérapeutiques alternatives, peuvent se révéler très efficace et bénéfique. Parmi ces thérapeutiques alternatives, la phytothérapie est une option qui apporte déjà des solutions avec des plantes dont les propriétés sont maintenant bien connues.

Cependant, les plantes médicinales n'ont pas encore totalement levé le secret sur leurs nombreuses richesses. Ainsi, les récentes études portant sur *Marrubium vulgare L.* tendent à prouver que cette plante pourrait être une solution supplémentaire dans la prévention du risque cardiovasculaire. En effet, les extraits aqueux de *Marrubium vulgare L.* possèdent des propriétés très intéressantes.

Tout d'abord, cette plante présente la capacité d'augmenter le transport inverse du cholestérol médié par les HDL. D'autres études seront nécessaires afin de mieux comprendre le mécanisme de cette action.

Ensuite, elle entraîne une inhibition de l'oxydation des LDL par un effet chélateur sur les ions cuivre Cu^{2+} et par fixation des radicaux libres, offrant ainsi une nouvelle source d'anti-oxydants.

Enfin, *Marrubium vulgare L.* possède une propriété antihypertensive. Les molécules les plus actives sont le marrubenol et la marrubiine. Le marrubenol se comporte comme un bloqueur des canaux calciques de type L. Une étude comparative montre que cette plante possède une activité similaire à celle de l'amlodipine.

Il est toutefois important de préciser que ces résultats ont été obtenus chez des rats. Il est donc primordial de réaliser des expériences dans un premier temps chez un autre modèle animal, puis dans un second temps chez l'homme, afin d'obtenir une confirmation du potentiel de cette plante.

Le pharmacien d'officine, du fait de sa proximité, possède un rôle très important en matière de conseil et d'éducation thérapeutique. Il est donc en première ligne pour prendre en charge la prévention du risque cardiovasculaire, et *Marrubium vulgare L.* pourra peut-être dans un futur proche lui fournir une solution thérapeutique supplémentaire...

Bibliographie.

1. **AFSSAPS** ; Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé ; http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations-de-bonne-pratique/Prise-en-charge-du-patient-dyslipidemique-recommandations-de-bonne-pratiques/(language)/fre-FR ; Consultation en Décembre 2010.

2. **Aligiannis N., Mitaku T., Tsitsa-Tsardis E., Harvala C., Tsaknis I., Lalas S., Haroutounian S.** ; Methanolic extract of *Verbascum macrurum* as a source of natural preservatives against oxidative rancidity ; Journal of Agricultural Food and Chemistry 51 ; 2003 ; 7308-7312.

3. **Alkhatib R., Joha S., Cheok M., Roumy V., Idziorek T., Preudhomme C., Quesnel B., Sahpaz S., Bailleul F., Hennebelle T.** ; Activity of ladanein on leukemia cell lines and its occurrence in Marrubium vulgare ; Planta Medica 76 ; 2010 ; 86-87.

4. **Berrougui H., Isabelle M., Cherki M., Khalil A.** ; *Marrubium vulgare* extract inhibit human-LDL oxidation and enhances HDL-mediated cholesterol efflux in THP-1 macrophage ; Life Sciences 80 ; 2006 ; 105-112.

5. **Burges R.A., Dodd M.G., Gardiner D.G.** ; Pharmacologic profile of amlodipine ; American Journal of Cardiology 64 ; 1989 ; 10I-20I.

6. **Carbonneau M.A., Leger C.L., Monnier L.** ; Supplementation with wine phenolic compounds increases the antioxidant capacity of plasma and vitamine E of LDLwithout changing the lipoprotein Cu^{2+}-oxidizability: possible explanation by phenolic location ; European Journal of Clinical Nutrition 51 ; 1997 ; 682-690.

7. **CFLHTA** ; Comité Français de Lutte contre l'Hypertension Artérielle ; http://www.comitehta.org/ ; Consultation Décembre 2010.

8. **Chen C.C., Chou F.P., Ho Y.C.** ; Inhibitory effects of *Hibiscus sabdariffa L.* extract on low density lipoprotein oxidation and anti-hyperlipidemia in fructose-fed and cholestrol-fed-rats ; Journal of the Science of Food and Agriculture 84 ; 2005 ; 1989-1996.

9. **De Jesus R.A., Cechinel-Filho V., Oliveira A.E., Schlemper V.** ; Analysis of the antinociceptive properties of marrubiin isolated from *Marrubium vulgare* ; Phytomedicine 7 ; 2000 ; 111-115.

10. **Delange.org** ; http://www.delange.org/Olive/Olive.htm ; Consultation en Février 2011.

11. **Dorosz P.** ; Guide pratique des médicaments 2007 ; 27ème édition ; 1893 pages.

12. **Duffy S.J., Vita J.A.** ; Effects of phenolics on vascular endothelial function ; Current Opinion in Lipidology 14 ; 2003 ; 21-27.

13. **Durafour C., Lapraz J.C.** ; Traité de Phytothérapie Clinique - Médecine et endobiogénie, Edition Masson, Paris ; 2002 ; Livre de 805 pages.

14. **El Bardai S., Lyoussi B., Wibo M., Morel N.** ; Pharmacological evidence of hypotensive activity of *Marrubium vulgare* and *Foeniculum vulgare* in spontaneously hypertensive rat ; Clinical and Experimental Hypertension 23(4) ; 2001 ; 329-343.

15. **El Bardai S., Morel N., Wibo M., Fabre N., Llabres G., Lyoussi B.** ; The vasorelaxant activity of marrubenol and marrubiin from *Marrubium vulgare* ; Planta Medica 69 ; 2003 ; 75-77.

16. **El Bardai S., Wibo M., Hamaide M.C., Lyoussi B., Quetin-Leclercq J., Morel N.** ; Characterisation of marrubenol, a diterpene extracted from *Marrubium vulgare*, as an L-type calcium channel blocker ; British Journal of Pharmacology 140 ; 2003 ; 1211-1216.

17. **El Bardai S., Wibo M., Hamaide M.C., Lyoussi B., Quetin-Leclercq J., Morel N.** ; Comparative study of the antihypertensive activity of *Marrubium vulgare* and of the dihydropyridine calcium antagonist amlodipine in spontaneously hypertensive rats ; Clinical and Experimental Hypertension vol 26 n°6 ; 2004 ; 465-474.

18. **Enquête ObEpi - Roche 2009** ; Enquête Epidémiologique Nationale sur le Surpoids et l'Obésité ; http://www.roche.fr/gear/newcontents/servlet/staticfilesServlet?type=data&communityId=re719001&id=static/attachedfile/re7300002/re72700003/AttachedFile_10101.pdf ; Consultation en Décembre 2010.

19. **Faraji M.H., Tarkhani A.H.** ; The effect of sour tea (*Hibiscus sabdariffa)* on essential hypertension ; Journal of Ethnopharmacology 65 ; 1999 ; 231-236.

20. **Fédération Française de Cardiologie** ; http://www.fedecardio.com/maladies/introduction ; Consultation Décembre 2010.

21. **Flickr.com** ; http://www.flickr.com/photos/13922394@N02/1465352198/ ; Consultation en Février 2011.

22. **Florum.fr** ; http://www.florum.fr/crataegus-laevigata-paul-s-scarlet/61636/3816/aubepine-a-deux-styles-zi.html ; Consultation en Février 2011.

23. **Foushee D.B., Ruffin J., Banerjee U.** ; Garlic as a natural agent for the treatment of hypertension : a preliminary report ; Cytobios 34 ; 1982 ; 145-152.

24. **Fulke J., Henderson M., McCrindle R.** ; Some reactions of the diterpene marrubiin and its congeners ; Journal of the Chemical Society ; 1968 ; 807-810.

25. **GFMER** ; Geneva Foundation for Medical Education and Research ; http://www.gfmer.ch/TMCAM/Atlas_medicinal_plants/Marrubium_vulgare.htm ; Consultation Septembre 2010.

26. **Ghisdal P., Godfraind T., Morel N.** ; Effect of nitro-l-arginine on electrical and mechanical responses to acétylcholine in the superior mesenteric artery from stroke prone hypertensive rat ; British Journal Pharmacology 128 ; 1999 ; 1513-1523.

27. **Godfraind T., Miller R., Wibo M.** ; Calcium antagonism and calcium entry blockade ; Pharmacological Reviews (38) ; 1986 ; 321-346.

28. **HAS** ; Haute Autorité de Santé ; http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Risque_cardo_vasculaire_synth.pdfr ; Consultation en Décembre 2010.

29. **Herrera-Arellano A., Aguilar-Santamaria L., Garcia-Hernandez B., Nicasio-Torres P., Tortoriello J.** ; Clinical trial of *Cecropia obtusifolia* and *Marrubium vulgare* leaf extracts on blood glucose and serum lipids in type 2 diabetics ; Phytomedicine 11 ; 2004 ; 561-566.

30. **INPES** ; Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé ; http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/629.pdf ; Consultation en Décembre 2010.

31. **InVS** ; Institut National de Veille Sanitaire ; Surveillance de l'hypertension artérielle en France ; Bulletin épidémiologique hebdomadaire n°49-50 ; 2008 ; http://www.invs.sante.fr/beh/2008/49_50/beh_49_50_2008.pdf ; Consultation en Décembre 2010.

32. **Karaki H., Ozaki H., Hori M., Mitsui-Saito M., Amano K., Harada K., Miyamoto S., Nakazawa H., Won K.J., Sato K.** ; Calcium movements, distribution, and functions in

smooth muscle ; Pharmacological Reviews (49) ; 1997 ; 157-230.

33. **Karryev M.O., Bairyev C.B., Ataeva A.S.** ; Some therapeutic properties and phyto chemistry of common horehound ; Izv. Akad. Nauk. Turkm. SSR Ser. Biol. Nauk. 3 ; 1976 ; 86-8.

34. **Khayyal M.T., El-Ghazaly M.A., Abdallah D.M., Nassar N.N., Okpanyi S.N., Kreuter M.H.** ; Blood pressure lowering effect of an olive leaf extract (*Olea europaea)* in L-NAME induced hypertension in rats ; Arzneimittel-Forschung 52 ; 2002 ; 797-802.

35. **Kiesewetter H., Jung F., Pindur G., Jung E.M., Mrowietz C., Wenzel E.** ; Effect of garlic on thrombocyte aggregation, microcirculation and other risk factors ; International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics 29 ; 1991 ; 151-155.

36. **Kitazawa T., Gaylinn B.D., Denney G.H., Somlyo A.P.** ; G-protein-mediated Ca^{2+} sensitization of smooth muscle contraction through myosin light chain phosphorylation ; The Journal of Biological Chemistry 266 ; 1991 ; 1708-1715.

37. **Ko F.N., Huang T.F., Teng C.M.** ; Vasodilatory action mechanisms of apigenin isolated from Apium graveolens in rat thoracic aorta ; Biochimica et Biophysica Acta 1115 ; 1991 ; 69-74.

38. **Koscielny J., Klüssendorf D., Latza R., Schmitt R., Radtke H., Siegel G., Kiesewetter H. ;** The Antiatherosclerotic effect of *Allium sativum* ; Atherosclerosis 144 ; 1999 ; 237-249.

39. **Larousse des plantes médicinales** ; Identification, préparation, soins ; Editions Larousse ; 2001 ; Livre de 335 pages.

40. **Leclerc C., Thuleau P., Nicolas M.T., Moreau M.** ; La mesure du calcium libre intracellulaire par sondes bioluminescentes ou fluorescentes.

41. **Lhoste J.** ; Le grand livre de la phytothérapie ; Editions Conseil + ; 1989 ; Livre de 317 pages.

42. **Li J.S., Schiffrin E.L.** ; Effect of calcium channel blockade or angiotensin converting enzyme inhibition on structure of coronary, renal and other small artery in SHR ; Journal of Cardiovascular Phamacology 28 ; 1996 ; 68-74.

43. **Martin-Nizard F., Sahpaz S., Furman C., Fruchart J.C., Duriez P., Bailleul F.** ;

Natural phenylpropanoids protect endothelial cells against oxidized LDL-induced cytotoxicity ; Planta Medica 69 ; 2003 ; 207-211.

44. **Martin-Nizard F., Sahpaz S., Kandoussi A., Carpentier M., Fruchat J.C., Duriez P., Bailleul F.** ; Natural phenylpropanoids inhibit lipoprotein-induced endothelin-1 secretion by endothelial cells ; Journal of Pharmacy and Pharmacology 56 ; 2004 ; 1607-1611.

45. **McKay D.L., Saltzman E., Chen C.Y., Blumberg J.B.** ; Hibiscus sabdariffa L. tea (tisane) lowers blood pressure in prehypertensive and mildly hypertensive adults ; Journal of Nutrition 140 ; 298-303.

46. **Mehrke G., Zong X.G., Flockerzi V., Hofmann F.** ; The Ca^{2+}- channel blocker Ro 40-5967 blocks differently T-type and L-type Ca^{2+} channels ; Journal of Pharmacology 19 ; 1994 ; 1483-1488.

47. **Morel N., Godfraind T.** ; Selective interaction of the calcium antagonist amlodipine with calcium channels in arteries of spontaneously hypertensive rats. ; Journal of Cardiovascular Pharmacology 24 ; 1994 ; 524-533.

48. **Newall C.A., Anderson L.A., Phillipson J.D.** ; Herbal medicine, a guide for health-care professionals ; The Pharmaceutical Press, London ; 1996.

49. **Novaes A.P., Rossi C., Poffo C., Pretti Jr. E., Oliveira A.E., Schlemper V., Niero R., Cechinel-Filho V., Burger C.** ; Preliminary evaluation of the hypoglycemic effect of some Brazilian medicinal plants ; Therapie 56 ; 2001 ; 427-430.

50. **OMS** ; Organisation Mondiale de la Santé ; http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/fr/index.html ; Consultation en Décembre 2010.

51. **Pavela R.** ; Insecticidal activity of certain medicinal plants ; Fitoterapia 75 ; 2004 ; 745-749.

52. **Pinchuk I., Lichtenberg D.** ; The mechanism of action of antioxidants against lipoprotein peroxidation, evaluation based on kinetic experiments ; Progress in Lipid Research 41 ; 2002 ; 279-314.

53. **Pittler M.H., Schmidt K., Ernst E.** ; Hawthorn extract for treating chronic heart failure: meta-analysis of randomized trials ; American Journal of Medicine 114 ; 2003 ; 665-674.

54. **Pline l'Ancien** ; Histoire naturelle de Pline Livre vingtième.

55. **Ramírez-Tortosa M.C., Mesa M.D., Aguilera M.C., Quiles J.L., Baró L., Ramírez-Tortosa C.L., Martinez-Victoria E., Gil A.** ; Oral administration of a turmeric extract inhibits LDL oxydation and has hypocholesterolemic effects in rabbits with experimental atherosclerosis ; Atherosclerosis 147 ; 1999 ; 371-378.

56. **Ried K., Frank O.R., Stocks N.P., Fakler P., Sullivan T.** ; Effect of garlic on blood pressure: a systematic review and meta-analysis ; BMC Cardiovascular Disorders 8 ; 2008 ; 13.

57. **Román R.R., Alarcón A.F., Lara L.A., Flores S.J.** ; Hypoglycemic effect of plants used in Mexico as antidiabetics ; Archives of Medical Research 23 ; 1991 ; 59-64.

58. **Sahpaz S., Garbacki N., Tits M., Bailleul F.** ; Isolation and pharmacological activity of phenylpropanoids esters from *Marrubium vulgare* ; Journal of Ethnopharmacology 79 ; 2002 ; 389-392.

59. **Sattler W., Mohr D., Stocker R.** ; Rapid isolation of lipoproteins and assessment of their peroxidation by high-performance liquid chromatography post-column chemiluminescence ; Methods in Enzymology 233 ; 1994 ; 469-489.

60. **Schlemper V., Ribias A., Nicolau M., Cechinel V.** ; Antispasmodic effects of hydroalcoholic extract of *Marrubium vulgare* on isolated tissues ; Phytomedicine 7 ; 1996 ; 103-107.

61. **Secrets et vertus des plantes médicinales** ; Editions Sélection du Reader's Digest ; 1985 ; Livre de 463 pages.

62. **Seidel V., Verholle M., Malard Y., Tillequin F., Fruchart J.C., Duriez P., Bailleul F., Teissier E.** ; Phenylpropanoids from *Ballota nigra L.* inhibit in vitro LDL peroxydation ; Phytotherapy Research 14 ; 2000 ; 93-98.

63. **SnvJussieu.fr** ; http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/Marche/ail.htm ; Consultation en Février 2011.

64. **Somova L.I., Shode F.O., Ramnanan P., Nadar A.** ; Antihypertensive, antiatherosclerotic and antioxydant activity of triterpenoids isolated from *Olea europaea ;* Journal of Ethnopharmacology 84 ; 2003 ; 299-305.

65. **Tela Botanica** ; http://www.tela-botanica.org/nn40975 ; Consultation en Septembre 2010.

66. **UMVF** ; Université Médicale Virtuelle Francophone ; http://www.sante.univ-nantes.fr/med/ticem/umvf/cardiologie4/site/html/iconographie.html ; Consultation Décembre 2010.

67. **Van Zwieten P.A.** ; The influence of antihypertensive drug treatment on the prevention and regression of left ventricular hypertrophy ; Cardiovascular Research 45 ; 2000 ; 82-91.

68. **Vigneau C.** ; Plantes médicinales, Thérapeutique – Toxicité ; Editions Masson ; 1985 ; Livre de 290 pages.

69. **Vorberg G., Schneider B.** ; Therapy with garlic : results of a placebo-controlled, double-lind study ; British Journal of Clinical Practice 69 ; 1990 ; 7-11.

70. **Walker A.F., Marakis G., Morris A.P., Robinson P.A.** ; Promising hypotensive effect of hawthorn extract : a randomized double-blind pilot study of mild, essential hypertension ; The British Journal of General Practice 56 ; 2006 ; 437-443.

71. **Wibo M., Deroth L., Godfraind T.** ; Pharmacologic relevance of dihydropyridine binding sites in membranes from rat aorta : kinetic and equilibrium studies ; Circulation Research 62 ; 1998 ; 91-96.

72. **Wichtl M., Anton R.** ; Plantes thérapeutiques ; Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique ; Editions Tec et Doc / EM Inter ; 2003 ; Livre de 692 pages.

73. **123bionet Biologie et Recherche ;** http://www.123bio.net/revues/jleoni/1chap3.html ; Consultation en Décembre 2010.

Liste des tableaux présentés.

Tableau I : Définition du surpoids et de l'obésité selon l'OMS.

Tableau II : Objectifs thérapeutiques du taux de LDL en fonction du nombre de facteurs de risque associés.

Tableau III : Les différents grades de l'hypertension artérielle.

Tableau IV : Niveaux de risque cardiovasculaire en fonction de la pression artérielle et du nombre de facteurs de risque associés.

Tableau V : Stratégie de prise en charge des dyslipidémies.

Tableau VI : Etapes thérapeutiques dans le traitement du diabète de type 2.

Liste des figures présentées.

Figure 1 : Structure de la paroi artérielle.
Figure 2 : Mise en jeu des monocytes dans le processus d'athérosclérose (site univ nantes).
Figure 3 : Schéma de la plaque athéroscléreuse.
Figure 4 : Association thérapeutique dans le traitement de l'HTA d'après la HAS.
Figure 5 : *Allium sativum L.*
Figure 6 : *Crataegus laevigata L.*
Figure 7 : *Olea europaea L.*
Figure 8 : *Hibiscus sabdariffa L.*
Figure 9 : Répartition géographique Française de *Marrubium vulgare L.*

Figure 10 : *Marrubium vulgare L.*
Figure 11 : Principales structures moléculaires présentes chez *Marrubium vulgare L.*
Figure 12 : Mesure de l'efflux du cholestérol dans les macrophages THP-1.

Figure 13 : Mesure de l'efflux du cholestérol dans les cellules murines.
Figure 14 : Profil cinétique de l'oxydation des LDL.
Figure 15 : Formation de doubles liaisons conjuguées.
Figure 16 : Mesure de la quantité d'α-tocophérol.

Figure 17 : Electrophorèse des LDL.
Figure 18 : Capacité de chélation des ions cuivre.
Figure 19 : Absorbance du DDPH en fonction du temps.
Figure 20 : Valeur de la pression artérielle systolique en fonction du temps.
Figure 21 : Contractilité des anneaux aortiques chez les rats SHR et WKY.
Figure 22 : Evolution de la contractilité en fonction de la concentration en Nad.
Figure 23 : Effet *in vitro* de l'extrait sur la contraction induite par une solution de KCl.
Figure 24 : Inhibition de la contraction par une concentration croissante d'AEM.
Figure 25 : Effet de l'extrait sur la contraction induite par le calcium.
Figure 26 : Effet de l'extrait sur la contraction induite par la noradrénaline.
Figure 27 : Effets du marrubenol et de la marrubiine sur la contraction aortique.
Figure 28 : Evolution de la pression artérielle systolique chez des rats hypertendus.
Figure 29 : Arkogélules Marrube blanc.

UNIVERSITÉ DE NANTES **Année de la soutenance**
FACULTÉ DE PHARMACIE **2011**

Nom – Prénoms : Guiet Antony, Christian, François

Titre de la thèse : L'apport de *Marrubium vulgare L.* dans la prise en charge du risque cardiovasculaire.

Résumé de la thèse :

Marrubium vulgare L. est une plante de la famille des *Lamiaceae* dont les usages sont nombreux et très anciens (traitement de la toux, des affections bronchiques aiguës bénignes, de l'asthme, du rhume, du manque d'appétit, de certains troubles digestifs...). Elle fut injustement déchue de son rang au cours du XXème siècle mais elle est toutefois en passe d'être réhabilitée. En effet, des études récentes réalisées chez des animaux, portant sur les principes actifs contenus dans cette plante, et plus particulièrement sur le marrubenol et les glycosides de phénylpropanoïdes, ont apporté la preuve que le marrube blanc peut présenter un intérêt certain dans la prévention du risque cardiovasculaire. Or, les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde (environ 30% des décès), et les récentes innovations en matière de thérapeutique médicamenteuse se sont révélées insuffisantes pour faire reculer ce chiffre. Ainsi, si les propriétes antioxydantes, antihypertensives et anti-athérogènes de *Marrubium vulgare L.* se confirment chez l'homme dans les années à venir, cette plante pourrait constituer une alternative de première intention dans la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire à l'officine.

MOTS CLÉS :
MARRUBE BLANC, RISQUE CARDIOVASCULAIRE, FACTEURS DE RISQUE, PHYTOTHÉRAPIE, CONSEIL OFFICINAL.

JURY

PRÉSIDENT : Mme Nicole GRIMAUD, Maître de conférences de pharmacologie, Faculté de Pharmacie de Nantes.

ASSESSEURS : Mr Olivier GROVEL, Maître de conférences de pharmacognosie, Faculté de Pharmacie de Nantes.
Mme Marie-Cécile THORETTE, Pharmacien
25 boulevard Georges Pompidou 44200 Nantes.