

**UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE**

ANNEE 2004

N°24

THESE

Pour le

**DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

Cécile TESSIER

Présentée et soutenue publiquement le 23 Avril 2004

PHYTOTHERAPIE ET MIGRAINE

Président : Mme Nicole GRIMAUD, Maître de Conférences de
Pharmacologie

Membres du jury : M. Jean-François BIARD, Professeur de Pharmacognosie
M. Olivier GROVEL, Maître de Conférences de
Pharmacognosie
Mlle Marjorie TCHAKMICHIAN, pharmacien

REMERCIEMENTS

A Mme Nicole GRIMAUD, qui me fait l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver dans ce travail toute ma reconnaissance et mon estime.

A M. le Professeur BIARD, pour sa disponibilité et ses conseils qui m'ont guidé dans l'élaboration de cette thèse. Recevez ici l'expression de mon profond respect et mes sincères remerciements.

A M. Olivier GROVEL, pour votre présence au sein de ce jury. Je suis touchée de l'attention que vous avez bien voulu porter à ce travail.

A Marjorie, ta présence dans ce jury me fait très plaisir. Merci de m'avoir fait profiter de tes compétences professionnelles durant mon stage.

A M. François-Xavier GIRARD, qui a su me faire partager son goût pour l'exercice officinal.

A toute l'équipe officinale de SAINT MARS DU DESERT, pour sa compétence et sa gentillesse.

A mes parents pour leur soutien et leur patience tout au long de mes études. Je vous dédie ce travail.

A ma sœur Noëlle, souvent sollicitée pour ses connaissances informatiques et à qui je souhaite de réaliser son rêve de devenir professeur, elle en a toutes les qualités.

A Richard, merci d'être là.

SOMMAIRE

GLOSSAIRE	5
ICONOGRAPHIE	7
INTRODUCTION	11
PREMIERE PARTIE : LA MIGRAINE	12
I Définitions et formes cliniques	13
II Physiopathologie	15
III Prise en charge allopathique de la migraine	17
IV Anomalies biochimiques de la migraine et perspectives thérapeutiques en découlant	23
DEUXIEME PARTIE : LA GRANDE CAMOMILLE	25
I Généralités	26
II Propriétés	27
III Principes actifs et mode d'action	32
IV Etude clinique	46
V Prescription	49
VI Conclusion	52
TROISIEME PARTIE : LE GINGEMBRE	54
I Généralités	55
II Composition chimique	57
III Propriétés	63
IV Principes actifs et mode d'action	68
V Etude clinique	74
VI Prescription	75
VII Conclusion	81
QUATRIEME PARTIE : LES PLANTES A DERIVES SALICYLES	83
PREMIERE SOUS-PARTIE : LE SAULE	84
I Généralités	84
II Composition chimique	86
III Propriétés	89
IV Principes actifs, pharmacocinétique et mode d'action	91
V Prescription	97
DEUXIEME SOUS-PARTIE : LA REINE DES PRES	99
I Généralités	99
II Composition chimique	101
III Propriétés	102
IV Prescription	103
TROISIEME SOUS-PARTIE : CONCLUSION	104
CONCLUSION	106
BIBLIOGRAPHIE	108
Table des matières	122

GLOSSAIRE

ADP : adénosine diphosphate
ADN : acide désoxyribonucléique
AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens
ATP : adénosine triphosphate
CGRP : calcitonin-gene-related-peptide
COX : cyclo-oxygénase
DHE : dihydroergotamine
DL 50 : dose létale 50
ESCOP : European Scientific Cooperative on Phytotherapy
EtOH : éthanol
HCl : acide chlorhydrique
HPLC : chromatographie haute performance en phase liquide
5-HT : sérotonine
IC50 : concentration inhibitrice à 50%
IL : interleukine
IP : intra-péritonéal
IV : intra-veineuse
NF-KB : facteur nucléaire KB
NK : natural killer
NMDA : N-méthyl-D-aspartate
NO : monoxyde d'azote
NOSi : monoxyde d'azote synthase inductible
OGM : organismes génétiquement modifiés
PG : prostaglandines
PL : phospholipase
PMA : acétate de méthylphorbol
PN : polynucléaires
PO : per os
RMN : résonance magnétique nucléaire
SNC : système nerveux central
TNF : tumour necrosis factor
Tx : thromboxane
VO : voie orale

ICONOGRAPHIE

PHOTOGRAPHIES

- ✧ Photo 1 : *Tanacetum parthenium* (Rombi M.)
- ✧ Photo 2 : *Zingiber officinale* (Wichtl M.)
- ✧ Photo 3 : Rhizome de gingembre (Wichtl M.)
- ✧ Photo 4 : *Salix sp.* (Wichtl M.)
- ✧ Photo 5 : Ecorce de saule (Wichtl M.)
- ✧ Photo 6 : *Filipendula ulmaria* (Wichtl M.)
- ✧ Photo 7 : *Filipendula ulmaria* (Wichtl M.)
- ✧ Photo 8 : Fleurs de reine des prés (Wichtl M.)

FIGURES

- ✧ Figure 1 : Mécanisme d'action des AINS
- ✧ Figure 2 : Réaction d'addition de Michael
- ✧ Figure 3 : Réactions de dégradation du gingérol en shogaol, zingérone et paradol
- ✧ Figure 4 : Réaction de déshydratation et d'hydratation du [6]-gingérol et du [6]-shogaol
- ✧ Figure 5 : Métabolisme des principes actifs de l'écorce de saule

TABLEAUX

- ✧ Tableau 1 : Classification des migraines d'après l'International Headache Society
- ✧ Tableau 2 : Profil pharmacologique de la grande camomille
- ✧ Tableau 3 : Etudes cliniques randomisées en double aveugle de l'efficacité de la grande camomille dans le traitement préventif de la migraine
- ✧ Tableau 4 : Taux de TxB2 ($\mu\text{mol/mL}$ de sérum) chez l'homme avant et après consommation de gingembre
- ✧ Tableau 5 : Effet de la consommation du gingembre sur la douleur et la tuméfaction chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et d'ostéoarthrite
- ✧ Tableau 6 : Intensité de l'inhibition des gingérols et de leurs dérivés sur les COX et 5-lipooxygénase
- ✧ Tableau 7 : Profil pharmacologique du rhizome de gingembre
- ✧ Tableau 8 : Toxicité aiguë du [6]-shogaol et du [6]-gingérol
- ✧ Tableau 9 : Pourcentage moyen de l'agrégation plaquettaire maximale traitée avec le placebo (groupe P), l'extrait de saule (groupe S) et l'acétylsalicylate (groupe A)
- ✧ Tableau 10 : Comparaison de l'efficacité de l'extrait de saule (dosage faible et dosage fort) avec le placebo

INTRODUCTION

Des savants de la Haute Egypte aux druides mythiques de nos forêts gauloises, des médecins chinois d'il y a 5 millénaires aux grands scientifiques du XVIIème, l'homme n'a cessé de poursuivre sa quête vers la connaissance des plantes et leurs vertus bénéfiques.

Désormais, la phytothérapie moléculaire du XXIème siècle a pris le relais de l'herboristerie d'antan et les progrès de la science sont tels que l'arsenal thérapeutique dont on dispose grâce aux plantes couvre un large panel d'affections courantes. Parmi celles-ci, la migraine est une maladie fréquente mais sous-estimée qui touche 12% de la population française. C'est une affection réellement handicapante qui se manifeste par la survenue récurrente de céphalalgie et qui peut être soulagée grâce à l'usage de 4 plantes : la grande camomille, le gingembre, le saule et la reine des prés dont les propriétés anti-migraineuses sont présentées à travers cette étude.

LA MIGRAINE

La migraine

I. DEFINITIONS ET FORMES CLINIQUES

La migraine est un syndrome caractérisé par des accès de céphalalgie intense, pulsatile et d'origine vasomotrice, le plus souvent unilatérale, ayant pour siège les régions temporale, orbitaire, accompagnée de malaise général, de nausées et de vomissements et de phénomènes ophtalmiques (31).

Le diagnostic de la migraine est essentiellement clinique et repose actuellement sur les critères de l'International Headache Society (IHS) qui a élaboré une classification des migraines (Tableau 1).

1 – migraine sans aura
2 – migraine avec aura migraine avec aura typique migraine avec aura prolongée migraine hémiplégique familiale migraine basilaire aura migraineuse sans céphalée migraine avec aura brusque
3 – migraine ophtalmique
4 – migraine rétinienne
5 – syndromes périodiques de l'enfance
6 – complications de la migraine : essentiellement état de mal migraineux
7 – maladies migraineuses ne remplissant pas tous les critères énoncés ci -dessus

Tableau 1 : Classification des migraines d'après l'International Headache Society

Il existe 7 formes différentes de crises de migraine mais deux sont plus fréquentes : d'une part la migraine sans aura dite « commune » et d'autre part la migraine avec aura.

1 – La migraine sans aura

Elle touche 80 à 90 % des sujets migraineux. La crise de migraine est précédée plusieurs heures avant la céphalée, chez environ 50 % des migraineux, de signes annonciateurs appelés prodromes. Ceux-ci varient d'un sujet à l'autre mais sont relativement constants chez un même individu. Il s'agit généralement d'asthénie, de somnolence, de sensation de faim ou de troubles de l'humeur.

Le tableau clinique de la crise en elle-même est variable mais certains symptômes sont constants et sont utilisés pour le diagnostic. La céphalée est toujours présente. D'une durée de 4 à 72 heures en l'absence de traitement, elle présente au moins deux des caractéristiques suivantes :

- pulsatile,
- unilatérale,
- modérée ou sévère,
- aggravée lors de l'effort physique.

De plus, la céphalée est associée à au moins un des symptômes suivants :

- nausées et/ou vomissements,
- photophobie ou phonophobie (4).

2 – La migraine avec aura

Elle est beaucoup moins fréquente que la forme précédente puisqu'elle ne concerne que 10 % des sujets migraineux.

La céphalée est alors précédée (voire accompagnée) d'une aura qui correspond à un dysfonctionnement neurologique transitoire, totalement réversible. Ce trouble neurologique d'abord focal, s'étend progressivement en quelques minutes réalisant le phénomène de « marche migraineuse ».

Les symptômes constituant l'aura migraineuse varient d'un sujet à un autre et sont par ordre de fréquence décroissante :

- des troubles visuels (migraine ophtalmique) tels que le scotome ou le scotome scintillant,
- des troubles sensitifs de type paresthésie (migraine hémiparésique),
- des troubles de langage rares tels que l'aphasie (migraine aphasique),

- des troubles moteurs encore plus rares : faiblesse musculaire (migraine hémiparésique) ou suppression de la motricité de la moitié du corps (migraine hémiplégique).

Les autres symptômes de la migraine avec aura sont les mêmes que ceux de la migraine commune mais la céphalée est généralement plus courte (6 à 8 heures) voire inexistante (4).

II. PHYSIOPATHOLOGIE

Les mécanismes physiopathologiques de la migraine sont complexes et de nombreux restent à élucider. Toutefois, on sait aujourd'hui qu'ils font intervenir des phénomènes vasomoteurs (vasodilatation des vaisseaux intracrâniens et vasoconstriction en cas d'aura) et un réflexe axonal dans le système trigémino-vasculaire (innervation par le trijumeau). La douleur migraineuse est associée à une distension des vaisseaux crâniens et la dure mère par ses terminaisons nerveuses sensibles transmet les messages douloureux via le trijumeau (66). A partir de là, deux théories s'affrontent concernant l'origine des crises : la théorie vasculaire et la théorie neurogène.

1 – la théorie vasculaire

Selon cette théorie, les crises migraineuses seraient la conséquence d'anomalies de la vascularisation cérébrale :

- spasme vasculaire initial suivi d'une vasodilatation pour Graham (32),
- shunt artério-veineux entraînant une ischémie cérébrale pour Heyck (50).

2 – la théorie neurogène

Selon les auteurs, elle implique :

- une dépression corticale qui entraîne une baisse secondaire de débit sanguin cérébral (86).
- l'intervention du système trigémino-vasculaire (80). L'activation du nerf trijumeau provoquerait une augmentation de la perméabilité vasculaire conduisant à un processus inflammatoire et à une stimulation des récepteurs périvasculaires de la douleur. Le facteur déclenchant l'activation nerveuse qui produit l'inflammation reste à identifier mais il pourrait impliquer la production locale de NO.

Actuellement, la seule certitude concernant la physiopathologie de la migraine est le rôle prépondérant de la sérotonine. Celle-ci agirait par stimulation des récepteurs 5-HT1 entraînant une vasoconstriction de certains vaisseaux intracrâniens, la fermeture de shunt artério-veineux et l'inhibition de la sécrétion de certains neurotransmetteurs.

De ce fait, la tendance est de proposer des théories mixtes neurovasculaires intégrant à la fois les hypothèses vasculaires et neurogéniques et prenant en compte les données récentes sur le rôle de la sérotonine. Ainsi, le mécanisme physiopathologique pour expliquer la crise migraineuse consiste en une perturbation neurovasculaire mettant en jeu la sérotonine et s'appuie sur la notion de seuil migrainogène introduite par Lance en 1990 (67). Selon cette théorie :

- le déclenchement des crises migraineuses résulterait d'une sensibilité particulière des migraineux à un seuil migrainogène bas vis-à-vis de stimuli endogènes (rythmes biologiques) ou exogènes (stress, lumière)
- les prodromes résulteraient de modifications de l'activité de l'hypothalamus sous l'action des mêmes stimuli
- les étapes physiologiques de la crise seraient les suivantes :
 - ♦ activation de structures du tronc cérébral (locus coeruleus) entraînant une sécrétion de noradrénaline par la glande surrénale,
 - ♦ induction d'une agrégation plaquettaire par la noradrénaline conduisant à un relargage secondaire de sérotonine dans la plasma,
 - ♦ vasoconstriction de certaines artères cérébrales sous l'action de la sérotonine libérée entraînant une ischémie transitoire à l'origine de l'aura décrite par certains patients,
 - ♦ chute brutale du taux de sérotonine plasmatique en raison de son catabolisme très intense provoquant une vasodilatation passive réactionnelle,
 - ♦ réaction inflammatoire neurogène par fuite plasmatique avec libération de neuropeptides algogènes à l'origine d'une stimulation des récepteurs périvasculaires de la douleur conduisant à l'installation de la céphalée.

Selon cette théorie, différents niveaux d'action sont envisageables pour un traitement anti-migraineux :

- au niveau du tronc cérébral pour empêcher son activation et donc la sécrétion de noradrénaline,
- au niveau des artères cérébrales, en vue d'inhiber l'agrégation plaquettaire induite par la noradrénaline et ainsi contrecarrer la vasoconstriction provoquée par la sécrétion de sérotonine plaquettaire,
- au niveau des vaisseaux sanguins des enveloppes du cerveau, pour s'opposer à la vasodilatation et prévenir l'extravasation plasmatique dans les tissus et donc inhiber la libération de substances algogènes et l'excitation du nerf trijumeau,
- au niveau des terminaisons nerveuses afin de les rendre insensibles aux substances algogènes.

III. PRISE EN CHARGE ALLOPATHIQUE DE LA MIGRAINE

Les médicaments utilisés dans le traitement de la migraine se divisent en deux catégories :

- les médicaments de la crise
- les médicaments du traitement de fond

1 – Médicaments de la crise

Le traitement de la crise de migraine est à visée curative. Il a pour but de réduire la sévérité et la durée des symptômes.

Le traitement de la crise fait appel :

- à des médicaments non spécifiques :
 - ♦ antalgiques périphériques
 - ♦ AINS
- à des médicaments spécifiques :
 - ♦ dérivés de l'ergot de seigle
 - ♦ triptans ou agonistes des récepteurs 5-HT1

1.1 – Médicaments non spécifiques

1.1.1 – antalgiques périphériques

Ce sont les médicaments les plus fréquemment utilisés en 1^{ère} intention dans le traitement de la crise. Les plus employés sont l'acide acétylsalicylique ou aspirine à propriétés anti-inflammatoire, antalgique, antipyrétique et anti-plaquettaire, le paracétamol qui possède seulement une action antalgique et antipyrétique et dans une moindre mesure la floctafénine et la noramidopyrine.

Les antalgiques centraux peuvent être associés à un ou plusieurs antalgiques périphériques. Deux associations sont intéressantes :

- codéine – paracétamol
- dextropropoxyphène – paracétamol

1.1.2 – les AINS

Ils possèdent des propriétés potentiellement intéressantes dans le traitement de la migraine. Ils exercent des effets antalgiques périphériques et seraient capables de limiter le relargage de sérotonine par les plaquettes responsable de la vasoconstriction des artères cérébrales pendant la crise migraineuse et d'exercer un effet sur l'inflammation neurogène, par inhibition de la COX au niveau du métabolisme de l'acide arachidonique, associée à la crise.

Le recours aux AINS peut être envisagé en 1^{ère} intention dans les crises migraineuses de sévérité faible à intermédiaire. Leur intérêt réside dans la prise en charge des processus physiopathologiques inflammatoires. Leur efficacité se porte principalement sur les céphalées.

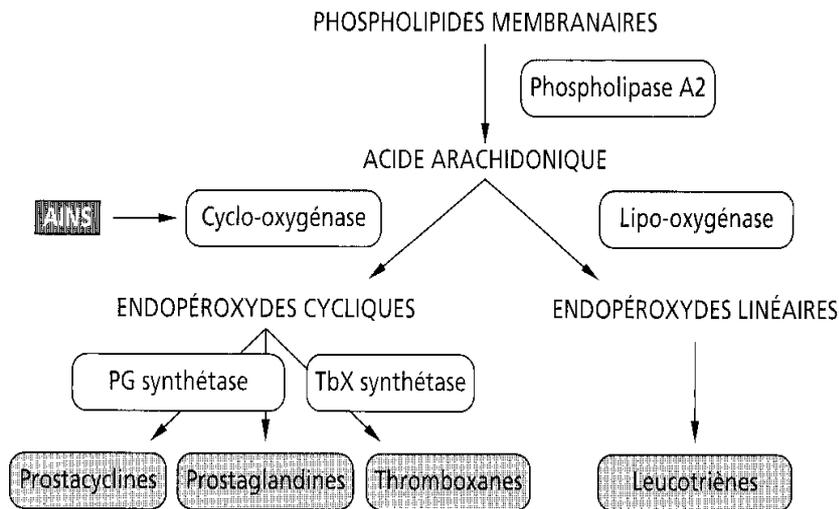


Figure 1 : Mécanisme d'action des AINS

1.2 – Médicaments spécifiques

Les dérivés de l’ergot de seigle et les triptans sont utilisés en 2^{ème} intention en cas d’échec d’un traitement par antalgiques ou AINS. Ils sont également prescrits en 1^{ère} intention dans les crises migraineuses sévères du fait de leur efficacité plus importante.

1.2.1 – dérivés de l’ergot de seigle

Il existe deux dérivés de l’ergot de seigle disponibles : le tartrate d’ergotamine dont l’intérêt est limité par ses effets indésirables et la dihydroergotamine (DHE).

1.2.1.1 - tartrate d’ergotamine

Il provoque une vasoconstriction périphérique généralisée et, en particulier, une vasoconstriction des artères cérébrales qui serait à l’origine de son action anti-migraineuse. Ses effets pharmacologiques sont complexes, associant des effets agonistes dopaminergiques, antagonistes sérotoninergiques au niveau des récepteurs 5HT-2 responsables de la vasoconstriction et à fortes doses agonistes alpha-adrénergiques. Le tartrate d’ergotamine tend à être supplanté par le DHE du fait de la possibilité de dépendance avec céphalée rebond qu’il peut provoquer en cas de prises répétées (25).

1.2.1.2 - dihydroergotamine

La DHE a les mêmes propriétés pharmacologiques que l'ergotamine mais son action vasoconstrictrice périphérique est moindre.

Les dérivés de l'ergot de seigle tendent à être actuellement remplacés par les triptans.

1.2.2 – les agoniste 5-HT1 ou triptans

En 2004, 5 agonistes sérotoninergiques 5-HT1 sont disponibles pour traiter la crise de migraine : le sumatriptan (IMIGRANE®), le zolmitriptan (ZOMIG®), le naratriptan (NARAMIG®), l'élétriptan (RELPAX®) et l'almotriptan (ALMOGRAN®)(52). Ces principes actifs font partie de la famille des triptans qui possèdent une structure chimique à noyau indole très proche de celle de la sérotonine.

Ce sont des agonistes spécifiques des récepteurs 5-HT1B et 5-HT1D qui se situent sur les cellules musculaires lisses et/ou sur les terminaisons nerveuses des fibres sensorielles au niveau de la paroi des vaisseaux méningés (i.e. des enveloppes du cerveau). Suite à leur fixation sur ces récepteurs, ils exercent deux types d'action :

- une action vasculaire grâce à leur pouvoir constricteur sur les vaisseaux méningés,
- une action neuronale en inhibant au niveau des terminaisons nerveuses trigéminales la libération de neuropeptides vasodilatateurs comme la substance P ou le CGRP ce qui diminue l'inflammation neurogène.

Au final, les deux types d'action contribuent à l'inhibition de la fuite plasmatique associée à la vasodilatation et donc empêchent les substances algogènes issues du plasma d'atteindre les fibres sensorielles situées dans les parois des vaisseaux et donc d'y générer les influx douloureux responsables de la céphalée lors des crises de migraine (76).

2 - Médicaments du traitement de fond

Le traitement de fond de la migraine est instauré chez les patients pour lesquels les crises de migraine constituent une gêne notable en raison de leur fréquence, plus de 2 à 3 crises par mois, de leur intensité toujours sévère ou d'une inefficacité du traitement des crises.

Différentes classes de médicaments sont utilisées dans le traitement de fond de la migraine : bêta-bloquants, DHE, antisérotoninergiques mais aussi alpha-bloquants, inhibiteurs calciques et antidépresseurs tricycliques.

2.1 – DHE

Ces propriétés ont déjà été évoquées dans le paragraphe concernant les médicaments de la crise. Elle est assez fréquemment utilisée dans le traitement de fond de la migraine.

2.2 – les bêta-bloquants

Les bêta-bloquants ayant démontré une action dans le traitement de fond de la migraine sont les bêta-bloquants dépourvus d'activité sympathomimétique intrinsèque. Le propranolol est la molécule de référence mais d'autres bêta-bloquants ont démontré leur efficacité dans cette indication : métoprolol, aténolol, timolol. Leur mécanisme d'action reste mal compris. Ont été évoqués, une vasoconstriction par blocage des récepteurs bêta et un effet anxiolytique. Le propranolol aurait aussi une action antisérotoninergique.

2.3 – les antisérotoninergiques

L'oxétorone (NOCERTONE®) et le pitozifène (SANMIGRAN®) constituent des traitements de recours en cas d'échec d'un traitement préalable. En cas de contre-indication aux bêta-bloquants, ils peuvent être retenus en 1^{ère} intention. Quant au méthysergide (DESERNIL®), il est utilisé essentiellement en 2^{ème} intention dans le traitement de fond de la migraine en raison des nombreux effets indésirables auxquels il expose.

- ♦ l'oxétorone (NOCERTONE®) est un neuroleptique mineur ayant des effets antihistaminiques H1, alpha-adrénoLytique et antisérotoninergique (25).

- ♦ le pitozifène (SANMIGRAN®) est un dérivé tricyclique développé initialement comme antidépresseur possédant des propriétés antisérotoninergiques au niveau des vaisseaux cérébraux et des plaquettes sanguines, des propriétés antihistaminiques H1, des propriétés anticholinergiques faibles et un effet antidépresseur modéré (25).

♦ le méthysergide (DESERNIL®) est un alcaloïde de l'ergot de seigle qui est le plus puissant antagoniste de la sérotonine au niveau des récepteurs 5-HT₂ (responsable de la vasoconstriction), bien qu'il soit le moins prescrit actuellement en raison des risques de fibrose rétropéritonéale, ayant aussi un effet cytotoxique faible, un effet antiagrégant plaquettaire faible et qui s'oppose à la dégranulation des mastocytes (25).

2.4 – autres médicaments

Ils appartiennent à différentes classes :

♦ antagonistes calciques : vérapamil (ISOPTINE®) et flunarizine (SIBELIUM®). Leur effet dans la migraine pourrait être un blocage de l'entrée du calcium dans les cellules musculaires lisses vasculaires cérébrales ou une modulation de l'activité des neurotransmetteurs.

♦ alpha-bloquants : l'indoramine (VIDORA®) agirait par blocage des récepteurs alpha vasculaires vasoconstricteurs.

♦ antidépresseurs tricycliques : amitriptyline (LAROXYL®), clomipramine (ANAFRANIL®). Leur action dans la migraine semble indépendante de leur effet antidépresseur.

♦ antiépileptiques : valproate de sodium (DEPAKINE®) (4).

IV. ANOMALIES BIOCHIMIQUES DE LA MIGRAINE ET PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES EN DECOULANT

1 - Le monoxyde d'azote (NO)

Le NO possède des propriétés vasodilatatrices qui seraient capables de générer une inflammation neurogène responsable de la migraine selon la théorie de Moskowitz. Il a également des propriétés cytotoxiques pouvant moduler la transmission nociceptive des fibres nerveuses périvasculaires et donc déclencher une crise migraineuse. Par ailleurs, la stimulation des récepteurs 5-HT1B et 5-HT2C au niveau des cellules endothéliales des vaisseaux méningés engendre une élévation du taux de calcium intracellulaire qui provoque une production de NO. Ainsi, l'inhibition de production de NO par les antagonistes des récepteurs 5-HT2B et 5-HT2C pourrait se révéler efficace dans le traitement de fond de la migraine.

2 - La dopamine

Il existe des récepteurs dopaminergiques au niveau des terminaisons présynaptiques des fibres sympathiques et sur les vaisseaux méningés. Une hypersensibilité aux agonistes dopaminergiques a été observée chez les sujets migraineux. De plus, la stimulation des récepteurs dopaminergiques D2 provoque des nausées, des vomissements ainsi qu'une chute tensionnelle qui sont plus marqués chez les migraineux. A contrario, les antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2 (flunarizine, dompéridone) ont une activité anti-migraineuse.

3 - Autres anomalies

- déficit en magnésium augmentant ainsi la sensibilité des récepteurs au N-méthyl-D-aspartate (NMDA) à l'acide glutamique.
- augmentation de la concentration en acide glutamique et acide aspartique qui sont tous deux des acides aminés excitateurs stimulant les récepteurs au NMDA. Il faut souligner que les récepteurs au NMDA jouent un rôle important dans la genèse de la dépression corticale propagée (théorie de Olesen) qui correspond à une hyperactivité neuronale et serait responsable des phénomènes positifs de l'aura (phosphènes, bord scintillant du scotome).

- Anomalies du métabolisme mitochondrial

Ces diverses anomalies n'ont pas encore été exploitées en thérapie.

LA GRANDE CAMOMILLE

I.GENERALITES

1 – La plante

La grande camomille est une plante herbacée de 40 à 70 centimètres, très aromatique par une huile essentielle dont les constituants majeurs sont le camphre et l'acétate de chrysanthémyle (18). Elle pousse en touffe et a des tiges rigides, dressées et ramifiées vers le haut. Les feuilles sont alternes, vert-jaune à vert vif, ovales à oblongues, généralement pétiolées, pennatilobées, à larges segments lobés ou dentés (34). Les capitules de fleurs tubuleuses jaunes et ligulées blanches sont groupés en corymbe de 5 à 30 capitules longuement pédicellés, de diamètre de 12 à 22 millimètres (18) et s'épanouissent de Juillet à Septembre (34). Le fruit est un akène brun à 5-10 côtes blanches, surmonté d'une courte couronne membraneuse crénelée (18).

Photo 1 : *Tanacetum parthenium*



2 – Distribution

Originnaire d'Asie mineure, elle a été introduite dans les îles britanniques puis en Europe continentale où d'abord cultivée, elle s'est peu à peu naturalisée (92).

3 – Habitat

La grande camomille se trouve préférentiellement dans les endroits incultes, le long des vieux murs et au voisinage des habitations (34).

4 – La drogue

Elle est constituée par les parties aériennes séchées entières ou fragmentées.

5 – Usage traditionnel

La prévention des crises migraineuses est l'indication majeure de la grande camomille d'où son autre nom de migranelle (3).

II. PROPRIETES

1 – Action anti -plaquettaire

La grande camomille agit à la fois sur la libération de la sérotonine et sur l'agrégation plaquettaire.

D'une part, les extraits de grande camomille sont capables d'inhiber l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP, le collagène et la thrombine. L'activité est totalement retrouvée dans la phase aqueuse (72) ce qui indique que le ou les principes actifs est ou sont hydrosoluble(s). L'inhibition est concentration-dépendante lorsqu'elle est induite par le PMA, l'adrénaline et l'acide arachidonique (36).

D'autre part, la drogue inhibe la libération de sérotonine plaquettaire in-vitro (73) de façon dose-dépendante (36).

Le mécanisme d'action de la grande camomille vis-à-vis de son activité antiplaquettaire, c'est-à-dire l'inhibition de la libération de sérotonine et l'inhibition de l'agrégation est controversé. En effet, certaines études sont en faveur d'une inhibition de la phospholipase A2 ce qui bloquerait ainsi la libération d'acide arachidonique et sa transformation en thromboxane A2, une prostaglandine pro-agrégante (72) ; d'autres considèrent que l'activité est due à une interaction avec la protéine kinase C (49).

On sait que la migraine est associée à un dysfonctionnement plaquettaire, ainsi par ses propriétés anti-agrégantes plaquettaires la grande camomille s'inscrit favorablement dans la thérapie anti-migraineuse.

2 – Action au niveau des fibres lisses vasculaires

Les extraits de plantes fraîches et de plantes séchées ont des profils pharmacologiques opposés au niveau des fibres lisses vasculaires (9).

D'une part, l'extrait chloroformique de poudre de feuilles sèches de grande camomille produit une contraction réversible des fibres lisses vasculaires (9) par blocage des canaux potassiques voltage-dépendants situés à ce niveau, inhibant alors le courant potassique (7). Cette action spasmogène pourrait expliquer l'action anti-migraineuse de la grande camomille. En effet, aussi bien la théorie vasculaire que la théorie neurogène peuvent l'expliquer. Selon la théorie vasculaire, la vasodilatation des vaisseaux sanguins des méninges est la cause des crises migraineuses. L'extrait de feuilles sèches de grande camomille agirait donc comme les dérivés de l'ergot, c'est-à-dire en exerçant une contraction des vaisseaux méningés. Selon la théorie neurogène, l'action de la grande camomille serait similaire à celle du sumatriptan (agoniste des récepteurs 5HT-1D) en bloquant de façon pré-jonctionnelle la vasodilatation provoquée par la libération de neuropeptides et donc la fuite plasmatique associée à la libération de substances algogènes. Cependant, dans cette dernière théorie, les phénomènes vasculaires étant secondaires, l'action spasmogène de la grande camomille ne peut expliquer qu'en partie son action anti-migraineuse. Aussi, étant donné que les canaux potassiques

voltage-dépendants des fibres lisses sont similaires à ceux trouvés au niveau neuronal, il n'est pas exclu que la grande camomille interfère avec la réponse neurogène (7).

D'autre part, l'extrait chloroformique de feuilles fraîches de grande camomille inhibe de façon non spécifique, irréversible et temps-dépendante l'action contracturante de divers agonistes au niveau des fibres lisses vasculaires (8). La crise migraineuse étant associée à une pulsation des nerfs vaso-craniens, l'action anti-migraineuse de la grande camomille peut s'expliquer par son action antispasmodique.

3 – Action anti-inflammatoire

3.1 - action au niveau du métabolisme de l'acide arachidonique

Des études in-vivo ont montré que l'administration orale de grande camomille entraîne une diminution des œdèmes induits par divers agonistes chez la souris et le rat (54). S'il est établi que cette action anti-inflammatoire résulte de l'inhibition de production d'eicosanoïdes pro-inflammatoires tels que les thromboxanes et les leucotriènes (19), le niveau d'action de la grande camomille sur le métabolisme de l'acide arachidonique demeure incertain. Ainsi, certaines études décrivent une action inhibitrice de la cyclo-oxygénase par les extraits chloroformiques de feuilles fraîches (90), action qui n'est pas retrouvée pour les extraits aqueux de plante entière (23). D'autres études ont observé un effet inhibiteur au niveau de la phospholipase A2 (103). De plus, une étude récente a quant à elle mise en évidence une inhibition de la 5-lipoxygénase par un composé présent dans la grande camomille (112).

Les eicosanoïdes pro-inflammatoires contribuant à l'extension de l'inflammation neurogène lors des crises migraineuses, la grande camomille semble donc efficace dans le traitement de celles-ci par son action inhibitrice au niveau des enzymes du métabolisme de l'acide arachidonique.

3.2 – inhibition de la transcription du NF-KB

La transcription du NF-KB (Facteur Nucléaire KB) est un événement majeur dans la régulation des gènes participant aux réactions inflammatoires par la production de cytokines, de monoxyde d'azote, de molécules d'adhésion cellulaires et vasculaires. Le NF-KB pourrait donc constituer une molécule cible dans la thérapie anti-migraineuse.

Le NF-KB est un facteur de transcription dimérique. Dans les cellules au repos, le NF-KB se trouve dans le cytoplasme et y est retenu par interaction avec le facteur inhibiteur IKB qui est constitué de 2 sous-unités catalytiques : l'IKB- α et l'IKB- β . En réponse à divers stimuli proinflammatoires, l'IKB est phosphorylé par le complexe IKB kinase (IKK) ce qui entraîne une dégradation protéolytique de l'IKB permettant au NF-KB de pénétrer dans le noyau et d'induire la transcription.

Certains composés de la grande camomille sont capables d'inhiber la transcription du NF-KB en empêchant la dégradation des sous-unités IKB- α et IKB- β du facteur inhibiteur IKB et ceci de manière spécifique car n'influençant pas les activités d'autres facteurs de transcription (44). Plus récemment, on a découvert que l'inhibition de la dégradation de l'IKB est due à l'inhibition spécifique de la sous-unité IKK- β de la kinase IKB sans toutefois exclure la possibilité d'une interaction avec la seconde sous-unité de l'IKK (64).

L'inhibition de la transcription du NF-KB entraîne :

► une inhibition de l'expression du gène codant pour la monoxyde d'azote synthase inductible (NOSi) responsable de la synthèse de NO (30, 114). Par ses propriétés vasodilatatrices et cytotoxiques, le NO est fortement impliqué dans le mécanisme de la migraine. Ainsi, la grande camomille par son action via le NF-KB puis la NOSi exerce une action anti-migraineuse.

► une inhibition de la production d'interleukines 12 (IL-12) par les macrophages par down-régulation du NF-KB au niveau de la sous-unité p40 de l'IL-12 (59). L'IL-12 exerce de nombreuses activités biologiques notamment au niveau des lymphocytes T et des cellules NK.

L'inhibition de sa production pourrait de cette manière expliquer les propriétés anti-inflammatoires de la grande camomille.

3.3 – inhibition de la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires

Le contenu des granules des mastocytes et des polynucléaires participe à la genèse de l'inflammation neurogène par leurs propriétés algogènes. Ainsi, l'inhibition de la dégranulation de ces cellules engendre une action anti-inflammatoire lors des crises migraineuses. L'extrait de grande camomille en inhibant la dégranulation des polynucléaires (49) et la libération d'histamine à partir des mastocytes (43) exerce donc une action anti-migraineuse.

4 – Analgésie

L'extrait de grande camomille exerce des effets analgésiques chez le rat et la souris. En effet, il augmente le seuil de douleur de la chemonociception induite par l'acide acétique ainsi que par la chaleur. L'extrait n'entraîne pas d'altération du comportement des animaux : pas d'altération de l'activité locomotrice, pas de potentialisation de la durée du sommeil induite par les barbituriques, ni de changement de la température rectale chez le rat.

L'action analgésique ne passe pas par la voie des opiacées du fait que la naloxone, un antagoniste opiacé, ne parvient pas à bloquer l'analgésie provoquée par l'extrait de grande camomille.

Par cette propriété, la grande camomille constitue un remède efficace dans le traitement anti-migraineux, d'autant plus que l'effet nociceptif semble supérieur à celui des AINS tel que le nimésulide (54).

5 – Blocage des récepteurs 5-HT2B et 5-HT2A

Des études récentes ont montré que, in-vitro chez le rat, l'extrait de grande camomille est capable de bloquer puissamment et de façon directe les récepteurs 5-HT2B et 5-HT2A à des concentrations égales à 1.10^{-5} mol/l. A des doses plus fortes (5.10^{-5} mol/l), le blocage devient irréversible (78).

Les antagonistes des récepteurs 5-HT2B bloquent l'élévation du taux de calcium intracellulaire contrecarrant ainsi la production de NO qui participe à l'inflammation neurogène. La grande camomille est donc efficace dans le traitement de fond de la migraine, d'autant plus que le facteur déclenchant des crises migraineuses pourrait impliquer la production locale de NO.

6 – Vasoprotection

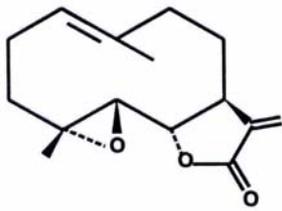
L'action de l'extrait de grande camomille sur la membrane de l'aorte de lapin perfusée avec une solution saline physiologique protège la couche monocellulaire de l'endothélium de la lésion provoquée par la perfusion (108). Cet effet vasoprotecteur au niveau de l'endothélium vasculaire peut contribuer en partie aux propriétés antimigraineuses de la grande camomille en s'opposant à la fuite plasmatique des substances algogènes générées lors des crises.

III PRINCIPES ACTIFS ET MODE D'ACTION

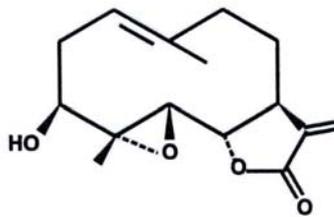
Deux groupes de composés participent à l'action antimigraineuse de la grande camomille :

- les lactones sesquiterpéniques

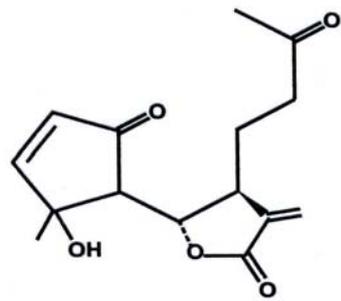
La plus active semble être le parthénolide (I). Quant aux 3- β -hydroxy-parthénolide (II), secotanapartholide A (III), canine (IV), artecanine (V), époxyartemorine (VI) et tanaparthine- α -peroxyde (VII), ils exercent une action de moindre intensité.



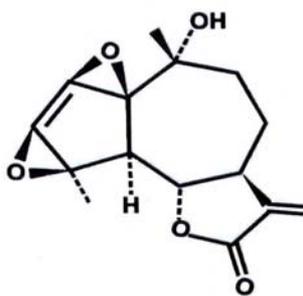
I



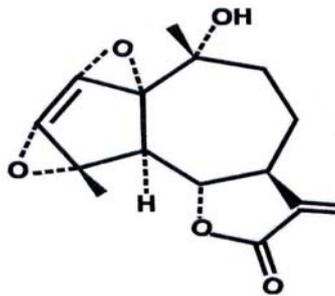
II



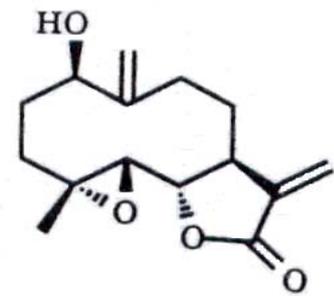
III



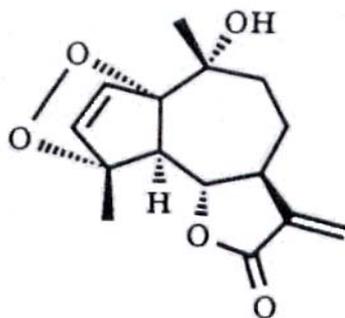
IV



V



VI



VII

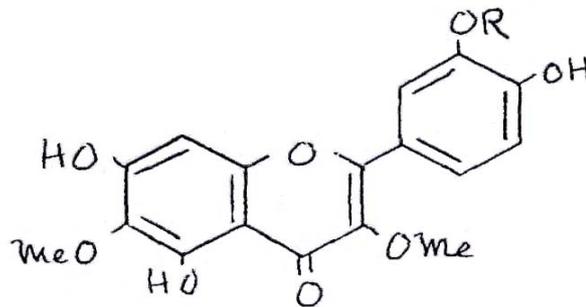
- les flavonoïdes

Trois sont retrouvés en quantité plus importante :

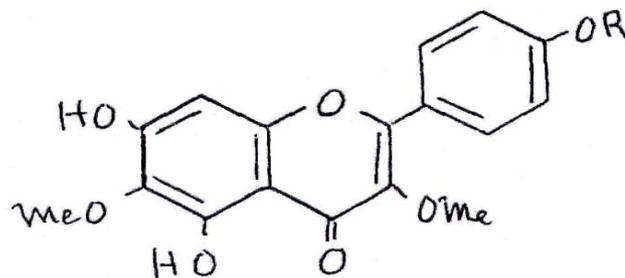
- le 3,6 diméthyléther-6-hydroxykaempférol (**VIII**)
- le 3,6,4' triméthyléther-6-hydroxykaempférol ou santine (**IX**)
- le 3,6 diméthylétherquercétagine ou axillarine (**X**)

Deux autres flavonoïdes sont retrouvés dans des proportions plus faibles :

- le 3,6,3' triméthylétherquercétagine (**XI**)
- le 3,6,4' triméthylétherquercétagine



VIII	R = H
IX	R = Me



X	R = H
XI	R = Me

1 – le parthénolide et autres lactones sesquiterpéniques

1.1 – actions

Il a été établi dans de nombreuses études que le parthénolide s'avère être le principe actif responsable de la majeure partie des propriétés de la grande camomille.

1.1.1 - action anti-inflammatoire

Le parthénolide ainsi que l'époxyartémorine ont été identifiés comme de puissants inhibiteurs de la libération d'eicosanoïdes. Ces molécules exercent leur propriété anti-inflammatoire en inhibant la COX ou plus probablement la phospholipase A2 (103).

1.1.2 - action anti-plaquettaire

Le parthénolide agit sur l'activité plaquettaire en inhibant à la fois la sécrétion de sérotonine plaquettaire (36) ce qui est confirmé par le fait que l'inhibition est significativement corrélée à la teneur en parthénolide (73) et l'agrégation plaquettaire (36).

1.1.3 - action analgésique

Cette action semble, elle aussi, due au parthénolide aux vues de l'analyse HPLC de l'extrait effectuée dans une étude récente qui montre que le parthénolide est le constituant actif présent dans l'extrait utilisé (54).

1.1.4 - blocage des récepteurs 5-HT_{2B} et 5-HT_{2A}

Le parthénolide est responsable de l'activité anti-sérotoninergique de la grande camomille car les extraits dont la teneur est fortement réduite en parthénolide perdent leur capacité inhibitrice de façon marquée (78).

1.1.5 – vasoprotection

Il n'est pas certain que le parthénolide soit le composé vasoprotecteur car sa présence n'a pas été vérifiée dans l'extrait chloroformique ayant cette propriété (108).

1.1.6 - action au niveau des fibres lisses vasculaires

Comme vu précédemment, l'extrait de grande camomille a une action pharmacologique opposée sur les fibres lisses selon qu'il est préparé à partir de plantes fraîches ou de plantes sèches (9).

– action spasmolytique

Le parthénolide a été identifié comme étant le composé actif responsable de cette action ce qui est confirmé par le fait que les doses nécessaires pour produire ces effets sont très similaires à celles contenues dans l'extrait. De plus, l'analyse par HPLC montre que l'extrait contient $\approx 7.5\%$ en poids de parthénolide (8). En outre, le parthénolide se trouve en grande quantité dans les feuilles fraîches et l'action spasmolytique n'est retrouvée qu'avec les extraits de feuilles fraîches de grande camomille (9).

– action spasmodique

Elle ne semble pas due au parthénolide. D'une part, l'inhibition de la contractibilité potentiellement due au parthénolide est irréversible (9), or le blocage des canaux potassiques lié à l'action spasmogène est réversible (7). D'autre part, le parthénolide n'affecte pas le courant potassique (7). Pour finir, l'action spasmodique est observée uniquement avec les extraits de poudre de feuilles et ceux-ci contiennent ni parthénolide, ni d'autres lactones sesquiterpéniques (9).

1.2 - Importance des groupements α -méthylène- γ -butyrolactones – réaction d'addition de Michael

Les analyses par RMN et spectroscopie infra-rouge révèlent que toutes les fractions actives contenues dans la grande camomille, mais aucune des fractions inactives, contiennent des composés comportant dans leurs structures un groupement α -méthylène- γ -lactone (37).

1.2.1 – les groupements α -méthylène- γ -lactones : un rôle primordial

La présence du groupement α -méthylène- γ -lactone apparaît indispensable à l'activité du parthénolide. Elle est nécessaire à l'activité anti-inflammatoire au niveau de l'œdème provoqué par les carraghénanes (39) ainsi qu'à l'inhibition de la contractibilité des fibres lisses vasculaires, en effet seules les molécules possédant un groupement α -méthylène- γ -butyrolactone ont cette propriété (42). Néanmoins, il apparaît que la fonction époxyde du parthénolide joue un rôle dans son activité (103).

1.2.2 – réaction d'addition de Michael

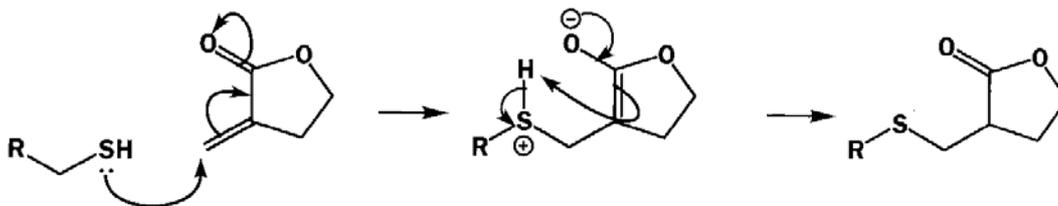


Figure 2 : Réaction d'addition de Michael

La structure du parthénolide et de certaines lactones sesquiterpéniques comporte deux fonctions époxydes pouvant réagir avec des groupements nucléophiles tels que les groupements thiols présents au niveau de nombreuses protéines cellulaires. C'est par cette réaction, dite réaction d'addition de Michael que le parthénolide exerce son action. Ainsi, la création d'une liaison covalente avec les groupements thiols d'enzymes-clés de certains métabolismes entraîne leur inhibition.

1.2.2.1 – inhibition de l'activation plaquettaire

Cette action est vraisemblablement due à la neutralisation de groupements thiols plaquettaires. Plusieurs arguments viennent conforter cette hypothèse.

Tout d'abord, les effets inhibiteurs au niveau plaquettaire d'extrait de grande camomille sont prévenus par un traitement préalable avec des composés à groupements thiols comme la cystéine. Ceci peut s'expliquer par la formation de produits inactifs suite à une réaction d'addition de Michael entre les groupements thiols de la cystéine et le groupement α -méthylène- γ -butyrolactone du parthénolide, d'autant plus que les autres acides aminés testés comportant eux aussi des sites nucléophiles autres que des groupements thiols ne parviennent pas à supprimer les effets inhibiteurs. Il s'agit donc bien d'une réaction spécifique avec les groupements thiols.

Ensuite, il a été trouvé que la quantité d'extrait de grande camomille et de parthénolide nécessaire pour modifier le nombre de groupements thiols plaquettaires n'est pas différente de celle nécessaire à l'inhibition de la libération de sérotonine plaquettaire en réponse à divers agonistes. Les deux actions que sont l'inhibition plaquettaire et la neutralisation des groupements thiols plaquettaires semblent donc être liées.

Pour finir, les effets de l'extrait de grande camomille et du parthénolide sont très marqués sur les groupements thiols des acides solubles (principalement le glutathion réduit), par contre, on constate une réduction mineure du nombre de groupements thiols des acides insolubles, c'est-à-dire des protéines, plaquettaires. Malgré cet effet mineur, il est possible que les effets inhibiteurs de la grande camomille se fassent grâce à la neutralisation d'un petit nombre de groupements thiols d'enzymes protéiques spécifiques fondamentales à la sécrétion et l'agrégation plaquettaire. En effet, certains agents qui alkylent eux aussi les groupements thiols n'ont qu'un effet mineur sur l'activité plaquettaire contrairement au parthénolide (48).

1.2.2.2 – action au niveau des fibres lisses vasculaires

Seule l'action spasmolytique est traitée. En effet, le principe actif responsable de l'action spasmogène n'est pas encore identifié.

L'inhibition irréversible de la contractibilité des fibres lisses peut être imputée à la réaction d'addition de Michael.

D'une part, l'addition de cystéine ou de glutathion (composés comportant des groupements thiols) à des solutions aqueuses de parthénolide provoque la totale disparition des signaux caractéristiques du groupement butyrolactone au niveau du spectre RMN et les extraits de grande camomille traités de la même manière perdent leur activité inhibitrice sur le muscle lisse (8). Ceci corrobore le fait que cette inhibition est retrouvée avec les molécules ayant un groupement α -méthylène- γ -butyrolactone dans leur structure mais ne l'est pas avec les composés dénués de ce groupement (42).

D'autre part, le caractère irréversible de l'action du parthénolide sur la contractibilité des fibres lisses est en concordance avec un effet toxique qui lui-même est dû à une réaction covalente (de type Michael) avec des protéines non identifiées, essentielles à la contractibilité des fibres lisses (42).

1.2.2.3 – action anti-inflammatoire via le NF-KB

Il a été montré que les composés à groupements thiols suppriment efficacement les effets inhibiteurs du parthénolide sur l'activité du gène marqueur lié au gène promoteur de la NOSi autrement dit sur l'activation de la transcription du gène de la NOSi (30).

L'inhibition de transcription du gène codant pour la NOSi étant due à l'inhibition de la transcription du NF-KB via l'inhibition de la kinase IKB (IKK), cela suggère que les fonctions époxydes du parthénolide jouent un rôle essentiel dans le mécanisme d'action, celles-ci étant probablement le siège d'une réaction nucléophile de type Michael avec les groupements thiols de la kinase IKB. Ceci est confirmé en partie par une étude récente (64) qui, en utilisant un dérivé biotinylé du parthénolide, a montré que le parthénolide forme une liaison covalente avec la sous-unité IKK-B de la kinase IKB de façon dose-dépendante. De

plus, il apparaît qu'une interaction avec la seconde sous-unité catalytique de la kinase IKK ne soit pas exclue.

Cette même étude a aussi permis d'identifier quel est le site de covalence au niveau du parthénolide avec la sous-unité IKK-B. Le parthénolide possédant deux sites électrophiles, il peut donc être le siège d'une potentielle réaction nucléophile et il est impossible, à priori, de déterminer quel est le site de covalence. Ainsi, l'utilisation de parthénolide réduit au niveau du groupement méthylène a mis en évidence qu'il s'agit du groupement ester α - β insaturé (64).

Il n'a pas encore été prouvé que l'action au niveau du métabolisme de l'acide arachidonique et au niveau de l'inhibition de dégranulation des mastocytes et des polynucléaires soient dues à un tel mécanisme mais il est probable qu'elle fasse intervenir une réaction d'addition de Michael au niveau de groupements thiols de molécules-clés.

En ce qui concerne les propriétés analgésiques, vasoprotectrices ainsi que le blocage des récepteurs 5HT-2B et 5HT-2A, aucune étude n'a encore mis en évidence le mécanisme d'action.

La neutralisation des groupements thiols de molécules essentielles à certains métabolismes via la réaction nucléophile de Michael apparaît essentielle à l'action du parthénolide et peut aussi s'appliquer aux autres lactones sesquiterpéniques de la grande camomille possédant des groupements α -méthylène-butyrolactones tels que le canine, le seco-tanaparholide, l'artecanine, le 3- β -hydroxyparthénolide, l'époxyartemorine et le tanaparthine- α -peroxyde. Il faut souligner le fait que le tanaparthine- α -peroxyde est la seule lactone sesquiterpénique de la grande camomille à ne pas posséder de fonction époxyde et qu'elle est la moins active des lactones sesquiterpéniques (103), ce qui laisse penser que la fonction époxyde joue aussi un rôle dans l'activité du parthénolide, vraisemblablement par son caractère électrophile.

Cependant, il semble que ce mécanisme ne soit pas le seul en cause.

En effet, lors d'une étude portant sur l'inhibition de l'activation du gène de la NOSi par le parthénolide, il a été constaté qu'aux doses utilisées il n'y avait pas de diminution significative de la viabilité des cellules ; celle-ci étant modérément réduite après une durée d'exposition plus longue que celle nécessaire à l'inhibition de l'activation du gène promoteur de la NOSi (30). Ainsi, les propriétés inhibitrices du parthénolide ne sont pas uniquement dues à sa cytotoxicité, autrement dit, à sa capacité à se lier de façon covalente aux groupements thiols.

De plus, il a été décrit que lorsque la sécrétion de sérotonine est induite par le collagène, une augmentation de concentration de celui-ci parvenant à faire disparaître l'inhibition de sécrétion provoquée par le parthénolide, alors que lorsque la sécrétion est induite par d'autres agonistes comme le PMA (un ester de phorbol) ou le U46619, une augmentation de concentration de ces derniers n'abolissait pas l'inhibition due au parthénolide (36). Ainsi selon les agonistes, le parthénolide semble agir selon des mécanismes différents.

2 – Les flavonoïdes

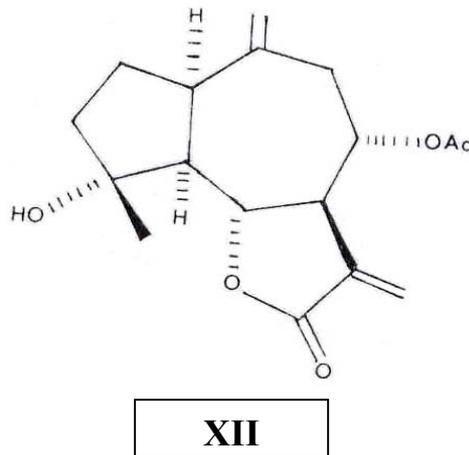
Lors de l'étude de l'activité anti-inflammatoire d'extraits chloroformiques de grande camomille, il a été observé que l'inhibition de la production d'eicosanoïdes n'était pas temps-dépendante contrairement au mécanisme d'action des lactones sesquiterpéniques via la réaction covalente avec les groupements thiols de protéines cibles. De plus, les extraits traités par la cystéine qui neutralisent les fonctions α -méthylène- γ -butyrolactones actives des lactones sesquiterpéniques et les extraits de poudre de feuilles en vente libre (contenant une quantité trop faible de butyrolactones pour être mesurée) s'avèrent être inhibiteurs (103).

Il apparaît clairement que les lactones sesquiterpéniques et plus particulièrement le parthénolide ne sont pas les seules substances responsables de l'activité anti-migraineuse de la grande camomille. Cette propriété peut aussi être imputée aux flavonoïdes contenus dans la grande camomille, d'autant que leur caractère lipophile permet leur présence dans les extraits chloroformiques utilisés.

Ceci va dans le sens de la découverte de propriétés anti-inflammatoires pour les flavonoïdes de la grande camomille. Ainsi le principal flavonoïde de la grande camomille, le santine, inhibe le métabolisme de l'acide arachidonique au niveau des leucocytes péritonéaux de rat par action aussi bien sur la voie de la COX que de la 5-lipoxygénase et ceci avec la même intensité (113). De plus, deux autres flavonols ont été testés : le 3,6 – diméthyléther du 6 – hydroxykaempférol possède le même profil inhibiteur enzymatique que le santine mais avec une intensité plus faible et le 3,6,3' – triméthyléther de quercétagétine inhibe plus spécifiquement la COX avec une activité inhibitrice plus faible vis-à-vis de la 5-lipoxygénase (112). Les flavonoïdes sont donc en partie responsables des propriétés anti-inflammatoires de la grande camomille.

D'autres études sont nécessaires à une meilleure connaissance de leurs propriétés, aussi peut-on émettre l'hypothèse qu'ils sont responsables de l'action spasmogène sur les fibres lisses vasculaires dans les extraits de feuilles de camomille ne contenant pas de lactones sesquiterpéniques.

3 - L'acétate de chrysantémyle



L'acétate de chrysantémyle (**XII**) est l'un des constituants principaux avec le camphre de l'huile essentielle contenue dans la grande camomille. Ce composé est retrouvé dans de fortes proportions (18,8% à 24%) dans les huiles essentielles de grande camomille et peut subir une

hydrolyse dans la drogue sèche pour donner du chrysantémol. L'étude de la composition d'huiles essentielles de grande camomille provenant d'origines géographiques diverses (Angleterre, Allemagne, Belgique, Egypte) a montré qu'il n'existait pas de variation intraspécifique concernant le camphre et l'acétate de chrysanthémyle (46). La constance de la teneur en acétate de chrysanthémyle s'avère d'autant plus intéressante que celui-ci est capable d'inhiber in-vitro la prostaglandine synthase (90) et posséderait donc des propriétés analgésiques en faveur de la thérapie anti-migraineuse. De plus, il faut souligner que la variation en teneur en huile essentielle donc en acétate de chrysanthémyle suit celle de la teneur en parthénolide en fonction du stade de développement de la plante. Ainsi, de fortes teneurs en huile essentielle sont retrouvées au stade précoce du développement, avant la formation des tiges, suivi d'une augmentation progressive jusqu'à l'épanouissement complet de la plante (46). On peut penser que la présence concomitante de ces principes actifs, tous deux analgésiques, engendre une complémentarité voire une synergie de l'action analgésique si on considère que l'acétate de chrysanthémyle agit par une réaction d'acétylation similaire à celle de l'aspirine ou bien par une réaction d'addition de Michael grâce à la présence d'un groupement α -méthylènebutyrolactone dans sa structure.

4 – La mélatonine

Un autre composé pourrait aussi jouer un rôle dans l'action anti-migraineuse de la grande camomille. En 1995, une étude a trouvé un lien entre les crises de migraine et la chute du taux plasmatique en mélatonine (17). La sécrétion de mélatonine, hormone sécrétée par la glande pinéale, suit un rythme nyctéméral avec des concentrations plasmatiques élevées la nuit et des concentrations plasmatiques diurnes basses voire indétectables. Or, il a été observé que chez des sujets migraineux la sécrétion nocturne en mélatonine est significativement plus basse que chez des sujets sains (17, 22).

Or, il s'avère que la grande camomille renferme des quantités relativement élevées en mélatonine. Ainsi, une étude canadienne a analysé la teneur en mélatonine de différents plants de grande camomille locale et d'une spécialité canadienne à base de grande camomille, le TANACET®. La mélatonine a été identifiée dans tous les échantillons et la spécialité, avec

une teneur moyenne de 1,87µg/g de poids sec pour les plants de grande camomille et de 70-80ng par comprimé de TANACET® (81).

De plus, il a été prouvé que la consommation de plantes contenant de la mélatonine entraîne une augmentation du taux circulant en mélatonine chez les mammifères (41). On peut donc penser que la grande camomille a une action anti-migraineuse en augmentant le taux plasmatique anormalement bas lors des crises.

En outre, à partir de ces observations et en sachant que la glande pinéale joue un rôle important dans l'équilibre homéostatique en relation étroite avec les changements environnementaux, la migraine peut, de cette manière, être considérée comme un trouble transitoire de la réponse adaptative du corps.

ACTIONS	PRINCIPES ACTIFS	MECANISME D'ACTION
anti-agrégante plaquettaire	parthénolide ⇒ réaction de Michael	✧ inhibition de la PLA2 ou ✧ interaction avec la protéine kinase C ?
au niveau des fibres lisses vasculaires : ➤ spasmodique ➤ spasmolytique	? parthénolide ⇒ réaction de Michael	
anti-inflammatoire	parthénolide ⇒ réaction de Michael ⇒ réaction de Michael ?	✧ inhibition de la transcription du facteur nucléaire KB (NF- KB) ✧ inhibition de la dégranulation des mastocytes et des PN ✧ inhibition de la COX et de la PLA2 au niveau du métabolisme de l'acide arachidonique
	flavonoïdes	✧ inhibition de la COX et de la 5-lipoxygénase au niveau du métabolisme de l'acide arachidonique
analgésique	parthénolide ⇒ réaction de Michael ?	
	acétate de chrysantémyle ⇒ réaction de Michael ou d'acétylation?	✧ inhibition de la PG synthase in-vitro
antagoniste des récepteurs 5-HT2B	parthénolide	?
vasoprotection	parthénolide	?

Tableau 2 : Profil pharmacologique de la grande camomille

IV. ETUDE CLINIQUE

Des études randomisées en double aveugle ont étudié l'efficacité de la grande camomille dans la prophylaxie de la migraine. Ces études incluent aussi bien des hommes que des femmes souffrant de migraine.

Johnson et al (57) ont mené une étude incluant 17 patients consommant quotidiennement des feuilles de grande camomille fraîches pendant les 3-4 dernières années. Ces patients ont reçu dans le cadre de l'étude 2 gélules de feuilles lyophilisées par jour (50 mg) ou un placebo pendant 6 mois. Il leur était demandé d'évaluer la sévérité et la fréquence des crises migraineuses, des troubles visuels associés ainsi que la fréquence des nausées et des vomissements. Les résultats montrent une augmentation significative de la fréquence des crises par mois dans le groupe placebo, tandis que la fréquence des crises restent constantes chez les patients recevant de la grande camomille. Au final, 5 des 8 patients du groupe recevant de la grande camomille considèrent l'efficacité de bonne à excellente alors que cela est rapporté seulement par un patient dans le groupe placebo.

L'étude de Murphy et al (82) a randomisé 72 patients. Chacun a reçu une gélule de grande camomille (\approx 82 mg) ou de placebo pendant 4 mois après une période de rodage avec un placebo. Puis, sans fenêtre thérapeutique, les patients sont transférés dans l'autre groupe (grande camomille ou placebo) pour une seconde période de 4 mois. Au terme de l'étude, le traitement à base de grande camomille est associé à une réduction de 24% de la fréquence des crises et une diminution significative des nausées et vomissements sans toutefois affecter la durée des crises.

Weerdt et al (110) ont administré une gélule (143 mg) d'un extrait éthanolique de grande camomille ou un placebo à chacun des 50 patients dans le cadre d'une étude croisée. Le mois de rodage avec un placebo est suivi de 2 mois de traitement sans fenêtre thérapeutique. Au final, aucun bénéfice n'a été observé au niveau de la fréquence des crises et du nombre de jours d'arrêt de travail.

L'étude croisée conduite par Palevitch et al (88) a inclus 57 patients. Durant la phase préliminaire de l'étude chaque patient est traité avec 100 mg de grande camomille par jour pendant 2 mois. Après cette période, un groupe reçoit le placebo pendant 30 jours et l'autre groupe continue le traitement avec la grande camomille. Dans une 3^{ème} phase, le groupe recevant le traitement reçoit le placebo et vice-versa et ceci sans fenêtre thérapeutique. Les résultats de la phase préliminaire montrent une réduction significative de l'intensité douloureuse lors des crises après le traitement avec la grande camomille. Dans la phase de cross-over, une réduction significative de l'intensité douloureuse est rapportée dans le groupe grande camomille par rapport au groupe placebo. Au total, il y a une réduction significative des symptômes associés tels que les nausées, vomissements ainsi que la sensibilité au bruit et à la lumière.

Ainsi, parmi les 3 études dont la taille de l'échantillon est correcte (Murphy et al, Palevitch et al, Weerdt et al), 2 (Murphy et al, Palevitch et al) ont observé que la grande camomille était supérieure au placebo, tandis que une (Weerdt et al) n'obtient aucun résultat.

La fréquence des migraines est positivement affectée dans 2 études (Johnson et al, Murphy et al) tandis qu'une étude (Weerdt et al) montre un effet négatif.

La grande camomille réduit la sévérité des crises dans une étude (Palevitch et al), tandis que 2 études n'observent aucun effet bénéfique.

La fréquence des nausées et des vomissements associés aux crises migraineuses est positivement affectée dans 2 des 4 études (Johnson et al, Murphy et al), tandis que la sévérité des crises est réduite dans une étude (Palevitch et al).

Au total, la grande camomille aurait un rôle dans la prévention des migraines en diminuant :

- la fréquence des crises,
- la sévérité des crises,
- la fréquence des nausées et vomissements associés aux crises,

mais elle n'aurait aucun effet sur la durée des crises.

Cependant, le manque d'uniformité de ces études au niveau de la taille des échantillons, des préparations de grande camomille (feuilles lyophilisées, extrait éthanolique) ainsi que sur les critères d'inclusion/exclusion des patients ne permet pas d'établir de façon certaine l'efficacité de la grande camomille dans la prévention des crises migraineuses.

Tableau 3 : Etudes cliniques randomisées en double aveugle de l'efficacité de la grande camomille dans le traitement préventif de la migraine

auteurs	description	patients inclus/exclus (âge)	traitement	durée du traitement (mois)	paramètres évalués	résultats	commentaires
Johnson et al	deux groupes en parallèle	17/2 (n.c)	2 gélules (25 mg) de poudre de grande camomille par jour	6	<ul style="list-style-type: none"> ☐ fréquence des crises ☐ incidence des nausées et vomissements 	<ul style="list-style-type: none"> ☐ fréquence des crises augmentée significativement chez les patients recevant le placebo ☐ différences significatives de l'intergroupe en faveur de la grande camomille pour l'incidence des nausées et vomissements 	<ul style="list-style-type: none"> ☐ tous les patients ont pris de la grande camomille quotidiennement pendant les 3-4 années précédentes ☐ échantillon de petite taille
Murphy et al	étude croisée	72/12 (24-72)	1 gélule (poids moyen = 82 mg) de poudre de grande camomille par jour	4	<ul style="list-style-type: none"> ☐ fréquence, durée et sévérité des crises ☐ incidence des nausées et vomissements 	<ul style="list-style-type: none"> ☐ diminution de 24 % de la fréquence des crises ☐ diminution significative des nausées et vomissements ☐ pas de changement de la durée et sévérité des crises 	<ul style="list-style-type: none"> ☐ échantillon de patients non homogène en ce qui concerne l'utilisation ultérieure de grande camomille ☐ un mois de rodage avec un placebo ☐ pas de fenêtre thérapeutique
Weerdts et al	étude croisée	50/6 (18-64)	1 gélule (143mg) d'extrait éthanolique de grande camomille par jour	4	<ul style="list-style-type: none"> ☐ sévérité des crises ☐ nombre de jours d'arrêt de travail 	<ul style="list-style-type: none"> ☐ aucun effet significatif 	<ul style="list-style-type: none"> ☐ préparation différente des autres études ☐ un mois de rodage avec un placebo ☐ pas de fenêtre thérapeutique
Palevitch et al	étude croisée	57/(n.c) (9-65)	2 gélules (50 mg) de poudre de grande camomille par jour	1	<ul style="list-style-type: none"> ☐ intensité de la douleur ☐ sévérité des nausées et vomissements ☐ sensibilité au bruit et à la lumière 	<ul style="list-style-type: none"> ☐ réduction significative de chaque paramètre 	<ul style="list-style-type: none"> ☐ les deux groupes sont traités avec de la grande camomille pendant une période préliminaire de 60 jours ☐ pas de fenêtre thérapeutique ☐ pas d'anamnèse des patients, pas d'explications sur les critères d'inclusion et d'exclusion

n.c : non communiqué

V. PRESCRIPTION

1 – Formes et posologies usuelles (52)

- poudre

ARKOGELULES Partenelle®

800 mg/j à 0,2 % de parthénolide

- extrait à l'anhydride carbonique surpercritique

CEFAMIG®

15-20 mg/j

2 – Effets indésirables

La grande camomille est, en général, bien tolérée et n'occasionne que des effets indésirables de gravité moyenne et réversibles à l'arrêt du traitement. L'ulcération buccale et les symptômes gastro-intestinaux sont les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés chez les consommateurs de longue date de grande camomille (56). Cet effet indésirable est dû aux propriétés cytotoxiques des fonctions époxydes des lactones sesquiterpéniques qui sont des fonctions très réactives car électrophiles. L'ulcération peut parfois s'aggraver en une inflammation étendue de la muqueuse buccale et de la langue souvent associée à un gonflement des lèvres et occasionnellement une agueusie (57).

Un « syndrome post-feverfew » a été décrit chez environ 10% des consommateurs ayant stoppé leur traitement. Ce syndrome se caractérise par des douleurs modérées à sévères, des raideurs musculaires et articulaires ainsi que des troubles du SNC tels que l'anxiété et des troubles du sommeil (57).

3 – Précautions d'emploi

L'utilisation est déconseillée pendant la grossesse ou l'allaitement. D'une part, du fait de l'absence de données expérimentales et d'autre part par le caractère alkylant des fonctions époxydes du parthénolide qui laisse envisager des propriétés mutagènes et tératogènes.

4 – Variations de la teneur en parthénolide

Les préparations commerciales de feuilles de grande camomille voient leur teneur en parthénolide varier de façon importante avec des teneurs pouvant atteindre 1% par poids sec ou pour des teneurs plus basses de 0,01% jusqu'à la non détection pour d'autres (47). Aussi, une étude américaine a évalué la prise quotidienne de parthénolide de 21 préparations différentes de grande camomille commercialisées dans des magasins de vente au détail, des pharmacies ou via internet. Il en résulte qu'en respectant la posologie recommandée par chaque fabricant, la consommation journalière de parthénolide s'étend de 0,06 mg/j à 9,7 mg/j (85). Cette importante variation implique en contre partie des effets thérapeutiques variables étant donné la responsabilité majeure du parthénolide dans les propriétés anti-migraineuses de la grande camomille et soulève la question d'une standardisation des préparations.

D'une manière générale, les quantités de parthénolide présentes dans les préparations commerciales sont inférieures à celles annoncées par le fabricant (35), celles-ci étant parfois en quantités trop faibles pour permettre une efficacité thérapeutique si on se réfère aux études cliniques (dans l'étude de Murphy il était administré une dose quotidienne de 543 µg de parthénolide (82)).

Cette variation de teneur en parthénolide se retrouve au niveau des plants de grande camomille. D'une manière générale, les plants provenant de graines collectées à l'état sauvage ou de jardins botaniques ont une teneur moyenne en parthénolide plus élevée (0,72% +/- 0,57) que les plants provenant de sources commerciales y compris les OGM (0,34% +/- 0,40) (24). Ces observations s'expliquent par le fait que les plants commerciaux sont sélectionnés sur des caractéristiques ornementales et non sur la présence de substances actives dans la plante. Ainsi, il s'agit d'une coïncidence lorsque les cultivars contiennent de fortes teneurs en parthénolide.

D'autres facteurs influencent le taux de parthénolide au niveau des préparations :

- selon les parties utilisées :

De fortes teneurs en parthénolide sont retrouvées dans les feuilles, les sommités fleuries et les graines alors que les tiges et les racines en contiennent peu (47).

- selon l'origine géographique

Les grandes camomilles cultivées en Grande-Bretagne sont réputées pour contenir de fortes teneurs en parthénolide. Celles cultivées en Allemagne ont aussi un taux élevé en parthénolide. Par contre, aucune trace de parthénolide n'a été trouvée dans les plants cultivés à Mexico ou en Yougoslavie (47).

- selon les conditions de stockage

Un échantillon de poudre de feuilles de grande camomille stocké sans protection vis à vis de la lumière à température ambiante pendant 9 mois voit son taux en parthénolide chuter d'environ 65% (47). Ceci est dû à la fragilité de la molécule qui comporte 2 fonctions époxydes s'ouvrant facilement. La grande camomille nécessite donc un stockage au frais et à l'abri de la lumière afin de conserver une teneur optimale en parthénolide et donc une efficacité thérapeutique.

- selon la couleur des feuilles

Il apparaît qu'il y ait un lien entre la couleur des feuilles de la plante et sa teneur en parthénolide. Les plantes avec des feuilles à teinte dorée présentent des concentrations significativement plus élevées que les plantes à feuilles plus sombres (24). La couleur des feuilles pourrait ainsi constituer un critère pour prévoir la teneur relative en parthénolide présent dans la grande camomille.

- selon la période de récolte

Une étude hollandaise (45) a déterminé que la teneur en parthénolide est la plus élevée à un stade précoce du développement de la plante se situant juste avant la formation des tiges. Ceci amène à distinguer deux qualités de grande camomille :

- *Tanacetum parthenii folium* (les feuilles) récolté avant la formation des tiges, avec une teneur minimum en parthénolide de 0,50 % en poids sec.
- *Tanacetum parthenii herba* (la plante entière) récolté en pleine floraison, avec une teneur minimum en parthénolide de 0,20 % en poids sec.

Les deux drogues peuvent être facilement différenciées par l'absence ou la présence de fragments floraux et par un examen microscopique simple vérifiant l'absence ou non de pollen.

VI. CONCLUSION

Cela fait longtemps que le principal principe actif de la grande camomille responsable de ses propriétés anti-migraineuses c'est-à-dire le parthénolide, a été identifié et que son mécanisme d'action par la réaction de Michael est connu. Ainsi, cette réaction en créant une liaison covalente entre les fonctions époxydes du parthénolide et des groupements thiols des enzymes-clés de certains métabolismes, provoque une inhibition de ceux-ci et permet de cette manière une action à différentes étapes de la crise migraineuse. La grande camomille aurait même un rôle préventif précoce dans la crise puisqu'elle inhibe la synthèse du NO dont la production locale serait à l'origine de l'inflammation neurogène selon Moskowitz.

Néanmoins, le parthénolide et les autres lactones sesquiterpéniques apparentées ne semblent pas être les seules molécules responsables des propriétés anti-migraineuses de la grande camomille. A noter que, les flavonoïdes contribuent à l'action anti-inflammatoire et que la mélatonine contenue dans la plante apparaît avoir une action favorable sur les crises.

En phytothérapie, la grande camomille fait référence en matière de traitement anti-migraineux et bénéficie de quelques études cliniques randomisées en double aveugle qui ont permis d'évaluer son efficacité dans la prévention des crises. Globalement, le traitement semble bénéfique sur les crises et les symptômes associés tels que les nausées et les vomissements. Cependant, du fait du manque d'uniformité de ces études tant au niveau de la

taille des échantillons qu'au niveau des préparations de grande camomille utilisées, d'autres études sont nécessaires afin d'établir avec certitude l'efficacité de cette plante dans la prévention des crises migraineuses. Cependant, même si cette efficacité était prouvée, son bénéfice thérapeutique n'en resterait pas moins compromis. En effet, s'il est indéniable que les principes actifs de la grande camomille, en particulier le parthénolide, sont biologiquement actifs, il ne faut pas pour autant omettre leur appartenance au groupe des α -méthylène lactones qui sont des composés électrophiles et hautement réactifs pouvant se lier aux groupements nucléophiles des enzymes comme l'ADN polymérase. C'est pour cette raison qu'ils sont considérés comme des agents potentiellement cancérigènes.

Le traitement par la grande camomille peut tout de même représenter une alternative thérapeutique lorsque les traitements anti-migraineux allopathiques s'avèrent inefficaces ou que leurs effets indésirables nécessitent l'arrêt du traitement (troubles gastro-intestinaux pour les AINS, phénomène de vasoconstriction pour les triptans). Pour finir, l'étude des mécanismes d'action des principes actifs présents dans la grande camomille permet d'élaborer de nouvelles hypothèses sur la physiopathologie de la migraine qui n'est pas encore complètement élucidée. Ainsi, le rôle de la mélatonine contenue dans la plante et dont le taux sanguin est anormalement bas lors des crises migraineuses reste à définir et pourquoi pas à être exploité en thérapie.

LE GINGEMBRE

LE GINGEMBRE, *Zingiber officinale*, Zingiberaceae

I. GENERALITES

1 – La plante

Le gingembre est une grande plante herbacée vivace grâce à un rhizome. Les feuilles sont linéaires et lancéolées. Les inflorescences denses sont constituées de fleurs vert pâle à labelle pourpre avec des bractées latérales se recouvrant (18).

Photo 2 : *Zingiber officinale*



2 – Distribution

Originnaire de l'Inde, le gingembre est cultivé et utilisé comme condiment dans toutes les régions tropicales et subtropicales : en Inde, Chine, sud-est de l'Asie (Indonésie, Philippines...) et en Afrique tropicale (Nigeria...) (18).

3 – Habitat

Le gingembre aime les terres profondes, légères mais riches en humus et légèrement humides (91).

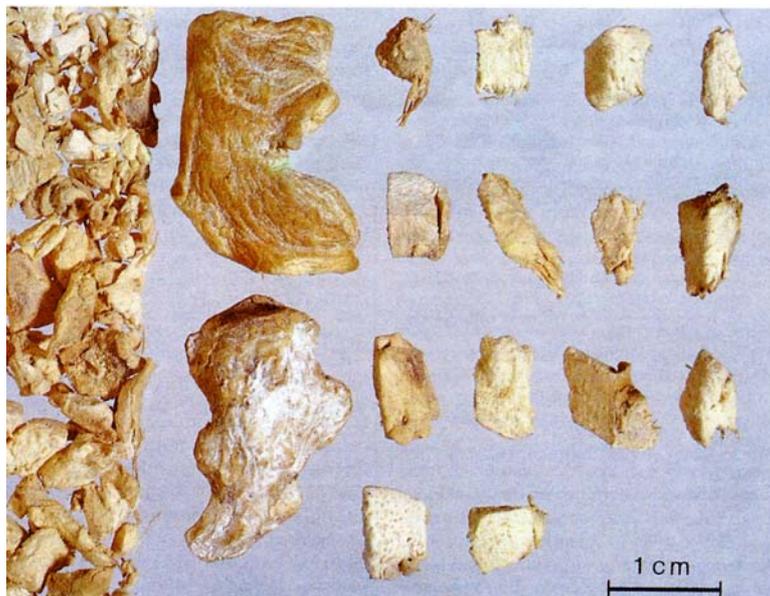
4 – La drogue

On utilise les rhizomes séchés et fragmentés. Ceux-ci sont aplatis et ramifiés dans un seul plan. L'aspect de la drogue varie selon le mode de préparation, ainsi on distingue :

- le gingembre gris (coated) à aspect ridé qui constitue le rhizome séché à l'air.
- le gingembre blanc (uncoated, scraped) à surface lisse qui représente le rhizome débarrassé de ses couches externes, lavé et blanchi à la chaux .
- le gingembre préparé (preserved).

La cassure est fibreuse et granuleuse, l'odeur aromatique et citronnée. La saveur est âpre, brûlante et piquante (18, 91).

Photo 3 : Rhizome de gingembre



5 – Usage traditionnel

Le rhizome de gingembre est une très ancienne drogue médicinale indienne et chinoise employée depuis plus de 2500 ans. Il est utilisé dans la prévention du mal des transports et des nausées ainsi que dans le traitement des troubles digestifs, des céphalées, des rhumatismes et des rhumes (33).

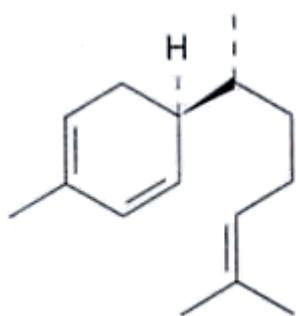
En Occident, le gingembre est surtout connu pour ses vertus aphrodisiaques et revitalisantes d'où son usage en cas d'asthénie ou de fatigue sexuelle (3).

II. COMPOSITION CHIMIQUE

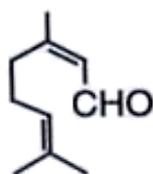
Le rhizome est très riche en amidon (60%) et renferme des protéines, des graisses (10%), de 10 à 25 mL/kg d'huile essentielle et une résine. Ces deux derniers renferment les principes actifs du gingembre (18).

1 – L'huile essentielle

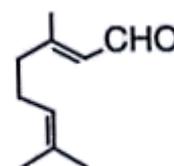
Elle est responsable de la saveur aromatique du rhizome (91). Sa composition varie beaucoup selon l'origine géographique mais la présence de sesquiterpènes, les éléments principaux (30 à 70 %), est constante : le zingibérène (**XIII**) prédomine mais on trouve aussi du curcumène, du β -sesquiphellandrène, de l' α -farnésène et du β -bisabalène. En moindres proportions, l'huile essentielle renferme aussi des aldéhydes (citral, néral (**XIV**), géranial (**XV**)) et des alcools monoterpéniques (géranol (**XVI**), linalol (**XVII**)) dont une partie existe sous forme hétérosodique dans la drogue fraîche (18, 84).



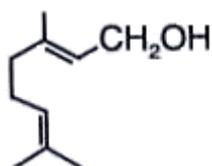
XIII



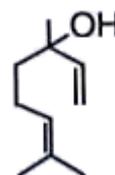
XIV



XV



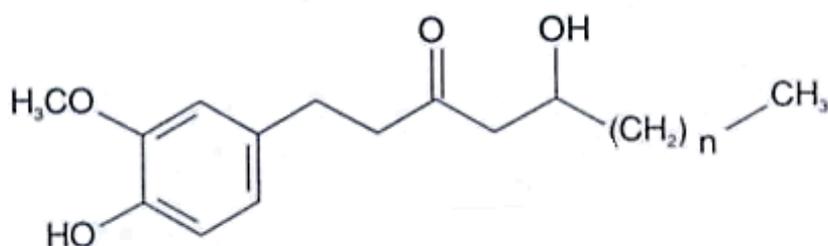
XVI



XVII

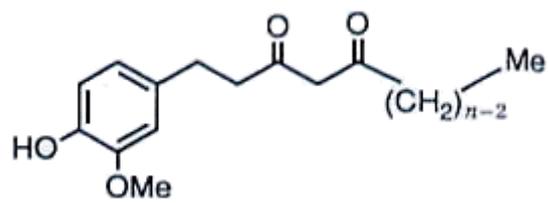
2 – La résine

Elle contient des composés piquants qui donnent à la drogue sa saveur âpre et brûlante. Son constituant principal, le gingérol, est un mélange d'arylcane connus sous le nom de [3-6], [8], [10] et [12]-gingérols (**XVIII**) dont la chaîne latérale de longueur variable comporte respectivement 7-10, 12, 14 ou 16 carbones. Ils sont accompagnés des cétones (gingerdiones (**XIX**) et dehydrogingerdiones (**XX**)) qui sont des intermédiaires de la biosynthèse des gingérols (60), alcools (gingerdiols (**XXI**)) et esters correspondants (18) et des produits de dégradation tels que les shogaols (**XXII**), les zingérones (**XXIII**) et les paradols (**XXIV**) ; les shogaols étant les produits de déshydratation des gingérols, les zingérones ceux d'une réaction céto-aldolique et les paradols issus de l'hydrogénation des shogaols (Figure 3). Ces transformations chimiques sont responsables des différences de composition entre l'oléorésine fraîche, celle commercialisée et celle stockée. Ainsi, les zingérones et les shogaols sont trouvés en petites quantités dans le gingembre frais et en grandes quantités dans les produits stockés (84). On note aussi la présence de diterpènes labdaniques, galanolactone (**XXV**), dérivé dialdéhydrique et de diarylheptanoïdes cycliques comme les gingérénones A et B (**XXVI**) (18, 111).

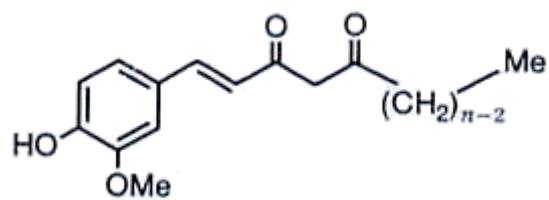


XVIII

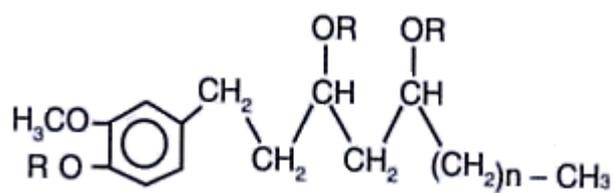
n
1 : [3]-gingérol
2 : [4]-gingérol
3 : [5]-gingérol
4 : [6]-gingérol
6 : [8]-gingérol
8 : [10]-gingérol
10 : [12]-gingérol



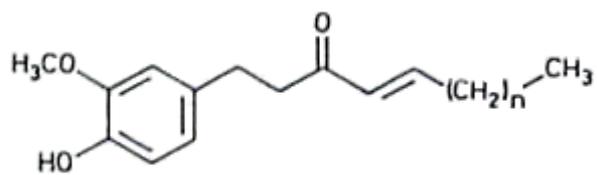
XIX



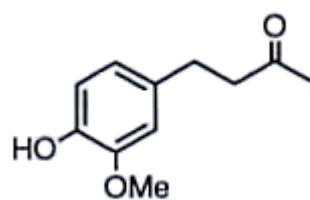
XX



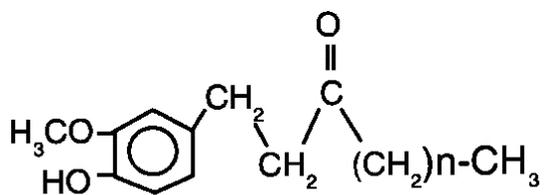
XXI



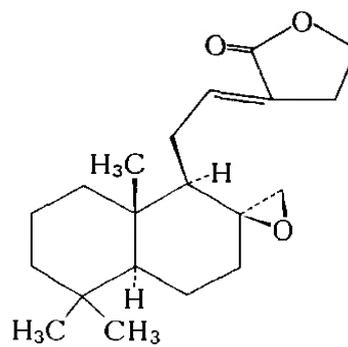
XXII



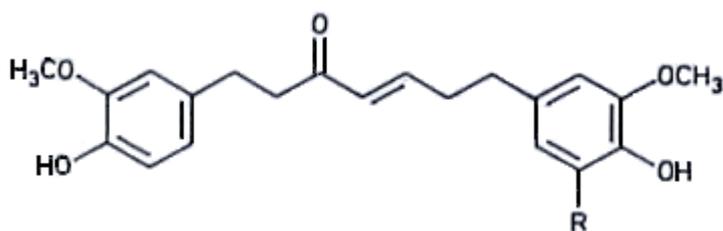
XXIII



XXIV



XXV



XXVI

gingérénone A : R=H

gingérénone B : R=OCH3

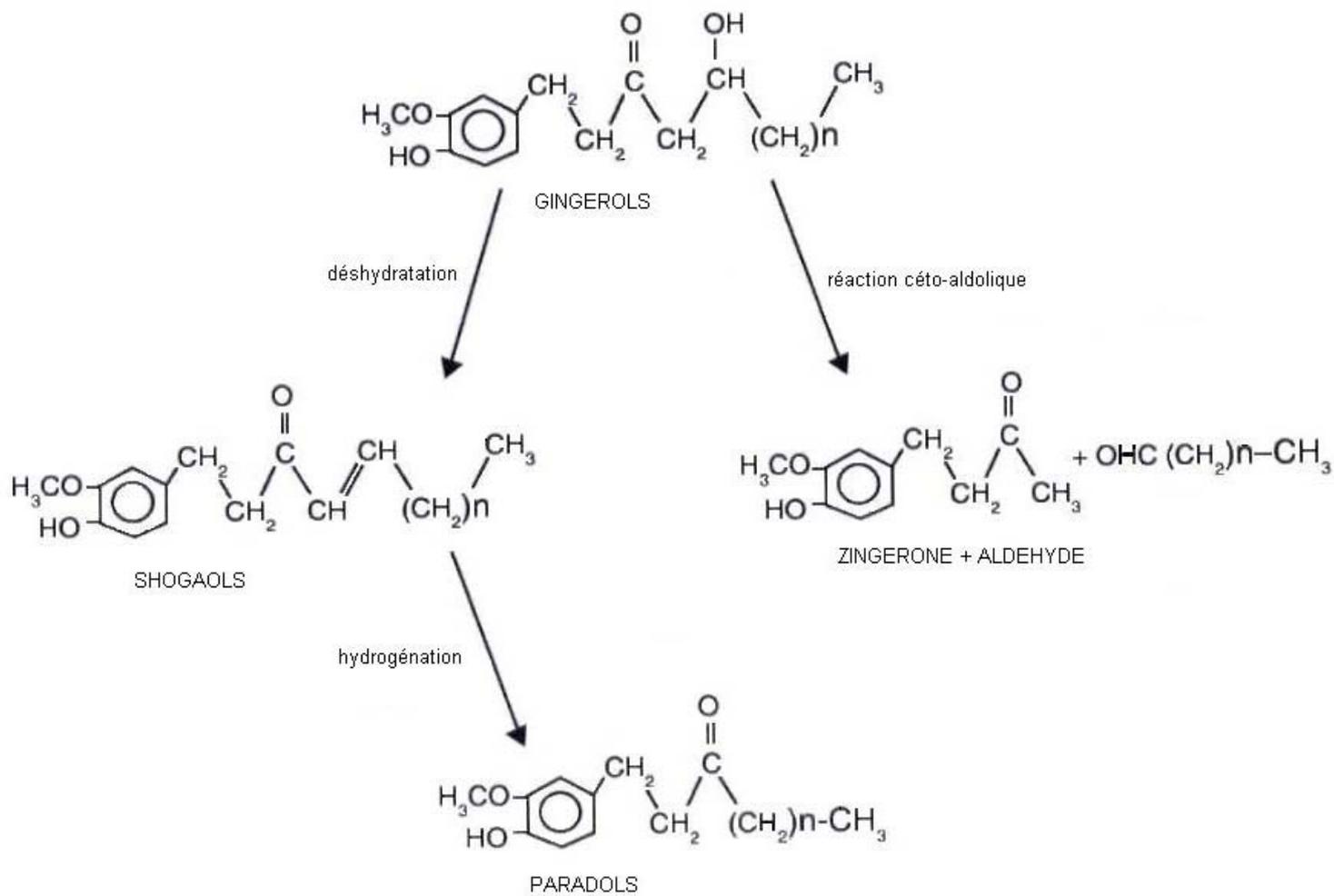


Figure 3 : Réactions de dégradation du gingérol en shogaol, zingérol et paradol

III. PROPRIETES

1 - Propriétés anti-inflammatoires

Chez l'animal, l'extrait éthanolique de rhizome de gingembre possède une action anti-inflammatoire. Ainsi, chez le rat, l'administration d'un extrait alcoolique de gingembre à la dose de 50 et 100 mg/kg provoque une diminution de la taille de l'œdème aussi bien au niveau de la patte qu'au niveau de la peau, lorsque celui-ci est provoqué par les carraghénanes, le produit de synthèse 48/80 et la sérotonine (75, 89). Ceci est confirmé par la diminution significative des teneurs en prostaglandines E2 (PGE2) et thromboxane B2 (TxB2), substances pro-inflammatoires issues du métabolisme de l'acide arachidonique, suite à l'administration d'un extrait aqueux de gingembre chez le rat aux doses de 50 mg/kg et 500mg/kg (105).

Une étude danoise a également démontré une action anti-inflammatoire chez l'homme. Après consommation de 5 g de rhizome frais de gingembre par jour pendant 7 jours par 7 femmes âgées de 28 à 65 ans, il a été observé une diminution de 37% du taux en thromboxane B2 (TxB2) (97).

avant	après
782 +/- 482	498 +/- 164

Tableau 4 : Taux de TxB2 (pmol/mL de sérum) chez l'homme avant et après consommation de gingembre

Compte-tenu de son action anti-inflammatoire, le gingembre serait donc capable d'inhiber, lors des crises de migraine, l'inflammation neurogène des vaisseaux sanguins cérébraux et ainsi de s'opposer à la nociception provoquée par la libération de neuropeptides algogènes lors de l'inflammation.

2- Propriétés anti-plaquettaires

2.1 – in-vitro

L'extrait aqueux de gingembre cru possède une action sur le métabolisme plaquettaire en diminuant la synthèse des prostaglandines (PG) et des thromboxanes (Tx) plaquettaires, cet effet étant dose-dépendant. Un très faible volume (5 µl) d'extrait de gingembre suffit à supprimer l'agrégation plaquettaire induite par l'acide arachidonique. En outre, l'extrait inhibe puissamment la synthèse de Tx plaquettaire. Ainsi, ces données suggèrent que, soit le ou les principes actifs sont très puissants, soit ils sont présents en fortes teneurs dans le gingembre (96).

2.2 – in-vivo

Une étude danoise a montré que chez des sujets coronariens l'administration orale d'une dose unique de 10 g de poudre de gingembre provoque au bout de 4 heures une réduction significative de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP et l'épinéphrine (15).

D'autres études, sur des volontaires sains et utilisant des rhizomes frais ou secs de gingembre, n'ont constaté aucun changement au niveau des différents paramètres de l'agrégation plaquettaire. Ainsi, aucune différence n'a été constatée au niveau de la production de TxB₂, ni au niveau du temps de saignement, du contage des plaquettes, de la thromboélastographie et de l'agrégométrie plaquettaire par rapport au groupe placebo (55, 71). On peut conclure aux vues de ces résultats que l'effet du gingembre sur l'agrégation plaquettaire est dose-dépendante et/ou que le ou les principes actifs sont présents préférentiellement dans le rhizome frais étant donné que l'étude de Lumb (71) n'utilise que 2 g de gingembre séché. De plus, il est probable que l'origine géographique du gingembre influe sur la composition chimique. En effet, l'étude de Janssen (55) fait intervenir des doses plus importantes de gingembre frais et sec (15 g de racine fraîche et 40 g de tige cuite) provenant du Brésil.

Par conséquent, le gingembre est un agent anti-agrégant plaquettaire potentiel chez l'homme qui pourrait avoir une action anti-migraineuse en inhibant l'agrégation plaquettaire au niveau

des artères cérébrales lors des crises et donc empêcher la vasoconstriction générée par la sécrétion de sérotonine plaquettaire.

3 - Propriétés analgésiques

Bien que les études suivantes concernent des pathologies dont l'origine est inflammatoire, c'est uniquement la composante algique qui est prise en compte dans ce chapitre.

Ainsi, les cas cliniques de 7 patients (3 hommes et 4 femmes) souffrant tous de polyarthrite rhumatoïde et d'arthrite déformante âgés de 50 à 67 ans ont été examinés. Après 3 mois de traitement avec du gingembre frais ou en poudre, à raison d'environ 5 g/j et de 0,5 à 1 g/j respectivement, ces patients ont constaté une nette diminution de leurs douleurs ce qui a permis, pour ceux qui avaient un traitement par AINS, de le stopper (98).

Les mêmes auteurs ont, quelques années plus tard, réalisé une autre étude afin d'évaluer l'efficacité du gingembre au niveau de la douleur et de la tuméfaction chez des sujets atteints d'arthrite ou de troubles musculaires. Cette étude est basée sur des questionnaires envoyés à des personnes souffrant de ces affections et consommant quotidiennement de la poudre de gingembre, à des posologies différentes pour chacun, pour soulager leurs symptômes. À noter que la majorité des patients étaient atteints de leurs troubles depuis plus de 3 ans avant la consommation de gingembre. Les résultats de cette étude sont reportés dans le tableau suivant.

	Nombre de patients	Amélioration (%)			
		marquée	modérée	minime	nulle
<u>PR*</u>					
douleur	28	74	11	4	11
tuméfaction	22	59	18	—	23
<u>Ostéoarthrite</u>					
douleur	18	55	22	11	12
tuméfaction	10	50	20	10	20
<u>Total</u>					
douleur	46	67	15	7	11
tuméfaction	32	56	19	3	22

Tableau 5 : Effet de la consommation de gingembre sur la douleur et la tuméfaction chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et d'ostéoarthrite (99).

Total des patients (Age : moyenne \pm DS) : homme 20 (58 ± 13), femmes 36 (39 ± 15).

Les quantités de poudre de gingembre consommé ne sont pas uniformes et le degré d'amélioration est évalué par les patients eux-mêmes.

PR : polyarthrite rhumatoïde

* inclus 3 patients atteints d'une arthrite non spécifique (syndrome de Bechterew/spondylite).

Ainsi, ces deux études montrent clairement les propriétés analgésiques du gingembre chez l'homme. De plus, il faut souligner que celles-ci se manifestent relativement rapidement : de quelques jours pour certains patients à quelques mois pour d'autres.

Malgré l'absence d'études sur les propriétés analgésiques du gingembre chez le patient migraineux, tout porte à croire que celui-ci serait efficace dans les céphalalgies des crises de migraine.

4 - Propriétés anti-sérotoninergiques

Les résultats d'une étude récente (89) ont révélé que l'extrait hydro-alcoolique de gingembre exerce une action antagoniste vis-à-vis des récepteurs à la sérotonine sur l'œdème de la patte et de la peau du rat.

D'une part, lorsque l'œdème au niveau de la patte est provoqué par le 48/80, un produit de synthèse ayant un fort pouvoir de dégranulation des mastocytes, celui-ci est significativement réduit par l'extrait hydro-alcoolique de gingembre quelque soit la dose administrée (de 18,6 mg/kg à 185 mg/kg). D'autre part, au niveau de l'œdème dermique du rat, l'extrait de gingembre montre une relative spécificité en inhibant seulement l'œdème induit par le 48/80 et par la sérotonine sans affecter ceux induits par la substance P ou la bradykinine. De plus, l'extrait de gingembre est aussi capable d'inhiber l'œdème induit par la sérotonine aux doses de 240 et 500 ng/ site d'injection en intra-péritonéal.

Il s'avère que l'extrait acétonique de gingembre et ses fractions possèdent aussi des propriétés anti-sérotoninergiques. Ainsi, ils sont capables d'inhiber les réponses contractiles de la sérotonine au niveau de l'iléon chez le cobaye (53).

Par ses propriétés anti-sérotoninergiques, le gingembre d'inscrit donc parfaitement dans une stratégie thérapeutique de traitement de fond de la migraine au même titre que l'oxérotone (NOCERTONE®), le pitozifène (SANMIGRAN®) ou le méthysergide (DESERNIL®).

IV. PRINCIPES ACTIFS ET MODE D'ACTION

Les principes actifs responsables des propriétés du gingembre sont tous contenus dans sa résine.

1 - Propriétés anti-inflammatoires

Elles sont dues aux gingérols et leurs dérivés, que ce soit les produits intermédiaires de synthèse ou les produits de dégradation. Ils exercent leur activité par inhibition à la fois de la cyclo-oxygénase et de la 5-lipoxygénase avec plus ou moins d'intensité suivant les composés.

Principes actifs	Intensité de l'inhibition / COX	Intensité de l'inhibition / COX-2	Intensité de l'inhibition / 5-lipoxygénase
GINGEROLS			
- [4]-gingérol	0	PDD	0
- [6]-gingérol	+	0	(+)
- [8]-gingérol	+	+	+
- [10]-gingérol	++	++	++
- [12]-gingérol	+	+	++
- [6]-méthylgingérol	0	PDD	PDD
GINGERDIONES			
- [6]-gingerdione	++	PDD	++
- [10]-gingerdione	++	PDD	PDD
- [6]-dehydrogingerdione	++	PDD	PDD
- [10]-dehydrogingerdione	++	PDD	PDD
GINGERDIOLS			
- [8]-gingerdiol	PDD	+	PDD
- [6]-gingerdiacétate	++	PDD	PDD

SHOGAOLS			
- [6]-shogaol	++	++	+++
- [8]-shogaol	PDD	+	PDD
PARADOLS			
- [6]-paradol	PDD	(+)	PDD
- [6]-dehydroparadol	+	PDD	(+)
- [8]-paradol	PDD	++	PDD

Tableau 6 : Intensité de l'inhibition des gingérols et de leurs dérivés sur les COX et la 5-lipoxygénase (29, 60, 106).

Intensité de l'inhibition :

+++ : très importante

++ : importante

+ : modérée

(+) : faible

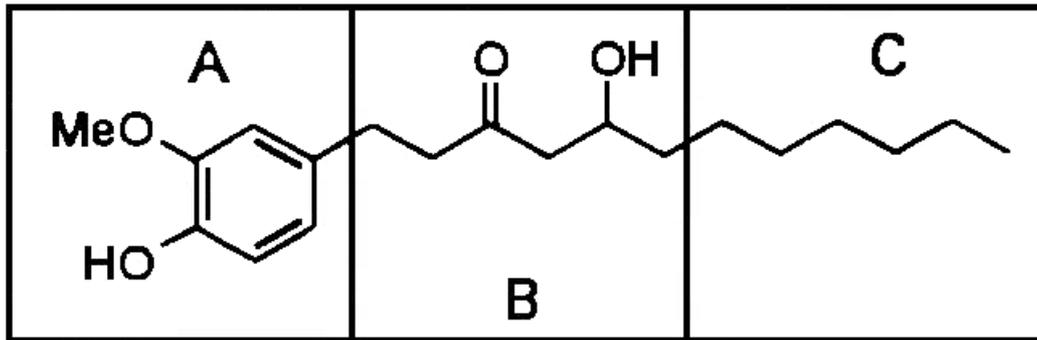
0 : non significative

PDD : pas de données disponibles

On peut noter que les [6], [10]-dehydrogingerdiones et les [6], [10]-gingerdiones, avec des valeurs respectives pour la IC50 vis-à-vis de la PG synthétase (COX) égales à 1,0 ; 2,3 ; 1,6 et 1,0 μM , sont des inhibiteurs plus puissants que l'indométacine, un AINS (IC50 = 4,9 μM dans les mêmes conditions expérimentales) (61).

Il a été clairement démontré que l'inhibition de l'activité de la COX et de la 5-lipoxygénase par les gingérols et leurs analogues de synthèse est structure-dépendante. Ainsi, l'étude structure-activité révèle 3 caractéristiques structurales favorables à l'inhibition des enzymes :

- la lipophilie de la chaîne latérale alkyle (C)
- la substitution du groupement fonctionnel sur la chaîne alkyle (B)
- la substitution du groupement fonctionnel sur le noyau aromatique (A)



- influence de la lipophilie de la chaîne latérale (C)

➤ sur l'inhibition de la COX

Parmi la série de gingérols étudiés, le [10]-gingérol se révèle avoir l'effet inhibiteur le plus puissant vis-à-vis de la COX tandis que ses homologues supérieurs et inférieurs montrent une faible activité inhibitrice (60, 106), ce qui suggère qu'une chaîne alkyle d'environ 14 carbones donne une activité optimale vis-à-vis de la COX.

De plus, le fait que le zingérone, un produit de dégradation des gingérols dépourvu de chaîne latérale alkyle, soit significativement moins actif par rapport aux gingérols (60) démontre que la chaîne latérale alkyle joue un rôle important dans l'inhibition de la COX, vraisemblablement en se liant à l'enzyme par des interactions hydrophobes.

➤ sur l'inhibition de la 5-lipoxygénase

Les homologues supérieurs du [10]-gingérol ont des activités inhibitrices analogues et les homologues inférieurs du [8]-gingérol sont nettement moins actifs sur la 5-lipoxygénase (60). Ainsi, il semble qu'un nombre minimum de 14 carbones au niveau de la chaîne latérale alkyle soit nécessaire pour obtenir une inhibition efficace sur la 5-lipoxygénase.

L'influence de la lipophilie de la chaîne latérale alkyle est donc différente au niveau de l'activité inhibitrice maximale exercée sur la COX et la 5-lipoxygénase, cependant celle-ci est essentielle à une activité plus importante vis-à-vis des deux enzymes.

- influence des groupements carbonyle et hydroxy de la chaîne latérale (B) sur la COX-2

La substitution du groupement carbonyle en position C3 ne modifie pas la puissance de la molécule. Par contre, il semble que la présence d'un groupement hydroxy en C5 apporte une contribution significative vis-à-vis de l'inhibition de la COX-2 (106). Ces données amènent à penser que les gingérols exercent leur action inhibitrice sur la COX-2 par la formation de ponts hydrogène avec l'enzyme.

- influence de la position des substituants du noyau aromatique (A) sur la COX-2

Il apparaît que le groupement hydroxy en C3 ou C4 sur le noyau aromatique est nécessaire aux composés pour avoir une activité inhibitrice puissante sur la COX-2. Ceci est illustré par les activités inhibitrices similaires du [8]-gingérol et de son isomère, ceux-ci possédant respectivement un groupement hydroxy en C4 et en C3. Tandis que l'autre isomère qui a un groupement hydroxy en C2 n'a pas d'effet inhibiteur significatif sur la COX-2.

De plus, les composés ne possédant pas de groupement hydroxy phénolique libre ne montrent aucun effet inhibiteur significatif sur la COX-2 (106). Ceci est appuyé par l'étude de Kiuchi et al. (60) qui montre que la position adjacente du groupement hydroxy phénolique au groupement méthoxy des gingérols est primordiale à l'inhibition de la biosynthèse des PG.

2 - Propriétés anti-plaquettaires

Les gingérols seraient les principes actifs majeurs responsables de l'activité anti-plaquettaire du gingembre (38, 62). Ainsi, il a été constaté que le [8]-gingérol inhibe sélectivement l'agrégation plaquettaire induite par l'acide arachidonique et la libération d'adénosine triphosphate (ATP) à partir des plaquettes dans un plasma humain riche en plaquettes (38). Cette inhibition est réversible et semble principalement due à une action au niveau du métabolisme de l'acide arachidonique par inhibition de la COX (38, 61). Ce mécanisme d'action est d'ailleurs confirmé par une étude récente (62) qui a observé que le [6]-gingérol et le [8]-gingérol, ainsi que leurs analogues de synthèse, étaient à la fois des inhibiteurs puissants de l'agrégation plaquettaire et de la COX-1.

Cette étude (62) a comparé la capacité des gingérols et de leurs analogues de synthèse à inhiber l'activation plaquettaire humaine à celle de l'aspirine en mesurant leurs effets sur la

libération de sérotonine et l'agrégation plaquettaire induites par l'acide arachidonique *in-vitro*. Il en résulte que les gingérols et leurs analogues de synthèse sont approximativement 2 à 3 fois moins puissants que l'aspirine au niveau de la libération de sérotonine plaquettaire provoquée par l'acide arachidonique et 2 à 4 fois moins puissants que l'aspirine pour ce qui est de l'agrégation plaquettaire induite par l'acide arachidonique.

L'étude structure-activité menée par ces auteurs (62) a révélé l'existence d'une relation entre l'hydrophobie de la chaîne latérale alkyle des gingérols et de leurs analogues de synthèse et l'inhibition de l'activation plaquettaire induite par l'acide arachidonique. Il en découle que les gingérols les plus puissants au niveau de l'inhibition de la libération de sérotonine plaquettaire sont les plus hydrophobes avec un log P optimal # 5,3-5,5. Au contraire, les composés les moins hydrophobes étudiés sont les inhibiteurs les plus puissants de l'agrégation plaquettaire induite par l'acide arachidonique. Ainsi, l'hydrophobie optimale pour l'inhibition de la libération de sérotonine plaquettaire diffère de celle requise pour l'inhibition de l'agrégation plaquettaire. Ceci s'explique par le fait qu'une hydrophobie élevée est nécessaire aux gingérols et à leurs analogues de synthèse pour être transportés à travers les membranes cellulaires plaquettaires afin d'inhiber la libération de granules plaquettaires et/ou la libération d'acide arachidonique après action de la COX et que les composés les moins hydrophobes sont capables d'inhiber l'agrégation plaquettaire primaire qui elle, est indépendante de la COX, de façon plus efficace.

Ces résultats soulignent la nécessité d'études plus approfondies sur l'hydrophobie des gingérols de synthèse, afin par exemple, de s'assurer que l'hydrophobie des analogues de synthèse ne soit pas trop élevée et que la molécule ne reste pas principalement qu'au niveau de la membrane cellulaire plaquettaire ou qu'elle n'interagisse de façon non spécifique avec d'autres protéines plasmatiques telles que l'albumine, mais aussi pour parvenir à synthétiser des analogues plus puissants que l'aspirine. De plus, un compromis optimal entre l'inhibition de la COX (plus efficace avec les composés les plus hydrophobes) et l'inhibition de l'agrégation plaquettaire (plus efficace avec les composés les moins hydrophobes) devra être atteint pour un choix structural judicieux.

3 - Propriétés analgésiques

Elles sont dues au [6]-gingérol et au [6]-shogaol. En effet, tous deux suppriment l'inflammation induite par l'acide acétique chez la souris à des doses de 1,75 à 3,5 mg/kg par voie IV et à 140 mg/kg par VO avec une meilleure efficacité du [6]-shogaol. L'action analgésique de ces deux composés est aussi observée chez le rat. Ainsi, après injection hypodermique de 20% de levure de bière, le seuil de douleur est diminué pendant quelques heures. Le seuil de douleur est restauré par l'administration de [6]-gingérol (1,75 à 3,5 mg/kg en IV et 140 mg/kg par VO) et de [6]-shogaol (0,875 à 3,5 mg/kg en IV et 70 à 140 mg/kg par VO) avec, là encore, un effet plus intense avec le [6]-shogaol (102). Ainsi, pour une action analgésique on utilisera préférentiellement la drogue sèche où le [6]-shogaol est en plus grandes proportions.

L'action analgésique du [6]-gingérol et du [6]-shogaol serait due à un effet capsaïcine-like (87, 95). Ces deux principes actifs partageraient les mêmes sites d'action que la capsaïcine, un principe actif épicé du pigment du genre *Capsicum*, au niveau des terminaisons nerveuses afférentes primaires contenant la substance P et inhiberaient la libération de ce neuropeptide vasoactif consécutivement à une stimulation des afférences primaires d'où un effet analgésique.

De plus, il semble que le zingérone a des effets pharmacologiques similaires à ceux de la capsaïcine, (70) ce qui suggère que ce principe actif pourrait lui aussi posséder un effet capsaïcine-like et donc exercer une action analgésique par ce biais.

4 - Propriétés anti-sérotoninergiques

Il apparaît que la galanolactone, un diterpénoïde de la résine du gingembre, soit responsable des propriétés anti-sérotoninergiques de celui-ci. La galanolactone exerce son effet anti-sérotoninergique de façon plus intense au niveau de l'iléon de cobaye qu'au niveau du fundus du rat et de l'aorte de lapin. Or, l'iléon de cobaye présente principalement des récepteurs 5-HT3 tandis que le fundus de rat et l'aorte de lapin possèdent en majorité des récepteurs 5-HT1 et 5-HT2 respectivement. L'effet anti-sérotoninergique de la galanolactone serait donc lié à un antagonisme au niveau des récepteurs 5-HT3 (53).

ACTIONS	PRINCIPES ACTIFS	MECANISME D'ACTION
➤ anti-inflammatoire	gingérols et produits dérivés	inhibition de la COX et de la 5-lipooxygénase au niveau du métabolisme de l'acide arachidonique
➤ anti-agrégant plaquettaire	gingérols	inhibition de la COX au niveau du métabolisme de l'acide arachidonique
➤ analgésique	[6]-gingérol [6]-shogaol	effet "capsaïcine-like" : inhibition de la libération de la substance P au niveau des terminaisons nerveuses
➤ anti-sérotoninergique	galanolactone	antagonisme au niveau des récepteurs 5HT-3

Tableau 7 : Profil pharmacologique du rhizome de gingembre

V. ETUDE CLINIQUE

Aucune étude clinique randomisée n'a encore été réalisée afin d'évaluer l'efficacité du gingembre dans le traitement de la migraine. La littérature scientifique ne mentionne qu'un seul cas clinique (83). Il s'agit d'un homme âgé de 42 ans, à l'époque, souffrant de crises de migraine depuis l'âge de 26 ans. Les 10 premières années, il est victime de migraines associées d'aura avec une fréquence d'une à deux fois tous les 2 à 3 mois et dont l'amélioration des symptômes ne nécessitent que quelques heures de repos.

Après cette période, la fréquence des crises augmente de 2 à 3 fois par mois ce qui oblige le sujet à débiter un traitement par AINS qui s'avère efficace mais l'affaiblissant. Les années passant, le patient commence à développer une aura très intense associée à une rougeur de l'œil gauche. De plus, la durée de l'aura augmente et la sensation douloureuse au niveau des régions temporales, rétro-orbitaires et frontales devient plus marquée. A ce niveau, son médecin lui prescrit de la DHE qui se monte efficace aussi bien en curatif qu'en préventif. Lorsque le traitement par la DHE est interrompu depuis plus de 2 mois, les crises de migraine réapparaissent avec la même fréquence et la même intensité et quand le traitement est réinstauré, les crises subsistent.

Les auteurs dudit article ont connaissance de l'utilisation du gingembre en médecine traditionnelle indienne dans le traitement de différentes affections neurologiques. La migraine

étant un trouble d'ordre neurologique, les auteurs proposent au sujet un traitement à base de gingembre. L'essai avec le gingembre est alors débuté 2 à 3 mois après l'interruption du traitement par la DHE. Dès les premiers signes d'aura, 500 à 600 mg de poudre de gingembre mélangés à l'eau sont administrés dès le début de la crise. Ce schéma thérapeutique est poursuivi pendant 3 à 4 jours. Au total, 1,5 à 2 g de poudre de gingembre sont consommés par jour. Au contraire des traitements par AINS ou DHE, le patient n'a aucun effet indésirable suite à la consommation de gingembre. Depuis que le patient a expérimenté l'effet curatif du gingembre sur les crises de migraine, du gingembre frais est introduit dans son alimentation quotidienne. L'augmentation de consommation de gingembre a alors montré un effet préventif avec une diminution marquée de la fréquence des crises. Dans les 13 derniers mois depuis le début de traitement à base de gingembre, seulement 6 crises de migraine se sont déclarées avec une intensité moindre par rapport aux précédentes.

Ce cas clinique laisse donc envisager que le gingembre a un rôle à la fois curatif et préventif dans le traitement des crises de migraine et on ne peut que souhaiter la mise en œuvre prochaine d'études cliniques randomisées en double aveugle afin de s'assurer de la réelle efficacité du gingembre dans les crises de migraine.

VI. PRESCRIPTION

1- Formes et posologies usuelles

Aucune spécialité pharmaceutique ne contient uniquement que du gingembre et aucune n'est indiquée dans le traitement de la migraine (52).

Les patients ayant recours à ce type de médication se procurent les rhizomes de gingembre sous forme de poudre ou à l'état frais dans les magasins bio ou les herboristeries et les consomment dans leur alimentation quotidienne soit tel quel pour ce qui est de la poudre ou soit râpé ou mixé pour ce qui est du rhizome frais.

Les données concernant les sujets migraineux se traitant avec du gingembre sont rares ce qui fait qu'il est difficile de déterminer avec précision la posologie efficace vis-à-vis des crises de migraine. En se basant sur le cas clinique (83) d'un patient migraineux de longue date dont le schéma thérapeutique ainsi que l'efficacité du traitement par le gingembre ont été

suivis pendant plus de un an, on peut cependant estimer que la posologie de 1,5 à 2 g/j de poudre de gingembre est satisfaisante dans le traitement des migraines. Et ceci, d'autant plus que cette posologie s'avère être aussi efficace dans le traitement des affections rhumatismales (99).

2 - Effets indésirables

2.1 – in vitro

Abraham S. et al. ont démontré que l'extrait aqueux de gingembre est cytotoxique au niveau de cellules végétales. Ainsi, les extraits dont la concentration est supérieure à 4 % provoquent de nombreuses aberrations chromosomiques au niveau des cellules de bulbes d'oignons dont la principale est la rupture chromosomique, en particulier au niveau du centromère. De plus, ont été aussi constatées des anomalies au niveau du fuseau ainsi que des cytokynèses, ce qui a été révélé par des cellules binuclées et des anaphases multipolaires (1). L'étude montre donc clairement le potentiel cytotoxique du gingembre par la série d'anomalies qu'il est capable de provoquer au niveau des divisions cellulaires.

Unnikrishnan et Kuttan ont, quant à eux, étudié la cytotoxicité de 8 épices différentes dont le gingembre sur différentes lignées cellulaires (cellules tumorales animales, cellules d'ovaires de hamster chinois, cellules Vero et lymphocytes humains). Leur étude montre que le gingembre est l'une des épices les plus cytotoxiques dont l'action s'exerce sur toutes les lignées cellulaires et dès la concentration de 120 µg/mL d'extrait alcoolique de gingembre sur les cellules Vero. En outre, le gingembre est capable d'inhiber la synthèse d'ADN. De cette manière, à la concentration de 1 mg/mL, l'extrait alcoolique de gingembre entraîne une réduction de 50 % de l'incorporation de la thymidine à la chaîne d'ADN (107). Du fait que la concentration nécessaire à l'inhibition de la synthèse d'ADN est supérieure à celle nécessaire à la cytotoxicité, il semble possible que l'inhibition de la synthèse d'ADN ne soit pas le seul mécanisme d'action en jeu.

2.2 – in vivo

◆ chez l'animal

La toxicité aiguë du gingembre a été déterminée chez la souris. Pour cela, on a administré per os un extrait éthanolique de gingembre à des souris par paliers croissants de 10 mL/kg. Il en découle que l'extrait est très bien toléré jusqu'à la dose de 2,5 g/kg, sans engendrer ni de mortalité, ni d'effets indésirables majeurs. Par contre, les doses de 3 et 3,5 g/kg entraînent la mort de 10 à 30 % des animaux, toutes les souris étant mortes suite à des contractions involontaires des muscles squelettiques (75).

La toxicité aiguë du gingembre est, en partie, due au [6]-gingérol et au [6]-shogaol. En effet, l'administration IV de ces 2 drogues à des souris entraîne une agonie immédiate et une mort dans les 5 minutes qui suivent l'injection. Les animaux qui survivent, montrent des symptômes de sédation et finissent par se rétablir progressivement 30 minutes après, pour revenir à leur état initial au bout de 2 heures. L'administration par les voies IP et PO provoque, elle aussi, les mêmes symptômes d'intoxication, seule la durée de l'agonie diffère. Il est intéressant de souligner que la toxicité du [6]-shogaol est deux fois plus faible que celle du [6]-gingérol quelque soit la voie d'administration (102).

Principes actifs	Voie d'administration	Nombre d'animaux	DL 50 (mg/kg)
[6]-shogaol	IV	11	50,9 (38,9-66,6)
[6]-shogaol	IP	41	109,2 (96,3-123,8)
[6]-shogaol	PO	36	687,0 (528,1-893,7)
[6]-gingérol	IV	10	25,5 (23,4-27,7)
[6]-gingérol	IP	30	58,1 (47,1-71,6)
[6]-gingérol	PO	24	250,0 (215,2-290,4)

Tableau 8 : Toxicité aiguë du [6]-shogaol et du [6]-gingérol (102)

L'administration per os chez la souris d'extrait éthanolique de gingembre entraîne des effets indésirables à partir de 2,5 g/kg. Il s'agit essentiellement de troubles digestifs tels que des

diarrhées, des spasmes gastro-intestinaux ou encore de l'anorexie. On a aussi observé de l'hyperthermie (75).

◆ chez l'homme

Une prise quotidienne de 1 à 2 g de poudre de gingembre ne provoque aucun effet indésirable chez les patients arthritiques qui en consomment depuis 3 mois à 2 ans ½. De plus, la marge thérapeutique semble large car certains patients ayant pris par erreur 3 à 4 fois la dose recommandée de 0,5 à 1 g, voire plus, de poudre de gingembre n'ont, d'une part, constaté aucun effet indésirable et d'autre part, ils ont observé que l'amélioration de leurs symptômes était plus rapidement obtenue et de meilleure qualité que celle obtenue avec la posologie recommandée (99).

Le gingembre a donc un meilleur profil pharmacologique que les AINS, classe thérapeutique largement utilisée dans le traitement des migraines, car sa consommation n'entraîne pas d'effets indésirables au long cours. En effet, tous les AINS (même les inhibiteurs sélectifs de la COX-2) provoquent des effets indésirables tels que des troubles gastro-intestinaux, en particulier des nausées et des vomissements, des irritations de la muqueuse gastrique avec formation d'ulcères et d'hématémèse, des troubles rénaux et occasionnellement des bronchospasmes chez les individus susceptibles (comme les asthmatiques).

A l'opposé des AINS, le gingembre n'a pas d'effet indésirable sur la perfusion rénale, en particulier chez les personnes âgées prédisposées atteintes d'une néphrite interstitielle et/ou avec un volume sanguin circulant diminué. Ceci peut s'illustrer par le cas de cette femme de 80 ans atteinte d'ostéoarthrite et dont un rein a été retiré. Elle consomme de la poudre de gingembre à raison de 2 g/j ; à noter que les 6 premiers mois la posologie était de 6 g/j. La patiente a très bien toléré cette dose et n'a ressenti aucun effet indésirable. Elle a ensuite poursuivi ce traitement qui lui apporte beaucoup d'amélioration au niveau de ces symptômes (99).

En outre, le gingembre n'a pas non plus d'action délétère sur la muqueuse gastrique et possède même une action cytoprotectrice chez le rat. Ainsi, l'administration orale chez le rat d'extrait acétonique de gingembre à 1000 mg/kg inhibe significativement à 97,5 % les lésions gastriques provoquées par le mélange HCl/EtOH. Cet effet anti-ulcère est dû en partie au

zingibérène et au [6]-gingérol contenu dans l'extrait car l'administration orale de ceux-ci à 100 mg/kg inhibe significativement les lésions gastriques chez le rat à 53,6 et 54,5 % respectivement (115). Le gingembre est donc très bien toléré chez l'homme aux doses d'emploi, d'autant plus qu'aucune interaction médicamenteuse n'a été observée lors de son utilisation (33).

3 - Précautions d'emploi

- ◆ chez les sujets ayant des troubles de la coagulation

Même si sa marge thérapeutique semble assez large, le gingembre demeure une plante à employer avec précaution, surtout au regard de ses propriétés anti-plaquettaires et de sa pharmacocinétique dont la demi-vie est longue. Ainsi, on peut citer le cas de cet homme dont les plaquettes sanguines ont déjà été plusieurs fois employées pour d'autres études et qui ont toujours répondu normalement aux agents agrégants usuels. Cependant à l'occasion d'une étude, ses plaquettes ne répondent pas à l'acide arachidonique. Suite à un interrogatoire, on découvre que le donneur a consommé le soir précédent de grandes quantités de marmelade dont l'ingrédient principal est le gingembre. Les gingérols contenus dans le gingembre ayant des propriétés anti-plaquettaires, l'effet observé sur les plaquettes est fortement imputable à la consommation de la marmelade. Or, l'agrégation plaquettaire du donneur n'est revenue à la normale qu'au bout d'une semaine (26). Il est donc déconseillé aux patients migraineux ayant des troubles de la coagulation d'utiliser le gingembre sans avis médical préalable, d'autant plus que la demi-vie des composés qu'il contient est longue par conséquent leurs effets anti-plaquettaires aussi.

- ◆ chez la femme enceinte

Dans le cadre d'une étude évaluant l'efficacité du gingembre dans l'hyperémèse gravidique, 27 femmes enceintes atteintes de ce trouble ont pris quotidiennement 1 g de poudre de gingembre pendant 4 jours. Toutes les femmes participant à cette étude ont mené leur grossesse à terme et aucun nouveau-né n'a présenté de malformation. Seul un avortement spontané s'est produit et ceci à la 12^{ème} semaine de gestation ce qui est un taux peu élevé de perte fœtale dans la grossesse précoce (28). Ainsi, malgré la cytotoxicité in-vitro du gingembre, celui-ci ne semble pas tératogène chez le fœtus. Cependant en l'absence d'études

plus spécifiques sur la toxicité et la tératogénèse au niveau du fœtus, sa consommation est déconseillée chez la femme enceinte.

4 - Biodisponibilité et pharmacocinétique des principes actifs

Partant du fait que par la perte d'un groupement hydroxy, via une réaction de déshydratation, le gingérol se transforme en shogaol, on peut supposer que leur biodisponibilité et leur pharmacocinétique sont différentes. Ceci est confirmé par une étude (13) portant sur la stabilité du [6]-gingérol et du [6]-shogaol en milieu aqueux.

Tout d'abord, il a été vérifié qu'en milieu acide et aqueux le [6]-gingérol et le [6]-shogaol sont le siège de réactions de déshydratation et d'hydratation respectivement, pour aboutir à un équilibre donnant à un mélange de [6]-gingérol et de [6]-shogaol.

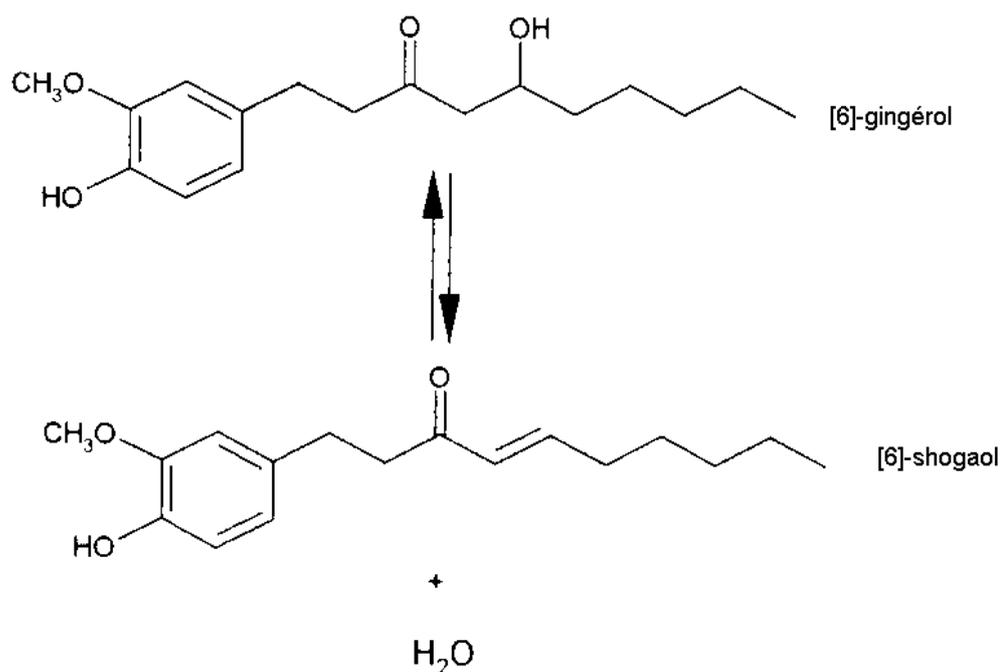


Figure 4 : Réaction de déshydratation et d'hydratation du [6]-gingérol et du [6]-shogaol

Ensuite, il a été observé qu'à la température de 37°C et dans des conditions aqueuses non physiologiques, le [6]-gingérol est relativement stable de pH 1 à 7. Dans ces conditions, la meilleure stabilité est obtenue à pH 4 pour le [6]-gingérol ainsi que pour le [6]-shogaol.

Pour finir, les dégradations cinétiques du gingérol et du shogaol sont étudiées en fonction de la température. A basses températures, les analogues du gingérol sont les composés qui

prédominant tandis qu'à hautes températures (supérieures à 60°C), le produit de déshydratation, le shogaol, est observé en excès. La réaction est rapide à hautes températures (100°C) et atteint l'équilibre en 2 heures. A l'opposé, à basses températures (inférieures à 60°C), la réaction est relativement lente et n'atteint pas l'équilibre même après 24 heures. Les proportions en gingérol et en shogaol sont donc significativement différentes à hautes et basses températures, l'équilibre favorisant la formation de shogaol à hautes températures.

Aux vues de ces résultats, on s'attend qu'à une température de 37°C et à pH acide, conditions similaires à celles trouvées dans l'estomac, le shogaol soit entièrement reconverti en gingérol. La biodisponibilité du gingérol ne serait donc quasiment pas modifiée car ne subirait qu'une faible perte.

Quant au stockage à court terme des produits contenant du gingérol et/ou du shogaol, on peut estimer qu'il ne pose pas de problème dans la mesure où le gingérol et le shogaol sont relativement stables en l'absence de catalyseurs comme les bases fortes et les acides forts, le gingérol et le shogaol étant les plus stables à pH 4 à 37°C.

VII. CONCLUSION

L'usage médical du gingembre en Inde et en Chine est très ancien puisque cela fait plus de 2500 ans que son rhizome est utilisé dans le traitement des céphalées, des nausées et des rhumatismes. Cependant, les propriétés anti-migraineuses de cette épice sont méconnues et commencent tout juste à susciter l'intérêt des scientifiques.

Le profil anti-migraineux du gingembre présente un intérêt thérapeutique dans le sens où son action s'exerce à différents niveaux du mécanisme physiopathologique de la crise migraineuse. Ainsi, suivant les étapes de la crise :

- ses propriétés anti-plaquettaires entraînent une inhibition de la sécrétion de sérotonine plaquettaire à l'origine de la vasoconstriction des artères cérébrales.
- inhibition de l'inflammation neurogène par inhibition à la fois de la COX et de la 5-lipoxygénase au niveau du métabolisme de l'acide arachidonique et par un antagonisme sérotoninergique.
- du fait de son effet capsaïcine-like, interférence avec la libération de la substance P, neuropeptide algogène, au niveau des terminaisons nerveuses.

Ainsi, si le gingembre ne peut prétendre rivaliser avec l'efficacité des triptans lors des crises de migraine d'intensité sévère, il trouve sa place, au même titre que les AINS, dans la prise en charge en 1^{ère} intention des crises de sévérité faible à modérée. A partir de là, on peut même envisager le développement d'une nouvelle classe thérapeutique inspirée des principes actifs du gingembre, en particulier les gingérols qui sont responsables de la majorité des propriétés du gingembre.

D'une part, l'étude structure-activité des gingérols rend possible la synthèse de gingérols dont l'activité sera optimisée à la fois au niveau de l'agrégation plaquettaire et de l'inflammation neurogène ce qui rendra leur efficacité majorée lors des crises.

D'autre part, à l'opposé des AINS dont c'est l'effet indésirable le plus fréquent, le gingembre n'a pas d'action délétère au niveau digestif et possède même un effet cytoprotecteur sur la muqueuse gastrique.

Enfin, le gingembre revêt un intérêt économique par rapport à l'usage des AINS du fait de son innocuité digestive par :

- la diminution de coprescription de protecteurs gastriques.
- son coût moindre par rapport aux AINS inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (VIOXX®, CELEBREX®) ayant un effet moins délétère au niveau digestif.

Dans le contexte social actuel de retour aux thérapies naturelles, le traitement phytothérapeutique de la crise migraineuse d'intensité faible à moyenne par le gingembre ne demande qu'à être exploité pour supplanter les AINS, d'autant plus que contrairement à ces derniers, le gingembre présente une action préventive potentielle sur l'apparition des crises grâce à ses propriétés anti-sérotoninergiques.

LES PLANTES A
DERIVES
SALICYLES

I. GENERALITES

1 – La plante

Les saules sont des arbres dioïques dont la hauteur varie en fonction des sous-espèces : elle ne dépasse pas 25 mètres pour *S. alba*, quant à *S. purpurea* et *S. viminalis* elle reste inférieure à 5 mètres. Le tronc présente une écorce gerçurée et est souvent creux en ce qui concerne *S. alba* (12). Les rameaux flexibles et rougeâtres (*S. purpurea*) portent des feuilles alternes à limbe soyeux surtout à la face inférieure, lancéolées et dentées (*S. alba*) ou plus linéaires et non dentées (*S. viminalis*) ou plus elliptiques et plus ou moins dentées (*S. purpurea*).

Les fleurs jaunes ou verdâtres sont groupées en chatons dressés (*S. alba*) (12, 111).

Le fruit est une capsule glabre à nombreuses graines entourées de longs poils blancs (11).

Photo 4 : *Salix sp.*



2 – Distribution

C'est un arbre spontané en Europe, en Asie, en Afrique du Nord et introduit en Amérique du Nord (12).

3 – Habitat

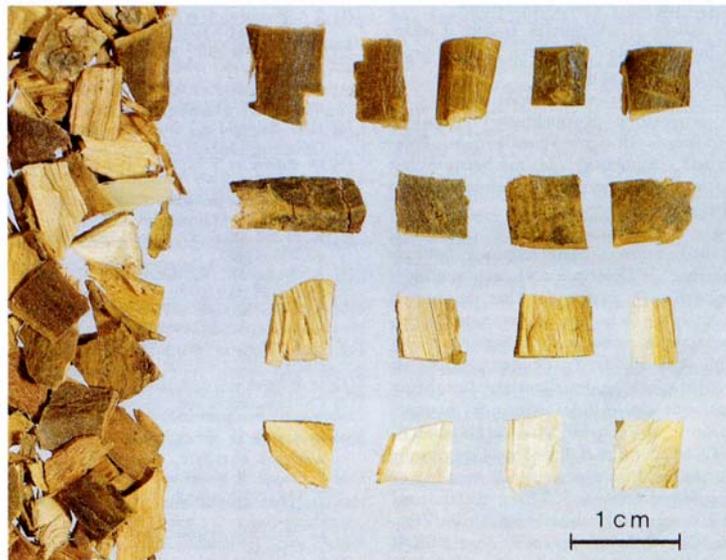
Il est commun le long des cours d'eau et dans les endroits humides (11). C'est un arbre que l'on retrouve typiquement dans les marais ce qui fait que, basé sur la théorie des signatures, son usage populaire était autrefois le traitement des rhumatismes et de la fièvre favorisés par l'humidité.

4 – La drogue

Elle est constituée par l'écorce de tige séchée et est fournie par les branches âgées de 2 à 3 ans (111). Elle se présente en fragments irréguliers, de 1 à 2 mm d'épaisseur, coriaces mais flexibles. Leur surface externe est jaune verdâtre ou gris cendré, brillante tantôt lisse ou légèrement striée longitudinalement, tantôt marquée de cicatrices elliptiques provenant de la chute des feuilles. Selon l'espèce, la surface interne, lisse ou très finement striée, est de couleur blanche, jaune pâle, ou le plus souvent, brun-cannelle. La cassure est courte et feuilletée, l'odeur nulle et la saveur amère et astringente (92, 111).

Du fait de l'existence de nombreuses espèces et sous-espèces de saule qui, plus est, sont fréquemment hybridées, l'identification botanique est à la fois difficile et insuffisante et une étude chromatographique s'avère indispensable (92).

Photo 5 : Ecorce de saule



5 – Usage traditionnel

L'écorce de saule est préconisée dans les refroidissements et les maladies infectieuses associées à une fièvre légère, dans les rhumatismes aigus et chroniques, les maux de tête et les douleurs d'origine inflammatoires (111).

II. COMPOSITION CHIMIQUE

1 – Acides et alcools phénoliques (111)

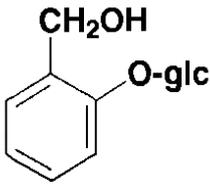
Leurs teneurs varient de 1,5 à 11% selon l'espèce, la provenance et l'âge de l'arbre.

- Salicoside ou salicine
- Fragiline
- Populine

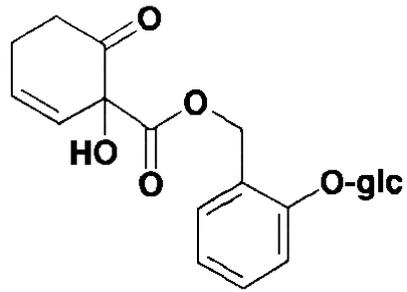
Et leurs dérivés 2'-O-acétylés

- Salicortine
- Et dérivés 2'-O, 3'-O et 4'-O- acétylés

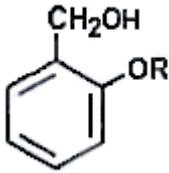
Et dérivés 2'-O – benzoyl ou trémulacine



salicoside



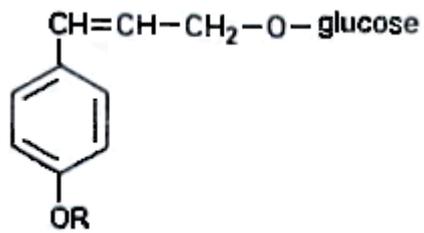
salicortine



fragiline : R = 6-O-acétylglucose

populine : R = 6-O-benzoylglucose

- Triandrine
- vimaline et dérivés aromatiques : alcools, aldéhydes et acides tels que :
 - alcool salicylique ou saligénine
 - aldéhyde syringique
 - acides salicylique, para-hydroxybenzoïque, caféique, férulique et para-coumarique



triandrine : R = H

vimaline : R = CH₃

2 – Flavonoïdes (111)

- Hétérosides de
 - quercétol
 - lutéoline
 - naringénine
- Ampélopsine (flavanolol)
- Isosalipurposide (chalcone)
- (+) – catéchine
- tanins

III. PROPRIETES

1- Propriétés anti-inflammatoires

Chez l'animal ainsi que chez l'homme, il s'avère que l'écorce de saule a une action anti-inflammatoire aussi efficace que les AINS de synthèse.

Chez le rat, d'une part, une dose de 120 mg/kg d'extrait d'écorce de saule est aussi efficace que 600 mg/kg d'acide acétylsalicylique au niveau de l'œdème au niveau de la patte induit par les carraghénanes (74).

Chez l'homme, d'autre part, Chrubasik et al. (21) ont comparé l'efficacité de l'extrait d'écorce de saule et d'un inhibiteur sélectif de la COX-2, le rofécoxib, chez des patients souffrant de douleurs lombaires depuis plus de 6 mois. Pour se faire, 114 patients se sont vus attribués une dose journalière d'extrait d'écorce de saule contenant 240 mg de salicine et 114 autres, 12,5 mg de rofécoxib. Au terme des 4 semaines de traitement, il n'y a aucune différence significative au niveau de l'efficacité des deux traitements aux posologies choisies.

2 - Propriétés antiplaquettaires

La consommation quotidienne pendant 4 semaines d'extrait d'écorce de saule à une dose correspondant à 240 mg de salicine affecte l'agrégation plaquettaire chez l'homme mais en moindres proportions par rapport à l'acétylsalicylate (Tableau 9) (63).

<u>Agents agrégants</u>	Groupe P (n=16)	Groupe S (n=19)	Groupe A (n=16)
Acide arachidonique (500 µg/mL)	78,0	61,0	12,7
ADP (2.10-5 M)	88,8	68,5	76,7
Collagène (0,18 µg/mL)	82,5	68,4	75,1

Tableau 9 : Pourcentage moyen de l'agrégation plaquettaire maximale traitée avec le placebo (groupe P), l'extrait de saule (groupe S) et l'acétylsalicylate (groupe A) (63).

3 - Propriétés analgésiques

Deux études récentes randomisées en double aveugle ont évalué le pouvoir analgésique de l'écorce de saule sur des patients atteints d'ostéoarthrite pour l'une et souffrant de douleurs lombaires chroniques pour l'autre. Bien que ces pathologies aient une étiologie inflammatoire, seule la composante algique est considérée ici.

Schmid B. et al. (94) ont donc administré à des sujets atteints d'ostéoarthrite une dose quotidienne d'extrait d'écorce de saule correspondant à 240 mg de salicine pendant deux semaines. Au terme du traitement, il a été clairement démontré un effet analgésique modéré chez les patients ostéoarthritiques par rapport au groupe placebo, avec un index WOMAC destiné à évaluer l'intensité douloureuse réduit de 14% dans le groupe recevant le traitement contre une augmentation de 2% au niveau du groupe placebo.

Chrubasik et al. (20) ont, quant à eux, mis en évidence l'effet analgésique d'un traitement à base d'extrait d'écorce de saule chez 210 patients souffrant de douleurs chroniques lombaires chroniques. De façon randomisée, ils se sont vus attribuer un extrait oral d'écorce de saule contenant soit 120 mg de salicine correspondant au faible dosage, soit 240 mg de salicine correspondant au dosage fort ou bien le placebo. La durée du traitement était de 4 semaines avec pour seule médication possible du tramadol. L'efficacité du traitement repose sur la proportion de patients non algiques n'ayant pas eu recours au tramadol pendant au moins 5 jours durant la semaine finale de l'étude. Ainsi, il s'avère que l'effet analgésique de l'écorce de saule est dose-dépendant (Tableau 10) puisque lors de la dernière semaine de traitement, le pourcentage de patients non algiques est de 39% dans le groupe recevant l'extrait au fort dosage, 21% dans le groupe recevant l'extrait au faible dosage et 6% dans le groupe placebo.

Nombre de patients	Groupe placebo (n=70)	Groupe extrait d'écorce de saule	
		Faible dosage 120 mg/j de salicine (n=70)	Fort dosage 240 mg/j de salicine (n=70)
<u>Non algiques</u>			
semaine 1	2	1	6
semaine 2	5	9	17
semaine 3	6	10	26
semaine 4	4	15	27
<u>Ayant recours au tramadol</u>			
semaine 1	45	21	16
semaine 2	35	14	6
semaine 3	35	12	7
semaine 4	35	10	3

Tableau 10 : Comparaison de l'efficacité de l'extrait d'écorce de saule (dosage faible et dosage fort) avec le placebo (20).

IV. PRINCIPES ACTIFS, PHARMACOCINETIQUE ET MODE D'ACTION

1 - Pharmacocinétique des principes actifs

Les principes actifs majeurs responsables des propriétés de l'écorce de saule sont des dérivés alcooliques salicylés : le salicoside ou salicine, la salicortine ainsi que son dérivé acétylé, le 2'-O-acétylsalicortine et la trémulacine (18, 92, 111). Ce sont des prodrogues de l'acide salicylique.

La salicine est hydrolysée par les bactéries intestinales en alcool salicylique ou saligénine et en glucose (58, 77, 100, 101). Après absorption, l'alcool salicylique est oxydé en acide salicylique au niveau hépatique (77, 101) ; il est éliminé dans les urines principalement sous

forme d'acide salicylique (93), mais aussi sous forme de glucuronides d'acide salicylique, d'acide salicylique et gentisique et partiellement sous forme inchangée (77, 101).

La (acétyl)salicortine, quant à elle, est hydrolysée lentement et partiellement par les bactéries intestinales en saligénine qui est ensuite dégradée en acide salicylique (58).

Pour finir, la trémulacine subit une hydrolyse qui donne de la trémuloïdine avant d'être transformée en acide salicylique (77).

Au final, plus de 86% de salicoside et de saligénine sont absorbés après administration orale (101). Le taux plasmatique en salicylate reste constant pendant plusieurs heures (101), est maximal en moins de deux heures après administration orale (51, 93) et ne décroît significativement qu'après 8 heures (51, 101). Ainsi, l'acide salicylique dispose d'un effet plus prolongé que l'aspirine ce qui s'illustre, après administration orale d'acide acétylsalicylique à raison de 200 mg/kg chez le rat, par des concentrations sériques 20 à 30 fois supérieures aux concentrations maximales en aspirine au bout de 6 heures (51). Cet effet peut s'expliquer par la dégradation lente et partielle de la salicortine en salicylate.

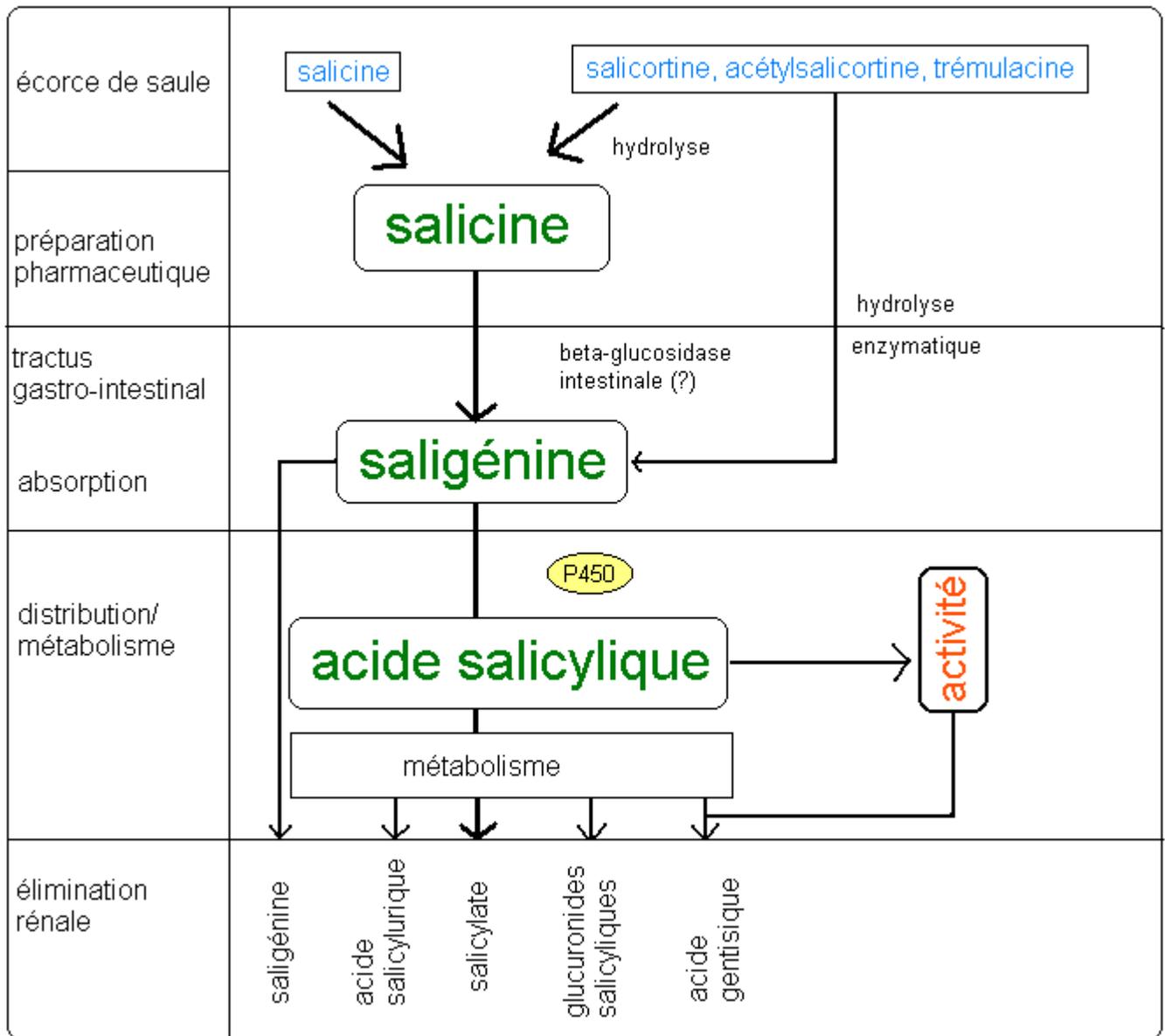


Figure 5 : Métabolisme des principes actifs de l'écorce de saule

2 - Propriétés anti-inflammatoires

Deux niveaux d'action semblent possibles :

- le métabolisme de l'acide arachidonique par inhibition de la COX
- l'inhibition de la formation des cytokines (TNF- α ou IL-1 β)

Comme vu précédemment, l'acide salicylique est le principal métabolite des 2 principes actifs majeurs, la salicine et la salicortine, présents dans l'écorce de saule. A l'instar, de l'acide acétylsalicylique, l'acide salicylique inhibe aussi la COX et diminue la synthèse des PGE1 et PGE2 pro-inflammatoires (40, 51) ce qui suggère que l'écorce de saule exercerait son action anti-inflammatoire en interférant au niveau du métabolisme de l'acide arachidonique. Dans des conditions in-vitro, cette hypothèse est confirmée par Wagner et al. (109) qui ont observé une inhibition dose-dépendante de la COX-1 et 2 avec des IC50 de 34,8 +/- 10,2 μ g/mL et 59,7 +/- 14,9 μ g/mL respectivement et en moindres mesures une inhibition de la formation des cytokines TNF- α et IL-1 β (IC50 = 438,4 +/- 44,8 μ g/mL et 565,8 +/- 162,8 μ g/mL respectivement). Par contre, ces résultats ne sont pas retrouvés lorsque la même équipe effectue l'expérience in-vivo. L'analyse du sang total de 3 volontaires sains auxquels on a administré par voie orale une dose unique d'extrait d'écorce de saule correspondant à 240 mg de salicine montre que ni la libération de PGE2, ni celle des cytokines ne sont affectées. Le choix de la dose unique d'extrait d'écorce de saule est discutable et un traitement plus long aurait semblé plus judicieux afin que des taux sanguins plus élevés soient atteints. En accord avec cela, il a été montré que l'effet in-vitro d'un extrait d'ortie sur la libération de cytokines induite par le lipopolysaccharide dans le sang total est corrélé à la durée du traitement après 7 et 21 jours (104). Malgré cela, du fait de sa faible biodisponibilité, il est peu probable que l'acide salicylique soit lui seul responsable de l'action anti-inflammatoire de l'écorce de saule (93). Cette conclusion est appuyée par l'étude de Fiebich B. et al. (27) qui montre que ni la salicine, ni l'acide salicylique ne sont responsables des effets anti-inflammatoires de l'extrait d'écorce de saule. Tandis que l'extrait de saule inhibe puissamment la libération de PGE2 et de cytokines à la concentration de 100 μ g/mL, des doses similaires de salicine et d'acide salicylique ne possèdent que de très faibles voire aucun effets inhibiteurs ce qui amène à penser que d'autres constituants dont le profil pharmacocinétique diffèrent totalement de celui de l'extrait sont responsables de son efficacité.

Des études menées sur les flavonoïdes ont montré que bon nombre d'entre eux, dont certains présents dans l'écorce de saule, possèdent une action anti-inflammatoire.

La lutéoline a une action anti-inflammatoire aussi puissante que l'indométacine et continue d'exercer son effet sur l'œdème 18 heures après le traitement chez la souris. Dans le cadre du cotton pellet test chez le rat, la lutéoline inhibe la phase proliférative de l'inflammation.

La naringénine administrée à la dose de 20 mg/kg/j en intra-péritonéale pendant 7 jours inhibe à la fois la phase exsudative et proliférative du granulome inflammatoire. Néanmoins, la naringénine est active sur l'œdème de la patte induit par le formaldéhyde chez la souris mais n'affecte pas celui induit par les carraghénanes chez le rat.

La (+)-catéchine est capable de diminuer l'œdème induit par les carraghénanes tandis qu'une faible dose (40 mg/kg en sous-cutané) inhibe modérément l'œdème de la patte chez le rat induit par la sérotonine, le dextrane ou la formaline et est sans effet sur l'œdème induit par l'histamine et la bradykinine (2).

L'action anti-inflammatoire modérée de ces quelques flavonoïdes pourrait expliquer par un effet global celle de l'écorce de saule.

3 - Propriétés analgésiques

Il en est de même en ce qui concerne les propriétés analgésiques de l'écorce de saule, celles-ci ne semblant pas imputables à l'acide salicylique seul. Différentes données permettent de justifier cette théorie.

L'étude de Schmid B. et al. (93) a montré qu'après administration orale d'un extrait d'écorce de saule correspondant à une dose de 240 mg de salicine (posologie usuelle quotidienne recommandée par l'ESCOP), les taux maximaux sériques en acide salicylique s'élèvent à environ 1,2 mg/L. Aux doses thérapeutiques usuelles, la prise d'écorce de saule conduit donc à des taux sériques en salicylates plus bas que ceux observés après la prise de doses analgésiques d'acide acétylsalicylique, ceux-ci atteignant dans de telles conditions une concentration de 15 à 30 mg/100mL (68). De plus, l'aire sous la courbe concentration-temps obtenue lors de l'étude de Schmid B et al. est équivalente à celle obtenue après ingestion de 87 mg d'acide acétylsalicylique (10) ce qui est inférieure à une posologie à visée antalgique.

L'effet analgésique de l'écorce de saule ne peut donc être attribué à l'acide salicylique seul. On peut supposer que d'autres constituants entrent en jeu pour contribuer à l'effet global (tanins, flavonoïdes, salicine, esters de salicine ou autres).

4 - Propriétés anti-plaquettaires

Pour finir, les propriétés anti-plaquettaires sont dues à l'acide salicylique qui comme l'acide acétylsalicylique, a la capacité d'inhiber la production de TxB2 plaquettaire. Cependant, l'influence de l'acide salicylique sur la synthèse de TxB2 est moindre par rapport à celle exercée par l'aspirine (51, 63) ce qui fait de l'écorce de saule un faible inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Toutefois, la faible action des salicylates sur l'agrégation plaquettaire est compensée en partie par une inhibition prolongée de la synthèse des TxB2 et PGE2 au niveau de l'exsudat inflammatoire attribuée aux concentrations élevées dans le temps des salicylates.

La présence de dérivés salicylés dans l'écorce de saule en fait une drogue particulièrement indiquée dans le traitement des crises migraineuses. Elle permet de combattre les crises à différents niveaux du mécanisme physiopathologique. Tout d'abord, elle est capable d'inhiber l'agrégation plaquettaire et donc s'opposer à la vasoconstriction induite par la libération de sérotonine plaquettaire. Ensuite, en interférant avec le métabolisme de l'acide arachidonique, les principes actifs de l'écorce de saule empêchent la réaction inflammatoire neurogène d'avoir lieu. Et enfin, par son action analgésique, l'écorce de saule exerce une action anti-migraineuse à une étape ultime du processus en contrant la sensation douloureuse due à la libération de neuropeptides algogènes suite à l'inflammation.

V. PRESCRIPTION

1 - Formes et posologies usuelles

- posologie

➤ 60 à 120 mg/j de salicoside d'après la Commission E of the German Federal Health Agency (14)

➤ 240 mg/j de salicoside d'après l'ESCOP, 1997

- formes

➤ formes galéniques empiriques (111)

- poudre d'écorce (8-10g/j)
- extrait aqueux (1-3g)

➤ spécialités (52)

Actuellement, seule une spécialité ne renferme que de l'écorce de saule et est indiquée dans les céphalées. Il s'agit des Arkogélules Saule® qui sont titrées au minimum à 0,3 % m/m en salicoside et dont la posologie journalière est de 800 à 1600 mg de principe actif.

2 - Effets indésirables

Contrairement aux AINS qui provoquent de nombreux effets indésirables en particulier gastro-intestinaux, l'emploi d'écorce de saule à une dose équivalente à 240 mg de salicine par jour, ce qui correspond à la limite supérieure de la dose recommandée par l'ESCOP semble bien toléré lors des études cliniques (20, 94). On peut tout de même noter d'éventuels troubles gastro-intestinaux imputables à la présence de tanins. Néanmoins, il apparaît que l'écorce de saule ait une action moins agressive au niveau stomacale que l'acide acétylsalicylique (77) ce qui est parfaitement retrouvé en expérimentation animale. Chez le rat, une dose d'extrait de saule à 120 mg/kg ne produit pas de lésions gastro-intestinales ce qui s'oppose au fait que 9 rats sur 10 traités avec 100 mg/kg d'acide acétylsalicylique présentent des lésions à ce niveau (74).

3 - Précautions d'emploi

L'utilisation de l'écorce de saule est à éviter chez les personnes ayant des antécédents d'allergie en raison des risques d'urticaire, rhinite, asthme, spasmes bronchiques (ESCOP) voire de réactions anaphylactiques (16), ainsi que chez les femmes enceintes ou qui allaitent sans avis médical en l'absence de données cliniques (ESCOP).

4 - Interactions médicamenteuses

Du fait des constituants actifs de l'écorce de saule, des interactions similaires à celles rencontrées avec les salicylates peuvent se produire. Néanmoins, aucune donnée scientifique à ce jour n'en permet l'affirmation (14).

5 - Biodisponibilité

Il apparaît que la biodisponibilité des principes actifs présents dans l'écorce de saule soit différente en fonction de la drogue.

L'étude de Steinegger (101) révèle que l'ingestion orale de 4000 mg de salicine pure par un seul volontaire conduit à des concentrations sériques élevées en acide salicylique avec un taux maximal de 110mg/L. 86% de la salicine totale ingérée est absorbée ce qui indique une bonne biodisponibilité orale de la salicine pure.

A contrario, l'administration orale d'extrait d'écorce de saule montre une faible biodisponibilité de la salicine (93). Après ingestion de comprimés contenant de l'extrait d'écorce de saule correspondant à une quantité totale de 54,9 mg de salicine, la concentration maximale moyenne sérique obtenue chez 12 volontaires s'élève seulement à 0,13 mg/L en acide salicylique ce qui représente 5% du taux sérique attendu après administration orale d'une quantité équimolaire en salicylates. Cette différence de biodisponibilité serait due à la présence de trémulacine au niveau de l'extrait d'écorce de saule dont les groupements esters ralentiraient et gêneraient l'absorption de la salicine (77).

I.GENERALITES

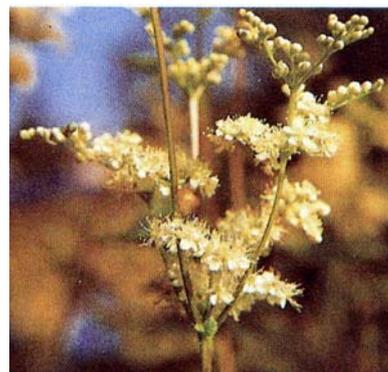
1- La plante

La reine des prés ou ulmaire est une plante herbacée vivace pouvant atteindre 2 mètres de haut. La tige dressée, anguleuse, creuse et veinée de rouge porte des feuilles alternes à stipules angulaires, imparipennées à foliole terminale trilobée et dentée. Les inflorescences sont des corymbes irréguliers plus ou moins denses de fleurs blanc jaunâtre. Les fruits sont hélicoïdaux (18, 92, 111).

Photo 6 : *Filipendula ulmaria*



Photo 7 : *Filipendula ulmaria*



2 - Distribution

C'est une plante commune en Europe sauf sur le littoral méditerranéen. On la trouve aussi en Amérique du Nord ainsi qu'en Asie occidentale et septentrionale (12, 92, 111).

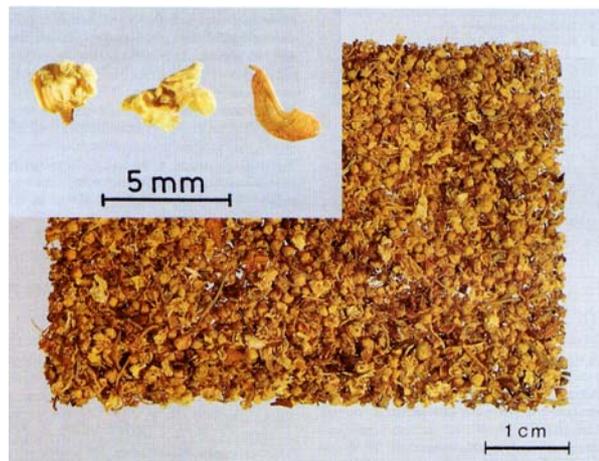
3 - Habitat

Elle croît dans les lieux humides tels que les bords de rivières, les fossés et les prairies marécageuses (92, 111).

4 - Les drogues

L'espèce fait l'objet de 2 monographies à la dernière édition de la pharmacopée française : sommité fleurie séchée et fleur séchée. Les drogues sont importées essentiellement de l'Europe du Sud-Est. Les fleurs y sont récoltées avant épanouissement complet et doivent rapidement être séchées pour ne pas brunir (18, 92).

Photo 8 : Fleurs de reine des prés



5 – Usage traditionnel

Les sommités fleuries sont employées dans les états de refroidissements et comme diurétiques dans l'œdème et la cellulite.

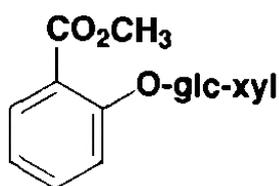
L'utilisation des fleurs est recommandée dans les cas de rhumatismes musculaires et articulaires et dans la goutte (3, 111).

II. COMPOSITION CHIMIQUE (18, 111)

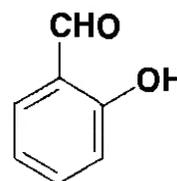
1 – Acides et alcools phénoliques (0,3 à 0,5 %)

- ✧ monotropitoside ou xyloglucoside de salicylate de méthyle
- ✧ spiréine ou xyloglucoside de l'aldéhyde salicylique

Lors du séchage et du stockage, ces composés présents dans une huile essentielle en faible quantité, libèrent surtout de l'aldéhyde salicylique (# 75% de l'huile essentielle), du salicylate de méthyle, des alcools phényléthyls, benzyliques.



monotropitoside

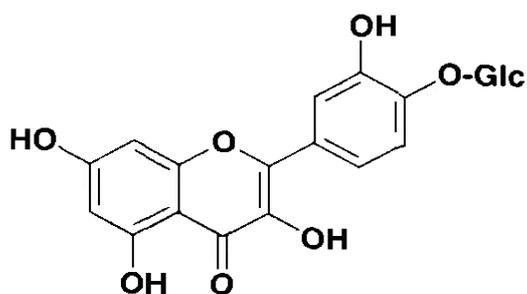


aldéhyde salicylique

2 - Flavonoïdes (1 à 5 %)

- ✧ kaempférol-4'-glucoside
- ✧ ellagitanins (10 à 20 %) : esters galliques et hexahydroxydiphéniques du glucose

- ✧ spiréoside }
 - ✧ rutoside } hétérosides de flavonols (1 à 3 % dans les sommités
 - ✧ hypéroside } et 6 % dans les fleurs)



spiréoside

III. PROPRIETES

1 – Propriétés anti-inflammatoires

Du fait de la présence de dérivés salicylés tels que le monotropitoside et la spiréine qui sont des hétérosides de salicylate de méthyle et d'aldéhyde salicylique respectivement, la reine des prés peut revendiquer des propriétés anti-inflammatoires (40). On sait que des composés comme l'alcool salicylique sont absorbés au niveau intestinal et oxydés en acide salicylique dont l'activité sur les phénomènes précoces de l'inflammation est démontrée (77).

De plus, la présence de flavonoïdes semble contribuer à cette activité. Ainsi, il a été démontré que le kaempférol, flavonol contenu dans la reine des prés, inhibe la phase exsudative et proliférative de l'inflammation (2).

2 – Propriétés anti-ulcéreuses

La décoction de fleurs de *F. ulmaria* possède une action anti-ulcéreuse chez l'animal. Elle réduit l'action ulcérogène de procédures telles que la ligature du pylore de l'estomac chez le rat. Elle diminue la formation de lésions induites expérimentalement au niveau de l'estomac après injection de réserpine chez le rat et la souris ou de phénylbutazone chez le rat. De plus, elle favorise même la cicatrisation d'ulcères chroniques de l'estomac chez le rat induit par l'éthanol à 70% au niveau de la lumière stomacale. Et enfin, la décoction apparaît efficace en prévention des lésions provoquées par l'acide acétylsalicylique au niveau de l'estomac chez le rat (5).

Ces propriétés anti-ulcéreuses peuvent s'expliquer en 2 points. D'une part, à la différence de l'acide acétylsalicylique, la fonction phénol des dérivés salicylés de la reine des prés est bloquée sous forme d'hétérosides pendant un certain temps dans l'organisme ce qui n'engendre pas d'effet agressif au niveau de la muqueuse stomacale. D'autre part, la reine des prés renferme un taux élevé de tanins, en particulier au niveau des fleurs (21,8 % m/m), qui durcissent et renforcent les muqueuses (65).

IV. PRESCRIPTION

1 – Formes et posologies usuelles

- 2,5 à 3,5 g par jour de fleurs de reine des prés
- 4 à 5 g par jour de reine des prés (14).

Deux spécialités renfermant uniquement des sommités fleuries de reine des prés sont actuellement commercialisées (52) sous forme de :

- poudre : ARKOGELULES REINE DES PRES® gélules
 900mg/j
- extraits aqueux : ELUSANES REINE DES PRES® gélules
 400 mg/j

2 – Effets indésirables et contre-indications

Aucun connu (14).

3 – Précautions d'emploi

L'emploi de la reine des prés est déconseillé chez les personnes allergiques aux salicylés (14).

CONCLUSION

Le saule et la reine des prés sont des drogues de type aspirine-like. C'est donc sans surprise qu'on leur trouve des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et anti-agrégantes plaquettaires à l'instar de l'aspirine avec cependant, une action anti-agrégante moins intense pour le saule par rapport à l'aspirine. L'usage de ces drogues en monothérapie dans les crises de migraine a peu d'intérêt par rapport à l'aspirine. Par contre, leur association à d'autres AINS dans le traitement des crises d'intensité faible à moyenne permettrait de diminuer la posologie de ces derniers et donc leurs effets indésirables, en particulier gastro-intestinaux, qui seraient d'autant plus diminués du fait de l'innocuité de ces drogues à ce niveau, voire de leur pouvoir gastro-protecteur.

CONCLUSION

La grande camomille est par excellence la plante à vertu anti-migraineuse utilisée en Occident. Elle bénéficie d'études cliniques dont les résultats font apparaître une relative efficacité dans la prévention des crises de migraine. Malgré cela, la nature chimique des principes actifs responsables de ces propriétés compromet le bénéfice thérapeutique escompté, en particulier à long terme. Ces principes actifs font partie du groupe des α -méthylène- γ -lactones classées comme potentiellement mutagènes chez l'homme, leur activité électrophile leur permettant une liaison avec des enzymes telles que l'ADN-polymérase.

Dans l'esprit du grand public, la phytothérapie est souvent synonyme, à tort, de médecine douce. L'étude de la grande camomille permet de souligner une nouvelle fois que cette alternative thérapeutique met en jeu des composés biologiquement actifs pouvant exposer l'utilisateur à des effets indésirables loins d'être bénins.

En Orient, le rhizome de gingembre est une drogue ancestrale et ses usages médicaux sont aussi répandus que ses usages culinaires. La médecine chinoise l'utilise depuis plus de 2500 ans afin de soulager des maux aussi divers que les ballonnements, les vomissements et les rhumatismes. C'est donc une drogue aux propriétés multiples et variées et on ne cesse d'en découvrir de nouvelles. Ainsi, elle semble efficace dans les crises de migraine. Les principes actifs en cause, tous contenus dans la résine, ont été identifiés comme appartenant au groupe des gingérols et de leurs dérivés à qui l'on doit d'ailleurs la majorité des propriétés du gingembre. Outre sa richesse thérapeutique, le gingembre possède la particularité de ne présenter aucune toxicité chez l'homme. On peut donc souhaiter que les pharmacologues mettent en place de futures études cliniques afin de prouver son action anti-migraineuse et le cas échéant, de l'exploiter en thérapie.

Quant au saule et à la reine des prés, ce sont les ancêtres d'une célèbre molécule qui a révolutionné la thérapie moderne : l'aspirine. Les dérivés salicylés qu'ils contiennent leur confèrent les propriétés de l'aspirine mais dénués de ses effets indésirables gastriques. Cette tolérance digestive est imputable à la forme hétérosidique des dérivés salicylés qui bloque de cette manière la fonction phénol de l'acide acétylsalicylique d'où l'absence d'effet irritant sur la muqueuse digestive.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - **ABRAHAM S., ABRAHAM S.K. et RADHAMONY G.**
Mutagenic potential of the condiments, ginger and turmeric.
Cytologia, 1976, 41 (3-4), p. 591-595
- 2 - **ALCARAZ M.J. et JIMENEZ M.J.**
Flavonoids as anti-inflammatoty agents.
Fitoterapia, 59 (1), 25-38
- 3 - **ARKOPHARMA Laboratoires Pharmaceutiques**
Guide de Phytothérapie
Monaco : Alpen éditions, s.d., 81p.
- 4 - **ASSOCIATION NATIONALE DES ENSEIGNANTS DE PHARMACIE CLINIQUE**
Pharmacie clinique et thérapeutique, 2^{ème} ed.
Paris : Masson, 2002, p. 694-711, 1203p.
- 5 - **BARNAULOV O.D. et DENISENKO P.P.**
Anti-ulcer action of a decoction of the flowers of the dropwort, Filipendula ulmaria (L.) Maxim. [in Russian].
Farmakol. Toksikol., 1980, 43 (6), p. 700-705, résumé
- 7 - **BARSBY R.W.J., KNIGHT D.W. et MCFADZEAN I.**
A chloroform extract of the herb feverfew blocks voltage-dependent potassium currents recorded from single smooth muscle cells.
J. Pharm. Pharmacol., 1993, 45 (7), p. 641-645
- 8 - **BARSBY R.W.J., SALAN U., KNIGHT D.W. et HOULT J.R.S**
Feverfew extracts and parthenolide irreversibly inhibit vascular responses of the rabbit aorta.
J. Pharm. Pharmacol., 1992, 44(9), p. 737-740
- 9 - **BARSBY R.W.J., SALAN U., KNIGHT D.W. et HOULT J.R.S.**
Feverfew and vascular smooth muscle : extracts from fresh and dried plants show opposing pharmacological profiles, dependant upon sesquiterpene lactone content.
Planta Med., 1993, 59 (1), p. 20-25

- 10 - BENEDEK I.H., JOSHI A. S., PIENIASZEK H.J., KING S-Y. P. et KORNHAUSER D.M.**
 Variability in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of low dose aspirin in healthy male volunteers.
 J. Clin. Pharmacol., 1995, 35 (12), 1181-1186
- 11 - BEZANGER-BEAUQUESNE L., PINKAS M. et TORCK M.**
 Les plantes dans la thérapeutique moderne, 2^{ème} ed.
 Paris : Maloine, 1986, 469 p.
- 12 - BEZANGER-BEAUQUESNE L., PINKAS M., TORCK M. et TROTIN F.**
 Plantes médicinales des régions tempérées, 2^{ème} ed.
 Paris : Maloine, 1990, 395 p.
- 13 - BHATTARAI S., TRAN V.H. et DUKE C.C.**
 The stability of gingerol and shogaol in aqueous solutions.
 J. Pharm. Sci., 2001, 90 (10), p. 1658-1664
- 14 - BLUMENTHAL M**
 Complete German Commission E Monographs.
 Therapeutic Guide To Herbal Medicines.
 Boston : Integrative Medicine Communication, 1998, 685 p.
- 15 - BORDIA A., VERMA S.K. et SRIVASTAVA K.C.**
 Effect of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) and fenugreek (*Trigonella foenumgraecum* L.) on blood lipids, blood sugar and platelet aggregation in patients with coronary artery disease.
 Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids, 1997, 56 (5), p. 379-384
- 16 - BOULLATA J.I., McDONNELL P.J. et OLIVA C.D.**
 Anaphylactic reaction to a dietary supplement containing willow bark.
 Ann. Pharmacother., 2003, 37 (6), 832-835
- 17 - BRUN J., CLAUSTRAT B., SADDIER P. et CHAZOT G.**
 Nocturnal melatonin excretion is decreased in patients with migraine without aura attacks associated with menses.
 Cephalalgia, 1995, 15 (2), p. 136-139
- 18 - BRUNETON J.**
 Pharmacognosie. Phytochimie. Plantes médicinales., 3^{ème} ed
 Cachan (Val-de-Marne) : Tec & Doc, 1999, 1136 p.
- 19 - CAPASSO F.**
 The effects of an aqueous extract of *Tanacetum parthenium* L. on arachidonic acid metabolism by rat peritoneal leucocytes.

J. Pharm. Pharmacol., 1986, 38 (1), p. 71-72

- 20 - CHRUBASIK S., EISENBERG E., BALAN E., WEINBERGER T., LUZZATI R. et CONRADT C.**
Treatment of low back pain exacerbations with willow bark extract : a randomized double-blind study.
Am. J. Med., 2000, 109 (1), 9-14
- 21 - CHRUBASIK S., KÜNZEL O., MODEL A., CONRADT C. et BLACK A.**
Treatment of low back pain with a herbal or synthetic anti-rheumatic : a randomized controlled study. Willow bark extract for low back pain.
Rheumatology, 2001, 40 (12), 1388-1393
- 22 - CLAUSTRAT B., LOISY C., BRUN J., BEORCHIA S., ARNAUD J.L. et CHAZOT G.**
Nocturnal plasma melatonin levels in migraine : a preliminary report
Headache, 1989, 29 (4), p. 241-244
- 23 - COLLIER H.O.J., BUTT N.M., McDONALD-GIBSON W.J., SAEED S.A.**
Extract of feverfew inhibits prostaglandin biosynthesis
Lancet, 1980, 2 (8200), p. 922-923
- 24 - CUTLAN A.R., BONILLA L.E., SIMON J.E., ERWIN J.E.**
Intra-specific variability of feverfew : correlations between parthenolide, morphological traits and seed origin.
Planta Med., 2000, 66 (7), p. 612-617
- 25 - DOROSZ**
Guide pratique des médicaments, 23^{ème} ed.
Paris : Maloine, 2003, 1862 p.
- 26 - DORSO C.R., LEVIN R.I., ELDOR A., JAFFE E.A., WEKSLER B.B.**
Chinese food and platelets.
N. Engl. J. Med., 1980, 303 (13), p. 756-757
- 27 - FIEBICH B. et CHRUBASIK S.**
Effects of an ethanolic Salix extract on the release of selected inflammatory mediators in vitro.
Phytomedicine, sous presse, 2003
- 28 - FISCHER-RASMUSSEN W., KJAER S.K., DAHL C. et ASPING U.**
Ginger treatment of hyperemesis gravidarum.
Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 1990, 38 (1), p. 19-24

- 29 - FLYNN D.L. et RAFFERTY M.F.**
Inhibition of human neutrophil 5-lipoxygenase activity by gingerdione, shogaol, capsaicin and related pungent compounds.
Prostaglandins Leukot. Med., 1986, 24 (2-3), p. 195-198
- 30 - FUKUDA K., HIBIYA Y., MUTOH M., OHNO Y., YAMASHITA K., AKAO S. et FIJIWARA H.**
Inhibition by parthenolide of phorbol ester-induced transcriptional activation of inducible nitric oxide synthase gene in a human monocyte cell line THP-1.
Biochem. Pharmacol., 2000, 60 (4), p. 595-600
- 31 - GARNIER-DELAMARE**
Dictionnaire des termes de médecine, 27^{ème} ed.
Paris : Maloine, 2002, 1001 p.
- 32 - GRAHAM J.R. et WOLFF H.G.**
Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate.
The circulation of the brain and spinal cord, a symposium on blood supply
Baltimore : Williams and Wikkins, 1938
- 33 - GRANT K.L. et LUTZ R.B.**
Alternative therapies : Ginger
Am. J. Health Syst; Pharm., 2000, 57 (10), p. 945-947
- 34 - GREY-WILSON C.**
Les fleurs sauvages
Lausanne Paris : Bordas, 1995, 319 p.
- 35 - GROENEWEGEN W.A. et HEPTINSTALL S.**
Amounts of feverfew in commercial preparations of the herb.
Lancet, 1986, 1 (8471), p. 44-45
- 36 - GROENEWEGEN W.A. et HEPTINSTALL S.**
A comparison of the effects of an extract of feverfew and parthenolide, a component of feverfew, on human platelet activity in vitro
J. Pharm. Pharmacol., 1990, 42 (8), p. 553-557
- 37 - GROENEWEGEN W.A., KNIGHT D.W., HEPTINSTALL S.**
Compounds extracted from feverfew that have anti-secretory activity contain an α -methylene butyrolactone unit.
J. Pharm. Pharmacol., 1986, 38 (9), p. 709-712
- 38 - GUH J-H., KO F-N., JONG T-T. et TENG C-M.**
Antiplatelet effect of gingerol isolated from *Zingiber officinale*.

- J. Pharm. Pharmacol., 1995, 47 (4), p. 329-332
- 39 - HALL I.H., LEE K.H., STARNES C.O., SUMIDA Y., WU R.Y., WADDELL T.G., COCHRAN J.W. et GERHART K.G.**
Anti-inflammatory activity of sesquiterpene lactones and related compounds.
J. Pharm; Sci., 1979, 68 (5), p. 537-542
- 40 - HAMBERG M.**
Inhibition of prostaglandin synthesis in man.
Biochem; Biophys. Res. Commun., 1972, 49 (3), p. 720-726
- 41 - HATTORI A., MIGITAKA H., IIGO M., ITOH M., YAMAMOTO K., OHTANI-KENOKO R., HARA M., SUZUKI T. et REITER R. J.**
Identification of melatonin in plants and its effects on plasma melatonin levels and binding to melatonin receptors in vertebrates.
Biochem. Mol. Biol. Int., 1995, 35 (3), p. 627-634
- 42 - HAY A.J.B., HAMBURGER M., HOSTETTMANN K. et HOULT J.R.S.**
Toxic inhibition of smooth muscle contractibility by plant-derived sesquiterpenes caused by their chemically reactive α -methylene butyrolactone functions.
Br. J. Pharmacol., 1994, 112 (1), p. 9-12
- 43 - HAYES N.A. et FOREMAN J.C.**
The activity of compounds extracted from feverfew on histamine release from rat mast cells.
J. Pharm. Pharmacol., 1987, 39 (6), p. 466-470
- 44 - HEHNER S.P., HEINRICH M., BORK P.M., VOGT M., RATTER F., LEHMANN V., SCHULZE-OSTHOFF K., DRÖGE W et SCHIMTZ M.L.**
Sesquiterpene lactones specifically inhibit activation of NF- κ B by preventing the degradation of I κ B- α and I κ B- β .
J. Biol. Chem., 1998, 273 (3), p. 1288-1297
- 45- HENDRIKS H., ANDERSON-WILDEBOER Y., ENGELS G., BOS R. et WOERDENBAG H.J.**
The content of parthenolide and its yield per plant during the growth of *Tanacetum parthenium*
Planta Med., 1997, 63(4), p. 356-359
- 46 - HENDRIKS H., BOS R. et WOERDENBAG H.J.**
The essential oil of *Tanacetum parthenium* (L.) Schultz-Bip.
Flavour fragr. J., 1996, 11, p. 367-371

- 47 - **HEPTINSTALL S., AWANG D.V.C, DAWSON B.A., KINDACK D., KNIGHT D.W. et MAY J.**
Parthenolide content and bioactivity of feverfew (*Tanacetum parthenium* (L.) Schultz-Bip.). Estimation of commercial and authenticated feverfew products.
J. Pharm. Pharmacol., 1992, 44 (5), p. 391-395
- 48 - **HEPTINSTALL S., GROENEWEGEN W.A., SPANGENBERG P. et LOESCHE W.**
Extracts of feverfew may inhibit platelet behaviour via neutralization of sulphhydryl groups.
J. Pharm. Pharmacol., 1987, 39 (6), p. 459-465
- 49 - **HEPTINSTALL S., WHITE A., WILLIANSON L., MITCHELL J.R.A.**
Extracts of feverfew inhibit granule secretion in blood platelets and polymorphonuclear leucocytes
Lancet, 1985, 1 (8437), p. 1071-1073
- 50 - **HEYCK H.**
Pathogenesis of migraine.
Res. Clin. Study Headache, 1969, 2, p. 1-28
- 51 - **HIGGS G.A., SALMON J.A., HENDERSON B. et VANE J.R.**
Pharmacokinetics of aspirin and salicylate in relation to inhibition of arachidonate cyclooxygenase and antiinflammatory activity.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1987, 84 (5), 1417-1420
- 52 - <http://vidalpro.net>
- 53 - **HUANG Q., IWAMOTO M., AOKI S., TANAKA N., TAJIMA K., YAMAHARA J., TAKAISHI Y., YOSHIDA M., TOMIMATSU T. et TAMAI Y.**
Anti 5-hydroxytryptamine₃ effect of galanolactone, diterpenoid isolated from ginger.
Chem. Pharm. Bull., 1991, 39 (2), p. 397-399
- 54 - **JAIN N.K., KULKARNI S.K.**
Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Tanacetum parthenium* L. extract in mice and rats.
J. Ethnopharmacol., 1999, 68 (1-3), p. 251-259
- 55- **JANSSEN P.L.T.M.K., MEYBOOM S., VAN STAVEREN W.A., DE VEGT F. et KATAN M.B.**
Consumption of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) does not affect ex vivo platelet thromboxane production in humans.
Eur. J. Clin. Nutr., 1996, 50 (11), p. 772-774

- 56 - JOHNSON E.S.**
Patients who chew chrysanthemum leaves.
MIMS Mag, 1983, p. 32-35
- 57- JOHNSON E.S., KADAM N.P., HYLANDS D.M., HYLANDS P.J.**
Efficacy of feverfew as prophylactic treatment of migraine.
BMJ, 1985, 291 (6495), p. 569-573
- 58 - JULKUNEN-TIITTO R.**
The enzymatic decomposition of salicin and its derivatives obtained from salicaceae species.
J. Natural Prod., 1992, 55 (9), 1204-1212
- 59 - KANG B.Y., CHUNG S.W., KIM T.S.**
Immunology of interleukin-12 production in lipopolysaccharide-activated mouse macrophages by parthenolide, a predominant sesquiterpene lactone in *Tanacetum parthenium* : involvement of nuclear factor KB.
Immunol. Lett., 2001, 77 (3), p. 159-163
- 60 - KIUCHI F., IWAKAMI S., SHIBUYA M., HANAOKA F. et SANKAWA U.**
Inhibition of prostaglandin and leukotriene biosynthesis by gingerols and diarylheptanoids.
Chem. Pharm. Bull., 1992, 40 (2), p. 387-391
- 61 - KIUCHI F., SHIBUYA M. et SANKAWA U.**
Inhibitors of prostaglandins biosynthesis from ginger.
Chem. Pharm. Bull., 1982, 30 (2), p. 754-757
- 62 - KOO K.L.K., AMMIT A.J., TRAN V.H., DUKE C.C. et ROUFOGALIS B.D.**
Gingerols and related analogues inhibit arachidonic acid-induced human platelet serotonin release and aggregation.
Thromb. Res., 2001, 103 (5), p. 387-397
- 63 - KRIVOY N., PAVLOTZKY E., CHRUBASIK S., EISENBERG E. et BROOK G.**
Effect of salicis cortex extract on human platelet aggregation.
Planta Med., 2001, 67 (3), 209-212
- 64 - KWOK B.H.B., KOH B., NDUBUISI M.K.I, ELOFSSON M., CREW C.M.**
The anti-inflammatory natural product parthenolide from the medicinal herb feverfew directly binds and inhibits IKB kinase.
Chem. Biol., 2001, 8 (8), p. 759-766
- 65- LAMAISON J.L., CARNAT A. et PETIT-JEAN-FREYTET C.**
Teneur en tanins et activité inhibitrice de l'élastase chez les *Rosaceae*.
Ann. Pharm. Fr., 1990, 48 (6), p. 335-340

- 66-** La migraine. Connaissances descriptives, traitements et prévention,
Paris : INSERM, 1998, 279 p.
- 67 - LANCE J.W.**
A concept of migraine and the search for the ideal headache drug.
Headache, 1990, 30 (1), p. 17-23
- 68 - LEVY G.**
Pharmacokinetics of salicylate in man.
Drug. Metab. Rev., 1979, 9 (1), 3-19
- 69 - LIU L. et SIMON S.A.**
Similarities and differences in the currents activated by capsaicin, piperine, and
zingerone in rat trigeminal ganglion cells.
J. Neurophysiol., 1996, 76 (3), p. 1858-1869
- 70 - LIU L. et SIMON S.A.**
The influence of removing extracellular Ca²⁺ in the desensitization responses to
capsaicin, zingerone and olvanil in rat trigeminal ganglion neurons.
Brain Res., 1998, 809 (2), p. 246-252
- 71 - LUMB A.B.**
Effect of dried ginger on human platelet function.
Thromb. Haemost., 1994, 71 (1), p. 100-111
- 72 - MAKHEJA A.N, BAILEY J.M.**
The active principle in feverfew
Lancet, 1981, 2 (8254), p. 1054
- 73 - MARLES R.J., KAMINSKI J., ARNASON J.T, PAZOS-SANOUL L.,
HEPTINSTALL S., FISCHER N.H., CROMPTON C.W., KINDACK D.G.,
AWANG D.V.**
A bioassay for inhibition of serotonin release from bovine platelets
J. Nat. Prod., 1992, 55 (8), p. 1044-1056
- 74 - MARZ R.W. et KEMPER F.**
Willow bark extract – effects and effectiveness. Status of current knowledge regarding
pharmacology, toxicology and clinical aspects [in German].
Wien. Med. Wochenschr., 2002, 152 (15-16), 354-359
- 75 - MASCOLO N., JAIN R., JAIN S.C. et CAPASSO F.**
Ethnopharmacologic investigation of ginger (*Zingiber officinale*).
J. Ethnopharmacol., 1989, 27 (1-2), p. 129-140

- 76 - MASSIOU H.**
La migraine.
Montrouge : John Libbery Eurotext, 1998, 140 p., (Collection pathologie science formation)
- 77 - MEIER B.**
Salicylate in einheimischen Arzneipflanzen.
Schweiz. Apoth-Ztg, 1988, 126 (25), 725-733
- 78 - MITTRA S., DATTA A., SINGH S.K., SINGH A.**
5-hydroxytryptamine inhibiting property of feverfew : role of parthenolide content.
Acta Pharmacol. Sin., 2000, 21 (12), p. 1106-1114
- 79 -** Monograph *Zingiber officinale*
Altern. Med. Rev., 2003, 8 (3), p. 331-33
- 80 - MOSKOWITZ M.A.**
The neurobiology of vascular head pain.
Ann. Neurol., 1984, 16 (2), p. 157-168
- 81 - MURCH S.J., SIMMONS C. B. et SAXENA P.K.**
Melatonin in feverfew and other medicinal plants.
Lancet, 1997, 350 (9091), p. 1598-1599
- 82 - MURPHY J.J., HEPTINSTALL S., MITCHELL J.R.A.**
Randomised double-blind placebo-controlled trial of feverfew in migraine prevention.
Lancet, 1988, 11, p. 189-192
- 83 - MUSTAFA T. et SRIVASTAVA K.C.**
Ginger (*Zingiber officinale*) in migraine headache.
J. Ethnopharmacol., 1990, 29 (3), p. 267-273
- 84 - MUSTAFA T., SRIVASTAVA K.C. et JENSEN K.B.**
Drug development report : pharmacology of ginger, *Zingiber officinale*.
J. Drug. Dev., 1993, 6 (1), p. 25-39
- 85 - NELSON M.H., COBB S.E. et SHELTON J.**
Variations in parthenolide content and daily dose of feverfew products.
Am. J. Health Syst. Pharm., 2002, 59 (16), p. 1527-1534
- 86 - OLESEN J., LAURITZEN M., Tfelt-Hansen P., Henriksen L. et LARSEN B.**
Spreading cerebral oligemia in classical and normal cerebral blood flow in common migraine.
Headache, 1982, 22, p. 242-248

- 87 - ONOGI T., MINAMI M., KURAISHI Y., SATOH M.**
Capsaicin-like effect of (6)-shogaol on substance P-containing primary afferents of rats : a possible mechanism of its analgesic action.
Neuropharmacology, 1992, 31 (11), p. 1165-1169
- 88 - PALEVITCH D., EARON G., CARASSO R.**
Feverfew (*Tanacetum parthenium*) as a prophylactic treatment for migraine : a double-blind placebo-controlled study.
Phytother. Res., 1997, 11, p. 508-511
- 89 - PENNA S.C., MEDEIROS M.V., AIMBIRE F.S.C., FARIA-NETO H.C.C., SERTIE J.A.A. et LOPES-MARTINS R.A.B.**
Anti-inflammatory effect of the hydralcoholic extract of *Zingiber officinale* rhizomes on rat paw and skin edema.
Phytomedicine, 2003, 10 (5), p. 381-385
- 90 - PUGH W.J., SAMBO K.**
Prostaglandin synthetase inhibitors in feverfew.
J. Pharm. Pharmacol., 1988, 40 (10), p. 743-745
- 91 - RICHARD J.**
Etude des propriétés médicinales et toxicologiques de quelques épices.
Th. D. Pharm., Nantes, 1995, 4, 108 p.
- 92 - ROMBI M.**
100 plantes médicinales. Composition, mode d'action et intérêt thérapeutique.
Nice : Romart, 1991, 298 p.
- 93 - SCHMID B., KÖTTER I. et HEIDE L.**
Pharmacokinetics of salicin after oral administration of a standardised willow bark extract.
Eur. J. Clin. Pharmacol., 2001, 57 (5), 387-391
- 94 - SCHMID B., LÜDTKE R., SELBMANN H-K, KÖTTER I., TSCHIRDEWAHN B., SCHAFFNER W. et HEIDE L.**
Efficacy and tolerability of a standardized willow bark extract in patients with osteoarthritis : randomized placebo-controlled, double blind clinical trial.
Phytother. Res., 2001, 15 (4), 344-350
- 95 - SOMEYA A., HORIE S., YAMAMOTO H. et MURAYAMA T.**
Modifications of capsaicin-sensitive neurons in isolated guinea pig ileum by [6]-gingerol and lafutidine.
J. Pharmacol. Sci., 2003, 92 (4), 359-366

- 96- SRIVASTAVA K.C.**
Effects of aqueous extracts of onion, garlic and ginger on platelet aggregation and metabolism of arachidonic acid in the blood vascular system : in vitro study.
Prostaglandins Leukot. Med., 1984, 13 (2), p. 227-235
- 97 - SRIVASTAVA K.C.**
Effect of onion and ginger consumption on platelet thromboxane production in humans.
Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids, 1989, 35 (3), p. 183-185
- 98 - SRIVASTAVA K.C. et MUSTAFA T.**
Ginger (*Zingiber officinale*) and rheumatic disorders.
Med. Hypotheses, 1989, 29 (1), p. 25-28
- 99 - SRIVASTAVA K.C et MUSTAFA T.**
Ginger (*Zingiber officinale*) in rheumatism and musculoskeletal disorders.
Med. Hypotheses, 1992, 39 (4), p. 342-348
- 100 - STEINEGGER E. et HÖVEL H.**
Analytische und biologische Untersuchungen an Salicaceen-Wirkstoffen, insbesondere an Salicin.
Pharm. Acta. Helv., 1972, 47 (2), 133-141
- 101 - STEINEGGER E. et HÖVEL H.**
Analytische und biologische Untersuchungen an Salicaceen-Wirkstoffen, insbesondere an Salicin.
Pharm. Acta. Helv., 1972, 47 (3), 222-234
- 102 - SUEKAWA M., ISHIGE A., YUASA K., SUDO K., ABURADA M. et HOSOYA E.**
Pharmacological studies on ginger. Pharmacological actions of pungent constituents, (6)-gingerol and (6)-shogaol.
J. Pharmacobiodyn., 1984, 7 (11), p. 836-848
- 103 - SUMNER H., SALAN U., KNIGHT D.W. et HOULTER J.R.S**
Inhibition of 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase in leucocytes by ferverfew
Biochem. Pharmacol., 1992, 43 (11), p. 2313-2320
- 104 - TEUCHER T., OBERTREIS B., RUTTKOWSKI T. et SCHMITZ H.**
Cytokine secretion in whole blood of healthy subjects following oral administration of *Urtica dioica* L; plant extract. [in German]
Arzneimittelforschung, 1996, 46 (9), 906-910

- 105 - THOMSON M., AL-QATTAN K.K., AL-SAWAN S.M., ALNAQUEEB M.A. et ALI M.**
The use of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) as a potential anti-inflammatory and antithrombotic agent.
Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids, 2002, 67 (6), p. 475-478
- 106 - TJENDRAPUTRA E., TRAN V.H., LIU-BRENNAN D., ROUFOGALIS B.D. et DUKE C.C.**
Effect of ginger constituents and synthetic analogues on cyclooxygenase-2 enzyme in intact cells.
Bioorg. Chem., 2001, 29 (3), p. 156-163
- 107- UNNIKRISHNAN M.C. et KUTTAN R.**
Cytotoxicity of extracts of spices to cultured cells.
Nutr. Cancer, 1988, 11 (4), p. 251-257
- 108 - VOYNO-YASENETSKAYA T.A, LOESCHE W., GROENEWEFEN W.A., HEPTINSTALL S., REPIN V.S., TILL U.**
Effects of an extract of feverfew on endothelial cell integrity and on cAMP in rabbit perfused aorta.
J. Pharm. Pharmacol., 1988, 40 (7), p. 501-502
- 109 - WAGNER I., GREIM C., LAUFER S., HEIDE L. et GLEITER C.H.**
Influence of willow bark extract on cyclooxygenase and on tumor necrosis factor α or interleukin 1β release in vitro and ex vivo.
Clin. Pharmacol. Ther., 2003, 73 (3), 272-274
- 110 - WEERDT C.J., BOOTSMA H.P.R., HENDRIKS H.**
Herbal medicines in migraine prevention: randomized double-blind placebo-controlled crossover trial of a feverfew preparation.
Phytomedicine, 1996, 3, p. 225-230
- 111 - WICHTL M. et ANTON R.**
Plantes thérapeutiques. Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique.
Paris : Technique et documentation, 1999, 636 p.
- 112 - WILLIAMS C.A., HARBORNE J.B., GEIGER H., HOULTER J.R.S.**
The flavonoids of *Tanacetum parthenium* and *T. vulgare* and their anti-inflammatory properties.
Phytochemistry, 1999, 51 (3), p. 417-423
- 113 - WILLIAMS C.A., HOULT J.R.S., HARBORNE J.B., GREENHAN J. et EAGLES J.**
A biologically active lipophilic flavonol from *Tanacetum parthenium*.
Phytochemistry, 1995, 38 (1), p. 267-270

114 - WONG H.R. et MENENDEZ I.Y.

Sesquiterpene lactones inhibit inducible nitric oxide synthase gene expression in cultured rat aortic smooth muscle cells.

Biochem. Biophys. Res. Commun., 1999, 262 (2), p. 375-380

115 - YAMAHARA J., MOCHIZUKI M., RONG H.Q., MATSUDA H. et FUJIMURA H.

The anti-ulcer effect in rat of ginger constituents.

J. Ethnopharmacol., 1988, 23 (2-3), p. 299-304

TABLE DES MATIERES

Vu, Le Président du Jury

Vu, Le Directeur de Thèse

Vu, Le Directeur de l'U.E.R

Nom – Prénoms : TESSIER Cécile

Titre de la Thèse : Phytothérapie et migraine

Résumé de la Thèse :

La physiopathologie de la migraine repose sur une composante neurogène et vasculaire associée à une perturbation de la sérotonine plaquettaire aboutissant à une inflammation neurogène.

Les quatre plantes à vertus anti-migraineuses étudiées ont toutes en commun des propriétés anti-inflammatoires et anti-plaquettaires qui expliquent leur activité.

La grande camomille est une herbe aromatique dont l'efficacité dans la prévention des crises migraineuses a été démontrée grâce à des études cliniques mais dont la toxicité chez l'homme n'est pas à négliger. Ces propriétés sont principalement dues aux lactones sesquiterpéniques contenues dans les sommités fleuries.

Le gingembre est une épice communément utilisée en médecine traditionnelle orientale. Ces principes actifs, tous contenus dans la résine, sont principalement représentés par les gingérols et leurs produits dérivés.

Quant au saule et à la reine des prés, ce sont des plantes contenant des dérivés salicylés, ancêtres de l'aspirine, mais qui à l'opposé de cette dernière ne possèdent pas d'effets délétères digestifs.

MOTS CLES : migraine, phytothérapie, *Tanacetum parthenium*, *Zingiber officinale*, *Salix* sp., *Filipendula ulmaria*

JURY

PRESIDENT : Mme Nicole GRIMAUD, Maître de Conférences de Pharmacologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : M. Jean-François BIARD, Directeur de thèse, Professeur de
Pharmacognosie – Faculté de Pharmacie de Nantes
M. Olivier GROVEL, Maître de Conférences de Pharmacognosie
Faculté de Pharmacie de Nantes
Mlle Marjorie TCHAKMICHIAN, Pharmacien
51, rue Paul Bellamy 44000 NANTES

Adresse de l'auteur : La Gare
44850 SAINT MARS DU DESERT