

# UNIVERSITE DE LIMOGES

## Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2014

THÈSE N°

<p><b>LE GINSENG DE SIBERIE</b> <b>Utilisations à l'officine et potentialités thérapeutiques</b></p>
--

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 15 décembre 2014

par

**Florian BONNIN**

né le 07/03/1990, à Châteauroux (36)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Mme MAMBU Lengo, Professeur.....Présidente du jury

M. LABROUSSE Pascal, Maître de Conférences..... Juge

Mme VERNEDAL Nicole, Docteur en Pharmacie..... Juge



# UNIVERSITE DE LIMOGES

## Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2014

THÈSE N°

<p><b>LE GINSENG DE SIBERIE</b> <b>Utilisations à l'officine et potentialités thérapeutiques</b></p>
--

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 15 décembre 2014

par

**Florian BONNIN**

né le 07/03/1990, à Châteauroux (36)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Mme MAMBU Lengo, Professeur.....Présidente du jury  
M. LABROUSSE Pascal, Maître de Conférences..... Juge  
Mme VERNEDAL Nicole, Docteur en Pharmacie..... Juge

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1<sup>er</sup> VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

**PROFESSEURS** :

<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>BOTINEAU</b> Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
<b>BUXERAUD</b> Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>DELAGE</b> Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
<b>DESMOULIERE</b> Alexis	PHYSIOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MAMBU</b> Lengo	PHARMACOGNOSIE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	BIOSTATISTIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACOTECHNIE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES** :

<b>MOESCH</b> Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
<b>ROGEZ</b> Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
<b>SAINT-MARCOUX</b> Franck	TOXICOLOGIE

**MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIEN HOSPITALIER DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES : (en détachement)**

**PICARD** Nicolas

PHARMACOLOGIE

**MAITRES DE CONFERENCES :**

**BASLY** Jean-Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

**BEAUBRUN-GIRY** Karine

PHARMACOTECHNIE

**BILLET** Fabrice

PHYSIOLOGIE

**CALLISTE** Claude

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

**CLEDAT** Dominique

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

**COMBY** Francis

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

**COURTIOUX** Bertrand

PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE

**DELEBASSEE** Sylvie

MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE

**DEMIOT** Claire-Elise

PHARMACOLOGIE

**FAGNERE** Catherine

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

**FROISSARD** Didier

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE

**JAMBUT** Anne-Catherine

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

**LABROUSSE** Pascal

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE

**LEGER** David

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

**MARRE-FOURNIER** Françoise

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

**MERCIER** Aurélien

PARASITOLOGIE

**MILLOT** Marion

PHARMACOGNOSIE

**MOREAU** Jeanne

MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE  
IMMUNOLOGIE

**PASCAUD** Patricia

PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX  
CERAMIQUES

**POUGET** Christelle

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

**SIMON** Alain

CHIMIE GENERALE ET MINERALE

**TROUILLAS** Patrick

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET  
INFORMATIQUE

**VIGNOLES** Philippe

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET  
INFORMATIQUE

**PROFESSEUR :**

**ROUMIEUX** Gwenhaël

ANGLAIS

**ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :**

**PARENT** Marianne

PHARMACOTECHNIE, PHARMACIE  
GALENIQUE

**VEDRENNE** Nicolas

CHIMIE ANALYTIQUE

**DETACHEMENT à compter du 1/09/2014 pour 2 ans**

**MARION-THORE** Sandrine

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

## Remerciements

**A Madame MAMBU Lengo,**

**Professeur de Pharmacognosie**

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse et de présider ce jury,  
Pour votre disponibilité à tout instant,  
Pour tous vos conseils prodigués tout au long de ce travail,  
Soyez assurée de tout mon respect et de ma profonde reconnaissance.

**A Monsieur LABROUSSE Pascal,**

**Maître de conférences en Botanique et Cryptogamie**

Pour l'honneur que vous me faites de participer au jury de cette thèse,  
Je vous prie d'accepter mes plus sincères remerciements.

**A Madame VERNEDAL Nicole et son associée Madame GOBERT Hélène,**

**Docteurs en Pharmacie**

Pour l'honneur que vous me faites de participer au jury de cette thèse,  
Pour votre accueil dans votre officine depuis mon stage de 1<sup>ère</sup> année,  
Pour tous vos conseils,  
Pour votre confiance accordée en cette année 2014,  
Recevez ma profonde reconnaissance et mes plus sincères remerciements.

### **A mes parents,**

Pour votre soutien sans faille tout au long de mes études,

Pour votre patience pendant les périodes de révisions,

Pour tous ces dimanches parfois précipités avant mon départ, les bagages remplis de bonnes choses,

C'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui et je ne vous en serai jamais assez reconnaissant.

### **A mon frère,**

Pour tes encouragements et ta patience pendant mes études,

Merci de m'avoir soutenu et fait rire quand j'en avais besoin.

### **A mes grands parents et plus particulièrement à toi mon grand-père,**

Pour tous tes conseils et remarques avisés,

Pour ton soutien à tout instant durant ces 6 années d'études,

Tu es un exemple pour moi et je suis très fier que tu sois là en ce jour si particulier.

### **A ma tante Josiane,**

Pour ton soutien sans faille, tu as cru en moi depuis le début et m'a soutenu dans les moments où j'en avais besoin,

Pour toutes ces séquences téléphoniques parfois longues...mais ô combien réconfortantes.

Je te remercie de tout mon cœur.

### **A tous les autres membres de ma famille qui à un moment donné m'ont apporté leur soutien et leurs encouragements,**

Je vous remercie sincèrement.

### **A mes amis rencontrés à la faculté...**

Pour tous les bons moments passés ensemble durant ces 6 années,

J'espère que nous garderons le contact dans les années futures.

### **...et plus particulièrement à Claire,**

Pour nos excursions sportives (badminton, patinoire, piscine) et nos soirées découverte de grands classiques du cinéma...,

J'espère que nous nous verrons prochainement sur Limoges, en Berry ou en Aveyron pour d'autres excursions.

### **A mes amis de Châteauroux,**

Pour votre soutien et pour tous les bons moments passés depuis tant d'années,

Pour votre patience et votre compréhension lorsque j'étais indisponible pendant toutes ces périodes de révisions mais aussi pendant la rédaction de cette thèse.

J'ai beaucoup de chance de vous avoir comme amis et je serai dorénavant beaucoup plus disponible.

---

*Enfin, je souhaite te remercier, **Laure**, pour tous les bons conseils que tu m'as prodigués depuis ce stage où je t'ai rencontrée.*

*Je te remercie également pour la confiance que tu m'as accordée à plusieurs reprises dans ton officine.*

*Je te remercie de m'avoir écouté et soutenu tout au long de mes études.*

*Tu as été et tu resteras pour moi un modèle de réussite.*

*Tu t'étais proposée, très gentiment, pour relire ce travail ; malheureusement le destin en a décidé autrement...*

*C'est pourquoi je te dédie cette thèse...*

## Liste des abréviations

ADN = Acide désoxyribonucléique

ARN = Acide ribonucléique

APG = *Angiosperm Phylogeny Group* (Classification phylogénétique des Angiospermes)

ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AMM = Autorisation de mise sur le marché

ATP = Adénosine triphosphate

CCM = Chromatographie sur couche mince

CI = Concentration inhibitrice

CMI = concentration minimale inhibitrice

COMT = catechol-o-methyltransferase

COX 2 = Cyclo-oxygénase 2

CSP = Code de la Santé Publique

DGCCRF = Direction Générale de la Concurrence de la Consommation et de la Répression des Fraudes

DFMO = Difluoromethylornithine

DL<sub>50</sub> = Dose létale 50

DPPH = 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyle

FoxO = Forkhead box (régulateur transcriptionnel)

GSH = forme réduite du glutathion

HSP = *Heat Shock Protein* (protéines de choc thermique)

IgE = Immunoglobuline de type E

IgG = Immunoglobuline de type G

IL = Interleukine

JNK = *c-JUN-N-terminal-Kinase*

kDa = kilodalton

LDL = Low Density Lipoprotein (Lipoprotéine de basse densité)

LEEM = Les Entreprises du Médicament

LPS = Lipopolysaccharide

NK = *Natural killer* (lymphocytes)

NO = oxyde nitrique

MPTP = 1-Méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine

NOS<sub>i</sub> = NO-synthase inductible

NF-κB = *nuclear factor-kappa B* (facteur nucléaire kappa B)

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

SNC = Système nerveux central

SOD = Superoxyde dismutase

TNF-α = Tumor Necrosis Factor (Facteur de nécrose tumorale)

UE = Union Européenne

URSS = Union des Républiques Socialistes Soviétiques

UV = Rayon ultraviolet

μL = microlitre

μm = micromètre

## Table des matières

Introduction.....	13
1. Phytothérapie : présentation et enjeux .....	14
1.1. Définition de la phytothérapie .....	14
1.2. Formes d'utilisation des plantes en phytothérapie .....	14
1.2.1. Plantes en vrac .....	14
1.2.2. Poudres végétales .....	14
1.2.3. Teintures officinales .....	15
1.2.4. Macérats glycélinés .....	15
1.2.5. Alcoolatures.....	15
1.2.6. Alcoolats .....	15
1.2.7. Hydrolats .....	15
1.2.8. Extraits.....	15
1.2.9. Suspension intégrale de plantes fraîches.....	16
1.2.10. Digesté huileux.....	16
1.3. Origine de l'utilisation des plantes .....	16
1.3.1. Utilisations des plantes dans l'antiquité .....	16
1.3.2. L'utilisation des plantes en médecine traditionnelle .....	17
1.4. La phytothérapie en France .....	18
1.4.1. Définitions d'un point de vue juridique.....	19
1.4.2. Monopole pharmaceutique sur les plantes médicinales .....	22
1.4.3. Pharmaciens et Herboristes.....	22
1.4.4. Plantes dans les compléments alimentaires .....	23
1.4.5. Place de la phytothérapie à l'officine : quelques chiffres .....	24
2. Le ginseng de Sibérie : généralités .....	27
2.1. Caractères botaniques .....	27
2.1.1. Fiche d'identité .....	27
2.1.2. Description botanique .....	28
2.1.2.1. Ordre des Apiales .....	28
2.1.2.2. Famille des Araliacées.....	30
2.1.2.3. L'éléuthérocoque, <i>Eleutherococcus senticosus</i> Rupr. & Maxim.....	31
2.2. La drogue : les organes souterrains .....	35
2.2.1. Identification macroscopique .....	35
2.2.2. Etude de la poudre.....	36
2.2.3. Identification et dosage de certains composants par méthode chromatographique .....	37
2.2.3.1. Identification par CCM (Chromatographie sur couche mince) selon la Pharmacopée (01/2008 :1419 corrigé 7.0).....	37
2.2.3.2. Essais.....	38
2.2.3.3. Dosage des composants par chromatographie liquide (Pharmacopée).....	38
2.3. Historique et découverte de l'éléuthérocoque .....	41
2.4. Répartition géographique, milieu naturel et conditions de culture .....	43
2.4.1. Répartition géographique.....	43
2.4.2. Milieu naturel et conditions de culture .....	44
3. L'éléuthérocoque : une plante adaptogène .....	46
3.1. Introduction.....	46
3.2. Définitions et propriétés des adaptogènes .....	47
3.3. Mode d'action des adaptogènes .....	48
3.3.1. Le stress : la théorie de Selye .....	48
3.3.2. Le syndrome général d'adaptation (GAS) .....	49
3.3.2.1. L'état d'alarme.....	50
3.3.2.2. L'état de résistance.....	51
3.3.2.3. L'état d'épuisement.....	51
3.3.2.4. Homéostasie et allostase.....	51

3.3.3. Composés retrouvés dans les plantes adaptogènes .....	52
3.3.3.1. Les dérivés du phénylpropane et du phényléthane .....	53
3.3.3.2. Les triterpènes et leurs dérivés (stéroïdes) .....	54
3.3.3.3. Les lipoxines .....	55
3.3.4. Mécanisme d'action .....	56
3.3.4.1. Exemple de la tyrosine.....	56
3.3.4.2. Exemple de la schisandrine B .....	56
3.3.4.3. Vue d'ensemble du mode d'action .....	57
4. Composition chimique du ginseng de Sibérie .....	62
4.1. Composition chimique de la racine, notion d'éléuthérosides .....	62
4.1.1. Les composés phénoliques .....	63
4.1.1.1. Les composés phénoliques simples.....	63
4.1.1.2. Les dérivés du phénylpropane.....	63
4.1.1.3. Les lignanes .....	64
4.1.1.4. Les coumarines.....	66
4.1.1.5. Les composés phénoliques hétérosidiques .....	66
4.1.2. Les composés triterpéniques .....	70
4.1.2.1. Les composés triterpéniques simples .....	70
4.1.2.2. Les saponosides triterpéniques .....	71
4.1.3. Les composés stéroïdiques .....	72
4.1.4. Hétéroside à génine alcoolique .....	73
4.1.5. Les polysaccharides.....	74
4.1.6. Composés volatiles .....	74
4.1.7. Les autres composés.....	74
4.2. Composition chimique des feuilles et des autres parties de la plante .....	76
5. Propriétés du ginseng de Sibérie.....	77
5.1. Utilisations du ginseng de Sibérie à l'officine .....	77
5.1.1. Travaux effectués sur les propriétés adaptogènes .....	77
5.1.1.1. Activité protectrice contre le stress .....	77
5.1.1.2. Action sur la fatigue et les performances physiques.....	78
5.1.2. Indications et utilisations reconnues par les autorités de santé.....	78
5.1.3. Emplois de la plante.....	79
5.1.4. Durée d'utilisation recommandée .....	81
5.1.5. Précautions d'emploi.....	81
5.1.5.1. Contre-indications .....	81
5.1.5.2. Effets indésirables .....	81
5.1.5.3. Interactions médicamenteuses .....	82
5.1.5.4. Grossesse et allaitement .....	82
5.1.5.5. Utilisations chez l'enfant .....	82
5.1.6. Toxicité .....	82
5.1.6.1. Aiguë .....	82
5.1.6.2. Après administration répétée.....	82
5.1.6.3. Génotoxicité .....	83
5.1.6.4. Carcinogénicité .....	83
5.1.6.5. Reprotoxicité et tératogénicité .....	83
5.1.7. Spécialités disponibles à l'officine .....	83
5.2. Potentialités thérapeutiques du ginseng de Sibérie .....	87
5.2.1. Effet neuroprotecteur .....	87
5.2.2. Effet antiviral et antibactérien .....	88
5.2.3. Effet immunomodulateur .....	90
5.2.4. Effet anti-allergique .....	91
5.2.5. Effet anti-oxydant .....	91
5.2.6. Effet anti-radiation .....	92
5.2.7. Effet anti-tumoral.....	92
5.2.8. Effet sur le métabolisme osseux.....	93

5.2.9. Effet sur la glycémie .....	94
5.2.10. Effet anti-inflammatoire .....	95
5.2.11. Effet hépato-protecteur .....	96
5.2.12. Effet cardioprotecteur.....	97
5.2.13. Effet anti-ulcère .....	97
Conclusion.....	99
Références bibliographiques .....	101

## Introduction

Dans la thérapeutique actuelle, une grande part des médicaments est d'origine chimique. Si cette thérapeutique a fait ses preuves, notamment au XX<sup>ème</sup> siècle, la mise en évidence plus récente et plus appuyée des effets indésirables et des risques liés à l'utilisation de ces médicaments entraîne une certaine méfiance de la population. Il apparaît alors, que les médecines dites douces sont une bonne alternative à l'allothérapie. Parmi ces alternatives, on retrouve l'homéopathie, l'aromathérapie et la phytothérapie.

En effet, de nombreux patients préfèrent utiliser une thérapeutique à base de plantes pour pouvoir traiter des symptômes légers et pathologies bénignes plutôt qu'utiliser un médicament obtenu par synthèse chimique. L'aspect naturel du médicament véhicule alors auprès du grand public une idée selon laquelle tout ce qui est naturel serait sans danger. Cette idée est bien sûr erronée puisqu'il y a comme tout médicament des précautions à prendre et des contre-indications. La dangerosité de certaines plantes et les précautions qui en découlent justifient d'ailleurs leur délivrance par des professionnels de santé, que sont les pharmaciens, et le monopole qui en découle.

A l'officine, de nombreuses demandes de patients concernent des médicaments ou des compléments alimentaires adjuvant de la vitalité et de l'immunité. Cette demande est forte et continue dans le temps même si on peut observer une prédominance des demandes à l'entrée de l'hiver (pour pouvoir se préparer à affronter les différentes infections virales ou bactériennes) ou à la sortie de l'hiver afin de fortifier l'organisme qui peut se trouver dans une période de convalescence. On retrouve donc pléthore de produits comme les vitamines seules (Vitamine C) ou associées, des compléments alimentaires à base de minéraux et d'oligo-éléments ; mais aussi des produits naturels extraits de la ruche comme par exemple la gelée royale ou encore la propolis. Enfin, des spécialités de Phytothérapie peuvent également être utilisées. Parmi les plus connues, on retrouve les spécialités à base de ginseng, de guarana, d'acérola...Cependant, une plante moins connue aux propriétés identiques est commercialisée : il s'agit du ginseng de Sibérie (*Eleutherococcus senticosus*) parfois utilisé comme succédané du ginseng.

Dans ce manuscrit, après avoir fait un rappel concernant la phytothérapie (réglementation...), nous nous intéresserons à la description de cette plante tant sur le plan botanique que phytochimique en mettant en avant la notion d'adaptogène. Nous ferons alors un exposé des propriétés du ginseng de Sibérie et de ses (nombreuses) potentialités thérapeutiques.

## **1. Phytothérapie : présentation et enjeux**

Dans cette partie, il est question de présenter la phytothérapie plutôt d'un point de vue général et règlementaire en s'attardant notamment sur quelques définitions. Nous nous intéresserons à la place que représente la profession de pharmacien d'officine dans la délivrance des plantes médicinales ainsi qu'à l'ancien métier d'herboriste. Cette partie sera aussi l'occasion d'aborder la place que les patients accordent à la phytothérapie dans l'arsenal thérapeutique [1] [2].

### **1.1. Définition de la phytothérapie**

La phytothérapie vient du grec " phyton " qui veut dire plante et " therapeia " qui veut dire traitement. Elle désigne donc le traitement par les plantes.

Cependant, on peut distinguer :

-la phytothérapie au sens large qui englobe toutes les thérapeutiques à base végétale quelles que soient les modalités d'utilisations (par l'utilisation de principes actifs obtenus par des procédés d'extraction),

-la phytothérapie au sens strict qui se définit comme la thérapeutique utilisant les plantes directement (plante entière) ou sous des formes immédiatement dérivées de plantes (formes galéniques peu élaborées)[3].

### **1.2. Formes d'utilisation des plantes en phytothérapie**

#### **1.2.1. Plantes en vrac**

Elles sont utilisées principalement pour la fabrication de tisanes par infusion, décoction ou encore macération [3,4].

#### **1.2.2. Poudres végétales**

Elles correspondent à la poudre de plante entière le plus souvent mise en gélule. Ce sont des poudres micronisées obtenues par cryobroyage qui sont titrées en principe actif.

Elles présentent l'intérêt d'avoir une teneur en principes actifs identique à la drogue sèche.

Cependant, la conservation de ces poudres est moins bonne du fait du pouvoir hygroscopique de celle-ci. De plus, les principes actifs qui peuvent être dégradés lors de l'étape du broyage, présentent une moins bonne résistance à l'oxydation mais aussi à l'isomérisation et la décomposition [3,4].

### **1.2.3. Teintures officinales**

Ce sont des préparations alcooliques liquides obtenues par macération de l'éthanol (60 à 80°) sur les drogues végétales sèches. (A ne pas confondre avec les teintures mères homéopathiques, qui servent de base pour les dilutions, obtenues par macération alcoolique sur des drogues fraîches.)

Il existe deux types de teintures.

Tout d'abord celle dites " héroïques " pour les plantes à potentiel toxique important. Ces teintures sont faites au 1/10 (rapport masse/volume) (1 g de drogue sèche va donner 10g de teinture).

Ensuite on retrouve les teintures au 1/5 pour les plantes dont le potentiel thérapeutique est plus important (1 g de drogue sèche va donner 5 g de teinture) [3,4].

### **1.2.4. Macérats glycinés**

Le macérat glyciné est élaboré à partir de jeunes pousses (notamment des bourgeons et des radicules) qui sont broyés à l'état frais et mis à macérer dans un mélange d'eau, d'alcool et de glycérine pour obtenir une préparation au 1/20 [3,4].

Les macérats glycinés constituent la forme galénique employée en gemmothérapie. Celle-ci présente un intérêt particulier puisque les bourgeons contiennent de nombreuses molécules de la plante en devenir et parfois en concentrations plus importantes. Cette médecine douce sera plutôt utilisée pour avoir un effet global sur le terrain pathologique de la personne, ce qui conviendra alors comme traitement de fond [5].

### **1.2.5. Alcoolatures**

Ce sont des préparations liquides obtenues par l'action dissolvante de l'alcool à titre élevé sur des drogues fraîches à froid [3,4].

### **1.2.6. Alcoolats**

Obtenus par macération de drogues fraîches ou sèches dans l'alcool. Le macérat est ensuite distillé ce qui va entraîner l'alcool et les principes aromatiques [3,4].

### **1.2.7. Hydrolats**

Egalement appelés eaux distillées aromatiques, ils sont obtenus par distillation (entraînement à la vapeur) de drogues fraîches ou sèches en présence d'eau. Quand ces hydrolats ne sont obtenus qu'à partir de fleurs, on parle alors d'eaux florales [3,4].

### **1.2.8. Extraits**

Ils sont obtenus par action d'un solvant (eau, éthanol, éther, propylène-glycol) sur des drogues végétales sèches qui sera ensuite évaporé.

Selon le degré d'évaporation, on parlera alors :

- d'extrait fluide (+ de 20% de solvant résiduel),
- d'extrait mou (10 à 20% de solvant résiduel),
- d'extrait ferme (8 à 10% de solvant résiduel),
- d'extrait sec (perte à la dessiccation de 5% maximum admise) [3,4].

### **1.2.9. Suspension intégrale de plantes fraîches**

Moins de 24h après leur récolte, les plantes sont congelées dans de l'azote liquide puis finement broyées et mises en suspension dans de l'éthanol à 30°.

Ce procédé a comme avantage de préserver l'ensemble des composants de la plante fraîche mais il existe un risque de dégradation des principes actifs lié à la conservation à l'état liquide [3,4].

### **1.2.10. Digesté huileux**

Les principes actifs lipophiles sont dissous dans des huiles médicinales (amande douce, olive).

De nombreuses formes d'utilisations des plantes existent en phytothérapie mais sont peu connues des personnes puisqu'à l'officine, 95% des formes vendues sont des gélules composées de poudre ou d'extrait de plante ainsi que des mélanges pour tisanes [3,4].

## **1.3. Origine de l'utilisation des plantes**

### **1.3.1. Utilisations des plantes dans l'antiquité**

La plus ancienne trace de l'utilisation médicale des plantes est retrouvée dans le *Pen-Ts'ao* chinois datant de 3000 ans avant J-C. Il s'agit alors de décrire dans cet ouvrage les principales plantes utilisées à l'époque dont fait partie le ginseng.

Toujours dans l'antiquité, le papyrus d'Ebers datant de 1500 avant J-C décrit un peu plus de 150 plantes médicinales.

Dans la civilisation gréco-romaine plusieurs noms sont restés attachés à l'utilisation des plantes en thérapeutique.

Le 1<sup>er</sup> que nous pourrions citer est Hippocrate (460-377 avant J-C), père de la médecine moderne, qui a référencé les observations cliniques liées à l'usage d'environ 250 plantes.

Ensuite, Dioscoride (Ier siècle après J-C) qui par son recueil *Materia Medica* fait la description de l'utilisation médicale d'environ 1000 plantes. Cet ouvrage sera par la suite le fondement de l'enseignement de la " matière médicale " qui se consacre à l'étude des matières végétales. Cette discipline, aujourd'hui appelée pharmacognosie étudie en plus des matières d'origine végétale les autres sources de composés chimiques comme les lichens, les champignons, les microorganismes ou les organismes marins ... Dioscoride a également été le premier à émettre une " théorie des signatures ", reprise ensuite plus largement par le médecin de la Renaissance Paracelse, selon laquelle la forme ou la couleur d'une plante déterminait l'organe sur lequel cette plante pouvait agir (la chélidoine au latex jaune avait donc pour réputation de soigner les ictères etc). Cette théorie tombée en désuétude dans notre monde contemporain a tout de même été utilisée jusqu'au début du XIXème siècle en Europe occidentale.

Enfin, on peut citer Galien (père de la pharmacie) à l'origine de la Pharmacie galénique qui au IIème siècle après J-C met au point les formes d'utilisation des plantes et définit leurs emplois [6] [7].

### **1.3.2. L'utilisation des plantes en médecine traditionnelle**

La médecine traditionnelle repose sur l'utilisation empirique des plantes. L'OMS en donne une définition plus précise " c'est la somme de toutes les connaissances, compétences et pratiques reposant sur les théories, croyances et expériences propres à différentes cultures, qu'elles soient explicables ou non, et qui sont utilisées dans la préservation de la santé, ainsi que dans la prévention, le diagnostic, l'amélioration ou le traitement de maladies physiques ou mentales " [8].

Dans le monde, on retrouve de nombreuses médecines traditionnelles qui sont parfois répertoriées et transmises de façon écrite.

Parmi elles on retrouve :

- la médecine ayurvédique employée en Inde depuis environ 2 500 ans avant J-C. Cette médecine cherche à guérir une personne en l'aidant à retrouver un équilibre perdu qui est la véritable cause de la maladie selon l'Ayurveda. La médecine ayurvédique emploie environ 1250 plantes dosées et préparées pour un seul patient sous forme d'infusion, de lotion, de cataplasme... [9].

- la médecine traditionnelle chinoise qui depuis plusieurs millénaires utilise les plantes de la pharmacopée chinoise. A ce jour, plus de 8000 plantes ont été répertoriées et décrites [10].

- la médecine traditionnelle arabo-persane qui a pris son essor au VIII<sup>ème</sup> siècle dans la région de Bagdad et dont le médecin Avicenne est un représentant illustre avec son ouvrage principal *Le Canon* [11],

- la médecine traditionnelle grecque menée notamment par Hippocrate, Dioscoride...

De nombreuses autres médecines traditionnelles sont transmises par voie orale notamment dans les tribus africaines ou amérindiennes.

La médecine traditionnelle bien que moins présente dans la médecine occidentale est utilisée de façon assez répandue dans d'autres pays où elle a même une importance économique particulière. Elle est en effet à la base de 80% des soins en Afrique et 40% des soins en Chine, pays dans lesquels avec ceux de l'Amérique latine il existe des circonstances historiques et des convictions culturelles fortes [8].

La médecine traditionnelle ne doit pas être confondue avec la médecine complémentaire encore appelée médecine alternative puisque celle-ci fait référence à un " ensemble de pratiques de santé qui ne font pas partie de la tradition ni de la médecine conventionnelle du pays et qui ne sont pas pleinement intégrées à son système de santé prédominant " [8]. Cette médecine est alors utilisée de façon parallèle au système de soins nationaux mis en place. On observe une forte progression de cette thérapeutique notamment en Europe, Amérique du Nord et Australie.

#### **1.4. La phytothérapie en France**

En France, il faut attendre 1818 pour avoir un recueil de drogues végétales. Il s'agit du *Codex Medicamentarius Gallicus* considéré comme une véritable Pharmacopée française [6].

Par la suite, plusieurs versions de la Pharmacopée française sont publiées. La dernière et onzième version date de 2012 et répertorie notamment les monographies et la liste des plantes médicinales en vigueur dans notre pays.

L'utilisation de la Pharmacopée européenne est également en vigueur dans notre pays, les plantes ayant leur monographie dans la Pharmacopée européenne mais pas française bénéficient du même statut juridique.

D'autres pharmacopées servent de référence. On peut notamment citer la Pharmacopée américaine et la Pharmacopée japonaise qui avec la Pharmacopée européenne sont les trois référentiels intégrés dans le système d'harmonisation internationale des normes [12].

### 1.4.1. Définitions d'un point de vue juridique

Les pharmacopées françaises et européennes ainsi que le Code de la Santé Publique définissent un certain nombre de notions liées à l'utilisation des plantes en thérapeutique.

- Drogue végétale : Selon la Pharmacopée européenne, les drogues végétales " sont essentiellement des plantes, des parties de plantes ou algues, des champignons, des lichens ; entiers, fragmentés ou coupés ; utilisés en l'état, le plus souvent desséché ou à l'état frais " [13].
- Médicament à base de plante : " tout médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes " (Art L-5121-1 16° du CSP) [14].

Pour avoir l'appellation " médicament à base de plante " une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) doit être accordée pour garantir la qualité et la sécurité du produit.

Les dossiers concernant l'Autorisation de Mise sur le Marché varient selon les cas. Nous pouvons les exposer en 4 points.

#### 1. Procédure d'enregistrement

L'AMM peut être remplacée par une procédure d'enregistrement dans le cas où ces médicaments satisfont à 5 critères définis dans la directive 2004/24 du 31 mars 2004 de la Communauté européenne et retranscrite dans le droit français [15] (CSP Art L.5121-14-1 (ANNEXE 1)).

- 1) Ils doivent être conçus pour être utilisés sans l'intervention d'un médecin à des fins de diagnostic, de prescription ou de suivi d'un traitement.
- 2) Ils doivent être destinés à être administrés à un dosage et à une posologie spécifiés.
- 3) Ils sont administrés par voie orale, externe et/ou par inhalation.
- 4) Ils doivent disposer de données suffisantes sur l'usage traditionnel, qui démontrent en particulier l'innocuité du produit dans les conditions d'emploi spécifiées et les effets pharmacologiques ou l'efficacité du médicament sont plausibles du fait de l'ancienneté de l'usage et de l'expérience.
- 5) Une durée d'usage traditionnel doit être écoulée (30 ans au moins au moment de la demande dont au moins 15 ans dans l'Espace Economique Européen).

Si ces 5 conditions sont réunies, le médicament à base de plante est alors qualifié de médicament traditionnel à base de plante et peut alors être mis sur le marché par le biais d'une procédure d'enregistrement auprès de l'ANSM.

Cette procédure dispense alors le demandeur à fournir les données pré-cliniques et cliniques qui ont normalement cours dans les procédures d'AMM " classiques ".

A la place, le demandeur devra fournir :

- des éléments bibliographiques ou des rapports d'experts établissant que la durée d'usage traditionnel est bien écoulée,
- une étude bibliographique des données de sécurité accompagnée d'un rapport d'expert,
- le cas échéant les données nécessaires à l'évaluation de la sécurité des médicaments (dossier toxicologique).

L'enregistrement est délivré pour une durée de 5 ans. Un renouvellement peut être demandé au bout de cette période, ce qui aura pour effet de le rendre illimité sauf problème de pharmacovigilance survenant pendant la commercialisation. Une non commercialisation du médicament pendant 3 années consécutives entraîne également la nullité de l'enregistrement [16].

NB: L'indication de ces médicaments est formulée de la façon suivante :  
" Traditionnellement utilisé dans... "

## 2. Procédure d'AMM allégée

Elle est possible pour les médicaments à base de plantes dont l'usage médical est bien établi. Sont concernées par cette notion les substances végétales ou préparations à base de plantes utilisées depuis au moins dix ans dans la Communauté Européenne. Elles présentent en outre, un intérêt médical démontré par des publications scientifiques cohérentes et non contradictoires.

Ces médicaments à base de plantes doivent alors obtenir une AMM allégée. Cette procédure dispense d'effectuer des essais cliniques, qui sont remplacés par des données bibliographiques et un rapport d'experts. Cependant, le dossier doit tout de même comporter des données toxicologiques [17].

## 3. Procédure d'AMM complète

Si le médicament concerné n'est pas considéré comme médicament traditionnel à base de plantes ou médicament à base de plante dont l'usage médical est bien établi ; il

devra respecter une procédure d'AMM complète avec les résultats complets des études pré-cliniques et cliniques.

Les médicaments concernés sont essentiellement des médicaments à base de plantes d'origine extérieure à l'Union Européenne (UE) et pour lesquels les données sur l'utilisation dans l'UE sont insuffisantes (moins de 10 ans) pour garantir un niveau de sécurité acceptable [17].

#### 4. Cas particulier du dossier toxicologique

Dans le cadre de la procédure d'enregistrement et de la procédure d'AMM allégée, les médicaments concernés peuvent être dispensés d'étude toxicologique ou tout au moins bénéficier d'un allègement de cette étude s'ils répondent à différents critères.

On distingue alors deux catégories de médicaments.

Pour la 1<sup>ère</sup> catégorie une dispense d'évaluation toxicologique est autorisée pour les drogues destinées aux tisanes et extraits aqueux, aux extraits hydro-éthanoliques de titre faible (<30%), extraits hydro-éthanoliques et teintures inscrites à la Pharmacopée française et/ou européenne d'usage traditionnel ainsi que pour les plantes d'usage médical bien établi. A la place, les industriels devront fournir un dossier bibliographique détaillé.

Pour la 2<sup>ème</sup> catégorie, une étude toxicologique allégée est prévue pour les poudres et teintures d'usage non traditionnel ainsi que pour certains extraits hydro-alcooliques de titre élevé.

L'évaluation toxicologique repose essentiellement sur un essai de toxicité aiguë et sur un essai de toxicité à 4 semaines par voie orale chez le rat, avec examen du comportement et des paramètres hématologiques, histologiques et biochimiques.

Les médicaments à base de plante présentés sous une forme destinée à l'usage externe doivent faire l'objet d'une étude de tolérance locale et d'une recherche d'hypersensibilité retardée [3,17].

- Plante médicinale : " Une plante est dite médicinale lorsqu'au moins une partie de cette plante possède des propriétés médicamenteuses ". La plante n'est alors de façon générale pas utilisée entière et la notion " plante médicinale " peut désigner non seulement l'entité botanique mais aussi la partie utilisée [13].

Les plantes médicinales sont inscrites à la Pharmacopée européenne ou française.

Elles sont réparties en deux listes dans la Pharmacopée française XI<sup>ème</sup> édition.

La liste A qui répertorie les plantes médicinales utilisées traditionnellement. Elle répertorie 416 plantes dans sa dernière version datant de 2012 avec correction du 1<sup>er</sup> août 2013.

La liste B qui répertorie les plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au(x) bénéfice(s) thérapeutique(s) attendu(s). Elle répertorie 130 plantes dans la version de 2012 corrigée le 1<sup>er</sup> août 2013 [18].

#### **1.4.2. Monopole pharmaceutique sur les plantes médicinales**

L'article L4211-1 du Code de la Santé Publique stipule que la vente des plantes médicinales inscrites à la pharmacopée est réservée au pharmacien de même que le médicament à base de plante et le médicament traditionnel à base de plante [19].

Cependant des décrets ont limité ce monopole concernant les plantes médicinales. Le tout 1<sup>er</sup> décret de juillet 1960 a alors autorisé la vente libre de 5 plantes que sont la camomille, la verveine, la menthe, l'oranger et le tilleul.

Aujourd'hui, le décret n°2008-841 du 22 août 2008 libère du monopole pharmaceutique 148 plantes médicinales considérées comme atoxiques, alimentaires, condimentaires ou utilisées dans l'industrie agro-alimentaire ou cosmétique [20].

Ce décret prévoit néanmoins la partie de plante qui est concernée ainsi que la forme de la plante (en l'état, poudre ou sous forme d'extrait).

#### **1.4.3. Pharmaciens et Herboristes**

Le métier d'herboriste apparu au Moyen-âge a subi de grandes modifications au cours du temps.

Pour encadrer cette profession une loi de 1803 déterminait alors les droits des herboristes.

Elle conditionnait l'exercice de cette profession à l'obtention d'un certificat d'examen délivré par une école de pharmacie ou un jury de médecine. Les herboristes étaient alors autorisés à vendre des plantes ou des parties de plantes indigènes, fraîches ou sèches. Cependant, la vente des plantes exotiques et/ou vénéneuses leur restait interdite.

Au XIX<sup>ème</sup> siècle, des conflits entre herboristes et pharmaciens concernant la vente des plantes médicinales entraînèrent une nouvelle définition du monopole. Les herboristes ne pouvaient alors délivrer que des plantes indigènes en nature. La délivrance de mélanges de plantes ou de composition pour tisanes étant réservée aux pharmaciens.

En 1941, la loi du 11 septembre supprime le certificat d'herboriste mais autorise les personnes déjà détentrices de ce diplôme à exercer jusqu'à la fin de leurs jours.

Le métier d'herboriste au sens strict a donc disparu de nos jours même si un projet de loi a été déposé en 2011 pour la création, à nouveau, d'un diplôme d'herboriste.

Ce projet de loi est, pour l'instant, resté sans suite puisque le Conseil de l'Ordre des Pharmaciens rappelle que seul le pharmacien est habilité à dispenser les plantes médicinales qui relèvent de son monopole et que sa formation est optimale pour l'exercice de la phytothérapie. De plus, le circuit pharmaceutique est la garantie de la qualité et de la sécurité sanitaire des produits [21] [22] [23].

#### **1.4.4. Plantes dans les compléments alimentaires**

Le code de la santé publique donne une définition par le décret 2006-352 du 20 mars 2006.

- Compléments alimentaires : " denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité " [24].

Des plantes ou préparations de plantes peuvent être considérées comme compléments alimentaires dès lors que " les ingrédients composés de végétaux ou isolés à partir de ceux-ci, possèdent des propriétés nutritionnelles ou physiologiques ". Sont exclues " les plantes ou les préparations de plantes possédant des propriétés pharmacologiques et destinées à un usage exclusivement thérapeutique. "

Ces ingrédients peuvent être utilisés dans des compléments alimentaires s'ils conduisent à la fabrication de produits sûrs non préjudiciables à la santé des consommateurs.

La procédure de mise sur le marché est alors totalement différente de celle en vigueur pour les médicaments à base de plantes et traditionnels à base de plante.

La mise sur le marché est en effet uniquement conditionnée à une déclaration à la DGCCRF.

Ainsi de nombreuses plantes sorties du monopole pharmaceutique peuvent être vendues comme " complément alimentaire " en dehors du circuit officinal.

Toutes les plantes autorisées dans les compléments alimentaires sont recensées dans l'arrêté intitulé " *Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi* " et entrant en vigueur le 1<sup>er</sup> janvier 2015.

Ces compléments alimentaires peuvent indiquer des " allégations santé ". Une allégation est dite de santé lorsque celle-ci fait apparaître un lien entre un nutriment ou un aliment et un état de santé. Ces allégations ne peuvent, en revanche, en aucun cas faire mention de propriétés thérapeutiques qui indiquerait que tel nutriment prévient, guérit ou traite une pathologie quelconque [25].

Enfin, le décret énonce les obligations auxquelles l'étiquetage doit se conformer : nom des substances, portion journalière recommandée, doses maximales, nécessité de suivre un régime alimentaire varié et avertissement concernant la prise de ces produits chez les enfants.

#### **1.4.5. Place de la phytothérapie à l'officine : quelques chiffres**

Un sondage réalisé par TNS Sofres en mai 2011 pour Les Entreprises du Médicament (LEEM) sur les médecines alternatives ou complémentaires révèle plusieurs choses [26].

- 63% des français disent avoir confiance à la phytothérapie et 45% des français y ont recours.
- 43% des français qui ont régulièrement recours à la phytothérapie le font en prévention ; 35% l'utilisent en complément de la médecine classique et 28% l'utilisent en priorité.

Ces chiffres plutôt positifs sont à nuancer puisque seulement 11% des français attribuent à la phytothérapie la fonction de " guérir " et 18% des français pensent qu'elle ne sert à rien.

Le pharmacien d'officine a donc tout son rôle à jouer dans la dispensation de plantes médicinales ou de médicaments à base de plantes par les différents conseils qu'il peut apporter.

En effet, le pharmacien par sa formation diversifiée notamment en biologie végétale, en botanique, en pharmacognosie, en pharmacologie et en toxicologie a toutes les connaissances nécessaires pour connaître et utiliser la phytothérapie.

De plus, l'analyse qu'il fait des éventuelles interactions qu'il pourrait y avoir avec les traitements ou l'état du patient sécurise l'utilisation de cette thérapeutique. En effet, bien que les plantes soient des remèdes naturels, elles n'en sont pas moins dangereuses pour certaines (exemple du millepertuis qui est inducteur enzymatique de nombreux autres médicaments ou encore du pamplemousse dont les effets d'inhibition enzymatique peuvent être insoupçonnés des patients).

Le pharmacien doit aussi savoir alerter le patient que dans certains cas la phytothérapie présente des limites notamment pour les maladies chroniques et qu'elle ne doit pas se substituer à la thérapeutique classique.

Enfin le pharmacien a une vraie place à prendre face à la concurrence " illégale " qui se développe notamment sur internet, pour donner des informations claires et précises sur les médicaments en général et la phytothérapie en particulier puisque seulement 6% des français font confiance à internet pour obtenir de telles informations.

En effet, la phytothérapie et l'utilisation des plantes en général s'inscrit dans un domaine très concurrentiel où chacun veut tirer profit de l'aspect naturel et prétendu sans danger de ces produits. En ce sens, la libération du monopole de plusieurs plantes médicinales (148 plantes sur 596 soit environ 27 % des plantes inscrites à la Pharmacopée française) peut laisser insinuer que celles-ci peuvent être consommées sans précaution particulière.

Or quand nous regardons cette liste, nous pouvons par exemple citer le cas de la Reine-des-Prés, *Filipendula ulmaria*, une plante aux propriétés antalgiques et antipyrétiques, qui est contre-indiquée pendant la grossesse du fait de la présence de dérivés salicylés dont on sait qu'ils sont foëto-toxiques à partir de la 24<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée ; ou encore celui du Radis noir, *Raphanus niger* aux propriétés cholagogues qui ne doit pas être utilisé en cas de calculs biliaires.

Nous pouvons alors, légitimement nous inquiéter pour la Santé Publique face à la recrudescence des magasins " bio ", des herboristeries clandestines ou de la pléthore des sites internet basés le plus souvent à l'étranger.

En effet :

- quelles garanties peuvent-ils apporter sur la sécurité de ces produits ? sur la provenance de ces plantes ? sur leur identification réelle ?
- le circuit de la vente est-il sécurisé ?
- quelles sont les qualifications des personnes amenées à vendre et conseiller ces produits ?

Le pharmacien répond à toutes ses questions mais force est de constater que le marché de la phytothérapie en France représentant 240 millions d'euros en 2009 [27] et celui des médicaments à base de plantes représentant 33 milliards de dollars dans le monde attirent les convoitises [18].

Après cette présentation de la phytothérapie qui se veut pratique et synthétique. Nous allons maintenant nous intéresser à l'objet principal de ce travail : le ginseng de Sibérie.

## 2. Le ginseng de Sibérie : généralités

Dans cette deuxième partie, nous allons décrire le ginseng de Sibérie d'un point de vue botanique ainsi que sa drogue. Nous retracerons également l'histoire du ginseng de Sibérie depuis sa découverte jusqu'à son utilisation à plus grande échelle. Enfin, nous évoquerons la région géographique où l'on retrouve le ginseng de Sibérie à l'état sauvage.

### 2.1. Caractères botaniques

#### 2.1.1. Fiche d'identité

Selon la classification APG III (Angiosperms Phylogeny Group) émise en 2009 et se basant sur l'étude de l'ADN de deux gènes chloroplastiques et d'un gène nucléaire de ribosome, le ginseng de Sibérie appartient à la famille des Araliacées. Cette famille est elle-même comprise dans l'ordre des Apiales dont le représentant principal est la famille des Apiacées ou Ombellifères. Son nom scientifique est : *Eleutherococcus senticosus* Rupr. & Maxim.

Tableau 1 : Classification botanique selon APG III

<b>Clade</b>	Astéridées
<b>Clade</b>	Campanulidées
<b>Ordre</b>	Apiales
<b>Famille</b>	Araliacées
<b>Genre</b>	<i>Eleutherococcus</i>
<b>Espèce</b>	<i>Eleutherococcus senticosus</i>
<b>Nom français</b>	Eleuthérocoque, Ginseng de Sibérie

Outre le ginseng de Sibérie d'autres noms courants sont utilisés pour le désigner.

Si, en français, l'appellation ginseng de Sibérie, fait référence à sa situation géographique (dont on verra plus loin qu'elle n'est justement pas limitée à la Sibérie), une autre dénomination est également utilisée : l'éleuthérocoque. On retrouve d'ailleurs la notion d'éleuthérocoque dans le nom scientifique de la plante *Eleutherococcus senticosus* Rupr. & Maxim., associé à un synonyme : *Acanthopanax senticosus* Rupr. & Maxim. Le terme *Acanthopanax* était utilisé jusqu'à ce que le genre *Eleutherococcus* soit décrit.

Le terme " éleuthérocoque " vient du grec " eleutheros " qui veut dire libre et du grec " kokkos " qui veut dire graine [28]. En français, on retrouve également l'appellation " Buisson du Diable " qui fait référence aux nombreuses épines présentes sur la plante [29]. En anglais, elle est décrite sous le nom de " Siberian ginseng ", " Touch-me-not " ou encore " Devil's bush ", tandis qu'en Allemagne, elle est connue sous le nom d' " Eleutherokokk ", " Taigawurzel " (Racine de la Taiga) mais aussi de " Teufelskrallenwurzel " (Racine de la griffe du diable) qui ne doit pas être confondu avec l'appellation " Teufelskralle " qui désigne l'Harpagophyton également appelé de façon courante la " griffe du diable " [30].

De nombreuses appellations d'origines russes font référence à l'aspect épineux de la plante : " *eleutherokokk koljuchii* " (éleuthérocoque épineux), " *nedotroga* " (intouchable), " *dyavol'skii kust* " (buisson du diable), " *svobodnojagodnik koljuchii* " (porteur épineux de baies libres) [28].

## 2.1.2. Description botanique

### 2.1.2.1. Ordre des Apiales

L'ordre des Apiales regroupe, selon la classification APG III de 2009 sept familles.

Dans l'ordre alphabétique on retrouve :

- la famille des Apiacées (la plus vaste de l'ordre des Apiales), qui rassemble 446 genres et d'environ 3500 espèces. On peut citer de façon non exhaustive : le Persil (*Petroselinum crispum* A.W. Hill), l'Anis vert (*Pimpinella anisum* L.) ou encore la Carotte (*Daucus carota* L.). La famille des Apiacées inclut désormais les espèces de l'ancienne famille des Mackinlayacées répertoriée dans APG II (2003) et représentant cinq espèces du genre *Mackinlaya* de l'Est de la Malaisie et du Pacifique occidental ;

- la famille des Araliacées, qui comprend l'éleuthérocoque mais aussi d'autres espèces connues comme le Lierre (*Hedera helix* L.) ou encore le ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer) ;

- la famille des Griselinacées, qui comprend sept espèces du genre *Griselinia* retrouvées en Nouvelle-Zélande et au Chili ;

- la famille des Myodocarpacees (précédemment intégrée aux Araliacées), représentant douze espèces du genre *Myodocarpus* originaire de Nouvelle-Calédonie ;

- la famille des Pénantiacées, comprenant trois espèces du genre *Penantia* originaires d'Australie et de Nouvelle-Zélande ;

- la famille des Pittosporacées, assez vaste avec 9 genres et environ 200 espèces dont le genre *Pittosporum* retrouvé en Afrique tropicale et du Sud comprend à lui seul 150 espèces ;

- la famille des Torricelliacées, qui inclut dorénavant les espèces appartenant aux anciennes familles des Aralidiacées et Melanophyllacées répertoriées dans APG II. On retrouve les espèces de cette famille principalement en Asie (Malaisie, Himalaya, Chine) mais aussi à Madagascar pour les espèces du genre *Menophylla*.

Les Apiales sont des plantes ligneuses ou des herbes, les feuilles sont composées ou profondément découpées. Mais une caractéristique commune à toutes ces familles, et sans nul doute la plus reconnaissable, est l'inflorescence qui se présente sous la forme d'une ombelle simple ou composée. [31]

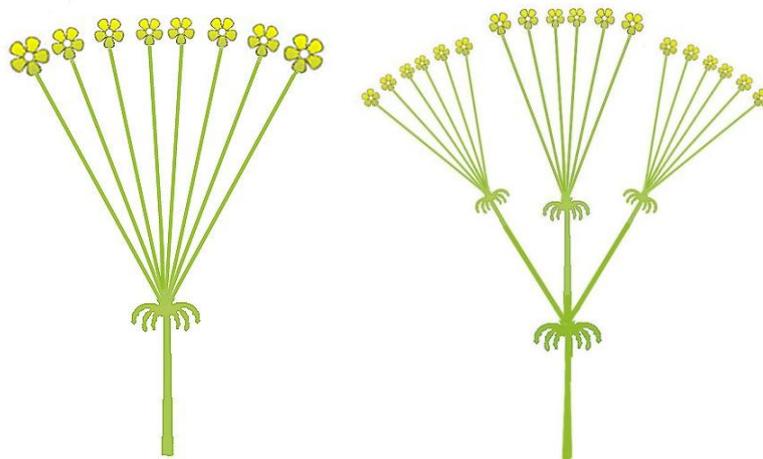


Figure 1 : Représentation schématique d'une ombelle simple et d'une ombelle composée caractéristiques de l'ordre des Apiales

### 2.1.2.2. Famille des Araliacées

La famille des Araliacées regroupe 47 genres et 1300 espèces, que l'on retrouve pour la plupart d'entre elles dans les régions tropicales et chaudes même si quelques représentants peuvent se rencontrer dans les régions tempérées. Les principaux genres rencontrés sont *Schefflera* (600 espèces), *Polyscias* (200 espèces), *Oreopanax* (90 espèces) ou encore *Aralia* (30 espèces). En France, une seule espèce est représentée : il s'agit du Lierre grimpant, *Hedera helix* [31].

#### 2.1.2.2.1. Appareil végétatif

Les espèces de la famille des Araliacées sont le plus souvent des arbres à tronc épais ou arbustes, des lianes, des épiphytes et de manière plus rare des herbes. On retrouve parfois des épines (ce qui est le cas pour le ginseng de Sibérie). Les feuilles, souvent de très grande taille, sont alternes et plus rarement opposées ou verticillées. Elles sont plus ou moins stipulées, le limbe est souvent palmé ou composé penné mais peut aussi être lobé ou simple, de manière plus rare toutefois. On retrouve des canaux sécréteurs au niveau de tous les organes [31].

#### 2.1.2.2.2. Appareil reproducteur

Concernant l'appareil reproducteur, on retrouve une inflorescence terminale ou parfois axillaire qui est le plus souvent une ombelle ou un épi rassemblé en panicules. Les fleurs composant ces inflorescences sont régulières, hermaphrodites, pentamères épigynes.

Le périanthe se compose d'un calice réduit à de petites dents ou même nul, et d'une corolle à 5 pétales (dont le nombre peut varier de 3 à 12), parfois soudés à la base ou formant un calypstre.

L'androcée est iso- ou diplostémone, mais peut également être formée d'un nombre plus important d'étamines.

Le gynécée comprend 2 à 5 (ou parfois plus) carpelles, soudés en un ovaire le plus souvent infère, avec autant de loges, chacune étant uni- ou parfois biovulées. Les ovules sont unitégumentés. La formule florale est  $5S + (3)-5-(12) P + (3)-5-(12) E + 2-5 (n) C$ .

La pollinisation est entomophile, elle aboutira à un fruit qui est une drupe ou une baie et plus rarement un fruit schizocarpe rappelant le fruit des Apiacées. Les graines possèdent un petit embryon entouré par un albumen huileux [31].

### 2.1.2.2.3. Classification interne de la famille :

1-Scheffleraceae : préfloraison valvaire

Schefflera, Hedera, Fatsia, Tetrapanax

2-Aralieae : préfloraison  $\pm$  imbriquée

Aralia, Panax [31]

### 2.1.2.3. L'éléuthérocoque, *Eleutherococcus senticosus* Rupr. & Maxim.

L'éléuthérocoque appartient au genre *Eleutherococcus* qui représente environ 30 espèces.

#### 2.1.2.3.1. Appareil végétatif

L'espèce *Eleutherococcus senticosus* est un arbuste épineux élancé mesurant généralement 2 à 3 mètres de haut et pouvant aller plus rarement jusqu'à 6 mètres.

Les rameaux jeunes sont recouverts de soies fines et lignifiées formant des épines (*senticosus* en latin) orientées vers le bas. Les rameaux âgés, quant à eux, sont glabres.

L'écorce présente sur les tiges et branches de l'arbuste (d'un diamètre de 4 à 6 cm) est de couleur grisâtre à marron-grisâtre [29] [32].



Figure 2 : Aspect général de l'arbuste  
([www.davesgarden.com](http://www.davesgarden.com))

Les feuilles sont alternes, composées, palmées, formées de cinq (parfois 3) folioles elliptiques ou oblongues et présentent un pétiole finement épineux de 3 à 12 cm.

Une foliole mesure en moyenne 5 à 13 cm de long et 3 à 7 cm de large. La base des folioles est cunéiforme, les bords sont nettement dentelés et leurs extrémités sont souvent pointues.

Le pétiole de la foliole centrale mesure de 0.6 à 1.22 cm et est habituellement pubescent et de couleur brunâtre.

Les nervures secondaires au nombre de 6 à 7 paires sont visibles sur les deux faces [33] [34] [35].



Figure 3 : Eleuthérocoque : aspects général et particulier d'une feuille  
([www.plantsystematics.org](http://www.plantsystematics.org))

La figure ci-après montre bien l'aspect épineux de l'arbuste. On comprend alors pourquoi de nombreuses appellations font référence à ces épines.



Figure 4 : Aspect épineux de l'arbuste  
([www.davesgarden.com](http://www.davesgarden.com))

#### 2.1.2.3.2. Appareil reproducteur

La floraison de l'éleuthérocoque a lieu au mois de juillet.

Les fleurs terminales réunies en ombelle simple présentent une couleur différente selon leur sexe. Les fleurs femelles sont jaunâtres à la partie terminale alors que les fleurs mâles sont d'une couleur bleu-violet. Des fleurs hermaphrodites jaunâtres sont également présentes. Le calice, glabre, est représenté par cinq petites dents [29] [35] [36].

Ces ombelles sont souvent associées par 2 ou 3 et sont portées par un pédoncule glabre inséré à la base des feuilles et mesurant 5 à 7 cm [30].

Les pédicelles parfois légèrement pubescents à la base mesurent 1 à 2 cm de long [33] [37].



Figure 5 : Eleuthérocoque (fleurs)  
([www.flickriver.com](http://www.flickriver.com) et [larkenbunce.com](http://larkenbunce.com))

Le fruit issu d'un ovaire à 5 carpelles est une drupe indéhiscence dont le diamètre peut atteindre 1 cm et qui contient généralement 5 graines. Ces drupes non soudées entre elles sont associées en grappes [29] [30] [36].

Le fruit atteint sa maturité au mois de septembre.



Figure 6 : Eleuthérocoque (fruit)  
([www.plantsystematics.org](http://www.plantsystematics.org))

La figure suivante est une planche botanique de l'éléuthérocoque et de ses différentes parties.

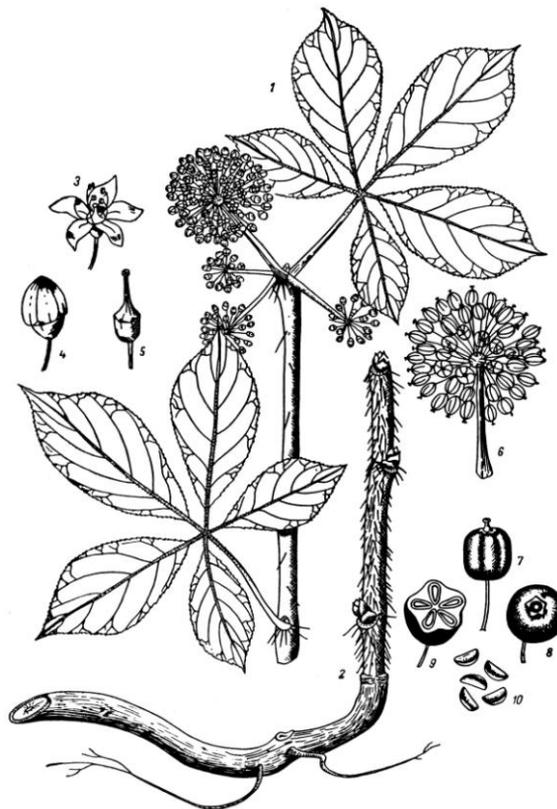


Figure 7 : Représentation d'*Eleutherococcus senticosus* [28]

(1) branche fleurie ; (2) rhizome associé à des racines et surmonté d'une jeune tige avec bourgeons ; (3) fleur éclose ; (4) bouton floral ; (5) pistil ; (6) inflorescence ; (7) vue latérale du fruit ; (8) fruit vu du dessus ; (9) coupe transversale du fruit ; (10) graines.

## 2.2. La drogue : les organes souterrains

L'éleuthérocoque possède une monographie à la Pharmacopée européenne VIII<sup>ème</sup> édition (01/2008:1419 corrigé 7.0) pour ses organes souterrains entiers, séchés ou coupés. Elle n'est pas décrite dans la Pharmacopée française XI<sup>ème</sup> édition. (Figure 8)

Elle est cependant inscrite sur la liste A des plantes médicinales mais n'entre pas dans la liste des plantes dont la vente relève du monopole pharmaceutique. A ce titre, elle peut être utilisée pour des usages alimentaires (en tant que complément alimentaire) [38].

### 2.2.1. Identification macroscopique

Les organes souterrains sont représentés par un rhizome noueux, de couleur externe brun-gris à brun-noir, avec une surface rugueuse et sillonnée de rides longitudinales.

Le rhizome d'un diamètre pouvant aller de 1,5 à 4 cm est recouvert d'une écorce de 2mm d'épaisseur très adhérente au xylème.

Le bois de cœur du rhizome est de couleur brun-clair et l'aubier de couleur jaune pâle.

A partir de ce rhizome, de nombreuses racines de la même couleur que ce dernier se développent. Elles mesurent généralement 3,5 à 15 cm de long et 0,3 à 1.5cm de diamètre.

Ces racines sont cylindriques, noueuses et à surface lisse.

L'écorce de ces organes souterrains d'une épaisseur de 0.5 mm environ est très étroitement liée au xylème jaune pâle.

La racine d'éleuthérocoque n'a pas d'odeur, sa saveur est amère et piquante [13].



Figure 8 : Racines et rhizome de l'éleuthérocoque [29]

### 2.2.2. Etude de la poudre

- Aspect macroscopique de la poudre

La poudre est de couleur brun-jaune.



Figure 9 : Aspect macroscopique de la poudre

- Identification microscopique

Observée au microscope, dans de l'hydrate de chloral, la poudre de racines présente :

- de nombreux groupes de fibres lignifiées à paroi épaisse,
- des groupes de canaux sécréteurs à contenu brun pouvant atteindre 20  $\mu\text{m}$  de diamètre,
- des fragments de vaisseaux réticulés ou ponctués à large lumen,
- des cellules parenchymateuses contenant des macles d'oxalate de calcium de 10 à 50  $\mu\text{m}$  de diamètre.

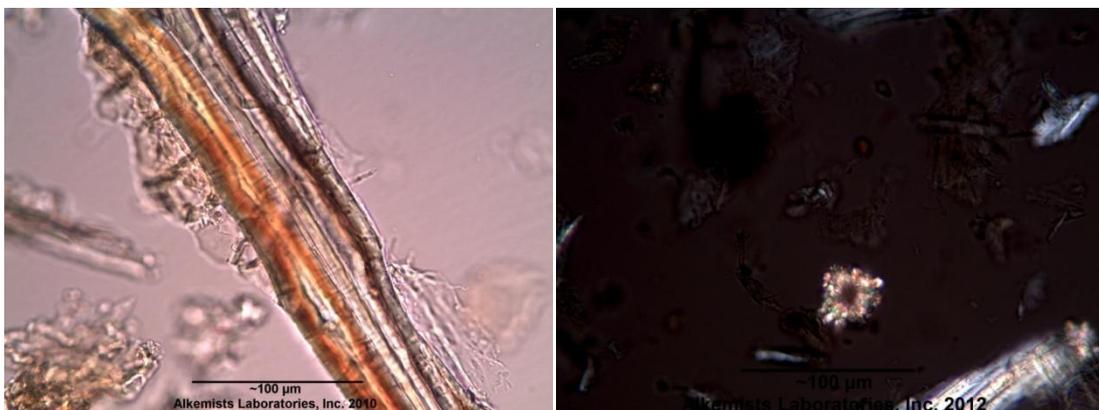


Figure 10 : Fibres lignifiées (à gauche) et macle d'oxalate de calcium (à droite) observés au microscope X 400

(Elan M. Sudberg, Alkemist Laboratories)

Enfin, quand la poudre est observée dans un mélange eau-glycérol, des petits grains d'amidons de forme arrondie à angulaire sont visibles. Ces grains d'amidon sont simples ou composés de deux à trois éléments [39] [13].

### **2.2.3. Identification et dosage de certains composants par méthode chromatographique**

Dans cette partie, il sera question d'identifier la drogue en se basant sur des molécules caractéristiques de celle-ci à savoir l'éleuthéroside B et l'éleuthéroside E qui présentent l'activité pharmacologique la plus intéressante. La composition chimique détaillée sera traitée dans la 4<sup>ème</sup> partie.

#### **2.2.3.1. Identification par CCM (Chromatographie sur couche mince) selon la Pharmacopée (01/2008 :1419 corrigé 7.0)**

**Solution à examiner** : A 1,0g de poudre d'éleuthérocoque, ajoutez 10mL d'alcool à 50 pour cent V/V R et chauffez à reflux pendant 1 heure. Refroidissez et filtrez. Evaporez le filtrat à siccité au bain-marie. Reprenez le résidu dans 2,5 mL d'un mélange de 5 volumes d'eau R et de 20 volumes d'alcool à 50 pour cent V/V R.

**Solution témoin** : Dissolvez 2,0 mg d'esculine R et 2,0 mg de catalpol R dans 20mL d'un mélange de 2 volumes d'eau R et de 8 volumes d'alcool à 50 pour cent V/V R.

**Plaque** : Plaque au gel de silice pour CCM R.

**Phase mobile** : eau R, méthanol R, chlorure de méthylène R (4:30:70 V/V/V).

**Dépôt** : 20µL, en bandes.

**Développement** : sur un parcours de 10 cm.

**Séchage** : à l'air.

**Détection A** : Examinez en lumière ultraviolette à 365nm.

**Résultats A** : Le chromatogramme obtenu avec la solution témoin présente une bande de fluorescence bleue (esculine) dans sa moitié supérieure.

**Détection B** : Pulvérisez la solution d'aldéhyde anisique R. Examinez à la lumière du jour, en chauffant à 100-105°C pendant 5 à 10 minutes.

**Résultats B :** Voir ci-après la séquence des bandes présentes dans les chromatogrammes obtenus avec la solution témoin et la solution à examiner. Par ailleurs, d'autres bandes de faible intensité sont présentes dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

Haut de la plaque	
Esculine : une bande de fluorescence bleue (marquée à 365 nm)	Une bande brune (éleuthéroside B)
Catalpol : une bande brun-violet	Une bande brun-rouge (éleuthéroside E)
	2 bandes brunes
<b>Solution témoin</b>	<b>Solution à examiner</b>

### 2.2.3.2. Essais

Des essais prévus par la Pharmacopée européenne doivent répondre aux critères suivants :

- Eléments étrangers : au maximum 3 %
- Perte à la dessiccation : au maximum 10.0 % déterminé à l'étuve à 105°C pendant 2 heures sur 1,000 g d'éleuthérocoque pulvérisé.
- Cendres totales : au maximum 8,0 %.

### 2.2.3.3. Dosage des composants par chromatographie liquide (Pharmacopée)

**Solution à examiner :** A 0,500g de poudre d'éleuthérocoque ajoutez 30 mL d'un mélange à volume égal d'alcool R et d'eau R dans un ballon à fond rond de 100 mL. Chauffez au bain-marie à 60°C pendant 30 minutes. Laissez refroidir et filtrez sur un filtre de verre fritté. Collectez le liquide dans un ballon à fond rond de 250 mL. Répétez cette opération 2 fois, en utilisant le résidu obtenu dans l'étape de filtration au lieu de la drogue pulvérisée. Ajoutez les fractions de surnageant dans le ballon à fond rond de 250 mL. Evaporez sous pression réduite jusqu'à obtenir environ 10 mL de surnageant dans le ballon. Transvasez le surnageant dans une fiole jaugée de 20,0 mL et complétez à 20,0 mL avec un mélange à volume égal d'alcool R et d'eau R. Filtrez sur un filtre de nylon (diamètre de pores 0,45 µm).

**Solution témoin (a) :** Dissolvez 10 mg d'acide férulique R dans un mélange à volumes égaux de méthanol R et d'eau R et complétez à 20,0 mL avec le même mélange de solvant.

**Solution témoin (b) :** Dissolvez 10 mg d'acide caféique R dans un mélange à volumes égaux de méthanol R et d'eau R et complétez à 20,0 mL avec le même mélange de solvant.

**Solution témoin (c) :** Transvasez 1 mL de solution témoin (a) dans une fiole jaugée de 25 mL et complétez à 25,0 mL avec un mélange à volumes égaux de méthanol R et d'eau R. Filtrez sur un filtre de nylon (diamètre de pores 0,45 µm).

**Solution témoin (d) :** Transvasez 1 mL de solution témoin (a) et 1 mL de solution témoin (b) dans un mélange à volumes égaux de méthanol R et d'eau R et complétez à 25,0 mL avec le même mélange de solvants. Filtrez sur un filtre de nylon (diamètre de pores de 0,45µm).

**Précolonne :**

- *Dimensions* : l = 0,25 m, diamètre = 4,6 nm,
- *Phase stationnaire* : gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R (5 µm).

**Colonne :**

- *Dimensions* : l = 0,25 m, diamètre = 4,6 nm,
- *Phase stationnaire* : gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R (5 µm).

**Phase mobile :**

- *Phase mobile A* : acide phosphorique R, eau R (0,5:99,5 V/V),
- *Phase mobile B* : acétonitrile pour chromatographie R,

Tableau 2 : Protocole de la chromatographie

<b>Intervalle</b> (min)	<b>Phase mobile A</b> (pour cent V/V)	<b>Phase mobile B</b> (pour cent V/V)
0-5	90	10
5-27	90→80	10→20
27-30	80→50	20→50
30-35	50	50

**Débit** : 1,0 mL par minute.

**Détection** : spectrophotomètre à 220 nm.

**Injection** : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (c) et (d).

**Temps de rétention** : éléuthéroside B = 10 minutes ; éléuthéroside E = 22 minutes.

Localisez les pics dus à l'éléuthéroside B et à l'éléuthéroside E à l'aide des spectres UV suivants (Figure 11).

**Conformité du système** : solution témoin (d) :

- *Résolution* : au minimum 15 entre les pics dus à l'acide caféique et à l'acide férulique.

Calculez la teneur totale en éléuthéroside B et en éléuthéroside E à l'aide de l'expression :

$$\frac{(A_B \times C \times 0,73 \times 2)}{(A_R \times m)} + \frac{(A_E \times C \times 1,90 \times 2)}{(A_R \times m)}$$

$A_B$  = surface du pic dû à l'éléuthéroside B dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

$A_E$  = surface du pic dû à l'éléuthéroside E dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

$A_R$  = surface du pic dû à l'acide férulique dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c),

$C$  = concentration de l'acide férulique dans la solution témoin en microgrammes par millilitre,

$m$  = masse de la prise d'essai en milligrammes.

La Pharmacopée européenne prévoit au minimum 0,08 pour cent pour la somme de l'éléuthéroside B et de l'éléuthéroside E.

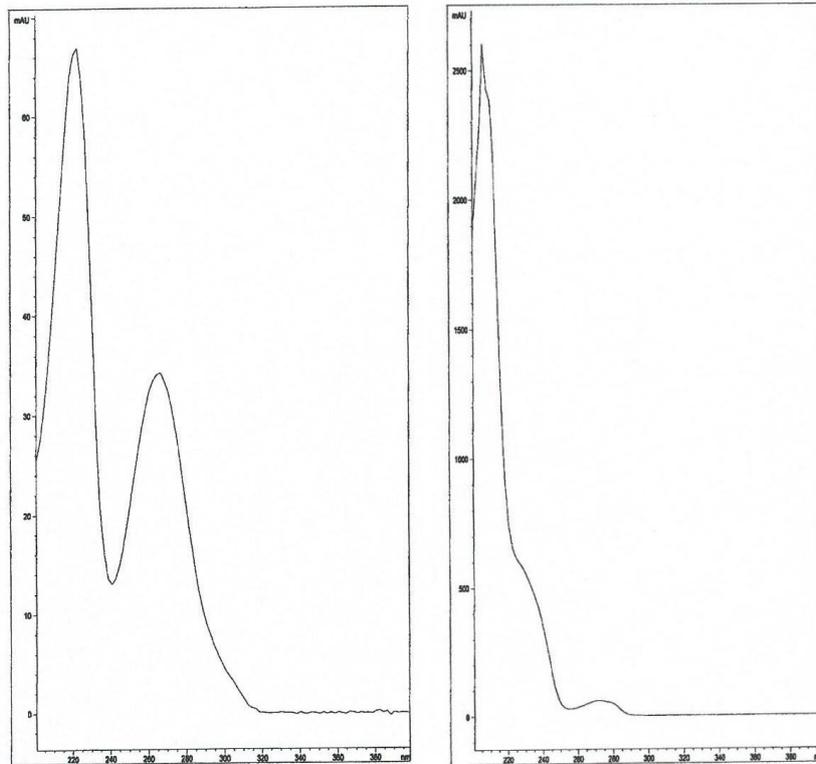


Figure 11 : Spectres UV de l'éléuthéroside B (à gauche) et de l'éléuthéroside E (à droite) pour le dosage de l'éléuthérocoque.

### 2.3. Historique et découverte de l'éléuthérocoque

La découverte de l'éléuthérocoque (" ginseng de Sibérie ") s'inscrit dans la continuité de l'utilisation du " véritable " ginseng (*Panax ginseng*) en Chine, Corée et au Japon où il bénéficie d'une très grande renommée.

En effet, les feuilles mais surtout les racines de *Panax ginseng*, inscrites à la Pharmacopée chinoise depuis plus de 2000 ans, sont considérées comme de précieux remèdes populaires dans ces contrées (*Panax* voulant dire " panacée "). Le ginseng est alors utilisé de façon très large comme anti-asthénique, immunostimulant ou encore pour accroître la résistance au stress psychique.

Le terme " ginseng " voit en conséquence son utilisation multipliée puisqu'il apporte alors une connotation positive pour la population à toute plante désignée comme tel. Le *Withania somnifera* est alors appelé " ginseng indien ", *Pfaffia paniculata* est appelé " ginseng brésilien " et est présenté comme ayant des propriétés aphrodisiaques mais aussi anti-diabétiques. En Amérique du Nord, on retrouve un ginseng américain qui correspond au *Panax quinquefollius*.

Le *Panax ginseng* utilisé depuis des siècles et bénéficiant d'une réputation sans faille en thérapeutique s'est alors trouvé plus rare dans le courant du XX<sup>ème</sup> siècle du fait d'une surexploitation de cette plante à l'état natif et de la destruction de l'habitat naturel. Cette raréfaction a eu pour effet d'augmenter les prix et différents pays ont alors cherché à cultiver du ginseng. C'est notamment le cas de la Corée qui pendant plusieurs années a même exporté sa production. On retrouve aussi des cultures au Canada notamment dans la province de l'Ontario près d'Ottawa, et aux Etats-Unis dans le Wisconsin plus particulièrement. En Sibérie de l'Est, le ginseng étant très rare, et la culture très longue (jusqu'à six ans pour obtenir un ginseng de qualité), il a été décidé d'identifier une plante qui pourrait servir d'alternative en ayant des propriétés pharmacologiques similaires.

Plusieurs scientifiques russes ont alors participé à cette mission dont Brehkman (alors directeur des départements de physiologie et de pharmacologie de l'institut biologique d'Extrême-Orient de l'Académie des sciences d'URSS de Vladivostok) qui en 1968, après avoir passé en revue la famille des Araliacées à laquelle appartient le ginseng, porte son attention sur l'éleuthérocoque.

L'éleuthérocoque présente en effet, pour Brekhman, une activité pharmacologique similaire voire supérieure à celle du ginseng. De plus, cette plante est reconnue comme étant la seule espèce du genre *Eleutherococcus* sur les 30 recensées par " The New Royal Horticultural Society Dictionary of Gardening " présente sur le territoire de l'URSS. [28]

Pourtant, cette plante est connue de plus longue date ; elle aurait été collectée pour la première fois entre 1830 et 1841 par Kirilov. [28]

Plus tard, Bretschneider s'intéressant aux plantes collectées par Kirilov (dont l'éleuthérocoque et le ginseng) les répertorie ; mais elles ne seront décrites botaniquement que plus tard par Ruprecht et Maximowicz, botanistes appartenant au Jardin Botanique Impérial de Saint-Pétersbourg, et qui ont donné leurs noms au nom scientifique de la plante. Maximowicz avait en effet envoyé des graines au Jardin Botanique Impérial récoltées pendant l'un de ses propres voyages en Extrême Orient et les avait cultivées ensuite.



Figure 12 : Carl Ivanovich Maximowicz

Cependant, même si Maximowicz est considéré comme l'auteur de cette plante nouvellement décrite, il ne fait pas mention des éventuelles propriétés médicinales. Il faudra alors attendre Brekhman en 1968 pour faire des études pharmacologiques plus poussées sur la découverte de Maximowicz [28].

Par la suite, Brekhman continue ses études sur la plante. Il étudie notamment sa répartition géographique ou encore les conditions de culture idéales.

## 2.4. Répartition géographique, milieu naturel et conditions de culture

### 2.4.1. Répartition géographique

Le genre *Eleutherococcus* se rencontre principalement dans les contrées d'extrême-orient. On retrouve cependant certaines espèces dans des régions des Etats-Unis et du Canada (*Eleutherococcus pentaphyllus* notamment) qui ont été introduites mais qui n'ont pas d'utilité thérapeutique [40].

A l'état naturel, on retrouve *Eleutherococcus senticosus* dans la partie la plus orientale de la Russie, qui correspond aux régions de l'Amur (Amour), du Khabarovsk, et de Primorsky (Province maritime). L'île de Sakhaline est également un réservoir naturel de cette plante.

Ces régions (encadrées en rouge sur la figure suivante) correspondent alors à une partie de la Sibérie telle qu'elle est définie au sens large qui s'étend de la région de l'Oural à l'extrême-est de la Russie et qui a donné son nom à cette plante (ginseng de Sibérie) [28] [33].

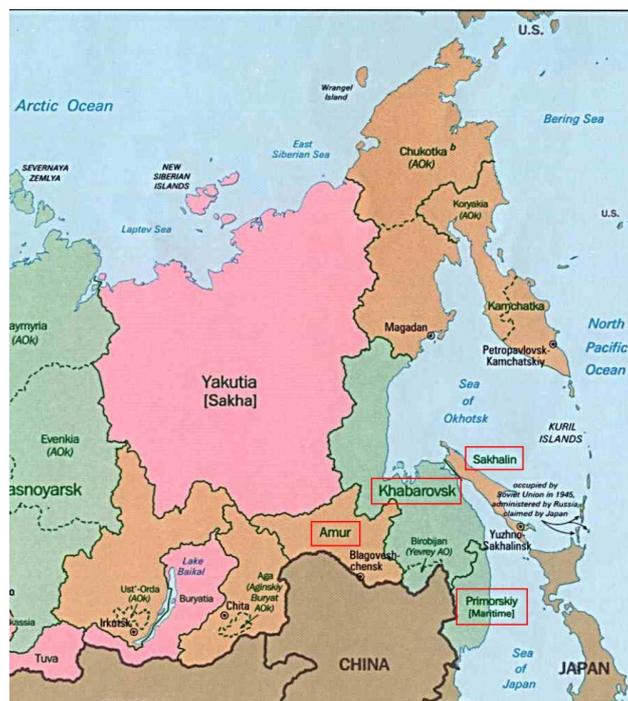


Figure 13 : Carte de la Russie

Ailleurs qu'en Russie, l'éléuthérocoque est présente dans plusieurs provinces du Centre et du Nord-est de la Chine comme Hebei, Heilongjiang, Henan, Jilin, Liaoning, Shaanxi, Shanxi et Sichuan (encadrées en rouge sur la figure suivante) [33].



Figure 14 : Carte de la Chine

Enfin, on retrouve des foyers d'éléuthérocoque dans certaines régions montagneuses du Japon (Ile d'Hokkaido) et de Corée [33].

#### 2.4.2. Milieu naturel et conditions de culture

Le buisson d'éléuthérocoque pousse dans les forêts de feuillus et de cèdres en plaine ou en moyenne montagne en dessous de 2000 mètres d'altitude.

L'éléuthérocoque est particulièrement adaptée aux sols pauvres mais a néanmoins besoin d'un terrain ensoleillé pour s'épanouir [30].

La région orientale de la Russie offre alors des conditions de température idéale. En effet, cette plante ne peut pas pousser en dessous d'une certaine latitude (40° nord), les températures devenant alors trop élevées pour permettre la germination des graines [41].

Pour permettre son exploitation, les racines sont récoltées sur des plants sauvages à la fin du printemps ou en automne, périodes pendant lesquelles les organes souterrains sont les plus riches en principes actifs [30].

Se pose alors la question de l'écologie de cette plante. En effet, les parties utilisées sont les parties souterraines ce qui implique une destruction de la plante lors de la récolte. De plus, dans le milieu naturel, la croissance de l'éleuthérocoque est très lente. Il faut en effet 18 mois pour que les embryons contenus dans les graines parviennent à maturité et 18 autres mois pour rompre l'état de dormance qui permettra une germination. Cela représente donc au total 3 ans avant de voir apparaître un nouveau pied [42].

Des techniques de reproduction ont été essayées mais le bouturage s'est révélé non adapté à l'éleuthérocoque. Actuellement des méthodes de germination *in vitro* sont en cours d'essais et pourraient à terme permettre la biosynthèse des composés recherchés dans l'éleuthérocoque [41] [42].

### 3. L'éléuthérocoque : une plante adaptogène

#### 3.1. Introduction

A la fin des années 1940, des scientifiques membres de la " far east division of the soviet academy of sciences ", basée à Vladivostok et aujourd'hui apparentée à l'Académie des Sciences russes, ont étudié de nombreux composés sur des humains ou des animaux.

Leurs études avaient pour but de mettre en évidence des molécules qui pourraient avoir un effet permettant à l'organisme d'atteindre un état dit de " résistance non spécifique augmentée " [28].

Le Dr Lazarev spécialiste en pharmacologie et toxicologie en URSS fut le premier en 1947 à proposer à la communauté médicale et scientifique le terme d'adaptogène pour ces composés. En effet, ses travaux sur le bendazol ou 2-benzyl-benzimidazol (molécule utilisée à l'origine comme vasodilatateur artériel) sur l'homme ont montré pour cette molécule une capacité d'augmenter de manière non spécifique la résistance de l'organisme aux différentes agressions qu'il peut subir. Cependant, le terme d'adaptogène ne sera repris dans la littérature qu'à partir de 1957 [43].

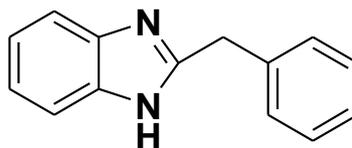


Figure 15 : Bendazol (2-benzyl-benzimidazol)

Le terme adaptogène venant du latin " adaptare " (ajuster, adapter) et du grec " gen " (d'origine, produit par) a, dans un premier temps, du mal à s'imposer et on retrouve plutôt dans la littérature de l'époque les termes " thérapies revitalisantes " ou encore " herbes toniques " qui font référence au potentiel immuno-régulateur de ces substances. Ces plantes sont alors vues comme des agents pouvant augmenter la tolérance au stress et sont également décrites comme ayant des propriétés préventives et curatives contre le cancer parmi bien d'autres propriétés [28].

### 3.2. Définitions et propriétés des adaptogènes

Une première définition du terme " adaptogène ", plus précise, sera alors donnée un peu plus tard avec le concours de Brekhman [44] [45].

- L'effet adaptogène est non spécifique. C'est-à-dire que les adaptogènes augmentent de manière très large la résistance à des facteurs de stress qu'ils soient de nature biologique, chimique ou physique.
- Les adaptogènes doivent réduire les effets néfastes du stress et peuvent notamment présenter des effets anti-fatigue, anti-infectieux, ou encore anti-dépresseur tout en rétablissant un métabolisme normal.
- Les adaptogènes doivent avoir un effet stimulant, visible à la fois après une administration simple ou multiple, dans le but d'augmenter la capacité de travail et les performances cognitives lorsque l'organisme est soumis à de la fatigue ou à un stress particulier.
- L'effet stimulant des adaptogènes doit être différent de celui que l'on retrouve avec les substances anabolisantes classiques qui présentent de nombreux effets secondaires pouvant être responsables d'un syndrome de manque. Le tableau 3 ci-après résume par ailleurs les principales différences observées entre les adaptogènes et les stimulants du système nerveux central (SNC).

Tableau 3 : Principaux effets observés chez les adaptogènes et les stimulants du SNC

	<b>Stimulants</b>	<b>Adaptogènes</b>
<b>Récupération après un effort physique</b>	Bas	Fort
<b>Perte d'énergie au fil du temps</b>	Oui	Non
<b>Performance en cas de stress</b>	Diminue	Augmente
<b>Résistance au stress</b>	Diminue	Augmente
<b>Qualité de l'éveil</b>	Mauvaise	Bonne
<b>Insomnie</b>	Oui	Non
<b>Effets indésirables</b>	Oui	Non
<b>Synthèse d'ADN/ARN et protéines</b>	Augmente	Diminue

- Les adaptogènes doivent présenter une innocuité totale et ne pas perturber les fonctions biologiques au-delà du niveau attendu. Ils doivent exercer une action normalisatrice d'un état pathologique tout en étant indépendant de la nature de cet état.

Dans les années 90, un scientifique nommé Grinevich se base sur différents ouvrages médicaux pour mener une recherche comparative sur l'activité de différents remèdes et ainsi découvrir de nouveaux principes actifs aux propriétés adaptogènes. Son étude s'appuie notamment sur les remèdes décrits dans le *Canon* du scientifique perse Avicenne (ayant servi de base à l'enseignement de la médecine en Europe), mais aussi ceux décrits dans les médecines traditionnelles de différents pays (Chine, Japon, Corée, Inde...).

Il étudie alors la fréquence d'utilisation d'une plante dans un remède, le but recherché par son utilisation et cherche à savoir combien de plantes présentes dans un même remède ont les mêmes propriétés pharmacologiques. Il montre alors que des plantes communes sont utilisées dans les médecines traditionnelles de différents pays et que certaines d'entre elles sont utilisées pour améliorer l'état de résistance physique [28] [44].

Le ginseng de Sibérie est notamment utilisé dans ce but et est donc classé parmi les "adaptogènes". Aujourd'hui, une cinquantaine de plantes sont répertoriées comme étant adaptogènes. (Annexe 2)

### **3.3. Mode d'action des adaptogènes**

Pour comprendre le mode d'action des adaptogènes, il convient de décrire différentes notions comme le stress et ce qu'il implique sur notre organisme.

#### **3.3.1. Le stress : la théorie de Selye**

En 1930, l'endocrinologue canadien Hans Selye lors de ses recherches pour découvrir de nouvelles hormones sexuelles chez le rat, en étudiant l'impact de l'injection d'un extrait ovarien, va faire une découverte majeure. En effet, lors de son expérience il va découvrir que les deux groupes de rats (témoins ayant reçu une injection placebo et ceux ayant effectivement reçu l'extrait ovarien) vont développer les mêmes réactions. Il retrouve alors une triade :

- hypertrophie du cortex surrénalien,
- atrophie du thymus, de la rate et des ganglions lymphatiques,
- saignements et ulcères gastro-duodénaux [46].

Il retrouve cette triade quelque soit le produit injecté (extrait ovarien, plasmatique...) [47].

Il a alors l'idée d'observer l'influence de l'environnement sur les rats en faisant varier les conditions de température (chaleur puis froid), ou encore en les soumettant au bruit ou à des chocs électriques [48].

Toutes ses expériences aboutissent à la même triade finale. C'est alors que Selye décrit deux observations :

1. Le corps répond de façon similaire à différents facteurs d'agression.
2. Sous certaines conditions, ces facteurs d'agression peuvent rendre malades. [45]

Il avance alors la notion de " réaction physiologique non spécifique de l'organisme face à différents facteurs d'agression " qu'il appellera stress [44].

### 3.3.2. Le syndrome général d'adaptation (GAS)

Suite à ses découvertes, Selye va décrire en 1936 les différentes réponses observées sur l'organisme suite à l'action de facteurs d'agression variés encore appelés facteurs de stress. Ces réponses se basent sur le Syndrome général d'adaptation qui se manifeste selon lui indépendamment de la nature du facteur d'agression [49].

De ses expériences sur les rats Selye divise ce syndrome en 3 phases qui peuvent être illustrées par la figure suivante.

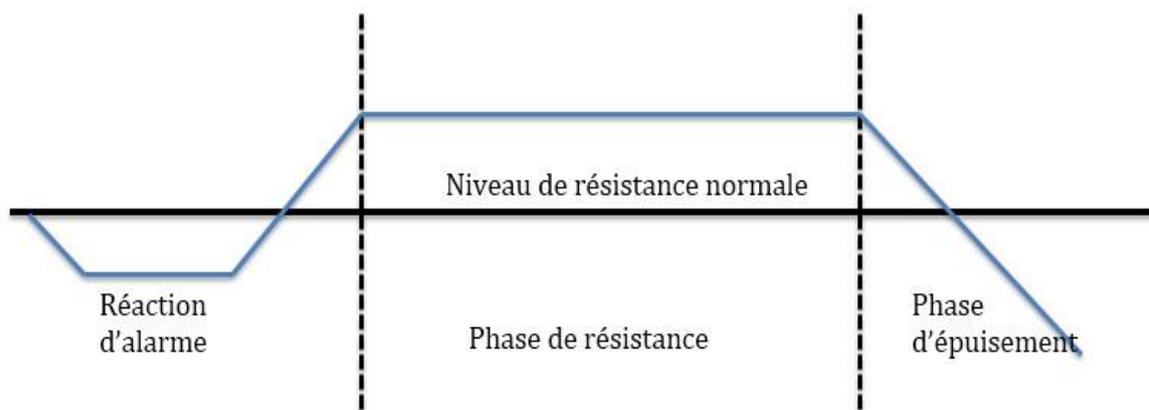


Figure 16 : Evolution de l'état de résistance pendant les 3 phases du GAS

<http://www.stressdefaillanceforce.com/>

### 3.3.2.1. L'état d'alarme

Cet état correspond à la réponse immédiate de l'organisme à un stress quel qu'il soit pour apporter rapidement l'énergie nécessaire afin d'y faire face. On parle de résistance non spécifique.

On observe alors une augmentation de l'activité sympathique et une stimulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire qui se traduit par une augmentation des catécholamines circulantes (adrénaline, noradrénaline) et une augmentation du poids des glandes surrénales suite à la production accrue de glucocorticoïdes et dans une moindre mesure les minéralocorticoïdes (Figure 17).

Les glucocorticoïdes vont alors entraîner plusieurs effets sur le métabolisme :

- mobilisation des acides gras et des protéines,
- métabolisation des acides-aminés,
- augmentation de la néoglucogénèse,
- diminution de la sécrétion d'insuline,
- affaiblissement du système immunitaire,
- augmentation de la pression artérielle,
- consommation de vitamines.

Tous ces effets ont pour but de mobiliser un maximum d'énergie pour aider le corps à surmonter cette phase d'alarme.

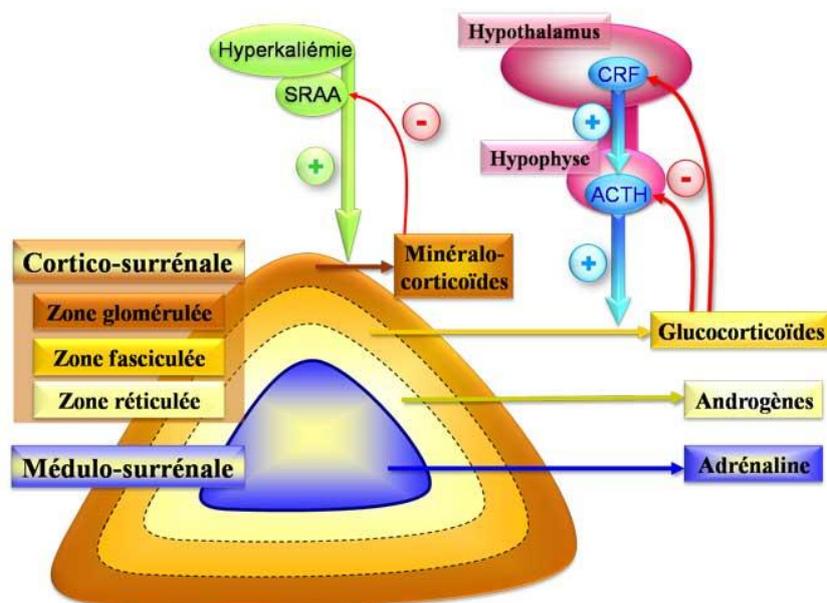


Figure 17 : Physiologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire  
(www.memobio.fr)

Durant cette phase, on observe également une diminution du poids du thymus, de la rate, des ganglions lymphatiques et du foie. Par ailleurs, on observe une diminution de la température corporelle.

En conclusion, l'organisme est dans un état de catabolisme et la résistance non spécifique (qui se développe quel que soit la nature du facteur d'agression) augmente après avoir diminué dans un premier temps [49] [50].

### **3.3.2.2. L'état de résistance**

Cet état survient lorsque le stress devient chronique ou intervient de façon répétée. L'organisme développe alors des réactions d'adaptation dépendantes de la nature de ce stress pour résister à ces facteurs d'agression. On parle alors de résistance spécifique.

Durant cette phase, l'état de catabolisme est progressivement remplacé par une phase d'anabolisme.

La capacité à développer cette résistance spécifique n'est pas pour Selye dépendante de facteurs caloriques. Elle résulte plutôt d'une " faculté d'adaptation " propre à chacun. Si cette faculté est insuffisante pour résister à un stress qui serait soit trop important soit trop long, le corps peut soit rester dans la phase d'alerte soit entrer en phase d'épuisement [49] [50].

### **3.3.2.3. L'état d'épuisement**

Si l'état de résistance dure trop longtemps, le corps peut entrer dans un état d'épuisement qui se traduit par l'observation des mêmes dommages survenus lors de la phase d'alerte. Cet état peut entraîner la mort du sujet s'il n'est pas enrayé rapidement [49] [50].

### **3.3.2.4. Homéostasie et allostase**

La réponse à un stress a pour but de maintenir l'homéostasie qui se définit comme étant " la capacité du corps humain à maintenir son équilibre physiologique malgré les changements du milieu extérieur " [51]. Nous pouvons citer par exemple la régulation de la température corporelle, du pH sanguin, de l'osmolarité...

Cet état d'homéostasie est maintenu grâce à l'allostase qui représente " l'adaptation biologique permettant de maintenir l'homéostasie, en activant ou désactivant les systèmes impliqués (système immunitaire, système nerveux autonome et endocrinien...) " [51].

Lors de l'allostase, la sécrétion des catécholamines, cytokines et glucocorticoïdes aident l'organisme à rétablir cet état d'équilibre. Des mécanismes de rétrocontrôle négatif sont, dans un premier temps, mis en place afin de réguler leur sécrétion (Figure 17).

Cependant, si l'allostase perdure et que l'homéostasie n'est pas assurée, la sécrétion continue des médiateurs conduit à un état pathogène. En effet, de nombreuses études ont montré qu'il y avait une relation étroite entre un taux élevé de cortisol et des pathologies comme le diabète, l'hypertension artérielle, l'obésité ou encore la dépression et l'ostéoporose [45].

Les adaptogènes doivent donc permettre de retrouver un état d'homéostasie en agissant de manière non-spécifique.

### 3.3.3. Composés retrouvés dans les plantes adaptogènes

Les plantes synthétisent des milliers de métabolites primaires et secondaires avec des structures chimiques différentes les unes par rapport aux autres. Ces composés sont produits par un nombre relativement faible de système enzymatique, ce qui suggère que le nombre de métabolites dépasse le nombre de gènes impliqués dans leur biosynthèse [52].

Pour les plantes adaptogènes, il a été difficile d'identifier les composés pouvant avoir une telle activité de par l'activité non spécifique de ces plantes et la multitude de cibles pouvant être impliquées. De plus, l'identification de substances uniques parfois très peu concentrées a complexifié la tâche.

Cependant, différentes classes de composés ont été identifiées [53]. Il apparaît que les plantes adaptogènes présentant un effet stimulant (survenant après une seule administration), comme *Rhodiola rosea*, *Schizandra chinensis* et *Eleutherococcus senticosus* notamment, contiennent toutes de relativement fortes concentrations en 28 dérivés phénoliques dont des dérivés du phénylpropane et du phényléthane. Ces composés phénoliques présentent une structure similaire aux catécholamines ce qui expliquerait une action sur le système nerveux central (SNC) et le système nerveux sympathique.

Les plantes dont les effets adaptogènes apparaissent plutôt après une administration répétée durant 1 à 4 semaines (effets sur la fatigue générale, la capacité de travail) comme *Panax ginseng*, *Bryonia alba* mais aussi *Eleutherococcus senticosus* contiennent quant à elles de grandes quantités de triterpènes tétracycliques qui rappellent la structure des corticoïdes. Dans ce cas, ces composants jouent un rôle non négligeable dans la régulation du système immunitaire et hormonal par le biais de l'axe hypothalamo-hypophysaire en exerçant sur celui-ci un rétrocontrôle négatif permettant d'inhiber la sécrétion accrue de catécholamines et de cortisol notamment [45].

Panossian et d'autres chercheurs ont identifié dans leurs études les composés chimiques à l'origine des propriétés adaptogènes [44]. Ainsi, 3 grandes classes de composants ont été définies comme ayant des propriétés adaptogènes :

- les dérivés du phénylpropane,
- les triterpènes,
- les lipoxines [53].

### 3.3.3.1. Les dérivés du phénylpropane et du phényléthane

On retrouve dans cette classe les flavonoïdes et les lignanes qui sont synthétisés à partir de la tyrosine tout comme les catécholamines (adrénaline, noradrénaline, dopamine). On en retrouve notamment dans la rhodiola, *Rhodiola rosea*, avec notamment la rosavine, le salidroside, la rosarine etc [54]. La figure suivante montre l'analogie structurale entre ces différentes molécules (cycle phénolique avec une chaîne dérivée de l'éthane ou du propane).

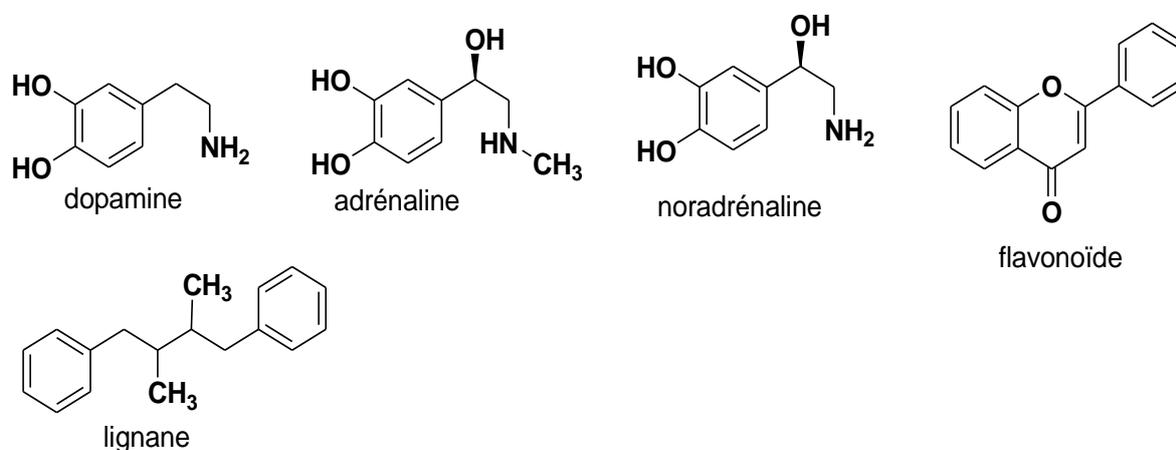


Figure 18 : Analogie structurale entre catécholamines, lignanes et flavonoïdes.

Les composés phénoliques suivants présentent une activité adaptogène.

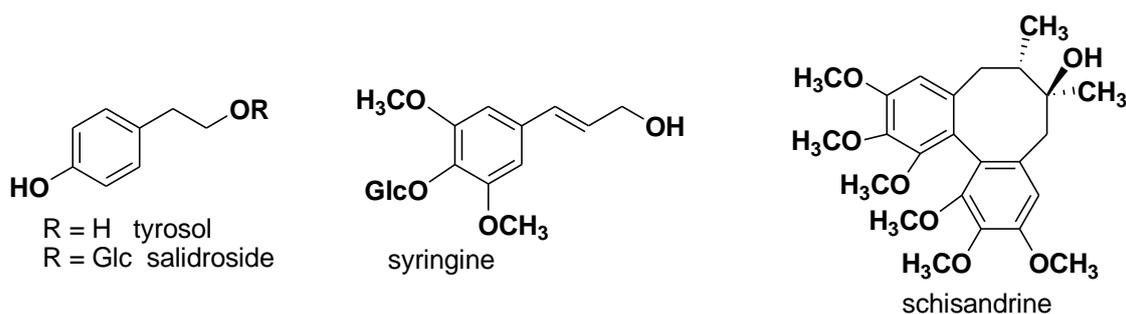


Figure 19 : Composés phénoliques aux propriétés adaptogènes

### 3.3.3.2. Les triterpènes et leurs dérivés (stéroïdes)

On retrouve notamment les phytosterols qui ont un effet adaptogène sur les mammifères [55].

Les plantes du genre *Aralia* avec plus particulièrement le ginseng, *Panax ginseng*, et l'éleuthérocoque, *Eleutherococcus senticosus* en contiennent (ginsénosides et certains éleuthérosides).

La cucurbitacine présente dans *Bryonia alba*, la Bryone blanche fait également partie de ces composés tétracycliques.

Ceux-ci sont structurellement proches des corticostéroïdes impliqués notamment dans la protection de l'organisme contre une réaction trop importante suite à un stress[45].

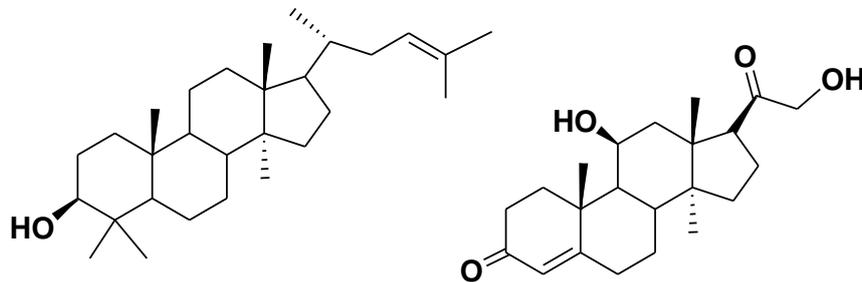


Figure 20 : Analogie de structure entre triterpène tétracyclique (à gauche) et le cortisol (à droite)

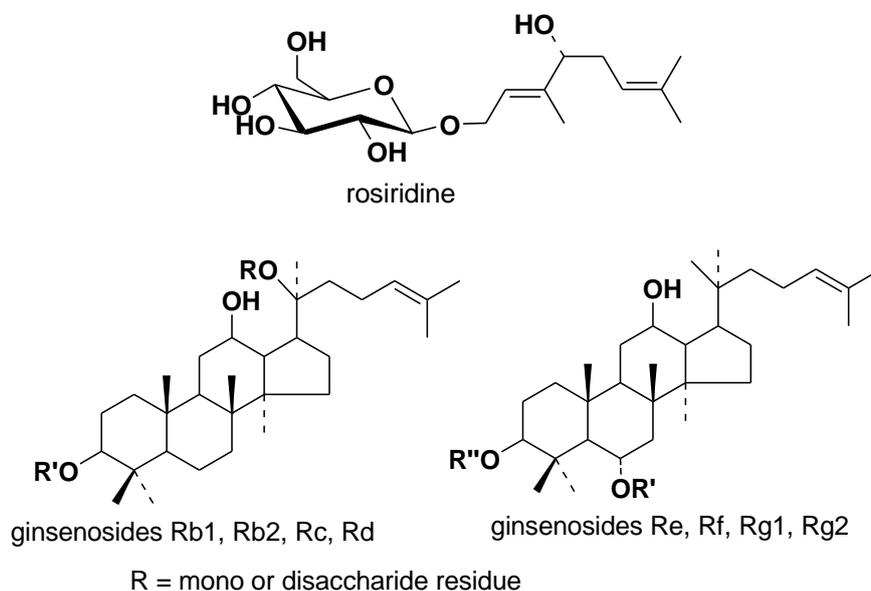


Figure 21 : Composés terpéniques de *Rhodiola rosea* et *Panax ginseng*

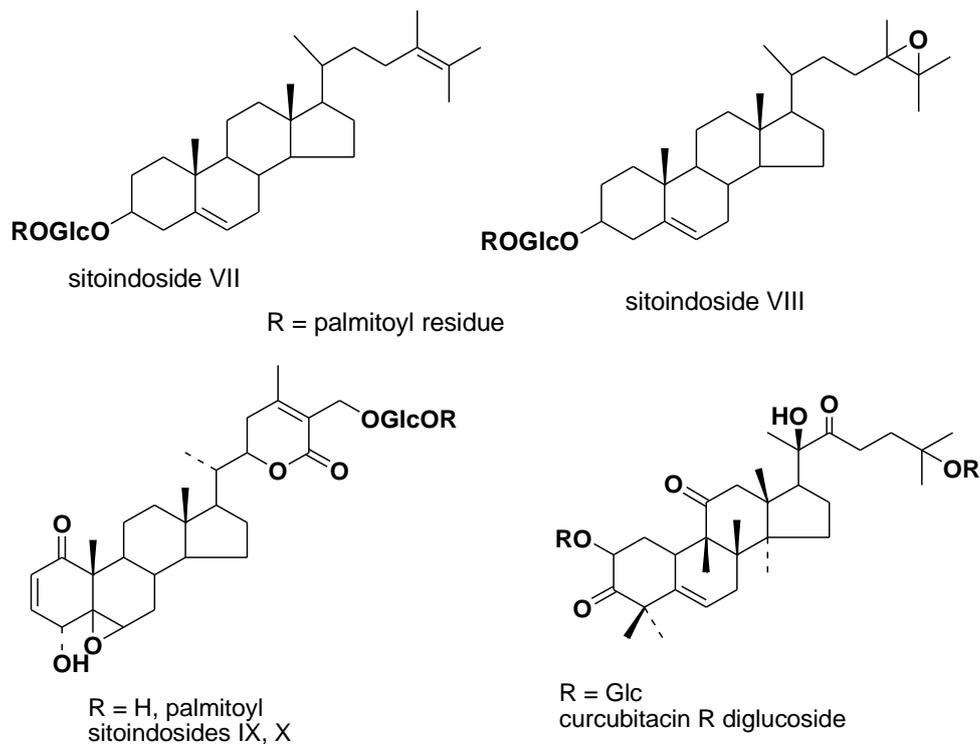


Figure 22 : Autres Composés terpéniques de *Rhodiola rosea*, *Panax ginseng* et *Bryonia alba*

Parmi ces molécules nous retrouvons des composés du véritable ginseng (*Panax ginseng*) avec les ginsenosides. On retrouve également la rosiridine isolée de la Rhodiola (*Rhodiola rosea*). Les sitoindosides sont présents dans le ginseng véritable et dans *Withania somnifera* notamment. Les cucurbitacines sont retrouvées dans les plantes de la famille des Cucurbitacées et particulièrement chez *Bryonia alba*, une autre plante adaptogène (Annexe 2).

### 3.3.3.3. Les lipoxines

Ce sont des acides gras poly-insaturés synthétisés par les plantes par la voie des acétate qui sont ensuite oxydés par une lipoxygénase. Le précurseur de ces lipoxines végétales est l'acide linoléique.

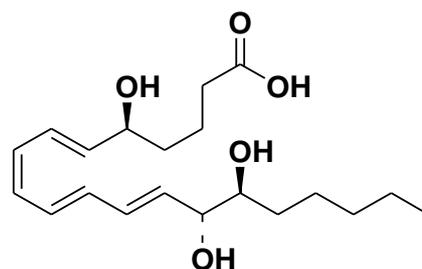


Figure 23 : Structure d'une lipoxine ici la lipoxine B<sub>4</sub>.

Ces molécules sont impliquées dans la résistance de la plante contre les insectes et les pathogènes. Bien que ces fonctions physiologiques soient encore étudiées, il semble que les lipoxines exercent la même activité anti-inflammatoire que les eicosanoïdes chez les mammifères. Les eicosanoïdes sont synthétisés à partir de l'acide arachidonique pour donner ensuite les prostaglandines, les leucotriènes ou encore le thromboxane. Ces molécules sont impliquées dans de nombreuses réactions comme l'inflammation, l'allergie ou encore la coagulation [45].

Nous allons maintenant essayer de comprendre le mécanisme d'action de ces composés sur notre organisme soumis à un stress.

### **3.3.4. Mécanisme d'action**

Plusieurs études ont permis d'élaborer des pistes sur le mode d'action des adaptogènes.

#### **3.3.4.1. Exemple de la tyrosine**

L'administration de tyrosine qui est un précurseur commun de la biosynthèse du tyrosol (molécule adaptogène), du salidroside mais aussi des cathécolamines, réduit à la fois l'épuisement en adrénaline, noradrénaline et dopamine qui survient lors de la phase d'alarme du stress mais aussi la fatigue rapportée lors d'études portant sur la résistance physique pendant un entraînement militaire [56].

De plus, la tyrosine semble avoir un effet contre le stress en augmentant les performances mentales [57].

#### **3.3.4.2. Exemple de la schisandrine B**

La schisandrine B semble également avoir un profil pharmacologique lié à la résistance contre le stress. Apparemment, cet effet neuro-protecteur serait dû à l'expression d'une HSP (Heat Shock Protein) ou Protéine de Choc Thermique, la HSP70. [58] En effet, la schisandrine B stimule l'expression de cette HSP70 dans les cellules, ce qui a pour effet d'augmenter le glutathion dans les mitochondries, donc l'activité anti-oxydante mais aussi la formation d'ATP (adénosine triphosphate). Cette molécule diminue les dommages liés à l'oxydation dans les mitochondries, augmente les fonctions cognitives et a montré une amélioration de l'espérance de vie chez les rongeurs [59].

### 3.3.4.3. Vue d'ensemble du mode d'action

L'effet protecteur envers le stress des adaptogènes a été démontré sur des organismes simples ou des cellules isolées [60]. De plus, il semble y avoir une relation entre les mécanismes de régulation de l'homéostasie les plus simples et la réponse aux différents stress. On retrouve ce système de défense aussi bien pour les cellules que chez les organismes vivants. Ce système fait intervenir les HSP parmi bien d'autres médiateurs impliqués dans la résistance non-spécifique au stress [61].

L'activité bénéfique contre le stress des adaptogènes est liée à l'axe hypothalamo-hypophysaire et à la régulation de médiateurs communs à toutes les cellules.

Parmi ces mécanismes de régulation, on retrouve :

- les protéines de choc thermique HSP70 et HSP16 qui sont des molécules chaperonnes (qui permettent d'imposer à d'autres protéines une structure primaire, secondaire ou tertiaire quand elles se lient entre elles) impliquées dans la cyto-protection induite par un stress et l'adaptation à l'exposition répétée à ces facteurs de stress, [62] [63]
- la protéine kinase JNK1 activée par le stress qui permet la transduction d'un signal extra cellulaire en une réponse intra cellulaire, [64]
- un facteur de transcription appartenant à la famille des FoxO, [65]
- l'axe hypothalamo-hypophysaire avec le cortisol et les récepteurs aux glucocorticoïdes, [64]
- les beta-endorphines, sécrétées lorsque le corps est soumis à un stress, [66]
- l'oxyde nitrique NO, [64]
- la biosynthèse de l'ATP [66].

Avant de décrire le mode d'action, il est important de faire un point sur les différents états cellulaires.

En effet, une cellule peut typiquement se présenter sous différents états :

- un état d'équilibre (homéostasie),
- un état de fonctionnement sous des conditions de stress,
- un état de tolérance face au stress,
- un état d'apoptose (mort cellulaire programmée).

De nombreux facteurs sont impliqués pour maintenir l'homéostasie. Ils vont agir à la fois au niveau cellulaire et également au niveau de l'organisme.

On retrouve :

- le cortisol qui va réguler les fonctions de l'organisme,
- les récepteurs cellulaires des glucocorticoïdes qui vont moduler et réguler la sécrétion de cortisol par rétrocontrôle négatif,
- le NO qui va agir comme un médiateur cellulaire pour moduler l'activité des systèmes immunitaire, nerveux et endocrinien,
- une protéine FoxO qui contrôle la synthèse des protéines impliquées dans la résistance au stress. Quand cette protéine est cytoplasmique, la transcription de l'ADN puis la traduction de l'ARN va amener à la formation de protéines impliquées dans la croissance et le développement cellulaire. Cependant, si cette protéine FoxO se déplace dans le noyau et se lie à l'ADN, la cellule va alors produire des protéines de résistance contre le stress ce qui aura pour effet d'augmenter la longévité cellulaire.

La figure ci-après résume les mécanismes cellulaires mis en action lorsque la cellule est soumise à un stress.

**Effet du stress sur les cellules : [61]**

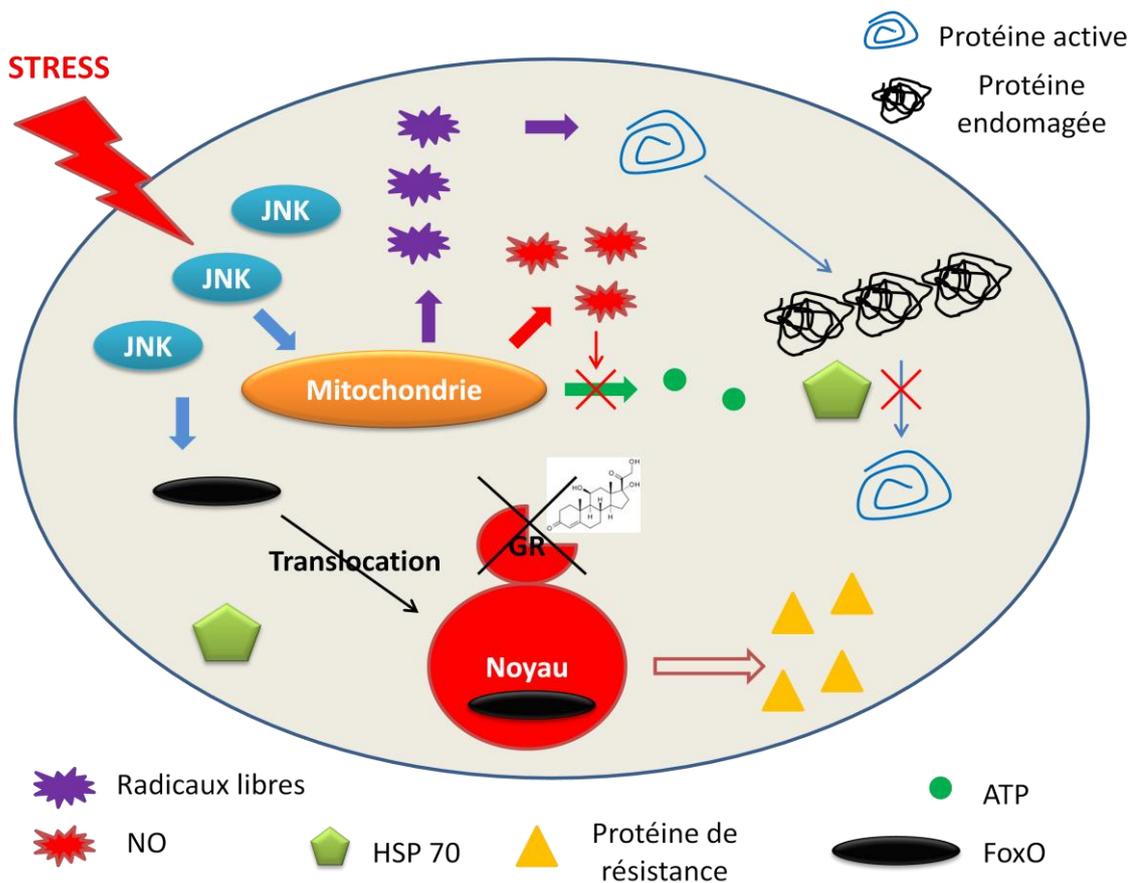


Figure 24 : Réactions cellulaires face à un stress

L'action d'un agent de stress extérieur (comme une infection, la chaleur, le froid, les radiations ou encore un stress émotionnel) va activer une réaction en cascade impliquant des protéines/enzymes comme le JNK.

Le JNK va alors :

- 1) Augmenter la formation de radicaux libres et de NO par le biais des mitochondries. Ceci aura pour effet de supprimer la production d'énergie sous forme d'ATP et d'endommager la structure tri-dimensionnelle des protéines.

Les protéines ne peuvent ainsi plus jouer leur rôle physiologique. De plus, le manque d'énergie cellulaire sous forme d'ATP va entraîner les premiers symptômes de fatigue

L'ATP est également nécessaire pour assurer un bon fonctionnement des protéines HSP. Ces protéines sont produites pour jouer le rôle de défenseur contre le stress et participer à la réparation des protéines endommagées notamment par les radicaux libres. Les protéines endommagées vont alors s'accumuler.

- 2) Réguler un certain nombre de fonctions cellulaires comme le développement neuronal, l'activité du système immunitaire ou encore l'apoptose.
- 3) Supprimer l'expression des récepteurs aux glucocorticoïdes ce qui va annuler le rétrocontrôle négatif mis en place lors de l'homéostasie pour finalement aboutir à une augmentation du cortisol circulant.

Le cortisol va alors inhiber le système immunitaire et avoir des effets anti-inflammatoires sur le corps. Il est également nécessaire pour protéger l'organisme d'une réaction trop importante. Cependant, des niveaux trop élevés de cortisol à long terme sont associés à plusieurs pathologies comme la dépression, la fatigue chronique et la diminution des facultés cognitives comme un déficit d'attention et une moins bonne capacité d'apprentissage.

- 4) Activer la translocation de la protéine FoxO sur le noyau et ainsi initier la synthèse de protéines qui vont permettre d'augmenter la résistance et la longévité des cellules.

Tous les mécanismes mis en place ont donc pour unique but de surmonter le stress subi. Cependant, il y a un risque d'épuisement de ces différents mécanismes si le stress perdure trop longtemps. Cet état d'épuisement aboutira à l'apoptose.

Les adaptogènes vont alors pouvoir permettre à la cellule d'adapter sa réponse de façon plus adéquate.

## Effet des adaptogènes sur les cellules

La figure ci-après montre le mécanisme d'action des adaptogènes observé après une administration du mélange ADAPT-232 contenant des extraits de *Rhodiola rosea*, *Schizandra chinensis* et d'*Eleutherococcus senticosus* [61].

On observe alors de façon globale :

- une diminution de l'activation des protéines JNK,
- une diminution de la synthèse du NO et du cortisol,
- une synthèse accrue de la HSP70,
- une meilleure expression de la protéine FoxO.

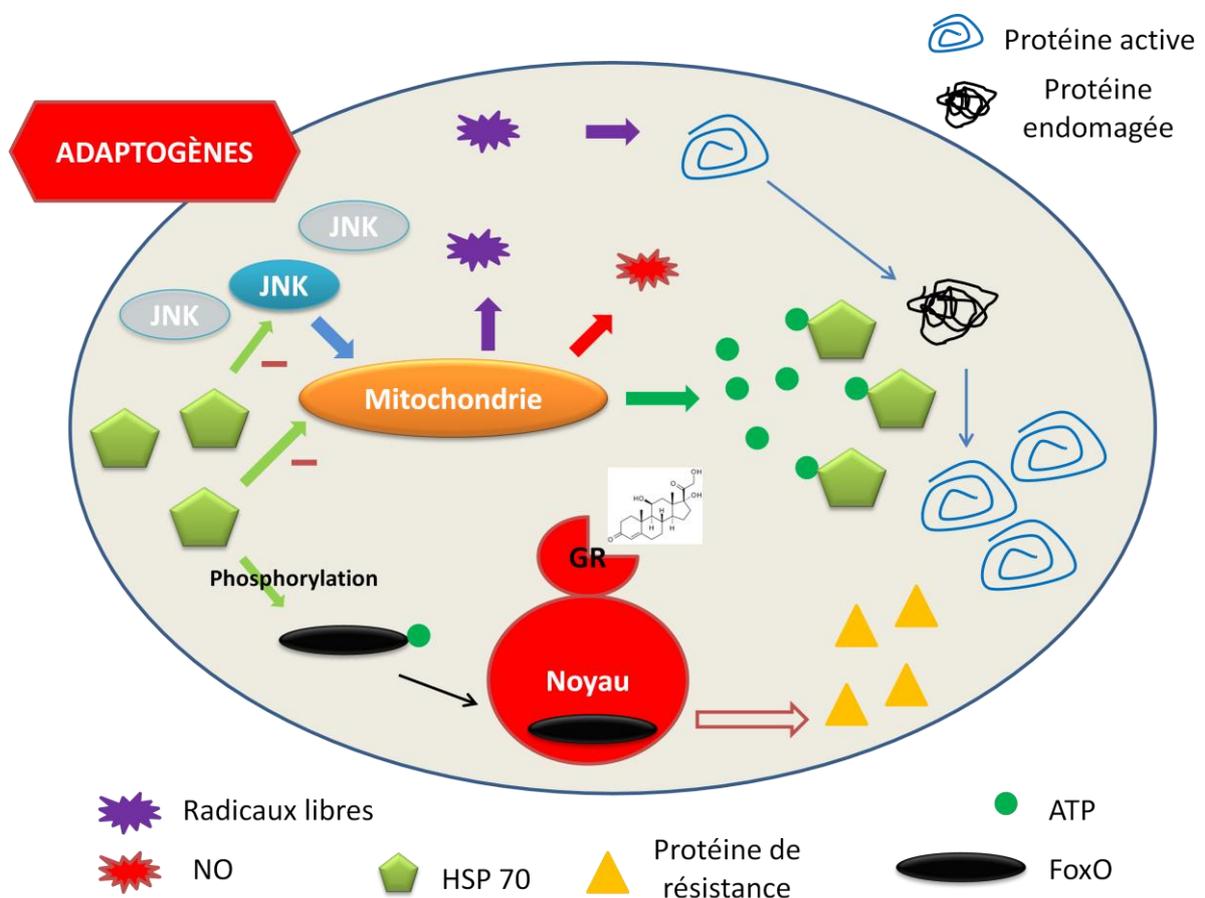


Figure 25 : Réactions cellulaires en présence d'adaptogènes

C'est la stimulation de la synthèse d'HSP 70 qui va jouer un rôle clé dans le mode d'action des adaptogènes puisqu'elle va être responsable de nombreux effets cités précédemment.

Elle va :

- inhiber l'expression des gènes responsables de la synthèse de NO, et ainsi augmenter la formation d'ATP qui reviendra alors à des niveaux normaux,
- activer la réparation des protéines endommagées (grâce à la présence d'ATP),
- inhiber l'activation des JNK et donc *in fine* l'apoptose ; cette inactivation des JNK va aussi diminuer l'immunosuppression par l'activation des récepteurs aux glucocorticoïdes (le rétrocontrôle négatif est rétabli et les concentrations de cortisol redeviennent normales),
- probablement jouer un rôle dans la phosphorylation de la protéine FoxO et sa translocation dans le noyau (et donc faciliter la production de protéines impliquées dans la résistance).

Ce dernier effet va donc mimer ce qui se passe lorsque la cellule est soumise à un stress.

**Conséquences :** Le taux d'ATP et le fonctionnement des récepteurs aux glucocorticoïdes redevenus normaux sont responsables de l'activité tonifiante et antidépresseur des adaptogènes ainsi que du bon fonctionnement des facultés cognitives (attention, mémoire et apprentissage).

Nous pouvons donc formuler l'hypothèse selon laquelle les adaptogènes rendent moins sensibles l'organisme à un stress. En effet, en plus d'inhiber plusieurs facteurs délétères pour la cellule, ils vont induire une activation modérée du système de stress cellulaire dans le but que cette cellule et donc l'organisme puisse surmonter un stress plus sévère. La cellule est alors dans "un état de résistance non-spécifique augmentée". Cet effet peut alors s'apparenter à celui des vaccins qui activent le système immunitaire dans le but d'être préparé en cas d'infection ultérieure.

## 4. Composition chimique du ginseng de Sibérie

### 4.1. Composition chimique de la racine, notion d'éléuthérosides

Brekhman en 1968 et 1976 a étudié de façon précise la composition des organes souterrains constituant la drogue d'éléuthérocoque. Il en ressort une composition très diversifiée, représentant des structures chimiques très différentes [33].

Certains de ces composés ont été regroupés sous une appellation générique d' " éléuthérosides ". Cependant, les " éléuthérosides " contrairement aux ginsénosides rencontrés dans la racine de *Panax ginseng*, ne sont pas spécifiques de l'éléuthérocoque puisqu'ils sont souvent rencontrés dans plusieurs plantes. De plus, les ginsénosides ont une unité structurale qui n'est pas retrouvée dans les différents " éléuthérosides ". Ces composés ont également été décrits sous des noms différents avant leur isolement à partir d'*Eleutherococcus senticosus* ce qui amène une certaine confusion dans la classification de ces composés [29].

Tous ces "éléuthérosides" ont été mis en évidence par chromatographie sur couche mince (CCM) à partir d'un extrait méthanolique ou par chromatographie liquide. Au nombre de 11, ils sont notés de A à M, la lettre qui leur est attribuée correspondant à l'emplacement qu'ils occupent sur le chromatogramme.

Les " éléuthérosides ", constituent les principaux hétérosides de la plante même si parfois la structure n'est pas hétérosidique (éléuthéroside B4). Les hétérosides sont des molécules issues d'une condensation entre une molécule osidique (ose) et une molécule non osidique appelée " génine ". Chez l'éléuthérocoque, la partie génine est très variable.

Ainsi, nous pouvons répertorier deux grands groupes "d'éléuthérosides" selon la structure de la génine :

- les "éléuthérosides" dont la génine est un dérivé pénolique,
- les "éléuthérosides" dont la génine est un triterpène [28].

La structure chimique étant différente, ils seront présentés, dans le plan, selon leur structure de base plutôt qu'ensemble.

Par ailleurs, les "éléuthérosides", ne sont pas les seuls constituants des racines. On retrouve un éventail assez large de molécules elles aussi mises en évidence par CCM dont les principales sont répertoriées ci-après.

#### 4.1.1. Les composés phénoliques

Ces composés sont souvent des dérivés du phénylpropane dont on a vu précédemment les propriétés adaptogènes. Ils peuvent être étherifiés sous forme d'hétérosides [29][33].

##### 4.1.1.1. Les composés phénoliques simples

On retrouve tout d'abord des composés phénoliques simples même s'ils sont faiblement concentrés dans la plante.

- L'acide vanillique, l'isovanilline et le tyrosol

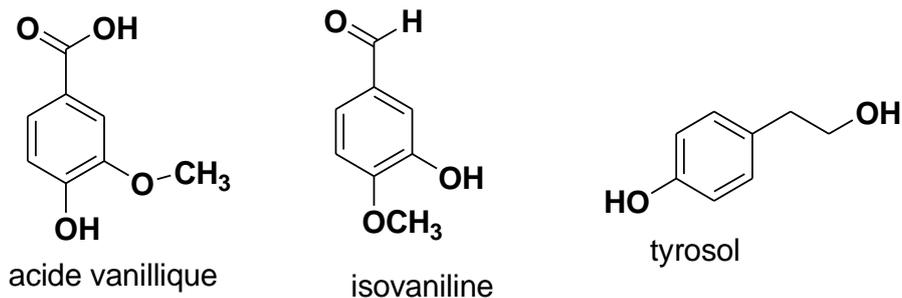


Figure 26 : Composés phénoliques simples

Le tyrosol fait partie des molécules identifiées comme adaptogènes que l'on retrouve également chez *Rhodiola rosea*.

##### 4.1.1.2. Les dérivés du phénylpropane

Ces dérivés sont assez nombreux dans la plante.

On recense notamment :

- l'alcool sinapylique (génine de l'éleuthéroside B),
- l'aldéhyde sinapylique,
- l'aldéhyde coniférylique,
- l'acide caféique,
- l'acide férulique.

Ces composés sont présentés dans la figure suivante.

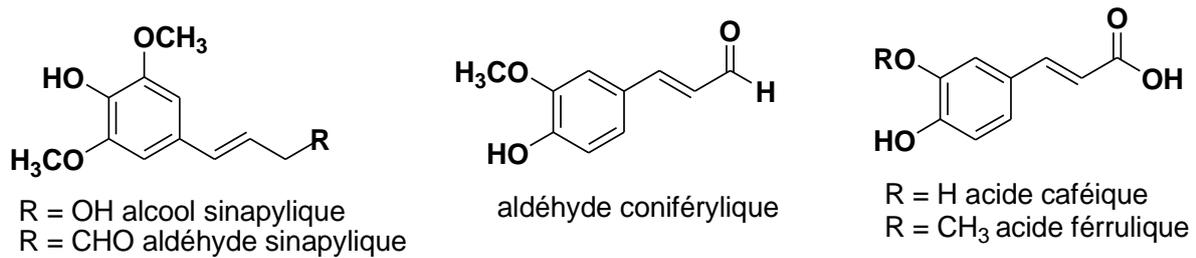


Figure 27 : Composés phénylpropaniques

Ces composés présentent surtout des propriétés anti-oxydantes même si certains possèdent aussi d'autres propriétés.

Effets de l'acide caféique isolé : [28]

Sa teneur est de 0.2 à 1.8%. Il a un effet anti-oxydant en diminuant la production de radicaux libres suite à l'exposition aux UV. Cette activité joue donc une action favorable sur la prévention des cancers.

Par son effet inhibiteur de la xanthine oxydase, il exerce un effet hypo-uricémiant.

L'acide caféique présente un effet anti-inflammatoire par diminution de la production de NO.

Effet de l'aldéhyde coniférylique : [28]

L'aldéhyde coniférylique montre un effet protecteur de l'ADN contre les effets délétères des UV.

**4.1.1.3. Les lignanes**

Ils sont principalement représentés par la forme libre de l'éléuthéroside E et E<sub>1</sub> à savoir le syringarésinol.

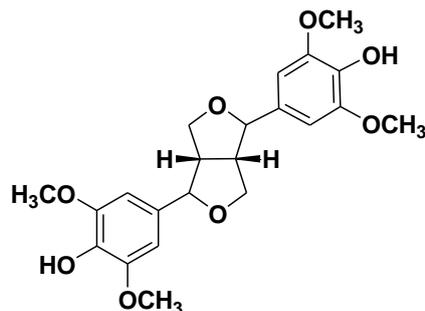


Figure 28 : Syringarésinol

On retrouve également l'éléuthéroside B<sub>4</sub> (à hauteur de 0.023%) également appelé sésamine puisqu'on le retrouve en grande quantité dans le sésame [29] [33].

Effets de la sésamine isolée : [28]

L'analyse des effets de la sésamine obtenue à partir d'huile de sésame a mis en évidence plusieurs effets.

Cette molécule a la potentialité de diminuer le cholestérol LDL (Low density Lipoproteins).

Elle inhibe également l'activité du 7,12 dimethylbenza(a)anthracene, un puissant carcinogène, utilisé en laboratoire pour déclencher des cancers mammaires chez les rates. Après douze semaines de prise une diminution de 36% de l'apparition des cancers a été observée.

Administrée chez des patients présentant une hépatomégalie suite à une prise chronique d'alcool, on a observé une amélioration des fonctions hépatiques associée à une diminution de cette hépatomégalie.

On observe également des effets immunostimulants avec une augmentation de la production des IgG.

Dans la figure ci-après, on remarque très bien la structure de base des lignanes (encadrée).

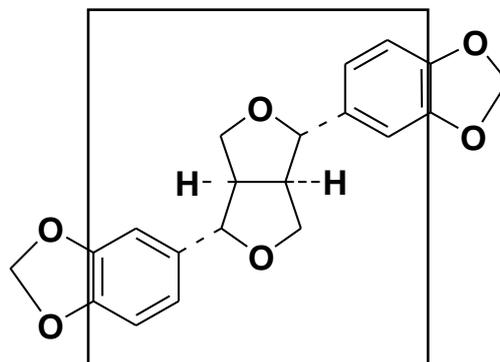


Figure 29 : Eleuthéroside B<sub>4</sub> ou sésamine

#### 4.1.1.4. Les coumarines

L'isofraxidine est le principal représentant des coumarines dans la plante. Le cycle de base des coumarines (benzo- $\alpha$ -pyrone ou benzopyran-2-one) est encadré.

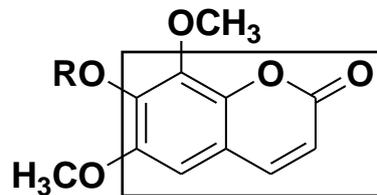


Figure 30 : Isofraxidine (R=H)

#### Effets de l'isofraxidine : [28]

L'isofraxidine notamment isolée à partir de *Micrandra elata* (Euphorbiacées) et *Artemisia abrotanum* (Astéracées) a notamment montré une propriété cholérétique et une action cytotoxique chez des souris atteintes de leucémies.

#### 4.1.1.5. Les composés phénoliques hétérosidiques

Parmi ces hétérosides, on retrouve les éléuthérosides B, B<sub>1</sub>, D, E et E<sub>1</sub>.

On retrouve donc les éléuthérosides B et E dont on a vu précédemment qu'ils servaient à l'identification de la plante en chromatographie prévue par la Pharmacopée Européenne. Ces deux composés possèdent l'activité pharmacologique (adaptogène surtout) la plus intéressante [29].

##### 4.1.1.5.1. Les hétérosides phénoliques dérivés du phénylpropane

Ils sont très nombreux, parmi ceux-ci on retrouve :

- Eleuthéroside B

L'éléuthéroside B également appelé syringine est issu de la condensation d'une molécule de glucose avec un dérivé du phénylpropane : l'alcool sinapylique (encadré sur la figure). C'est donc un glucoside de l'alcool sinapylique. C'est l'éléuthéroside majoritaire : on en retrouve 0,1 à 0,5% dans la racine [29] [33].

Effets de la syringine : [28]

Des essais effectués à partir de syringine isolée d'*Eleutherococcus senticosus* mais aussi d'autres plantes comme *Tinospora cordifolia* (Ménispermacées) ont permis de mettre en évidence plusieurs effets.

En effet, cette molécule montre un effet protecteur contre les rayons X sur les leucocytes et les plaquettes avec une leucopénie et une thrombopénie observées moins importante chez les humains.

Elle a également montré un potentiel immunomodulateur puisqu'on a observé une inhibition de l'hémolyse après transfusion de globules rouges de mouton chez des cochons d'Inde.

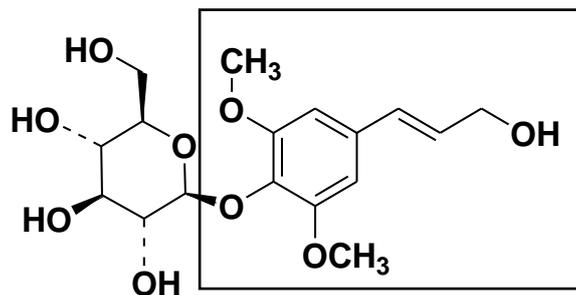


Figure 31 : Eleuthéroside B ou syringine

- Le 4-O-β-D glucoside de l'alcool coniférylique ou coniférine

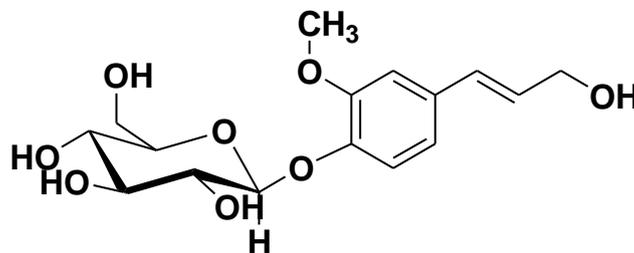


Figure 32 : Coniférine

On retrouve notamment ce composé dans la sève des conifères.

- Le 4-O-β-D glucoside de l'aldéhyde coniférylique (Figure 26)
- L'acide chlorogénique

Sa teneur est de 0.3 %, c'est un ester de l'acide caféique (en rouge) et de l'acide quinique (en bleu).

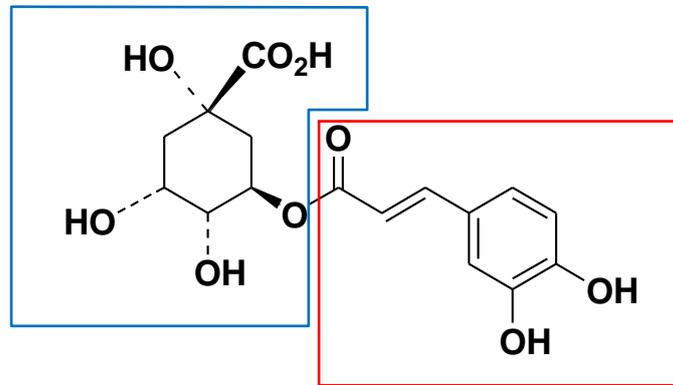


Figure 33 : Acide chlorogénique

- L'acide 1,5-dicaféyl-quinique

Pour ce composé, une deuxième fonction alcool de l'acide quinique est estérifiée.

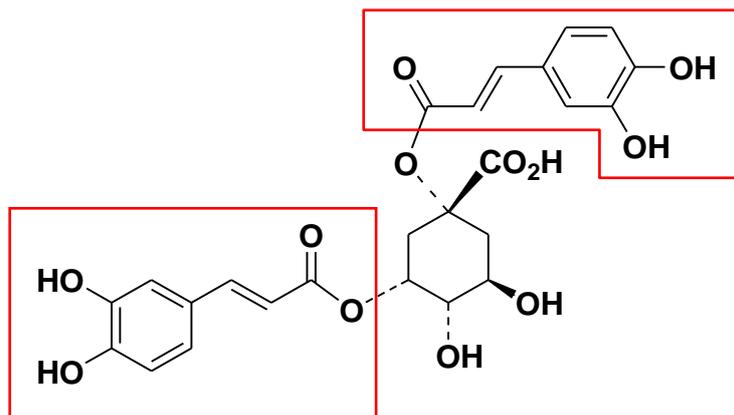


Figure 34 : Acide 1,5-dicaféylquinique

- Le glucoside de l'aldéhyde sinapylique

#### 4.1.1.5.2. Les hétérosides phénoliques à structure lignane

- Eleuthéroside E<sub>1</sub>

Il correspond au syringarésinol-4-O-β-monoglucoside.

- Eleuthéroside E

L'éleuthéroside E est également appelé liri dendrine. C'est un di-glucoside du syringarésinol, un dérivé phénolique appartenant à la classe des lignanes (entouré sur la figure) dont la teneur peut aller jusqu'à 0,34% (2<sup>ème</sup> éleuthéroside majoritaire) dans la racine [29] [33].

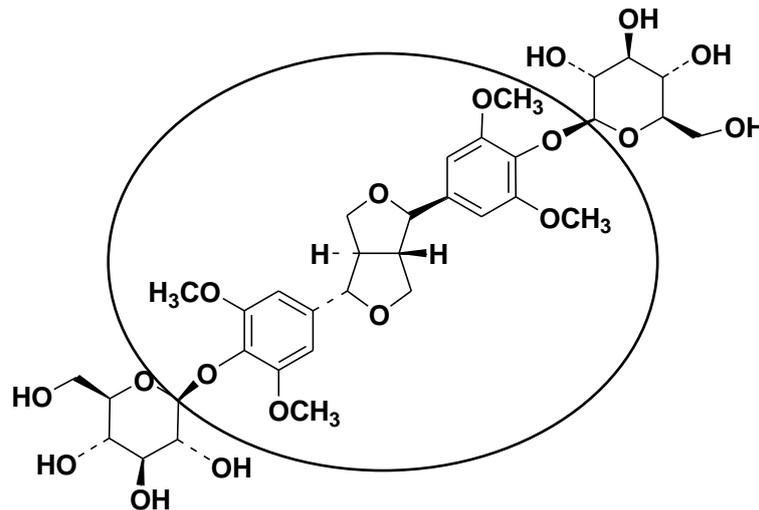


Figure 35 : Eleuthéroside E ou liri dendrine (syringarésinol-4,4-O-β-D-diglucoside)

- Eleuthéroside D

L'éleuthéroside D dont la teneur est de 0.1%, est un isomère de l'éleuthéroside E. La modification structurale (mineure) est entourée sur la figure [29] [33].

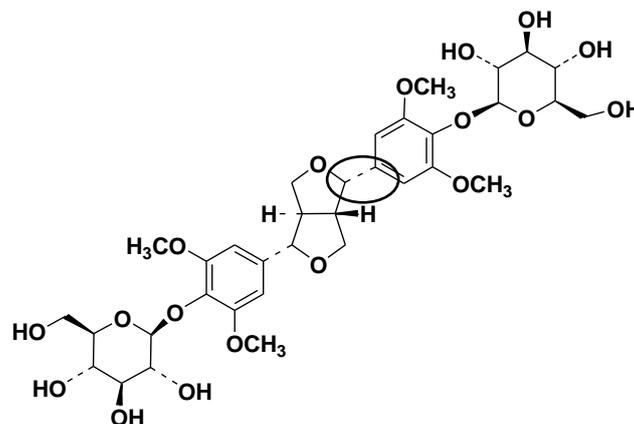


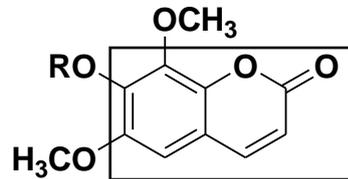
Figure 36 : Eleuthéroside D

#### 4.1.1.5.3. Les hétérosides phénoliques à structure coumarinique

- Eleuthéroside B<sub>1</sub>

L'éleuthéroside B<sub>1</sub> est issu d'une condensation entre une molécule de glucose et une génine coumarinique, l'isofraxidine [29] [33].

Le cycle de base des coumarines est encadré.



R = Glc eleuthéroside B1

Figure 37 : Eleuthéroside B<sub>1</sub>

#### 4.1.2. Les composés triterpéniques

##### 4.1.2.1. Les composés triterpéniques simples

On retrouve l'acide bétulinique qui est également retrouvé dans les racines d'*Eleutherococcus senticosus*. Il s'agit d'un triterpène pentacyclique à noyau lupane [30] [33].

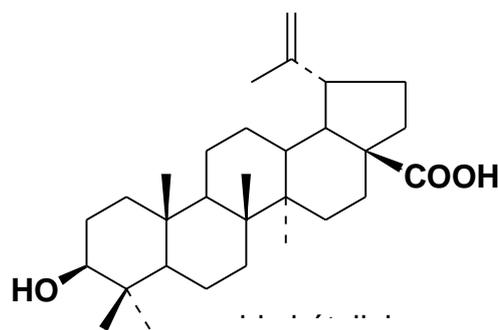


Figure 38 : Acide bétulinique

#### 4.1.2.2. Les saponosides triterpéniques

Parmi ces composés, figurent les éléuthérosides I, K, L et M qui sont des hétérosides triterpéniques. Ce sont des saponosides dont la partie génine est un triterpène pentacyclique (30 atomes de carbone), tous dérivés de l'acide oléanolique, retrouvé également sous forme libre, représenté ci-dessous. [29] [33]

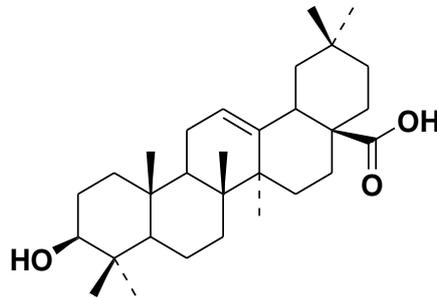


Figure 39 : Acide oléanolique

- Eleuthéroside I et K

Les éléuthérosides I et K sont des rhamno-arabinosides de l'acide oléanolique.

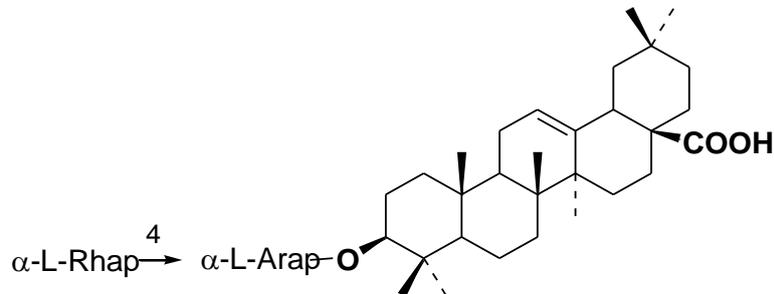


Figure 40 : Eleuthéroside I

L'éléuthéroside K diffère simplement de l'éléuthéroside I par sa liaison entre le rhamnose et l'arabinose (liaison en  $\alpha$ 1-4 pour le I et en  $\alpha$ 1-2 pour le K).

- Eleuthéroside L et M

Ce sont également des rhamno-arabinoside de l'acide oléanolique mais l'acide oléanolique est estérifié par un trisaccharide (entouré sur la figure).

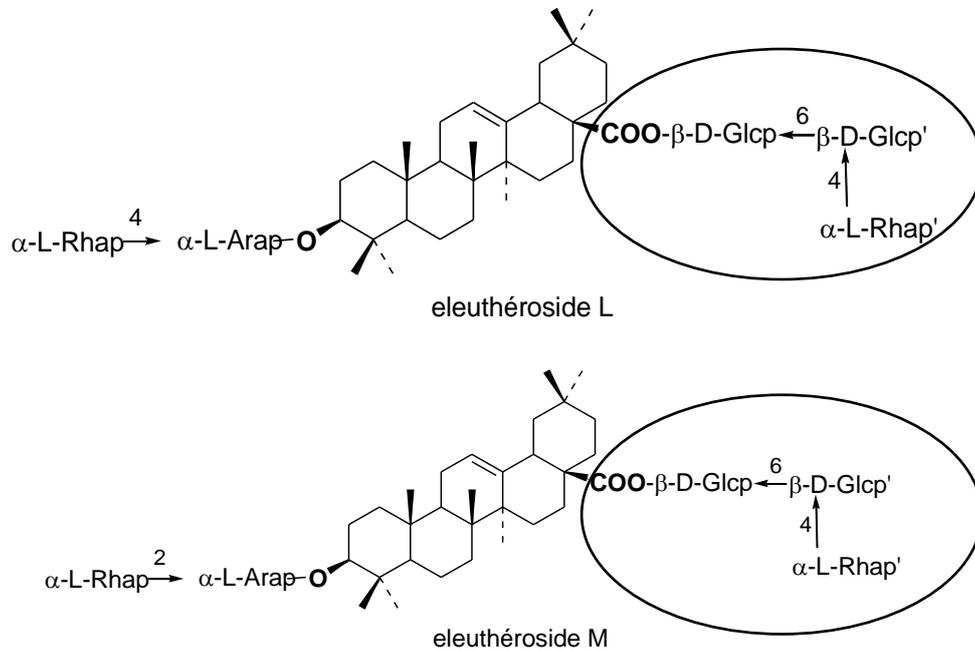


Figure 41 : Eleuthéroside L et Eleuthéroside M

#### 4.1.3. Les composés stéroïdiques

On retrouve principalement l'éleuthéroside A et le sitostérol (forme libre de l'éleuthéroside A).

- Eleuthéroside A

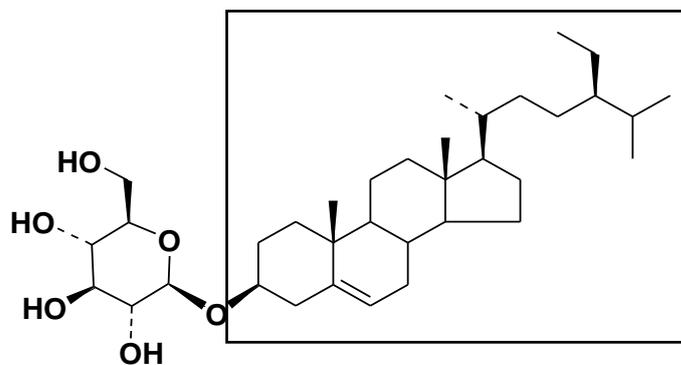


Figure 42 : Eleuthéroside A ou daucostérol

L'éleuthéroside A est un hétéroside entre une molécule de glucose et un stéroïde, le sitostérol (encadré sur la figure). Il est également appelé daucostérol en référence à sa découverte dans la Carotte sauvage (*Daucus carotta*) [29] [33].

- Sitostérol

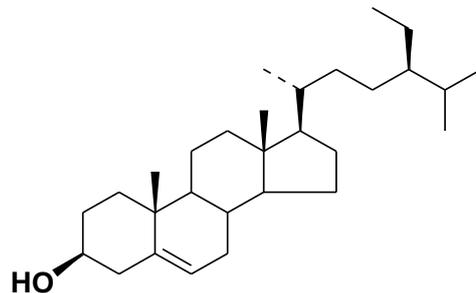


Figure 43 : Sitostérol

#### Effets du sitostérol : [28]

Le sitostérol a notamment montré un effet anti-oxydant. Ce pouvoir anti-oxydant se traduirait par une inhibition des cancers colorectaux.

Un effet anti-inflammatoire et anti-pyrétique similaire à l'acide acétylsalicylique a également été observé.

Il possède également un effet hypocholestérolémiant.

Enfin, le sitostérol présente un effet anti-hyperglycémiant et insulino-modulateur par augmentation de la sécrétion d'insuline et diminution du pic glycémique post-prandial.

#### 4.1.4. Hétéroside à génine alcoolique

- Eleuthéroside C

L'éleuthéroside C est un hétéroside entre le galactose et une génine alcoolique, l'éthanol [29] [33].

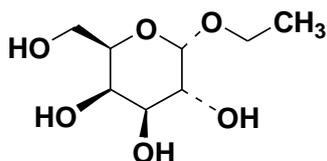


Figure 44 : Eleuthéroside C

#### 4.1.5. Les polysaccharides

La racine contient 7 polysaccharides hétérogènes appelés éleuthéranes (notés de A à G). Ces composés ont un poids moléculaire élevé compris entre  $3 \cdot 10^3$  et  $7 \cdot 10^4$  kDa [30].

Parmi les oses constitutifs de ces polysaccharides on retrouve : l'arabinose, le galactose, le glucose, le mannose, le rhamnose et le xylose.

Ils ont été mis en évidence la première fois en 1986 et ont montré une activité hypoglycémiant chez les souris [67] [68].

#### 4.1.6. Composés volatiles

La racine contient des composés volatiles en faible quantité (rendement de 0,05%). L'huile essentielle a été isolée par hydrodistillation et analysée en chromatographie par phase gazeuse.

De cette analyse, 68 composants différents ont été identifiés dont 20 composés ont une teneur supérieure à 1%. Parmi ces 20 composés, on retrouve le  $\beta$ -caryophyllène et l'oxyde de caryophyllène à une teneur respective de 9,97% et 16,4%. On retrouve également avec une teneur de plus de 2% du linalol, de l' $\alpha$ -pinène ou encore du p-cymène [33].

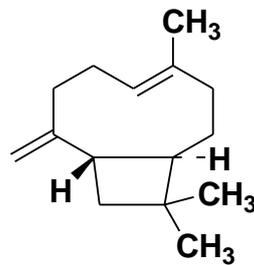


Figure 45 : Caryophyllène

Bien que ces composés aient été identifiés, aucune étude ne s'est penchée sur les propriétés de cette huile essentielle.

#### 4.1.7. Les autres composés

De nombreux autres composés sont recensés [69].

Les principaux que nous pouvons citer sont :

- des sucres simples (galactose, glucose, mannose, sucrose)
- des vitamines (vitamine E et vitamine C notamment)
- des pro-vitamines ( $\beta$ -carotène ou provitamine A).
- des acides gras comme l'acide palmitique (acide octadécanoïque).

Ces derniers rappellent la structure des lipoxines dont nous avons évoqué l'action adaptogène précédemment.

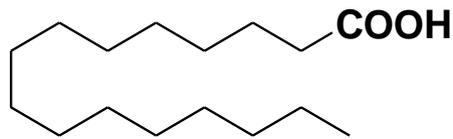


Figure 46 : Acide palmitique

La racine d'éleuthérocoque présente donc de nombreux composés dont des études ont essayé de démontrer les activités pharmacologiques après isolation. De ces études il ressort que :

- La syringine, l'acide caféique, l'aldéhyde coniférylique et le sitostérol notamment présentent une activité anti-oxydante.
- La sésamine, le sitostérol et l'isofraxidine ont montré une activité anti-tumorale.
- La sésamine, le sitostérol et l'éleuthéroside A ont une action hypocholestérolémiant.
- La sésamine et la syringine ont une activité immunostimulante.
- L'isofraxidine a une activité cholérétique.
- Le sitostérol module les niveaux d'insuline et a une action anti-inflammatoire et anti-pyrétique.
- L'acide caféique a une activité anti-bactérienne.
- La syringine protège des rayonnements [28].

## 4.2. Composition chimique des feuilles et des autres parties de la plante

Les feuilles sont essentiellement constituées de ciwujianosides dont la structure de base est parfois identique à celle des éleuthérosides I, K, L ou M vus précédemment. Cependant, aucune étude n'a été menée concernant les propriétés de ces substances.

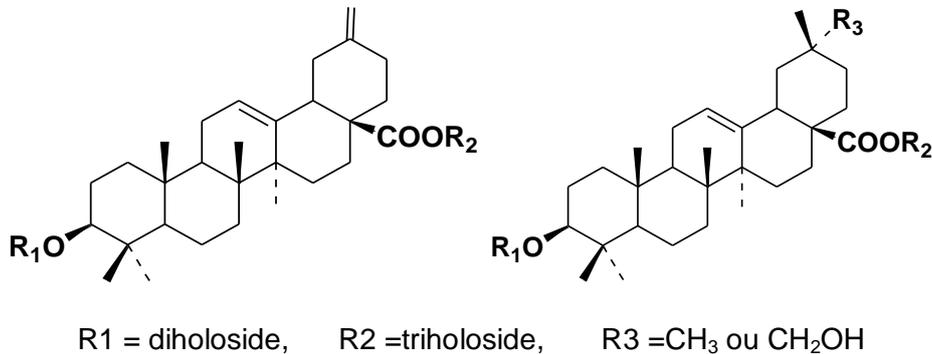


Figure 47 : Structure de base des ciwujianosides

On recense une douzaine de ces ciwujianosides à la structure relativement similaire. Les diholosides et triholosides sont formés par des unités arabinose, glucose ou rhamnose.

De plus, on ne retrouve pas les éleuthérosides B et E qui sont les deux principaux responsables de l'activité de la drogue.

De nombreux composés ont été isolés dans les autres parties de la plante (parties aériennes, fruits) comme des hétérosides ou des polysaccharides. Cependant, on ne retrouve pas les molécules aux propriétés adaptogènes retrouvées dans les racines. Aucune étude n'a été faite sur les propriétés de ces substances [33].

Il ne semble donc pas envisageable, dans un premier temps, de substituer la racine d'éleuthérocoque par des extraits de feuilles ou d'autres parties de la plante, même si cette hypothèse paraît, d'un point de vue écologique pour la conservation de l'espèce, intéressante [33].

## **5. Propriétés du ginseng de Sibérie**

Cette dernière partie permettra de mettre en évidence les propriétés reconnues du ginseng de Sibérie après avoir passé en revue les études concernant les propriétés adaptogènes. Il sera également question de développer les potentialités thérapeutiques sur lesquelles des utilisations futures pourraient s'appuyer.

### **5.1. Utilisations du ginseng de Sibérie à l'officine**

#### **5.1.1. Travaux effectués sur les propriétés adaptogènes**

##### **5.1.1.1. Activité protectrice contre le stress**

Les effets "anti-stress" ont été décrits dans une dizaine d'études depuis les années 60 et 70. Ces études ont démontré que la drogue d'éleuthérocoque agissait contre différentes molécules chimiques ou des facteurs physiques (comme les radiations ionisantes), tous reconnus comme étant des facteurs de stress, au sens large du terme, aux effets néfastes sur l'organisme [70].

Ainsi, il a été rapporté une diminution de la durée de sommeil induite par des molécules comme les barbituriques chez des souris. De plus, on observe une augmentation du seuil de sensibilité à l'éthanol et à l'hydrate de chloral (un hypnotique puissant). Cette augmentation du seuil de sensibilité se caractérise par une augmentation de la  $DL_{50}$  de l'éthanol à 35% chez des souris. Cette  $DL_{50}$  double après administration unique de la racine de ginseng de Sibérie. Elle est multipliée par 2,5 après un traitement de 30 jours par la plante [70].

De plus, une étude a montré que l'administration quotidienne d'un extrait de la plante à des rats soumis à des conditions de stress normalisait le poids des glandes thyroïde et surrénales qui augmentent habituellement dans ce cas [70].

Pour avoir des effets protecteurs contre le stress, une étude suggère que les adaptogènes agissent à deux niveaux :

- une action au niveau de l'organisme tout entier impliquant l'axe hypothalamo-hypophysaire qui joue un rôle majeur dans la sécrétion des catécholamines (adrénaline..) et autres médiateurs (cortisol, NO, HSP) sous des conditions de stress.

Plus particulièrement, l'éleuthérocoque augmente la saturation des récepteurs aux hormones du stress dont la fonction est de mobiliser les réserves d'énergie, par inhibition de la catechol-o-methyltransferase (COMT), une enzyme impliquée dans le catabolisme de ces catécholamines.

- une action au niveau cellulaire en modulant l'expression de nombreux facteurs transcriptionnels impliqués dans la réponse au stress.

Cette étude est donc en accord avec le mécanisme d'action des adaptogènes décrit dans la 3<sup>ème</sup> partie.

#### **5.1.1.2. Action sur la fatigue et les performances physiques**

Une étude a mis en évidence les effets d'un extrait aqueux de la drogue sur des souris soumises à des tests de nage forcée. Ils ont étudié le temps de nage et les niveaux de corticostérone sanguine.

Cette étude a conclu que l'éleuthéroside E contribue à la diminution de la fatigue et à la diminution des niveaux de corticostérone.

La capacité de travail était quant à elle évaluée en forçant des souris à monter le long d'une corde sans fin jusqu'à épuisement complet. Une heure avant l'expérience, des souris ont reçu un extrait aqueux de la drogue (2.5 mL/kg). On a alors observé chez ces souris, un temps de course moyen de 72 minutes contre 52 minutes dans le groupe contrôle représentant alors une augmentation de 38%. A une dose de 5 mL/kg, l'augmentation du temps de cours passe à 45%. Cependant, une concentration encore plus forte (7.5 mL/kg) n'a pas montré d'effets supérieurs [71].

D'autres études ont mis en évidence le rôle prépondérant de l'éleuthéroside E contre la fatigue.

En effet, des tests de nage forcée sur des rats ont montré une action positive de l'éleuthéroside E. Ce dernier retarde l'accumulation d'urée (témoin de l'activité musculaire) dans le sang et augmente l'activité de la lactate déshydrogénase. Cette inhibition a pour effet de réduire l'accumulation d'acide lactique dans le muscle qui est néfaste pendant un effort [72].

Les autorités de santé ont pu s'appuyer sur ces études présentées ici de façon non exhaustive pour émettre leurs recommandations d'utilisation de la plante étudiée.

#### **5.1.2. Indications et utilisations reconnues par les autorités de santé**

Plusieurs autorités de santé (européennes et mondiales) ont émis un avis concernant cette plante. Il n'y a par contre, à ce jour pas d'avis émanant de l'ANSM en France [73].

Au niveau européen, nous pouvons citer **l'Agence européenne du médicament** (EMA) qui considère comme " traditionnellement établi " l'usage de l'éleuthérocoque dans " les asthénies, l'état de fatigue et de faiblesse ". Elle recommande néanmoins d'en réserver l'usage aux adultes et aux enfants de plus de douze ans [70].

Cet usage traditionnel s'appuie sur des données littéraires provenant des états membres de l'union européenne ainsi que sur une durée d'utilisation de la plante de plus de 30 ans dont 15 ans sur le territoire européen. Par exemple, l'éleuthérocoque est utilisée en Allemagne et en Suède depuis 1978, en France depuis 1981.

Toujours au niveau européen la **Coopération scientifique européenne en phytothérapie** reconnaît l'usage de l'éleuthérocoque dans les cas "de diminution des capacités physiques et mentales, telles que fatigue, faiblesse, épuisement et perte de concentration, ainsi que lors de convalescence".

En Allemagne, la **commission E** chargée de l'évaluation des plantes et drogues utilisées en phytothérapie reconnaît l'usage de l'éleuthérocoque comme "fortifiant lors de périodes de fatigue, de faiblesse et de perte de capacité de travail, de concentration, ainsi que lors de convalescence".

Enfin, l'**Organisation mondiale de la santé** reconnaît la racine d'éleuthérocoque, après examen de données cliniques, comme étant "un tonique capable d'augmenter les capacités mentales et physiques dans les cas de fatigue, de faiblesse générale de l'organisme et au cours des convalescences". Elle mentionne également son usage, en médecine traditionnelle chinoise contre "l'arthrose (rhumatismes), l'insomnie et le sommeil perturbé". D'autres usages sont répertoriés mais ne s'appuient sur aucun fondement scientifique. L'effet carminatif contre les troubles gastriques aigus ou chroniques, l'effet diurétique et régulateur de la tension artérielle sont ainsi évoqués [74].

Les autorités de santé reconnaissent donc assez largement des propriétés corrélées à la fonction adaptogène du ginseng de Sibérie mais les autres utilisations ne sont pas fondées scientifiquement.

### 5.1.3. Emplois de la plante

La monographie européenne de la plante reconnaît plusieurs formes d'utilisations traditionnelles. Ces formes d'utilisations sont répertoriées dans le tableau suivant avec les posologies associées [70].

Elle distingue deux catégories de formes pharmaceutiques :

- 1- les formes à base de broyat de racine d'éleuthérocoque pour une utilisation en tisane (utilisation indirecte),
- 2- les préparations solides ou liquides destinées à la voie orale (utilisation directe).

Tableau 4 : Formes d'utilisation reconnues de la drogue [70]

Préparation à base d'éléuthérocoque	Taux d'extraction (1)	Solvant utilisé	Posologie journalière recommandée
<b>Broyat de racine</b>	Néant	Néant	0.5-4 g pour 150 mL d'eau bouillante (infusion). Les 150mL prise en 1 à 3 fois tout au long de la journée.
<b>Racine pulvérisée</b>	Néant	Néant	0.75-3 g
<b>Extrait liquide</b>	1 : 1	Ethanol 30-40% v/v	2-3 mL
<b>Extrait sec</b>	13-25 : 1	Ethanol 28-40% v/v	Correspondant à 0.5 à 4 g de racine séchée
<b>Extrait sec</b>	17-30 : 1	Ethanol 70% v/v	Correspondant à 0.5 à 4 g de racine séchée
<b>Extrait sec aqueux</b>	15-17 : 1	Eau	90-180 mg
<b>Teinture</b>	1 : 5	Ethanol 40% v/v	10-15 mL
<b>Extrait liquide</b>	1 : 11	Solvant liqueux (2)	30mL (31 g) équivalent à 2.7 g de drogue sèche
<b>Extrait liquide</b>	1 : 20	Solvant liqueux (2)	25-33 g équivalent à 1.2-1.7 g de drogue sèche

(1) Le taux d'extraction ou Drug Extract Ratio (DER) en anglais correspond au taux relatif entre la quantité de drogue utilisée pour la préparation et la quantité de préparation obtenue Ex: (10 : 1) signifie que 10 grammes de drogue sont utilisées pour obtenir 1 gramme de préparation.

(2) Ce solvant est un vin aromatisé à l'Absinthe (*Artemisia absinthium*) dans le but d'améliorer le goût. 100 mL de ce vin liqueux contient 49.4 mg d'Absinthe.

Les doses journalières peuvent être administrées en 2 ou 3 prises dans la journée.

#### **5.1.4. Durée d'utilisation recommandée**

Le comité des médicaments à base de plante, entité de l'Agence Européenne du Médicament, émet plusieurs recommandations concernant la durée d'utilisation.

Il est généralement recommandé de ne pas utiliser la racine d'éleuthérocoque sur une durée de plus de 2 mois. Néanmoins, dans les cas de fatigue chronique, cette durée peut être augmentée à 3 mois. Si 2 cures sont effectuées, elles doivent être espacées d'au moins 10 à 14 jours.

Si les symptômes persistent au bout de 2 semaines, un avis médical est nécessaire.

Ces limites sont établies dans un but préventif afin que les patients consultent en l'absence d'amélioration de leurs symptômes.

#### **5.1.5. Précautions d'emploi**

##### **5.1.5.1. Contre-indications**

Il n'existe pas de contre-indications absolues, cependant l'utilisation n'est pas recommandée pour une certaine catégorie de population.

En effet, l'éleuthérocoque est principalement déconseillé aux personnes souffrant d'hypertension artérielle. D'autres pathologies cardiovasculaires et métaboliques doivent être prises en compte avant l'utilisation de cette plante (maladies cardiaques, diabète, obésité).

De plus, l'éleuthérocoque peut avoir une action proche de celles des estrogènes de par ses composés stéroïdiens ; il conviendra donc d'être prudent face aux femmes atteintes d'un cancer du sein ou de mastoses et ainsi ne pas recommander son utilisation [73].

##### **5.1.5.2. Effets indésirables**

Les effets indésirables sont peu nombreux et sont surtout observés lors d'une prise excessive de la plante. On peut alors observer :

- des troubles cardiovasculaires : hypertension, palpitations, tachycardie,
- des troubles neurologiques : céphalées, insomnie, irritabilité, nervosité,
- des troubles digestifs : diarrhée [73].

Cependant, dans de nombreuses études, aucun effet indésirable n'a été relevé comparé au groupe placebo [70].

L'éleuthérocoque peut donc être utilisée de façon sûre en respectant les précautions d'emploi.

### 5.1.5.3. Interactions médicamenteuses

Chez un patient une augmentation de la digoxinémie aurait été observée, sans pour autant entraîner d'effets indésirables. Cependant, cette information est à prendre avec précaution puisqu'aucune information sur la forme d'utilisation de la plante n'a été relevée. Cette élévation de la digoxinémie serait en fait due à une interférence lors des essais immunochimiques mis en place pour le dosage.

Des études de 2003 ont montré que la plante n'interférait pas sur les systèmes enzymatiques impliqués dans la métabolisation de médicaments que sont le cytochrome P450-3A4 et le cytochrome P450-2D6 [75].

Une étude de 2010 a montré une inhibition, *in vitro*, du transport médicamenteux lié à la glycoprotéine-P. Cependant, aucune étude *in vivo* n'est venue confirmer ou infirmer cela [76].

### 5.1.5.4. Grossesse et allaitement

Les études effectuées n'ont pas montré de toxicité fœtale. Cependant, en raison du faible nombre d'études recensées, il est préférable de ne pas utiliser l'éleuthérocoque pendant la grossesse.

Les éleuthérosides, notamment, pouvant passer dans le lait maternel et en l'absence d'études, il convient de ne pas prendre d'éleuthérocoque pendant l'allaitement [70].

### 5.1.5.5. Utilisations chez l'enfant

Des études sur les effets de l'éleuthérocoque n'ont pas montré de toxicité particulière chez les enfants. Cependant, et par précaution, son usage est déconseillé chez les enfants de moins de douze ans.

## 5.1.6. Toxicité

### 5.1.6.1. Aiguë

La dose létale 50 (DL<sub>50</sub>) de la poudre d'éleuthérocoque, établie chez des souris, est de 30 g/kg.

La DL<sub>50</sub> de l'extrait éthanolique est de 14.5 g/kg. Les effets toxiques d'une forte dose de cet extrait (sédation, ataxie, tremblements et vomissements) ont été principalement attribués à l'éthanol présent dans la préparation.

Les DL<sub>50</sub> sont très élevées (plus de 15000 mg/kg), l'éleuthérocoque peut donc être considérée comme atoxique [70].

### 5.1.6.2. Après administration répétée

Des extraits d'éleuthérocoque administrés à des rats à une dose de 400 mg/kg par jour pendant 33 à 47 jours n'ont pas montré une toxicité particulière comparés au groupe témoin.

Une autre étude a révélé qu'une administration orale d'extrait aqueux chez des rats à des doses comprises entre 100 et 500 mg/kg pendant 5 semaines n'avait aucun effet toxique. Il en est de même pour des doses intrapéritonéales quotidiennes de 3 mg/kg [70].

De nombreuses autres études de toxicité subaiguë n'ont montré aucun effet délétère.

#### **5.1.6.3. Génotoxicité**

Des études in vitro, menées à partir d'extrait aqueux et éthanolique jusqu'à des doses pouvant aller à 1 g/kg, n'ont montré aucun effet potentiellement mutagène de l'éleuthérocoque.

Un effet protecteur envers des molécules mutagènes aurait même été observé chez la drosophile [70].

#### **5.1.6.4. Carcinogénicité**

Aucune étude clinique sur des humains n'a été diligentée. Cependant, des études sur le rat n'ont montré aucun effet cancérigène. Des effets anti-prolifératifs (cf 5.2.4) ont même été observés lors d'expérience sur des animaux chez qui on avait transplanté une tumeur [70].

#### **5.1.6.5. Reprotoxicité et tératogénicité**

Brehkman, n'a dans son étude observé aucun effet tératogène chez des animaux gravides. Dardymov dans une étude impliquant des rats et des rates ayant reçu pendant 16 jours 10 mg/kg d'éleuthérosides n'a observé aucun effet tératogène chez les descendants.

Il a été observé un effet protecteur vis-à-vis de certains agents embryotoxiques comme l'alcool ou le salicylate de sodium chez des rates gestantes.

Après une administration orale de 13.5 ml/kg d'extrait fluide chez des rates gravides du 6<sup>ème</sup> au 15<sup>ème</sup> jour de grossesse, aucun effet foetotoxique n'a été observé [70].

Toutes les études concernant la toxicité de l'éleuthérocoque sont donc rassurantes et nous pouvons dire que conformément à la définition des adaptogènes la plante présente une innocuité totale.

#### **5.1.7. Spécialités disponibles à l'officine**

A l'officine, plusieurs spécialités contenant du ginseng de Sibérie seul ou en association sont disponibles. Cependant, aucune n'a le statut de médicament, elles peuvent ainsi être vendues hors du circuit pharmaceutique la plante étant libérée du monopole pharmaceutique.

## ✓ Arkogélules Eleuthérocoque®

C'est un complément alimentaire sous forme de gélules. C'est la seule spécialité où l'éleuthérocoque n'est pas associée à d'autres plantes ou principes actifs.

### Informations présentes sur l'emballage primaire et secondaire

Un flacon contient 45 gélules à l'enveloppe 100% d'origine végétale (hydroxypropylméthylcellulose).

### Composition pour une gélule :

- Poudre de racine d'éleuthérocoque (*Eleutherococcus senticosus*) : 242 mg.
- Antiagglomérants : stéarate de magnésium, dioxyde de silicium.

La poudre est obtenue par cryobroyage de la racine.

Propriétés : " La racine d'éleuthérocoque a des propriétés dynamisantes en cas de fatigue physique et/ou intellectuelle "

Conseils d'utilisation : " 2 gélules matin et midi à prendre au moment du repas avec un grand verre d'eau. Consultez votre médecin en cas de prise simultanée avec des hypotenseurs. Ne pas dépasser la dose journalière recommandée. Ne pas laisser à la portée des jeunes enfants".



Figure 48 : Arkogélules Eleuthérocoque®

Cette spécialité étant un complément alimentaire, il n'est pas fait mention "d'indications" ou de "posologies" mais seulement de recommandations d'utilisation. Les propriétés dynamisantes de l'éleuthérocoque sont néanmoins mentionnées, propriétés qui s'inscrivent dans le cadre du pouvoir adaptogène de la plante.

La dose quotidienne recommandée est de 968 mg de drogue sèche, ce qui est conforme aux spécifications de l'agence européenne du médicament.

### ✓ Vitalité 4G Défenses Fortepharma®

Tout comme Arkogélules Eleuthérocoque®, c'est un complément alimentaire. Mais cette fois-ci plusieurs actifs d'origine naturelle sont associés. Il se présente sous la forme d'ampoules buvables.

Composition pour une ampoule : ginseng rouge 3000 mg ; guarana titré à 10% en caféine 100 mg ; gingembre 600 mg ; gelée royale 66.7 mg ; Miel liquide 1g ; **éleuthérocoque titré à 0.8% en éleuthérosides 30 mg** ; acerola titré à 32% en vitamine C 129mg ; propolis 200 mg titré à 12% en flavonoïdes ; jus concentré clarifié de mandarine 454mg ; Arôme naturel cédrat 5mg.

Conseils d'utilisation : "Prendre une ampoule par jour le matin pendant 20 jours".

Ce produit est présenté comme étant un activateur des défenses naturelles immunitaires. Cette utilisation s'appuie là aussi sur les propriétés adaptogènes de l'éleuthérocoque.



Figure 49 : Vitalité 4G Défenses Fortepharma®

### ✓ Ristabil®

Il s'agit d'un complément alimentaire qui se présente sous la forme de 10 flacons de 10 ml de solution buvable [77].

Composition pour un flacon : gelée royale 70mg ; **extrait sec d'éleuthérocoque 150 mg soit 0,6 mg d'éleuthérosides** ; Extrait sec d'Eglantier (*Rosa canina*) 64,3 mg soit 45 mg de vitamine C ; Extrait sec de Myrtille (*Vaccinum myrtillus*) 50 mg soit 2.5 mg d'anthocyanosides ; Vitamine B1 0,8 mg ; Vitamine B2 1,1 mg ; Vitamine B6 0,8 mg.

Propriétés/Allégations : "C'est un reconstituant naturel. Il contribue à :

- renforcer l'immunité naturelle (gelée royale, vitamines B6, C).
- réduire la fatigue (vitamines B2, B6, C).

- un métabolisme énergétique normal (vitamines B2, B6, C).
- protéger les cellules contre le stress oxydatif (vitamines B2, C, anthocyanosides).

Il favorise :

- le fonctionnement normal du système nerveux (vitamines B1, B6, C).
- la récupération physique et intellectuelle (éleuthérocoque)." [77]

Conseils d'utilisation : une cure de 10 jours est conseillée à raison de 1 à 2 flacons par jour chez les adolescents et adultes et d'un flacon par jour chez les enfants jusqu'à 10 ans. Le produit doit être consommé pur ou dilué dans un verre d'eau de préférence le matin à jeun [77].



Figure 50 : Ristabil®

Ce produit met également en avant l'effet dynamisant et tonifiant de l'éleuthérocoque. Nous pouvons remarquer que ce complément alimentaire peut être utilisé chez les enfants de moins de 10 ans. Il convient néanmoins de rester prudent puisque, comme vu précédemment, l'agence européenne du médicament ne recommande pas l'utilisation d'éleuthérocoque avant l'âge de 12 ans.

Bien que ces produits puissent être vendus hors circuit pharmaceutique, il convient de rester prudent face à leur utilisation sans avis médical ou pharmaceutique. En effet, les symptômes présentés, même s'ils peuvent paraître banals, méritent d'être étudiés afin d'éliminer de possibles pathologies sous-jacentes.

NB : De très nombreuses spécialités d'éleuthérocoque sont également vendues sur internet. Il convient d'être très prudent quant à la provenance et la composition des produits présentés comme du ginseng de Sibérie.

Par ailleurs et à première vue, il peut paraître étonnant de ne retrouver aucun phytomédicament à base d'éleuthérocoque sur le marché. Cependant, la législation concernant l'éleuthérocoque (libération du monopole pharmaceutique et plante pouvant

entrer dans la composition de compléments alimentaires) explique vraisemblablement cette absence de spécialités médicamenteuses.

Si les principales utilisations du ginseng de Sibérie à l'officine sont liées à ses propriétés adaptogènes, il convient également de s'intéresser à ses autres activités.

## **5.2. Potentialités thérapeutiques du ginseng de Sibérie**

De nombreuses études menées sur la drogue ou même sur d'autres parties de la plante mettent en avant de multiples propriétés qui pourraient se révéler intéressantes dans l'avenir.

### **5.2.1. Effet neuroprotecteur**

De nombreuses études *in vitro* et *in vivo* ont mis en évidence un potentiel effet neuroprotecteur de l'éleuthérocoque.

#### *In vitro*

En 2008, une étude a été menée pour observer les effets d'extraits aqueux et méthanoliques d'éleuthérocoque sur des cultures cellulaires neuronales de rats ayant été endommagés par le peptide  $\beta$ -amyloïde. Ce peptide impliqué dans la maladie d'Alzheimer induit une destruction des neurones et des synapses.

Premièrement, lorsque les neurones étaient mis en présence du peptide  $\beta$ -amyloïde à une concentration de 10  $\mu$ M, il a été observé une atrophie des axones et des dendrites ainsi qu'une destruction de synapses. Ensuite, lorsque les cellules se trouvaient dans un milieu constitué par un extrait méthanolique ou aqueux d'*E. senticosus* à une concentration allant de 10 à 1000 ng/mL, il a été observé une régénération axonale et dendritique ainsi qu'une reconstruction synaptique. Une deuxième expérience avec une application concomitante du peptide  $\beta$ -amyloïde et des extraits de la plante atténue quant à elle l'action délétère du peptide  $\beta$ -amyloïde. Les chercheurs se sont alors penchés sur les principaux constituants de la plante à savoir l'éleuthéroside B, E et l'isofraxidine pour identifier la molécule responsable de cette activité. Il a été observé une activité supérieure de l'éleuthéroside B comparée aux deux autres constituants. Ces effets protecteurs ont, par ailleurs, été retrouvés aussi bien dans les extraits aqueux que méthanolique même si l'extrait aqueux est moins concentré. Nous pouvons donc supposer d'après cette étude que les extraits de la plante protègent contre l'atrophie neuronale et la mort cellulaire après un traitement par beta-amyloïde et que l'éleuthéroside B serait le principal responsable de cet effet [78].

Une étude similaire a, en 2011, montré que parmi douze composants isolés, seuls l'éleuthéroside B, E et l'isofraxidine montrent des effets protecteurs contre les effets du peptide  $\beta$ -amyloïde à des doses entre 1 et 10  $\mu$ M [79].

Enfin, en 2013, une étude a mis en évidence un mécanisme neuroprotecteur et anti-inflammatoire de l'éleuthérocoque. En effet, l'extrait de la plante augmente l'expression d'une enzyme (HO-1) impliquée dans la protection cellulaire pour contrer les effets neurotoxiques du glutamate [80].

#### *In vivo*

L'effet neuroprotecteur de la plante a été étudié à la suite d'une occlusion transitoire d'une artère cérébrale pendant 90 mn chez des rats. Après une injection péritonéale d'un extrait de la plante à une dose de 100 mg/kg, il a été observé une diminution significative du volume de l'infarctus de 36.6% comparé au groupe témoin. Une analyse immunohistochimique a montré qu'il y avait une inhibition marquée de l'expression de la Cox2 dans les régions touchées par l'occlusion jusqu'à 24h après celle-ci. Ces résultats indiquent donc que l'éleuthérocoque présente un effet neuroprotecteur en inhibant l'inflammation [33] [81].

Les saponosides de la plante présentent également un effet protecteur contre l'hypoxie neuronale [82].

Certains chercheurs ont alors émis l'hypothèse que les adaptogènes joueraient un rôle de protection envers diverses maladies neuro-dégénératives dont la maladie de Parkinson.

Ainsi, une étude impliquant des souris présentant des symptômes parkinsoniens induits par le MPTP (une neurotoxine utilisée pour induire les effets de la maladie de Parkinson dans les expériences animales) a été menée. Les souris recevaient tout d'abord pendant 5 jours une dose de MPTP de 30 mg/kg. Ensuite ces souris recevaient un extrait éthanolique d'éleuthérocoque à 80% pendant 20 jours. Un premier groupe recevait une dose de 45.5 mg/kg et un deuxième une dose de 182 mg/kg. Le comportement de ces souris a ensuite été étudié en mesurant le temps qu'il leur fallait pour monter au sommet d'un cylindre. Après 5 jours d'administration de la plante, le temps d'ascension relevé était significativement moins important que celui observé dans le groupe témoin. De plus, on a relevé une augmentation de la dopamine circulante au niveau du striatum et une diminution de l'expression de la caspase 3 impliquée dans l'apoptose neuronale. Les auteurs ont donc suggéré que l'éleuthérocoque pouvait être capable de protéger des dommages infligés par le MPTP. Depuis 2013, cette plante est ainsi recensée comme étant efficace *in vivo* dans les modèles expérimentaux de la maladie de Parkinson [83].

### **5.2.2. Effet antiviral et antibactérien**

#### *In vitro*

L'extrait d'*E. senticosus* est reconnu pour inhiber la croissance de certains virus, bactéries et champignons. Ainsi, l'extrait liquide éthanolique a la capacité d'inhiber la

réplication de virus à ARN comme le rhinovirus humain, le virus respiratoire syncytial (VRS) notamment connu pour donner des bronchiolites et le virus de la grippe A. Cependant, aucun effet n'a été démontré sur les virus à ADN. Cet effet est présent même en variant les conditions de température ou en faisant l'essai avec un extrait sec [33].

Une étude a également montré que l'extrait éthanolique augmente d'environ 30 à 45% la phagocytose de *Candida albicans* par les granulocytes et les monocytes prélevés à partir de donneurs sains [84].

Le chiisanoside, une molécule isolée à partir des feuilles d'éleuthérocoque a montré une activité antibactérienne large mais modérée contre les bactéries gram- et les gram+ avec une CMI (concentration minimale inhibitrice correspondant à la plus petite concentration d'antibiotique qui inhibe toute culture visible d'une souche bactérienne après 18 heures de culture à 37°C) de l'ordre de 50 à 100 µg/ml [33].

### In vivo

Une administration parentérale d'un extrait éthanolique à 33% de racine d'éleuthérocoque durant les 15 jours précédents une infection induite par *Listeria monocytogenes* (agent de la listériose) a permis d'augmenter la résistance des souris et lapins face à cette maladie [70].

Une autre étude a mis en évidence l'effet anti-grippal de l'extrait fluide éthanolique de la drogue. Le virus et l'extrait sont administrés de façon simultanée par voie nasale à des souris. Le taux de virus grippal retrouvé dans les poumons est ensuite enregistré jusqu'au 6<sup>ème</sup> jour après l'administration. Au bout du 6<sup>ème</sup> jour, on retrouve toujours des virus dans le groupe témoin contrairement au groupe ayant reçu l'extrait [70].

### Applications cliniques

Des études ont montré que l'éleuthérocoque administrée avec d'autres plantes avait un effet bénéfique dans le traitement des infections respiratoires hautes parfois associées à des sinusites.

Une étude randomisée en double aveugle s'est penchée sur l'efficacité d'un mélange contenant 10mg d'éleuthérocoque et 85 mg d'extrait standardisé d'*Andrographis paniculata* dans le traitement d'infection respiratoire non compliquée. Cette étude qui s'est déroulée pendant 20 ans a regroupé au total 185 individus scandinaves ayant une moyenne d'âge de 32 ans. Les sujets étaient traités pendant 5 jours (95 recevaient le traitement et 90 le placebo). A la fin des 5 jours il a été observé que les personnes ayant reçu le traitement ont eu une amélioration significative, comparé au groupe témoin, de leur état général et de leurs symptômes incluant les céphalées, les symptômes oro-pharyngés [85].

Une étude *in vivo* a étudié l'effet d'une combinaison de 3 plantes adaptogènes incluant *Eleutherococcus senticosus* (24.4%), *Rhodiola rosea* (24.6%) et *Schisandra chinensis* (51%) dans le traitement adjuvant de pneumonies. Cette étude randomisée en double aveugle contre placebo, a concerné 60 patients âgés de 18 à 65 ans. Tous les patients ont reçu un traitement standard contenant de la céfazoline (antibiotique), de la bromhexine (mucolytique) et de la théophylline (bronchodilatateur). Parmi ces 60 patients, 30 ont reçu le mélange de plantes et 30 autres ont reçu un placebo deux fois par jour pendant 10 à 15 jours. A la fin de l'étude, il a été observé que les patients ayant reçu le mélange de plantes avaient eu un traitement antibiotique plus court que ceux ne l'ayant pas eu (5,67 jours contre 7,53 en moyenne). De plus, les performances mentales comme l'apprentissage et la mémoire mesurée par des tests psychométriques se sont montrées supérieures dans le groupe traité par le mélange [86].

### 5.2.3. Effet immunomodulateur

L'éleuthérocoque présente une activité immunomodulatrice. Des études *in vitro* et *in vivo* démontrent cet effet.

#### *In vitro*

L'extrait fluide éthanolique a induit une augmentation de la production d'IL-1 et 6 mais pas de l'IL-2, cytokines toutes impliquées dans la différenciation, le recrutement ou l'activation de lymphocytes. Cette activation d'IL-1 et IL-6 a lieu à des concentrations allant de 0.1 à 1.0 mg/mL pour IL-1 et 0.03 à 1.0 mg/mL pour IL-6. Cependant, cette action n'a pas été retrouvée avec les constituants caractéristiques de la drogue (éleuthéroside B et E). Ce sont les polysaccharides présents dans la drogue qui sont impliqués.

De plus, cet effet stimulant sur la synthèse de cytokines n'est pas uniforme puisque les cytokines IL-4, IL-5 et IL-12 voient leur sécrétion diminuer. En conséquence, plutôt qu'une action immunostimulante, l'éleuthérocoque présente une action immunomodulatrice en régulant la production de différentes cytokines [87].

#### *In vivo*

Dans une étude randomisée sur un mois, 36 personnes ont reçu 10 ml d'extrait de la plante et 36 autres un placebo 3 fois par jour après les repas. Une évaluation cytométrique des sous-populations de lymphocytes a été faite avant et après administration de la plante ou du placebo. Après 4 semaines de traitement, ceux ayant reçu un extrait de la plante ont vu leur taux de lymphocyte (T helper, T suppresseurs, NK et lymphocytes B) augmenter de façon significative, comparé au groupe placebo [88].

En Russie, des recherches ont étudié les effets immuno-modulateurs chez des patients en bonne santé. Comparé au groupe placebo, 838 enfants prenant quotidiennement un

extrait fluide de la plante pendant 2 mois ont vu une augmentation de 25% de leur taux de lymphocyte T, 20% de leur taux de lymphocyte B associée à une diminution de 10% des infections. Cependant, cet effet n'a pas été démontré chez les adultes ayant pris pendant 6 semaines l'équivalent de 4g de drogue avant le petit déjeuner [89].

De plus, ces études *in vivo* ne paraissent pas assez large (petit nombre de personnes incluses et durée relativement courte) pour émettre des certitudes.

#### **5.2.4. Effet anti-allergique**

Il a été observé de manière dose-dépendante une inhibition de la libération d'histamine par les mastocytes.

De plus, on observe un effet inhibiteur de la production du TNF- $\alpha$  induit par les IgE (anticorps impliqués dans la réaction allergique) [90].

L'éleuthérocoque pourrait donc être utilisée dans le traitement de certaines allergies mais le mécanisme d'action n'est pas encore élucidé et les études ne sont encore pas très nombreuses.

#### **5.2.5. Effet anti-oxydant**

Plusieurs études mettent en avant l'effet anti-oxydant du ginseng de Sibérie.

Après administration orale pendant 30 jours d'un extrait de la plante chez des rats, il a été observé une diminution de la peroxydation des lipides. De plus, une augmentation de l'activité de la catalase et de la glutathion peroxydase, enzymes impliqués dans les réactions de neutralisation des radicaux libres, a été retrouvée.

Il a également été retrouvé une action de neutralisation de l'anion peroxy-nitrite impliqué dans les mécanismes d'apoptose et de nécrose cellulaires [91].

Une autre étude a mis en avant l'activité anti-oxydante de la plante. Cette expérience s'est notamment appuyée sur l'utilisation du radical libre DPPH ou 1,1-diphényl-2-picrylhydrazyle. Le DPPH est un radical qui va fixer les composés phénoliques, ces derniers ayant des propriétés anti-oxydantes. La solution de DPPH libre est de couleur bleue ; plus le DPPH est lié à une molécule anti-oxydante, plus l'intensité de la couleur de la solution diminue. La mesure de l'activité anti-oxydante a donc été faite par spectrophotométrie à 515-518nm ; et par mesure de la peroxydation des lipides dans les microsomes hépatiques chez les rats ayant été préalablement traités par des extraits de racine d'éleuthérocoque.

Les résultats ont montré que les extraits méthanoliques, butanoliques et aqueux de l'éleuthérocoque avaient des propriétés anti-oxydantes avec une diminution de l'absorbance. Parmi les composés présents, l'acide chlorogénique et l'acide 1,4-dicaffeylquinique présentent une forte activité anti DPPH [72].

### 5.2.6. Effet anti-radiation

La plante aurait été utilisée pour prévenir les effets délétères liés à la catastrophe de Tchernobyl en 1986. Depuis, des essais ont montré que la plante aurait bien des effets protecteurs contre les radiations ionisantes. En effet, une étude a montré que l'extrait de la plante augmentait significativement le taux de survie et le nombre des leucocytes. Ce rétablissement de la leucocytogénèse semble plus important après une dose fractionnée de radiations qu'après une dose aiguë. De plus, il a été observé une diminution de l'hémorragie cérébrale survenant après une quadruple radiation de 4 Gray [92].

Une étude plus poussée a montré que l'administration orale de polysaccharides provenant de la plante réduisait de façon dose-dépendante les dommages infligés par les radiations sur les rats étudiés. De plus, il a été observé un effet protecteur contre la perte de poids, et une augmentation de l'activité des systèmes enzymatiques antioxydants (SOD, GSH). On peut donc supposer que les polysaccharides possèdent un effet protecteur contre les irradiations [93].

Les propriétés antioxydantes sont notamment associées à des propriétés thérapeutiques plus concrètes comme une action anti-bactérienne sur les bactéries à gram + et gram - . Par l'action anti-oxydante, on retrouve également une action inhibitrice sur la croissance de cellules cancéreuses avec une  $CI_{50}$  (concentration inhibant la croissance de 50% des cellules) évaluée à 30 µg/ml d'extrait [94].

### 5.2.7. Effet anti-tumoral

La littérature nous indique que l'éleuthérocoque était utilisé de façon assez commune en Russie dans les services d'oncologie afin de potentialiser les effets attendus des cures de chimiothérapie ou radiothérapie tout en limitant leurs effets indésirables [70].

Il semblerait que l'éleuthérocoque présente de possibles effets anti-tumeurs.

Une étude a comparé l'influence du DFMO ( $\alpha$ -difluoromethylornithine), un inhibiteur enzymatique de l'ornithine décarboxylase impliquée dans le développement de certains cancers, et l'influence d'une teinture de la drogue sur la durée de vie de rats et la carcinogénèse induite par des radiations. Il a été retrouvé dans les deux cas une augmentation significative de l'espérance de vie ainsi qu'une diminution du nombre de tumeurs bénignes ou malignes survenant après des radiations ionisantes. Cependant, les effets bénéfiques semblent supérieurs avec le DFMO sans potentialisation des effets observés [95].

L'utilisation d'un extrait aqueux de la drogue en association avec la cytarabine (molécule utilisée dans le traitement de certaines leucémies) a montré, *in vitro* des effets potentialisés de la cytarabine comparés à son administration seule [70].

L'administration de polysaccharides extraits de la plante chez des souris (0,5 ; 5 et 50 µg par souris) a montré des effets inhibiteurs sur la croissance des tumeurs et le développement des métastases par rapport au groupe contrôle de respectivement 33,6 ; 66.8 et 81.8% [72].

Enfin, l'extrait aqueux d'éleuthérocoque serait capable d'inhiber le développement des métastases aussi bien dans le cadre préventif que curatif. Cet effet serait associé à une activation des macrophages et des cellules NK [96].

### **5.2.8. Effet sur le métabolisme osseux**

Une étude s'est penchée sur les effets du ginseng de Sibérie chez des rats souffrant d'ostéoporose induite par les corticoïdes. L'excrétion urinaire du calcium et de l'hydroxyproline (constituants de la trame protéique osseuse) a été mesurée après 30 jours de traitement par un extrait de la plante. Il a été observé que les rats ayant reçu l'extrait ont vu leur excrétion urinaire en calcium et en hydroxyproline diminuer respectivement de 1,4 à 3,7 fois et de 18 à 51% comparé au groupe contrôle. Ces résultats suggèrent donc que l'effet bénéfique de la plante sur le métabolisme osseux est comparable à l'efficacité de l'ipriflavone (un phyto-œstrogène) utilisée dans le traitement de l'ostéoporose dans les études cliniques et expérimentales [72].

Une autre étude *in vitro* a été menée pour montrer les effets potentiels de la plante sur le métabolisme osseux. Durant l'étude des rates ovariectomisées, ont été réparties en 5 groupes. Le 1<sup>er</sup> groupe recevait pendant l'étude de l'eau distillée (groupe témoin), le 2<sup>ème</sup> groupe du 17β-estradiol à la dose quotidienne de 10 µg/kg et les 3 autres groupes recevaient des extraits secs de la plante à des doses respectivement croissantes (10, 30 et 100 mg/kg par jour) pendant une durée de 8 semaines. Après l'expérience, la densité minérale osseuse fémorale des rates ayant reçu 100 mg/kg d'extrait de plante par jour était significativement plus importante comparée aux rates du groupe témoin (16.7% avec une marge d'erreur inférieure à 10%). Ces résultats ne s'accompagnent pas de modifications organiques sur l'utérus et sur les niveaux d'estradiol. La plante semble donc capable de prévenir la perte osseuse induite par une ovariectomie sans agir sur les niveaux d'estrogènes. Cela pourrait être une piste dans l'utilisation de cette plante dans le cadre de la prévention de l'ostéoporose post-ménopause [97].

*In vivo*, une étude a été menée sur 80 femmes coréennes ménopausées. Ces femmes étaient réparties en deux groupes. Un à qui on administrait 500 mg de calcium par jour (groupe témoin) et un autre groupe recevant en plus 500 mg des extraits de la plante. Le groupe ayant reçu la plante a montré une augmentation significative des niveaux sériques d'ostéocalcine (hormone favorisant la fixation de calcium) comparé à l'autre groupe.

L'éléuthérocoque aurait donc des effets bénéfiques sur le remodelage osseux même si aucune augmentation de la densité minérale osseuse n'a été quantifiée [98].

### 5.2.9. Effet sur la glycémie

Des études *in vitro* faites dans les années 70 ont montré que les éléuthérosides auraient des effets potentialisateurs de l'insuline sur la consommation de glucose [70].

D'autres études ont montré que l'extrait sec aqueux avait une action inhibitrice sur l'absorption de glucose. Cette action repose sur l'inhibition de l' $\alpha$ -glucosidase, une enzyme intervenant dans le métabolisme des glucides. Cependant, l'inhibition représente seulement le 1/13 de l'action de l'acarbose un inhibiteur de l' $\alpha$ -glucosidase commercialisé sous le nom de Glucor<sup>®</sup>. L'administration de la plante diminue également l'absorption du glucose par les cellules intestinales dans des modèles *in vitro*. Cependant, il semble que seul le transport actif du glucose soit affecté mais pas la diffusion passive membranaire [99].

Enfin, un extrait sec de la plante a été administré 30 minutes avant une administration de glucose chez des souris atteintes de diabète de type 2 pendant 3 jours. Chez les souris traitées par la plante, il a été observé des taux de glucose significativement plus bas que dans le groupe témoin et ceci sans interférer sur les niveaux plasmatiques d'insuline [99].

D'après une autre étude, c'est la syringine (éléuthéroside B) qui joue un rôle dans la régulation de la glycémie. En effet, une injection intraveineuse de syringine a provoqué 60 mn après une diminution dose-dépendante de la glycémie chez des rats. Cette baisse de la glycémie s'est accompagnée d'une augmentation de la sécrétion d'insuline et des peptides C impliqués dans la synthèse de l'insuline. Ces résultats semblent donc encourageants pour pallier l'insuffisance en insuline qui survient lors d'un diabète [100].

Une étude a essayé de proposer un mécanisme d'action. La syringine agirait sur la libération d'acétylcholine dans les terminaisons nerveuses ce qui aurait pour effet de stimuler les récepteurs muscariniques M3 pancréatiques impliqués dans la sécrétion d'insuline.

De plus, les polysaccharides présents dans la plante auraient également un effet bénéfique sur la glycémie en potentialisant les effets de la metformine [101].

De même, l'éléuthéroside E présente une activité régulatrice de la glycémie. En effet, il a été observé une augmentation de la sécrétion d'insuline suite à l'administration de glucose comparé au groupe témoin [70].

### 5.2.10. Effet anti-inflammatoire

En médecine chinoise traditionnelle chinoise, l'éleuthérocoque est utilisée dans les pathologies inflammatoires comme les syndromes arthrosiques. Plusieurs études ont essayé de démontrer cet effet et d'en expliquer le mécanisme.

#### In vitro

Une étude a montré qu'un extrait de la drogue d'éleuthérocoque inhibe l'expression de la NO synthase inductible (NOSi) dans les macrophages activés par le Lipopolysaccharide (LPS). Ce résultat résulte d'un blocage de l'activité des protéines JNK dont on a vu plus haut l'implication dans le mécanisme d'action des adaptogènes. Ce mécanisme va alors diminuer la libération de NO avec pour conséquence une diminution de l'inflammation. Cependant, il n'a pas été observé de diminution de l'activité de la Cox-2 impliquée dans l'inflammation par production des prostaglandines [102].

Une autre étude s'est intéressée à l'activité de 3 composants isolés à partir de la plante : l'éleuthéroside E, la syringine (Eleuthéroside B) et l'isofraxidine. Leurs effets ont été étudiés sur des cellules inflammatoires provenant de sarcome des tissus mous (synovie). Parmi les composés, on observe une activité prépondérante de l'éleuthéroside E (activité à des concentrations moindres que la syringine et l'isofraxidine) dans la diminution de la production d'interleukines 1 et 6 (IL-1 et IL-6), cytokines impliquées dans la phase aiguë de l'inflammation. On observe également une diminution significative de la production de la prostaglandine E<sub>2</sub> par les éleuthérosides E et B alors que l'isofraxidine présente une action plus modérée. De plus, le syringarésinol diminue significativement la liaison à l'ADN du NFκB (facteur de transcription impliquée dans les réponses inflammatoires) [103].

#### In vivo

L'effet de l'éleuthéroside B sur des rats atteints d'arthrite induite par adjuvant (modèle expérimental) a été étudié. Après l'inoculation d'une émulsion huileuse contenant des mycobactéries, une inflammation secondaire est survenue au bout du 14<sup>ème</sup> jour. A partir de ce moment, une administration intragastrique d'éleuthéroside B a été faite pendant 16 jours. Après une semaine de traitement, on a observé une diminution de l'œdème et une amélioration des symptômes arthritiques comparé aux rats du groupe témoin. Au niveau cellulaire, on a observé un rétablissement de l'équilibre entre cytokines pro-inflammatoires et anti-inflamatoires. L'éleuthéroside B semble donc agir en modulant la réponse immunitaire impliquée dans le processus arthritique [104].

Une étude *in vivo* très récente (octobre 2014) s'est intéressée à l'effet de l'éleuthéroside E sur des souris atteintes d'arthrite induite par collagène (modèle expérimental). L'Eleuthéroside E est en effet connu pour avoir des effets anti-inflammatoires

par inhibition du NF- $\kappa$ B (cf étude *in vitro*). Cependant son effet selon la sévérité de l'arthrite rhumatoïde n'avait pas été étudié. L'étude avait donc pour but de montrer si l'éleuthéroside E pouvait améliorer les symptômes de l'arthrite et diminuer la synthèse des cytokines pro-inflammatoires. Les résultats ont montré que la molécule diminue la sévérité de l'arthrite avec notamment une réduction de l'infiltration des cellules inflammatoires dans les articulations, une meilleure protection du cartilage et une diminution de l'érosion osseuse qui pouvait survenir chez ces souris. Il a également été observé une diminution marquée de la production de TNF- $\alpha$  et d'IL-6 [105].

Par l'inhibition de plusieurs facteurs impliqués dans le processus inflammatoire, l'éleuthéroside E et l'éleuthéroside B, en particulier, peuvent se montrer intéressant dans le traitement des pathologies arthritiques. Ces études corroborent donc l'utilisation de la plante pour cette indication en médecine chinoise.

#### **5.2.11. Effet hépato-protecteur**

Il a été étudié, sur des souris, l'effet d'une injection intra-péritonéale de polysaccharides extraits de la plante sur une hépatite fulminante induite par le complexe d-galactosamine/ lipopolysaccharide. Après l'injection, on observe une diminution significative des taux sériques de TNF- $\alpha$  (Tumor necrosis Factor), et des transaminases. De plus, on a observé une amélioration des fonctions hépatiques et une inhibition de l'apoptose hépatocytaire entraînant une faible mortalité [33]. Cet effet a également été retrouvé avec la syringine (éleuthéroside B) de manière dose-dépendante selon un mécanisme d'action identique (diminution du TNF- $\alpha$  par inhibition du facteur transcriptionnel NF $\kappa$ B impliqué dans le mécanisme d'apoptose) [106].

Une autre étude sur les glycoprotéines de plus de 30 kDa isolées à partir de l'écorce montre un effet hépatoprotecteur suite à une intoxication aiguë ou chronique par l'alcool. En effet, les résultats montrent que ces glycoprotéines augmentent significativement l'activité des enzymes impliquées dans le métabolisme de l'alcool (alcool déshydrogénase et acétaldéhyde déshydrogénase) chez les rats recevant de façon aiguë de l'alcool. De plus, il a été observé une augmentation du taux de glutathion et des enzymes anti-oxydantes [33].

Récemment, une étude a montré que l'éleuthérocoque diminuait significativement la concentration sanguine et hépatique du cadmium, un métal lourd, chez des souris souffrant d'intoxication chronique à ce métal. De plus, il a été observé une diminution de l'apoptose induite par le cadmium sur les hépatocytes [107].

Enfin, une dernière étude a voulu évaluer l'effet d'un extrait éthanolique à 50% de la drogue sur la stéatose. Dans cette étude, des souris insulino-résistantes et présentant une stéatose ont reçu pendant 8 semaines l'extrait de la drogue. A la fin de l'étude, il a été

observé une diminution de l'hépatomégalie et des taux de glucides et lipides circulants. De plus, on a retrouvé une amélioration de l'action de l'insuline au niveau du foie et la synthèse des triglycérides dans les tissus non adipeux (foie et muscles squelettiques) a été fortement inhibée. Une diminution de l'expression des glucose-6-phosphatase (impliquée dans la glycogénolyse ou la néoglucogénèse) et des enzymes impliquées dans la synthèse des graisses a été observée. Ces résultats démontrent donc que cet extrait est un traitement efficace dans l'insulino-résistance et la stéatose par diminution de la synthèse hépatique des lipides [108].

### **5.2.12. Effet cardioprotecteur**

L'administration orale pendant 8 jours d'extrait de la plante à une concentration de 1 mL/kg chez des rats augmente la tolérance cardiaque face à l'adrénaline et à l'isoprénaline (un analogue de synthèse). Cet effet intervient en limitant la consommation d'oxygène pouvant être facteur de troubles ischémiques et en diminuant les effets pro-arythmogènes de ces molécules. Ensuite, une deuxième étude a été menée de manière identique mais cette fois-ci avec un prétraitement avec de la naloxone à une dose de 2 mg/kg. La naloxone inhibe alors complètement les effets de l'extrait de la plante observés précédemment. De plus, il a été observé que l'administration chronique de cet extrait augmentait le niveau des  $\beta$ -endorphines plasmatiques qui ont une action régulatrice des fonctions cardiaques. L'étude suggère donc un lien entre l'administration de cet extrait et l'augmentation des molécules opioïdes endogène. Cependant, il n'a été montré aucun effet bénéfique sur l'arythmie ou la nécrose survenant après l'occlusion d'une artère coronaire pendant une durée de 45 minutes [109] [110].

### **5.2.13. Effet anti-ulcère**

L'effet de la drogue d'éleuthérocoque sur l'ulcère gastrique induit par le stress a été étudié.

Il ressort qu'une administration unique de l'extrait aqueux (à des doses quotidiennes de 50, 100 ou 500 mg/kg) ne montre pas d'effet protecteur sur l'ulcère gastrique. Cependant, après une administration orale aux mêmes doses pendant une période continue de 2 semaines, un effet protecteur a été observé de façon dose-dépendante.

De même, l'extrait alcoolique utilisé par voie orale pendant 2 semaines a montré une diminution indéniable des ulcères de 61.1% comparé au groupe témoin recevant de l'eau distillée. L'étude faite sur l'action de différentes molécules a montré que l'acide chlorogénique et l'éleuthéroside E diminuait les ulcères gastriques de respectivement 21,4 et 51,3% [33].

De nombreuses études ont donc été effectuées sur la plante. D'après leurs résultats, le ginseng de Sibérie pourrait être considéré comme une véritable panacée. Mais, même si ces résultats sont porteurs d'espoirs, il convient de nuancer ces propositions. En effet, des activités pharmacologiques observées *in vitro* ne correspondent pas toujours à des effets thérapeutiques attendus. De plus, nous pouvons regretter qu'il existe très peu de données concernant des études faites chez l'homme. Les études *in vivo* recensées concernent en effet, pratiquement toutes des rongeurs. Il sera donc intéressant de suivre les avancées futures concernant les propriétés réelles de cette plante.

## Conclusion

Le ginseng de Sibérie encore appelé "éleuthérocoque" (*Eleutherococcus senticosus* Rupr. & Maxim.) est un buisson épineux appartenant à la famille des Araliacées. Il est rencontré exclusivement en Extrême-Orient (Sud-Est de la Russie, Nord et Centre de la Chine). Son appellation fait référence au Ginseng dit " véritable " (*Panax ginseng*) dont les propriétés multiples, notamment tonique, sont connues du plus grand nombre. Cependant, outre cette connotation positive, peu de choses sont réellement connues sur cette plante. En effet, bien que la drogue constituée par les organes souterrains soit décrite depuis le XIX<sup>ème</sup> siècle, elle est très peu utilisée en phytothérapie de nos jours et encore moins connue du grand public. Ce travail a donc été l'occasion de mettre en évidence ses particularités.

A l'officine le ginseng de Sibérie est finalement assez peu présent du fait d'une absence de spécialités médicamenteuses. En effet, sur le plan législatif, bien que la drogue soit inscrite à la Pharmacopée européenne, nous pouvons regretter que celle-ci ne relève pas du monopole pharmaceutique et qu'elle puisse entrer dans la composition des compléments alimentaires. Cependant, son utilisation à l'officine est bien réelle avec des propriétés reconnues par de nombreuses autorités de santé européennes et internationales. En effet, le ginseng de Sibérie s'inscrit dans le cadre des plantes dites "adaptogènes", au même titre que la Rhodiola (*Rhodiola rosea*), plantes pouvant aider l'organisme à lutter contre des facteurs de stress extérieurs afin de maintenir l'homéostasie. C'est pourquoi son utilisation comme tonique dans les cas de fatigue physique et/ou intellectuelle ainsi qu'en période de convalescence est reconnue. De surcroît, la drogue qui présente, d'après les études effectuées, très peu d'effets indésirables peut être utilisée par une majorité de personnes même si elle est déconseillée par mesure de précaution dans certains cas (enfants de moins de 12 ans, femmes enceintes, allaitantes, souffrant de mastoses ou de cancer du sein et personnes hypertendues).

Enfin, l'étude phytochimique de la plante s'est révélée très intéressante par la diversité des composés présents. En effet, on retrouve, entre autres, des dérivés phénoliques divers mais aussi des composés triterpéniques et stéroïdiques. Ces composés sont parfois étherifiés en hétérosides dont l'Eleuthéroside B et E principales molécules responsables de l'activité pharmacologique. Cette diversité structurale explique sans doute la multiplicité des potentialités thérapeutiques découvertes à la suite de nombreuses études. Ces potentialités thérapeutiques sont autant d'espoirs à confirmer par la suite chez l'homme pour traiter dans l'avenir certains types de cancer, certaines maladies neurodégénératives, des maladies métaboliques comme le diabète ou encore les troubles du métabolisme osseux.



## Références bibliographiques

- [1] DEBUIGNE G., COUPLAN F., VIGNES P., VIGNES D. *Petit Larousse des plantes médicinales*. Paris : Larousse, 2009.
- [2] SÉLECTION DU READER'S DIGEST. *Secrets et vertus des plantes médicinales*. Paris : Sélection du Reader's digest, 1981.
- [3] MILLOT M. *Cours Phytothérapie et plantes médicinales*. 2013.
- [4] « Vrac, poudre, extraits... comment s'y retrouver ? ». In : *Eurekasante.fr Par Vidal* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.eurekasante.fr/> > (consulté le 7 juillet 2014)
- [5] « Gemmothérapie : et si on se soignait avec les bourgeons ? ». In : *Medisite* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.medisite.fr/> > (consulté le 1 septembre 2014)
- [6] BOTINEAU M. *Guide des plantes médicinales*. Paris : Belin, 2011. (L'indispensable guide des... Fous de nature!).
- [7] SCHAUBENBERG P., PARIS F. *Guide des plantes médicinales: analyse, description et utilisation de 400 plantes*. 2e édition augmentée et complétée. Paris : Delachaux et Niestlé, 2005. (Les guides du naturaliste).
- [8] *Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2014-2023*. Genève : Organisation mondiale de la santé, 2013.
- [9] « Universalis : ĀYURVEDA ». Disponible sur : < <http://www.universalis-edu.com>. > (consulté le 11 septembre 2014)
- [10] « Universalis : CHINOISE (CIVILISATION) - La médecine en Chine ». Disponible sur : < <http://www.universalis-edu.com>. > (consulté le 11 septembre 2014)
- [11] « Universalis : ISLAM (La civilisation islamique) - Les mathématiques et les autres sciences ». Disponible sur : < <http://www.universalis-edu.com/> > (consulté le 1 septembre 2014)
- [12] « Qu'est-ce que la Pharmacopée ? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». Disponible sur : < <http://ansm.sante.fr> > (consulté le 1 septembre 2014)
- [13] « Pharmacopée Européenne en ligne 8.2 ». Disponible sur : < <http://online6.edqm.eu/> > (consulté le 3 juillet 2014)
- [14] *Code de la santé publique - Article L5121-1*.
- [15] *Code de la santé publique - Article L5121-14-1*.
- [16] *Code de la santé publique - Article R5121-107-4*.
- [17] LEHMANN H. *Le médicament à base de plantes en Europe. Statut, enregistrement, contrôles*. [En ligne] : Strasbourg, 2013. Disponible sur : < <http://tel.archives-ouvertes.fr/> > (consulté le 11 septembre 2014)

- [18] « Le pharmacien et les plantes - Communications - Ordre National des Pharmaciens ». Disponible sur : < <http://www.ordre.pharmacien.fr> > (consulté le 11 septembre 2014)
- [19] *Code de la santé publique - Article L4211-1.*
- [20] *Décret n° 2008-841 du 22 août 2008 relatif à la vente au public des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée et modifiant l'article D. 4211-11 du code de la santé publique.*, 2008.
- [21] *Dossier-PlantesMedicinalesMedicaments.pdf* [En ligne]. Disponible sur : <<http://www.ordre.pharmacien.fr/>> (consulté le 7 juillet 2014)
- [22] *Dossier-PlantesMedicinalesCultivezLongueurAvancee.pdf* [En ligne]. Disponible sur : <<http://www.ordre.pharmacien.fr/>> (consulté le 7 juillet 2014)
- [23] CHAMPY P., BOUTEFNOUCHET S. « Proposition de loi visant à créer un diplôme et organiser la profession d'herboriste : un texte inadapté au contexte réglementaire et sanitaire ». *Ethnopharmacologia*. n°49, p. 52-55.
- [24] *Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires*, 2006.
- [25] « Les allégations ». Disponible sur : < <https://www.anses.fr/> > (consulté le 21 juillet 2014)
- [26] « Observatoire sociétal du médicament 2011 ». Disponible sur : < <http://www.tns-sofres.com> > (consulté le 21 juillet 2014)
- [27] « Phytothérapie : le soin par les plantes : Allodocteurs.fr ». Disponible sur : <<http://www.allodocteurs.fr>> (consulté le 14 septembre 2014)
- [28] DAVYDOV M., KRIKORIAN A. D. « Eleutherococcus senticosus (Rupr. & Maxim.) Maxim. (Araliaceae) as an adaptogen: a closer look ». *J. Ethnopharmacol.* [En ligne]. octobre 2000. Vol. 72, n°3, p. 345-393. Disponible sur : <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>> (consulté le 8 octobre 2013)
- [29] WICHTL M., ANTON R., LASSECHERE BERNARD M. *Plantes thérapeutiques: tradition, pratique officinale, science et thérapeutique*. 2e éd. française. Paris Cachan : Tec [et] Doc Éd. Médicales internationales, 2003.
- [30] ROMBI M., ROBERT D., GUEDON D., ROSIER-SALA C., RENZACCI E. *120 plantes médicinales*. Monaco : Éd. Alpen, 2007.
- [31] BOTINEAU M., PELT J.-M. *Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs*. Paris : Éd. Tec & Doc, 2010. 1335 p.
- [32] CHEVALLIER A. *Encyclopédie des plantes médicinales*. Paris : Larousse, 2001.
- [33] HUANG L., ZHAO H., HUANG B., ZHENG C., PENG W., QIN L. « Acanthopanax senticosus: review of botany, chemistry and pharmacology ». *Pharm.- Int. J. Pharm. Sci.* 2011. Vol. 66, n°2, p. 83–97.
- [34] GIRRE L. *Les plantes et les médicaments: l'origine végétale de nos médicaments*. Paris : Delachaux et Niestlé, 2006.
- [35] OLLIER C. *Le conseil en phytothérapie*. 2e édition. Rueil-Malmaison : Éd. Pro-officina, 2011. (Pro-officina).

- [36] FLEURENTIN J., HAYON J.-C. *Les plantes qui nous soignent: traditions et thérapeutique*. Rennes : Éd. Ouest-France, 2007.
- [37] *Le guide des plantes qui soignent*. Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2010.
- [38] Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi.
- [39] BRUNETON J. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*. 4e édition revue et augmentée. Paris Cachan : Éd. Tec & doc Éd. médicales internationales, 2009.
- [40] « Plants Profile for *Eleutherococcus pentaphyllus* (ginseng) ». Disponible sur : <http://plants.usda.gov> > (consulté le 11 juin 2014)
- [41] CHOI Y.-E., YANG D.-C., YOON E.-S. « Rapid propagation of *Eleutherococcus senticosus* via direct somatic embryogenesis from explants of seedlings ». *Plant Cell Tissue Organ Cult.* [En ligne]. 1 août 1999. Vol. 58, n°2, p. 93-97. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> > (consulté le 10 juin 2014)
- [42] CHOI Y.-E., KIM J.-W., YOON E.-S. « High Frequency of Plant Production via Somatic Embryogenesis from Callus or Cell Suspension Cultures in *Eleutherococcus senticosus* ». *Ann. Bot.* 1999. Vol. 83, n°3, p. 309–314.
- [43] PANOSSIAN A. G. « Adaptogens in Mental and Behavioral Disorders ». *Psychiatr. Clin. North Am.* [En ligne]. mars 2013. Vol. 36, n°1, p. 49-64. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> > (consulté le 15 septembre 2014)
- [44] PANOSSIAN A., WIKMAN G., WAGNER H. « Plant adaptogens. III. Earlier and more recent aspects and concepts on their mode of action ». *Phytomedicine Int. J. Phytother. Phytopharm.* [En ligne]. octobre 1999. Vol. 6, n°4, p. 287-300. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> >
- [45] PAWAR V. S., SHIVAKUMAR H. « A current status of adaptogens: natural remedy to stress ». *Asian Pac. J. Trop. Dis.* [En ligne]. 2012. Vol. 2, Supplement 1, p. S480-S490. Disponible sur : < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> > (consulté le 28 août 2014)
- [46] SZABO S., TACHE Y., SOMOGYI A. « The legacy of Hans Selye and the origins of stress research: a retrospective 75 years after his landmark brief "letter" to the editor# of nature ». *Stress Amst. Neth.* [En ligne]. septembre 2012. Vol. 15, n°5, p. 472-478. Disponible sur : < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> >
- [47] WEINSTEIN R. *The Stress Effect: Discover the Connection Between Stress and Illness and Reclaim Your Health*: Penguin, 2004. 212 p.
- [48] BAGGIO S. *Psychologie sociale: Concepts et expériences* : De Boeck Supérieur, 2006. 224 p.
- [49] WAGNER H., NÖRR H., WINTERHOFF H. « Plant adaptogens ». *Phytomedicine* [En ligne]. juin 1994. Vol. 1, n°1, p. 63-76. Disponible sur : < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> > (consulté le 15 septembre 2014)
- [50] TARIAN S. *L'ELEUTHEROCOQUE: APPLICATIONS EN PHARMACIE ET PARAPHARMACIE*. Thèse d'exercice. France : 2000.

- [51] CISMEF. « PTS ». Disponible sur : <<http://www.hetop.eu/>> (consulté le 23 septembre 2014)
- [52] ROBBINS M. P. « Biochemistry of plant secondary metabolism. Annual Plant Reviews, Volume 2. Edited by Michael Wink ». *Eur. J. Plant Pathol.* [En ligne]. 1 juin 2000. Vol. 106, n°5, p. 487-487. Disponible sur : < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>> (consulté le 23 septembre 2014)
- [53] PANOSSIAN A. G. « Adaptogens: Tonic Herbs for Fatigue and Stress ». *Altern. Complement. Ther.* [En ligne]. 2003. Vol. 9, n°6, p. 327-331. Disponible sur : <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>
- [54] DEWICK P. M. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach.*: John Wiley & Sons, 2002. 524 p.
- [55] BOUIC P. J. D. « Sterols and sterolins: new drugs for the immune system? ». *Drug Discov. Today*. 15 juillet 2002. Vol. 7, n°14, p. 775-778.
- [56] OWASOYO J. O., NERI D. F., LAMBERTH J. G. « Tyrosine and its potential use as a countermeasure to performance decrement in military sustained operations ». *Aviat. Space Environ. Med.* mai 1992. Vol. 63, n°5, p. 364-369.
- [57] KELLY G. S. « Nutritional and botanical interventions to assist with the adaptation to stress ». *Altern. Med. Rev. J. Clin. Ther.* août 1999. Vol. 4, n°4, p. 249-265.
- [58] CHIU P. Y., LEUNG H. Y., POON M. K. T., KO K. M. « Chronic schisandrin B treatment improves mitochondrial antioxidant status and tissue heat shock protein production in various tissues of young adult and middle-aged rats ». *Biogerontology* [En ligne]. août 2006. Vol. 7, n°4, p. 199-210. Disponible sur : < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>
- [59] KO K. M., CHEN N., LEUNG H. Y., LEONG E. P. K., POON M. K. T., CHIU P. Y. « Long-term schisandrin B treatment mitigates age-related impairments in mitochondrial antioxidant status and functional ability in various tissues, and improves the survival of aging C57BL/6J mice ». *BioFactors Oxf. Engl.* [En ligne]. 2008. Vol. 34, n°4, p. 331-342. Disponible sur : < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>
- [60] BOON-NIERMEIJER E. K., VAN DEN BERG A., WIKMAN G., WIEGANT F. A. « Phytoadaptogens protect against environmental stress-induced death of embryos from the freshwater snail *Lymnaea stagnalis* ». *Phytomedicine Int. J. Phytother. Phytopharm.* [En ligne]. octobre 2000. Vol. 7, n°5, p. 389-399. Disponible sur : <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>
- [61] PANOSSIAN A W. H. « Adaptogens. A Review of their History, Biological Activity, and Clinical Benefits. » *Herb. Gram.* 2011.
- [62] PANOSSIAN A., WIKMAN G., KAUR P., ASEA A. « Adaptogens exert a stress-protective effect by modulation of expression of molecular chaperones ». *Phytomedicine Int. J. Phytother. Phytopharm.* [En ligne]. juin 2009. Vol. 16, n°6-7, p. 617-622. Disponible sur : < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>
- [63] G. C. LIMANDJAJA S. A. H. P. « Plant adaptogens activate cellular adaptive mechanisms by causing mild damage ». 2008.

- [64]PANOSSIAN A., HAMBARDZUMYAN M., HOVHANISSYAN A., WIKMAN G. « The Adaptogens Rhodiola and Schizandra Modify the Response to Immobilization Stress in Rabbits by Suppressing the Increase of Phosphorylated Stress-activated Protein Kinase, Nitric Oxide and Cortisol ». *Drug Target Insights*. 16 février 2007. Vol. 2, p. 39-54.
- [65]WIEGANT F. A. C., SURINOVA S., YTSMA E., LANGELAAR-MAKKINJE M., WIKMAN G., POST J. A. « Plant adaptogens increase lifespan and stress resistance in *C. elegans* ». *Biogerontology* [En ligne]. février 2009. Vol. 10, n°1, p. 27-42. Disponible sur : <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>
- [66]PANOSSIAN A., WIKMAN G. « Effects of Adaptogens on the Central Nervous System and the Molecular Mechanisms Associated with Their Stress—Protective Activity ». *Pharmaceuticals* [En ligne]. 19 janvier 2010. Vol. 3, n°1, p. 188-224. Disponible sur : <[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)> (consulté le 15 septembre 2014)
- [67]HIKINO H., TAKAHASHI M., OTAKE K., KONNO C. « Isolation and hypoglycemic activity of eleutherans A, B, C, D, E, F, and G: glycans of *Eleutherococcus senticosus* roots ». *J. Nat. Prod.* avril 1986. Vol. 49, n°2, p. 293-297.
- [68]PEREZ G. R. M., ZAVALA S. M. A., PEREZ G. S., PEREZ G. C. « Antidiabetic effect of compounds isolated from plants ». *Phytomedicine* [En ligne]. mars 1998. Vol. 5, n°1, p. 55-75. Disponible sur : <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>> (consulté le 6 octobre 2014)
- [69]MAURIN D. *Le Droguier de la faculté de pharmacie de Montpellier: sauvegarde du patrimoine et intérêts d'une de ses plantes: L'Eleutherococcus senticosus*. Thèse d'exercice. France : Université de Montpellier I. UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques, 2013. 87 p.
- [70]« European Medicines Agency - Find medicine - *Eleutherococci radix* ». Disponible sur : <<http://www.ema.europa.eu/>> (consulté le 30 octobre 2014)
- [71]KIMURA Y., SUMIYOSHI M. « Effects of various *Eleutherococcus senticosus* cortex on swimming time, natural killer activity and corticosterone level in forced swimming stressed mice ». *J. Ethnopharmacol.* [En ligne]. décembre 2004. Vol. 95, n°2-3, p. 447-453. Disponible sur : <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>
- [72]YAN-LIN S., LIN-DE L., SOON-KWAN H. « *Eleutherococcus senticosus* as a crude medicine: Review of biological and pharmacological effects ». *J. Med. Plants Res.* 2011. Vol. 5, n°25, p. 5946–5952.
- [73]« Éleuthérocoque ». In : *Eurekasantefr Par Vidal* [En ligne]. Disponible sur : <<http://www.eurekasante.fr/>> (consulté le 27 octobre 2014)
- [74]« WHO Monographs on Selected Medicinal Plants - Volume 2: *Radix Eleutherococci* ». Disponible sur : <<http://apps.who.int/medicinedocs/fr>> (consulté le 30 octobre 2014)
- [75]DONOVAN J. L., DEVANE C. L., CHAVIN K. D., TAYLOR R. M., MARKOWITZ J. S. « Siberian ginseng (*Eleutherococcus senticosus*) effects on CYP2D6 and CYP3A4 activity in normal volunteers ». *Drug Metab. Dispos. Biol. Fate Chem.* mai 2003. Vol. 31, n°5, p. 519-522.
- [76]TAKAHASHI T., KAKU T., SATO T., WATANABE K., SATO J. « Effects of *Acanthopanax senticosus* HARMS extract on drug transport in human intestinal cell line Caco-2 ».

- J. Nat. Med.* [En ligne]. janvier 2010. Vol. 64, n°1, p. 55-62. Disponible sur : <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>
- [77] « RISTABIL® In : *Eurekasantefr Par Vidal* [En ligne]. Disponible sur : <<http://www.eurekasante.fr/>> (consulté le 1 novembre 2014)
- [78] TOHDA C., ICHIMURA M., BAI Y., TANAKA K., ZHU S., KOMATSU K. « Inhibitory effects of *Eleutherococcus senticosus* extracts on amyloid beta(25-35)-induced neuritic atrophy and synaptic loss ». *J. Pharmacol. Sci.* juillet 2008. Vol. 107, n°3, p. 329-339.
- [79] BAI Y., TOHDA C., ZHU S., HATTORI M., KOMATSU K. « Active components from Siberian ginseng (*Eleutherococcus senticosus*) for protection of amyloid  $\beta$ (25-35)-induced neuritic atrophy in cultured rat cortical neurons ». *J. Nat. Med.* [En ligne]. juillet 2011. Vol. 65, n°3-4, p. 417-423. Disponible sur : <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>
- [80] JIN M. L., PARK S. Y., KIM Y. H., PARK G., LEE S. J. « *Acanthopanax senticosus* exerts neuroprotective effects through HO-1 signaling in hippocampal and microglial cells ». *Environ. Toxicol. Pharmacol.* [En ligne]. mars 2013. Vol. 35, n°2, p. 335-346. Disponible sur : <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>
- [81] BU Y., KWON S., KIM Y. T., KIM M.-Y., CHOI H., KIM J. G., JAMARKATTEL-PANDIT N., DORÉ S., KIM S.-H., KIM H. « Neuroprotective effect of HT008-1, a prescription of traditional Korean medicine, on transient focal cerebral ischemia model in rats ». *Phytother. Res. PTR* [En ligne]. août 2010. Vol. 24, n°8, p. 1207-1212. Disponible sur : <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>
- [82] CHEN J.-F., FAN J., TIAN X.-W., TANG T.-S. « Protective effects of two constituents of Chinese herbs on spinal motor neurons from embryonic rats with hypoxia injury ». *Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med. AJTCAM Afr. Netw. Ethnomedicines.* 2012. Vol. 9, n°2, p. 234-241.
- [83] LIU S., LI X., HUO Y., LU F. « Protective effect of extract of *Acanthopanax senticosus* Harms on dopaminergic neurons in Parkinson's disease mice ». *Phytomedicine Int. J. Phytother. Phytopharm.* [En ligne]. 15 mai 2012. Vol. 19, n°7, p. 631-638. Disponible sur : <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>
- [84] GLATTHAAR-SAALMÜLLER B., SACHER F., ESPERESTER A. « Antiviral activity of an extract derived from roots of *Eleutherococcus senticosus* ». *Antiviral Res.* juin 2001. Vol. 50, n°3, p. 223-228.
- [85] GABRIELIAN E. S., SHUKARIAN A. K., GOUKASOVA G. I., CHANDANIAN G. L., PANOSSIAN A. G., WIKMAN G., WAGNER H. « A double blind, placebo-controlled study of *Andrographis paniculata* fixed combination Kan Jang in the treatment of acute upper respiratory tract infections including sinusitis ». *Phytomedicine Int. J. Phytother. Phytopharm.* [En ligne]. octobre 2002. Vol. 9, n°7, p. 589-597. Disponible sur : <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>
- [86] NARIMANIAN M., BADALYAN M., PANOSYAN V., GABRIELIAN E., PANOSSIAN A., WIKMAN G., WAGNER H. « Impact of Chisan (ADAPT-232) on the quality-of-life and its efficacy as an adjuvant in the treatment of acute non-specific pneumonia ». *Phytomedicine Int. J. Phytother. Phytopharm.* [En ligne]. novembre 2005. Vol. 12, n°10, p. 723-729. Disponible sur : <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>

- [87]STEINMANN G. G., ESPERESTER A., JOLLER P. « Immunopharmacological in vitro effects of *Eleutherococcus senticosus* extracts ». *Arzneimittelforschung*. [En ligne]. janvier 2001. Vol. 51, n°1, p.76-83. Disponible sur : [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ >](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)
- [88]BOHN B., NEBE C. T., BIRR C. « Flow-cytometric studies with *eleutherococcus senticosus* extract as an immunomodulatory agent ». *Arzneimittelforschung*. octobre 1987. Vol. 37, n°10, p. 1193-1196.
- [89]« Monograph. *Eleutherococcus senticosus* ». *Altern. Med. Rev. J. Clin. Ther.* juin 2006. Vol. 11, n°2, p. 151-155.
- [90]YI J. M., KIM M. S., SEO S. W., LEE K. N., YOON C. S., KIM H. M. « *Acanthopanax senticosus* root inhibits mast cell-dependent anaphylaxis ». *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.* octobre 2001. Vol. 312, n°1-2, p. 163-168.
- [91]YOKOZAWA T., RHYU D. Y., CHEN C. P. « Protective effects of *Acanthopanax Radix* extract against endotoxemia induced by lipopolysaccharide ». *Phytother. Res. PTR* [En ligne]. avril 2003. Vol. 17, n°4, p. 353-357. Disponible sur : [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ >](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)
- [92]YONEZAWA M., KATOH N., TAKEDA A. « Radiation protection by Shigoka extract on split-dose irradiation in mice ». *J. Radiat. Res. (Tokyo)*. septembre 1989. Vol. 30, n°3, p. 247-254.
- [93]LI X., ZHOU A. « Preparation of polysaccharides from *Acanthopanax senticosus* and its inhibition against irradiation-induced injury of rat ». *Carbohydr. Polym.* [En ligne]. 22 janvier 2007. Vol. 67, n°2, p. 219-226. Disponible sur : [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ >](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) (consulté le 3 novembre 2014)
- [94]YU C. Y., KIM S. H., LIM J. D., KIM M. J., CHUNG I. M. « Intraspecific relationship analysis by DNA markers and in vitro cytotoxic and antioxidant activity in *Eleutherococcus senticosus* ». *Toxicol. Vitro Int. J. Publ. Assoc. BIBRA*. avril 2003. Vol. 17, n°2, p. 229-236.
- [95]BESPALOV V. G., ALEKSANDROV V. A., SEMENOV A. L., KOVAN'KO E. G., IVANOV S. D. « [Comparative effects of difluoromethylornithine and tincture of Siberian ginseng root on radiation carcinogenesis and life span in rats] ». *Adv. Gerontol. Uspekhi Gerontol. Ross. Akad. Nauk Gerontol. Obshchestvo*. 2012. Vol. 25, n°2, p. 293-300.
- [96]YOON T. J., YOO Y. C., LEE S.-W., SHIN K.-S., CHOI W.-H., HWANG S.-H., HA E. S., JO S. K., KIM S.-H., PARK W.-M. « Anti-metastatic activity of *Acanthopanax senticosus* extract and its possible immunological mechanism of action ». *J. Ethnopharmacol.* [En ligne]. août 2004. Vol. 93, n°2-3, p. 247-253. Disponible sur : [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed >](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)
- [97]LIM D. W., KIM J. G., LEE Y., CHA S. H., KIM Y. T. « Preventive effects of *Eleutherococcus senticosus* bark extract in OVX-induced osteoporosis in rats ». *Mol. Basel Switz.* [En ligne]. 2013. Vol. 18, n°7, p.7998-8008. Disponible sur : [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ >](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)

- [98] HWANG Y.-C., JEONG I.-K., AHN K. J., CHUNG H. Y. « The effects of *Acanthopanax senticosus* extract on bone turnover and bone mineral density in Korean postmenopausal women ». *J. Bone Miner. Metab.* [En ligne]. 2009. Vol. 27, n°5, p. 584-590. Disponible sur : < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> >
- [99] WATANABE K., KAMATA K., SATO J., TAKAHASHI T. « Fundamental studies on the inhibitory action of *Acanthopanax senticosus* Harms on glucose absorption ». *J. Ethnopharmacol.* [En ligne]. 28 octobre 2010. Vol. 132, n°1, p. 193-199. Disponible sur : < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> >
- [100] LIU K. Y., WU Y.-C., LIU I.-M., YU W. C., CHENG J.-T. « Release of acetylcholine by syringin, an active principle of *Eleutherococcus senticosus*, to raise insulin secretion in Wistar rats ». *Neurosci. Lett.* [En ligne]. 28 mars 2008. Vol. 434, n°2, p. 195-199. Disponible sur : < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> >
- [101] FU J., FU J., YUAN J., ZHANG N., GAO B., FU G., TU Y., ZHANG Y. « Anti-diabetic activities of *Acanthopanax senticosus* polysaccharide (ASP) in combination with metformin ». *Int. J. Biol. Macromol.* [En ligne]. 1 avril 2012. Vol. 50, n°3, p. 619-623. Disponible sur : < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> >
- [102] JUNG C. H., JUNG H., SHIN Y.-C., PARK J.-H., JUN C.-Y., KIM H.-M., YIM H.-S., SHIN M.-G., BAE H.-S., KIM S.-H., KO S.-G. « *Eleutherococcus senticosus* extract attenuates LPS-induced iNOS expression through the inhibition of Akt and JNK pathways in murine macrophage ». *J. Ethnopharmacol.* [En ligne]. 15 août 2007. Vol. 113, n°1, p. 183-187. Disponible sur : < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> >
- [103] YAMAZAKI T., SHIMOSAKA S., SASAKI H., MATSUMURA T., TUKIYAMA T., TOKIWA T. « (+)-Syringaresinol-di-O-beta-D-glucoside, a phenolic compound from *Acanthopanax senticosus* Harms, suppresses proinflammatory mediators in SW982 human synovial sarcoma cells by inhibiting activating protein-1 and/or nuclear factor-kappaB activities ». *Toxicol. Vitro Int. J. Publ. Assoc. BIBRA* [En ligne]. décembre 2007. Vol. 21, n°8, p. 1530-1537. Disponible sur : < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> >
- [104] SONG Y., LI Y., ZHANG H. « [Therapeutic effect of syringin on adjuvant arthritis in rats and its mechanisms] ». *Yao Xue Xue Bao.* août 2010. Vol. 45, n°8, p. 1006-1011.
- [105] HE C., CHEN X., ZHAO C., QIE Y., YAN Z., ZHU X. « Eleutheroside E ameliorates arthritis severity in collagen-induced arthritis mice model by suppressing inflammatory cytokine release ». *Inflammation* [En ligne]. octobre 2014. Vol. 37, n°5, p. 1533-1543. Disponible sur : < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> >
- [106] GONG X., ZHANG L., JIANG R., WANG C.-D., YIN X.-R., WAN J.-Y. « Hepatoprotective effects of syringin on fulminant hepatic failure induced by D-galactosamine and lipopolysaccharide in mice ». *J. Appl. Toxicol. JAT* [En ligne]. mars 2014. Vol. 34, n°3, p. 265-271. Disponible sur : < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> >
- [107] SMALINSKIENE A., LESKAUSKAITE V., ZITKEVICIUS V., SAVICKIENE N., SAVICKAS A., RYSELIS S., SADAUSKIENE I., IVANOV L. « Estimation of the combined effect of *Eleutherococcus senticosus* extract and cadmium on liver cells ». *Ann. N. Y. Acad. Sci.* [En ligne]. août 2009. Vol. 1171, p. 314-320. Disponible sur : < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> >

- [108] PARK S. H., LEE S. G., KANG S. K., CHUNG S. H. « *Acanthopanax senticosus* reverses fatty liver disease and hyperglycemia in ob/ob mice ». *Arch. Pharm. Res.* septembre 2006. Vol. 29, n°9, p. 768-776.
- [109] MASLOV L. N., GUZAROVA N. V. « [Cardioprotective and antiarrhythmic properties of preparations from *Leuzea carthamoides*, *Aralia mandshurica*, and *Eleutherococcus senticosus*] ». *Eksp. Klin. Farmakol.* décembre 2007. Vol. 70, n°6, p. 48-54.
- [110] MASLOV L. N., LISHMANOV Y. B., ARBUZOV A. G., KRYLATOV A. V., BUDANKOVA E. V., KONKOVSKAYA Y. N., BURKOVA V. N., SEVEROVA E. A. « Antiarrhythmic activity of phytoadaptogens in short-term ischemia-reperfusion of the heart and postinfarction cardiosclerosis ». *Bull. Exp. Biol. Med.* mars 2009. Vol. 147, n°3, p. 331-334.

## **Table des annexes**

Annexe 1. Article L5121-14-1 du Code de la Santé Publique.....	111
Annexe 2. Liste des plantes référencées comme adaptogènes [61].....	112

## Annexe 1. Article L5121-14-1 du Code de la Santé Publique

- Modifié par LOI n°2011-2012 du 29 décembre 2011 - art. 5

Ne sont pas soumis à l'autorisation de mise sur le marché les médicaments traditionnels à base de plantes qui remplissent les critères suivants :

1° Ils sont conçus pour être utilisés sans l'intervention d'un médecin à des fins de diagnostic, de prescription ou de suivi du traitement ;

2° Ils sont exclusivement destinés à être administrés selon un dosage et une posologie spécifiés ;

3° Ils sont administrés par voie orale, externe ou par inhalation ;

4° La durée d'usage traditionnel est écoulée ;

5° Les données sur l'usage traditionnel du médicament sont suffisantes.

Ces médicaments font l'objet, avant leur mise sur le marché ou leur distribution à titre gratuit, d'un enregistrement auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Toutefois, si l'agence considère qu'un médicament traditionnel à base de plantes relève, compte tenu de ses caractéristiques, du régime de l'autorisation de mise sur le marché ou de celui de l'enregistrement de médicament homéopathe, l'enregistrement prévu à l'alinéa précédent n'est pas applicable.

Il est procédé à cet enregistrement si les critères mentionnés ci-dessus sont remplis et si le demandeur est établi dans un Etat membre de l'Union européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen. Il peut être refusé en cas de danger pour la santé publique.

L'enregistrement est effectué pour une durée de cinq ans. Il peut être renouvelé, le cas échéant sans limitation de durée, dans des conditions fixées par décret en Conseil d'Etat. Ce décret détermine également les conditions dans lesquelles il peut devenir caduc.

L'enregistrement peut être modifié par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

L'enregistrement peut être suspendu ou retiré par l'agence si les critères et les conditions auxquelles il est subordonné ne sont plus remplis ou en cas de danger pour la santé publique.

L'accomplissement des formalités prévues au présent article n'a pas pour effet d'exonérer le fabricant et, s'il est distinct, le titulaire de l'enregistrement, de la responsabilité que l'un ou l'autre peut encourir dans les conditions du droit commun en raison de la fabrication ou de la mise sur le marché du médicament.

**Annexe 2. Liste des plantes référencées comme adaptogènes [61]**

<b>Nom scientifique</b>	<b>Famille</b>
<i>Alstonia scholaris</i>	Apocynaceae
<i>Anacyclus pyrethrum</i>	Asteraceae
<i>Aralia mandshurica</i>	Araliaceae
<i>Argyreia nervosa</i>	Convulvulaceae
<i>Asparagus racemosus</i>	Liliaceae
<i>Baccopa monnieri</i>	Scrophulariaceae
<i>Bryonia alba</i>	Cucurbitaceae
<i>Caesalpinia bonduc</i>	Fabaceae
<i>Centella asiatica</i>	Apiaceae
<i>Chlorophytum borivilianum</i>	Liliaceae
<i>Cicer arietinum</i>	Fabaceae
<i>Codonopsis pilosula</i>	Campanulaceae
<i>Convolvulus pluricaulis</i>	Convulvulaceae
<i>Curculigo orchioides</i>	Hypoxidaceae
<i>Dioscorea deltoide</i>	Dioscoreaceae
<i>Drypetes roxburghii</i>	Putranjivaceae
<i>Echinopanax elatum</i>	Araliaceae

<b><i>Eleutherococcus senticosus</i></b>	Araliaceae
<b><i>Embllica officinalis</i></b>	Myrsinaceae
<b><i>Eucommia ulmoides</i></b>	Eucommiaceae
<b><i>Evolvulus alsinoides</i></b>	Convolvulaceae
<b><i>Gentiana pedicellata</i></b>	Gentianaceae
<b><i>Glycyrrhiza glabra</i></b>	Fabaceae
<b><i>Heteropterys aphrodisiaca</i></b>	Malpighiaceae
<b><i>Hippophae rhamnoides</i></b>	Elaeagnaceae
<b><i>Hoppea dichoroma</i></b>	<i>Gentianaceae</i>
<b><i>Hypericum perforatum</i></b>	<i>Hypericaceae</i>
<b><i>Lepidium peruvianum</i></b>	Brassicaceae
<b><i>Melilotus officinalis</i></b>	Fabaceae
<b><i>Morus alba</i></b>	Moraceae
<b><i>Nelumbo nucifera</i></b>	Nymphaeaceae
<b><i>Ocimum sanctum</i></b>	Lamiaceae
<b><i>Panax ginseng</i></b>	Araliaceae
<b><i>Panax pseudoginseng</i></b>	Araliaceae
<b><i>Paullinia cupana</i></b>	Sapindaceae
<b><i>Pfaffia paniculata</i></b>	Amaranthaceae

<b><i>Piper longum</i></b>	Piperaceae
<b><i>Ptychopetalum olacoides</i></b>	Olacaceae
<b><i>Rhaponticum carthamoides</i></b>	Asteraceae
<b><i>Rhodiola heterodonta</i></b>	Crassulaceae
<b><i>Rhodiola rosea</i></b>	Crassulaceae
<b><i>Schisandra chinensis</i></b>	Schisandraceae
<b><i>Scutellaria baicalensis</i></b>	Lamiaceae
<b><i>Serratula inermis</i></b>	Asteraceae
<b><i>Sida cordifolia</i></b>	Malvaceae
<b><i>Silene italica &amp; S. spp.</i></b>	Caryophyllaceae
<b><i>Sterculia plantanifolia</i></b>	Malvaceae
<b><i>Sutherlandia frutescens</i></b>	Fabaceae
<b><i>Terminalia chebula</i></b>	Combretaceae
<b><i>Tinospora cordifolia</i></b>	Menispermaceae
<b><i>Trichilia catigua</i></b>	Meliaceae
<b><i>Trichopus zeylanicus</i></b>	Dioscoreaceae
<b><i>Turnera diffusa</i></b>	Turneraceae
<b><i>Withania somnifera</i></b>	Solanaceae

## Table des illustrations

Figure 1 : Représentation schématique d'une ombelle simple et d'une ombelle composée caractéristiques de l'ordre des Apiales .....	29
Figure 2 : Aspect général de l'arbuste .....	31
Figure 3 : Eleuthérocoque : aspects général et particulier d'une feuille .....	32
Figure 4 : Aspect épineux de l'arbuste .....	33
Figure 5 : Eleuthérocoque (fleurs) .....	33
Figure 6 : Eleuthérocoque (fruit) .....	34
Figure 7 : Représentation d' <i>Eleutherococcus senticosus</i> [28].....	34
Figure 8 : Racines et rhizome de l'éleuthérocoque [29].....	35
Figure 9 : Aspect macroscopique de la poudre .....	36
Figure 10 : Fibres lignifiées (à gauche) et macle d'oxalate de calcium (à droite) observés au microscope X 400.....	36
Figure 11 : Spectres UV de l'éleuthéroside B (à gauche) et de l'éleuthéroside E (à droite) pour le dosage de l'éleuthérocoque.....	41
Figure 12 : Carl Ivanovich Maximowicz .....	42
Figure 13 : Carte de la Russie .....	43
Figure 14 : Carte de la Chine.....	44
Figure 15 : Bendazol (2-benzyl-benzimidazol) .....	46
Figure 16 : Evolution de l'état de résistance pendant les 3 phases du GAS.....	49
Figure 17 : Physiologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire .....	50
Figure 18 : Analogie structurale entre catécholamines, lignanes et flavonoïdes.....	53
Figure 19 : Composés phénoliques aux propriétés adaptogènes.....	53
Figure 20 : Analogie de structure entre triterpène tétracyclique (à gauche) et le cortisol (à droite).....	54
Figure 21 : Composés terpéniques de <i>Rhodiola rosea</i> et <i>Panax ginseng</i> .....	54
Figure 22 : Autres Composés terpéniques de <i>Rhodiola rosea</i> , <i>Panax ginseng</i> et <i>Bryonia alba</i> .....	55
Figure 23 : Structure d'une lipoxine ici la lipoxine B <sub>4</sub> . .....	55
Figure 24 : Réactions cellulaires face à un stress.....	58
Figure 25 : Réactions cellulaires en présence d'adaptogènes .....	60
Figure 26 : Composés phénoliques simples.....	63
Figure 27 : Composés phénylpropaniques.....	64
Figure 28 : Syringarésinol .....	64
Figure 29 : Eleuthéroside B <sub>4</sub> ou sésamine.....	65
Figure 30 : Isofraxidine (R=H).....	66
Figure 31 : Eleuthéroside B ou syringine.....	67
Figure 32 : Coniférine.....	67
Figure 33 : Acide chlorogénique .....	68
Figure 34 : Acide 1,5-dicaféylquinique.....	68
Figure 35 : Eleuthéroside E ou liriodendrine (syringarésinol-4,4-O-β-D-diglucoside) .....	69
Figure 36 : Eleuthéroside D .....	69
Figure 37 : Eleuthéroside B <sub>1</sub> .....	70
Figure 38 : Acide bétulinique .....	70
Figure 39 : Acide oléanolique .....	71

Figure 40 : Eleuthéroside I .....	71
Figure 41 : Eleuthéroside L et Eleuthéroside M .....	72
Figure 42 : Eleuthéroside A ou daucostérol .....	72
Figure 43 : Sitostérol .....	73
Figure 44 : Eleuthéroside C .....	73
Figure 45 : Caryophyllène .....	74
Figure 46 : Acide palmitique .....	75
Figure 47 : Structure de base des ciwujianosides .....	76
Figure 48 : Arkogélules Eleuthérocoque® .....	84
Figure 49 : Vitalité 4G Défenses Fortepharma® .....	85
Figure 50 : Ristabil® .....	86

## **Table des tableaux**

Tableau 1 : Classification botanique selon APG III .....	27
Tableau 2 : Protocole de la chromatographie.....	39
Tableau 3 : Principaux effets observés chez les adaptogènes et les stimulants du SNC.....	47
Tableau 4 : Formes d'utilisation reconnues de la drogue [70] .....	80

## Glossaire des termes botaniques

**Androcée** : ensemble des organes mâles (étamines) d'une fleur.

**Androcée Diplostémone** : fleur possédant des étamines en nombre double de celui des pétales ; ces étamines sont réparties en deux verticilles, alternant entre elles d'un verticille à l'autre et les étamines du verticille externe alternant avec les pétales.

**Androcée Isotémone** : fleur qui possède un nombre d'étamines égal à celui des pétales.

**Baie** : fruit charnu, indéhiscent, dépourvu de noyau, dont les graines baignent dans le mésocarpe.

**Calice** : ensemble des pièces externes du périanthe (sépalés).

**Calypstre** : ensemble de pétales soudés formant une paroi qui se détache lors de l'épanouissement des étamines.

**Carpelle** : feuille spécialisée sur laquelle sont portés les ovules.

**Corolle** : partie interne du périanthe formée des pétales.

**Drupe** : fruit charnu dont la graine est incluse dans un noyau correspondant à l'endocarpe sclérifié.

**Entomophile** : se dit d'une pollinisation opérée par les insectes.

**Epigyne** : se dit d'une fleur dont les pièces autres sont insérées au-dessus du gynécée (=ovaire infère).

**Epiphyte** : se dit d'un végétal qui se développe sur un autre végétal.

**Feuilles verticillées** : feuilles disposées en cercle autour d'un axe au même niveau.

**Gynécée** : ensemble des organes femelles de la fleur (carpelles).

**Indéhiscent** : qui ne s'ouvre pas spontanément à maturité.

**Inflorescence** : ensemble des fleurs regroupées sur le même axe. Les inflorescences sont de 2 types : indéfinie (grappe, épi, corymbe, ombelle, capitule) ou définie (cyme).

**Limbe** : partie plate et élargie de la feuille.

**Ombelle** : inflorescence indéfinie dans laquelle les pédicelles insérés en un même point du pédoncule s'élèvent en divergeant pour disposer les fleurs généralement dans un même plan.

**Palmé** : se dit d'une feuille dont le limbe est découpé en segments tous réunis au sommet du pétiole comme les doigts de la main.

**Panicule** : inflorescence indéfinie dérivée de l'épi dont les fleurs sont pédonculées de façon isolée ou groupée.

**Pédicelle** : support de chaque fleur quand le pédoncule est ramifié.

**Pédoncule** : axe portant la fleur, le fruit.

**Pennée** : se dit d'une feuille composée dont les folioles sont disposés de part et d'autre de l'axe principal.

**Pentamère** : fleur présentant cinq pièces par verticille.

**Périanthe** : ensemble des pièces protectrices de la fleur (sépalés et pétales).

**Préfloraison valvaire** : disposition des pétales dans le bouton floral qui sont positionnés côte à côte sans se recouvrir.

**Préfloraison imbriquée** : disposition des pétales dans le bouton floral recouvrant d'un côté et recouvert de l'autre.

**Pubescent** : couvert de poils.

**Stipule** : appendice foliacé ou membraneux, parfois épineux placé au point d'insertion de la feuille sur la tige.

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :*

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*

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

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

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.*



## **LE GINSENG DE SIBERIE**

### **Utilisations à l'officine et potentialités thérapeutiques**

#### **Résumé**

Le Ginseng de Sibérie encore appelé Eleuthérocoque (*Eleutherococcus senticosus Rupr. & Maxim.*) est une plante adaptogène de la famille des Araliacées comme le Ginseng "véritable" (*Panax ginseng*). La drogue constituée par les organes souterrains est inscrite à la Pharmacopée européenne. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, son utilisation est possible en tant que "tonique capable d'augmenter les capacités mentales et physiques dans les cas de fatigue, de faiblesse générale de l'organisme et au cours des convalescences". Cependant, de nombreuses études mettent en avant des potentialités thérapeutiques intéressantes sur certains cancers, sur des maladies neurodégénératives (Parkinson, Alzheimer) ou encore sur le diabète et l'ostéoporose. Le ginseng de Sibérie peut donc représenter un réel espoir concernant l'élaboration de nouveaux traitements pour ces pathologies.

**Mots-clés** : Phytothérapie, Ginseng, Eleuthérocoque, Eleuthérosides, Adaptogène.

**Discipline** : Pharmacie

---

**Title** : Siberian ginseng : utilizations in community pharmacy and therapeutic potentialities.

**Abstract** : Siberian ginseng also called Eleuthero (*Eleutherococcus senticosus Rupr. & Maxim.*) is an adaptogen plant belong to Araliaceae family as *Panax ginseng*. The drug formed by the underground parts is described in European Pharmacopeia. According to the World Health Organization, its use is possible as "a prophylactic and restorative tonic for enhancement of mental and physical capacities in cases of weakness, exhaustion and tiredness, and during convalescence". However, many studies highlight interesting therapeutic potentialities in some cancers, neurodegenerative diseases (Parkinson, Alzheimer), or diabetes and osteoporosis. Siberian ginseng represents a real hope for developing new treatments for these diseases.

**Keywords** : Phytotherapy, Ginseng, Eleuthero, Eleutherosides, Adaptogen.

---

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

2 rue du Docteur Marcland

87025 LIMOGES Cedex