

Sous la direction de :
Jean-Claude Lapraz
Alain Carillon

PLANTES MÉDICINALES

*Phytothérapie clinique intégrative
et médecine endobiogénique*

Jean-Christophe Charrié
Bernadette Chastel
Christine Cieur
Philippe Combe
Mohamed Damak
Kamyar Hedayat
Cassandrine Saigne-Soulard



Lavoisier
TEC & DOC

Chardon-Marie

Silybum marianum (L.) Gaertn.

A. Carillon, J.-C. Charrié, C. Cieur,
C. Saigne-Soulard



1. Dénominations [1, 2]

Synonymes : *Carduus marianus* L.

Noms vernaculaires : Chardon argenté, Chardon marbré, Chardon de Notre-Dame, Artichaut sauvage, Silybe.

Anglais : Milk thistle, Marian thistle.

Allemand : Mariendistel.

Famille : Asteraceae, ordre des Astérales.

Si le terme *Silybum* désigne en grec et en latin un chardon comestible, le qualificatif *marianum* proviendrait d'une légende selon laquelle les taches laiteuses marquant les feuilles proviennent du lait

tombé du sein de Marie lorsqu'elle allaita Jésus, cachée sous un bosquet de chardons pour échapper aux persécutions d'Hérode.

2. Présentation botanique

[1, 3, 4]

2.1. Description

Le Chardon-Marie est une **plante herbacée** bisannuelle vigoureuse à racine pivotante épaisse et à tige rameuse robuste, dressée, atteignant 30 cm à 1,50 m de hauteur.

Les **feuilles** oblongues, pennatilobées, sont caractérisées par une marge ondulée à bord épineux et

une couleur vert pâle luisant, ponctué de marbrures blanches le long des nervures. Les feuilles supérieures sont engainantes.

Les **fleurs** tubuleuses, pourpre violacé, sont groupées en capitules hémisphériques solitaires terminaux (4-5 cm), émergeant d'une collerette de bractées recourbées en épines acérées.

Les **fruits** sont des akènes obovoïdes luisants, marron noir ou marbrés de jaune, surmontés d'une longue aigrette blanche denticulée en anneau à sa base.

La plante ne dégage pas d'odeur particulière et se distingue par une saveur d'artichaut.

2.2. Origine et habitat

Originaire du bassin méditerranéen, le Chardon-Marie affectionne les terrains secs et ensoleillés (terres incultes, bords des chemins) jusqu'à 700 m d'altitude. La plante a gagné toute l'Europe occidentale et centrale, l'Afrique du Nord, le Moyen-Orient et s'est naturalisée en Amérique du Nord.

2.3. Parties médicinales utilisées : le fruit

Le **fruit** mûr sec (*fructus Silybi Mariae*) est inscrit à la Pharmacopée française 10^e édition. Il est récolté à la fin de la floraison par battage des capitules et débarrassé de son aigrette.

Les **parties aériennes**, récoltées avant et pendant la floraison, peuvent également être utilisées (médecine populaire).

3. Propriétés issues de la tradition [2, 4-8]

Le Chardon-Marie était déjà connu dans l'Antiquité (décrit par Théophraste et préconisé par Dioscoride) pour soigner la vésicule biliaire et le foie. La racine était également utilisée pour ses vertus pectorales et apéritives, les feuilles comme tonique digestif. Si Pline l'Ancien recommandait un mélange de jus de Chardon-Marie et de miel pour « éliminer les excès de bile », elle servait au Moyen Âge à chasser la « bile noire » ou « mélancolie » associée à certaines affections d'origine hépatique.

Cultivé et consommé comme légume (jeunes pousses en salade et racines cuisinées comme les salsifis), le Chardon-Marie entrait également dans la composition de remèdes destinés à soulager les troubles digestifs et ses graines passaient pour favoriser la lactation. Les médecins du début

du xx^e siècle leur reconnaissent également des propriétés stimulantes cardiaques et toniques vasculaires, utiles dans l'hypotension, et anti-hémorragiques contre les saignements de nez, hématuries et métrorragies.

La médecine traditionnelle utilise encore aujourd'hui la plante pour ses propriétés toniques apéritives, antidyspeptiques, légèrement laxatives, et galactagogues chez la femme allaitante. Quant à sa réputation de grand remède du foie et de la rate, liée à son puissant pouvoir hépatoprotecteur, régénérateur tissulaire et drainant hépatobiliaire (cholérétique et cholagogue doux, décongestionnant splanchnique), elle a persisté au fil du temps et le Chardon-Marie est toujours indiqué pour la prévention et le traitement de pathologies telles qu'hépatites, cirrhoses, calculs biliaires, ictères, ou lors de dommages hépatiques causés par des toxines naturelles (champignons, morsures de serpents, piqûres d'insectes, alcool...) ou synthétiques (solvants, produits de nettoyage, médicaments...).

4. Pharmacochimie [1, 9]

4.1. Principaux composants du fruit

- **Flavanolignanes** (1,5 à 3 %), dont le mélange, isolé en 1968 et baptisé « **silymarine** », est essentiellement localisé dans la partie corticale. Les composants de la silymarine sont des chromanones particulières, qui résultent de la cycloaddition d'un alcool phénylpropanique sur une 2-phényl-chromanone (2,3-dihydroflavonol = taxifoline). On distingue :
 - **silybine** : constituant majoritaire, qui est un benzodioxane, mélange diastéréoisomérique (7''R, 8''R et 7''S, 8''S) ;
 - **silydianine** (oxatricycloclodécène) ;
 - **silychristine** et **isosilychristine**, à structure dihydrobenzofuranique ;
 - autres composés présents dans la variété à fleurs blanches : des dérivés dépourvus de l'hydroxyle en 3 : la **silandrine** (3-désoxyisosilybine), la **silymonine** (3-désoxysilydianine).
- **Remarque** : Ces composés sont peu hydrosolubles.
- **Flavonoïdes** : quercétol, taxifoline, ériodyctiol, chrysoériol, naringine, kaempférol dihydrokaempférol, apigénol, naringéto...
- **Dérivés phénoliques** : 5,7-dihydroxychromones, alcool dihydrodicoumarol.

- **Huile grasse** (20 à 30 %), concentrée en acides gras insaturés : acides linoléique (60 %), oléique (30 %) et palmitique (9 %).
- Tocophérol ou vitamine E (0,038 %).
- Stérols : cholestérol, stigmastérol, sitostérol...
- Divers composés : bêtaïne, tyramine, histamine, polyines, protéines et mucilages.

4.2. Principaux composants de la partie aérienne

- Flavonoïdes : apigénine, kaempférol, lutéolol et leurs hétérosides.
- Stérols : campestérol, stigmastérol, sitostérol...
- Dérivés polyacétyléniques.
- Divers composés : acide fumarique, céramide, asperglaucide.

5. Données expérimentales et cliniques issues directement de la pharmacologie

La plupart des études pharmacologiques utilisent des préparations standardisées de silymarine ou de son constituant majoritaire, la silybine.

5.1. Sphère digestive : fort tropisme hépatique

► Propriétés hépatoprotectrices [1, 10-15]

Le foie est impliqué dans de nombreux processus physiologiques et son rôle fondamental dans le métabolisme l'expose aux dommages causés par la toxicité de certains xénobiotiques.

La silymarine, à fort tropisme hépatique, possède des activités anti-hépatotoxiques et régénératrices liées à divers mécanismes cytoprotecteurs.

Mécanismes impliqués dans l'hépatoprotection

- **Stabilisation de la membrane externe de l'hépatocyte** : la silymarine empêche la pénétration intracellulaire des substances toxiques (alcool, médicaments, toxines végétales, etc.) par blocage du système de fixation et de transport transmembranaire. Elle modifie la structure membranaire de microsomes de rats en s'incorporant dans la double couche lipidique. L'augmentation des taux d'AMPc par inhibition de la phosphodiesterase pourrait également être impliquée dans la stabilisation de la membrane cellulaire.

- **Potentialisation des défenses antioxydantes de la cellule** par piégeage des radicaux libres oxygénés résultant du métabolisme de certaines substances toxiques et responsables de lésions membranaires par lipoperoxydation ; maintien du pool de glutathion intracellulaire, responsable de la détoxification hépatique, et de superoxyde dismutase ; diminution du taux de MDA (malone-dialdéhyde). Ces propriétés antioxydantes ont été observées avec la silymarine et la silybine *in vitro* sur différents modèles cellulaires humains (plaquettes, érythrocytes, fibroblastes) ou animaux (microsomes et mitochondries d'hépatocytes de rats), notamment l'inhibition de la production de radicaux anions superoxydes et d'acide nitrique sur cellules de Kupffer de rat isolées. On observe une inhibition de la production de NO et de l'expression génique de l'enzyme le synthétisant, l'iNOS (oxyde nitrique synthase inductible), par inhibition du facteur nucléaire NF-κB responsable de l'activation de l'iNOS [16].
- **Stimulation de la régénération et de la multiplication cellulaire hépatique** : la silybine est capable d'activer le métabolisme des hépatocytes et la synthèse protéique *in vitro* et *in vivo* : elle agit comme un stéroïde naturel en se liant au niveau du récepteur aux œstrogènes de la sous-unité régulatrice de l'ARN polymérase I ADN-dépendante, activant ainsi la synthèse d'ARN ribosomal de 20 %, la formation de ribosomes et la synthèse protéique.
- **Activité anti-fibrosique** : la silymarine réduit la prolifération des hépatocytes stellaires à rôle pathogénique central dans la fibrogenèse hépatique, et leur conversion en myofibroblastes responsables de l'accumulation du collagène dans le foie. Trois ans d'administration de silymarine retardent le développement d'une fibrose hépatique induite par l'alcool chez le babouin [17-19].
- **Mécanismes de détoxification hépatique** : en partie par action sur les voies métaboliques de phase I (cytochromes CYP3A4 et CYP2C9) et II (augmentation de la glucuronocouplage).

Désordres hépatiques induits par l'alcool [1, 10, 20]

La silymarine ou la silybine suppriment la lipoperoxydation et la déplétion en glutathion induites par l'alcool sur des hépatocytes de rats *in vitro*.

Plusieurs études cliniques *versus* placebo, incluant chacune entre 50 et 170 patients (3 500 au total), rapportent le bénéfice d'un traitement par silymarine (280 à 560 mg/jour) et son innocuité dans le traitement de divers troubles hépatiques liés à l'alcool dont hépatites chroniques et cirrhoses : régression des lésions histologiques après un an ; baisse de la mortalité après quatre ans d'étude, avec diminution de la bilirubine, des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, PAL...), du procollagène III (donc de l'activité fibrosique).

Hépatites virales aiguës et chroniques [10, 21]

Une étude randomisée en double aveugle incluant 57 patients porteurs d'une **hépatite aiguë** A ou B, et traités quotidiennement par 420 mg de silymarine pendant 3 semaines, montre dans le groupe traité une normalisation des paramètres biochimiques (bilirubine, transaminases), des durées d'hospitalisation réduites, un développement plus rapide de l'immunité ainsi qu'une réduction des complications associées à l'infection.

Dans le cas d'**hépatites chroniques**, un traitement par 420 mg de silymarine par jour pendant 3 à 12 mois améliore les paramètres histologiques, sans influencer les marqueurs biologiques ou fonctionnels.

La silymarine ou certains composés isolés inhibent la réplication d'une souche de VHC de génotype 2a sur des cultures cellulaires d'hépatomes infectés.

Dommages hépatiques induits par des toxiques environnementaux [1, 22-24]

L'administration de silymarine chez l'animal (chien, rongeurs) par diverses voies (intragastrique, intrapéritonéale, intraveineuse) protège le foie contre les dommages oxydatifs causés par le tétrachlorure de carbone (CCl₄) ou certains métaux (manganèse, arsenic), par action antioxydante, freinatrice du métabolisme, stabilisatrice membranaire, et chélatrice des métaux. La silymarine (140 mg 3 fois/jour pendant 1 mois) améliore les fonctions hépatiques et normalise les marqueurs biologiques (transaminases [ASAT et ALAT], phosphatase alcaline, plaquettes) chez des sujets exposés de façon chronique à des vapeurs de toluène, xylène ou sulfure d'hydrogène.

Hépatotoxicité induite par des médicaments [1, 25-29]

Grâce à ses propriétés hépatoprotectrices, stabilisatrices de membrane, antioxydantes et

antiradicalaires, le Chardon-Marie protège le foie des agressions liées à certains traitements. La silymarine et la silybine diminuent ou suppriment les dommages hépatiques causés par différentes molécules (paracétamol ou acétaminophène, amitriptyline, nortriptyline, érythromycine...) sur hépatocytes de rat *in vitro*.

La restauration des fonctions hépatiques et la prévention des altérations histopathologiques par la silymarine sont observées *in vivo* après administration intrapéritonéale chez le rongeur exposé à divers toxiques (paracétamol, toxines de l'amanite phalloïde, éthanol, galactosamine, halothane, hydrocarbures aromatiques polycycliques, métaux). Dans une étude en double aveugle *versus* placebo portant sur 60 patients traités au long cours par psychotropes (butyrophénones, phénothiazines), l'administration orale de 800 mg/jour de silymarine pendant 3 mois améliore la fonction hépatique et prévient les dommages liés à la lipoperoxydation. La silybinine à 100 mg/kg/jour per os pendant 45 jours protège également contre l'hépatotoxicité induite par la zidovudine chez des patients VIH+.

Associé à une chimiothérapie anticancéreuse, le Chardon-Marie se révèle un soutien intéressant dans une **stratégie d'accompagnement** thérapeutique car il réduit la toxicité hépatique et potentialise l'action du cytotoxique sur les cellules tumorales (synergie). Le traitement est mieux supporté et les interruptions moins fréquentes, comme constaté après quelques semaines d'administration de silymarine chez des patients atteints de leucémie promyélocytaire traités par méthotrexate et 6-mercaptopurine, ou chez des enfants souffrant de leucémie lymphoblastique.

Troubles liés à l'ingestion de champignons toxiques [30, 31]

Les extraits de Chardon-Marie sont très efficaces pour traiter les intoxications à l'amanite phalloïde, réduisant les taux de mortalité jusqu'à 80 %. Rappelons que les toxines du champignon inhibent l'activité de l'ARN polymérase dans les hépatocytes en entraînent la mort des cellules du foie en 12 à 24 heures.

Une étude rétrospective portant sur 250 cas d'intoxication à *Amanita phalloides*, montre que l'administration intraveineuse de 20 à 50 mg/kg/jour de silybine pendant 3 à 4 jours, jusqu'à 48 heures après l'ingestion du champignon, permet de réduire drastiquement la mortalité. Même 3 jours après

ingestion d'amanites phalloïdes, échec d'une thérapie standard et détérioration de l'état des patients, une administration de silybine pendant une semaine a sauvé les patients intoxiqués, avec normalisation, 2 mois plus tard, des enzymes hépatiques et des caractéristiques histologiques.

Stéato-hépatite non alcoolique [32-35]

Souvent liée à certains états comme le diabète, l'hyperlipidémie, la résistance à l'insuline, l'hypertension ou causée par des facteurs génétiques ou des substances chimiques (alcool, corticostéroïdes, tétracycline et tétrachlorure de carbone), la stéato-hépatite non alcoolique (SHNA) peut régresser grâce à un traitement par silymarine. Administrée à 500 ou 1000 mg/kg per os chez l'homme pendant quelques mois, elle réduit l'accumulation des lipides dans le foie et la fibrose, diminue les taux de marqueurs enzymatiques (ASAT, ALAT, ASAT/ALAT<1, γ GT) et inflammatoires (TNF), stabilise la membrane hépatocytaire, améliore la clairance hépatique, augmente la sensibilité à l'insuline.

► Propriétés cholagogues [3]

Un effet cholagogue est observé avec des extraits alcooliques (teintures) de la plante. Administré par voie intragastrique chez le rat, un extrait acétonique du fruit augmente le volume et la concentration de la bile excrétée.

► Propriétés anti-ulcéreuses [1]

La silymarine améliore l'état redox et le pool de glutathion total dans les tissus de l'estomac et de l'intestin. Chez le rat, effet protecteur contre les agressions de la muqueuse gastrique. L'administration orale de 25 à 100 mg/kg de silymarine chez le rat réduit le nombre et l'importance des ulcères gastriques induits par le stress du froid, par une sténose pylorique ou encore conséquence de l'ischémie-reperfusion, vraisemblablement par un mécanisme anti-inflammatoire lié à l'inhibition de la synthèse des leucotriènes. Pas d'effet noté sur les ulcères d'origine alcoolique.

5.2. Sphère immunitaire

► Propriétés anti-inflammatoires et anti-allergiques [1, 36-39]

L'activité anti-inflammatoire de la silymarine et de ses principaux composants a été mise en évidence *in vitro* sur divers modèles (cellules de Kupffer de rat isolées, leucocytes humains, macrophages, hépatome,

cancer de la prostate) : inhibition de l'activité de la lipooxygénase, de la prostaglandine synthétase, de la synthèse de NO, des leucotriènes B₄, de la production de phospholipases A₂ et de cytokines inflammatoires, avec suppression de l'activité transcriptionnelle du facteur nucléaire NF κ B, à rôle clef dans les réponses inflammatoires et immunitaires.

In vivo, l'administration intragastrique (25-1000 mg/kg) de silymarine réduit de façon dose-dépendante l'œdème de la patte induit par carraghénates chez le rat et, appliquée localement, réduit l'inflammation de l'oreille induite par xylène chez la souris, avec une efficacité comparable à celle de l'indométhacine. Elle réduit par ailleurs l'accumulation des leucocytes dans les exsudats inflammatoires induits par injection intrapéritonéale de carraghénates chez la souris, indépendamment de son activité antioxydante. On constate également une diminution de médiateurs de l'inflammation tels que TNF- α , IL-6 et NO. Chez le rat, la silymarine atténue l'inflammation des voies respiratoires induite par les fumées de cigarettes ou par un allergène grâce à un effet en partie médié par la voie des MAP kinases et une régulation négative de l'activité NF κ B ; la silymarine atténue l'épaississement de l'épithélium bronchique, inhibe l'activation des macrophages et neutrophiles, prévient l'augmentation du MDA et la baisse de la SOD. L'effet inhibiteur sur la libération d'histamine médiée par les neutrophiles a été démontré pour la silymarine sur cellules mastocytaires péritonéales de rat, et pour la silybine sur leucocytes basophiles humains.

► Propriétés immuno-modulatrices

La silymarine inhibe la prolifération des lymphocytes T et la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires, stoppe le cycle cellulaire en phase G₁ et supprime la voie de signalisation du mTOR (d'où activation de l'apoptose) dans les lymphocytes T humains activés *in vitro*, d'où son intérêt potentiel dans les pathologies nécessitant une immunosuppression (greffes, pathologies auto-immunes) [40, 41].

Elle stimule la réponse immunitaire cellulaire dans la bêta-thalassémie majeure, vraisemblablement par action directe sur les mononucléaires producteurs de cytokines.

► Propriétés anti-cancéreuses

La silymarine et ses composés isolés montrent *in vitro* et *in vivo* une action large sur la prévention

et la progression de divers cancers. En plus de leurs propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires, leur action est médiée par des mécanismes interférant avec les processus de signalisation, prolifération, apoptose, transition épithéliale à mésenchymale, invasion, métastase ou angiogenèse et, peut-être en partie, par modulation du système immunitaire [42, 43].

Effet préventif protecteur

L'effet préventif protecteur de la silymarine vis-à-vis de l'induction tumorale a été mis en évidence dans le cancer de la peau provoqué par des radiations UV ou chimiquement induit. L'application locale de silybine montre un effet préventif sur la formation de tumeurs cutanées induites chimiquement chez la souris, grâce à la stimulation des mécanismes cytoprotecteurs endogènes, suppression du stress oxydatif et dérégulation de l'activation de médiateurs pro-inflammatoires et de la carcinogenèse [44, 45]. On observe également un effet préventif vis-à-vis d'une tumeur de la prostate chimiquement induite [46].

L'effet antiprolifératif de la silymarine observé *in vitro* sur de nombreux types cellulaires humains (prostate, sein, ovaire, poumon, peau, côlon, foie, rein...) se traduit par une perte de la viabilité cellulaire, une inhibition de la croissance des cellules tumorales par inhibition de voies de signalisation (Notch, Wnt/LRP6...) impliquées dans les processus d'autophagie et d'apoptose, la prévention de l'apparition de métastases [47-50].

Administrées *in vivo* par voie orale chez l'animal sur différents modèles de cancers (sein, colorectal, mélanome, prostate...), la silymarine ou la silybine reproduisent ces effets avec une réduction du volume des tumeurs, une diminution de l'expression de biomarqueurs de prolifération ou d'angiogenèse tumorale, parfois une prolongation de la survie [43, 46, 51-53].

La silymarine interfère avec l'expression de régulateurs du cycle cellulaire et de protéines impliquées dans l'autophagie ou l'apoptose et intervient donc dans la modulation de l'équilibre entre survie et mort cellulaire. Au niveau moléculaire, différents mécanismes pro-apoptotiques ont été mis en évidence [52-58] :

- mort cellulaire par autophagie *via* un dysfonctionnement mitochondrial ROS-dépendant (réduction du potentiel de membrane) et libération de cytochrome C ;

- déplétion en ATP liée à la stimulation de l'expression d'une protéine pro-apoptotique (cellules de cancer du sein MCF7) ;
- suppression de l'activation des facteurs de transcription NF- κ B, AP-1 et STAT3 (silybine et dérivé 2,3-déhydrosilybine sur cellules tumorales basocellulaires murines ou mélanomes) par inhibition de l'activité kinase de (MEK)-1/2 et RSK-2 et blocage des voies de signalisation médiées par ces kinases ;
- augmentation du taux de protéines pro-apoptotiques (Bax), activation des caspases 9 et 3 (pro-apoptotiques) et diminution des taux de protéines anti-apoptotiques (Bcl-2, Bcl-xl) *in vitro* dans des cellules de cancer de l'ovaire, de mélanome humain, ou du pharynx ;
- sur cellules Hep-2 de cancer laryngé, la silybine induit l'apoptose *via* une réaction de stress oxydatif (production de radicaux libres oxygénés dans les cellules) et par régulation négative de l'expression de survivine.

Potentialisation de la cytotoxicité de certains traitements anticancéreux

La silymarine et des composés isolés augmentent l'efficacité de certains traitements anticancéreux en potentialisant leur cytotoxicité tout en réduisant simultanément, parfois, leur toxicité sur les tissus sains. Des études réalisés *in vitro* sur différents types cellulaires montrent une synergie de la silymarine avec divers anticancéreux (témazolide, étoposide, irinotécan dans le gliome, doxorubicine dans le cancer du sein) [59-61].

On constate également un effet synergique additif au niveau de la réponse de cellules cancéreuses de vessie en associant la silybine à une thérapie photodynamique [62].

Par ailleurs, la silybine peut se révéler active sur des cellules cancéreuses résistantes à certains traitements *in vivo*, comme à l'erlotinib dans le cancer du poumon non à petites cellules [63].

Dans le cadre d'une approche holistique, en complément d'une prise en charge anticancéreuse, l'utilisation du Chardon-Marie est reconnue parmi les plantes les plus bénéfiques, notamment selon la liste du *Clinical practice committee of the society of integrative oncology* [64, 65].

► Propriétés antivirales [10, 21, 66, 67]

Des propriétés antivirales de la silymarine et de certains composés isolés comme la silybine, l'isosilybine A et la taxifoline ont été mises en

évidence *in vitro* pour différents virus comme le virus influenza A, le VHC ou le VIH.

La silymarine et la silybine inhibent la réplication du VHC *in vitro* sur cultures d'hépatocytes en agissant sur les niveaux d'expression de TNF α et NF- κ B.

Concernant le VIH, la silymarine appliquée pendant la phase d'adsorption du virus bloque l'infection des lymphocytes T 101 et la silybinine atténue les fonctions cellulaires impliquées dans l'activation, la prolifération des lymphocytes T et la réplication du VIH-1.

La silymarine interfère avec le mécanisme d'endocytose, retarde la pénétration du virus dans la cellule et empêche sa prise en charge par la transferrine.

5.3. Sphère métabolique

► Amélioration du métabolisme glucidique

Sur 62 plantes médicinales testées dans le diabète sucré (85 études dont 18 chez l'humain), le Chardon-Marie figure parmi les plantes les plus efficaces dans le contrôle glycémique [68].

Chez 56 patients souffrant de diabète de type 2, l'administration d'un extrait normalisé de Chardon-Marie (200 mg 3 fois/jour, durant 3 mois) améliore le contrôle de la glycémie (réduction de la glycémie à jeun et du taux d'hémoglobine glyquée), et diminue les taux sanguins de cholestérol et de triglycérides [69].

Une supplémentation de 140 mg 3 fois/jour de silymarine pendant 45 jours chez des diabétiques de type 2 augmente par ailleurs la capacité antioxydante totale (augmentation de l'activité enzymatique de la superoxyde dismutase et de la glutathion peroxydase) et diminue certains marqueurs de stress oxydatif comme le taux de hs-CRP [70].

La silymarine ou l'isosilybine A(3) diminuent la résistance à l'insuline, en partie par action agoniste du récepteur PPAR (régulateur clef du métabolisme du glucose et des lipides) [39]. Chez le rat, on observe avec la silymarine une modulation de la résistance à l'insuline par augmentation de l'expression de PTEN (phosphatase and tensin homolog), régulatrice d'importantes fonctions cellulaires [11].

L'effet protecteur sur le rein a été démontré chez le rat diabétique souffrant de néphropathies : baisse des paramètres biochimiques (taux de

glycémie, Hb glyquée, volume urinaire, uricémie, albuminurie) et amélioration histologique après 2 mois de traitement par 60 à 120 mg/kg de silymarine [71].

La silybine améliore également les rétinopathies diabétiques [72].

► Amélioration du métabolisme lipidique

Les effets de la silymarine sur le métabolisme du cholestérol ont été démontrés *in vitro* et *in vivo*. Chez des rats soumis à un régime alimentaire enrichi en cholestérol, l'ajout de silymarine entraîne une diminution de la concentration de cholestérol dans le foie, des taux sériques de LDL et VLDL et une augmentation du taux de HDL [73]. Chez le poisson zèbre, la silybinine inhibe l'accumulation des lipides par inhibition de l'adipogenèse précoce [74].

► Propriétés anti-ostéoprotiques

La silymarine administrée chez la rate ovariectomisée prévient la perte osseuse en interagissant directement avec le récepteur œstrogénique ER β ou en augmentant les facteurs favorisant la formation osseuse comme calcium, phosphore, ostéocalcine et PTH [75].

La silymarine stimule la formation de l'os par régulation de l'expression de gènes favorisant la construction osseuse et prévenant la perte de calcium. Chez la souris, une supplémentation améliore la guérison d'une fracture tibiale par des effets œstrogéniques anti-ostéoporotiques clairement observés au niveau de la structure osseuse [76].

Chez le rat, 2 mois d'administration de silymarine per os à une dose de 10 mg/kg prévient la perte osseuse induite par le déficit en œstrogènes post-ménopausique [77].

► Réduction de la surcharge hépatique en fer

L'administration orale de 100 mg/kg/jour de silybinine (mélangé avec du bêta-cyclodextrine), à des rats soumis à une diète prolongée excédante en fer, a montré une protection substantielle contre la toxicité hépatique induite par le fer, réduisant l'accumulation de MDA dans les hépatocytes et dans la mitochondrie, et améliorant l'efficacité de la fonction du foie, en contrecarrant la baisse de production de l'ATP et la dissipation de l'énergie mitochondriale [78, 79].

Enfin, la drogue prévient le risque de surcharge en fer lié au traitement par déféroxamine [80, 81].

5.4. Autres propriétés

► Troubles neurodégénératifs

Par sa capacité à inhiber le stress oxydatif au niveau cérébral et à moduler des voies telles que l'agrégation du peptide β -amyloïde, les mécanismes inflammatoires, la machinerie cellulaire apoptotique, médiation par récepteur œstrogénique, la silymarine possède un potentiel en tant qu'agent neuroprotecteur [82].

Maladie d'Alzheimer

Sur un modèle de maladie d'Alzheimer chez le rat, recevant 70 à 140 mg/kg/jour de silymarine pendant 1 mois, on constate une amélioration des fonctions cognitives, une régression des plaques amyloïdes au niveau du cerveau et une suppression de l'expression du précurseur protéique de l'amyloïde (APP), confirmant l'effet anti-amyloïdogène de la silybine observé *in vitro* [83].

La silybine pourrait agir comme un inhibiteur de l'acétylcholine estérase (ACE) et de l'agrégation du peptide β -amyloïde [84].

Maladie de Parkinson

La silymarine (100 mg/kg/jour), administrée par voie intra-péritonéale pendant 5 jours sur un modèle de maladie de Parkinson chez la souris, prévient de façon dose-dépendante la dégénérescence neuronale (diminution du nombre de cellules apoptotiques, préservation des neurones dopaminergiques) et l'élévation des taux de molécules inflammatoires comme TNF, IL-1 β et iNOS [85, 86]. Les effets neuroprotecteurs et l'amélioration des symptômes (atténuation du déficit moteur et de la perte des neurones dopaminergiques) observés avec la silybine sur ce modèle sont vraisemblablement médiés par la stabilisation du potentiel de membrane mitochondriale [87].

Vieillesse [88, 89]

Grâce à son potentiel anti-inflammatoire et antioxydant, le Chardon-Marie se révèle actif pour lutter contre le vieillissement. Il atténue les dommages oxydatifs et les dysfonctionnements mitochondriaux chez la souris vieillissante.

La silymarine augmente la durée de vie moyenne, améliore la capacité de locomotion chez les sujets âgés, la réponse aux stimuli, la tolérance au stress sur un modèle animal de *C. elegans*.

► Sphère cutanée [90, 91]

Cicatrisation : la silymarine stimule l'épithélialisation et réduit l'inflammation de plaies d'excision chez le rat. La silybine accélère le processus de cicatrisation, en augmentant l'expression du gène STM1 (stromelysine 1) et des constituants de la matrice extracellulaire tels que glycosaminoglycanes ou collagène.

► Sphère cardiovasculaire

Effets vasculaires [92]

La silybinine a montré *in vitro* des propriétés antagonistes du récepteur de l'angiotensine humaine AT1 (peptide vasoconstricteur).

La teneur en tyramine et en flavonoïdes confère cependant à la plante des activités de tonique vasculaire. D'autre part, aucune étude récente n'a été menée concernant l'effet antihypertenseur du Chardon-Marie.

Ischémie-reperfusion [93, 94]

Dans divers modèles animaux, la silymarine se révèle capable de protéger cœur, cerveau, foie ou rein contre les dommages induits par l'ischémie-reperfusion, du fait d'un mécanisme de protection « préconditionnement », qui réduit les dommages histologiques et fonctionnels. Un rôle protecteur similaire a été reconnu pour la 2,3-déhydrosilybine mais en tant que protecteur cardiaque « post-conditionnement » [95].

6. Principales formes galéniques utilisées et posologies [1, 2, 9]

Seule la voie interne est exploitée avec le Chardon-Marie. Les dosages dépendront de l'activité recherchée. Par exemple, pour l'action anti-hépatotoxique, une dose équivalente à 420 mg de silymarine serait nécessaire. Toutefois, certaines pratiques traditionnelles tiennent compte de la synergie du totum, ce qui permet des doses inférieures en équivalent silymarine.

6.1. Formes liquides et doses indicatives

- **Extrait fluide** : 50 à 150 gouttes, 1 à 3 fois/jour, avant les repas.
- **Extrait de plante standardisé** : 2 à 3 cuillères à café/jour, dans de l'eau.

- **Teinture mère** : 20 à 50 gouttes, 3 fois/jour, avant les repas. Remarquons que la TM était réalisée, à l'origine, à partir du fruit séché, ce qui peut éventuellement limiter son intérêt par rapport à l'extrait fluide.
- **Extrait fluide glycéринé miellé** : 1 cuillère à café dans un grand verre d'eau, 3 fois/jour.
- **Tisane** : principalement réalisée avec la **partie aérienne** (et non pas le fruit), celle-ci sera principalement indiquée dans les troubles digestifs légers ou en traitement complémentaire des troubles biliaires à la posologie de ½ cuillère à café de feuilles sèches infusées 10 minutes dans une tasse d'eau bouillante, 2 à 3 tasses/jour.

Si l'on tient à utiliser les fruits, il faudra les écraser au préalable, avant l'infusion ou la décoction.

Remarque : Les composés actifs du Chardon-Marie étant peu hydrosolubles, infusions et décoctions en contiennent beaucoup moins que teintures ou extraits normalisés.

6.2. Formes solides et doses indicatives

- **Gélules d'extrait sec (ES)** dosées de 100 à 200 mg : 2 à 5 gélules/jour, avant les repas. Les ES sont généralement concentrés au 1:5 à 6 avec un maximum de 20 % de silymarine. (Pour rappel, l'ES Titrex® était concentré au 1:4.)
- **Gélules de poudre micronisée (PM)**, de préférence cryobroyée, dosées de 300 à 400 mg : jusqu'à 6 gélules/jour, avant les repas.
- **Microsphères SD®** : 1 à 2 doses/jour (1 dose de SD = 200 mg, en correspondance de 100 gouttes de TM).
- **Spécialités** :
 - le **Légalon®**, spécialité pharmaceutique à base d'extrait standardisé de Chardon-Marie (contenant 70 mg de silymarine exprimée en silybinine), est commercialisé en France depuis 1974 ; initialement remboursé, il est proposé dans les troubles fonctionnels digestifs observés au cours des pathologies hépatiques. Posologie : 2 comprimés, 2 à 3 fois/jour avant les repas [8] ;
 - **autres associations existantes** : avec des plantes complémentaires, sous formes de gélules de mélanges de poudres totales, ou avec la phosphatidylcholine qui potentialise l'absorption de la silybine et permet d'en réduire la posologie ;

- enfin, dans le but d'augmenter la biodisponibilité de molécules peu hydrosolubles comme la silymarine ou la silybine, des nanotechnologies (nanoparticules, nano-suspensions, nano-émulsions, micelles...), permettant une libération prolongée des principes actifs, sont à l'étude [96, 97].

7. Effets secondaires, contre-indications, toxicité [1, 3, 98]

7.1. Pharmacologiquement

Toxicité : aucune toxicité aiguë, subaiguë ou chronique connue (même après administration de 20 g/kg de silymarine per os chez la souris). Le Chardon-Marie est considéré comme non toxique aux doses généralement préconisées. Pour rappel, la silymarine est prioritairement excrétée par la bile sous forme de sulfo- et glucuroconjugués (20 à 40 % en 24 heures) et par le rein (3 à 7 %) sans aucune accumulation.

7.2. Effets secondaires et contre-indications selon l'approche clinique intégrative (voir section 11.)

► Effets secondaires

- Rares troubles gastro-intestinaux légers : nausées, diarrhées légères et passagères.
- Possible réaction d'hypersensibilité chez les sujets allergiques aux Astéracées, œdème, prurit.

► Contre-indications

- La plante est contre-indiquée chez les sujets allergiques aux Astéracées.
- On ne doit pas l'utiliser en phase aiguë de migration d'un calcul biliaire.

8. Précautions d'emploi [1, 97, 99]

► Précautions d'emploi

Par manque de données, le Chardon-Marie est déconseillé par les instances officielles (OMS) :

- chez la femme enceinte ou allaitante, et ceci malgré son indication traditionnelle pour favoriser l'allaitement !
 - chez l'enfant sans surveillance médicale.
- Il faudra également tenir compte des propriétés cholagogues de la plante et donc du risque de migration de lithiase vésiculaire.

Le livre

L'originalité et la spécificité de cet ouvrage reposent sur un abord nouveau de l'usage de la plante médicinale, fondé sur l'évaluation clinique du patient placé au centre de la réflexion diagnostique et thérapeutique.

Cette approche permet l'utilisation intégrative et personnalisée des plantes en s'appuyant sur les connaissances issues de la pharmacologie et les données de la tradition.

La **plante médicinale**, par la complexité des éléments qui la composent et de leurs effets spécifiques, répond au mieux aux exigences d'une thérapeutique plus physiologique et peut alors devenir un moyen de traitement de premier plan si elle est utilisée selon les règles médicales de prescription.

La **médecine endobiogénique** propose une réflexion originale qui permet de mettre en évidence les déséquilibres des systèmes neuroendocriniens gestionnaires de l'organisme. Elle aide le médecin à les identifier et lui permet d'établir un traitement régulateur physiologique où la plante médicinale joue un rôle prioritaire afin d'aider l'individu à retrouver l'état d'équilibre antérieur à la maladie, l'état de santé.

Après des **chapitres généraux** présentant la plante médicinale, la phytothérapie clinique intégrative et des notions de galénique, le livre propose **45 monographies de plantes médicinales** dont l'intérêt thérapeutique est confirmé par de nombreuses publications scientifiques récentes. Enfin, deux exemples de **cas cliniques** détaillés illustrent la réflexion diagnostique de la médecine endobiogénique et les modalités de mise en place d'un traitement régulateur prioritairement phytothérapeutique.

Les auteurs Médecins cliniciens ou pharmaciens, tous utilisent la plante médicinale en pratique quotidienne et sont membres de la Société Internationale de Médecine Endobiogénique et de Physiologie Intégrative (SIMEPI).

Le public Médecins, pharmaciens, vétérinaires, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et étudiants de ces disciplines, tous praticiens en charge de patients et souhaitant aborder l'individu dans sa globalité fonctionnelle, ainsi que tout chercheur ou public désirant approfondir ses connaissances pharmacologiques et médicales sur l'utilisation pondérée qui peut être faite de la plante médicinale.

