



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الأخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale قسم : بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Toxicologie et Santé*

Intitulé :

La silymarine (chardon-marie), de puissantes propriétés anticancéreuses et hépatoprotectrices.

Présenté et soutenu par :

Le : 05 /06/2016

Benmarce Yasmine

Assas Noria

Chaalal Amina

Jury d'évaluation :

Président du jury : Menad Ahmed (Professeur- UFM Constantine).

Rapporteur : Amrani Amel (Maitre de Conférence A- UFM Constantine).

Examineurs : Belmahi M (Maitre de Conférence A - U Constantine).

Baali Nacera (Maitre-Assistant A- UFM Constantine).

*Année universitaire
2015- 2016*

Remerciement

Nous remercions dieu, tous puissants pour son aide et le courage qui nous a donnée pour surmonter toutes les difficultés durant notre étude et la patience de terminer ce modeste travail

Ce travail est le fruit de plusieurs années de patience et d'endurance, de moments difficiles ponctués par des moments de joie. En fin finissant un travail, on se rencontre après coup de toutes.

La recherche est toujours une quête, celle-ci ne peut en aucun cas être justifiée par l'effort de la pensée mais surtout par le prolongement des efforts effectués par nos prédécesseurs.

Nous voudrions exprimer notre gratitude à tous nos professeurs et en particulier monsieur Laalaoui K et Madame Zaama et madame Amdeh S.

Nous tenons à remercier Madame Amrani Amel en particulier en tant que encadreur, s'est toujours montré à l'écoute et très disponibilité tout au long de l'a réalisation de cet mémoire, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'elle a bien voulu nous consacrer et sans elle ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.

Nous remercions les membres du jury : Pr Menad Ahmed chef de jury et les Maitres de conférence Mademoiselle Baali N et Monsieur Belmahi M pour leur acceptation de juger notre modeste travail.

Nous exprimons également nos sincères remerciements à tous nos amis et collègues de travail à tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Sommaire

| | |
|--------------------|-------|
| -Introduction..... | 01-02 |
|--------------------|-------|

Chapitre 1 : silymarine (chardon marie)

| | |
|---|----|
| 1. Historique du chardon marie..... | 03 |
| 2. Généralités..... | 04 |
| 2.1. Fiche technique | 04 |
| 2.2. Nomenclatures..... | 05 |
| 3. Présentation du chardon marie | 05 |
| 4. Composition du chardon marie..... | 05 |
| 5. Pharmacologie..... | 06 |
| 5.1. Propriétés antioxydants..... | 07 |
| 5.2. Propriétés anti-inflammatoires..... | 08 |
| 6. Pharmacocinétique..... | 09 |
| 7. toxicité..... | 10 |
| 8. Disponibilité..... | 10 |
| 9. Interaction avec les médicaments et compléments alimentaire..... | 10 |

Chapitre 2 : silymarine et foie

| | |
|---|----|
| 1. Rappel sur le foie | 12 |
| 1.1. Anatomie du foie | 12 |
| 1.1.1. Position et structure microscopique du foie | 12 |
| 1.1.2. La structure fine du foie | 13 |
| 1.2. Fonctions du foie..... | 14 |
| 2. le chardon marie assainit le foie..... | 15 |
| 2.1. Le chardon marie peut aider a prévenir les dommages au foie quel qu'en | |

| | |
|---|----|
| soit l'origine..... | 16 |
| 2.1.1. La silymarine et l'empoisonnement par un champignon mortel..... | 16 |
| 2.1.2. La silymarine,un puissant antioxydant capable de régénérer les cellules Hépatiques endommagées..... | 17 |
| 2.1.3. Chardon marie et le tétrachlorure de carbone..... | 17 |
| 2.1.4. L'action de la silymarine sur la consommation d'alcool..... | 17 |
| 2.1.5. La silymarine et les leucotriènes..... | 18 |
| 2.1.6. Chardon marie et graisses du foie..... | 18 |
| 2.2. Une plante vitale pour la réhabilitation du foie..... | 19 |
| 3. Mode d'action de la silymarine sur le foie..... | 19 |

Chapitre 3 : silymarine et cancer

| | |
|--|----|
| 1. Le cancer et les médicaments anticancéreux à base de plantes..... | 21 |
| 2. Le rôle du chardon marie dans le traitement du cancer..... | 21 |
| 3. Etude pharmacologique préclinique spécifique..... | 22 |
| 4. Mode d'action de la silymarine..... | 25 |
| 4.1. L'impacts de la silybine au niveau des signaux intracellulaires des cellules tumorales..... | 25 |
| 4.2. Le chardon marie Inhibe la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses..... | 28 |
| 4.3. L'activité anti-métastatique de la silymarine..... | 29 |
| 4.3.1. La silybine cible la transition épithéliale-mésenchymateuse (EMT) dans les cellules cancéreuses..... | 30 |
| 4.3.2. La Silybine cible la signalisation MAPK..... | 32 |
| 4.3.3. La silybine cible les protéases..... | 33 |
| 4.3.4. Silybine cible le microenvironnement de la tumeur..... | 34 |
| -Conclusion..... | 36 |

| | |
|---|----|
| Figure 1. Akènes de chardon-marie..... | 05 |
| Figure 2. Plant de chardon-marie..... | 05 |
| Figure3. Structures des principaux constituants de la silymarine..... | 06 |
| Figure4. Mécanisme d'action de la silymarine..... | 07 |
| Figure 5. Schéma Anatomique du Foie..... | 13 |
| Figure 6. Effets anti cancérigènes potentiels de silymarine..... | 24 |
| Figure 7. Impact de la silybine au niveau des signaux intracellulaires..... | 25 |
| Figure 8. Une illustration abrégée des principales voies influencées par la silybine dans divers types de cancer..... | 29 |
| Figure 9. La Silybine favorise les caractéristiques épithéliales et inhibe les caractéristiques mésenchymateuses..... | 31 |
| Figure 10. La Silybine diminue l'activation de MAPK, et par conséquent inhibe la migration des cellules cancéreuses et l'invasion..... | 32 |
| Figure 11: Les nombreuses étapes impliquées dans la métastase des cellules cancéreuses et l'interaction des cellules cancéreuses avec leur microenvironnement..... | 35 |

| | |
|---|----|
| Tableau 01 : fiche technique..... | 04 |
| Tableau 02 : Les actions thérapeutiques de la silymarine..... | 09 |
| Tableau 03 : Propriétés anti hépatotoxiques de la silymarin..... | 20 |
| Tableau 04 : la Silymarin agent thérapeutique et chimio préventif vis avis des Tumeurs extra-hépatiques..... | 23 |

- **Les abréviations**

| | |
|------------------|---------------------------------------|
| CDK : | Cycline-dépendent kinase |
| EGFR : | Epidermal growth factor receptor |
| GSH : | Glutathion |
| HOCL : | Acide hypochlorique |
| OH : | Ions hydroxyles |
| LDL : | Low density lipoprotein |
| ATP : | Adénosine triphosphate |
| LT B4 : | Leucotriènes B4 |
| JNK : | c-Jun N-terminal kinase |
| MAPK : | Mitogen activated protein kinase |
| MMPs : | Matrix metalloproteinases |
| iNOS : | Inducible nitricoxide synthase |
| TGF : | Transforming growth factor |
| TPA : | 12-O-tetradecanoyl phorbol-13-acetate |
| TNF : | Tumor necrosis factor |
| HIF-1 : | hypoxia-inducible factor-1 |
| MMP-2/9 : | metalloproteinases-2/9 |
| NF-kB, : | nuclear factor-kappa B |
| NOS : | Nitric oxide synthase |
| VEGF : | Vascular endothelial growth factor. |
| COX-2 : | Cyclo oxygenase-2 |
| ADN : | Acide désoxyribonucléique |
| ARN : | Acide ribonucléique |
| NO : | Oxyde nitrique |

| | |
|-----------------|---|
| LPS : | Lipo poly saccharide |
| Lk Ba : | Facteur lota kappa B alpha |
| CC14 : | Carbone tétrachlorure |
| UV : | Ultraviolet |
| NK : | Natural killer |
| DL50 : | Dose létale 50 |
| EPA : | Acide eicosapeutaénoïque |
| DHA : | Acide docosahexanoïque |
| U-PA : | Urokinase activateur du plasminogène |
| EMT : | Epithélial-to-mesenchymal transition |
| HDAC : | Histones déacetylases |
| AP-1 : | Activated protein -1 |
| ERK1/2 : | Extracellular signal-regulated protein kinases 1 et 2 |
| ASAT : | Aspartate Amino transférase |
| ALAT : | Alanine amino transférase |
| JNK : | C-Jun kinase N-terminal |
| ADP : | Adénosine diphosphate |
| MP : | Poids moléculaire |

Introduction

Le chardon-Marie, également appelé chardon argenté, ou chardon de Notre-Dame « *Silybum marianum* » est une plante annuelle ou bisannuelle de la famille des Asteraceae, endémique de la région méditerranéenne. Elle est cosmopolite et s'étend de la mer à 700-1100 m d'altitude, sur les terrains incultes secs et rocailloux de toutes l'Europe occidentale et méridionale, ainsi qu'en Afrique du nord, on la trouve dans les champs, les décombres et les bords des routes. [1]En Algérie, *Silybum marianum* est particulièrement répandue dans les hauts plateaux, la steppe, le sud de l'atlas saharien, les pâturages sablonneux et les lieux un peu humides. [2]

L'extrait de Chardon-Marie est utilisé en médecine traditionnelle depuis plus de 2000 ans notamment dans le traitement de la jaunisse. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, l'utilisation d'extraits de chardon-Marie est cliniquement validée pour le traitement complémentaire des hépatites aiguës et chroniques provoquées par la consommation de différentes substances toxiques : alcool, médicaments, etc. L'OMS reconnaît comme « traditionnel » l'usage de la plante dans le traitement des troubles digestifs et des calculs biliaires. La prise de chardon-Marie est également indiquée dans le traitement complémentaire des cirrhoses. Le chardon-Marie est enregistré à Pharmacopée française.[3]

Le chardon-Marie est une plante extraordinaire dans le traitement des maladies du foie. Il n'existe probablement aucune plante offrant de telles propriétés et aucun médicament actuel n'est en mesure d'obtenir les résultats produits par un traitement au chardon-Marie. Il est cependant bien important de comprendre que le simple fait de consommer une tisane de cette plante ne sera pas suffisant dans de tels cas. Il faudra alors suivre un traitement à base de silymarine, la substance active du chardon-Marie.[4]

La silymarine est, en fait, constituée de trois flavonoïdes, la silychristine, la silydianine et la silybine, cette dernière étant de loin la plus active. La silymarine est utilisée dans le traitement d'un grand nombre de désordres hépatiques incluant la cirrhose, des stéatoses alcooliques, des empoisonnements du foie ou des hépatites virales. Elle protège les hépatocytes des lésions causées par des radiations, une surcharge en fer, des toxines, des virus d'hépatites virales ou par ischémie. Elle aurait également des effets bénéfiques sur l'insulino-résistance. En Europe ; il est aujourd'hui utilisé comme protection complémentaire lorsque des patients reçoivent un traitement médicamenteux connu pour causer des problèmes hépatiques.[5]

Des recherches récentes suggèrent que le Chardon-Marie puisse également avoir des effets bénéfiques sur les cancers[5]. Le Chardon-Marie est utilisé également comme adjuvant, pour atténuer les effets nocifs de la chimiothérapie dans les traitements anticancéreux.

L'objet de ce travail est faire la synthèse des données de la littérature sur les propriétés anticancéreuses et hépatoprotectrices du chardon-marie. La première partie de ce travail s'intéresse à la plante chardon-marie, ses composants mais aussi ses propriétés pharmacologiques y sont successivement présentés. La deuxième partie présente les effets hépatoprotecteurs du chardon-marie *in vivo* et *in vitro*. Enfin, la troisième partie de ce travail détaille l'activité anticancéreuse de la silymarine pour mieux comprendre la stratégie adoptée en prévention du cancer et les interactions potentielles avec les thérapeutiques anticancéreuses.

1. Historique du chardon-Marie

Les Grecs de l'Antiquité utilisaient déjà le chardon-Marie pour traiter les troubles hépatiques et biliaires. Pline l'Ancien recommandait de prendre le jus de la plante mélangé à du miel pour « éliminer les excès de bile ». Au Moyen Âge, on disait que la plante pouvait chasser la « mélancolie » ou « bile noire », un état associé à diverses maladies reliées au foie.

Au XIX^e siècle, les médecins de l'école éclectique américaine l'ont employé pour traiter les varices, les troubles menstruels et les congestions du foie, de la vésicule biliaire et des reins. En Europe, on trouve de nos jours le chardon-Marie dans plusieurs préparations pharmaceutiques destinées au traitement de divers troubles hépatiques et biliaires.

Les Européens l'ont également cultivé à des fins culinaires. On apprêtait les feuilles à la manière des épinards (après en avoir retiré les épines), les jeunes pousses à la manière des asperges, les boutons floraux à la manière des artichauts et les graines torréfiées à la manière du café.

Le chardon-Marie doit son nom à une légende : la Vierge Marie, voyageant d'Égypte en Palestine, aurait donné le sein à l'enfant Jésus près d'un bosquet de chardons. Quelques gouttes de son lait tombèrent sur les feuilles, créant les nervures blanches caractéristiques à cette espèce. Cette légende est peut-être également à l'origine d'une indication traditionnelle, dont l'efficacité n'a jamais été démontrée scientifiquement, qui veut que le chardon-Marie favorise la lactation.

La Silymarine, isolée en 1968, est considérée comme la substance active qui fournit les effets thérapeutiques de la plante. Il s'agit en fait d'un mélange de substances dont le composé principal est la silibinine.

La silymarine, présente dans toute la plante, est particulièrement concentrée dans les graines mures. Dans la plupart des essais cliniques, ils ont utilisé un extrait normalisé contenant de 70 % à 80 % de silymarine. Les extraits de chardon-Marie ont fait l'objet de très nombreuses études cliniques, notamment le produit Legalon®, fabriqué par une compagnie allemande.

Les Européens considèrent que la silymarine contenue dans le chardon-Marie est une substance très efficace pour protéger le foie.

En médecine classique, elle est utilisée pour la prévention et le traitement de divers troubles hépatiques : hépatite, cirrhose, calculs biliaires, ictère (jaunisse) et dommages causés au foie par des substances toxiques. De l'avis des cliniciens qui s'en servent dans leur pratique, la silymarine peut régénérer les tissus abîmés du foie en plus de protéger cet organe contre les effets des toxines naturelles (champignons, venin de serpent, piqûres d'insectes, alcool, etc.) ou synthétiques (solvants, produits de nettoyage, médicaments, etc.).

En 1989 a approuvé l'usage de l'extrait normalisé à 70-80 % de silymarine pour traiter les intoxications hépatiques et comme adjuvant en cas d'hépatite et de cirrhose du foie.

En 2002, l'Organisation mondiale de la Santé reconnaissait sensiblement les mêmes usages. Les chercheurs et les cliniciens s'intéressent de très près aux effets bénéfiques du chardon-Marie en cas de cancer. Il permettrait, entre autres, de protéger le foie des dommages causés par la chimiothérapie. Mais on scrute aussi son potentiel effet préventif contre le cancer de la prostate, le cancer de la peau et le cancer colorectal. Il pourrait aussi améliorer l'efficacité des traitements contre le cancer. Pour l'instant, cependant, on dispose seulement d'essais *in vitro*, sur des animaux et de quelques études cliniques préliminaires.[6]

2. Généralités

2.1. Fiche Technique : tableau 01 [7, 8, 9]

| | |
|---------------------------|-------------------------------------|
| Embranchement | Phanérogames |
| Sous-embranchement | Angiospermes |
| Classe | Magnoliopsida |
| Ordre | Asterales |
| Famille | Asteraceae (Composées) |
| Sous-famille | Tubuliflores |
| Genre | <i>Silybum</i> |
| Espèces | <i>Silybummarianum</i> (L). Gaerthn |
| Autres noms | chardon argenté-chardon notre-dame |
| Origine | bassin méditerranéen |
| Taille | vivace atteignant 1.5 m |
| Caractéristiques | feuilles marbrées de blanc |

2.2. Nomenclatures

Nom vernaculaire français : Chardon argenté, chardon Notre-Dame, Chardon marie, chardon

Marbré, épine blanche, lait de notre dame, Silybe de marie.

Nom vernaculaire arabe : chouk el djemel, bou-zeroal ou sùkez-zerwal, bû-zerwal, Hacoub

Etlichilic

Nom vernaculaire targui ou berbère :

Tawra, douj-n'ilour man, [10,11]

3. Présentation du Chardon marie

Le chardon-marie (*Silybum marianum*, Astéracées) possède des fleurs de couleur pourpres réunies en un capitule terminal d'environ cinq centimètres de diamètre. Ses feuilles présentent des nervures bordées d'un liseré blanc et des dents épineuses à la périphérie du limbe (figure1). La tige est épineuse. Le fruit est constitué d'akènes noirs (figure2), de cinq à huit millimètres de long.



Figure 1. Akènes de chardon-marie[12]



Figure 2. Plant de chardon-marie [13]

4.Composition du chardon-Marie

Les fruits du chardon-marie sont souvent utilisés sans y adjoindre le reste de la plante car ce sont eux qui présentent la plus forte concentration en principes actifs.

L'akène du chardon-marie contient 1,5 à 3 % de flavanolignanes dont le mélange porte le nom de silymarine (figure 3) et qui constitue les molécules les plus actives du chardon-marie. Il contient aussi des flavonoïdes: quercétol, taxifoline, éryodictyol, chrysoériol et quelques autres (notamment du dihydrokaempférol, du kaempférol, de l'apigénol et du naringéto) qui présentent eux aussi des propriétés intéressantes. Les molécules autres que celles constituant la silymarine que l'on trouve dans le chardon-marie, notamment les flavonoïdes, peuvent avoir des propriétés rapportées pour des usages autres que le soutien hépatique et être présentes chez d'autres plantes en concentration plus importante. En revanche, elles ne jouent qu'un rôle minoritaire dans les propriétés attribuées au chardon-marie. Dans l'akène du chardon-marie, on trouve aussi 15 à 30 % d'acides gras dont environ 60 % d'acide linoléique, 30 % d'acide oléique et 9 % d'acide palmitique, environ 25 à 30 % de protéines (la tyramine et de la bétaine...) ainsi que du tocophérol (0.038 % environ), des dérivés phénoliques et des stérols (0.063 % environ) dont du campestérol, du stigmastérol, et du sitostérol. Quelques sucres (arabinose, rhamnose, xylose, glucose) et du mucilage sont aussi présents. [12]

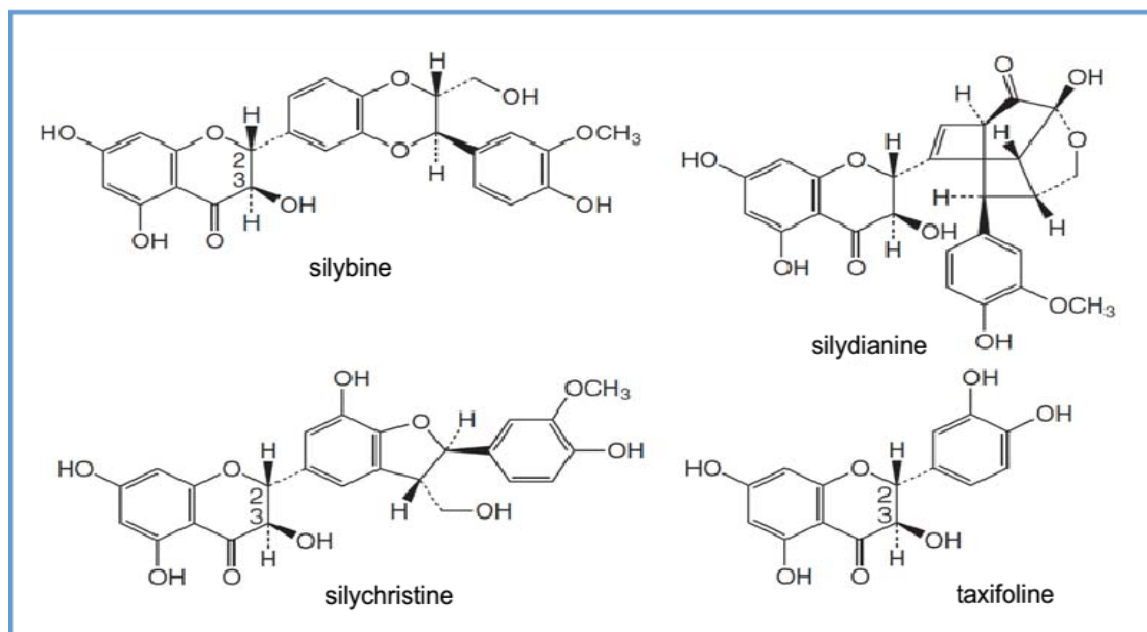


Figure 3. Structures des principaux constituants de la silymarine [13]

5. Pharmacologie

La silibinine (silybine) semblerait procurer la plus grande activité pharmacologique des constituants de la silymarine.

La plupart des études biochimiques et pharmacologiques ont été effectuées en utilisant une préparation standardisée de silymarine, ou son principal constituant, la silibinine.

La silymarine exercerait son effet protecteur contre la toxine amanitine en empêchant celle-ci de traverser les membranes des hépatocytes et en inhibant les effets du TNF (facteur de nécrose tumorale) qui exacerbent la peroxydation lipidique.

Les effets régénérateurs de la silymarine sur les hépatocytes semblent être sélectifs pour les cellules saines et ne favoriseraient pas la prolifération d'hépatomes ou d'autres lignées de cellules malignes. Des propriétés anti-inflammatoires et anti carcinogènes ont également été documentés. [13]. Un résumé du mécanisme d'action est présenté à la figure 6.

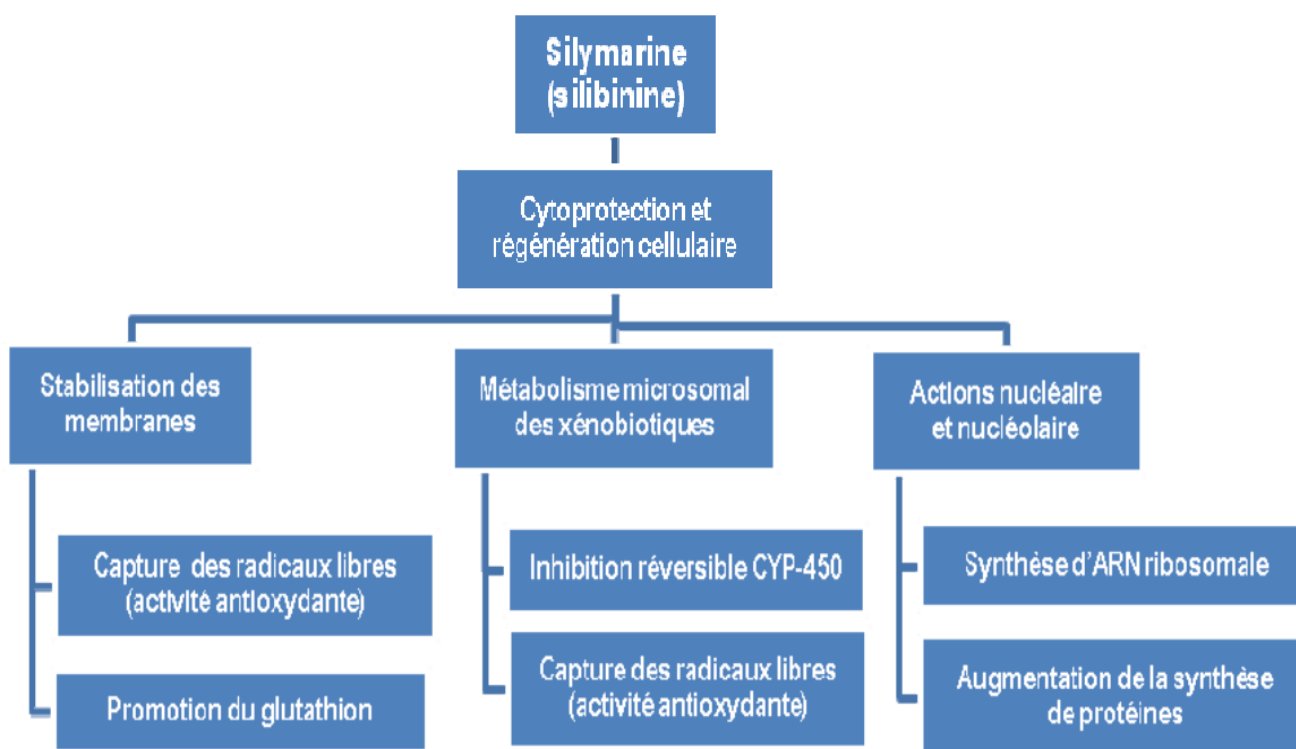


Figure 4 : mécanisme d'action de la silymarine. [13]

5.1. Propriétés antioxydantes

La silybine neutralise efficacement différents radicaux libres incluant les radicaux hydroxyles et peroxyde ainsi que l'ion hypochlorite. L'effet antioxydant de la silybine a été observé chez des rats ayant une intoxication aiguë provoquée par de l'éthanol ou de paracétamol. Ces deux composants induisent une peroxydation qui a pour conséquence une déplétion marquée du glutathion dans le foie. Un traitement par la silymarine ou la silybine protège les animaux du stress oxydatif produit dans le foie par l'éthanol ou le paracétamol.

La silybine protège les globules rouges et stabilise leurs membranes en inhibant la peroxydation des lipides. La silymarine et la silybine semblent, en outre, exercer leur activité antioxydante non seulement en neutralisant les radicaux libres mais également en influant sur les systèmes enzymatiques associés au glutathion. Elles augmentent l'activité des enzymes superoxyde dismutase ainsi que celle de la glutathion peroxydase dans les globules rouges.

Enfin, la silybine protège les tissus des lésions induites par le fer. Une surcharge en fer est dangereuse car le fer catalyse différents radicaux libres avec, pour conséquence, une peroxydation des lipides membranaires. Le foie est le premier site où le fer exerce ses activités destructrices.

Les activités antioxydantes de la silybine aident à protéger de la toxicité du fer. De plus, un certain nombre de données scientifiques suggèrent que la silybine agit comme un chélateur du fer, se liant au fer libre et facilitant ainsi son élimination par la bile.[14]

5.2. Des propriétés anti-inflammatoires

La silybine est capable d'inhiber la production d'oxyde nitrique qui, en excès, est très destructeur. Il déclenche l'inflammation chronique et favorise la génération d'encore plus de radicaux libres.

La silybine peut freiner la formation de prostaglandines pro-inflammatoires (PGE-2). Cependant, des données scientifiques indiquent que ce mécanisme ne se produit qu'à de fortes concentrations. Par contre, elle réduit, même à faible concentration, la production des leucotriènes, de dangereux composants inflammatoires. La forte capacité de la silybine à diminuer les niveaux de leucotriènes est particulièrement intéressante d'un point de vue clinique pour le traitement de différents désordres inflammatoires. [14]

-D'autres propriétés pharmacologiques sont résumées dans le tableau 2.

Tableau2: Les actions thérapeutiques de la silymarine. [15]

| Actions physiques et physiologiques de la silymarine | Effets pharmacodynamiques |
|--|--|
| Forte action hépatoprotectrice. | Protège les cellules hépatiques de leur dégénérescence, favorise leur renouvellement. |
| Forte action détoxifiante | La silymarine optimise les fonctions de détoxification du foie. Elle tonifie aussi la membrane cellulaire, empêchant ainsi les poisons de pénétrer à l'intérieur des cellules. |
| Forte action de stimulation de la vésicule biliaire | Augmente le péristaltisme de la vésicule biliaire pour une amélioration des fonctions digestives (mais également pour une meilleure détoxification). |
| Action sur le système digestif | Efficace pour retarder, voire suspendre, les manifestations toxiques, et lutte contre la formation d'ulcère. |
| Action dermoprotectrice | La silymarine agit favorablement sur le psoriasis notamment pour celui dont l'origine est due à un encombrement du foie. |
| Action antioxydante | Lutte contre les radicaux libres responsables du stress oxydatif et du vieillissement accéléré. |

6. Pharmacocinétique

L'extrait de silymarine normalisée (70- 80 % silibinine) est peu soluble dans l'eau. L'absorption suite à une prise orale de silymarine est faible, avec une biodisponibilité estimée à 23-47 %. L'utilisation d'un complexe silibinine-phosphatidylcholine, d'une dispersion solide, de l'encapsulation dans des liposomes ou d'un système auto micro émulsionnable (SMEDDS®) semble augmenter considérablement (~ 2-3 fois) l'absorption orale de silymarine.

Le pic plasmatique est atteint 2 à 6 heures après une prise orale. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 6 heures.

La silymarine serait soumise à une circulation entéro-hépatique extensive, atteignant des niveaux biliaires plusieurs fois supérieurs à ceux retrouvés dans le sérum.

La silibinine et les autres constituants de la silymarine sont rapidement glucuronoconjugués et sulfatés au niveau hépatique. Quelque 40 à 80 % d'une dose orale est récupérable à partir de la bile sous forme de conjugués, seulement 2 à 5 % étant excrétés dans l'urine. [13]

7.Toxicité

Les données actuelles démontrent une très faible toxicité aiguë, subaiguë et chronique à la suite de l'administration de silymarine par voie orale ou intraveineuse.

Les valeurs de DL50 après une injection intrapéritonéale chez le rat et la souris seraient d'environ 1 000 mg/kg.

La valeur de DL50 après une prise orale chez le rat serait de 10 000 mg/kg, et la dose maximale orale tolérée chez le chien serait de 300 mg/kg. Chez l'humain, une revue des études cliniques n'a démontré aucun décès ou effet indésirable grave à la suite de l'administration de silymarine. Les effets indésirables rapportés étaient généralement non significatifs comparativement au placebo : céphalées, nausées, diarrhée, dyspepsie [13]

8. Disponibilité

En Europe, un sel de dihémissuccinate de silibinine (Legalon® SIL, formulation pour injection intraveineuse) est disponible et fourni par la compagnie allemande Ma- daus AG depuis plusieurs années.

Aux États-Unis, la silymarine est disponible comme produit naturel, mais depuis quelques années une préparation magistrale de silymarine injectable (50 mg/ml, fiole de 30 ml) est disponible auprès de la pharmacie préparatrice Apothécure Inc. Cette solution injectable est démontrée apyrogène et stérile pour une durée de 3 mois suivant sa préparation.

Au Canada, la silymarine est disponible uniquement comme produit naturel (Siliphos® : silybine 180 mg Caps ; NPN : 80005997) [13].

9. Interactions avec les médicaments et compléments alimentaires

Le chardon-Marie peut avoir un effet anticoagulant. Si vous suivez un traitement

« classique » qui présente les mêmes effets par ex. warfarine, il est conseillé d’informer votre médecin que vous consommez du chardon-Marie. Pour les mêmes raisons, la prudence est de mise lors d’une consommation simultanée de chardon-Marie et d’autres compléments alimentaires ayant un effet anticoagulant (ail/quercétine, curcuma, extrait de pépins de raisins/resvératrol, gingembre, ginkgo, ginseng, graines de lin, omega-3 ou acides gras de poisson EPA/DHA, quercétine, vitamine E). Informez toujours votre médecin de ce type de combinaison, et cessez toute consommation de chardon-Marie avant une intervention chirurgicale. Il peut de plus interagir avec certains anesthésiants utilisés durant la chirurgie.

[16]

1. Rappel sur le foie

Le foie (figure. 5) ; de couleur brun-rouge, est la plus grosse glande annexe de l'intestin .pour comprendre sa structure complexe, il faut considérer ses missions très étendues :

- La formation de la bile.
- Multiples missions dans le métabolisme des protéines, déshydrates de carbone et lipide
- Fonctions de détoxification, par exemple. Pour l'alcool et de nombreux médicaments.

1.1. Anatomie du foie

1.1.1. Position et structure microscopique du foie

Le foie est divisé en deux gros lobes, un grand lobe hépatique droit et un plus petit lobe hépatique gauche. La plus grande partie du foie siège en dessous de la coupole diaphragmatique à la forme de laquelle il s'adapte.

Le lobe hépatique gauche dépasse largement la ligne médiane et s'étend dans l'hypochondre gauche.

Si l'on observe la surface du foie, on peut différencier la face diaphragmatique convexe de la face viscérale concave. Sur la face antérieure, on reconnaît, attaché solidement à la face intérieure du diaphragme, le ligament falciforme (en forme de faux) qui forme la limite entre le gros lobe hépatique droit et le petit lobe hépatique gauche.

Si l'on regarde le foie sur sa face viscérale, on distingue encore deux autres lobes plus petits : le lobe carré et le lobe de Spiegel (ou lobe caudé).

Entre ces deux petits lobes se trouve le sillon transverse ou hile du foie .au niveau du hile du foie, la veine porte et l'artère hépatique, représentant les vaisseaux sanguins afférents, pénètrent dans le foie pendant que les deux branches droites et gauches du canal hépatique, en provenance des deux lobes, le quittent.

Le foie est recouvert sur sa face externe par une capsule de tissu conjonctif dense et est également quasi complètement entouré de péritoine. Le foie et la vésicule biliaire qui lui est

solidement attachée siègent en intra-péritonéal. La capsule conjonctive et le péritoine qui la recouvre sont innervés par le système nerveux sensitif et sont donc sensibles à la douleur

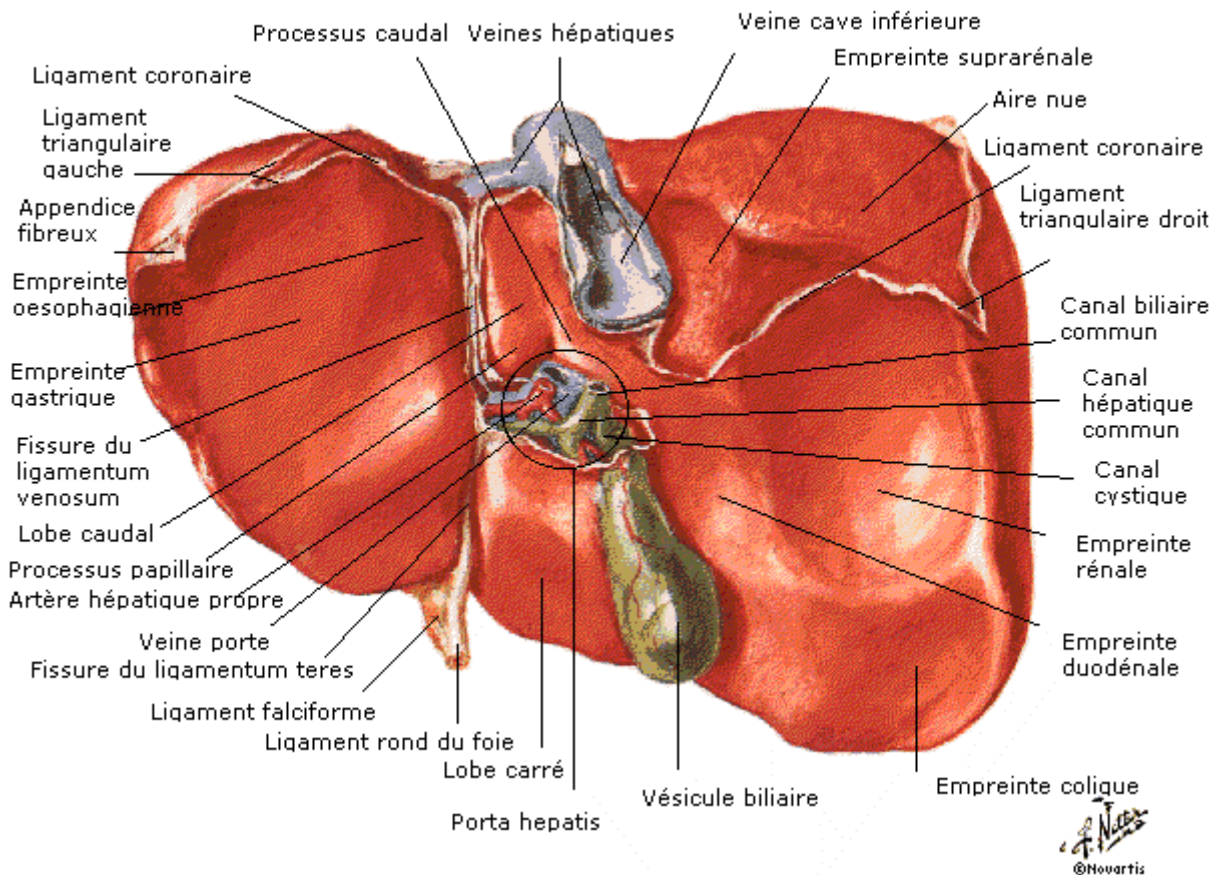


Figure 5 : Schéma Anatomique du Foie. [18]

1.1.2. La structure fine du foie

Le foie est constitué d'un énorme nombre de lobules hépatiques. Sur des préparations en coupe, ces lobules hépatiques apparaissent ordonnés en prismes polygonaux. Achaque angle de ces prismes, trois lobules entrent en contact. C'est à ce niveau que se trouvent des zones appelés les espaces portes, au niveau desquels on distingue, pour chacun d'entre eux, une branche de l'artère Hépatique, une branche de la veine porte et un petit canalicule biliaire. Ce réseau entouré de la capsule de Glisson alimente à chaque fois trois lobules en sang de la veine porte et en sang artériel oxygéné et permet l'écoulement de la bile dans de petits canalicules biliaires en provenance de ces trois mêmes lobules.

Le lobule hépatique lui-même est formé de nombreuse travée cellulaire radiaire qui constitue un système de feuillettes en trois dimensions. Chacun de ces feuillettes est composé habituellement d'une ou deux couches de cellules. Les capillaires sinusoides se situent entre ces derniers. Le sang artériel se mélange avec le sang de l'artère porte dans ces capillaires sinusoides qui représentent la « zone d'échange » avec les hépatocytes et qui se dirigent vers le centre du lobule. Au centre du lobule, les capillaires sinusoides se jettent dans la veine centrolobulaire par laquelle le sang quitte finalement le lobule. L'ensemble des veines centrolobulaires en provenance des lobules collectent le sang dans des veines de plus en plus grosses, finalement le sang rejoint la veine cave inférieure, juste en dessous du diaphragme, par l'intermédiaire des trois grosses veines Sus-hépatiques.

La paroi des hépatocytes n'est pas directement en contact avec la capillaire sinusoides mais est séparée de ce dernier par un étroit espace entre les cellules endothéliales, l'espace de Disse. Ce n'est qu'à ce niveau que les hépatocytes entrent en contact avec les composants du plasma en émettant de fines expansions en forme de doigts qui passent à travers l'espace de Disse.

Les hépatocytes absorbent des nutriments et des déchets à partir du plasma, les transforment ou les stockent et libèrent des produits du métabolisme. Au niveau de l'endothélium des sinusoides hépatiques, on trouve également des cellules de Kupffer qui appartiennent au système réticulo-endothélial et qui peuvent capter les bactéries, les substances étrangères et les débris cellulaires. [19]

1.2. Fonctions du foie

Le foie est le plus volumineux et le plus important des organes ayant une activité métabolique ; il mérite d'être considéré comme le principale «usine métabolique » de l'organisme. Il est important pour la digestion du fait de la sécrétion de sels biliaires. Mais il accomplit beaucoup de tâches qui ne sont pas de nature digestive et dont la liste suit :

- a. Métabolisme des principaux nutriments (glucides, lipides, protéines) après leur absorption par le tube digestif
- b. Détoxification de déchets et d'hormones ainsi que de médicaments et d'autres composés organiques.
- c. Synthèse de protéines plasmatiques, y compris celles nécessaires à la coagulation du sang et celles qui véhiculent les hormones thyroïdiennes et le cholestérol dans le sang.

- d. Stockage de glycogène, de lipides, de fer, de cuivre et de nombreuses vitamines.
- e. Activation de la vitamine D en partenariat avec les reins et la peau.
- f. Elimination de bactéries et de globules rouges vieillissants grâce aux macrophages résidents.
- g. Excrétion du cholestérol et de la bilirubine qui est un produit de dégradation de l'hème de l'hémoglobine des globules rouges vieillissants.

Malgré la diversité et la complexité de ces activités, il est surprenant qu'il n'y ait pas une variété de cellules spécialisées dans le foie. Chaque cellule hépatique, ou hépatocyte (du grec hepa-tos, fois et kutos, cavité, cellule), est apte à accomplir l'ensemble des tâches métaboliques et sécrétrices à l'exception de la phagocytose qui est le fait des macrophages résidents connus sous le nom de cellules de Kypffer. Cette polyvalence due au développement considérable des organites des hépatocytes. [20]

2. Le chardon-Marie assainit le foie

Les ingrédients actifs de chardon marie se composent d'un ensemble d'avantages qui sont conférés à la silymarine. Cette substance peut protéger le foie contre certaines toxines. Tout en augmentant simultanément la fonction hépatique. Le chardon marie contient certaines des plus puissantes substances connues protectrices du foie. Pour cette raison, il est une précieuse pour le traitement de l'hépatite, la cirrhose, la jaunisse et la dégénérescence graisseuse du foie.

En outre, la silybine, l'un des composés également présents dans le chardon marie. A été utilisé comme un antidote au champignon venimeux mortel dont la toxine cible les cellules du foie. En raison de cette action, en Allemagne, le chardon marie a été utilisé pour bloquer l'action d'empoisonnement de champignon amanite. Dans le cas d'empoisonnement par les champignons, la plante est administrée par voie intraveineuse. Des études ont indiqué que le chardon marie a d'importantes vertus thérapeutiques pour les troubles hépatiques sévères et agit ainsi comme réparateur du foie. [21] non seulement il favorise la croissance de nouvelles cellules dans le foie. Mais il empêche également la formation de leucotriènes dommageables.

Parce que le foie joue un rôle essentiel dans le maintien d'un système immunitaire sain. Le chardonmarie peut contribuer à une résistance accrue contre la maladie.

En outre, le chardon marie est un antioxydant il aide à protéger les cellules contre les radicaux libres en les piégeant avant qu'ils ne causent des dommages cellulaires.

Les flavonoïdes ont une valeur énorme comme antioxydants et le chardon marie en est très riche. Les composés flavonoïdes analogues de cette herbe aident à promouvoir l'intégrité de la membrane cellulaire et a en réduite sa perméabilité. Le chardon marie agit également pour

protéger les reins. Le cerveau et d'autres organes vitaux contre les dommages liés aux toxines. Il traite les réactions allergiques. Réduit l'inflammation et favorise la cicatrisation. Il contribue également à émulsionner les graisses et améliorer le flux de la bile. Ce qui en fait un bon remède contre l'indigestion. [22]

2.1. Le chardon marie peut aider à prévenir les dommages au foie quel qu'en soit l'origine

2.1.1. La silymarine et l'empoisonnement par un champignon mortel

L'action protectrice de la silymarine du chardon marie dans le foie a été confirmée par plusieurs études et cliniques. Les animaux qui ont eu leurs foies exposés à des produits chimiques toxiques tels que le tétrachlorure de carbone, la toxine amanite (champignon mortel) et la galactosamine ont été protégés contre les dommages grâce au chardon marie. Les animaux ayant subi une ablation partielle du foie ont bénéficié d'une régénération de l'organe lorsqu'ils ont été traités avec le chardon marie.

Dans les années 1970, des recherches supplémentaires sur la capacité du chardon marie à détoxifier les cellules hépatiques de l'empoisonnement avec un champignon mortel ont été menées. Le poison de ce champignon est extrêmement toxique et entraîne généralement la mort dans les deux à cinq heures. L'amanite provoque de sévères dystrophies hépatiques hémorragiques et la mort est inévitable. Même lorsque les études ont été réalisées, les scientifiques ne s'attendaient pas à ce que le chardon marie offre une quelconque protection significative contre une telle toxine volatile et mortelle. Les deux peptides qui composent le poison sont des substances parmi les plus puissamment néfastes du foie connus actuellement. Soixante patients qui ont eu une intoxication amanite sévère en Europe ont été traités avec du chardon marie. Les résultats ont été impressionnants.

Dans les expériences où la silymarine du chardon marie a été donnée avant que la toxine amanite ne soit ingérée. Elle a été 100% efficace pour prévenir la toxicité hépatique. Si elle est prise dans les dix minutes, elle neutralise toujours le poison. Même après 24 heures, il a été constaté qu'elle empêchait la mort et les lésions du foie [23, 24]

Non seulement le chardon marie a protégé le foie contre les dommages de l'amanite, mais il a également contribué à prévenir la perte de poids normalement observée chez les animaux qui ont ingéré le poison. Les résultats impressionnants de ces tests ont donné lieu à la

production accéléré d'extrait de chardon marie, qui est désormais beaucoup plus disponible en tant que complément alimentaire.

2.1.2 La silymarine, un puissant antioxydant, capable de régénérer les cellules hépatiques endommagées

La silymarine neutralise les radicaux libres qui peuvent endommager les cellules exposées aux toxines. Elle a une activité antioxydante dix fois supérieure à celle de la vitamine E. Chez des sujets en bonne santé, la silymarine augmente de plus de 35 % les niveaux de glutathion et chez les rats de plus de 50 % [25]. Le glutathion est responsable de la détoxification d'un large éventail d'hormones, de médicaments et de produits chimiques. Des niveaux élevés de glutathion dans le foie augmentent sa capacité de détoxification. La silymarine augmente également, en cultures cellulaires, les niveaux d'une importante enzyme antioxydante, la superoxyde dismutase.

La silymarine stimule la synthèse des protéines dans le foie, pour résultat une augmentation de la production de nouvelles cellules hépatiques pour remplacer celles qui ont été endommagées.

La prise quotidienne de silymarine améliore la fonction hépatique de sujets malades du foie (incluant l'exposition à des niveaux toxiques de phénoliques industriels comme le toluène).

La silymarine augmente les niveaux de glutathion et de glutathion peroxydase chez des patients souffrant d'une maladie du foie.

2.1.3. Chardonmarie et le tétrachlorure de carbone

Le tétrachlorure de carbone est utilisé dans des tests de laboratoire pour évaluer l'aptitude d'une substance à protéger le foie contre tout composé potentiellement dangereux.

L'augmentation des doses de tétrachlorures de carbone abîme le foie par infiltration graisseuse, la fibrose et la cirrhose, lors de ces essais, l'administration de l'extrait de chardon marie a donné lieu à une protection efficace des tissus du foie contre les effets toxiques de la substance chimiques [27, 28].

2.1.4. L'action du chardon marie sur la consommation d'alcool

Certaines substances peuvent endommager le foie en produisant ou en se comportant comme des radicaux libres. Ces molécules volatiles sont très réactives et leur action peut détruire

les tissus vivants. L'alcool est l'une de ces substances. Des études ont montré que le chardon marie peut aider à prévenir les dommages du foie causée par les médicaments pharmacologique. [29]

La silymarine présente dans le chardon marie aide à prévenir l'épuisement du glutathion (GSH), qui peut résulter d'un excès de consommation d'alcool ou de toute autre exposition aux toxines. Il augmente également le GSH dans le foie de 35%. Le GSH joue un rôle très important dans la détoxification du foie. En ce qui concerne les patients atteints de la maladie du foie chronique du fait de l'alcoolisme, les tests ont conclu que : « le trésor silymarine qui compose le chardon marie est capable d'augmenter la protection antioxydante des cellules par l'amélioration de l'effet délétère des réactions des radicaux libres. » [30,31]

La silymarine a montré qu'elle était un traitement efficace de maladies du foie liées à l'alcool. Dans une étude, 170 patients dont 91 alcooliques avec une cirrhose ont reçu trois fois par jour 140 mg de silymarine pendant un mois. Le taux de survie à quatre ans a été de 58 % dans le groupe supplémenté en silymarine contre 39 % dans le groupe sous placebo. La réduction du taux de mortalité était plus marquée dans le sous-groupe de cirrhose alcoolique [26].

2.1.5. La silymarine et les leucotriènes

Le foie peut également subir des dommages de la présence de composés appelés leucotriènes. Ceux-ci sont produits quand une molécule d'oxygène est transférée à un acide gras polyinsaturé. Pour que cette réaction se produise, une enzyme appelée lipoxigénase doit être présente. La silymarine dans le chardon marie inhibe l'action de cette enzyme, qui se traduit par une diminution de la formation de ces leucotriènes. [32]

2.1.6. Chardon marie et graisses du foie

Souvent, lorsque les tissus du foie subissent les dommages des radicaux libres, des acides gras sont libérés. La présence de ces acides gras peut causer une inflammation et intensifier la production de leucotriènes dommageables. Cette infiltration graisseuse du foie peut être provoquée par l'alcool ou d'autres produits chimiques. Le chardon marie et la silymarine aide à neutraliser cette réaction par l'inhibition de la décomposition des lipides, ce qui diminue la présence d'acides gras. [33, 34]

2.2. Une plante vitale pour la réhabilitation du foie

En plus des composants flavonoïdes comme la silymarine contenu dans le chardon marie, les graines de chardon marie contiennent également de la bétaine qui a fait ses preuves en tant que protectrice du foie. En outre les acides gras essentiels présents dans le chardon marie aident à contrôler l'inflammation chronique. Il devrait être une partie essentielle présente de tout programme thérapeutique destiné à traiter les troubles du foie. Il peut assurer la protection du foie après une exposition à un rayonnement. Des métaux lourds ou des produits chimiques toxiques. La silymarine du chardon marie possède une valeur thérapeutiques importante pour les maladies du foie de toutes sortes. Y compris : l'hépatite, la stéatose, infiltration du foie, la cirrhose et l'inflammation de la voie biliaire principale.

La tyramine et l'histamine contenu dans le chardon marie participe à stimuler la production et l'écoulement de la bile. Qui bénéficie également au foie. Toute une série de laboratoire provenant de biopsie a des données cliniques confirment que la silymarine du chardon marie est particulièrement efficace dans le traitement et la prévention des dommages du foie dû à l'abus d'alcool ou à une exposition chimique. Plusieurs essais cliniques étendus ont montré clairement que le chardon marie peut inverser les symptômes de plusieurs maladies du foie.

Par ailleurs le chardon marie peut exercer un effet thérapeutique sur l'hépatite chronique, la cirrhose l'infiltration graisseuse du foie, la cholestase gravidique, la cholangite et péricholangite.

Bien que le foie ait une grande capacité de régénération quand il est malade ou endommagé par des toxines comme l'alcool, il cesser de produire des cellules hépatiques qui lui font alors défaut. Le chardon marie peut stimuler cette prolifération. [35]

3. Mode d'action de la silymarine sur le foie

Le foie est responsable de la détoxification du corps. Chaque fois que nous ingérons des produits chimiques potentiellement dangereux, incluant des médicaments ou de l'alcool, les cellules hépatiques doivent filtrer ces composés.

La capacité du chardon marie à protéger le foie et améliorer sa fonction est largement due à sa capacité à inhiber certains facteurs qui entraînent des dommages au foie. Les plus important d'entre eux sont les leucotriènes ou les radicaux libres. Ce qui rend les composés de

la silymarine du chardon marie encore plus impressionnant. C'est que pendant qu'ils protègent. Ils stimulent également la synthèse des protéines du foie. (Tableau 2).

Cela explique pourquoi même un foie endommagé peut régénérer ses tissus plus rapidement lorsque la silymarine du chardon marie est présente, les leucotriènes, qui nuisent aux tissus du foie. Sont des composés qui sont créés lors du transfert de l'oxygène à un acide gras poly-insaturé. Les composés Silybum peuvent contribuer à inhiber la formation de ces molécules. Les composés flavonoïdes du chardon marie qui comprennent la silymarine ont deux actions spécifiques sur le foie.

1. La silymarine issue du chardon marie lie les membranes des hépatocytes qui les protège contre les dommages potentiels de toxines environnementales (tel que le champignon venimeux), les produits chimiques étrangers, poisons endogènes et les radicaux libres.

2. La silymarine du chardon marie pénètre dans les cellules du foie et favorise leur capacité à produire certaines enzymes qui sont essentielles à sa santé. Cette action peut accélérer la guérison des cellules hépatiques à partir de blessure ou de maladie.

En améliorant la production de ces enzymes, la régénération des cellules du foie est également stimulée. [35]

Tableau 3. Propriétés antihépatotoxiques de la silymarin [13].

| |
|---|
| Activité contre la peroxydation lipidique, résultant de la capture des radicaux libres et de la capacité d'augmenter le contenu cellulaire de glutathion sous sa forme réduite. |
| Capacité à réguler la perméabilité membranaire et d'accroître la stabilité des membranes, en présence de dommages induits par des xénobiotiques. |
| Capacité à réguler l'expression nucléaire, par le biais d'un effet similaire aux stéroïdes. |
| Inhibition de la transformation des hépatocytes stellaires en myofibroblastes, processus responsable du dépôt de fibres de collagène menant à la cirrhose |

1. Le cancer et les médicaments anticancéreux à bases de plantes

Les cancers représentent une cause de morbidité et de mortalité majeure dans le monde.

D'après les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé, ils auraient été la cause de 7,6 millions de décès en 2008, représentant 13 % de la mortalité totale.

De nombreux facteurs environnementaux, liés au mode de vie et à l'industrialisation sont mis en cause dans l'augmentation de l'incidence des cancers.

Les différentes étapes des processus de cancérisation sont connues : certains signaux poussent les cellules à se diviser de manière incontrôlée.

Les différentes phases du développement d'un cancer ont été décrites :

- **une phase d'initiation** : les cellules acquièrent des caractéristiques malignes.
- **une phase de prolifération** : les cellules se multiplient anormalement, des vaisseaux peuvent alors se former pour irriguer la tumeur (angiogénèse).
- **une phase de dissémination** : des cellules malignes envahissent les tissus au niveau local et à distance, formant des métastases.

La thérapeutique développe plusieurs types de médicaments qui agissent en stoppant la prolifération excessive des cellules cancéreuses et interviennent à différents stades de développement des cancers : certains médicaments empêchent les cellules cancéreuses de se multiplier en bloquant leur division cellulaire, d'autres réorientent la cellule vers une « mort naturelle », l'apoptose, d'autres inhibent la création de nouveaux vaisseaux destinés à alimenter la tumeur (neoangiogenèse). Parmi ces médicaments, certains sont obtenus par synthèse mais d'autres sont issus du règne végétal [36].

2. Le rôle du chardon marie dans le traitement du cancer

À l'heure actuelle, les chercheurs s'intéressent de très près à certaines spécificités bien précises du chardon marie. Il permettrait par exemple de protéger le foie des dommages causés par la chimiothérapie et de l'aider à se reconstruire. Son éventuelle action préventive contre les cancers de la peau, de la prostate ou colorectal sont également à l'étude. Quelques essais récents ont porté sur l'utilisation du chardon marie dans le traitement de la leucémie, entre autres, un petit groupe d'enfants atteints par cette maladie a été soigné avec de la silymarine, qui a réduit considérablement les effets négatifs de la chimiothérapie, sans pour

autant impacter son action bénéfique, d'autres analyses allant dans ce sens sont en cours de réalisation. [37].

3. Etude pharmacologique précliniquespécifique

De nombreuses publications montrent des effets anticancéreux de la silymarine ou de ses composés chez l'animal ou sur culture cellulaire à différentes étapes des processus de cancérisation :

❖ inhibition de la carcinogenèse : sur l'apparition d'un cancer de la vessie induit par la nitrosamine chez la souris, mais aussi vis-à-vis du cancer de la peau, du colon, du poumon, de la prostate, du foie et de la langue sur d'autres modèles (**tableau 04**).

❖ inhibition de la croissance tumorale : cancer de la prostate, du poumon non à petites cellules, de l'ovaire, du sein, de la vessie, du foie et du colon. Le mécanisme évoque un blocage du cycle cellulaire et l'induction de l'apoptose.

❖ inhibition de l'angiogenèse : une diminution de la formation de micro vaisseaux est obtenue sur des lignées de cancers du sein, du colon et du poumon. Cet effet est lié à la diminution de l'expression du VEGF.

❖ potentialisation des anticancéreux : elle a été mise en évidence avec la doxorubicine, le paclitaxel, le cisplatine et le carboplatine. On observe une augmentation de la rétention des toxiques dans les cellules et l'induction de l'apoptose. Des résultats contradictoires avec une réduction de l'action des médicaments ont aussi été observés avec le docetaxel et la mitomycine.

❖ s'oppose aux résistances : sur des cellules résistantes à la doxorubicine. Plusieurs études ont ainsi mis en évidence l'action inhibitrice de la silymarine sur les processus d'invasion et de métastase de cellules cancéreuses.

❖ Plusieurs mécanismes moléculaires ont été identifiés. Il s'agit d'une interaction avec le système épithélial-to-mésenchymal transition (EMT), l'inhibition des protéases de la famille des MMP, d'une interférence au niveau de la voie de signalisation des MAPK (mitogène-activated protéine kinase), impliquées dans la migration et l'invasion. [36]

Tableau 4 : la Silymarine: agent thérapeutique et chimio préventif vis avis des Tumeurs extra-hépatiques (Fehér J and Lengyel, 2012). [38]

| Organ/System | Target/Effects | Mechanisms |
|------------------------|---|--|
| Skin | Reduces the risk of skin cancers initiated with UV-radiation | ↓ Inflammation; ↓ oxidative stress; ↓ DNA-damage |
| | Protective effect against chemotherapeutic agent mitomycin C-induced cell death in human melanoma A 375- S2 cells | ↓ Mitochondria mediated apoptosis; ↓ p53; ↓ Bcl-2 |
| Breast | Prevents TPA-induced MMP-9 expression in human breast cancer cells | ↓ MMP-9; ↓ COX-2 |
| | Preventive effect of arsenite-induced cytotoxicity in two human breast adeno- carcinoma cell lines | ↓ Oxidative stress |
| Lung | Inhibits the invasion of human lung cancer cells | ↓ Urokinase plasminogen activator; ↓ MMP-2 |
| | Inhibits tumor growth in athymic nude mice | ↓NF-κB |
| Gastrointestinal tract | Suppresses TNF-α- induced MMP-9 expression in gastric cancer cell line | ↓MMP-9 ↓MEK/ERK pathway |
| | Suppresses spontaneous tumorigenesis in APC min/+ mice | ↓ Beta- catenin; ↓ cyclin D1; ↓ proliferation; ↑ apoptosis; ↓ c-Myc; ↓ phospho-glycogen synthase kinase 3 beta; ↓ COX-2; ↓NOS |
| | Suppresses 1,2-dimethyl-hydrazine-induced carcinogenesis | Modulation of biotransforming activity of microbial enzymes |
| | Inhibits the growth of LoVo cells | ↑ Apoptosis; ↑ Caspases 3, 9; ↑ poly (ADP-ribose) polymerase |
| | Causes strong cell cycle arrest at G(1), G(2)-M-phase | ↓ Cyclins; ↓ cyclin-dependent kinases (1, 2, 4, 6); ↑ cyclin dependent kinase inhibitor (p21, p27); ↓ phosphorilation of retinoblastoma protein |
| | Inhibits proliferation and promotes cell-cycle arrest | ↓ Angiogenesis; ↓ NOS; ↓ COX; ↓HIF-1α; ↓ VEGF; ↓ proliferation; ↑ apoptosis |
| Prostate | Inhibits cell proliferation in PC3 prostate carcinoma cell line | ↓ Proliferation; ↓ HIF-1α |
| Bladder | Inhibits the proliferation of RT4 human bladder papilloma cells and of bladder tumor xenograft in mice | ↓ Survivin protein; ↑ p53 |
| Other systems | Inhibits invasive properties of U87MG cells | ↓ Cathepsin B; ↓NF-κB; ↓ MMP-9; ↓ gelatinase B; ↓ urokinase plasminogen Activator receptor; ↓ urokinase plasminogen activator; ↓ intercellular adhesion molecule 1; ↑ stefin A |

❖ La silymarine pourrait agir en synergie avec les traitements de chimiothérapie conventionnels (Doxorubicine, taxanes, sels de platine, mitoxantrone) et ainsi en augmenter l'efficacité. Les mécanismes d'action pouvant expliquer la synergie, sont le blocage du cycle cellulaire et une plus grande rétention des molécules cytotoxiques dans les cellules. Il a été mis en évidence que la silibinine augmentait le nombre de cellules en phase G2-M et en apoptose.

❖ L'inhibition de la voie de signalisation de NF- κ B serait aussi impliquée.

❖ inhibition des métastases : diminution de la mobilité et de l'invasion des cellules cancéreuses de la prostate, du sein, du poumon, de l'ostéosarcome et de la cavité buccale. Cette action est liée à l'inhibition des metalloprotéases favorisant l'invasivité observée sur des modèles *in vivo*. [36]

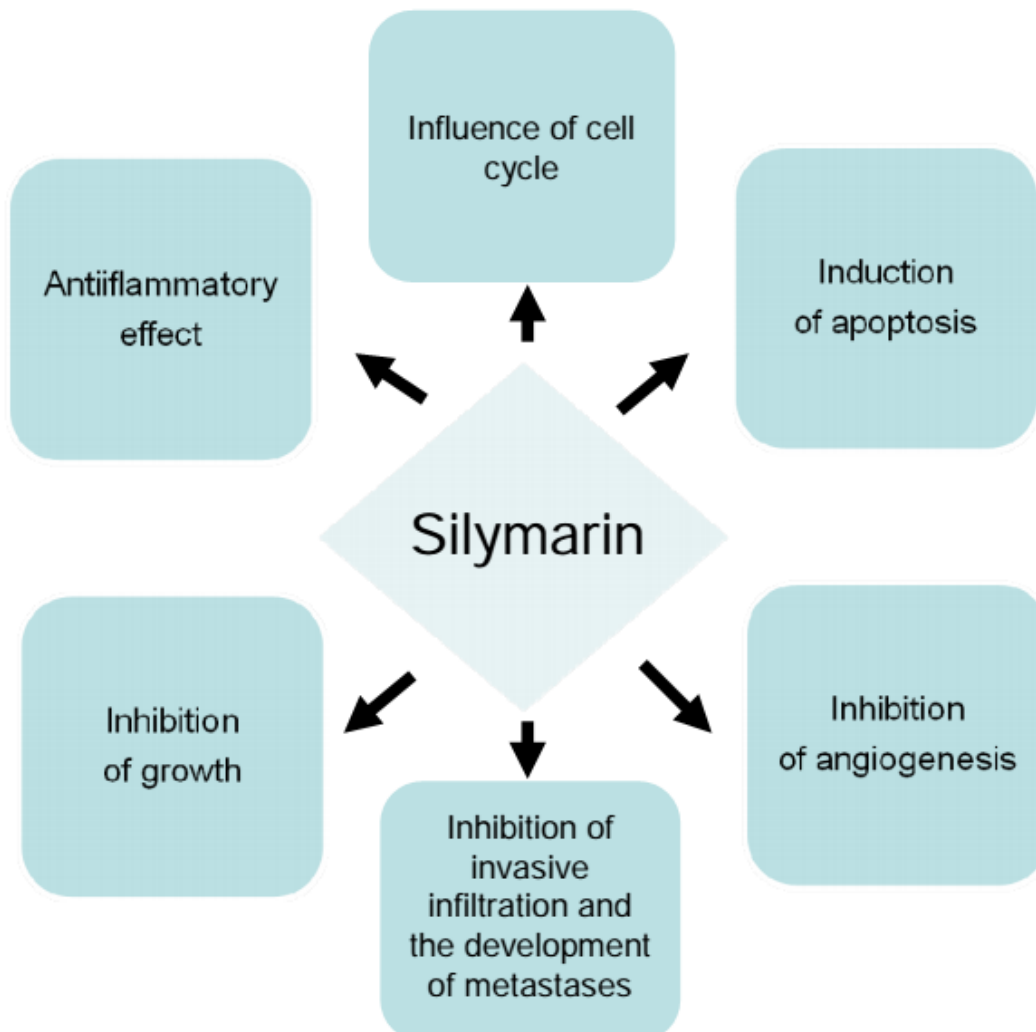


Figure 6. Effets anti-cancérigènes potentiels de silymarine (les différentes cibles moléculaires) [38]

4. Mode d'action de la silymarine

4.1. Impacts de la silybine au niveau des signaux intracellulaires des cellules tumorales

La silybine a montré qu'elle interagissait avec de nombreuses voies de signalisation cellulaire qui comprennent, des facteurs de croissance et leurs récepteurs, des cytokines, des enzymes et des gènes impliqués dans la régulation de la croissance cellulaire et dans l'apoptose.

Des interactions avec les voies de signalisations cellulaires impliquent des protéines (Bcl-2, caspases), elles-mêmes faisant partie de l'apoptose, le récepteur de EGF (Epidermal growth factor) ou encore le facteur de transcription NF- κ B [39, 40] (figure 07).

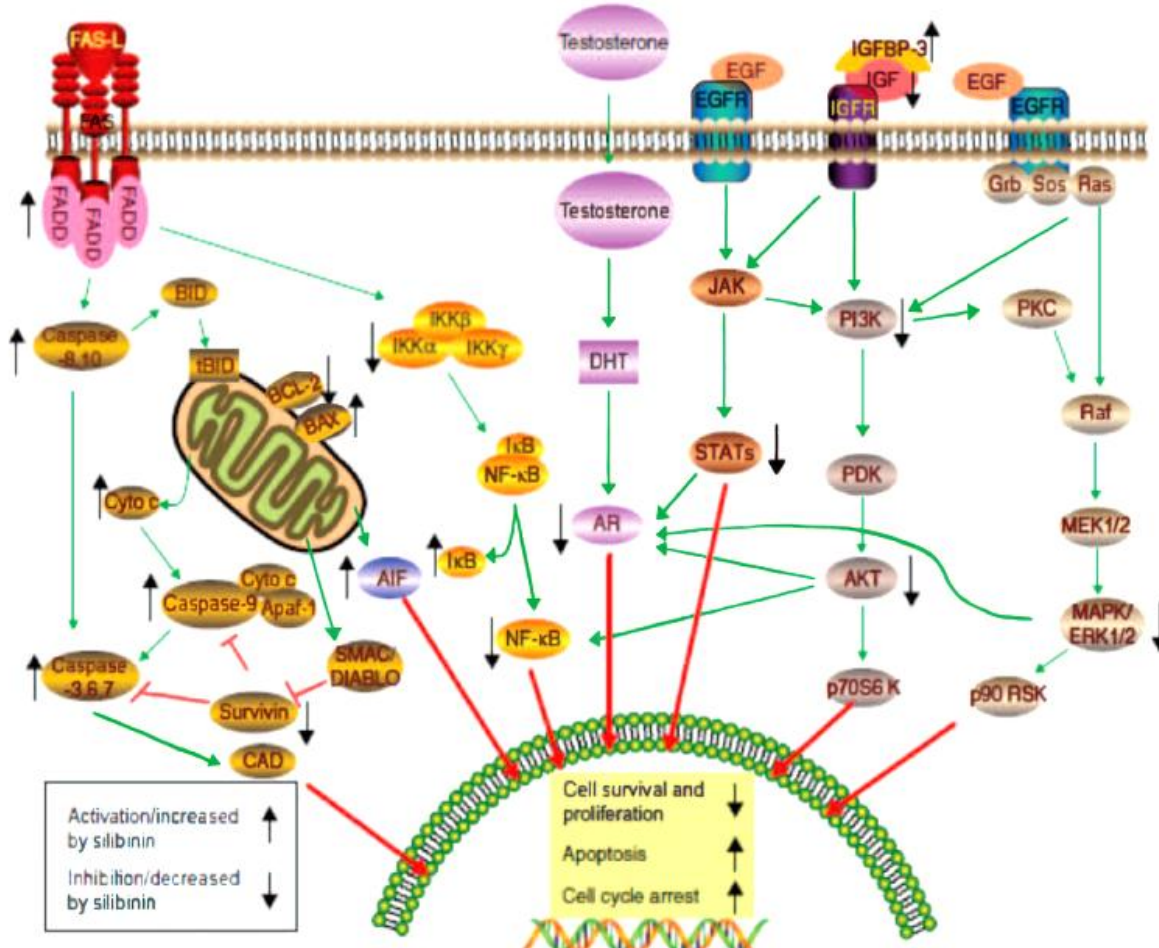


Figure 7. Impact de la silybine au niveau des signaux intracellulaires (Li et al.2010) [39]

La silybine a montré une relation dose-dépendante et une mort apoptotique dépendante du temps dans des cellules à la fois dans la voie mitochondriale et de la voie médiée par le récepteur de la mort FasL

- **La silybine active l'apoptose induite par mFasL-Fas :** (voie principale)

La liaison du FasL membranaire à Fas induit une trimérisation du récepteur Fas qui, par l'intermédiaire de FADD/MORT1, recrute et active l'enzyme caspase-8. Puis sont activées d'autres caspases (3,6,7) qui à son tour active les protéines CAD (Caspase Activated DNase) et permettent à ce dernier de rentrer dans le noyau pour la protéolyse de substrats vitaux de la cellule, suivi du clivage internucléosomique de l'ADN chromosomique.

- **La silybine active l'apoptose induite par la Voie mitochondriale**

Lors d'une activation de Fas par la silybine et par l'intermédiaire de Bid, celui-ci interagit et active directement Bax et Bak. Cela induit la perte d'interaction entre Bax, Bak et les membres anti-apoptotiques de la famille de Bcl-2 qui permet la rupture ou ouverture des pores mitochondrial, ce qui permet la libération dans le cytosol de molécules pro-apoptotiques normalement mitochondriales, telles que le cytochrome *c*, Smac/DIABLO, ainsi que l'*Apoptosis Inducing Factor* (AIF). Le cytochrome *c* cytosolique s'associe à APAF1 (Apoptotic protease-activating factor-1) et la procaspase-9 pour former un complexe nommé apoptosome. La caspase-9 est activée au sein de ce complexe et est capable d'activer à son tour les caspases effectrices comme la caspase-3,6 et 7.

Donc la silybine augmente la concentration de cytochrome *c* cytosolique, active la formation de l'apoptosome et active les caspases effectrices comme la caspase-3.6.7.

Nb. Dans ce complexe (apoptosome), Apaf-1 joue le rôle de protéine adaptatrice. Il possède en effet une région de liaison CARD, impliquée directement dans le recrutement de la pro-caspase-9. Lorsque les cellules sont quiescentes, Apaf-1, est séquestré à la surface

- Procaspases-9 activée par des signaux proapoptotiques mitochondriaux (formation de l'apoptosome= complexe protéique cytoplasmique sous l'influence du cytochrome C relargué par la mitochondrie)

- **La silybine baisse le taux des protéines IAPs (survivin)**

Les protéines IAP inhibent la mort cellulaire en empêchant, par liaison compétitive, le clivage des pro/caspases et leur activation subséquente. Exp **survivin**

- **La silybine induit la formation de la liaison des protéines Smac/Diablo (libérée de l'espace inter-membranaire mitochondrial) avec les protéines IAPs.** La formation de complexes entre IAP et Smac/Diablo autorise l'association des hétérodimères de caspases. Celles-ci peuvent induire la mort cellulaire

Smac/Diablo sont des protéines mitochondriales (inhibiteur de IA) se lient au(x) domaine(s) BIR des IAP(survivin) Cette interaction les empêchant d'inhiber les caspases

Le facteur AIF est redistribué vers le cytosol puis vers le noyau cellulaire pour induire une mort par apoptose qui a la particularité d'être indépendante des caspases et ne nécessiter aucun autre intermédiaire.

- **L'activation de la voie Jun kinase (JNK) pourrait mettre en route les mécanismes apoptotiques par la silybine.** Qui inhibe la formation de complexe des kinases IKK α et IKK β (I κ B kinases).

- **La silybine inhibe la voie NF- κ B,** L'activation de la voie NF- κ B pourrait s'opposer aux effets apoptotiques dans le système Fas.

L'autre grande voie de signalisation intracellulaire pouvant être Activée par l'EGFR est la voie PI3K/AKT qui joue un rôle important Dans un certain nombre de fonctions cellulaires, notamment la régulation de la glycogénèse, la régulation de la taille de la cellule, La migration, l'apoptose et la prolifération.

- **La Silybine améliore les effets anti-prolifératifs exercé par l'IGFBP-3** dans de nombreux types de cellules en bloquant la capacité de l'IGF et pour activer l'IGFR responsable de la prolifération cellulaire donc inhibe le récepteur IGFR (insulin-like growth factor receptor) donc inhibe la voie PI3K/AKT.

- **La silybine inhibe la voie de signalisation RAS/MAPK**

l'activation de l'EGFR, suite à la fixation de ses ligands, est responsable de l'activation de voies de Signalisation intracellulaires situées en aval que sont essentiellement la voie RAS/MAPK et la voie PI3K/AKT, toutes deux impliquées dans la prolifération, la migration, l'adhésion et la différenciation cellulaire, ainsi que dans la résistance à l'apoptose et l'angiogenèse. [39, 40]

4.2. Le chardon marie Inhibe la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses

Des études épidémiologiques ont montré qu'une alimentation riche en flavonoïdes semblait ralentir le risque d'un certain nombre de cancers incluant ceux du sein et de la prostate.

Une étude in vitro a montré que la silybine est capable de stopper la progression cellulaire sur des lignées cancéreuses de prostate, probablement en inhibant différentes protéines kinase. Dans cette étude, la silybine a transformé une proportion significative de cellules malignes en cellules de prostates normales et différenciées [41, 42].

Dans une étude sur cultures cellulaires, les chercheurs ont déterminé que la silymarine inhibe les récepteurs épidermiques des cellules du facteur de croissance, un type de récepteur de tyrosine kinase qui favorise la croissance tumorale. Les chercheurs en ont conclu que le traitement par la silymarine avait pour résultat une inhibition très significative de la croissance et de la prolifération cellulaire.

À la fois la silymarine et silybine sont particulièrement efficaces pour inhiber la signalisation de récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) avec la suppression de cyclinekinases -dépendantes (CDK), l'expression et la régulation des CDK inhibiteurs p21Cip1 et p27KIP1, avec une augmentation concomitante de leur liaison aux CDK. La Silymarine induit un arrêt de la croissance au niveau des postes de contrôle G1 et G2. A des doses plus faibles elle induit l'arrêt de la croissance par le biais des kinases régulées par des signaux extracellulaires (ERK1 / 2) et à des doses plus élevées conduit à l'apoptose par MAP kinases (MAPK) / c-Jun kinase N-terminal (JNK).

Elle inhibe à la fois la phosphorylation de tyrosine activée par les facteurs de croissance transformant (TGF) - α - médiation de l'EGFR dans des cellules DU145 du cancer de la prostate humaines avancées [43].

Des études ont montré que la silymarine et la silibine régulent négativement la signalisation d'EGFR par l'intermédiaire de l'inhibition de l'expression et la sécrétion de facteurs de croissance (figure 08).

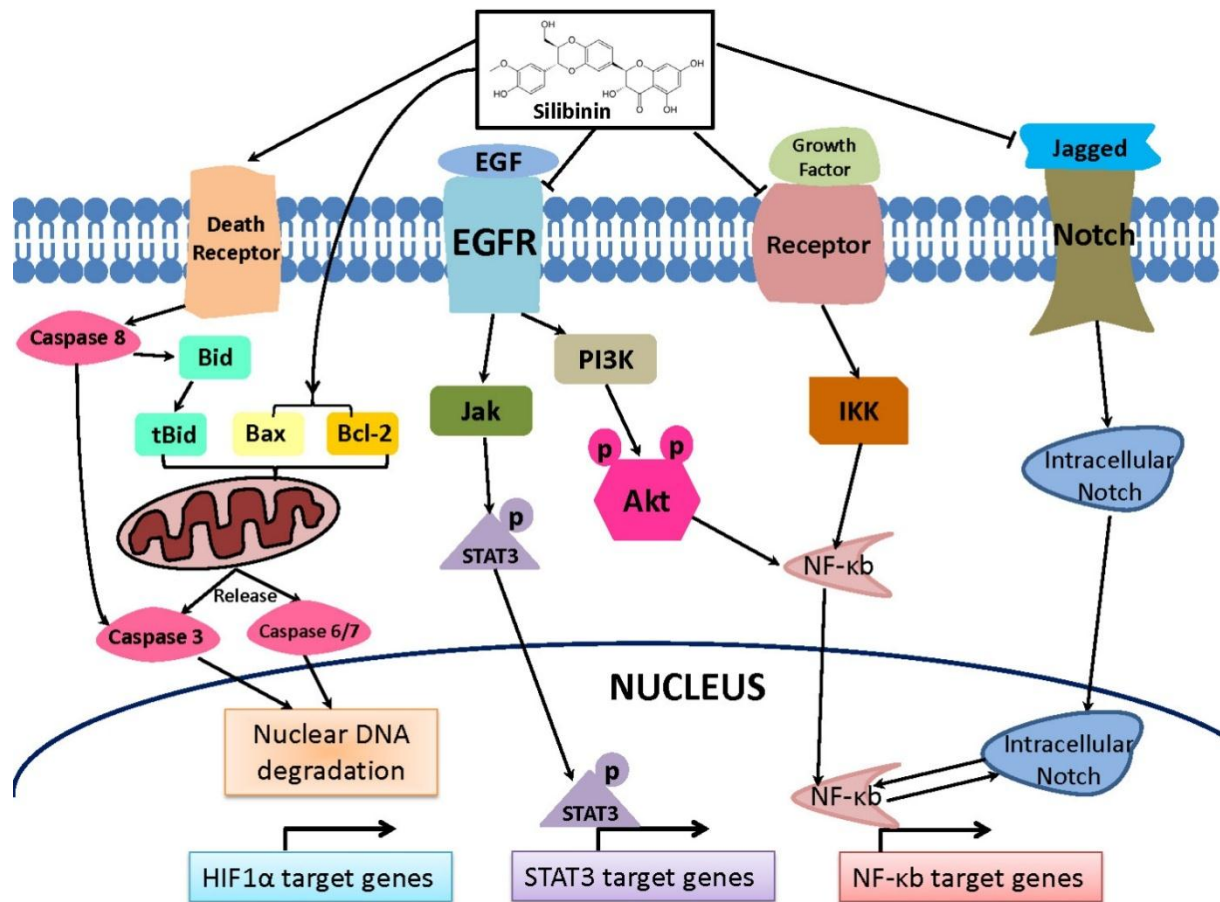


Figure 08. Une illustration abrégée des principales voies influencées par la silybine dans divers types de cancer. (La Silybine induit la mort cellulaire par apoptose par des mécanismes impliquant la caspase-8 et les voies mitochondriales conduisant à la fragmentation de l'ADN nucléaire. La Silybine régule négativement la signalisation Notch et EGFR provoquant ainsi la diminution de l'expression des cibles en aval de facteurs de transcription STAT3 et NF-κB). [40]

4.3. Activité anti-métastatique de la silymarine

Les métastases cancéreuses, sont la principale cause de décès par cancer et qui peut compliquer la gestion clinique dépend de la motilité et de l'invasivité des cellules cancéreuses. Les MMP jouent un rôle important dans l'invasion et les métastases des cellules cancéreuses. La Silibinin à une concentration de 100 PM a inhibé l'invasion et de la motilité des cellules de cancer de la langue SCC-4.

Dans des cellules de cancer du poumon A549, la silybine inhibe la MMP-2 et de l'uPA (urokinase activateur du plasminogène) par la réduction de l'expression de ERK1 / 2 et la phosphorylation de Akt, qui à son tour conduit à la réduction de l'invasivité des cellules cancéreuses [39].

4.3.1. La silybine cible la transition épithéliale-mésenchymateuse (EMT) dans les cellules cancéreuses

La transition épithéliale-mésenchymateuse (EMT) est un processus dynamique, en plusieurs étapes et un processus hautement coordonné qui comprend la perte de jonctions intercellulaires, la rupture de la membrane basale de la tumeur, l'activation et la réorganisation du cytosquelette entraînant une augmentation de la mobilité et la libération de cellules provenant d'un tissu parent épithéliale. Les bases moléculaires de l'EMT est très complexe et impliquent plusieurs voies interconnectés et des molécules de signalisation, y compris les facteurs de croissance, les récepteurs tyrosine kinases, Notch, NF-kB, superfamille Ras GTPases, les caténines et les intégrines. Cependant, la plupart de ces voies convergent ensemble pour réguler négativement l'expression de la molécule E-cadhérine épithéliale.

E-cadhérine est une glycoprotéine transmembranaire avec un domaine extracellulaire qui interagit avec la molécule de l'E-cadhérine sur les cellules adjacentes, et un domaine intracellulaire associé à une complexe multi-protéine comprenant trois caténines (α , β et p-120). β -caténine se lie étroitement au domaine cytoplasmique de la E-cadhérine et par α -caténine au réseau de microfilaments d'actine du cytosquelette. D'une manière générale, ce complexe est important dans la régulation de la forme d'adhérence cellule-cellule. La perte de l'E-cadhérine libère le β -caténine dans le pool membranaire, engendre une signalisation nucléaire, qui est connu pour favoriser la prolifération des cellules cancéreuses, l'invasivité et l'EMT. Par conséquent, la régulation négative de l'expression E-cadhérine représente l'étape déterminante dans la déstabilisation de l'architecture épithéliale, et est régulée par une combinaison de mécanismes génétiques, épigénétiques, de transcription et de post-transcriptionnel.

La perte de caractéristiques épithéliales pendant l'EMT est également accompagnée par une augmentation de l'expression des marqueurs mésenchymateuses telles que les protéines cytosqueletal vimentine, actine du muscle lisse, γ -actine, β -filamine, et les composants de la matrice extracellulaire telles que la fibronectine et le collagène de

précurseurs. La régulation positive de ces protéines facilite la formation de pseudopodes et le remodelage cytosqueletal à la motilité de cellules cancéreuses et l'invasion.

En raison de l'importance critique de l'EMT dans les métastases du cancer, le ciblage EMT a été considéré comme une occasion passionnante en vue de prévenir les cellules cancéreuses de l'acquisition de la motilité et l'invasivité. La Silybine a été largement rapporté à cibler EMT par la promotion de l'épithélium des caractéristiques tout en inhibant de manière significative l'expression des marqueurs mésenchymateuses (figure. 09) [44].

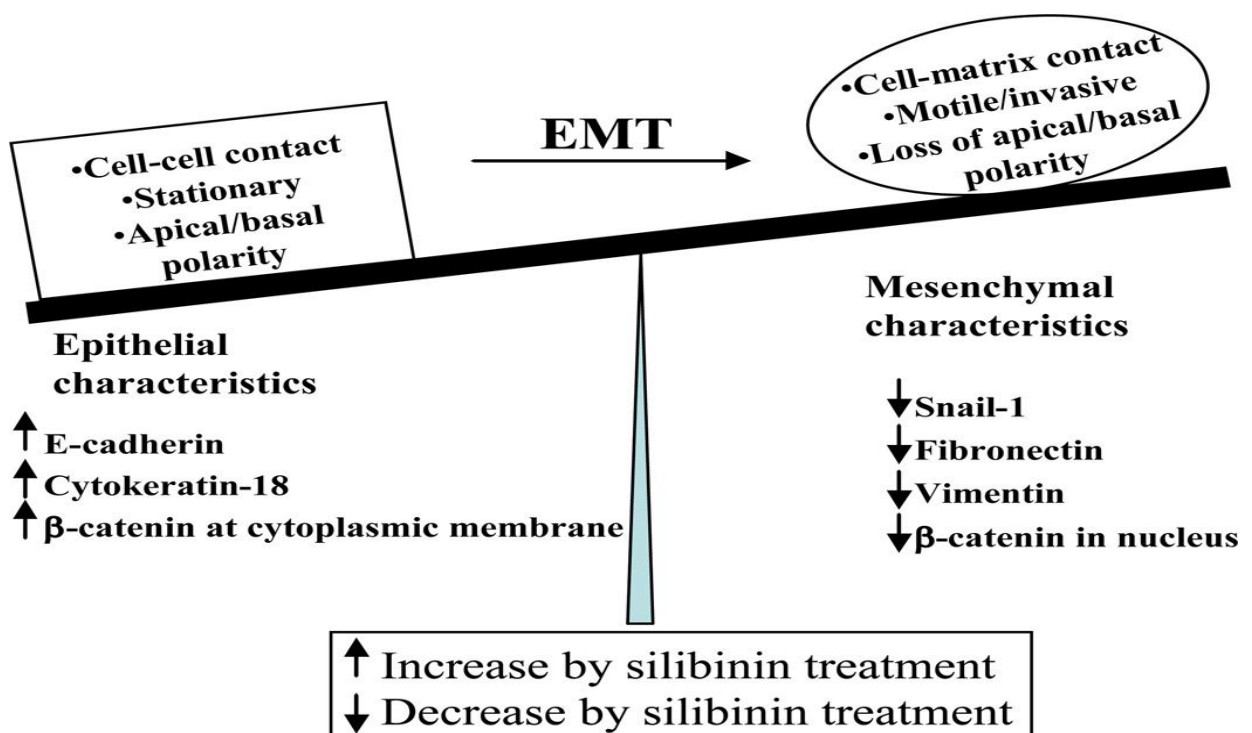


Figure 09. La Silybine favorise les caractéristiques épithéliales et inhibe les caractéristiques mésenchymateuses, ce qui inhibe fortement la transition épithéliale-mésenchymateuse (EMT) dans les cellules cancéreuses.[44]

4.3.2. La Silybine cible la signalisation MAPK

MAPK (ERK1 / 2, JNK1 / 2, et p38) appartient à la famille de sérine / thréonine kinases qui sont activées par phosphorylation réversible et médiate de transduction du signal intracellulaire d'une grande variété de stimuli extracellulaires (molécules d'adhérence, des

facteurs de croissance, etc.). Des études récentes ont mis en cause leur rôle dans la régulation de la motilité des cellules cancéreuses et l'invasivité. L'activation soutenue de la signalisation MAPK repose principalement sur les négociations croisées entre les intégrines et les tyrosines kinases de récepteur (RTK). Les MAPK sont rapportées à réguler plusieurs facteurs de transcription tels que AP-1, NF- κ B, ainsi que l'expression des gènes liés à la migration, tels que l'uPA, PGF, β (3) intégrine, la cathepsine (figure. 10). ERK a également été signalé pour réguler la dynamique de l'adhésion focale(FAK) et la réorganisation de cytosquelette par phosphorylation des protéines. Dans l'ensemble, l'inhibition de la signalisation MAPK pourrait avoir le potentiel pour empêcher la prolifération des cellules cancéreuses, la migration, l'invasion et les métastases. [44]

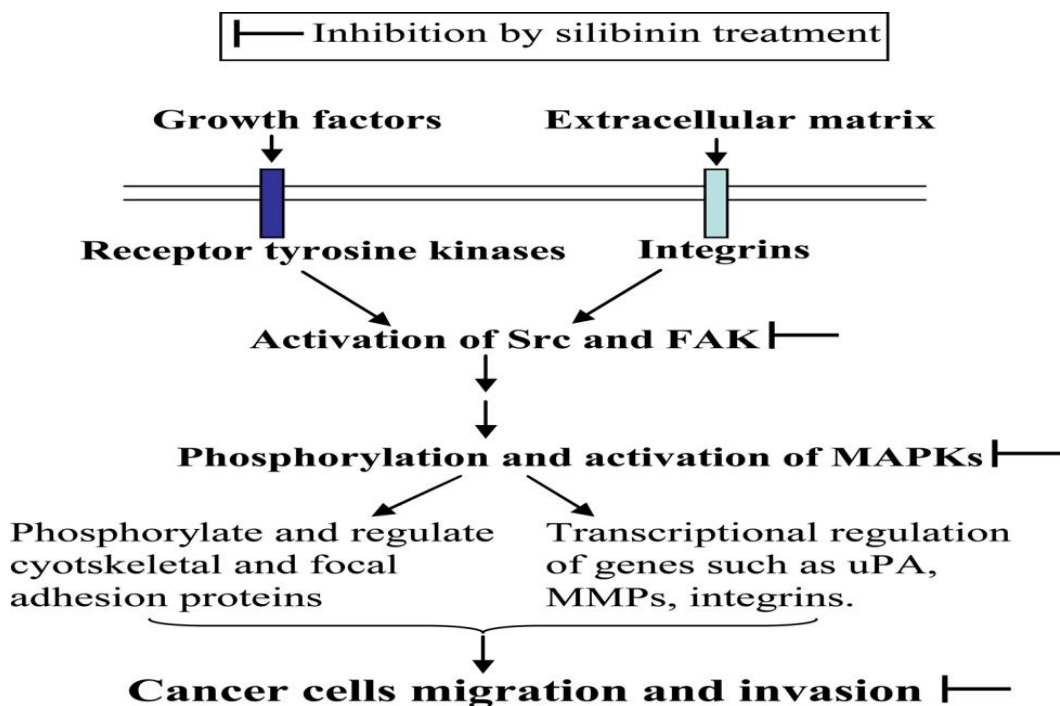


Figure 10. La Silybine diminue l'activation de MAPK, et par conséquent inhibe la migration des cellules cancéreuses et l'invasion. [44]

4.3.3. La silybine cible les protéases :

Les protéases ont été impliquées dans de nombreuses activités biologiques liées au cancer, principalement en raison de leur capacité à briser les composants de la matrice extracellulaire, permettant le cancer et les cellules endothéliales de se propager. Parmi les

différents types de protéases, la famille des endopetidases dépendantes du zinc connu sous le nom 'métalloprotéinases matricielles (MMP) »est considéré comme le plus important en tant que biomarqueur pour le pronostic du cancer et la thérapie. Il existe des preuves directes suggérant le rôle des MMP dans la croissance tumorale et l'invasion. Par exemple, les souris déficientes de la MMP-9 montrent une formation réduite de métastases du mélanome ; les souris MMP-2 KO montrent une réduction de la progression du mélanome de la tumeur.

L'expression des MMPs a également été utilisée pour prévoir le risque de métastase dans de nombreux cancers. Le niveau élevé de sérum de MMP-2 a été mise en corrélation avec la présence de métastases dans le cancer du poumon. Par conséquent, l'inhibition de l'activité MMP est considérée comme une approche passionnante pour cibler la croissance et l'invasivité des cellules néoplasiques, et actuellement plusieurs inhibiteurs de MMP sont en essai clinique. Une autre approche intéressante pour cibler MMP est en favorisant l'expression des inhibiteurs endogènes de MMP connus comme inhibiteurs tissulaires de métalloprotéinases (TIMP). À cet égard, la silybine a été largement étudié pour son efficacité contre les MMP. Des recherches ont signalé que chez les souris TRAMP, la silybine diminue de manière significative l'expression de MMP (MMP-2, MMP-3 et MMP-9) et augmente l'expression de TIMP-2 dans le tissu de la tumeur prostatique.

Le traitement par la silybine a également été montré une diminution significative de l'expression des MMPs *in vitro* et augmente l'expression de TIMP-2 dans une grande variété de cellules cancéreuses. L'activateur de type urokinase sérine protéase du plasminogène (uPA) et son récepteur (uPAR) ont été impliqués dans plusieurs processus tumoraux, y compris l'adhérence, la migration, la prolifération et l'angiogenèse par l'intermédiaire de leurs interactions avec les intégrines et la vitronectine, et par l'activation des voies de signalisation intracellulaire.

UPA est connu pour catalyser la transformation du plasminogène en plasmine, qui, à son tour, exerce des effets protéolytiques solides, y compris l'activation des métalloprotéases et des facteurs de croissance. L'expression élevée de uPA / uPAR a été corrélée avec la progression de la tumeur et, dans certains cas, une faible survie post-opératoire des patients. La silybine inhibe significativement uPA et l'expression uPAR dans plusieurs lignées de cellules cancéreuses *in vitro*.

La Cathepsine B est une cystéine-protéase dont l'expression est importante rapportée à être plus élevée dans les cellules cancéreuses et est connu pour médier la diffusion des cellules cancéreuses par la dégradation de l'ECM et l'activation d'autres protéinases. La silybine diminue l'expression de la cathepsine B dans les cellules de gliome humaines hautement invasives. [44]

4.3.4. La silybine cible le microenvironnement de la tumeur

Le Microenvironnement de la tumeur est une partie intrinsèque de la tumeur à tous les stades du développement de la tumeur, y compris les métastases. Par conséquent, en plus des efforts de prévention / thérapeutiques destinés aux cellules tumorales existantes, il est essentiel de développer de nouvelles mesures ciblées vers le microenvironnement de la tumeur. Jusqu'à ce jour, l'effet détaillé de la silybine a été étudié uniquement sur l'angiogenèse d'un microenvironnement tumoral composant à savoir de la tumeur

La néoangiogenèse se réfère à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins dans les tumeurs et est considéré comme constituant important de microenvironnement tumoral (figure. 11).

La formation de ces nouveaux vaisseaux est nécessaire pour fournir les éléments nutritifs et l'oxygène aux cellules tumorales en croissance et aussi pour l'élimination des déchets. Par conséquent, le ciblage de l'angiogenèse est une stratégie importante pour cibler la croissance des cellules cancéreuses et les métastases. Il y a pléthore de rapports suggérant une forte efficacité anti-angiogénique de la silybine dans divers modèles de cancer : la silybine inhibe la formation du tube et de la capacité invasive des cellules endothéliales dans des essais in vitro, diminue significativement la densité des micro vaisseaux (établi et néoformés) dans des modèles animaux pour divers cancers et module l'expression des molécules de signalisation impliquées dans la régulation de l'angiogenèse tels que VEGF, les récepteurs du VEGF, FGF, HIF-1 α , iNOS, COX2, NF-kB, STAT, interleukines, angiopoïétine-2, les récepteurs tyrosine kinase . [44]

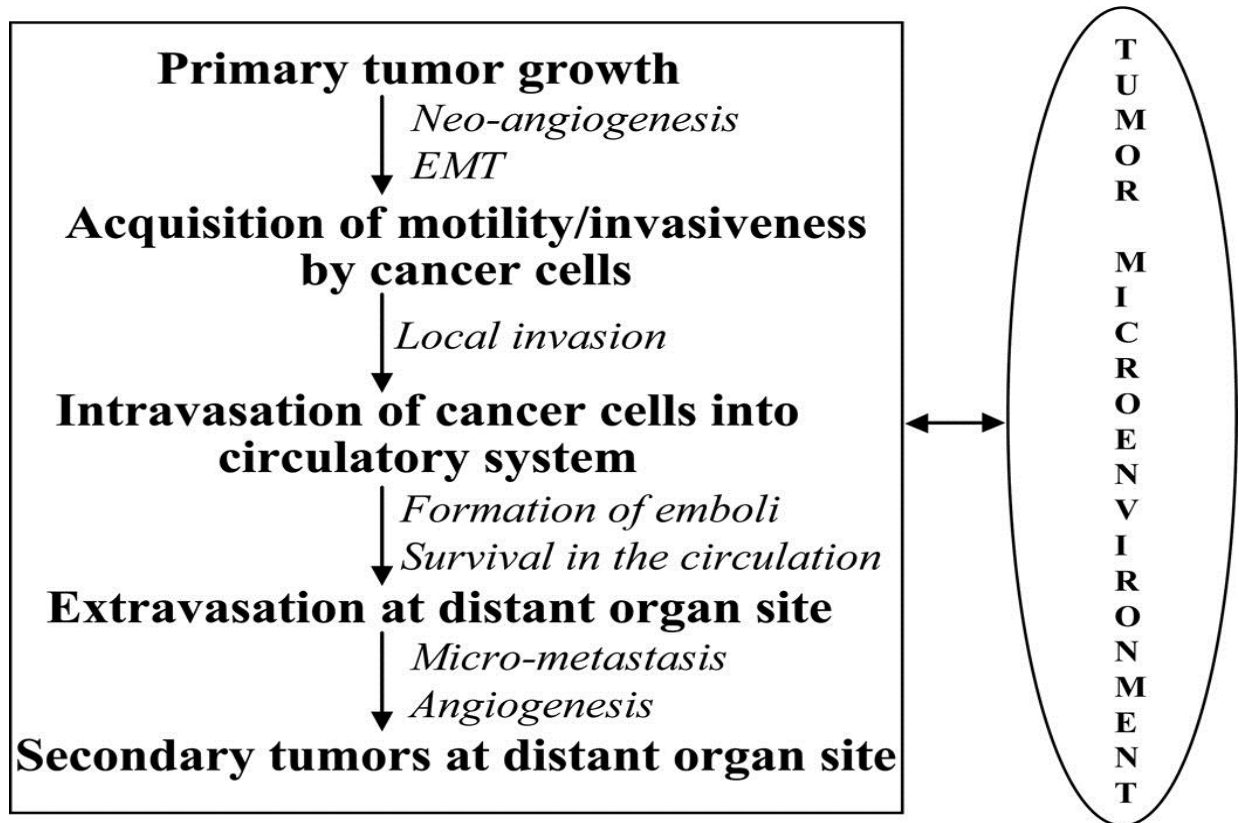


Figure 11 : Les nombreuses étapes impliquées dans la métastase des cellules cancéreuses, et l'interaction des cellules cancéreuses avec leur microenvironnement. [44]

Conclusion

De nombreux travaux de pharmacologie ont montré les effets hépato protecteurs du chardon-marie *in vivo* et *in vitro* sur hépatocytes isolés : la silymarine s'oppose aux hépatites induites par des toxiques (phalloïdienne et l'amanitine produites par le champignon *Amanitaphalloides*, l'éthanol, le paracétamol et le tétrachlorure de carbone) ou des virus.

Les actions du chardon-marie au niveau du foie qui ont été prouvées reposent sur cinq propriétés: (1) ses propriétés anti-oxydantes et anti-radicalaires ainsi que sa capacité de régulateur de la concentration intracellulaire en glutathionne, (2) comme un stabilisateur de la membrane cytoplasmique, empêchant sa lipo-peroxydation et régulant sa perméabilité, empêchant l'entrée de certains hépatotoxiques, (3) comme un promoteur de la synthèse de l'ARN ribosomal, ce qui stimule la régénération du foie. En effet, la stimulation de la synthèse protéique est une étape importante dans la réparation des dommages hépatiques, et est essentielle à la régénération des protéines de structure et des enzymes du foie altérées par les hépato toxines. (4) Une capacité à réguler l'expression nucléaire avec un mécanisme d'action proche de celui des hormones stéroïdes, (5) comme inhibiteur de la transformation des hépatocytes stellaires en myofibroblastes, à l'origine du dépôt des fibres de collagène conduisant à la fibrose hépatique.

Le mécanisme le plus important au niveau du foie semble être la capacité anti-radicalaire du chardon-marie mais des propriétés anti-inflammatoires et anti-carcinogéniques ont aussi été mises en évidence.

En ce qui concerne le cancer, on prétend que le chardon-Marie prévient l'initiation du cancer, qu'il réduit le développement du cancer et les effets indésirables de la chimiothérapie et de la radiothérapie, et qu'il favorise l'action de certains médicaments contre le cancer.

À l'heure actuelle, les preuves cliniques qui soutiennent ou réfutent les allégations relatives au chardon-Marie dans la gestion du cancer sont insuffisantes.

Les références :

- [1]-Beniston NT, Beniston WS. (1984). Fleures d'Algérie .Ed Entreprise Nationale de livre, Alger. p274.
- [2]-Quenzel P, Santa S. (1963). Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques Méridionale. Tome 2 Ed CNRS. p1011.
- [3]-[http://sante-medecine.journaldesfemmes.com/contents/2523-chardon-marie-vertus\(sante-medecine.journaldesfemmes.com\)/2016](http://sante-medecine.journaldesfemmes.com/contents/2523-chardon-marie-vertus(sante-medecine.journaldesfemmes.com)/2016).
- [4]-http://www.masantenaturelle.com/chroniques/herbier/chardon_marie.php
- [5]-<http://www.nutranews.org/sujet.pl?id=416> « La silymarine, de puissantes propriétés hépatoprotectrices »
- [6]-http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=chardon_marie_ps
- [7]-Deysson G. (1979). Organisation et classification des plantes vasculaires.2eme partie.
- [8]-Guignar J.L. (1998) Botanique.11^{eme} Ed. Masson, p287.
- [9]-Spichiger R E. Savolainen V. et Figeat M. (2000). Botanique systématique des plantes à fleurs. Une approche phylogénétique nouvelle des angiospermes des régions tempérées et tropicales. 1ier Ed. Ed. Presses polytechniques et universitaires romandes. 372p.
- [10]-Messegue M. (1975). Mon herbier de santé. Les plantes qui guérissent.
Ed Robert Laffont, Paris, 334 p.
- [11]-Belkhada J. (1997). La pharmacopée marocaine traditionnelle. Ed. ISBN. IBIS Press, p202.
- [12]- Mouillé-R THM. (2014) Utilisation du chardon-marie (*Silybum marianum*) dans les affections hépatiques chez les oiseaux et le furet: présentation de quelques cas cliniques. thèse de doctorat ; p 72
- [13]-Pierre AD. (2010) la silymarine dans l'intoxication aux amatoxines. 26 (2) : 2-7.
- [14] Carel Y. (2003) La silymarine, de puissantes propriétés hépatoprotectrices. Nutranews ; 5: 2-5
- [15] Heratchian A. (2007) Le chardon-marie protecteur hépatique. Naturo; 43: 18-20.

- [16]-Santé Canada. (2010) Base de données des produits de santé naturels homologués.[En ligne] <http://webprod.hc-sc.gc.ca/lnhpd-bdpsnh/start-debuter.do?language-langage=french> (consulté le 2010-03-16).
- [17]. <http://www.cancer.be/complementsalimentaires/chardon-marie>
- [18]. http://afppe.poitou.online.fr/formations/2001_anatfoie.php?id=id468ceae2909f3
- [19]-Julien FD. (2004) anatomie physiologie .4eme Edition allemande, 344.
- [20]-Alain L. (2006) Physiologie Humaine. La 3eme Edition Américaine p488-489.
- [21]. Hruby, K.; Csomos, G.; Fuhrmann, M.; Thaler, H. (1983) Chemotherapy of amanita phalloides poisoning with intravenous silibinin. Hum.Toxicol, 2, 183-195.
- [22]. Saller, R.; Melzer, J.; Reichling, J.; Brignoli, R.; Meier, R. (2007) An updated systematic review of the pharmacology of silymarin. Forsch Komplementarmed, 14, 70-80.
- [23]-Desplaces A. (1975): "The effects of silymarin on experimental phalloidin poisoning. "Arzneimittel-Forsch 25, 89-96.
- [24].EyerF, Gourdin C, Zilker T (2008). Amanita poisoning-Comparison of silibinin with a combination of silibinin and penicillin. Dtsch Med Wochenschr; 133 (44):2261-7.
- [25]-Valenzuela A. (1989).Selectivity of silymarin on the increase of glutathione content in different tissues of rats, Planta Medica, 55:420-422.
- [26]. <http://www.nutranews.org/sujet.pl?id=992>
- [27]. Mourelle, M.; Muriel, P.; Favari, L.; Franco, T. (2009) Prevention of CCL4-induced liver cirrhosis by silymarin. Fund. Clin. Pharm., 3, 183-191.
- [28]. Muriel, P. Mourelle, M. (2006) Prevention by silymarin of membrane alterations in acute CCL4 liver damage. J. Appl. Tox., 10,275-279
- [29]. Pár, A.; Róth, E.; Rumi, G.Jr.; Kovács, Z.; Nemes, J.; Mózsik G.(2000) Oxidative stress and antioxidant defense in alcoholic liver disease and chronic hepatitis C. (Hungarian). Orv. Hetil. 141, 1655-1659
- [30]. Fehér, J. Deák, Gy. Müzes, Gy. Lang, I. Niederland, V. Nékám, K. Kárteszi, M. (1989) Liver-protective action of silymarin therapy in chronic alcoholic liver diseases. (Hungarian)

Orv. Hetil. 130, 2723-2727.

[31].Müzes, Gy. Deák Gy. Lang, I. Nékám, K. Niederland, V. Fehér J.(1990) Effect of silymarin (Legalon) therapy on the antioxidant defense mechanism and lipid peroxidation in alcoholic liver disease (double-blind protocol). (Hung.) Orv. Hetil, 131, 863-866.

[32].Saller PR, Meier R, Brignoli R (2001). The Use of Silymarin in the Treatment of Liver Diseases. *Drugs*, 61, 2035–2063.

[33]. Flora, K.; Hahn, M.; Rosen, H.; Benner, K.(1998) Milk Thistle (*Silybum marianum*) for the therapy of liver disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 93, 139-143

[34]. Parés, A.; Planas, R.; Torres, M.; Caballería, J.; Viver, J.M.; Acero,D.; Panés, J.; Rigau, J.; Santos, J.; Rodés J.(1998) Effects of silymarin on alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial. *J. Hepatol.*, 28, 615-621

[35].<http://www.chardonmarie.fr/>

[36]- Huet M, Fleurentin J. (2013) Curcuma, thé vert et chardon-marie: quelle stratégie adopter en prevention du cancer ou en complément des traitements? *Hegel*. 3 (4): 268-281.

[37]-<http://www.chardonmarie.fr/chardon-marie-et-cancer/>

[38]-Fehér J .Lengyel G. (2012) Silymarin in the Prevention and Treatment of Liver Diseases and Primary Liver Cancer. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 13, 210-217

[39]-Li L, Zeng J, Gao Y, He D. (2010) Targeting silibinin in the antiproliferative pathway. *Expert OpinInvestig Drugs*; 19(2):243-55.

[40] Tiwari P and Mishra K P. (2015) Silibinin in cancer therapy : A promising prospect. *Cancer Research Frontiers*.1(3) : 303-318.

[41] Zi X, Agrawal R.(1999) Silibinin decreases prostate-specific antigen with cell growth inhibition via G1 arrest, leading to differentiation of prostate carcinoma cells: implications for prostate cancer intervention. *Proc Natl Acad Sci U S A*.22; 96(13):7490-5.

[42]-Davis PR, Nakanishi Y, Kim NC, Graf TN, Oberlies NH, Wani MC, Wall ME, Agarwal R, Kroll DJ. (2005) Milk thistle and prostate cancer: differential effects of pure flavonolignans from *Silybum marianum* on antiproliferative end points in human prostate carcinoma cells. *Cancer Res*; 65:4448–4457.

[43] Ramasamy1 K and Agarwal R. (2008) Multitargeted therapy of cancer by silymarin. *Cancer Lett.* 8 ; 269(2) : 352–362.

[44]-Deep G, Agarwal R. (2010) Antimetastatic efficacy of silibinin: molecular mechanisms and therapeutic potential against cancer. *Cancer Metastasis Rev* ; 29(3):447-63.

Résumé :

La Silybinine est le composant le plus actif d'un mélange de flavonoïdes, la silymarine extrait du chardon-Marie (*Silybum marianum*). Ce dernier est utilisé depuis les années 1970 dans le traitement des maladies du foie.

La silymarine s'oppose aux hépatites induites par des toxiques (l'alcool, le tétrachlorure de carbone, l'amanite phalloïde). Elle favorise la reconstitution du foie après destruction des cellules en augmentant la synthèse protéique ; elle possède également une action anti-radicalaire libre.

De nombreuses publications montrent des effets anticancéreux de la silymarine ou de ses composés chez l'animal ou sur culture cellulaire à différentes étapes des processus de cancérisation, ces substances agissent en stoppant la prolifération excessive des cellules cancéreuses et interviennent à différents stades de développement des cancers : empêchent les cellules cancéreuses de se multiplier en bloquant leur division cellulaire ou réorientent la cellule vers l'apoptose, inhibent la création de nouveaux vaisseaux destinés à alimenter la tumeur (anti-angiogénique) et la migration des cellules tumorales et la formation de métastases (anti métastatique).

Les mots clés : Chardon-Marie, La silymarine, silybine, antioxydant, hépatoprotecteur, anticancéreux.

Abstract:

Silibinin is the most active component of a mixture of flavonoids, silymarin contained in fruit milk thistle (*Sylibum marianum*). The latter is used since the 1970s for the treatment of liver diseases.

Silymarin opposed the hepatitis induced by toxins (alcohol, carbon tetrachloride....). It promotes regeneration of the liver after destruction of cells by increasing protein synthesis; also protects the liver from oxidative intracellular free radicals and lowers total cholesterol.

Many publications show anticancer effects of silymarin or its compounds in animals or cell culture at different stages of the cancer process, these substances act by stopping the excessive proliferation of cancer cells and are involved in different stages of cancer development : prevent cancer cells from multiplying by blocking cell division or turn the cell into apoptosis, inhibit the creation of new blood vessels (anti-angiogenesis), tumor cell migration and metastasis formation (antimetastatic).

Key words: milk thistle, silymarin, Silibinin, anticancer,antioxidant,hepatoprotective.

ملخص:

يعتبر سيليبينين العنصر الأكثر نشاطا من مجموعة الفلافونويد silymarin المستخلص من نبات

chardon-marie (*Silybummarianum*). استعمل هذا الأخير منذ سنة 1970 في علاج امراض الكبد.

يتصدى Silymarin للأمراض الكبدية التي تسببها السموم (الكحول، رابع كلوريد الكربون....)، يعمل على

تجديد الكبد بعد تخريب الخلايا بزيادة تخليق البروتين. أيضا له نشاط مضاد للجذور الحرة .

بينت العديد من المنشورات التأثير المضاد للسرطان لـ silymarin أو أحد مكوناته عند الحيوان أو في المزارع

الخلوية. تعمل هذه المركبات على توقيف النمو السريع للخلايا السرطانية و تتدخل في مختلف مراحل تطور السرطان و

ذلك بتوقيف انقسامها الخلوي و توجيه الخلية نحو الموت المبرمج، منع وصول الدم إلى الأورام السرطانية و وقف هجرة

الخلايا الورمية و الانتشار في الجسم.

الكلمات المفتاحية: Chardon-Marie, La silymarin, silybin, antioxydant, hépatoprotecteur,

anticancéreux.