

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 5 octobre 2016  
Par M<sup>elle</sup> Gardez Sophie**

---

**Les principaux traitements alternatifs de la ménopause :  
phytothérapie, aromathérapie et homéopathie.**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Hennebelle Thierry  
Professeur de Pharmacognosie  
Faculté de Pharmacie, Lille 2

**Assesseur :** Bordage Simon  
Maître de conférences, Pharmacognosie  
Faculté de Pharmacie, Lille 2

**Membre extérieur :** Mailliet Marie-Gérard  
Docteur en Pharmacie  
Pharmacien titulaire d'officine, Lambersart



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006  
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :  
VANDENDRIESSCHE  
Vice- présidents :

Professeur Xavier

Professeur Alain DUROCHER  
Professeur Régis BORDET  
Professeur Eric KERCKHOVE  
Professeur Eric BOULANGER  
Professeur Frédéric LOBEZ  
Professeur Damien CUNY  
Professeur Benoit DEPRez  
Professeur Murielle GARCIN  
Monsieur Pierre RAVAUX  
Monsieur Larbi AIT-HENNANI  
Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :  
Vice-Doyen, 1<sup>er</sup> assesseur :  
Assesseur en charge de la pédagogie  
Assesseur en charge de la recherche  
Assesseur délégué à la scolarité  
Assesseur délégué en charge des  
relations internationales  
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante

Professeur Damien CUNY  
Professeur Bertrand DECAUDIN  
Dr. Annie Standaert  
Pr. Patricia Melnyk  
Dr. Christophe Bochu  
  
Pr. Philippe Chavatte  
M. Thomas Morgenroth

Chef des services administratifs :

Monsieur Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

## Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M.	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

## Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire

Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique

## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## **Mes Remerciements :**

**À mon président et directeur de thèse, Monsieur le professeur Hennebelle,**

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de diriger ma thèse, et de m'accompagner tout au long de ce travail. Je vous remercie pour vos précieux conseils, votre disponibilité et votre réactivité. Cela a été un plaisir pour moi de travailler avec vous. Je vous en suis sincèrement reconnaissante.

**À Monsieur Bordage, maître de conférences,**

Je tiens à vous exprimer mes plus sincères remerciements pour avoir accepté de siéger au sein de ce jury, et d'avoir pris le temps de juger mon travail. Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

**À M<sup>elle</sup> Mailliet, pharmacien titulaire à Lambersart,**

C'est un grand honneur que vous me faites en prenant le temps de juger mon travail, et en acceptant de siéger dans ce jury. Je tiens aussi à vous remercier de m'avoir accueilli dans votre officine pour mon stage de fin d'étude, et de m'avoir permis d'assurer ma période de transition vers le monde de l'officine. Grâce à vous j'ai pu apprendre ce qu'est vraiment le métier de pharmacien, et d'en devenir un à part entière. Cela a été un grand plaisir de travailler avec vous et avec toute votre équipe. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**À l'équipe officinale de M<sup>elle</sup> Mailliet,**

Merci pour votre bonne humeur quotidienne, votre disponibilité, et vos conseils qui m'ont beaucoup aidée. Merci de m'avoir transmis votre savoir.

**À ma mère,** qui me soutient depuis toujours, et qui a toujours été là pour moi.

**À mes amis,** sur qui je peux compter chaque jour. Merci pour vos conseils, votre soutien et vos encouragements plus que nécessaires.

**À Marion,** qui m'a sauvé en trouvant des références introuvables. Merci aussi d'avoir été là pour m'écouter, me rassurer et me conseiller.

# Sommaire

<b>Introduction .....</b>	<b>13</b>
<b>Partie 1 : La Ménopause .....</b>	<b>14</b>
<b>I. Définitions.....</b>	<b>14</b>
1. La ménopause.....	14
2. La périménopause.....	14
3. La postménopause.....	14
4. La ménopause précoce.....	14
5. La ménopause tardive.....	14
<b>II. Epidémiologie.....</b>	<b>15</b>
1. L'âge de survenue.....	15
2. La prévalence en France.....	15
<b>III. Le cycle reproducteur chez la femme .....</b>	<b>15</b>
1. Généralités .....	15
2. L'axe gonadotrope.....	15
3. Le cycle ovarien.....	16
A. <i>La phase folliculaire</i> .....	16
B. <i>La phase lutéale</i> .....	16
C. <i>Régulation de l'axe gonadotrope</i> .....	17
4. Le cycle utérin .....	17
<b>IV. Physiologie de la ménopause .....</b>	<b>18</b>
1. Sur le plan anatomique .....	18
2. Sur le plan hormonal .....	19
A. <i>La périménopause</i> .....	19
B. <i>La ménopause</i> .....	20
<b>V. Diagnostic.....</b>	<b>21</b>
1. La périménopause.....	21
2. La ménopause.....	21
A. <i>La clinique</i> .....	21
B. <i>Le dosage hormonal</i> .....	21
C. <i>Le test au progestatif</i> .....	22
<b>VI. Manifestations cliniques.....</b>	<b>22</b>
1. La périménopause.....	22
A. <i>Les troubles menstruels</i> .....	22
B. <i>Les signes d'hyper-œstrogénie</i> .....	22
C. <i>Les signes d'hypo-œstrogénie</i> .....	22
2. La ménopause.....	23
A. <i>Les troubles du climatère</i> .....	23
B. <i>Les complications à long terme</i> .....	26
<b>VII. Le traitement hormonal de la ménopause (THM) .....</b>	<b>34</b>
1. Définition.....	34
2. Indications .....	34
3. L'administration .....	34

4.	La posologie .....	34
5.	Les schémas d'administration .....	35
6.	Les molécules.....	35
	A. Les œstrogènes seuls .....	36
	B. Les progestatifs .....	36
	C. Les associations œstroprogestatifs .....	36
7.	Les traitements locaux pour les troubles de la trophicité vaginale.....	36
8.	Cas particulier : la tibolone Livial® 2,5 mg .....	38
9.	Les effets indésirables.....	38
	A. Les effets indésirables mineurs .....	38
	B. Les effets indésirables majeurs .....	38
10.	Les Bénéfices .....	41
11.	Contre-indications.....	41
12.	La prescription .....	42
	A. Consultation pré-thérapeutique.....	42
	B. Le suivi médical .....	42
13.	Les traitements non hormonaux.....	42
14.	Le rôle du pharmacien.....	43
	A. Lien de confiance patient-pharmacien .....	43
	B. Suivi médical.....	43
	C. Conseils associés aux traitements.....	43
	D. Conseils associés aux troubles de la ménopause .....	43
15.	Conclusion.....	44
	<b>Partie 2 : Traitement de la ménopause par phytothérapie.....</b>	<b>45</b>
	<b>I. Introduction .....</b>	<b>45</b>
	<b>II. Les plantes ayant une action globale sur les troubles de la ménopause .....</b>	<b>46</b>
	1. Les plantes riches en phytoestrogènes.....	46
	A. Définition.....	46
	B. Les classes de phytoestrogènes.....	46
	C. Les plantes riches en phytoestrogènes .....	49
	D. Biodisponibilité des phytoestrogènes.....	52
	E. Activité pharmacologique des phytoestrogènes.....	54
	F. Essais cliniques .....	57
	G. Toxicité : phytoestrogènes et hypothyroïdie.....	61
	H. Les compléments alimentaires à base de phytoestrogènes .....	62
	I. Recommandations et conclusion.....	63
	2. L'actée à grappes noires, <i>Actaea racemosa</i> ou <i>Cimicifuga racemosa</i> . ( <i>Ranunculaceae</i> ).....	64
	<b>III. Plante à activité antisudorale.....</b>	<b>71</b>
	1. La sauge officinale, <i>Salvia officinalis</i> . ( <i>Lamiaceae</i> ).....	71
	<b>IV. Plante traitant le syndrome prémenstruel.....</b>	<b>73</b>
	1. Le gattilier, <i>Vitex agnus-castus</i> L. ( <i>Verbenaceae</i> ) .....	73
	<b>V. Plantes à activité sédatives et anxiolytiques.....</b>	<b>76</b>
	1. Le houblon, <i>Humulus lupulus</i> L. ( <i>Cannabaceae</i> ) .....	76

2.	La valériane, <i>Valeriana officinalis</i> . ( <i>Valerianaceae</i> ) .....	82
3.	La passiflore officinale, <i>Passiflora incarnata</i> . ( <i>Passifloraceae</i> ).....	87
4.	Le pavot de Californie, <i>Eschscholtzia californica</i> Cham. ( <i>Papaveraceae</i> ).....	91
5.	L'aubépine, <i>Crataegus laevigata</i> , <i>Crataegus monogyna</i> Jacq., et autres espèces mélanges et hybrides ( <i>Rosaceae</i> ) .....	93
6.	La ballote noire, <i>Ballota nigra</i> L. ( <i>Lamiaceae</i> ).....	95
7.	Autres plantes sédatives .....	97
A.	Le coquelicot, <i>Papaver rhoeas</i> L. ( <i>Papaveraceae</i> ).....	97
B.	Le tilleul, <i>Tilia cordata</i> Mill. et <i>Tilia platiphyllos</i> Scop. ( <i>Tiliaceae</i> ).....	97
C.	La mélisse, <i>Melissa officinalis</i> L. ( <i>Lamiaceae</i> ).....	98
D.	L'avoine, <i>Avena sativa</i> L. ( <i>Poaceae</i> ) .....	98
E.	Le kava, <i>Piper methysticum</i> Forst.f. ( <i>Piperaceae</i> ) .....	98
8.	Les principales spécialités à base de plantes sédatives.....	99
<b>VI. Plantes à effet antidépresseur .....</b>		<b>99</b>
1.	Le millepertuis, <i>Hypericum perforatum</i> L. ( <i>Hypericaceae</i> ).....	99
2.	La rhodiola, <i>Rhodiola rosea</i> L. ( <i>Crassulaceae</i> ).....	104
<b>VII. Plantes adaptogènes .....</b>		<b>106</b>
1.	Le ginseng, <i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer et autres espèces. ( <i>Araliaceae</i> ).....	106
2.	L'éleuthérocoque, <i>Eleutherococcus senticosus</i> (Rupr. & Maxim.) Maxim., ( <i>Araliaceae</i> )	111
<b>VIII. Plante traitant les troubles cognitifs .....</b>		<b>114</b>
1.	Le ginkgo, <i>Ginkgo biloba</i> L. ( <i>Ginkgoaceae</i> ) .....	114
<b>IX. Plantes à action minéralisante.....</b>		<b>120</b>
1.	La prêle, <i>Equisetum arvense</i> L. ( <i>Equisetaceae</i> ) .....	120
2.	Autres plantes à action minéralisante .....	121
A.	Le lithothamne, <i>Lithothamnium calcareum</i> .....	121
B.	Le bambou, <i>Bambousa vulgaris</i> ou <i>Bambousa arundinacea</i> ( <i>Poaceae</i> ) .....	122
<b>Partie 3 : Traitement de la ménopause par aromathérapie.....</b>		<b>123</b>
<b>I. Introduction .....</b>		<b>123</b>
<b>II. Définition : une huile essentielle .....</b>		<b>123</b>
1.	Identification botanique .....	123
A.	Dénomination latine et française.....	123
B.	Chimiotype, chémotype ou type chimique .....	124
C.	Origine géographique .....	124
D.	Partie de la plante distillée.....	124
2.	Période de la récolte.....	124
3.	Procédés d'obtention des huiles essentielles .....	124
A.	Distillation par entraînement à la vapeur d'eau sous basse pression .....	125
B.	L'expression à froid.....	125
C.	Distillation sèche.....	126
<b>III. Rendement en huile essentielle.....</b>		<b>126</b>
<b>IV. Propriétés physicochimiques des huiles essentielles.....</b>		<b>126</b>
<b>V. Contrôles des huiles essentielles.....</b>		<b>126</b>
<b>VI. Qualité de l'huile essentielle .....</b>		<b>126</b>
<b>VII. Normes.....</b>		<b>127</b>

<b>VIII. Conservation .....</b>	<b>127</b>
<b>IX. Composition chimique.....</b>	<b>127</b>
<b>X. Toxicité des huiles essentielles .....</b>	<b>128</b>
<b>XI. Recommandations et précautions d'emploi .....</b>	<b>129</b>
<b>XII. Voies d'administration.....</b>	<b>129</b>
1. Par voie orale .....	129
2. Par voie cutanée.....	130
3. Par voie rhinopharyngée .....	130
4. Autres voies : voie rectale et vaginale.....	131
<b>XIII. Posologie .....</b>	<b>131</b>
1. Par voie orale .....	131
2. Par voie cutanée.....	131
3. Durée d'utilisation .....	131
<b>XIV. Cas particulier .....</b>	<b>131</b>
<b>XV. Les huiles essentielles indiquées dans le traitement des symptômes de la ménopause .....</b>	<b>132</b>
1. Huiles essentielles ayant une action sur les bouffées de chaleur et l'hypersudation ....	132
A. <i>L'huile essentielle de sauge sclarée .....</i>	132
B. <i>L'huile essentielle de cyprès de Provence .....</i>	133
C. <i>L'huile essentielle d'immortelle ou d'hélichryse italienne .....</i>	134
2. Huiles essentielles sédatives et anxiolytiques .....	135
A. <i>L'huile essentielle de basilic exotique .....</i>	135
B. <i>L'huile essentielle de camomille romaine ou noble .....</i>	136
C. <i>L'huile essentielle de lavande .....</i>	137
D. <i>L'huile essentielle de litsée citronnée .....</i>	138
E. <i>L'huile essentielle de mandarinier.....</i>	139
F. <i>L'huile essentielle de néroli.....</i>	139
G. <i>L'huile essentielle d'orange amer ou petit grain bigarade .....</i>	140
H. <i>L'huile essentielle d'orange douce .....</i>	141
I. <i>L'huile essentielle de verveine odorante ou citronnée .....</i>	141
J. <i>L'huile essentielle d'ylang – ylang.....</i>	142
3. Huiles essentielles pour traiter l'état dépressif.....	143
A. <i>L'huile essentielle de cannelle .....</i>	143
B. <i>L'huile essentielle de marjolaine à coquilles ou des jardins .....</i>	144
C. <i>L'huile essentielle de ravintsara .....</i>	144
D. <i>L'huile essentielle de romarin à verbénone.....</i>	145
4. Exemples de mélanges d'huiles essentielles utilisables pour l'anxiété .....	146
A. <i>Par voie orale.....</i>	146
B. <i>Par voie cutanée.....</i>	146
5. Exemples de mélanges d'huiles essentielles utilisables pour les troubles du sommeil. ....	147
A. <i>Par voie orale.....</i>	147
B. <i>Par voie cutanée.....</i>	147
<b>Partie 4 : Traitement de la ménopause par l'homéopathie .....</b>	<b>148</b>
<b>I. Introduction .....</b>	<b>148</b>

<b>II. Généralité et définition .....</b>	<b>148</b>
<b>III. Origines des souches homéopathiques .....</b>	<b>149</b>
<b>IV. Les 3 principes de l'homéopathie.....</b>	<b>149</b>
1. La similitude.....	149
2. L'infinitésimalité .....	149
A. <i>Méthodes de déconcentrations</i> .....	149
B. <i>Utilisation thérapeutique des différentes dilutions</i> .....	150
3. La globalité .....	150
<b>V. Choix de la souche homéopathique .....</b>	<b>150</b>
1. En fonction du symptôme .....	150
2. En fonction du terrain en cas de pathologie chronique ou récidivante .....	151
<b>VI. Principales formes galéniques .....</b>	<b>151</b>
<b>VII. Posologie .....</b>	<b>151</b>
<b>VIII. Conseils d'utilisation .....</b>	<b>151</b>
<b>IX. Avantages du traitement homéopathique.....</b>	<b>152</b>
<b>X. Traitements homéopathiques indiqués dans le traitement des troubles liés à la ménopause .....</b>	<b>152</b>
1. Principales souches à conseiller en cas de bouffées de chaleur.....	152
A. <i>En aigu</i> .....	152
B. <i>Principaux traitements de fond</i> .....	154
C. <i>Spécialités homéopathiques</i> .....	154
D. <i>Essais cliniques</i> .....	155
2. Troubles du sommeil .....	156
3. Troubles de l'humeur.....	156
4. Troubles vulvo-vaginaux .....	156
5. Troubles urinaires.....	157
6. Ostéopénie et ostéoporose .....	157
7. Arthralgies .....	158
<b>Conclusion.....</b>	<b>160</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>161</b>

## Introduction

La ménopause est un phénomène physiologique qui survient généralement vers l'âge de 50 ans. Après la puberté, c'est le second bouleversement hormonal que connaît la femme. L'arrivée de la ménopause est signée par un arrêt définitif des règles, mais pas seulement, chez certaines femmes elle est la cause d'un véritable retentissement tant psychologique que physique. En effet, chaque femme développera sa propre symptomatologie, le plus souvent marquée par des bouffées de chaleur accompagnées ou non de sueurs, des troubles du sommeil, de l'asthénie, des troubles de la trophicité de la peau et des muqueuses, et de la dépression. Autant de signes cliniques qui peuvent avoir un impact sur sa qualité de vie. De plus, la cinquantaine peut aussi être marquée par des changements familiaux (départ des enfants, divorce...), professionnels, et personnels (non acceptation de son corps (prise de poids, rides), et de son âge), qui rendent parfois difficile l'acceptation de la ménopause.

Quand les symptômes sont trop contraignants, un traitement est indispensable pour soulager la patiente. Le traitement de référence proposé est le traitement hormonal de la ménopause (THM). Cependant, depuis quelques années, les médicaments ont mauvaise presse. Face aux derniers scandales pharmaceutiques tels que l'affaire Médiator, un sentiment d'insécurité et une perte de confiance persistent auprès des patients. Ce qui est d'autant plus vrai ici, puisque des études de 2002 et 2003 ont révélées que le THM induisait notamment un sur-risque de cancer du sein, et de développement de maladies cardiovasculaires. C'est aussi un traitement qui présente de nombreuses contre-indications et qui demande un suivi médical régulier. Les prescriptions médicales ont donc été revues à la baisse.

Face à cette méfiance collective, et aux nombreux inconvénients que présente le THM, les patientes recherchent des solutions thérapeutiques alternatives plus « naturelles ». En effet, dans l'inconscient collectif, ce qui est « naturel » semble plus sûr, et meilleur pour la santé. On peut d'ailleurs observer une véritable mode qui s'est installée, avec l'émergence de nouveaux produits, que ce soit dans les grandes surfaces (Bio, sans paraben, sans conservateur, sans gluten...), que dans les officines (compléments alimentaires à base de plantes, essor des huiles essentielles, crèmes Bio...).

Nous développerons ici, les trois principales alternatives thérapeutiques qu'un pharmacien peut conseiller à une patiente ménopausée : la phytothérapie, l'aromathérapie, et l'homéopathie. Nous verrons que ces solutions nécessitent parfois une certaine prudence quant à leur utilisation, et qu'un conseil pharmaceutique reste indispensable. Ce qui semble naturel, n'est pas toujours sans nocivité.

# **Partie 1 : La Ménopause**

## **I. Définitions**

### *1. La ménopause*

La ménopause se définit par un arrêt permanent des menstruations, résultant d'une perte de l'activité folliculaire ovarienne. (OMS, 1996)

Cette définition est rétrospective puisqu'elle est basée sur une période d'aménorrhée d'une durée supérieure ou égale à 12 mois sans cause pathologique évidente.

### *2. La périménopause*

La périménopause inclut la période précédant l'arrêt définitif des menstruations, généralement marquée par des irrégularités menstruelles et l'apparition de premiers signes cliniques, ainsi que l'année qui suit l'arrêt définitif des règles.

### *3. La postménopause*

La postménopause débute lorsque l'année d'aménorrhée a été confirmée.

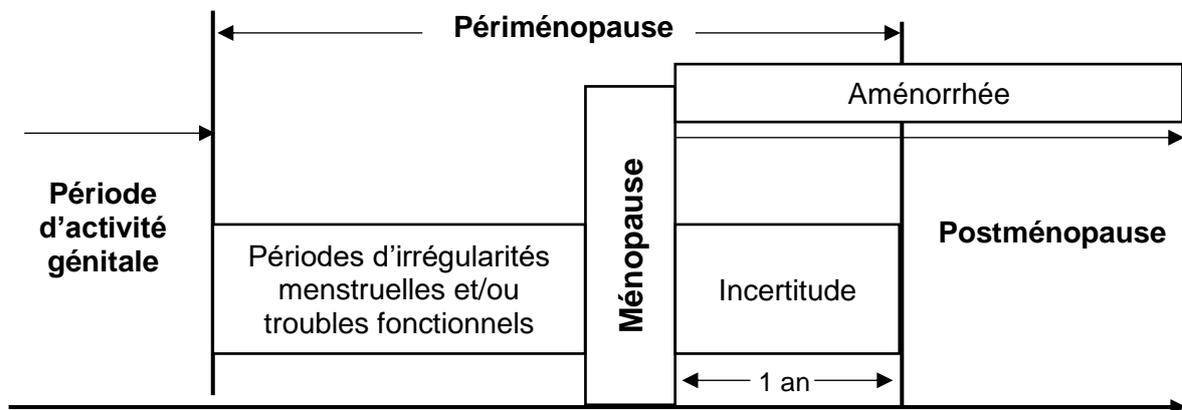


Figure 1 : Chronologie schématique de la transition ménopausique

### *4. La ménopause précoce*

La ménopause est dite précoce lorsqu'elle apparaît avant l'âge de 40 ans. On parle alors d'insuffisance ovarienne prématurée. Sa fréquence est estimée à 1 %.

### *5. La ménopause tardive*

Après 55 ans, la ménopause est dite tardive. Elle reste relativement rare.

## II. Epidémiologie

### 1. *L'âge de survenue*

L'âge moyen de la femme ménopausée dans le monde est de 50 ans, et ne semble pas se modifier dans le temps.

En France, l'âge moyen est de 51 ans. 80 % des françaises sont ménopausées entre 45 et 55 ans, 10 % avant 45 ans, 10 % après 55 ans, et 1 à 2 % d'entre elles avant 40 ans.

L'âge de survenue de la ménopause est génétiquement programmé. Différentes études ont d'ailleurs montré une corrélation entre l'âge de survenue chez une mère et sa fille et entre sœurs jumelles, avec une « héritabilité » allant de 31 à 87 % (Voorhuis M, et al. 2010).

Si la ménopause dépend fortement de facteurs génétiques, certains facteurs environnementaux peuvent l'influencer. Notamment le tabagisme qui avance la ménopause de façon dose dépendante : chez les fumeuses la ménopause est avancée d'en moyenne 18 mois par rapport aux non-fumeuses (Kinney A, et al. 2006). La multiparité (surtout au-delà de 3 enfants) peut retarder légèrement la ménopause (Hubbert A et al. 2006). La prise de contraceptifs oraux ne semble pas l'influencer (Rozenbaum H. 2010).

### 2. *La prévalence en France*

En France, environ 11,5 millions de femmes sont ménopausées et 2,5 millions sont en périménopause. De plus, chaque année environ 430 000 nouvelles femmes atteignent l'âge de la ménopause. Ce qui fait au total 14 millions de françaises concernées par les effets de la ménopause et susceptibles de demander un traitement.

Site internet AFEM : Association française pour l'étude de la ménopause.  
<http://www.menopauseafem.com/afem/>

## III. Le cycle reproducteur chez la femme

### 1. *Généralités*

Le cycle menstruel chez la femme est de 28 jours (durée de référence). Il se divise en deux phases : une phase folliculaire allant du 1<sup>er</sup> jour au 14<sup>ème</sup> jour et une phase lutéale allant du 14<sup>ème</sup> au 28<sup>ème</sup> jour. Le 1<sup>er</sup> jour étant le 1<sup>er</sup> jour des règles, et le 14<sup>ème</sup> jour l'ovulation.

Ce cycle est régi par l'axe gonadotrope ou axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. Il entraîne un ensemble de modifications physiologiques et anatomiques se reproduisant à chaque nouveau cycle.

### 2. *L'axe gonadotrope*

Dans l'encéphale, sous l'effet de neurohormones (endorphines, adrénaline, sérotonine, dopamine), l'hypothalamus sécrète de façon pulsatile dans le système

porte hypothalamo-hypophysaire, une hormone appelée GnRH (Gonadotrophine Releasing Hormone).

Sous l'action de celle-ci, l'antéhypophyse sécrète de façon pulsatile deux hormones : la FSH (Follicle Stimulating Hormone) et la LH (Luteinizing Hormone). Une fois libérées dans la circulation, ces dernières vont directement agir sur les follicules ovariens.

### 3. Le cycle ovarien

#### A. La phase folliculaire

La phase folliculaire est marquée par deux évènements : la sélection des follicules et la dominance.

L'élévation du taux de FSH pendant les premiers jours du cycle, va permettre la croissance et donc la sélection d'un follicule dominant. Ainsi sur la cohorte de follicules recrutés, le plus grand follicule est sélectionné, et va croître jusqu'au follicule préovulatoire de De Graff. Lors de son développement, celui-ci va sécréter des quantités croissantes d'estradiol et d'inhibine B sous l'action de la FSH. À partir du 7<sup>ème</sup> jour du cycle, l'augmentation du taux d'estradiol est de plus en plus rapide, jusqu'à atteindre un pic d'environ 300 pg/ml. Ce pic déclenchera 24 heures plus tard le pic de LH, qui provoquera l'ovulation. Nous sommes au 14<sup>ème</sup> jour du cycle.

#### B. La phase lutéale

Le follicule s'ouvre et l'ovocyte est expulsé. Les fragments folliculaires restants forment le corps jaune. Celui-ci sécrète en majorité de la progestérone, mais aussi de l'inhibine A et de l'estradiol sous l'effet de la LH. Le corps jaune a une durée de vie de 14 à 16 jours environ. Sans fécondation, celui-ci régresse, provoquant une chute hormonale dont celle de la progestérone, responsable de l'apparition des règles. Face à cette chute, les concentrations de FSH augmentent, permettant le début d'un nouveau cycle.

En cas de grossesse, c'est grâce à la hCG (human Chorionic Gonadotrophine) sécrétée par l'embryon, que le corps jaune est maintenu ainsi que la sécrétion de l'estradiol et de la progestérone. Au-delà des 3 premiers mois de grossesse, le corps jaune laissera place au placenta.

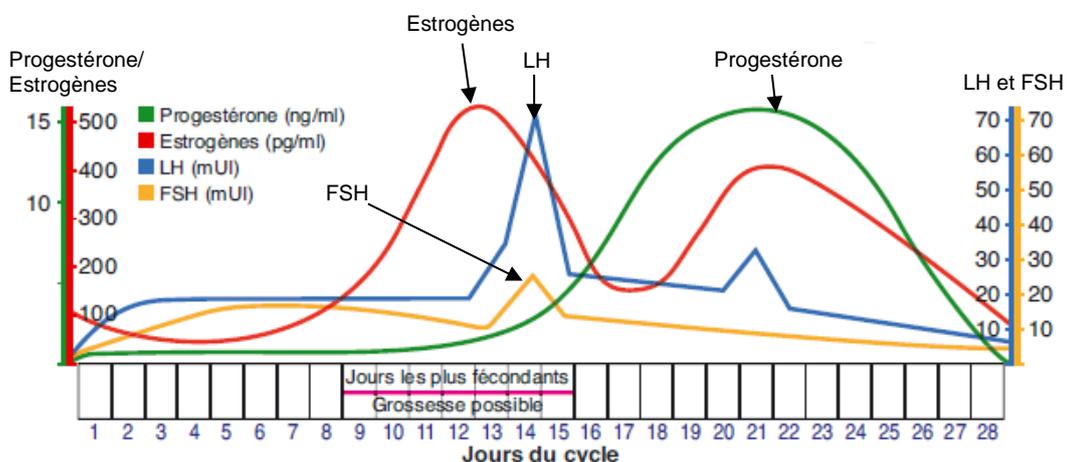


Figure 2 : Profils hormonaux au cours du cycle menstruel

### C. Régulation de l'axe gonadotrope

L'estradiol exerce un rétrocontrôle négatif sur le complexe hypothalamo-hypophysaire tout au long du cycle, excepté lors de la période périovulatoire où son rétrocontrôle est positif. À ce moment, le taux plasmatique d'estradiol atteint un seuil de 300 pg/ml, et les pics de LH et de FSH sont déclenchés.

Les inhibines exercent un rétrocontrôle négatif sur la FSH.

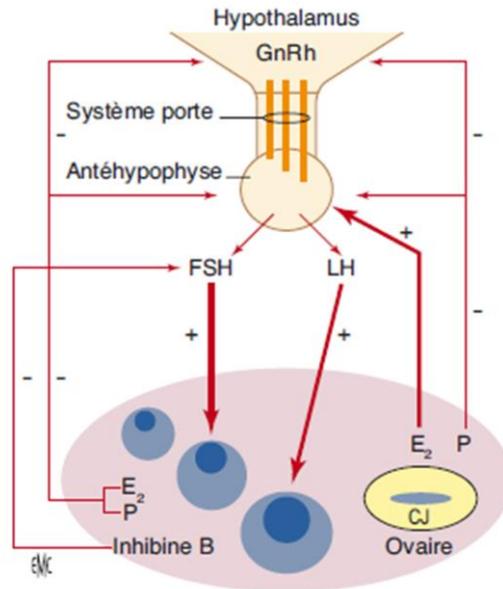


Figure 3 : Régulation de l'axe gonadotrope.  
CJ : corps jaune ; E<sub>2</sub> : estradiol ; P : progestérone ;  
+ : action stimulatrice ; - : action inhibitrice

### 4. Le cycle utérin

Le cycle utérin est directement lié au cycle ovarien. En effet, sous l'action des différentes hormones sécrétées au cours du cycle, la muqueuse utérine, l'endomètre, subit différentes modifications morphologiques.

Trois phases peuvent être distinguées :

- Phase menstruelle ou de desquamation : en absence de grossesse, le corps jaune involue, et la sécrétion de progestérone cesse. L'endomètre se dégrade. C'est le 1<sup>er</sup> jour des règles et donc du cycle. Cette phase dure entre 4 et 5 jours.
- Phase prolifératrice ou folliculaire : Sous l'effet des estrogènes produits par les follicules en croissance, les cellules de l'endomètre se multiplient, des glandes et des vaisseaux sanguins prolifèrent, la muqueuse épaisse. La glaire cervicale est abondante et filante.
- Phase sécrétoire ou lutéale : Sous l'effet de la progestérone (sécrétée par le corps jaune), des glandes utérines se développent, formant « la dentelle utérine » permettant l'implantation d'un éventuel embryon. La vascularisation

s'intensifie. Les contractions du myomètre (couche musculaire) sont inhibées. La glaire cervicale s'épaissit, son maillage est dense.

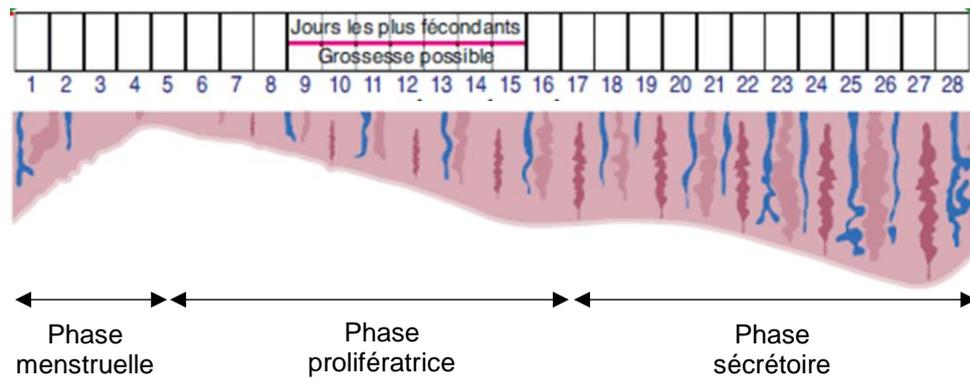


Figure 4 : Evolution de la muqueuse utérine au cours du cycle menstruel

Merviel P, Cabry R, Brzakowski M, Dupond S, Boulard V, Lourdel E, Sevestre H. 2011  
Bachelot A. 2013

#### IV. Physiologie de la ménopause

##### 1. Sur le plan anatomique

Les follicules ovariens commencent à se former dès la vie embryonnaire, et constitueront le stock de follicules primordiaux nécessaire pour assurer une période d'activité génitale. C'est au 5<sup>ème</sup> mois de grossesse que le stock atteint son maximum : 6 millions de follicules. À partir de cette date, ce stock diminuera rapidement jusqu'à la puberté. En effet de 6 millions de follicules, on passera à 1 million à la naissance puis à 400 000 à la puberté. Il continuera ensuite à chuter progressivement : à 35 ans, on ne comptera plus que 25 000 follicules, jusqu'à atteindre un seuil critique de 1000 follicules qui annonce l'arrivée de la ménopause. Au final, sur ce stock important, seuls 300 à 400 follicules parviendront à l'ovulation, le reste va involuer par atrophie, phénomène menant à l'apoptose du follicule.

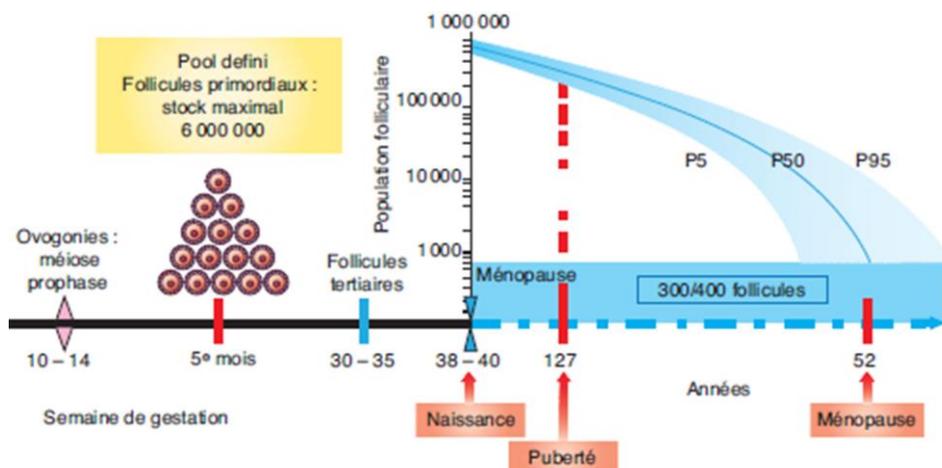


Figure 5 : Formation des follicules et stock folliculaire de la vie intra-utérine à la ménopause

Avant la puberté, tous les follicules ayant débuté leur croissance (bloqué au stade follicule préantral) subissent l'atrésie. Après la puberté, c'est l'atrésie cyclique des follicules entrés en croissance, en vue de devenir le follicule dominant, qui est responsable de la chute du stock folliculaire.

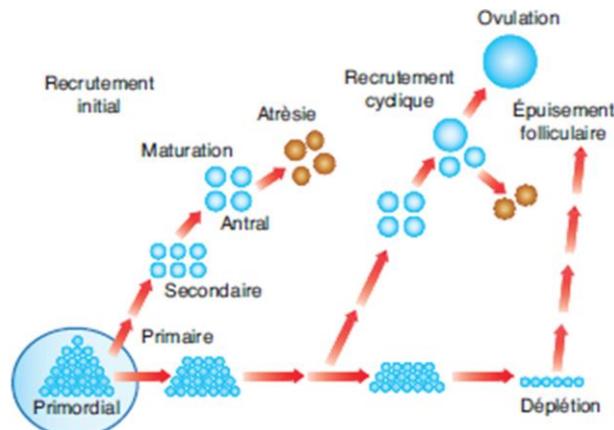


Figure 6 : Histoire naturelle des follicules ovariens

Bachelot A. 2013

Courbiere B, Perrin J, Conte-Devolx B, Brue T, Christin-Maitre S. 2013.

## 2. Sur le plan hormonal

### A. La périménopause

#### a) Généralités

La périménopause est une période de fluctuation hormonale importante, qui varie d'un cycle à l'autre, avec des retours transitoires à une fonction ovarienne normale. L'âge moyen d'entrée en périménopause est de 47,5 ans, et celle-ci dure en moyenne 3,8 années.

#### b) 1<sup>ère</sup> phase : Cycles réguliers mais phase folliculaire plus courte

Au début du cycle ovarien, les taux plasmatiques de FSH sont plus importants que la normale, induisant une maturation plus rapide du follicule sélectionné et donc un raccourcissement de la phase folliculaire. On parle alors de résistance à la FSH, liée à une altération qualitative et/ou quantitative des follicules.

Cette croissance folliculaire plus rapide entraîne aussi une augmentation de l'œstradiolémie lors de la phase folliculaire. Il n'est pas rare d'observer des signes d'hyper-œstrogénies : mastodynies (douleurs aux seins), ballonnements abdominopelviens, nervosité, jambes lourdes...

#### c) 2<sup>ème</sup> phase : Phase du corps jaune inadéquat ou insuffisance lutéale

À l'approche du seuil critique de 1000 follicules ovariens, les irrégularités menstruelles apparaissent. Les taux de FSH continuent d'augmenter, mais les follicules sont plus rares et de mauvaises qualités ainsi que les ovulations. La formation du corps jaune est donc inadéquate, entraînant une sécrétion de progestérone plus faible laissant une hyper-œstrogénie plasmatique et clinique. Dans ce cas, la phase folliculaire est allongée et la phase lutéale raccourcit.

#### d) 3<sup>ème</sup> phase : Epuisement du stock folliculaire

Le stock folliculaire n'est plus assez important pour assurer des ovulations systématiques. Des cycles anovulatoires apparaissent, et par conséquent une insuffisance lutéale. Les taux plasmatiques de FSH continuent d'augmenter, et les taux de LH commencent à s'élever. L'œstradiolémie est variable mais l'hypo-œstrogénie de fin de cycle s'accroît. Les cycles sont alors très irréguliers et s'espacent de plus en plus, avec des temps séparant deux menstruations qui s'allongent (spanioménorrhée). La prochaine étape est la ménopause : une aménorrhée définitive.

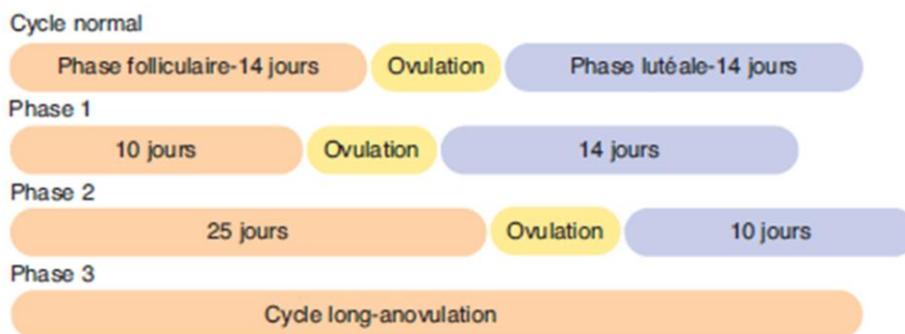


Figure 7 : Les trois phases de la péri-ménopause

*Maitrot-Mantelet L, Leman-Detours S, Cornier de Vulpian L, Gompel A. 2012*  
*Drapier-Faure E, Jamin C. 2003*

#### B. La ménopause

L'épuisement du capital folliculaire, et l'arrêt définitif et irréversible du fonctionnement ovarien, entraîne l'effondrement du taux plasmatique de 17- $\beta$  estradiol, mais qui n'est pas pour autant rendu nul.

En effet, il persiste une sécrétion d'androgènes, en particulier de delta-4 androstènedione par les corticosurrénales, et à moindre taux, par les cellules théco-interstitielles du stroma et du hile de l'ovaire, sous l'influence de la LH. Par aromatisation, cette hormone se transforme dans le tissu graisseux périphérique, en estrone (E1), un estrogène faible. E1 est ensuite partiellement transformée en 17- $\beta$  estradiol.

Une faible concentration en estradiol, induit d'abord une forte augmentation des taux en FSH puis une croissance du taux de LH, par levée du rétrocontrôle négatif sur le complexe hypothalamo-hypophysaire.

L'absence de corps jaune stoppe la production cyclique de progestérone.

*Drapier-Faure E, Jamin C. 2003*  
*Baffet H, Robin G, Letombe B. 2015*

## V. Diagnostic

### 1. *La périménopause*

Le diagnostic repose sur le tableau clinique (troubles menstruels, signes d'hyper ou d'hypo-œstrogénies) et l'âge de la patiente. Les dosages hormonaux sont ininterprétables.

### 2. *La ménopause*

#### A. *La clinique*

Le diagnostic est clinique, et est réalisé rétrospectivement après une aménorrhée d'un an. Il s'agira généralement d'une femme de la cinquantaine, présentant un arrêt des règles, et se plaignant de troubles tels que des bouffées de chaleur ou de l'irritabilité.

Aucun dosage hormonal n'est nécessaire excepté lors de cas particuliers.

#### B. *Le dosage hormonal*

Dans certaines circonstances, la clinique ne permet pas le diagnostic de la ménopause. C'est le cas : chez la femme hystérectomisée, chez la femme sous contraception œstroprogestative ou progestative ou qui porte un dispositif intra-utérin à lévonorgestrel, ou encore lors de suspicion d'une ménopause précoce. Un dosage hormonal est donc nécessaire.

##### a) *Femme hystérectomisée*

En cas de doute à partir de 50 ans, s'il y a présence de bouffées de chaleur ou une disparition de mastodynies cycliques préexistantes.

##### b) *Prise de contraceptifs oral*

La prise d'une pilule masque les signes cliniques de la ménopause. Les dosages hormonaux devront s'effectuer la veille de la reprise d'une nouvelle plaquette ou au 7<sup>ème</sup> jour d'arrêt en cas de prise d'un progestatif.

##### c) *Port de dispositif intra-utérin à progestatifs*

Les dispositifs intra-utérins entraînent souvent une aménorrhée par atrophie de l'endomètre. Néanmoins, les signes cliniques restent présents, notamment les bouffées de chaleur. En cas de doute, un dosage est nécessaire.

##### d) *Femme de moins de 40 ans présentant une aménorrhée et des bouffées de chaleur*

Une ménopause précoce est suspectée. On se renseignera sur d'éventuels antécédents familiaux. Le dosage sera fait à deux reprises.

Le diagnostic sera posé si le taux de FSH est supérieur à 30 UI/l, et la concentration en estradiol inférieure à 10 pg/ml. Il est recommandé de renouveler le dosage 3 mois après, les taux hormonaux étant très variables en période de périménopause.

### C. Le test au progestatif

En cas d'aménorrhée suspecte, on administre pendant 10 jours un progestatif (exemple : Duphaston® 10mg (dydrogestérone) à raison de 2 comprimés par jour). S'il n'y a pas d'hémorragie de privation suivant l'arrêt du progestatif lors de trois tests consécutifs, une absence d'imprégnation œstrogénique est confirmée. Le diagnostic de ménopause est posé.

*Drapier-Faure E, Jamin C. 2003*

*Rozenbaum H. 2010*

## VI. Manifestations cliniques

### 1. La périménopause

Selon la patiente, la symptomatologie sera différente. Si certaines développent peu de symptômes, d'autres doivent assumer un tableau clinique souvent contraignant, qui peut évoluer de façon imprévisible et parfois de façon rapide et importante dans le temps.

#### A. Les troubles menstruels

Le premier signe clinique couramment observé est la perturbation du cycle menstruel. Dans un premier temps on observe des cycles plus courts puis plus longs et enfin, les cycles deviennent irréguliers voir anarchique, alternant cycles longs et courts avec parfois l'apparition de ménorragies (menstruations abondantes et prolongées) et/ou de métrorragies (saignements plus ou moins importants en dehors de la période des règles).

#### B. Les signes d'hyper-œstrogénie

En premier lieu, des signes d'hyper-œstrogénie généralement de fin de cycle apparaissent : irritabilité, nervosité, angoisse, mastodynies (tension douloureuse des seins), ballonnement abdominopelvien, rétention hydrosodée accompagnée d'œdèmes et de prise de poids.

#### C. Les signes d'hypo-œstrogénie

Puis, en conséquence de cycles qui sont de plus en plus dysovulatoire ou anovulatoire, une hypo-œstrogénie s'installe avec de nombreux symptômes : bouffées de chaleur, sudations nocturnes, insomnie, asthénie, sécheresse vaginale, baisse de la libido, tendance dépressive.

Cette période d'hypo-œstrogénie peut aussi s'alterner avec des phases d'hyper-œstrogénie, prenant chacune le pas sur l'autre, rendant les frontières entre les différentes phases de la périménopause floues. Il n'est donc pas rare d'observer une alternance de signes cliniques, demandant le plus souvent une navigation à vue et un traitement à la carte.

*Drapier-Faure E, Jamin C. 2003*

## 2. La ménopause

### A. Les troubles du climatère

Le déficit en œstrogènes induit un certain nombre de troubles auprès des femmes ménopausées, appelés troubles du climatère. Ces derniers apparaissent rapidement, dès la période de périménopause. Ils ne sont pas dangereux pour la santé mais peuvent avoir un impact non négligeable sur la qualité de vie de la femme. 60 à 70 % d'entre-elles sont touchées, avec des intensités, et des durées (de plusieurs mois à plusieurs années) très variables d'une femme à une autre.

*ANSM. Information sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause Questions/Réponses. 2006.*

#### a) Les bouffées de chaleur ou bouffées vasomotrices

##### i. Fréquence

Les bouffées de chaleur sont le signe clinique le plus fréquent chez la femme, et sûrement le plus représentatif d'une entrée en ménopause.

Dans une étude menée pendant 9 ans chez des femmes de 45 à 55 ans (Guthrie et al. 2005), il a été montré que 80 % des femmes ménopausées souffrent de bouffées de chaleur dans la première année suivant l'aménorrhée. Puis 40 % d'entre-elles au bout de trois ans, et 20 % au bout de cinq ans.

##### ii. Physiopathologie

La femme atteinte de bouffées de chaleur ressent une soudaine sensation de chaleur, souvent accompagnée de rougeur de la peau, qui commence au niveau du visage et du cou, puis s'étend jusqu'au thorax. Elles se terminent par une sudation plus ou moins importante et parfois des frissons.

Des palpitations peuvent être aussi ressenties ainsi que de l'anxiété. La tension artérielle n'est pas modifiée.

La bouffée dure entre 30 secondes et deux minutes. Elle peut se répéter plusieurs fois dans la journée et particulièrement la nuit, obligeant parfois certaines femmes à se doucher au vue de sudations importantes. Les insomnies et l'asthénie qui en découlent ne sont pas rares.

Son mécanisme d'action n'est pas encore totalement élucidé. Néanmoins, il semblerait qu'un déficit en œstrogènes, perturberait certains neurotransmetteurs (noradrénaline, sérotonine, dopamine) dérégulant le système de thermorégulation géré par l'hypothalamus.

##### iii. Facteurs favorisants

Elles sont favorisées par les émotions, le stress, une température ambiante élevée, et la période post-prandiale. Mais aussi, d'après Williams RE et al, un bas niveau socioéconomique, une ménopause avant 52 ans, la consommation d'alcool, une puberté avant 12 ans, et un antécédent de syndrome prémenstruel.

*Drapier-Faure E, Jamin C. 2003*

Rozenbaum H. 2010

Baffet H, Robin G, Letombe B. 2015

## b) Manifestations neuropsychiques

### i. L'insomnie

Les troubles du sommeil sont observés chez une femme sur 3. Les bouffées de chaleur et les sudations nocturnes en sont les principales causes.

*Drapier-Faure E, Jamin C. 2003*

### ii. L'asthénie

La femme ménopausée ressent généralement un sentiment de fatigue, de perte de vitalité dans 31 à 63 % des cas. L'épuisement est physique mais aussi psychologique : confusion, trous de mémoire, difficultés à se concentrer. Cela s'explique par l'absence d'effet des œstrogènes sur l'activité cérébrale, mais aussi parfois par un manque de sommeil, lorsque les nuits sont perturbées par les bouffées de chaleurs et les sueurs.

*Drapier-Faure E, Jamin C. 2003*

### iii. La déprime

Même si en général, il ne s'agit que de tristesse, de démotivation voir de dévalorisation de soi, de véritables dépressions peuvent être déclarées. En plus, des nouveaux désagréments que la femme doit apprendre à gérer, et qui impute sur son bien-être, elle doit aussi gérer cette période charnière de la cinquantaine qui peut impliquer : des soucis professionnels (pré-retraite, risque de licenciement), des soucis affectifs (départ des enfants de la maison, problème de couple), une peur de développer des maladies (cancers...), un problème d'acceptation de son corps (prise de poids) et de son âge.

La carence en œstrogènes participe aussi à cet état de déprime, en agissant sur les neuromédiateurs cérébraux (sérotonine, dopamine...), amplifiant le phénomène.

*Drapier-Faure E, Jamin C. 2003*

## c) Troubles de la trophicité de la peau et des muqueuses

Des récepteurs aux œstrogènes, existent sur de nombreux tissus : cutané, muqueuse vaginale, vulvaire et vésicale. Sans œstrogènes, les fibres de collagènes diminuent, les tissus s'amincissent et perdent en élasticité.

### i. Au niveau cutané

L'épiderme s'amincit, et est moins hydratée. Le derme perd ses fibres de collagène et le taux d'acide hyaluronique baisse. La peau est donc plus fine, moins élastique, plus sèche, et lâche. Les rides s'accroissent.

## *ii. La muqueuse vulvaire*

Les grandes et petites lèvres s'amincissent, et son orifice se rétrécit.

## *iii. La muqueuse vaginale*

La muqueuse vaginale s'atrophie, s'assèche et saigne facilement au contact. Le vagin se réduit ainsi que l'orifice externe du col de l'utérus. Ces modifications sont à l'origine de dyspareunies (douleurs pendant les rapports sexuels), prurit vulvo-vaginal, vulvovaginite, sécheresse vaginale, baisse de lubrification et donc aussi d'une altération de la vie sexuelle.

Les infections sont aussi plus fréquentes. En effet, sans œstrogènes, la flore vaginale de Döderlein, protectrice de la muqueuse vaginale, diminue avec une augmentation du pH.

## *iv. L'appareil urinaire*

La muqueuse vésicale s'atrophie, favorisant des dysuries (difficulté à uriner), des pollakiuries (besoin anormalement fréquent d'uriner), et des cystites à répétition. Des incontinences (par impériosités mictionnelles ou d'effort) sont aussi présentes chez 40 % des femmes ménopausées (présence de récepteurs aux estrogènes au niveau du sphincter du col vésical).

10 à 40 % des femmes ménopausées sont touchées par ces symptômes liés à l'atrophie uro-génitale.

*Drapier-Faure E, Jamin C. 2003*

*Baffet H, Robin G, Letombe B. 2015*

*Rozenbaum H. 2010*

*Le Moniteur des pharmacies n°2575. Mars 2005*

## d) Libido

En vue des derniers symptômes évoqués, il est facile de comprendre que des troubles sexuels peuvent apparaître. Si la dyspareunie, la sécheresse vaginale, l'anorgasmie (absence d'orgasme), mais aussi les bouffées de chaleur et la sudation sont impliqués, il ne faut pas oublier le facteur psychologique qui joue un rôle important. La dépression, l'anxiété, et une prise de poids non acceptée, baisse le désir pour l'autre.

*Drapier-Faure E, Jamin C. 2003*

## e) Arthralgies et myalgies

30 à 50 % des femmes ménopausées présentent des arthralgies souvent accompagnées de myalgies. Les articulations les plus touchées sont les épaules, les genoux, le rachis et les doigts, mais toutes les articulations peuvent être touchées. Elles peuvent être issues de pathologies articulaires avérées (arthrose, rhumatismes) mais souvent, les douleurs sont présentes sans anomalies radiographiques. Ces douleurs entraînent une gêne aux mouvements, une prise de

médicaments parfois importante (anti-inflammatoires, antalgiques, corticoïdes...) et de la déprime.

La cause de ce phénomène reste encore inexplicée même si des pistes sont envisagées : la présence de récepteurs œstrogéniques au niveau du cartilage articulaire et des insertions tendineuses musculaires, des relations entre stéroïdes sexuels et système immunitaire, et circuits neurologiques de la douleur.

*Drapier-Faure E, Jamin C. 2003*

*Baffet H, Robin G, Letombe B. 2015*

#### f) Prise de poids

À la cinquantaine, la prise de poids est souvent redoutée et mal vécue par les patientes. La silhouette de la femme change, les graisses sont redistribuées, passant d'un morphotype gynoïde (au niveau des cuisses et des fesses) à un morphotype androïde (au niveau du ventre et du haut du corps). Ce changement est directement lié à la carence en œstrogènes. Mais la prise de poids en elle-même n'a pas de lien avec la ménopause. Celle-ci est uniquement due à une augmentation de l'apport calorique, une baisse de l'activité physique, et une fonte de la masse musculaire.

*Drapier-Faure E, Jamin C. 2003*

#### *B. Les complications à long terme*

##### a) Les maladies cardiovasculaires

###### *i. Définition*

On compte parmi les maladies cardiovasculaires : les coronaropathies, les accidents vasculaires cérébraux et les maladies thromboemboliques.

###### *ii. Epidémiologie*

Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité chez les femmes dans les pays industrialisés et en France. En 2011, 28 % des décès de femmes françaises étaient secondaires à une maladie cardiovasculaire contre 25 % pour les cancers (*données INSEE 2015*).

Avant la ménopause, l'incidence des maladies cardiovasculaires chez les femmes est 3 fois plus faible que celle chez les hommes. Après la ménopause, l'incidence augmente et rejoint celle des hommes vers l'âge de 70 ans. L'étude de Framingham (*Kannel WB et al*), étude de référence de 1976, montre d'ailleurs que les maladies cardiovasculaires sont multipliées par 4 dans les 10 ans qui suivent la ménopause. Le déficit en œstrogènes en est responsable.

###### *iii. Les causes*

La carence en œstrogène est responsable de perturbations métaboliques et d'altérations vasculaires.

- Les perturbations métaboliques :
  - Le métabolisme des glucides

Les œstrogènes jouent un rôle dans la glycorégulation, en diminuant la glycémie. À la ménopause, une insulino-résistance associée à une hyperinsulinémie s'installe. Un diabète de type II peut être déclaré, et un diabète pré-existant aggravé.

- Changement de morphotype

Comme vu précédemment, l'accumulation des graisses ne se fait plus selon un type gynoïde mais androïde. L'accumulation de graisse abdominale est un facteur de risque cardiovasculaire et de syndrome métabolique.

- Le métabolisme des lipides

On observe une augmentation des taux sériques de triglycérides, de cholestérol total, de LDL (Low Density Lipoproteins-cholesterol) athérogènes, de VLDL (Very Low Density Lipoproteins-cholesterol), et une diminution de HDL (High Density Lipoproteins) anti-athérogènes.

À la ménopause, le profil lipidique devient donc pro-athérogène (développement de la plaque d'athérome).

- Les altérations vasculaires
  - Les facteurs de l'hémostase

Le déficit en œstrogène entraîne l'augmentation de l'activité du facteur VII et de l'antithrombine III, et l'augmentation du taux de fibrinogène. Tous étant des facteurs pro-agrégants.

- La tension artérielle

D'après les résultats de deux études menées respectivement par Bonithon-Kopp et al, et Staessen et al, la pression artérielle systolique augmente d'environ 4 millimètres de mercure à la ménopause.

En effet, les œstrogènes exercent un effet relaxant sur l'endothélium vasculaire. Ils stimulent à la fois la NO synthase productrice de NO vasodilatateur, et la synthèse de prostacycline, elle aussi vasodilatatrice.

Les gros troncs artériels tout comme les artéριοles sont donc vasodilatés sous l'effet des œstrogènes. En leur absence, on comprend que la tension artérielle puisse augmenter.

- La rigidité artérielle

La rigidité artérielle augmente à la ménopause.

- Autres facteurs de risque cardiovasculaires

D'autres facteurs de risques sont à prendre en compte : l'hypertension artérielle, le tabagisme, le stress, le diabète, l'obésité, la sédentarité, une alimentation pauvre en fruits et légumes et une consommation excessive d'alcool.

*Baffet H, Robin G, Letombe B. 2015*

*Bonithon-Kopp C, Scarabin PY, Darne B, et al. 1990*

*Staessen JA, Ginocchio G, Thijs L, Fagard R. 1997*

*Dessapt AL, Gourdy P. 2012*

*Rozenbaum H. 1997*

## b) Ostéoporose

### i. Définition

L'ostéoporose est définie par le consensus de 2001 comme : « une anomalie du squelette caractérisée par une altération de la masse et de la microarchitecture osseuse qui prédispose une personne à un risque de fracture accru ».

L'OMS (1994) la définit de façon quantitative via un T-score évalué par ostéodensitométrie.

L'ostéoporose est confirmée par un T-score inférieur ou égal à - 2,5. Cela signifie qu'il y a une différence de 2,5 écarts-type entre la densité minérale osseuse (DMO) mesurée et la DMO théorique chez un adulte jeune de même sexe et au même site osseux.

L'ostéodensitométrie par absorption biphotonique aux rayons X est la technique de référence pour mesurer la DMO. Elle est exprimée en g/cm<sup>2</sup>.

Les fractures les plus courantes sont : les fractures vertébrales, les fractures de l'extrémité inférieure de l'avant-bras, et les fractures de l'extrémité supérieure du fémur. Les fractures de l'humérus et des côtes sont aussi possibles.

*Lobersztajn A, Trémollières. 2012*

### ii. Epidémiologie.

En France, on estime à 3 millions le nombre de femmes souffrant d'ostéoporose.

Le risque d'ostéoporose augmente avec l'âge. On estime que 40 % des femmes de plus de 50 ans auront au moins une fracture dans leur vie. Après 80 ans, 70 % des femmes sont ostéoporotiques et 60 % d'entre elles auront une ou plusieurs fractures.

Ce qui fait de l'ostéoporose un problème majeur de santé publique en raison de la morbidité et de la mortalité associées aux fractures. Chaque année 50 000 fractures du col du fémur sont dénombrées. 70 à 80 % des cas concernent des femmes. Elles provoquent généralement une perte d'autonomie chez la personne âgée, qui peut parfois mener au décès.

*Funck-Brentano T, Orcel P. 2010*

### iii. Physiopathologie

Le tissu osseux est en constant remodelage. Il repose sur l'activité de multiples unités cellulaires, au sein desquelles agissent de manière séquentielle et couplée dans le temps et l'espace, les ostéoclastes qui résorbent l'os ancien, puis les ostéoblastes qui apposent une matrice ostéoïde qui se minéralisera.

Le remodelage osseux est sous le contrôle de différents systèmes de régulation dont le système RANK/RANKL/OPG. Les ostéoblastes présentent à leur membrane le RANK ligand (RANKL), qui peut aussi exister sous forme soluble. RANKL se fixe sur son récepteur RANK présent sur la membrane cellulaire des ostéoclastes et des préostéoclastes. Cette liaison entraîne la différenciation des préostéoclastes en ostéoclastes matures, active leur fonction de résorption osseuse et prolonge la durée de vie des ostéoclastes en inhibant leur apoptose. Les ostéoblastes sont donc nécessaires à la différenciation des ostéoclastes.

L'OPG (ostéoprotégérine) est un inhibiteur de cette voie. Produite par les ostéoblastes, elle agit comme un récepteur piège de RANKL dont elle inhibe l'action, en l'empêchant de se lier à RANK. Elle inhibe donc la différenciation et l'activité des ostéoclastes.

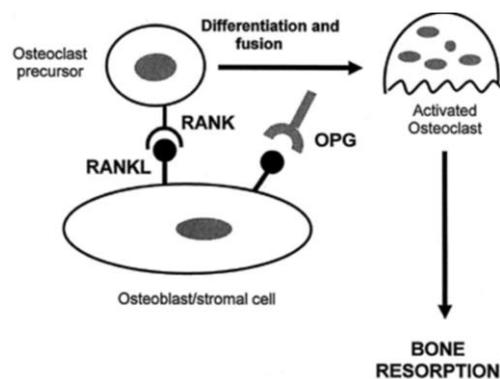


Figure 8 : Système RANK/RANKL/OPG

Les œstrogènes font partie des principaux régulateurs hormonaux du remodelage osseux. Concernant la voie RANK/RANKL/OPG, il a été montré qu'ils augmentaient la biosynthèse d'OPG par les ostéoblastes, diminuant ainsi l'activité ostéoclastique. De même, il serait impliqué dans l'expression de nombreux autres facteurs : augmentation de l'expression de FASL (FAS Ligand) induisant l'apoptose des ostéoclastes, inhibition des interleukines IL-1, IL-6 et TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor) qui stimulent la résorption ostéoclastique.

*Thomas T, Martin A, Lafage-Proust MH. 2008*

*Frenkel B, Hong A, Baniwal SK, Coetzee GA, Ohlsson C, Khalid O, Gabet Y. 2010*

*Funck-Brentano T, Orsel P. 2010*

### iv. Le dépistage

On conseillera à toutes femmes ménopausées présentant des facteurs de risque (corticothérapie prolongée, tabagisme, antécédents familiaux, ménopause précoce, fracture non traumatique, IMC < 19) de pratiquer une ostéodensitométrie.

De même, chez les femmes ménopausées non traitées, un dépistage à l'âge de 65 ans est recommandé.

L'ostéoporose reste sous-diagnostiquée, c'est une pathologie qui n'est pas douloureuse, ce qui n'alerte pas la patiente. Elle est souvent diagnostiquée à l'issue d'une fracture.

Afin de dépister plus rapidement et plus facilement l'ostéoporose, la HAS a décidé en 2006 de rembourser l'ostéodensitométrie dans certains cas :

- Antécédents de corticothérapie systémique prescrite pour une durée d'au moins trois mois consécutifs, à une dose supérieure à 7,5 mg/j.
- Un indice de masse corporel (IMC) inférieur à 19 kg/m<sup>2</sup>.
- Antécédents de fracture du col du fémur sans traumatisme majeur chez un parent au 1<sup>er</sup> degré.
- Ménopause précoce.

Le diagnostic peut être posé. En voici la classification en fonction du résultat de l'ostéodensitométrie :

- Normal : T-score > -1
- Ostéopénie :  $-1 \geq \text{T-score} > -2,5$
- Ostéoporose : T-score  $\leq -2,5$
- Ostéoporose confirmée : T-score  $\leq -2,5$  + fractures

À la demande de l'OMS, un outil a été créé dans le but de calculer la probabilité individuelle de fracture à 10 ans. Cet outil appelé FRAX, et en accès libre et gratuit sur internet : <https://www.shef.ac.uk/FRAX/>. Chaque patient peut donc en renseignant son pays d'origine, un certains nombres de données cliniques et sa DMO, établir une probabilité de fracture à 10 ans qui lui est propre.

*Lobersztajn A, Trémollières. 2012*

*Funck-Brentano T, Orsel P. 2010*

#### v. Les traitements

Le traitement a pour but de diminuer le risque de fractures dans les 5 à 10 ans suite à la découverte de la maladie.

- Règles hygiéno-diététiques

Afin d'éviter d'éventuelles carences, une alimentation riche en calcium (lait, yaourt, fromage, fruits et légumes secs, certaines eaux minérales...) et en vitamine D (saumon, sardine, thon, huile de foie de morue...) est à privilégier, ainsi qu'une exposition au soleil (selon la saison) de 15 à 30 minutes par jour afin de permettre la synthèse de la vitamine D.

Si les carences en calcium et vitamine D sont déjà avérées, elles peuvent être compensées par un supplément médicamenteux. Ils existent de nombreuses spécialités, soit de calcium seul (en comprimés ou sachets), soit de vitamine D seule (en ampoules ou gouttes) ou alliant les 2.

En voici quelques exemples : (Vidal 2016)

Apport en calcium seul :

- Cacit<sup>®</sup> 1000 ou 500 mg cp effervescent
- Calcidose<sup>®</sup> 500 mg poudre pour suspension buvable
- Orocal<sup>®</sup> 500 mg cp à sucer
- Fixical<sup>®</sup> 500 mg cp à croquer...

Apport en calcium et vitamine D3 (colécalciférol):

- Calcidose<sup>®</sup> vitamine D3 500 mg/400 UI poudre pour suspension buvable
- Orocal<sup>®</sup> vitamine D3 500 mg/400 UI ou 500 mg/200 UI cp à croquer
- Fixical<sup>®</sup> vitamine D3 1000 mg/800UI ou 500 mg/400UI cp à croquer...

Apport en vitamine D3 seul (colécalciférol) :

- Zymad<sup>®</sup> 200 000 UI ou 80 000 UI ampoule buvable
- Uvedose<sup>®</sup> 100 000 UI ampoule buvable

- Traitements médicamenteux

Le choix de prescription d'un traitement est patient-dépendant : IMC, présence de facteurs de risque, fracture(s), et motivation du patient.

Les traitements sont divisés en trois catégories : les traitements antirésorptifs, ostéoformateurs et ceux alliant les deux.

- Les traitements antirésorptifs : les bisphosphonates

Les bisphosphonates sont les médicaments les plus couramment prescrits. Ils stimulent l'apoptose des ostéoclastes et inhibent la fixation de ces derniers au tissu osseux. Parmi eux :

- acide alendronique, Fosamax<sup>®</sup> cp
- acide ibandronique, Bonviva<sup>®</sup> cp ou solution injectable
- acide risedronique, Actonel<sup>®</sup> cp
- acide clodronique Clastoban<sup>®</sup> cp
- acide etidronique, Didronel<sup>®</sup> cp ou solution injectable
- acide zoledronique, Aclasta<sup>®</sup> solution injectable
- acide ibandronique Bondronat<sup>®</sup> solution injectable

Ils possèdent de nombreux effets indésirables : nausées, diarrhées, douleurs articulaires et/ou musculaires mais aussi un risque non négligeable d'œsophagites et d'ulcérations oro-œsophagiennes. On recommande la prise du comprimé avec un grand verre d'eau du robinet, en position debout ou assise sans s'allonger durant au moins 30 minutes après la prise. Afin d'améliorer sa biodisponibilité, le patient doit rester à jeun 30 minutes après la prise.

L'effet indésirable rare mais redouté est l'ostéonécrose maxillaire, plus fréquent avec la voie intraveineuse. Il est donc recommandé de faire un bilan bucco-dentaire avant l'initiation d'un traitement et le renouveler chaque année.

Les biphosphonates ne doivent pas être pris en même temps que des cations polyvalents (calcium, magnésium, fer, aluminium, zinc, cuivre), ce qui pourrait diminuer leur biodisponibilité.

Les contre-indications sont : les maladies de l'œsophage, l'alitement prolongé, la grossesse, l'allaitement, l'hypocalcémie et l'insuffisance rénale sévère.

- Autres traitements antirésorptifs :

Les modulateurs sélectifs des récepteurs estrogéniques (SERM) : le raloxifène Evista® /Optruma® Cp. Il diminue le remodelage osseux et la perte osseuse. Les principaux effets secondaires sont : bouffées de chaleur, œdèmes périphériques, crampes et syndrome pseudo-grippal (surtout en début de traitement). Il est contre-indiqué en cas d'antécédents de maladie thromboembolique, de cancer de l'endomètre et d'immobilisation prolongée.

Le Dénozumab Prolia® (solution injectable) est un anticorps anti-RANKL. L'effet secondaire le plus courant est l'augmentation d'épisode infectieux (cutané, urinaire, pulmonaire). Cette molécule a fait l'objet d'un plan de gestion de risques pour les risques infectieux, les risques de cancers, d'ostéonécrose maxillaire et d'hypocalcémie.

- Traitement ostéoformateur : le téraparatide Forsteo® (stylo injecteur)

Il stimule les ostéoblastes, la réabsorption rénale du calcium et du phosphore et l'absorption intestinale du calcium. Les effets indésirables sont : nausées, céphalées, dyspnées, palpitations, hypercholestérolémie... Il est contre-indiqué en cas d'antécédents de radiothérapie et métastases osseuses.

- Traitement ostéoformateur et antirésorptif : le ranélate de strontium Protélos® (sachets)

Le Protélos® augmente la réplication des pré-ostéoblastes et diminue le recrutement, la différenciation et la durée de vie des ostéoclastes. Les effets indésirables sont : nausées et diarrhées (début de traitement), dermatites et eczéma. Des syndromes de DRESS ont été observés. Il est contre-indiqué en cas d'antécédents de maladies thromboemboliques et d'alitement. En 2014, il a fait l'objet d'une réévaluation par l'EMA (Agence Européenne des Médicaments) : le Protélos® doit être utilisé uniquement pour les cas de ménopause sévère, à risque élevé de fractures, et pour lesquels les alternatives médicamenteuses pour le traitement de l'ostéoporose ne peuvent être utilisées.

La prise de ces traitements comporte des risques non négligeables pour le patient. Il est donc important qu'il suive les recommandations concernant leurs prises.

*Funck-Brentano T, Orcel P. 2010*

*Le Moniteur des pharmacies n°2954. Octobre 2012*

## c) La maladie d'Alzheimer

### *i. Définition*

La maladie d'Alzheimer est une affection cérébrale neurodégénérative progressive. Elle se traduit par des pertes de mémoire à court terme, des troubles des fonctions d'exécution et de l'orientation dans l'espace et le temps. Le patient perdra progressivement ses facultés cognitives et son autonomie.

Le principal facteur de risque est l'âge.

### *ii. Epidémiologie*

Avant 65 ans, la maladie est rare. Après 65 ans, la fréquence de la maladie s'élève à 2 à 4 %, et augmente jusqu'à 15 % à 80 ans. En France, 900 000 personnes sont touchées. 60 % sont des femmes.

### *iii. Physiopathologie*

La maladie d'Alzheimer est le résultat de 2 types de lésions neurologiques : les plaques séniles dues aux dépôts extracellulaires de peptide A $\beta$  (peptide bêta amyloïde), et les dégénérescences neurofibrillaires dues à l'accumulation intracellulaire de protéines tau. L'hippocampe, siège de la mémoire à court terme, en est particulièrement affecté.

Il existe aussi un déficit cholinergique au niveau de l'hippocampe, des lobes frontal, temporal et pariétal.

### *iv. Maladie d'Alzheimer et ménopause*

Un certain nombre de données et d'études mettent en évidence un lien entre déficit en œstrogènes et maladie d'Alzheimer.

Tout d'abord, les études épidémiologiques montrent que la maladie d'Alzheimer a une prévalence plus importante chez les femmes. D'où l'hypothèse de l'implication des œstrogènes. D'autres données permettent de l'affirmer :

- De nombreux modèles animaux ont montré que les estrogènes ont un effet anti-amyloïdogénique et des effets bénéfiques sur la mémoire.
- L'hippocampe, qui encode et stock les informations, et les lobes frontaux, qui récupèrent les informations sont des zones riches en récepteurs aux œstrogènes.
- Les œstrogènes ont un effet neuroprotecteur : ils ont un effet anti-apoptotique, et favorise la prolifération dendritique au niveau de l'hippocampe.
- Les œstrogènes stimulent le système cholinergique (la maladie d'Alzheimer s'accompagne d'un déficit cholinergique) et le système sérotoninergique (amélioration du syndrome dépressif associé à la maladie).
- Les œstrogènes augmentent la microcirculation cérébrale lors d'un effort de mémoire.

En vue de ces éléments, on peut facilement comprendre qu'un déficit en œstrogènes puisse avoir un impact sur la fonction cognitive et la survenue de la maladie d'Alzheimer. Cependant, d'autres facteurs entrent en jeu : l'âge, un faible niveau socio-culturel, une hypertension artérielle, l'obésité, l'hypercholestérolémie, et le diabète.

*Sarazin M. 2006*

*Blanc F, Poisbeau P, Sellal F, Tranchant C, de Seze J, André G. 2010*

*Drapier-Faure E, Jamin C. 2003*

## VII. Le traitement hormonal de la ménopause (THM)

### 1. Définition

Le THM, Traitement Hormonal de la Ménopause est composé d'un œstrogène associé à un progestatif, et dans certains cas d'un œstrogène seul. Il a pour but de compenser la carence œstrogénique des femmes ménopausées et de prévenir l'ostéoporose postménopausique.

### 2. Indications

Le THM est indiqué chez la femme ménopausée présentant des troubles climatiques responsables d'une altération de la qualité de vie.

Le THM est aussi indiqué dans la prévention de l'ostéoporose postménopausique, chez la femme de 50-60 ans, ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux traitements anti-ostéoporotiques. Toutefois, il ne constitue pas un traitement de l'ostéoporose.

*Maitrot-Mantelet L, Leman-Detours S, Cornier de Vulpian L, Gompel A. 2012*

### 3. L'administration

On associe toujours un œstrogène à un progestatif. Le progestatif contrebalance les effets prolifératifs de l'œstrogène sur l'endomètre, évitant l'hyperplasie endométriale et le sur-risque de cancer de l'endomètre. Sauf chez la femme hystérectomisée où l'administration d'un œstrogène seul est suffisante.

### 4. La posologie

On commencera l'administration à dose faible, puis elle sera progressivement augmentée jusqu'à disparition des symptômes. On recherche toujours la dose minimale efficace et pour une durée la plus courte possible (il n'y a pas de durée limite au traitement).

La clinique permettra d'ajuster le dosage en fonction d'éventuels signes de sous-dosage (troubles du climatère persistant) ou de surdosage (mastodynies, irritabilité, jambes lourdes...).

## 5. Les schémas d'administration

La patiente aura le choix entre plusieurs schémas d'administration, avec ou sans hémorragie de privation :

- schéma séquentiel semi-continu ou continu associant des œstrogènes pendant 25 ou 31 jours et un progestatif pendant 12 à 14 jours : avec hémorragie de privation

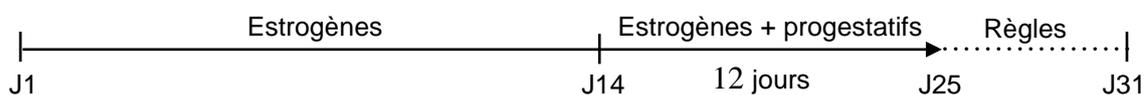


Figure 9 : Schéma d'administration séquentiel semi-continu



Figure 10 : Schéma d'administration séquentiel continu

- schéma combiné semi-continu ou continu associant œstrogènes et progestatif pendant 25 ou 31 jours : sans hémorragie de privation

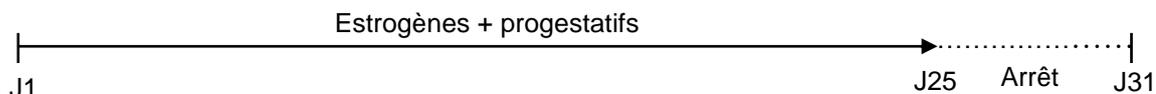


Figure 11 : Schéma d'administration combiné semi-continu

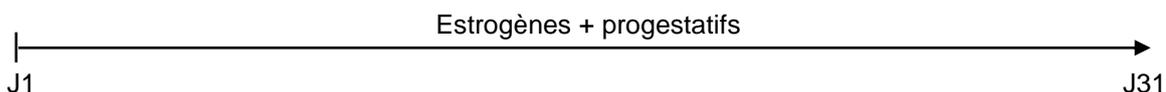


Figure 12 : Schéma d'administration combiné continu

Ces schémas comportent toujours au minimum 12 jours de progestatifs par mois. Sa dose est fonction de la puissance de la molécule et du schéma d'administration. En effet, la prise en continu de progestatif nécessite l'emploi de dose plus faible afin d'éviter l'atrophie endométriale.

*Maitrot-Mantelet L, Leman-Detours S, Cornier de Vulpian L, Gompel A. 2012*

## 6. Les molécules

Les spécialités proposées sont réparties en trois classes : les œstrogènes seuls, les progestatifs seuls et les associations œstro-progestatives déjà prêtes. (Figure 14).

### A. Les œstrogènes seuls

Le 17-bêta estradiol, œstrogène naturel, est le principe actif le plus utilisé en France. On le retrouve sous différentes formes pharmaceutiques : comprimés, patchs et gels. Laissant un large choix d'utilisation à la patiente.

### B. Les progestatifs

Les progestatifs se présentent tous sous forme per os, car ils passent difficilement la barrière cutanée. On utilise de préférence les dérivés à noyau prégnane : chlormadinone, médroxyprogestérone et médrogestone, et la progestérone qui ont un meilleur rapport efficacité/tolérance.

Les progestatifs peuvent être à l'origine d'effets secondaires : irrégularité menstruelle, atrophie de l'endomètre, nausées, vomissements et prise de poids.

### C. Les associations œstroprogestatifs

Les associations œstroprogestatives ont l'avantage de faciliter l'utilisation des THM, et donc d'améliorer l'observance du traitement. Ils sont sous forme de comprimés et de patchs. Les traitements sont prêts à l'emploi, alternant parfois comprimés d'œstrogènes seuls et comprimés d'œstrogènes combinés à un progestatif. La patiente ne se pose plus la question de la date à laquelle elle doit rajouter le progestatif à son traitement, il suffit de suivre la plaquette. Le traitement peut être continu ou discontinu.

*Le moniteur des pharmacies n°2575. 2005*

## 7. Les traitements locaux pour les troubles de la trophicité vaginale

Un traitement œstrogénique local en plus ou en alternative au THM systémique permet d'améliorer la trophicité vaginale, et notamment la sécheresse vaginale et la dyspareunie. Les molécules sont l'estriol et le promestriène. (Figure 13)

Oestrogènes par voie locale vaginale			
DCI	Spécialité	Présentation	Posologie
Promestriène + chlorquinadol	Colposeptine® NR	Comprimés vaginaux	1 cp/j pendant 18 jours
Promestriène	Colpotrophine®	Capsules vaginales	1 capsule/j en cure de 20 jours
		Crème 1%	2 applications/j en cure de 20 jours
Estriol + progestérone 2 mg + doderlein	Trophigyl®	Gélules vaginales	1 gélule matin et soir pendant 20 jours puis 1 gélule/j
	Florgynal®		
Estriol	Gydrelle®	Crème 0,1%	1 fois/j pendant 3 semaines puis une fois tous les 2 jours
	Trophicrème®	Crème 0,1%	
	Physiogine®	Ovule vaginal	1 ovule/j pendant 3 semaines puis 2 ovules/semaine
Crème		1 application/j pendant 3 semaines puis 2 applications/semaine	

DCI : Dénomination Commune Internationale, Cp : Comprimé, NR : Non Remboursé

Source : Vidal 2016

Figure 13 : Traitements locaux pour les troubles de la trophicité vaginale

Type	DCI	Spécialité	Présentation	Posologie
Oestrogènes	Oestrogènes administrés par voie orale			
	17-bêta-estradiol	Estréva®	Cp 1,5 mg	1 cp/j de 21 à 28 jours/cycle
		Estrofem®NR	Cp 1 ou 2mg	1 cp/j en continu ou pendant les 20 à 28 premiers jours du mois, puis pauses de 2 à 7j
		Oromone®		
		Progynova®NR		
	Provames®			
	Estriol	Physiogine®	Cp 1 mg	0,5 à 1 mg/j, 21 j/mois
	Oestrogène administrés par voie cutanée			
	17-bêta-estradiol	Estréva® 0,1 %	Gel à 0,5 mg/pression	0,5 à 1,5 mg/j, 24 à 28 j/mois ou en continu
		Oestrodose® 0,06 %	Gel à 0,75 mg/pression	
		Delidose®	Sachet de gel à 0,5 mg/0,5 g et à 1 mg/1g	
		Estrapatch®	Patch à 40, 60 et 80 µg/24h	1 patch /semaine, 3 semaines /4, ou en continu
		Dermestril Septem®	Patch à 25, 50 et 75 µg/24h	
		Tais Sept®	Patch à 25 et 50 µg/24h	
		Femsept®	Patch à 50, 75 et 100 µg/24h	
Dermestril®		Patch à 25, 50 et 100 µg/24h	1 patch 2 fois /semaine, 24 à 28 j/mois, avec arrêt de 2 à , ou en continu	
Oesclim®		Patch à 25, 37,5, et 50 µg/24h		
Thais®		Patch à 25 et 50 µg/24h		
Vivelledot®	Patch à 25, 37,5, 50, 75 et 100 µg/24h	1 patch 2 fois /semaine, en continu		
Progestatifs	Progestatifs administrés par voie orale			
	Chlormadinone	Lutéran®	Comprimé 5 et 10 mg	10 mg/j en 1 ou 2 prises, les 12 à 14 derniers jours du cycle
	Dydrogesterone	Duphaston®	Cp 10 mg	1 à 2 cp/j, les 12 à 14 derniers jours du cycle
	Médrogestone	Colprone®	Cp 5 mg	1 à 2 cp/j, les 12 à 14 derniers jours du cycle
	Normegestrol	Lutenyl®	Cp 3,75 et 5 mg	3,75 à 5 mg/j, les 12 à 14 derniers jours du cycle
	Promégestone	Surgestone®	Cp 0,125 mg, 0,25 et 0,5 mg	0,125 à 0,5 mg/jour en une prise les 12 derniers jours, puis arrêt d'une semaine
	Progesterone	Utrogestan®	Cp oral/vaginal 100 et 200 mg	200 mg/j en 2 ou 1 prise au coucher les 12 à 14 derniers jours
		Estima®	Cp oral/vaginal 100 et 200 mg	200 mg/j en 2 ou 1 prise au coucher les 12 à 14 derniers jours
		Progestan Gé	Cp oral/vaginal 100 et 200 mg	200 mg/j en 2 ou 1 prise au coucher les 12 à 14 derniers jours
Associations oestro-progestatives	Associations oestroprogestatives administrées par voie orale			
	Estradiol + Noréthistérone	Activelle®	Cp 1 mg /0,5 mg	1 cp/j en continu (THS sans règles)
		Kliogest®	Cp 2 mg /1 mg	
		Novofemme®	Cp 1 mg puis cp 1 mg /1 mg	1 cp/j en continu
		Trisequens®	Cp 2 mg puis 2 mg/1 mg puis 1 mg	
	Estradiol + Drospirénone	Angeliq® NR	Cp 1 mg/ 2 mg	1 cp/j en continu (THS sans règles)
	Estradiol + Dydrogesterone	Climaston®	Cp 0,5 mg/2,5 mg	1 cp/j en continu (THS sans règles)
			Cp 1 mg/5 mg	1 cp/j en continu (THS sans règles)
	Estradiol + Cyprotérone	Climène®	Cp 1 mg puis cp 1 mg/10 mg	1 cp/j en continu
			Cp 2 mg puis cp 2 mg/10 mg	1 cp/j en continu
	Estradiol + Dienogest	Climodiène®	Cp 2 mg /2 mg	1 cp pendant 21j puis arrêt 7j
	Estradiol + Médroxyprogestérone	Divina®	Cp 2 mg puis cp 2 mg /10 mg	1 cp pendant 21j puis arrêt 7j
Duova®		Cp 1 mg /2,5 mg Cp 1 mg /5 mg Cp 2 mg /5 mg	1 cp/j en continu (THS sans règles)	
Estradiol + Normégestrol	Naemis®	Cp 1,5 mg puis cp 1,5 mg/3,75 mg	1 cp pendant 24 j puis arrêt 4 j	
Associations oestroprogestatives administrées par percutanée				
Estradiol + lévonorgestrel	Femseptcombi®	Patch à 50 µg estradiol/24h puis patch à 50 µg/10 µg/24h	1 patch /semaine, en continu	
	Femseptvevo®	Patch à 50 µg/7 µg /24h	1 patch /semaine, en continu	

DCI : Dénomination Commune Internationale, Cp : Comprimé, NR : Non Remboursé  
Source : Vidal 2016

Figure 14 : Les molécules du THM

## 8. Cas particulier : la tibolone Livial® 2,5 mg

La tibolone est un stéroïde de synthèse, possédant des propriétés œstrogéniques, progestatives et légèrement androgéniques. Elle a un effet sur les bouffées de chaleur, la sécheresse vaginale, le tractus génito-urinaire et la perte osseuse post-ménopausique. Mais n'est ni plus efficace ni moins risquée (risque cancérologique) que les THM. Elle est indiquée chez les femmes ménopausées de plus de 1 an, et la posologie est de un comprimé par jour. Comme le THM, elle nécessite un bilan pré-thérapeutique, et la vérification d'absence de contre-indications (cancers hormonaux dépendants : cancer du sein, de l'endomètre et de l'ovaire, accidents thromboemboliques veineux et artériels...).

*Dorosz. 2014*

## 9. Les effets indésirables

### A. Les effets indésirables mineurs

Les effets indésirables sont souvent liés soit à un surdosage du traitement : mastodynies, nausées, irritabilité, jambes lourdes, soit à un sous-dosage du traitement : bouffées de chaleur, sécheresse vaginale persistante, céphalées, douleurs articulaires.

Mais peuvent aussi être dus aux progestatifs : somnolence ou sensations vertigineuses fugaces une à trois heures après l'ingestion du traitement, raccourcissements du cycle menstruel, et saignements intermenstruels.

*Dorosz. 2014*

### B. Les effets indésirables majeurs

#### a) Les études menées

L'impact des THM sur le sur-risque de cancers, les maladies cardiovasculaires et thromboemboliques ont fait l'objet de nombreuses études. Parmi elles :

L'étude randomisée la plus importante jamais menée : l'étude américaine WHI (Women's Health Initiative). Menée entre 1993 et 1998, elle a enrôlé plus de 160 000 femmes, âgées de 50 à 79 ans. Répartie en deux bras : le premier avec des femmes traitées par œstrogènes équinés conjugués et de l'acétate de medroxyprogestérone, et le deuxième, avec des femmes hystérectomisées traitées uniquement par œstrogènes équinés conjugués seuls.

L'étude a permis d'évaluer l'incidence des THM sur de nombreuses maladies, comme les cancers du sein et du côlon, les maladies cardiovasculaires et l'ostéoporose. L'étude a été interrompue prématurément, la balance bénéfice/risque jugée trop défavorable pour les patientes.

La MWS (Million Women Study), étude anglaise menée chez 1 million de femmes entre 1996 et 2001.

L'étude observationnelle française E3N, suivant près de 100 000 femmes adhérentes à la MGEN.

## b) Le sur-risque de cancer

### *i. Le cancer du sein*

Six études prospectives dont la MWS, la WHI et l'étude française « E3N » jugée d'excellente qualité (méthodologie, ajustements réalisés et biais évités) ont été retenues pour évaluer le sur-risque de cancer du sein à la prise de THM

L'ensemble des résultats indique que les œstrogènes, qu'ils soient oraux ou transdermiques, associés aux progestatifs augmentent le risque relatif de 1,3 à 2 pour des durées d'utilisation supérieures à 5 ans, ce qui représente 4 à 6 cas supplémentaires sur 1 000 femmes traitées pendant 5 ans.

Concernant les résultats pour la prise d'œstrogènes seuls, ces derniers ne permettent pas de conclure s'ils majorent le risque de cancer du sein. En effet, les études sont discordantes : la WHI et E3N, s'accordent pour un risque non significativement différent, alors que la méta-analyse d'Oxford et la MWS, rapportent un sur-risque significatif de cancer du sein.

De plus, le sur-risque de cancer du sein a été démontré pour une durée d'utilisation de THM œstroprogestatif supérieure à 5 ans. Il n'est pas possible de déterminer une durée de traitement sans sur-risque. Ce dernier retombe à une valeur proche du risque des femmes non traitées dans les 5 ans qui suivent l'arrêt du THS, la persistance du risque dépendant de la durée d'utilisation.

### *ii. Le cancer de l'endomètre*

Le sur-risque de cancer de l'endomètre lié à l'utilisation d'un THS par œstrogène est connu depuis de nombreuses années et a été prouvé dans de nombreuses études. Le sur-risque est principalement lié à l'hyperplasie endométriale causée par l'œstrogène seul. C'est pour cette raison qu'un progestatif est systématiquement associé sauf pour les femmes hystérectomisées.

Des études récentes ont montrées que la prise d'un traitement œstroprogestatif séquentiel était associée à une augmentation du sur-risque de cancer de l'endomètre lorsque le nombre de jours par cycle avec progestatif diminue. Une prise de progestatifs de moins de 10 jours par cycle augmente le sur-risque de 2 à 3 selon les études.

L'association d'un progestatif à un œstrogène diminue le sur-risque lorsqu'il est donné en séquentiel. En traitement continu, il l'annule.

### *iii. Le cancer des ovaires*

Les résultats des études menées ne permettent pas d'établir un sur-risque de cancer des ovaires.

## c) Risques cardiovasculaires

### *i. L'accident coronarien*

L'ensemble des études montre que le THS qu'il soit œstroprogestatif ou œstrogène seul, n'exerce pas d'effet protecteur sur la maladie coronarienne.

Dans l'étude WHI, une augmentation du risque coronarien sous THM œstroprogestatif a même été démontrée chez des femmes à risque cardiovasculaire bas.

Pour les femmes ayant déjà connu un accident coronarien, aucun risque supplémentaire n'a été démontré (études HERS, ESPRIT PHASE) sauf durant la première année de traitement (étude HERS).

Le THM peut être prescrit aux femmes à faible risque mais pas aux femmes à haut risque coronarien de par l'augmentation du risque coronarien lors de la première année de traitement.

#### *ii. L'accident vasculaire cérébral (AVC)*

L'étude WHI a révélé une augmentation du risque d'AVC aussi bien à la prise d'un THM œstroprogestatif (risque multiplié par 1,31) que d'un THM à œstrogène seul (risque multiplié par 1,39).

Chez les femmes coronariennes (étude HERS et ESPRIT) ou ayant eu un AVC ou AIT (accident ischémique transitoire) (étude WEST), il n'a pas été observé de sur-risque d'AVC.

Bien que ces études ne montrent pas d'augmentation du risque d'AVC chez les femmes à hauts risques cardiovasculaires, sur la base des données concernant le risque coronarien, on ne prescrira pas par précaution de THM.

#### *iii. Maladie thromboembolique veineuse (MTEV)*

L'étude WHI a montré une augmentation du risque de MTEV sous traitement œstroprogestatif. Le risque étant non significatif avec la prise d'œstrogène seul. Concernant les femmes à antécédents coronariens (étude HERS), le risque est aussi augmenté.

Le THM sera donc uniquement prescrit aux femmes à faible risque de MTEV.

#### *d) Risque de démence*

L'étude WHI montre que les femmes sous THM œstroprogestatifs ne sont pas protégées du risque de démence. Au contraire, après 65 ans, le THM augmente ce risque.

Pour une femme de moins de 70 ans à risque faible de démence, la prescription de THM est justifiée. Si le risque de démence est élevé, la prise de THM sera déconseillée.

#### *e) Conclusion*

Le THM à base d'œstrogène seul augmente le risque cardio-vasculaire et le risque de cancer de l'endomètre. Il n'est pas possible d'établir de conclusion sur le risque de cancer du sein.

Le THM combinant œstrogène et progestatif, augmente le risque de cancer du sein, le risque cardio-vasculaire et de maladies thromboemboliques veineuses. Il évite l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre et réduirait le risque de cancer colorectal.

Néanmoins, les risques de cancer du sein, de l'endomètre, colorectal ainsi que les maladies cardiovasculaires et thromboemboliques veineuses subsistent même sans prise de THM.

*Données de la HAS. 2004. Disponible sur :*  
[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_272308/fr/les-traitements-hormonaux-substitutifs-de-la-menopause](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272308/fr/les-traitements-hormonaux-substitutifs-de-la-menopause)

## 10. Les Bénéfices

Le THM est le traitement le plus efficace contre les troubles du climatère, et en particulier contre les bouffées de chaleur et la sécheresse vaginale. Son efficacité est moins prouvée pour les troubles urinaires.

Il permet aussi la prévention des fractures ostéoporotiques : l'étude WHI et d'autres ont prouvé l'effet protecteur des THM sur l'ensemble des fractures. Effet vraiment significatif, uniquement au niveau vertébral pour les femmes de 50 à 59 ans. Le nombre de fractures étant très faible avant 60 ans.

Les THM œstroprogestatifs exercent aussi un rôle protecteur vis-à-vis du cancer colorectal (étude WHI), avec un effet qui serait plus important sur le cancer du côlon que sur celui du rectum. Néanmoins ces cancers sont généralement diagnostiqués à des stades plus avancés. La prise d'œstrogène seul n'a pas démontré d'effet protecteur.

*Données de la HAS. 2004. Disponible sur :*  
[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_272308/fr/les-traitements-hormonaux-substitutifs-de-la-menopause](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272308/fr/les-traitements-hormonaux-substitutifs-de-la-menopause)

## 11. Contre-indications

Les contre-indications aux THM sont :

- Antécédents de cancer du sein, de l'endomètre et de l'ovaire
- Antécédents d'accidents thromboemboliques artériels ou en évolution (infarctus du myocarde, maladie coronarienne, AVC...)
- Antécédents d'accidents thromboemboliques veineux ou en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire...)
- Cardiopathie emboligène
- Hémorragie génitale non diagnostiquée.
- Atteinte hépatique sévère, insuffisance rénale
- Tumeur hypophysaire, lupus, porphyrie

Il n'est pas recommandé chez les femmes à haut risque cardiovasculaire (obésité, hypertension artérielle, hypercholestérolémie sévère, diabète, artériopathie).

## 12. *La prescription*

### A. *Consultation pré-thérapeutique*

Avant toute prescription, il est nécessaire de s'entretenir avec la patiente afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque du traitement. Lors de son interrogatoire, le médecin informera la patiente des risques liés au traitement et discutera de son utilisation. La décision de prescription est individuelle.

La patiente est interrogée sur : la sévérité des troubles du climatère, la date de ses dernières règles, un tabagisme, les facteurs de risque d'ostéoporose, et la date de la dernière mammographie et du dernier frottis cervico-vaginal. La présence d'éventuelles contre-indications seront vérifiées.

Puis s'ensuit un examen clinique : vérification de l'IMC, de la tension artérielle, et un examen gynécologique avec palpation mammaire. Et enfin un bilan biologique est demandé : bilan lipidique, glycémie à jeun, et une ostéodensitométrie et un dosage en vitamine D, s'il y a des facteurs de risque d'ostéoporose.

*Maitrot-Mantelet L, Leman-Detours S, Cornier de Vulpian L, Gompel A. 2012*

### B. *Le suivi médical*

Le suivi doit être régulier (tous les 6 à 12 mois) avec une réévaluation du traitement au moins une fois par an. On pourra suspendre temporairement le traitement (fenêtre thérapeutique) afin d'évaluer la persistance et l'intensité des symptômes. Et le reprendre si les symptômes réapparaissent. On recherchera aussi des signes de surdosage (mastodynies, irritabilité...) et de sous-dosage (persistance des troubles du climatère), afin d'optimiser le dosage.

Un examen gynécologique est réalisé au moins une fois par an (génital et mammaire), et un frottis cervico-vaginal et une mammographie de dépistage tous les deux ans.

Un bilan biologique sera régulièrement demandé : glycémie à jeun, triglycérides, cholestérol. Et un bilan cardiovasculaire tous les 1 à 3 ans.

*Maitrot-Mantelet L, Leman-Detours S, Cornier de Vulpian L, Gompel A. 2012*

## 13. *Les traitements non hormonaux*

Il existe des alternatives thérapeutiques au THM, en cas d'intolérance, de réticences ou de contre-indications, mais leur efficacité reste relative et possèdent chacun leurs précautions d'emploi et contre-indications. Ils sont tous utilisés contre les bouffées de chaleur.

L'Abufène® bêta-alanine 400 mg, 1 à 2 comprimés par jour jusqu'à trois en cure de 5 à 10 jours jusqu'à disparition des bouffées, puis reprise d'une nouvelle cure à la réapparition des symptômes. L'Abufène® est le seul traitement ayant une AMM (autorisation de mise sur le marché) pour cette indication.

Les autres traitements n'ont pas l'AMM : Effexor® 37,5mg (inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)), Deroxat® paroxétine, Prozac®

fluoxétine (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)) et le Neurontin® gabapentine, antiépileptique GABA-ergique.

*Maitrot-Mantelet L, Leman-Detours S, Cornier de Vulpian L, Gompel A. 2012*

## 14. *Le rôle du pharmacien*

### A. *Lien de confiance patient-pharmacien*

À la prescription d'un THM, les patientes sont souvent inquiètes, et arrivent à l'officine avec de nombreuses interrogations. Elles cherchent un deuxième avis et à se rassurer auprès de leur pharmacien. Celui-ci se doit d'avoir un rôle d'écoute et d'informateur. Il rappellera les bénéfices mais aussi sur les risques du traitement, en précisant que la prescription n'a été faite qu'après une évaluation sérieuse du rapport bénéfice/risque du traitement à titre individuel.

### B. *Suivi médical*

Il parlera aussi du suivi thérapeutique. La patiente doit revoir son médecin au moins une fois par an pour un examen gynécologique et un suivi médical. Aussi, afin de prévenir le sur-risque de cancer du sein et du col de l'utérus (lié au traitement mais aussi à l'âge), on insistera sur la nécessité de faire une mammographie (remboursé à 100% par la sécurité sociale de 50 à 74 ans) et un frottis cervico-vaginal tous les deux ans.

### C. *Conseils associés aux traitements*

La prise de THM n'est pas toujours facile pour la patiente. Sa délivrance est l'occasion de réexpliquer le schéma d'administration et de conseiller l'emploi d'un calendrier.

Il convient également de rappeler le bon emploi des patchs et des gels : le patch est collé sur une peau sèche et saine (fesse, abdomen ou région lombaire), on le renouvelle une ou deux fois par semaine, jamais quotidiennement, en changeant le site d'application à chaque renouvellement. Le gel n'est jamais appliqué sur les seins (comme le patch), uniquement sur l'abdomen, les cuisses, le bas du dos ou le bras.

Le pharmacien veillera à la bonne observance du traitement.

Les signes de sous-dosage et de surdosage sont évoqués afin d'optimiser le dosage du traitement.

### D. *Conseils associés aux troubles de la ménopause*

Pour prévenir les bouffées de chaleur, on conseillera de consommer des boissons fraîches et d'éviter la consommation de thé, café et de plats épicés. La température de la chambre doit être modérée. On recommandera le port de vêtements en coton ou en tissus naturels, ainsi que la prise de douche froide.

Pour pallier les difficultés causées par la sécheresse vaginale (baisse de la libido, dyspareunie), on conseillera l'utilisation quotidienne de lubrifiants à base d'acide

hyaluronique, de vitamine PP et de glycérol (Monasens<sup>®</sup>, Replens<sup>®</sup>...) ou de crèmes ou ovules à base d'estrogènes (sur ordonnance).

En vue de l'augmentation des risques cardiovasculaire lors de la ménopause, on recommandera l'arrêt du tabac et une consommation d'alcool modérée.

Une alimentation diversifiée et équilibrée est à privilégier : consommation de produits laitiers, de fruits et de légumes et de féculents régulière. Une bonne hydratation (1,5 à 2 litres d'eau par jour). Un apport protéique suffisant et une activité physique régulière.

Faure S. 2016

## 15. Conclusion

Depuis la parution des résultats de l'étude WHI en 2002 et de MWS en 2003, la balance bénéfique/risque du THM a été remise en cause. En 2003 et 2004, l'ANSM et la HAS ont émis de nouvelles recommandations, ce qui a profondément changé les habitudes de prescriptions.

En effet, largement prescrit depuis sa mise sur le marché dans les années 1970, les prescriptions ont été revues à la baisse, passant de 2 millions de femmes en France sous THM en 2002, à 650 000 femmes en 2015. La durée du traitement et les doses ont aussi été réduite. Tout cela expliquant la chute des ventes de THM (figure 14). Les résultats relayés dans les médias ont aussi alerté les patientes, les rendant souvent réticentes à la prise d'un THM. Celui-ci à mauvaise presse, le sur-risque de cancer les inquiète. Néanmoins, le THM conserve une place de choix dans le traitement des symptômes de la ménopause. Le respect des recommandations et des contre-indications, ainsi qu'une surveillance régulière de la patiente, assure une balance bénéfique/risque favorable.

Mais à l'heure actuelle, où la mode est au « naturel », beaucoup de patientes cherchent des traitements alternatifs. La phytothérapie, l'aromathérapie et l'homéopathie ont une place de choix.

Baffet H, Robin G, Letombe B. 2015

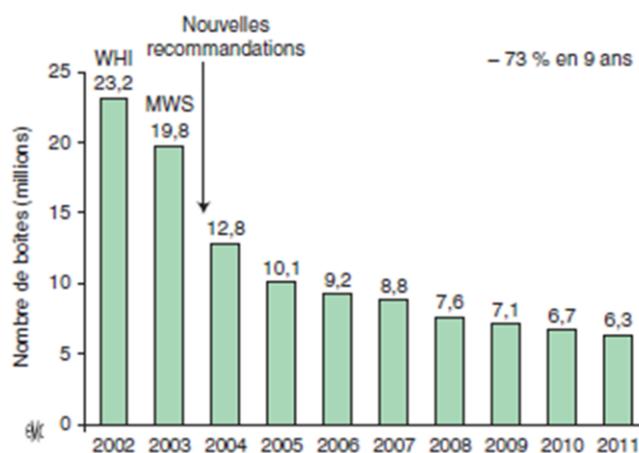


Figure 15 : Evolution des ventes de traitements hormonaux de la ménopause entre 2002 et 2011. WHI : Women Health Initiative ; MWS : Million Women Study

## **Partie 2 : Traitement de la ménopause par phytothérapie**

### **I. Introduction**

La phytothérapie, du grec *phytos* (plante) et *therapeia* (traitement), est une médecine traditionnelle ancestrale. Parfois délaissée, mais jamais oubliée, elle est devenue depuis quelques années très populaire dans nos sociétés occidentales, et revient en force : articles dans les magazines, publication de livres pour le grand public, large choix de compléments alimentaires à base de plantes... La mode est aux produits naturels, aussi bien dans les grandes surfaces (Bio, sans gluten, sans conservateurs, sans parabènes, sans OGM...) que dans les pharmacies (essor des huiles essentielles, produits de phytothérapie, crèmes à base de plantes et/ou bio ...).

Les plantes médicinales sont souvent considérées par le public comme des remèdes sûrs, et moins nocifs que les médicaments « synthétiques », puisqu'elles sont naturelles. Ce n'est pas toujours le cas, nous le verrons dans cette partie.

Les patientes ménopausées ne font pas exception. Et, nous l'avons vu précédemment, les résultats des études WHI et MWS ont fait chuter les ventes de THM, et laissé dans l'esprit des patientes, un sentiment d'insécurité à la prise d'un tel traitement. Beaucoup d'entre elles se sont alors tournées vers des traitements alternatifs.

Une étude de 2013 (Posadzki, et al), basée sur 26 études publiées entre 2000 et 2012, s'est intéressée à la prévalence des femmes ménopausées prenant un traitement alternatif. Les résultats ont montré que plus de 50 % des femmes ménopausées ont utilisés un traitement alternatif, et qu'une femme ménopausée sur deux, utilise son traitement pendant au moins une année. Plus de 60 % d'entre elles l'ont trouvé efficace. Parmi ces traitements alternatifs, la phytothérapie reste la plus populaire, avec les phytoestrogènes. L'étude a aussi révélée que la majorité de ces femmes ne parle pas de ce traitement à leur médecin. Leur source principale d'informations est internet. Ce qui est assez alarmant.

Comme nous le verrons par la suite, les traitements par phytothérapie ne sont pas tous anodins. Certains nécessitent de prendre des précautions, et sont parfois contre-indiqués. L'avis d'un professionnel de santé reste à privilégier. Il saura conseiller la patiente en fonction de son passé médical et de ses traitements actuels.

Nous verrons aussi que toutes les plantes dont nous parlerons n'ont pas prouvé scientifiquement leurs effets thérapeutiques. Malgré cela, pour la majorité d'entre elles, leurs activités thérapeutiques sont reconnues, sur la base de leur utilisation traditionnelle, dès lors qu'elles peuvent être utilisées en toute sécurité et sans l'assistance d'un médecin. Cette utilisation traditionnelle doit couvrir une période d'au moins 30 ans, dont 15 ans au sein de la Communauté Européenne.

Les indications retenues pour les plantes présentées dans cette partie, sont issues de la note explicative de l'agence du médicament (France) publiée en 1998, qui définit une liste de 196 plantes et de 47 indications thérapeutiques, et des monographies de la pharmacopée européenne, 8<sup>ème</sup> édition. On rappelle qu'en France, la vente des plantes médicinales inscrites à la pharmacopée relève du

monopole pharmaceutique. Même si, depuis 2008, 148 de ces plantes sont désormais en vente libre, et peuvent être vendues par des personnes autres que des pharmaciens (décret n°2008-841).

## II. Les plantes ayant une action globale sur les troubles de la ménopause

### 1. *Les plantes riches en phytoestrogènes*

Les phytoestrogènes sont très présents dans les compléments alimentaires proposées aux femmes ménopausées. Ces produits ont ces dernières années suscités beaucoup d'intérêt, mais aussi d'interrogations en termes de sécurité. Nous reviendrons sur leurs définitions, leurs activités pharmacologiques et thérapeutiques, et sur leurs possibles toxicités.

#### A. *Définition*

Les phytoestrogènes sont des molécules non stéroïdiennes d'origine végétale, capable de se lier aux récepteurs œstrogéniques grâce à leurs structures chimiques et leurs stéréochimies similaires aux œstrogènes naturels endogènes (le 17- $\beta$  estradiol en particulier).

En effet, chaque molécule phytoestrogénique possède comme la molécule d'estradiol, un noyau phénolique et un hydroxyle séparés par une même distance. Elles possèdent toutes un ou plusieurs cycles aromatiques, et ne contiennent jamais d'atomes d'azote. Cette analogie structurale leur confère une activité œstrogénique ou anti-œstrogénique selon les tissus.

Afin de recevoir la dénomination de « phytoestrogènes », l'activité œstrogénique doit être démontrée in vivo (utérutrophie, cornification vaginale) et in vitro, selon les tests retenus par l'OCDE (Organisation for Economic Cooperation and Development).

*Chatenet C. 2008*

*Vergne S, Sauvant P. 2006*

#### B. *Les classes de phytoestrogènes*

Appartenant à la grande famille des polyphénols, on les regroupe en cinq classes : les coumestanes, les isoflavonoïdes (isoflavones et isoflavanes), les entérolignanes, les flavanones et les stilbènes.

##### a) Les isoflavonoïdes

###### i. *Les isoflavones*

Les principales isoflavones sont : génistéine, daidzéine, formononétine (précurseur de la daidzéine), biochanine A (précurseur de la génistéine) et glycitéine. La génistéine et la daidzéine sont les composés les plus étudiées, elles sont les molécules ayant les plus étroites similitudes avec la structure de l'estradiol (un

système plan qui inclut un noyau aromatique substitué en para, par un hydroxyle situé à 12 Å d'un autre hydroxyle).

Elles sont généralement représentées sous forme aglycone (figure 16), mais dans les végétaux, elles sont sous forme de glucosides. En effet, une molécule de glucose est fixée sur le groupement hydroxyle, formant un complexe glucoside ou glycosylé. Le groupement glucose peut être estérifié avec un groupement acétyl ou malonyl (figure 17 : exemple avec la génistéine).

Les isoflavones sont des molécules hydrophobes de bas poids moléculaires. Sous formes conjuguées, elles deviennent plus hydrosolubles.

## ii. Les isoflavanes

Les isoflavanes ne diffèrent des isoflavones que par le degré d'oxydation et de saturation du cycle central. La glabridine est le phytoestrogène de cette classe.

### b) Les lignanes et entérolignanes

Les lignanes (matairesinol, secoisolaricirésinol, laricirésinol et isolaricirésinol) sont les précurseurs des entérolignanes, seuls composés à posséder les propriétés œstrogéniques. C'est la flore intestinale qui permet la biotransformation des lignanes en enterolignanes, dont les deux métabolites actifs sont l'entérodol et l'entérolactone (voir Biodisponibilité des phytoestrogènes).

### c) Les flavanones

Le flavanone le plus étudié est la 8-prénylnaringénine (présent dans le houblon et la bière). Mais d'autres possèdent des propriétés œstrogéniques : la 6-(1,1-diméthylallyl)naringénine, et l'isoxanthohumol. Leurs structures sont proches de celles des isoflavones.

### d) Les coumestanes

Les coumestanes font partie des molécules les moins étudiées. Elles peuvent néanmoins avoir une activité œstrogénique bien supérieure à la génistéine. Ce sont des phytoalexines (composés synthétisés par le végétal lors d'une attaque bactérienne ou fongique). Leurs représentants sont le coumestrol et le 4-méthoxycoumestrol.

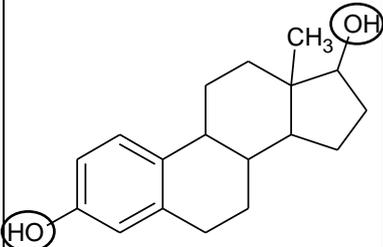
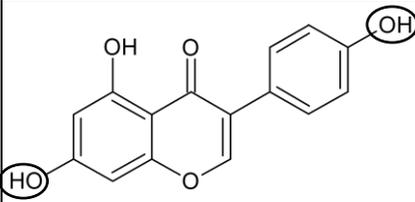
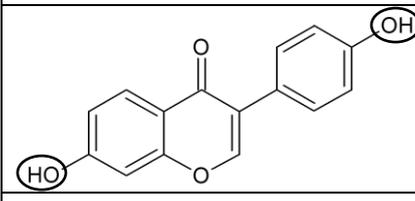
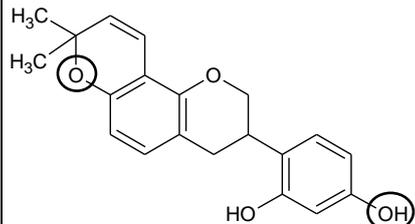
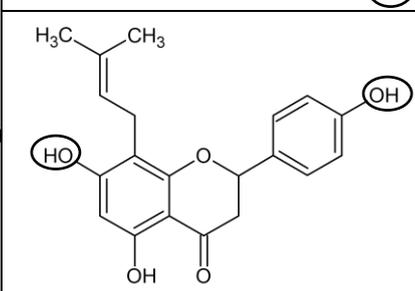
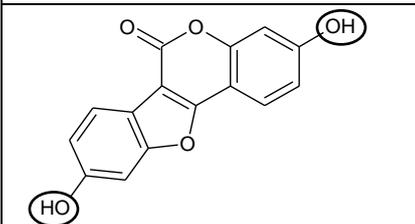
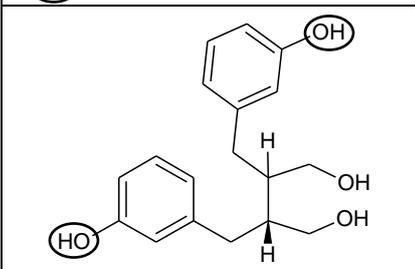
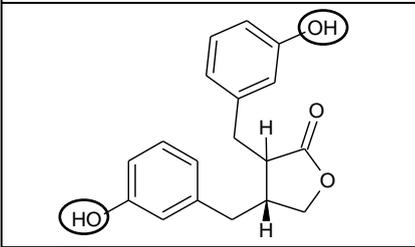
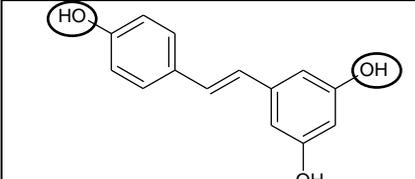
### e) Les stilbènes

Le resvératrol, principale source de stilbènes, est la molécule la plus étudiée. On le retrouve principalement dans le raisin, le vin et la rhubarbe. Il est connu pour être un puissant antioxydant (ce qui laisse penser qu'une consommation modérée de vin puisse être bénéfique dans la prévention des maladies cardiovasculaires), et possède des propriétés anti-inflammatoires. Il aurait aussi des propriétés anticancéreuses, anti-âge et pourrait prévenir certaines maladies neurodégénératives.

*Rapport de l'AFSSA. 2005*

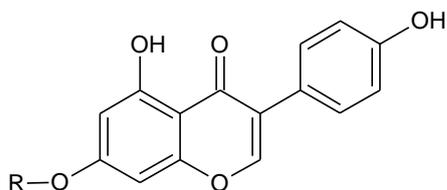
*Chatenet C. 2008*

*Richard T, Temsamani H, Delaunay JC, Krisa S, Mérillon JM. 2014*

17- $\beta$ estradiol			génistéine	Isoflavones
			daïdzéine	
			glabridine	Isoflavane
			8-prénylnaringéine	Flavane
			coumestrol	Coumestane
			entérodïol	Entérolignanes
			entérolactone	
			resvératrol	Stilbène

Source : AFFSA, Sécurité et bénéfices des phytoestrogènes apportés par l'alimentation, recommandations, 2005

Figure 16 : Les principales molécules des différentes classes de phytoestrogènes



R = glucose : génistine (génistéine glucoside)

R = acétyl-glucose : acétylgénistine

R = malonyl-glucose : malonylgénistine

Figure 17 : La génistéine sous forme glucoside, acétylglucoside et malonylglucoside.

### C. Les plantes riches en phytoestrogènes

Il existe de nombreuses sources de phytoestrogènes (figure 18). Dans ce chapitre, nous nous intéresserons principalement au soja et aux produits à base de soja, puisqu'ils sont les produits les plus riches en isoflavones (génistéine et daidzéine), molécules qui ont fait l'objet des principales études cliniques menées sur les phytoestrogènes. Le soja est aussi majoritairement présent dans les compléments alimentaires proposés aux femmes ménopausées.

Classes	Molécules	Principales sources
<b>Isoflavones</b>	Génistéine, Daidzéine	<b>Soja et dérivés</b> , Haricot, pois chiche, lentilles, arachide, orge, seigle, noix, <b>trèfle rouge</b> , kudzu, houblon, thé
	Biochanine A, Formononétine	
	Glycitéine	
<b>Isoflavanes</b>	Glabridine	Réglisse
<b>Flavanones</b>	8-prénylnaringénine	<b>Houblon</b>
	6-(1,1-diméthylallyl)naringénine	
	Isoxanthohumol	
<b>Coumestanes</b>	Coumestrol, 4-méthoxycoumestrol	Luzerne, pousses de soja ( <i>Vigna radiata</i> ), trèfle, épinards
<b>Lignanes</b>	Matairésinol	<b>Graine de lin</b> , graines de tournesol, seigle, sésame, céréales entières, courge, cerises, pommes, poires, carotte, fenouil, oignon, ail, céleri, thé, café, sapin, pin, bouleau
	Sécoisolaricirésinol	
	Laricirésinol, Isolaricirésinol	
<b>Stilbènes</b>	Rhaponticine, Isorhapontine,	Rhubarbe, <i>Polygonum sp</i>
	Picéatanol	

Source : AFFSA, Sécurité et bénéfices des phytoestrogènes apportés par l'alimentation, recommandations, 2005

Figure 18 : Les principales sources de phytoestrogènes

#### a) Le soja, *Glycine soja* Sieb. & Zucc. (Fabaceae)

##### i. Description de la plante et partie utilisée

En Asie, le soja est une plante alimentaire, cultivée en Chine depuis l'Antiquité. Le soja est une plante herbacée annuelle de 0,3 à 1 m de haut, qui porte des feuilles alternes à trois folioles, et des fleurs blanches, jaunes ou violettes en grappes axillaires. Son fruit est une gousse, renfermant une à six graines rondes.

Ses graines sont utilisées, aussi bien dans l'alimentation qu'en thérapeutique.



Figure 19 : La graine de soja

### ii. *Le soja, plante alimentaire*

En tant qu'aliment, le soja est l'oléagineux le plus abondant au monde. C'est une légumineuse riche en protéines (35-40 %), en huile (15-20 %) et en fibres (glucides : 15-35 %).

Il est la base de l'alimentation en Asie (particulièrement au Japon et en Chine), où il est consommé sous forme de graines germées incluses dans les plats, de farine, de tonyu, obtenu par pression de la graine (lait de soja), de tofu, obtenu par coagulation du tonyu, ou soit sous forme de miso et de natto, formes de soja fermentées, servant de base à différents plats et soupes.

### iii. *Le soja, plante thérapeutique*

En thérapeutique, les graines de soja et les produits dérivés du soja sont la source majeure en phytoestrogènes, et les plus riches en isoflavones (figure 20). On parle d'isoflavones de soja.

La concentration en isoflavones peut atteindre 3 g/kg de graines de soja. Ils sont issus de trois génines : la génistéine et la daidzéine principalement, ainsi que la glycytétine. Dans la graine, ils sont sous forme de glucosides acylés : 6''-O-malonylgénistéine, 6''-O-malonyldaidzine et 6''-O-malonylglycitéine en minorité.

Les concentrations en génistéine et daidzéine au sein de la graine de soja diffèrent selon : l'espèce, le mode de culture (différence entre Japon et USA) et les conditions pédoclimatiques. La génistéine reste néanmoins abondante.

Les produits à base de soja ont des concentrations en isoflavones beaucoup plus faibles (figure 20).

Aliments	Isoflavones sous forme aglycone (mg/100g)	
	Génistéine	Daidzéine
Tofu	14,8	10,3
Tonyu	3,8	3,4
Dessert au soja	17,4	17,3
Sauce soja	1,4	0,9
Haricots mungo	0,31	0,17
Pois chiches	0,022	0,024
Lentilles cuites	0,003	0,002

Source : AFFSA, Sécurité et bénéfices des phytoestrogènes apportés par l'alimentation, recommandations, 2005

Figure 20 : Exemples illustrant la variabilité des concentrations en isoflavones en fonction de l'aliment

Le Japon est le pays où l'on consomme le plus de soja au monde : 45 mg d'isoflavones par jour. Les autres pays asiatiques en consomment entre 9 et 35 mg/j. Ils dépassent largement les pays occidentaux, qui en consomment entre 0 et 2 mg/j. Les français ne font pas exception avec 26 µg/j, sauf pour 6 % d'entre eux qui consomment régulièrement des yaourts à base de soja : 46 mg/j.

*Bruneton J. 2009*

*Rapport de l'AFSSA. 2005*

*EFSA Journal. 2015*

b) Le trèfle rouge, *Trifolium pratense* L. (Fabaceae)

Le trèfle rouge est une plante vivace de 6 à 70 cm de haut, que l'on retrouve dans les zones tempérées aussi bien en Europe, qu'en Asie ou en Amérique. Ses feuilles sont formées de trois folioles vertes ornées de blanc, et ses fleurs de couleur rose-violet, sont regroupées en inflorescence globuleuse ou ovoïde, entourées de stipules élargies des feuilles supérieures.

Les sommités fleuries du trèfle rouge renferment des isoflavones (formononétine, biochanine A, daidzéine, et génistéine), il a donc été proposé comme traitement pour les bouffées de chaleur.



Figure 21 : Le trèfle rouge

Plusieurs études cliniques ont cherché à évaluer l'efficacité du trèfle rouge sur les bouffées. Mais à l'heure actuelle, les données recueillies restent insuffisantes pour attester d'une véritable activité. Cependant, les isoflavones de soja ayant un effet positif sur les bouffées de chaleur (voir paragraphe F.a), on pourrait supposer que les isoflavones de trèfle aient une activité similaire.

Il ne dispose pas d'indications thérapeutiques officielles, mais il est néanmoins autorisé dans les compléments alimentaires (figure 25) sous réserve d'un apport maximal d'isoflavones d'1 mg/kg/jour, et d'une mention sur l'emballage déconseillant l'emploi en cas d'antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein (Journal Officiel de République Française n°0163 du 17 juillet 2014). Dans sa monographie publiée par l'OMS, la posologie précisée est de 240 à 480 mg d'extrait, correspondant à 40 à 80 mg d'isoflavones par jour.

*Bruneton J, 2009*

*Fleurentin J. 2008*

*WHO. 2009*

### c) Autres plantes

D'autres plantes à phytoestrogènes sont utilisées dans le traitement des symptômes de la ménopause, et retrouvées dans de nombreux compléments alimentaires (figure 25) : le lin, et le houblon qui fera l'objet d'un paragraphe dans le chapitre des plantes sédatives et anxiolytiques.

#### D. Biodisponibilité des phytoestrogènes

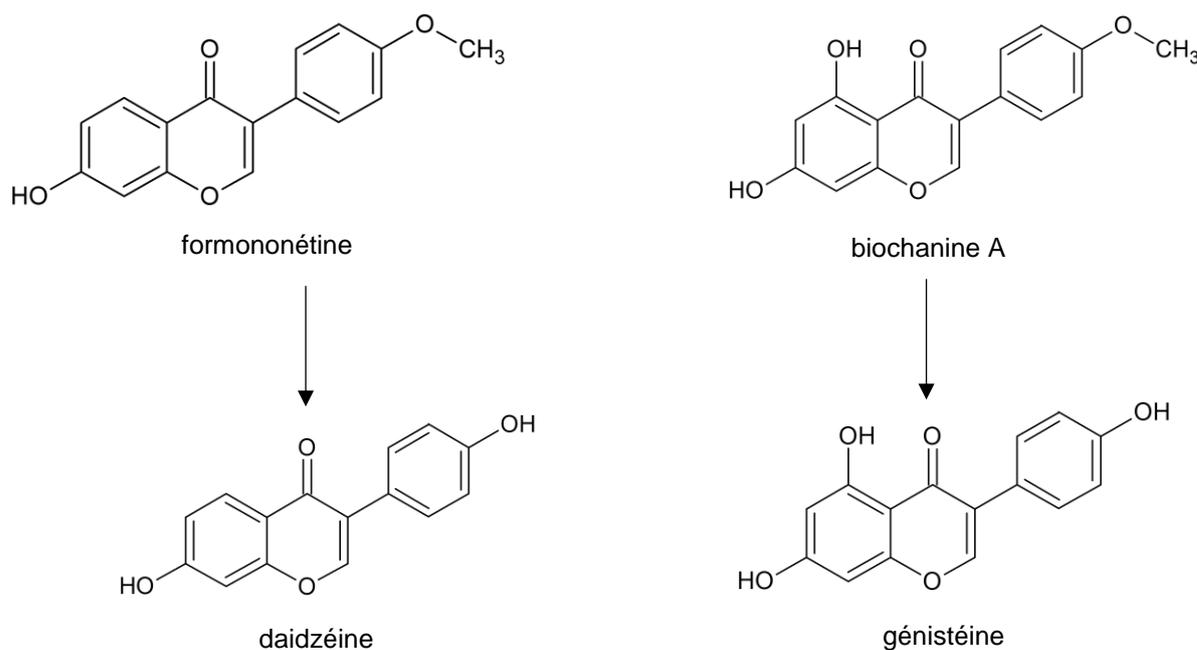
Dans l'alimentation, les phytoestrogènes sont sous formes glycosylées, formes biologiquement inactives. L'acidité gastrique et les enzymes intestinales ( $\beta$ -glucosidases), se chargent de l'hydrolyse des phytoestrogènes, permettant d'obtenir une forme aglycone, nécessaire à leurs passages à travers la barrière intestinale.

Une fois la barrière passée, les aglycones sont transportés par les protéines porteuses de stéroïdes (SHBG (Sex Hormon Binding Globulin)) et l'albumine. Arrivés au foie, ils subissent une sulfoconjugaison et une glucuroconjugaison les rendant plus hydrophiles. Une partie sera éliminée par voie urinaire et l'autre, repassera dans l'intestin via les voies biliaires (cycle entéro-hépatique).

Une autre partie des aglycones est métabolisée par la flore colique. L'origine de ces aglycones coliques n'est pas entièrement connue. Mais il semblerait qu'une partie puisse provenir d'un pool d'aglycones ayant passé l'intestin grêle sans être absorbée, et l'autre de l'excrétion biliaire.

Chez les isoflavones, la flore colique permet la métabolisation de la biochanine A en génistéine, et de la formononétine en daidzéine puis en équol, métabolite particulièrement actif ou en ODMA (O-desméthylangolensine) inactive.

Il faut noter que seuls 30% des occidentaux sont producteurs d'équol contre 53,5% des japonaises. Ce qui pourrait expliquer une différence d'efficacité des isoflavones entre occidentaux et asiatiques.



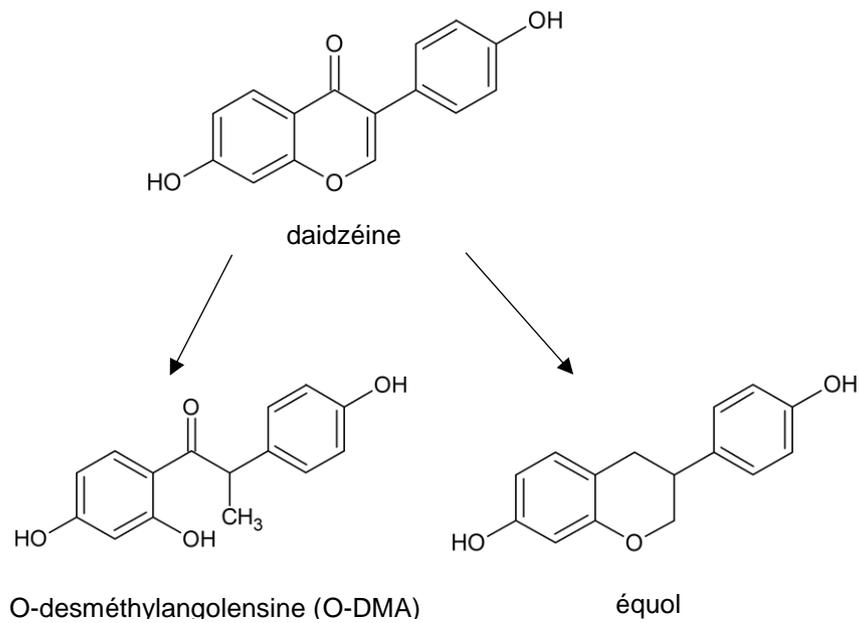


Figure 22 : Métabolisation des isoflavones

Chez les lignanes, la flore permet la transformation des précurseurs non actifs sécoisolaricirésinol et matairesinol en enterodiol et enterolactone, métabolites actifs.

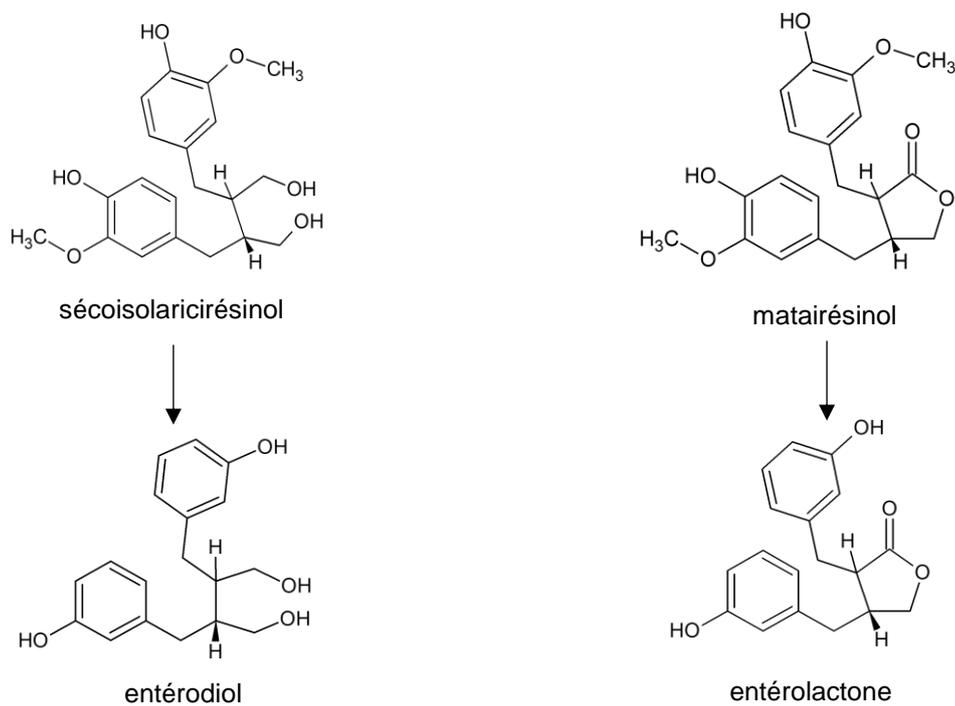


Figure 23 : Métabolisation des lignanes

*Rapport de l'AFSSA. 2005*  
*Chatenet C. 2008*  
*Vergne S, Sauvart P. 2006*

## E. Activité pharmacologique des phytoestrogènes

### a) Effets génomiques

#### i. Rappel sur les récepteurs aux œstrogènes (RE)

- Nature du récepteur

Les récepteurs aux œstrogènes (RE) sont des récepteurs nucléaires. Il en existe deux isoformes : RE $\alpha$  et RE $\beta$ . Ils se comportent comme des facteurs de transcription.

- Activation du récepteur

Dans de nombreux tissus, les œstrogènes, molécules lipophiles, passent la membrane plasmique de la cellule cible et se fixent aux récepteurs RE dans le cytoplasme. Cette fixation modifie la conformation stérique du récepteur. Les protéines chaperonnes (HSP) qui le maintenaient sous forme inactivée se détachent, et le récepteur se dimérise : il forme alors un complexe activé à forte affinité pour l'ADN. Le récepteur se dirige vers le noyau (translocation nucléaire), et se lie à l'ADN au niveau d'une séquence consensus appelé ERE (Estrogen Responsive Element). Cette fixation à l'ADN va lui permettre de moduler l'expression des gènes cibles. Afin d'initier ou de bloquer la transcription du gène cible, la fixation sur le récepteur de protéines nucléaires appelés co-facteurs est nécessaire. En fonction du type de cofacteurs : co-activateur ou co-inhibiteur, la transcription du gène sera initiée ou non.

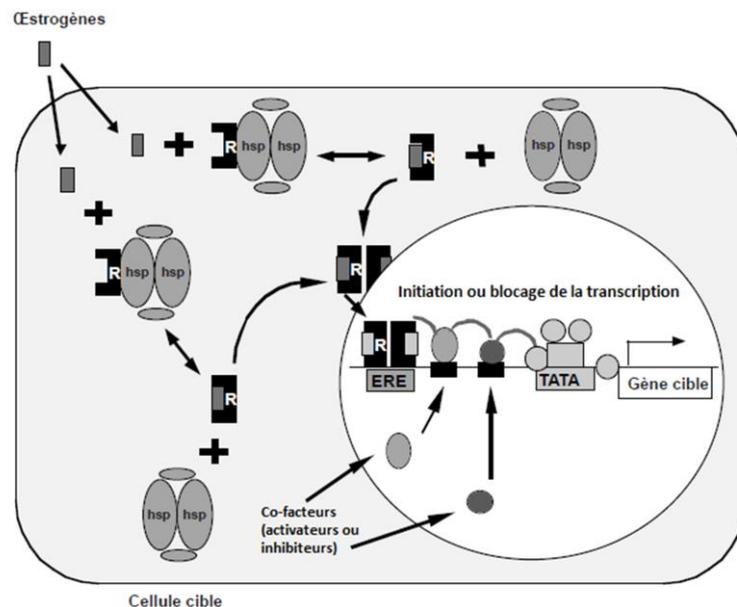


Figure 24 : Régulation de la transcription des gènes oestrogéno-dépendants. R : récepteurs RE; hsp : heat shock protein (protéines chaperonnes); ERE : Estrogen Responsive Element; TATA : TATA box.

- Tissus cibles

RE $\alpha$  et  $\beta$  s'expriment dans tous les tissus de l'organisme mais dans des proportions variables. RE $\alpha$  est surtout présent au niveau du sein, de l'utérus et du foie. Alors que RE $\beta$  est davantage exprimé au niveau du tractus uro-génital, de l'endothélium vasculaire, du système nerveux central et périphérique, du système immunitaire et du cœur. Les 2 isoformes sont retrouvées dans l'os et le poumon.

La stimulation des récepteurs RE $\alpha$  et  $\beta$  n'aboutit pas aux mêmes effets biologiques. L'activité du récepteur RE $\alpha$  semble liée à la prolifération cellulaire alors que RE $\beta$  serait davantage liée au processus de différenciation cellulaire et aurait un effet anti-prolifératif. Par exemple dans le sein, RE $\alpha$  aura un effet prolifératif sur les cellules de l'épithélium, alors que RE $\beta$  aura un effet anti-prolifératif. RE $\beta$  serait aussi capable d'inhiber l'action du récepteur RE $\alpha$ .

D'ailleurs, dans les processus de cancérogénèse des tissus dont la croissance dépend des œstrogènes, il semblerait que l'augmentation du rapport RE $\alpha$ /RE $\beta$  soit un phénomène régulièrement retrouvé.

*Landry Y, Gies J-P. 2014*

*Mills S, Bone K. 2013*

*Bennetau-Pelissero C. 2001*

*Rozenbaum H. 2008*

## ii. Fixation aux récepteurs œstrogéniques

Les phytoestrogènes ont une affinité pour les récepteurs RE. Néanmoins, celle-ci diffère en fonction du récepteur RE et du phytoestrogène. La génistéine, la daidzéine et le coumestrol se lie préférentiellement à RE $\beta$ . La génistéine étant la molécule qui a le plus d'affinité pour RE $\beta$ , avec une affinité 21 fois supérieure par rapport à celle pour RE $\alpha$ .

Le coumestrol est celui qui se lie à RE $\alpha$  avec le plus d'affinité. Et l'équol, aurait une affinité 10 à 80 fois supérieure à celle de la daidzéine pour les récepteurs RE $\alpha$  et  $\beta$ . Ce qui en fait une molécule particulièrement œstrogénique.

Les isoflavones et les coumestanes sont donc les meilleurs ligands des REs, mais ils restent moins affins que la molécule d'œstrogène.

Les phytoestrogènes agiraient en modulant l'activité transcriptionnelle des REs. Le récepteur activé par les phytoestrogènes prendrait une conformation différente de celle qu'il prend avec l'œstradiol. Cette nouvelle conformation permettrait le recrutement de cofacteurs habituellement non reconnus lors de la liaison du récepteur par l'œstradiol. Ce qui explique pourquoi selon le tissu, le type de RE, la nature et la concentration du phytoestrogènes, la présence ou l'absence d'œstradiol endogène, on observe des effets œstrogéniques ou anti-œstrogéniques.

L'action des phytoestrogènes sur l'activité des RE permet de les assimiler à des SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators) naturels.

Néanmoins, leur activité pharmacologique est à relativiser, puisque des modèles cellulaires ont montré que la génistéine et la daidzéine (qui sont les composés les plus souvent retrouvés dans l'alimentation et les compléments alimentaires) ont des activités œstrogéniques 10 à 10 000 fois moins puissants que l'œstradiol, et les

effets antiprolifératifs (action sur RE $\beta$ ) démontrés in vitro, sont en général obtenus par de fortes doses non utilisées en clinique.

*Mills S, Bone K. 2013*

*Chatenet C. 2008*

*Moreira A, Silva A, Santos M, Sardao V. 2014*

*Rapport de l'AFSSA. 2005*

### *iii. Action sur d'autres récepteurs nucléaires*

Les phytoestrogènes sont aussi capables de se fixer à d'autres récepteurs nucléaires stéroïdiens : les récepteurs aux androgènes et à la progestérone. Ce qui complique davantage la compréhension de leurs mécanismes d'action.

#### b) Effets non génomiques

##### *i. Effet anti-facteur de croissance*

La génistéine est un inhibiteur de la fonction tyrosine-kinase de certains récepteurs aux facteurs de croissance. Chez le rat, elle inhibe le récepteur de l'EGF (Epidermal Growth Factor).

On a aussi observé un effet anti-prolifératif sur des cellules cancéreuses, ainsi que sur des cellules endothéliales vasculaires, en bloquant la néo-angiogenèse.

Cependant, les petites études cliniques effectuées ne montrent pas d'effets biologiques significatifs.

##### *ii. Effet sur le métabolisme des estrogènes*

Les phytoestrogènes sont capables d'inhiber des enzymes impliquées dans le métabolisme des estrogènes comme la 17-bêta-hydroxystéroïde-oxyreductase ou l'aromatase. Mais, aucune étude in vivo n'a été menée, et les résultats des études in vitro ont été obtenus avec des concentrations en phytoestrogènes élevées, et non atteintes par une alimentation habituelle en ces produits.

##### *iii. Effet sur la TPO (peroxydase thyroïdienne) et l'absorption de l'iode par les thyrocytes*

La TPO est une enzyme qui intervient dans la synthèse des hormones thyroïdiennes T3 (tri-iodothyronines) et T4 (thyroxines). In vitro, la génistéine, la daïdzéine et la biochanine inhibent cette enzyme, et peuvent donc diminuer la production d'hormone thyroïdienne. Cette inhibition est expliquée par une similarité structurale entre ces phytoestrogènes et les hormones thyroïdiennes. Cet effet inhibiteur disparaît en présence d'iodures (*Rapport de l'AFSSA, 2005*).

L'iode est aussi l'élément indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Dans une étude de 2013, Tran L et al, ont montré qu'un extrait alcoolique de soja contenant 30 % d'isoflavones, inhibait significativement l'absorption d'iode par des thyrocytes de rat, et ceux, de façon dose dépendante. Cependant, lorsque les principaux isoflavones aglycones (génistéine, daïdzéine et glycitéine) ont été testés seuls, ces effets n'ont pas été observés. On peut donc soupçonner que ce sont d'autres composés phytoestrogéniques, plus minoritaires (coumestrol,

formononétine, biochanine A...), qui sont à l'origine de ce phénomène. Cela doit encore être démontré.

Par ailleurs, dans cette même étude, on a observé que l'extrait alcoolique de soja et spécifiquement la génistéine seule, augmentaient significativement la teneur en fragments de thyroglobuline P40 présents dans les thyrocytes. Ces fragments sont connus pour être immunogènes, et pourrait être à l'origine des hypothyroïdies (maladies auto-immunes) et des goitres observés, notamment chez l'enfant (voir paragraphe 1.G : Toxicité : phytoestrogènes et hypothyroïdie).

#### *F. Essais cliniques*

##### a) Effet sur les bouffées de chaleur

Des études épidémiologiques ont montré que les troubles présents lors de la ménopause, comme les bouffées de chaleur, ont une incidence moindre chez les femmes asiatiques. En effet, si 80 % des femmes en Occident sont touchées, seules 60 % le sont aux Philippines, 27 % à Taïwan, 19,6 % à Singapour, et encore moins au Japon.

L'alimentation des asiatiques étant particulièrement riche en soja et en produits à base de soja, et connaissant les propriétés œstrogéniques des isoflavones, ces derniers ont fait l'objet d'un engouement, et ont souvent été présentés comme le traitement alternatif contre les bouffées de chaleur.

Or, dans le dernier rapport de l'AFSSA (2005) relatif à la sécurité et les bénéfices des phytoestrogènes, il a été conclu que l'ensemble des études réalisées jusque-là, ne permettaient pas d'établir un lien entre phytoestrogènes et amélioration des troubles du climatère, et qu'elle attendait des études plus rigoureuses et en double aveugle, pour infirmer ou confirmer ces conclusions.

En effet, sur 13 études d'intervention comparatives, sans biais méthodologique, 4 études montrent un effet significatif sur les bouffées de chaleur (avec des réductions allant de 5 à 24 %), une a un effet sur la cytologie vaginale, une n'a pas d'effet, et 7 ont un effet comparable au placebo.

La variabilité des résultats observés s'explique notamment par :

- la capacité individuelle de métabolisme des isoflavones. En effet, seules 30 % des patientes savent métaboliser la daidzéine en équol, métabolite actif.
- l'effet placebo, qui est très important.
- la durée des études, et donc du traitement.
- la grande hétérogénéité des femmes incluses : ménopausées ou en périménopause, avec une symptomatologie plus ou moins sévère. Généralement, plus le nombre de bouffées de chaleur initial est grand, plus les résultats observés sont importants.
- la multitude des produits et dosages testés : farine de soja, isolat protéique de soja, extrait de soja enrichi en dose variable d'isoflavones...

Depuis, de nombreuses études cliniques et méta-analyses plus récentes ont démontrés que les isoflavones de soja ont un effet significatif sur les bouffées de chaleur.

Dans une des plus grandes méta-analyses, regroupant 19 études, Taku et al (2012), montrent qu'une prise moyenne de 54 mg d'isoflavones de soja pendant une période de 6 semaines à 12 mois, permet de réduire significativement la fréquence des bouffées de chaleur de plus de 20 % par rapport au placebo, et de réduire leur sévérité de plus de 26 % par rapport au placebo. On a aussi observé que les femmes traitées plus de 12 semaines présentaient trois fois moins de bouffées de chaleur par rapport aux autres femmes. Et qu'une supplémentation en isoflavones dosée à plus de 18,8 mg de génistéine (dose moyenne pour toutes les études), permettait une réduction deux fois plus importante de la fréquence des bouffées, par rapport à des doses inférieures.

Dans sa méta-analyse de 2015, Li et al, retrouvent des résultats similaires après analyse de 16 études cliniques : une réduction maximale de la fréquence des bouffées de 25,2 % après élimination de l'effet placebo, qui représente 57 % de l'effet maximal observé sur les bouffées, suite à une prise d'estradiol. Cette méta-analyse montre aussi l'importance de la durée du traitement, puisque 13,4 semaines de supplémentation en isoflavones de soja est nécessaire, pour atteindre la moitié de l'effet maximal observé, comparé à 3 semaines pour l'estradiol.

*Vergne S, Sauvant P. 2006*

*Schmidt M, Arjomand-Wölkart K, Birkhäuser MH, Genazzani AR, et al. 2016*

#### b) Effet sur le risque cardio-vasculaire

De nombreuses études se sont intéressées à l'effet des phytoestrogènes sur le bilan lipidique des patients.

La méta-analyse de Taku K, et al (2007) regroupant 11 études randomisées contrôlées permet d'apporter quelques réponses : la prise de 102 mg d'isoflavones de soja (génistéine/daïdzéine) pendant 1 à 3 mois, permet en moyenne de diminuer significativement le taux de cholestérol total de 1,77 %, et de LDL-cholestérol de 3,58 %. La diminution du taux en LDL-cholestérol étant plus importante chez le sujet hypercholestérolémique. Aucun changement n'a été observé pour les taux en HDL-cholestérol et en triglycérides.

Dans son rapport de 2005, l'AFSSA a conclu que :

- un apport d'au minimum 33 g/j de protéines de soja réduit la concentration plasmatique en cholestérol et LDL-cholestérol.
- les isoflavones purifiés de soja n'ont pas d'effet sur le cholestérol plasmatique circulant.
- les études d'intervention ne mettent en évidence aucun effet des isoflavones ou des préparations protéiques sur les triglycérides circulants.
- l'effet bénéfique des isoflavones sur la vasotonicité (45 mg/j de génistéine ou génistéine + biochanine A) est la seule propriété qui ait été observée.
- les résultats des études sont insuffisants pour prouver un effet bénéfique sur l'insulinémie et l'insulino-résistance dans le diabète de type 2.

Il est recommandé de ne pas dépasser 70 mg/j de génistéine ou d'isoflavones totales, en raison d'une éventuelle inversion des effets sur la vasoréactivité et d'une possible réaction inflammatoire.

#### c) Effet sur l'ostéoporose

L'incidence des fractures ostéoporotiques est plus faible chez les femmes asiatiques que chez les occidentales. Les isoflavones de soja ont donc été soupçonnés d'être à l'origine de cette faible incidence.

Ils existent peu d'études cliniques sur l'effet des phytoestrogènes sur l'ostéoporose. Et aucune sur leur impact sur le risque fracturaire.

Néanmoins, au sein de la population asiatique, il a été montré dans des études épidémiologiques, qu'une consommation importante d'isoflavones de soja est associée à une densité minérale osseuse élevée. Cette donnée est à pondérer, puisqu'il faudrait que la femme occidentale consomme autant d'isoflavones de soja que la femme asiatique. De plus, il semblerait que d'autres facteurs entrent en jeu : une consommation de soja depuis l'adolescence, un profil alimentaire « asiatique », l'activité physique, la stature...

Il a été montré qu'un apport en isoflavones de 50 à 100 mg/j permet d'éviter les processus de déminéralisation lors de carences œstrogéniques (études d'intervention chez la femme ménopausée, et données chez l'animal : rates ovariectomisées). Mais aucune preuve sur le long terme.

Par ailleurs, les isoflavones sont plus efficaces chez les patientes productrices d'équol (métabolite du daidzéine).

Aussi, si la densité minérale osseuse a été évaluée, ce n'est pas suffisant. Les propriétés de résistance du squelette dépendent aussi de la micro-architecture trabéculaire de l'os. Paramètre qui n'a jamais été évalué. On attend aussi de nouvelles études étudiant le risque fracturaire, critère d'évaluation primordial pour démontrer l'efficacité des isoflavones dans la prévention de l'ostéoporose chez la femme ménopausée.

*Rapport de l'AFSSA. 2005*

*Vergne S, Sauvant P. 2006*

#### d) Effet sur la fonction cognitive

Une étude de 2012 (Henderson VW, et al), randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, menée chez 313 femmes en postménopause âgées de 45 à 92 ans, pendant 2,5 ans, a démontré qu'une prise quotidienne de 91 mg d'isoflavones aglycones (génistéine/daidzéine/glycitéine), n'améliorait pas les fonctions cognitives par rapport au placebo, mais qu'elle pouvait améliorer la mémoire visuelle.

La méta-analyse de Cheng PF, et al (2015), regroupant 10 études randomisées contrôlées par placebo (n = 1024 femmes en postménopause, durée de traitement de 6 semaines à 30 mois), a révélé une différence significative positive pour les patientes sous isoflavones de soja par rapport à celles sous placebo, dans

l'évaluation de leur fonction cognitive globale et leur mémoire visuelle. Néanmoins, les données de l'étude montre que la supplémentation en isoflavones de soja est plus efficace chez les non-américaines, et lorsqu'elle est initiée avant l'âge de 60 ans. L'efficacité varie aussi selon la durée du traitement. Ces résultats sont donc à pondérer. D'autant plus qu'une étude à l'autre, les résultats observés sont souvent différents voire contradictoires.

Aucune étude n'a évalué l'effet des isoflavones sur le risque de démence.

e) Phytoestrogènes et cancers

i. *Cancer du sein*

La mortalité par cancer du sein chez les femmes asiatiques est 4 fois plus faible que chez les américaines. Des études cas-témoins ont confirmé la baisse du risque de cancer du sein chez les asiatiques, y compris chez les migrantes de la 1<sup>ère</sup> génération par rapport aux autres populations occidentales. Chez les migrantes de la 2<sup>ème</sup> génération, le risque augmente.

De nombreuses études épidémiologiques montrent que la prise de phytoestrogènes diminue le risque de cancer du sein. Mais il faut prendre en compte la dose et le temps d'exposition.

En effet, la réduction du risque a été démontrée pour une prise de 30 à 40 mg/j d'isoflavones, et dès l'adolescence. Plus de 10 fois supérieure à celle prise par les occidentales.

Chez les femmes asiatiques ayant migré à l'âge adulte, les habitudes alimentaires de leur pays d'origine sont conservées, le risque reste plus faible. Alors que chez les migrantes de la 2<sup>ème</sup> génération, la consommation en isoflavones chute, le risque de cancer du sein augmente.

Cependant, on ne peut attribuer aux phytoestrogènes tout le mérite. D'autres facteurs entrent en jeu : alimentation riche en végétaux et en acides gras essentiels, faible consommation de lipides saturés. Les habitudes alimentaires et le style de vie des asiatiques ne peuvent être dissociés des effets bénéfiques observés.

Il faut aussi noter que cet effet est plus net chez les femmes avant la ménopause.

Les résultats sur l'animal, invitent à prendre quelques précautions. Si une exposition aux phytoestrogènes (isoflavones) lors de la période pré-pubertaire et à l'âge adulte entraîne un effet protecteur, une exposition in utéro et néo-natale ainsi que chez l'animal ovariectomisé (mimant la ménopause), favorise le développement de tumeur mammaire.

De plus, trois études in vitro ont montré que la génistéine peut stimuler la prolifération de cellules tumorales mammaires œstrogéno-dépendantes implantées chez la souris.

Pour ces raisons, l'AFSSA (2005) a conclu que ces fenêtres d'exposition étaient à risque. L'utilisation de produit à base de phytoestrogènes est contre-indiquée pendant la grossesse et en cas de cancer hormono-dépendant. Dans le premier cas, cette consommation pourrait présenter un risque pour le développement du tractus génital et éventuellement augmenter le risque de cancers du testicule et du

sein chez l'enfant. Dans le deuxième cas, le risque d'augmentation de la prolifération des cellules tumorales ne peut être écarté.

En 2015, l'EFSA (European Food Safety Authority) a publié un rapport d'évaluation sur les risques encourus pour les femmes en péri- et postménopause, suite à la prise de compléments alimentaires contenant des isoflavones.

Après analyse de multiples études, l'EFSA a conclu que la prise de compléments alimentaires à base d'isoflavones, n'augmentait pas le risque de cancer du sein chez les femmes en postménopause pour des doses de 100 mg d'isoflavones de soja par jour pendant 10 mois. En effet, aucun changement de la densité mammaire, ni histologique n'a été observé, ni l'augmentation de l'expression du marqueur Ki-67 (marqueur de prolifération tumorale).

*Rapport de l'AFSSA. 2005*

*Rapport de l'EFSA. 2015*

*Bruneton J. 2009*

*Vergne S, Sauvant P. 2006*

## *ii. Cancer de l'utérus*

Dans le rapport de l'EFSA (2015), l'analyse des études sur les effets des isoflavones sur l'utérus a montré que des doses de 150 mg par jour, prises pendant 30 mois, n'entraînaient ni changement histologique, ni augmentation de l'épaisseur de l'endomètre. Après 60 mois de traitement, 6 cas d'hyperplasies endométriales ont été rapportés, mais aucun cas de carcinome. Pour ces raisons, l'EFSA a conclu qu'il n'y avait pas de risque de cancer de l'utérus pour les femmes en postménopause traitées par isoflavones (à ces doses et cette durée de traitement).

## *iii. Cancer de l'ovaire*

Les données actuelles sont insuffisantes pour émettre une quelconque hypothèse sur l'effet des phytoestrogènes sur le cancer de l'ovaire.

*Rapport de l'AFSSA. 2005*

## *G. Toxicité : phytoestrogènes et hypothyroïdie*

Suite à l'observation in vitro, de l'activité inhibitrice de certains isoflavones sur la TPO, on a cherché à évaluer l'impact des phytoestrogènes sur la fonction thyroïdienne.

En 2005, l'AFSSA rapporte que des études in vivo (chez le rat), ont montrées qu'une consommation de soja associée à une carence en iode a des effets goitrigènes.

Cet effet a été confirmé chez l'enfant alimenté par des formules infantiles à base de farine de soja : associé à une carence en iode, l'enfant est plus fréquemment atteint de goitre. Avec des protéines de soja enrichi en iode, l'effet goitrigène diminue. Une enquête rétrospective a aussi révélé des cas d'hypothyroïdie chez l'enfant alimenté par des produits à base de soja.

Néanmoins, chez l'homme, l'AFSSA a conclu qu'une consommation en isoflavones ou en soja associée à un apport « normal » en iode, n'a pas d'effet sur la fonction thyroïdienne. De même, aucune étude n'a démontré un lien entre consommation d'isoflavones ou de soja et cancer de la thyroïde.

L'unique recommandation est destinée aux patients atteints d'hypothyroïdie. En cas de consommation régulière de protéines de soja ou de phytoestrogènes, ces derniers doivent prévenir leur médecin : leur besoin en hormones thyroïdienne peut augmenter.

Les conclusions de l'AFSSA ont été confirmées chez la femme en postménopause. En effet, l'étude de Bitto A et al (2010), randomisée (n= 138), en double aveugle contrôlée par placebo, a démontré que la prise de 54 mg par jour de génistéine aglycone, par des femmes en postménopause pendant 3 ans, ne modifiait ni les taux de TSH, ni ceux de la T4 libre et de la T3 libre, et n'entraînait pas l'apparition d'autoanticorps.

En 2015, sur la base de 11 études randomisées, contrôlées (925 femmes en péri- ou postménopause sous isoflavones, et 576 sous placebo), en double aveugle, évaluant des doses de 40 à 200 mg d'isoflavones par jour sur des durées de 3 à 36 mois (sauf une étude : 900 mg/j pendant 3 mois), l'EFSA a conclu que la prise d'isoflavones n'induisait pas de changement significatif sur les taux d'hormones thyroïdiennes, et par conséquent, pas d'hyper- ou d'hypothyroïdisme chez les femmes en péri- ou postménopause. Néanmoins, il n'exclut pas un possible effet des isoflavones sur une population ayant un taux de TSH légèrement plus élevé que la normale, qui pourrait mener à une hypothyroïdie.

D'ailleurs, ces résultats sont à modérer, puisque dans une étude récente de 2016 (Tonstad S, et al), on a observé, suite à une consommation pendant 6 mois de protéine de soja et d'isoflavones de soja, une augmentation significative de la concentration en TSH (atteignant des taux > 5 mIU/l) chez les femmes consommant le plus de protéines de soja (7 à 24 g/jour) et d'isoflavones de soja (25 à 260 mg/jour).

Les hommes inclus dans l'étude ne sont pas touchés. Les auteurs expliquent cette différence par le fait que la prévalence des maladies thyroïdiennes est plus importante chez la femme, et particulièrement en période de pré- et postménopause.

#### *H. Les compléments alimentaires à base de phytoestrogènes*

Les effets bénéfiques (réels ou supposés) des phytoestrogènes ont poussé les industriels à commercialiser de nombreux compléments alimentaires. Le but étant de compléter notre alimentation « occidentale » pauvre en phytoestrogènes.

Les compléments alimentaires associent généralement plusieurs phytoestrogènes entre eux, et des plantes sédatives et anxiolytiques (figure 25).

L'expression des quantités de produits dans les compléments alimentaires peut être variable, parfois peu informatif et mettant en erreur le consommateur. Seules les quantités en isoflavones ou les quantités de produits actifs aglycones (génistéine et daidzéine) sont informatives. Les quantités exprimées en extrait de soja ne permettent pas d'apprécier la réelle activité du produit.

Spécialité	Composition par unité de prise	Posologie
Biopause®	150 mg de germe de soja, 15 mg d'extrait d'ignam	1 cp matin et soir
Compleal Soja® NG Initia (Macanthy)	30 mg d'isoflavones de soja (génisteine et daidzéine)	1 gélule matin et soir avant les repas
Gydrelle Phyto® Fort (Iprad)	90 mg d'extrait d'isoflavones de soja	1 cp /jour
Gynalpha® fort (CDD)	40 mg d'isoflavones de soja aglycone dont 16 mg de génistéine et 13 mg de daidzéine	1 gélule /jour
Gynalpha® plus (CDD)	38 mg d'isoflavones de soja, 50 µg de sélénium, 25 µg de chrome	1 gélule /jour
Menocia® 12/12 (CDD)	Gélule jour : 100 mg de bêta-alanine, 100 mg d'ortie, 33 mg de houblon, vitamine C, E, B5, B8, D3, chrome; Gélule nuit : 50 mg de L-cystéine, de pin maritime, de L-tryptophane, et de mélisse, 33mg de houblon, sélénium, zinc, vitamine B6	1 gélule le matin et le soir
Phyto soya® (Arkopharma)	17,5 mg d'isoflavones de soja	1 gélule matin et soir aux repas
Phyto soya® intense (Arkopharma)	35 mg d'isoflavones de soja dont 17,5 mg de daidzine	1 gélule matin et soir aux repas
Phyto soya® omega + (Arkopharma)	44 mg d'isoflavones aglycones de soja, 590 mg d'oméga 3 totaux	1 gélule matin et soir aux repas
Triolinum® fort ménopause (Nutreov Phycience)	125 mg d'extrait de graines de lin, 10 mg d'extrait de cônes de houblon, 375 mg d'huile de carneline riche en oméga 3	1 capsule le matin
Triolinum® jour et nuit ménopause (Nutreov Phycience)	Gélule jour : 150 g de lithothame, 100 mg d'extrait de lin, 75 mg d'extrait de houblon; Gélule nuit: 75 mg de lithothame, 200 mg d'extrait de mélisse, 25 mg d'extrait de houblon, 20 mg d'extrait de lin	1 gélule matin et soir
Ménophytea® bouffées de chaleur (Phytea)	Gélule jour : 200 g d'inuline de racine de chicorée, 105 mg d'extrait sec de graines de lin, 50 mg d'extrait sec de cônes de houblon; Gélule nuit: 375 mg d'inuline de racine de chicorée, 25 mg d'extrait sec de racine de kudzu	2 gélules matin et soir aux repas
Sérénopause® (Fenioux)	599,4 mg d'extrait de trèfle rouge, 576 mg de dolomite, 502,2 mg de sauge officinale, 86,4 mg d'extrait sec de cônes de houblon	3 à 6 gélules par jour
Sojyam® intensif (Nutreov Phycience)	60 mg d'isoflavone de soja, 78,4 mg d'extrait de racine de yam	1 gélule le soir

Source : Vidal, 2016 / sites internet des laboratoires fabricant

Figure 25 : Principaux compléments alimentaires à base de phytoestrogènes

### *I. Recommandations et conclusion*

Dans son rapport de 2005, l'AFSSA recommande de ne pas dépasser la dose de 1 mg/kg de poids corporel par jour d'isoflavones aglycones, apport qu'elle juge sans risque pour la population générale.

Elle précise que les phytoestrogènes sont contre-indiqués chez la femme ayant un cancer hormono-dépendant, la femme enceinte et allaitante. Et, qu'ils sont déconseillés chez les femmes ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer hormono-dépendant.

L'étiquetage sur les aliments à base de soja et les compléments alimentaires, doit d'ailleurs préciser la teneur en phytoestrogènes exprimée en équivalents aglycone, la dose journalière recommandée, les contre-indications et les cas où l'utilisation est déconseillée.

En cas d'hypothyroïdie, le patient doit informer son médecin, car ses besoins en hormones thyroïdiennes peuvent être augmentés.

Chez la femme ménopausée, les phytoestrogènes ont pu démontrer une activité significative sur la fréquence et la sévérité des bouffées de chaleur. Néanmoins, il ne faut pas omettre que d'une femme à l'autre, les effets ne seront pas les mêmes, puisque toutes ne sont pas productrices d'équol. Il faut aussi prendre en compte la durée du traitement, où plusieurs mois sont nécessaires pour atteindre une efficacité maximale.

Les phytoestrogènes sont aussi bénéfiques sur le plan cardiovasculaire, puisqu'ils diminuent significativement les concentrations plasmatiques en cholestérol total et en LDL-cholestérol. Quant à leur effet sur l'ostéoporose, malgré leur effet positif sur la déminéralisation osseuse, aucune étude n'a permis de mettre en évidence une diminution du risque de fracture, et donc leur intérêt dans la prévention de l'ostéoporose. Leur effet sur la fonction cognitive n'est pas encore clairement démontré.

Concernant la sécurité des produits à base de phytoestrogènes, le dernier rapport de l'EFSA (2015) est rassurant : pour les femmes en péri- et postménopause le risque de développer un cancer du sein ou de l'utérus est écarté ainsi que le développement de maladies thyroïdiennes (hypo- ou hyperthyroïdie), aux doses d'isoflavones de soja et aux durées de traitement évaluées (sein : 100 mg/j-10 mois ; utérus : 150 mg/j-30 mois, thyroïde : 200 mg/j-24 mois, ou pour les trois organes : 54 mg de génistéine par jour pendant 3 ans). Au-delà de ces durées de traitement la prudence reste de mise, en particulier pour toutes les patientes à antécédents personnels et/ou familiaux de cancer hormono-dépendant, où l'EFSA n'émet aucun avis.

## 2. *L'actée à grappes noires, Actaea racemosa ou Cimicifuga racemosa.* (*Ranunculaceae*)

### A. Histoire

L'actée à grappes est utilisée pour la première fois à des fins médicinales par les Amérindiens. Ils s'en servaient en décoction ou en emplâtre pour soulager les douleurs menstruelles et de l'accouchement, mais aussi pour soigner les rhumatismes, les maux de gorge (en gargarisme), et contre les punaises, d'où son appellation d'herbes aux punaises.

Cette utilisation traditionnelle fut adoptée par les premiers colons, puis répandue en Amérique du Nord et en Europe.

À la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle et au début du XX<sup>ème</sup> siècle, les médecins éclectiques américains (médecine alternative consistant à n'utiliser que des plantes médicinales) l'utilisent en gynécologie pour traiter les aménorrhées, les dysménorrhées, et les douleurs utérines, mais également pour traiter les myalgies, les arthralgies et névralgies.

Vers le milieu du XX<sup>ème</sup> siècle, l'actée à grappes devient populaire en Europe pour son action sur les bouffées de chaleur des femmes ménopausées. C'est en Allemagne qu'elle est la plus reconnue et la plus utilisée. Dès 1960, les médecins allemands utilisent des extraits standardisés comme remède aux troubles du climatère.

En 1989, la Commission E du BfArM (équivalent de l'ANSM en France) publie une monographie lui reconnaissant comme indications : les troubles prémenstruels, les dysménorrhées, et les troubles neurovégétatifs de la ménopause.

En Europe, il faudra attendre 2010, pour que l'EMA (Agence Européenne du Médicament) publie à leur tour une monographie consacrée à *Actaea racemosa*.

*Bruneton J. 2009*

*Johnson TL, Fahey JW. 2012*

### *B. Description de la plante*

Native de l'Amérique du Nord, l'actée à grappes est une plante herbacée de grande taille (1 à 2 mètres de haut). Elle possède de grandes feuilles découpées et dentées, et des petites fleurs disposées en longues grappes, blanches et malodorantes. Les rhizomes brun foncé sont épais (2 cm de diamètre), et portent des radicelles à la base.

*Bruneton J. 2009*



Figure 26 : La sommité fleurie de l'actée à grappes

### *C. Partie utilisée*

On utilise les parties souterraines. Elles sont récoltées dans le nord-est des Etats-Unis, dans la forêt des Appalaches, qui apportent quelques milliers de tonnes de rhizomes et de racines chaque année.

*Johnson TL, Fahey JW. 2012*

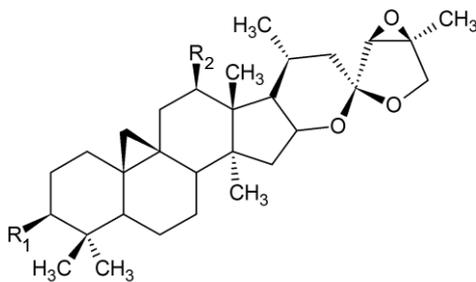


Figure 27 : Parties souterraines de l'actée à grappes

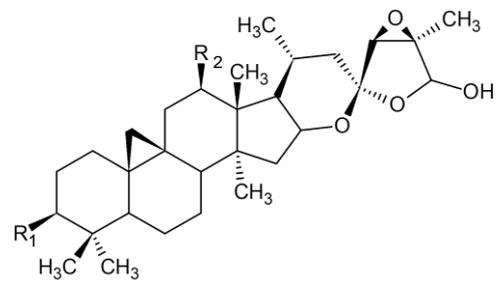
## D. Composition chimique

Les organes souterrains renferment :

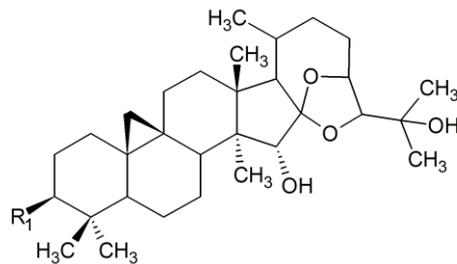
- des glycosides triterpéniques dérivés du 9,19-cycloartanol : actéine, 23-epi-26-désoxyactéine, cimicifugoside... Ils possèdent une chaîne latérale très oxydée, et souvent cyclisée par cétilisation. Ils sont glycosylés en position 3, généralement par un D-xylose ou un L-arabinose.
- des acides aromatiques (acide caféique, férulique, isoférulique...) et leurs esters (acide fukinolique, acide cimicifugique et piscidique).
- d'autres dérivés phénoliques comme la cimicifugine.



23-epi-26-désoxyactéine

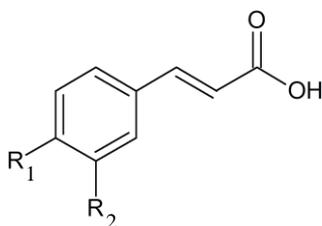


actéine

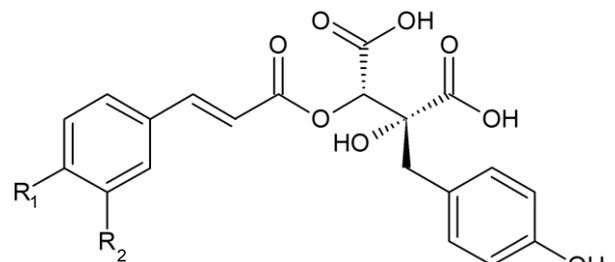


cimicifugoside

R<sub>1</sub> = β-D-xylose-O  
R<sub>2</sub> = OAc



Acide caféique : R<sub>1</sub> = OH, R<sub>2</sub> = OH  
Acide férulique : R<sub>1</sub> = OH, R<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub>  
Acide isoférulique : R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = OH



Acide fukinolique : R<sub>1</sub> = OH, R<sub>2</sub> = OH  
Acide cimicifugique A : R<sub>1</sub> = OH, R<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub>  
Acide cimicifugique B : R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = OH

Figure 28 : Les principales structures moléculaires de l'actée à grappes

Les parties souterraines ne renferment pas d'isoflavones (formononétine, génistéine) contrairement à ce qu'on a longtemps cru. *Actaea racemosa* ne fait pas parti de la classe des phytoestrogènes.

*Bruneton J. 2009*

*Johnson TL, Fahey JW. 2012*

### E. Pharmacologie

Le mécanisme d'action des composés actifs de l'actée à grappes est encore mal connu. Néanmoins, plusieurs activités pharmacologiques semblent avoir été mises en évidence, et d'autre remise en question.

#### a) Baisse du taux sérique de LH et activité œstrogénique

De nombreuses études se sont intéressées à l'éventuelle activité œstrogénique de la plante. Quelles soient in vitro ou sur l'animal, les résultats sont souvent contradictoires.

Si des études ont montrées qu'une injection quotidienne d'extrait d'actée à grappes chez le rat ovariectomisé induisait une réduction du taux sérique de LH au bout de 3 jours, avec un taux de FSH inchangé, d'autres plus récentes démontrent que les composés de l'actée à grappes ne se fixent pas aux récepteurs œstrogéniques, qu'ils soient issus de cellules tumorales mammaires humaines, ou qu'ils soient des récepteurs recombinants humains.

L'étude de Lupu R et al (2003), confirme que les constituants de l'actée à grappes n'ont aucune activité œstrogénique. Et, il est admis aujourd'hui qu'*Actaea racemosa* n'est pas une plante à activité œstrogénique.

*Bruneton J. 2009*

*Mills S, Bone K. 2013*

#### b) Activité sur les récepteurs sérotoninergiques et opioïdes

Des chercheurs de l'université de l'Illinois à Chicago (Burdette JE et al. 2003), ont observé une forte liaison entre des extraits d'actée à grappes et les récepteurs à la sérotonine 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>7</sub>, avec une activité d'agoniste partiel.

Les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>7</sub> présents au niveau de l'hypothalamus, sont impliqués dans le processus de thermorégulation. Leurs inhibitions pourraient moduler les bouffées de chaleur.

Ils ont aussi montré que l'extrait d'actée à grappes se comportait comme un agoniste partiel et un ligand compétitif pour les récepteurs opioïdes  $\mu$ , impliqués dans le mécanisme de la douleur.

*Mills S, Bone K. 2013*

#### c) Activité anti-inflammatoire

In vitro, il a été démontré que la 23-epi-26-deoxyactéine inhibe la production d'oxyde nitrique des macrophages stimulés par LPS (Lipopolysaccharide), de façon

concentration dépendante. Elle réduirait l'expression de l'oxyde nitrique synthase, enzyme responsable de la production d'oxyde nitrique.

De plus, l'acide isoféruleique inhibe la libération de cytokines pro-inflammatoires : TNF-alpha et IL-6 en présence de LPS.

L'activité anti-inflammatoire observée in vitro, pourrait expliquer les usages traditionnels d'*Actaea racemosa* pour traiter les douleurs inflammatoires, notamment les rhumatismes.

*Mills S, Bone K. 2013*

#### d) Activité anti-cancéreuse

In vitro, il a été montré qu'une fraction riche en triterpènes glycosidiques (actéine, 23-epi-26-deoxyactéine, cimracemoside A) peut inhiber la croissance de deux lignées cellulaires mammaires cancéreuses humaines, en bloquant le cycle cellulaire des cellules. On a aussi observé que l'actéine peut activer des facteurs de transcription impliqué dans le phénomène d'apoptose.

*Mills S, Bone K. 2013*

#### F. Etudes Cliniques

Depuis les résultats des études HERS et WHI sur les THM de 2002, l'actée à grappes suscite un vif intérêt thérapeutique. Les essais cliniques se multiplient, mais leurs résultats sont souvent discutables (absence de double insu, durée trop courte, faible effectif...) et contradictoires.

Nous retiendrons la méta-analyse de Borrelli.F et Ernst.E publiée en 2008, basée sur 6 études randomisées (n=1112 patients), en double aveugle, contrôlées par un témoin (placebo et/ou traitement de référence), évaluant l'efficacité d'extraits d'actée à grappes sur les symptômes de la ménopause, en particulier les bouffées de chaleur.

Les auteurs ont jugé que les preuves apportées par ces études n'étaient pas assez concluantes pour démontrer une réelle efficacité.

Tout d'abord les produits et les doses utilisées sont différents d'une étude à l'autre. Les résultats observés avec un produit, ne peuvent être extrapolés à un autre.

De plus, sur les 6 études, seules 3 évaluent la fréquence des bouffées de chaleur, dont une seule démontre une efficacité. Les autres évaluent uniquement l'intensité des bouffées. Au total, seules 3 études démontrent un impact positif sur les bouffées de chaleur.

Et enfin, l'étude qui rassemble le plus de femmes (n=323) et sur la durée la plus longue (1 an), ne démontre aucune différence significative entre placebo et extrait d'actée à grappes sur les fréquences des bouffées de chaleur.

#### G. Indication

En Europe, l'EMA lui reconnaît une indication dans le traitement des symptômes de la ménopause, tels que les bouffées de chaleur et les sueurs abondantes.

*EMA/HMPC/600717/2007, 2010*

## H. Posologie

La posologie quotidienne recommandée est de 40 mg de plante en extrait sec. La durée maximale de traitement est de 6 mois en continu.

EMA/HMPC/600717/2007, 2010

### I. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus couramment observés sont : maux de tête, troubles gastro-intestinaux, vertiges, réactions cutanées (démangeaisons, urticaires, éruptions cutanées), œdèmes du visage et périphériques, saignements vaginaux.

EMA/HMPC/600717/2007, 2010

### J. Cas de phytovigilance

#### a) Cas de toxicité hépatique

Le 18 juillet 2006, suite à la déclaration de 42 cas d'atteintes hépatiques (34 recueillis par les autorités de santé européennes et 8 issus de la littérature scientifiques), l'EMA diffuse une information dans laquelle elle rapporte une toxicité hépatique associée à l'utilisation de produits contenant de l'actée à grappes.

Sur ces 42 cas, généralement peu documentés ou concernant des patients ayant des pathologies, ou des traitements pouvant expliquer l'atteinte hépatique, 16 cas étaient assez détaillés pour être évalués. Sur ces 16 cas, la causalité de la plante a été exclue dans 5 cas, jugée improbable dans 7 cas, et probable dans 4 cas dont 2 ont menés à une hépatite auto-immune.

En France, 2 cas d'atteinte hépatique ont été recensés : l'un suite à l'utilisation d'une teinture mère d'*Actaea racemosa*, et l'autre suite à la prise d'un complément alimentaire. Dans ces deux cas, les patients étaient aussi traités par d'autres médicaments connus pour entraîner des perturbations du bilan hépatique. Le lien de causalité n'a pu être établi.

Pour ces raisons, on recommande aux consommateurs de produits renfermant des extraits d'actée à grappes d'être attentif en cas d'apparition de signes cliniques d'altérations hépatiques : jaunissement de la peau et des yeux, nausées, vomissements, fatigue, perte d'appétit, urine foncée, fortes douleurs abdominales. Dans ces cas, la prise du produit doit être immédiatement arrêtée et le patient doit consulter au plus vite son médecin.

De même, on déconseille vivement aux personnes ayant des antécédents de troubles hépatiques de consommer de l'actée à grappes.

ANSM, communiqué du 20/07/2006

Borrelli F, Ernst E. 2008

#### b) Cas de pseudolymphome cutané

En 2007, l'actée à grappes est responsable d'un cas de pseudolymphome cutané chez une allemande traité depuis 1 an par Remifemin® (extrait d'actée à grappes). Les premières lésions cutanées sont apparues après les 6 premiers mois d'utilisation. Une régression complète des symptômes a été observée 12 semaines après l'arrêt du traitement.

*EMA/HMPC/3968/2008, 2010*

#### K. Précautions d'emploi

En cas de saignements vaginaux ou d'autres troubles menstruels, la prise d'actée à grappes doit être arrêtée.

Elle est déconseillée chez les patientes qui ont un cancer du sein ou une tumeur hormono-dépendante, ou des antécédents de ces cancer. Elle est aussi déconseillée chez la femme enceinte et allaitante.

La prise concomitante d'actée à grappes et d'œstrogènes est déconseillée.

*EMA/HMPC/600717/2007, 2010*

#### L. Produits disponibles

##### a) Un médicament : Cimipax® 6,5 mg

Cimipax® est le seul médicament à base d'actée à grappes commercialisé en France (AMM obtenue en 2015) pour traiter les symptômes de la ménopause, tels que les bouffées de chaleur et les sueurs abondantes.

Chaque comprimé contient 6,5 mg d'extrait sec de rhizomes et de racines d'*Actaea racemosa*. Sa posologie est d'un comprimé par jour.

Les effets indésirables, les précautions d'emploi et les recommandations cités précédemment restent valables

*Vidal. 2016*

##### b) Les compléments alimentaires

On peut aussi la retrouver dans des compléments alimentaires tels que Betalane®. La prise quotidienne est de 2 comprimés, soit un équivalent de 25 mg d'extrait de racine d'actée à grappes, et de 600 mg de  $\beta$ -alanine.

### III. Plante à activité antisudorale

Souvent associée aux bouffées de chaleur, l'hypersudation n'est pas rare chez la femme ménopausée, et peut être très contraignante surtout lorsqu'elle se manifeste la nuit.

#### 1. *La sauge officinale, Salvia officinalis. (Lamiaceae)*

##### A. *Histoire*

La feuille de sauge est utilisée depuis l'Antiquité. Les Grecs l'utilisaient pour arrêter les saignements, nettoyer les ulcères et les plaies, traiter l'enrouement et la toux (gargarisme). En Europe, sa culture remonte à l'époque médiévale, elle a la réputation d'être une panacée.

La sauge est connue pour ses propriétés carminatives, antispasmodiques, antiseptiques, astringentes et antisudorales. On l'utilise traditionnellement pour traiter les dyspepsies dont les brûlures d'estomac et les ballonnements, l'hypersudation, les inflammations buccales et pharyngées (pharyngite, stomatite, gingivite), et les petites inflammations cutanées. Nous nous intéresserons à ses propriétés antisudorales, bénéfiques pour la femme ménopausée.

*Fleurentin J. 2008*

##### B. *Description de la plante*

La sauge officinale, originaire de la région méditerranéenne, est un sous-arbrisseau très rameux et buissonnant. Ses feuilles sont opposées, lancéolées, gris-vert et granuleux sur la face supérieure, et blanc pubescent sur la face inférieure. Les fleurs disposées en verticilles à l'extrémité des tiges, sont bleu-violacées, bilabiées et groupées par trois. Les fruits sont des akènes renfermant quatre graines.

*Bruneton J. 2009*

##### C. *Partie utilisée*

On utilise la feuille de sauge séchée, entière ou fragmentée, récoltées en début de floraison.

La feuille entière de sauge doit contenir au minimum 15 ml/kg d'huile essentielle, la feuille fragmentée au minimum 10 ml/kg.

*Bruneton J. 2009*



Figure 29 : La sauge

#### *D. Composition chimique*

La feuille de sauge officinale renferme :

- 1 à 3 % de flavonoïdes : des glycosides de l'apigénol et du lutéolol.
- des triterpènes dérivés de l'ursane et de l'oléanane, des diterpènes (carnosol, rosmanol...).
- des acides-phénols dérivés de l'acide hydroxycinnamique.
- des glycosides d'acétophénones.
- une huile essentielle composée de camphre, cinéole,  $\alpha$  et  $\beta$  thuyones, et de cétones monoterpéniques bicycliques.

*Bruneton J. 2009*

#### *E. Etudes Cliniques*

Une étude ouverte de 2007, a étudié l'activité de la sauge officinale sur des patients chez qui on a induit une transpiration excessive, par de la pilocarpine. 40 patients ont pris un extrait sec de sauge (440 mg, ce qui équivaut à 2,6 g de feuilles), et 40 patients ont pris une tisane de sauge (4,5 g de feuilles par jour). Une réduction de la sueur (moins de 50%) a été observée dans les deux groupes.

Le résultat est discutable puisque l'étude ne comportait pas de groupe témoin, et les effectifs étaient relativement faibles. Mais elle confirme les résultats d'études ouvertes menées dans les années 30 et en 1989, qui attestent l'activité antisudorale d'extraits aqueux de feuilles de sauge.

*EMA/HMPC/330383/2008, 2009.*

#### *F. Indication*

La sauge officinale est inscrite à la pharmacopée Européenne. Elle est indiquée, entre autre, dans le traitement des transpirations excessives, de par son ancienneté d'utilisation.

#### *G. Posologie*

L'utilisation des feuilles de sauge est réservée à l'adulte (plus de 18 ans).

La posologie est de :

- 2 g de feuilles dans 160 ml d'eau chaude pour les tisanes.
- 10 à 20 gouttes d'extrait fluide (1:3.5-5, éthanol 31 %) dissous dans un liquide, 3 fois par jour. En cas de sueur nocturnes, on utilise 30 gouttes, 1 heure avant le coucher.

On recommande de ne pas dépasser 2 semaines d'utilisation.

#### *H. Effets indésirables*

Pas d'effets indésirables connus

## I. Précautions

La sauge officinale n'est pas recommandée chez la femme enceinte et allaitante.

## J. Interactions médicamenteuses

La prise de sauge pourrait modifier l'effet des médicaments à action sur le récepteur GABA, tels que les barbituriques ou les benzodiazépines. Même s'il n'y a pas de preuves cliniques, une utilisation concomitante n'est pas recommandée.

EMA/HMPC/331653/2008, 2009

## IV. Plante traitant le syndrome prémenstruel

L'hyper-œstrogénie et/ou l'insuffisance en progestérone sont la cause commune des troubles présents chez la femme en péri-ménopause, et du syndrome prémenstruel. Les symptômes sont : douleurs mammaires, maux de tête, irritabilité, nervosité et jambes lourdes.

Le gattilier qui est utilisé pour traiter les mastodynies, les irrégularités du cycle menstruel et le syndrome prémenstruel peut être proposé aux femmes en péri-ménopause.

### 1. Le gattilier, *Vitex agnus-castus* L. (Verbenaceae)

#### A. Histoire

Au 1<sup>er</sup> siècle, Dioscoride le recommandait pour traiter les douleurs utérines. Au Moyen-Age, il est réputé anaphrodisiaque et capable de rendre l'homme chaste « comme un agneau » d'où son nom latin *agnus castus*, et de « poivre des moines », puisque son fruit était aussi utilisé pour aromatiser les soupes des moines pour cette propriété. Plus tard, il est reconnu pour ses propriétés emménagogues, et on le recommande (XX<sup>ème</sup> siècle) en cas de troubles neurovégétatifs, de palpitations cardiaques, d'insomnie, d'angoisse, et comme antispasmodique.

Fleurentin J. 2008

#### B. Description de la plante

Originaire d'Asie centrale, le gattilier est un arbuste de 1 à 6 mètres de haut que l'on retrouve dans toute la région méditerranéenne jusqu'à l'Asie occidentale. Il se développe dans les zones côtières rocheuses et arides ainsi que le long des fleuves et rivières. Ses feuilles sont opposées, palmées et divisées en 5 à 7 folioles lancéolées, pouvant atteindre 10 cm de long. Les petites fleurs violacées, roses ou blanches sont regroupées en épi à l'extrémité des tiges. Le fruit de 3 à 5 mm, est une drupe ovale de couleur brun-noir, entourée sur deux-tiers à trois quarts de sa surface par le calice persistant. Ses fruits ont un parfum poivré.

Bruneton J. 2009

Wichtl M, Anton R. 2003



Figure 30 : La sommité fleurie du gattilier

### C. Partie utilisée

On utilise le fruit entier mûr séché, et la sommité fleurie séchée de gattilier. Le fruit doit contenir au minimum 0,08 % de casticine.

*Bruneton J. 2009*

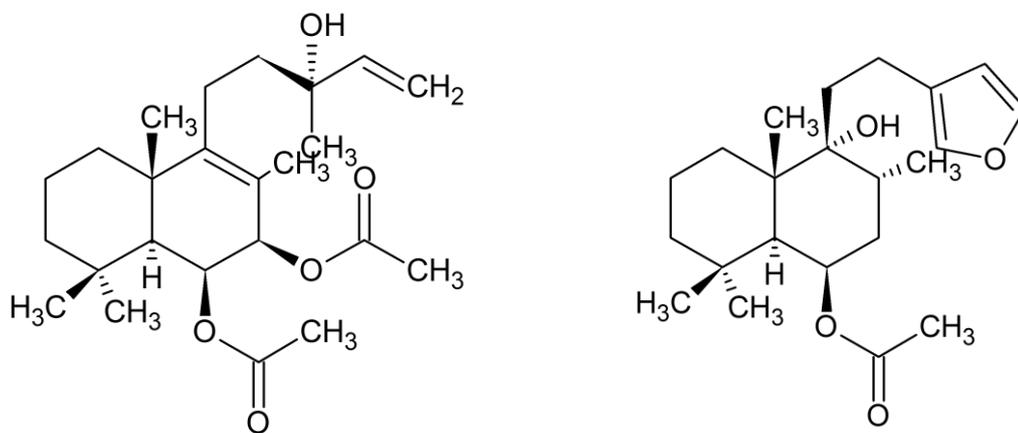
### D. La composition chimique

Les fruits renferment :

- des iridoïdes (aucuboside, agnuside).
- des flavonoïdes (orientine, vitexine, casticine, pendulétine, eupatorine).
- des diterpènes labdaniques (vitetrifolines, rotundifurane, 6 $\beta$ ,7 $\beta$ -diacétoxy-13-hydroxy-labda-8,14-diène, vitexilactone).
- des triterpènes.
- une huile riche en acides gras insaturés.

La sommité fleurie renferme aussi des iridoïdes, des flavonoïdes et une huile essentielle.

*Bruneton J. 2009*



6 $\beta$ ,7 $\beta$ -diacétoxy-13-hydroxy-labda-8,14-diène

rotundifurane

Figure 31 : Les principales structures moléculaires du gattilier

## *E. Pharmacologie*

L'extrait de fruit de gattilier inhibe la sécrétion de prolactine in vitro, in vivo (rat) et chez l'homme. Cet effet pharmacologique s'explique par l'action de deux diterpènes labdaniques, le rotundifurane et le 6 $\beta$ ,7 $\beta$ -diacétoxy-13-hydroxy-labda-8,14-diène. Ces derniers possèdent une forte affinité pour les récepteurs dopaminergiques D2 et agissent comme des agonistes. Cette activité dopaminergique inhibe la sécrétion de prolactine, et par conséquent diminue les symptômes du syndrome prémenstruel.

Des composés de l'extrait de gattilier ont également une affinité pour les récepteurs aux estrogènes RE $\beta$ . Mais les répercussions au niveau clinique n'ont pas été évaluées. Et l'extrait ne modifierait pas les taux de LH et FSH.

Et enfin, des extraits ont aussi une affinité pour les récepteurs opioïdes humains  $\mu$  et  $\kappa$ , impliqués dans la douleur.

*Bruneton J. 2009*

*Veitch NC, Smith M, Bames J, Anderson LA, Phillipson JD. 2013*

## *F. Essai clinique*

Une des plus robustes études cliniques (Schellenberg R. 2001), randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, a évalué l'effet d'un extrait standardisé de gattilier de 20 mg sur le syndrome prémenstruel de 178 femmes. Après la prise du traitement (20 mg/j) pendant 3 cycles menstruels, l'extrait de gattilier diminue significativement ( $p < 0,001$ ) les symptômes du syndrome prémenstruel par rapport au placebo (52 % des femmes ont répondu au traitement contre 24 % des femmes sous placebo).

## *G. Indications*

En France, l'ANSM admet qu'on puisse attribuer au fruit et à la sommité fleurie du gattilier les deux indications suivantes : « traditionnellement utilisé dans le traitement des règles douloureuses » et « dans le traitement symptomatique des états neurotoniques des adultes et des enfants, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil ».

En Europe, l'EMA reconnaît au fruit du gattilier une indication bien établie dans le traitement du syndrome prémenstruel.

## *H. Posologie*

La posologie quotidienne recommandée est de 20 mg d'extrait sec (6-12:1, éthanol 60%) équivalent à 180 mg de fruits séchés.

Les effets du gattilier apparaissant sur le long terme, la durée d'utilisation recommandée est d'au minimum 3 mois. Son usage est réservé à l'adulte (plus de 18 ans).

*EMA/HMPC/144006/2009,2010*

### *I. Effets indésirables*

Les effets indésirables rapportés sont : réactions cutanées (rash et urticaire), maux de tête, vertiges, troubles gastro-intestinaux (nausées, douleurs abdominales), acné, troubles menstruels et réactions allergiques graves avec gonflement du visage, dyspnée et difficultés à avaler.

Il est déconseillé chez la femme enceinte et allaitante.

*EMA/HMPC/144006/2009, 2010*

### *J. Interactions médicamenteuses*

En raison des effets dopaminergiques du gattilier et de ses possibles effets œstrogéniques, des interactions avec des agonistes dopaminergiques, antagonistes dopaminergiques, contraceptifs, substituts hormonaux et anti-estrogènes ne peuvent être exclues.

*EMA/HMPC/144006/2009, 2010*

## V. Plantes à activité sédatives et anxiolytiques

Un tiers des femmes ménopausées souffrent d'insomnie. Et l'anxiété et la nervosité ne sont pas rares pendant la périménopause et la ménopause.

### *1. Le houblon, Humulus lupulus L. (Cannabaceae)*

#### *A. Histoire*

Utilisé depuis des centaines d'années dans le monde entier (aussi bien par les amérindiens que dans la médecine traditionnelle chinoise), la culture du houblon commença dès le VIII<sup>ème</sup> siècle en Allemagne, puis s'étendit à toute l'Europe centrale.

Il est principalement utilisé pour la fabrication de la bière, d'abord comme agent de conservation pour ses propriétés antimicrobienne, puis comme exhausteur de goût, grâce à ses acides amers  $\alpha$  qui apportent de l'amertume. À l'heure actuelle, 98% du houblon cultivé est dédié à l'industrie de la bière.

Les cônes de houblon sont aussi connus pour leurs propriétés médicinales, et en particulier pour leur effet sédatif. Il semblerait même que les cueilleurs de cônes de houblon étaient davantage fatigués, à cause du transfert mains-bouche de la résine des cônes. On les utilisait aussi traditionnellement pour traiter la nervosité, l'agitation, les maux de tête, le manque d'appétit, les indigestions, la dyspepsie et les inflammations.

*Zanoli P, Zavatti M. 2008*

### *B. Description de la plante*

Le houblon est une grande herbacée grimpante et vivace, à feuilles opposées et à 3 ou 5 lobes. Il a la particularité d'être dioïque : les pieds sont soit mâles soit femelles. Les fleurs femelles sont groupées en chatons, qui à floraison évoluent en cônes ovoïdes ou strobiles. Celui-ci est long de 2 à 5 cm, formé de nombreuses bractées ovales jaune-vert imbriquées, et couvert d'une résine odorante et pulvérulente, appelée lupuline. Les petites fleurs mâles sont en grappes de cymes, et le fruit est un akène.

*Bruneton J. 2009*

*Wichtl M, Anton R. 2003*

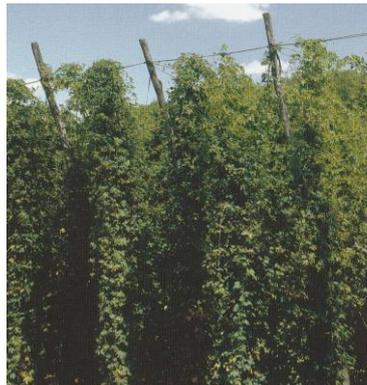


Figure 32 : Le houblon

### *C. Partie utilisée*

On utilise l'inflorescence femelle entière et séchée : le cône de houblon.

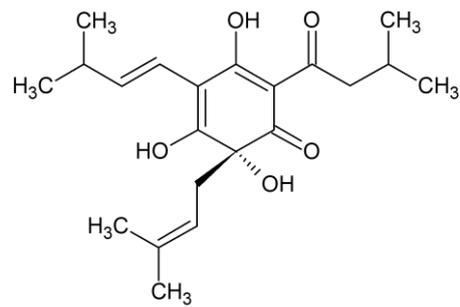


Figure 33 : Le cône de houblon

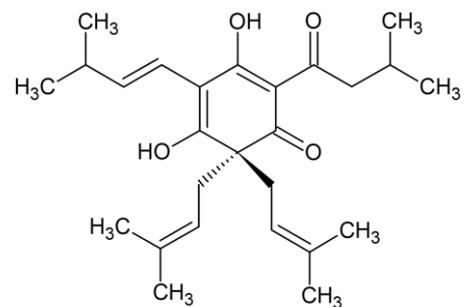
### *D. Composition chimique*

Les cônes de houblon renferment 3 types de composés :

- Des acides amers  $\alpha$  et  $\beta$  qui sont des dérivés prénylés d'1-acylphloroglucinol. Dans le groupe  $\alpha$ , on retrouve principalement de l'humulone, accompagnée de cohumulone et adhumulone. Et dans le groupe  $\beta$ , leurs équivalents, lupulone, colupulone et adlupulone. Ils représentent jusqu'à 20 % des composés totaux.

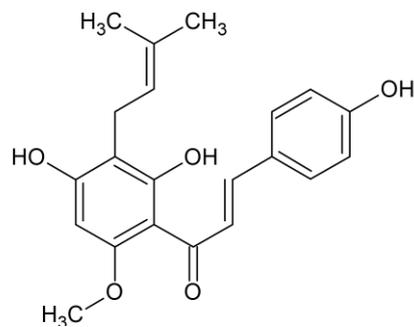


humulone

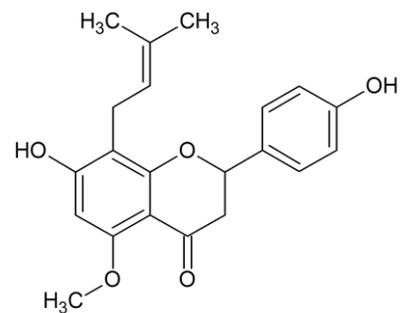


lupulone

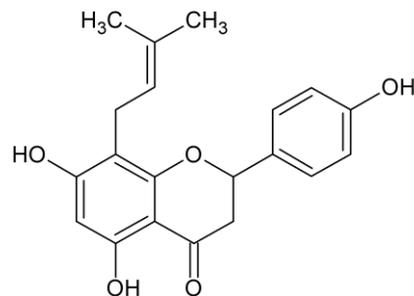
- Des flavonoïdes, comprenant des hétérosides du quercétol et du kaempférol, le xanthohumol (chalcone isoprénylée dont la teneur peut atteindre 1% du cône séché et 80 à 90 % des flavonoïdes totaux), l'isoxanthohumol, et les 6 et 8- prénylnaringénines.



xanthohumol



isoxanthohumol



8-prénylnaringénine

Figure 34 : Les principales structures moléculaires du houblon

- Des composés provenant de son huile essentielle :  $\beta$ -caryophyllène, humulène et farnésène (sesquiterpènes),  $\beta$ -myrcène (monoterpène), et du 2-méthyl-3-butène-2-ol provenant de la dégradation des humulones et lupulones.

Bruneton J. 2009

## *E. Pharmacologie*

### a) Effets sédatifs

Plusieurs études ont permis d'étudier l'effet sédatif supposé des cônes de houblon. Celles-ci ont montrées qu'à doses faibles (100 à 250 mg/kg) des extraits de cône pouvaient exercer un effet sédatif et hypnotique chez la souris, et même des effets anticonvulsivants et hypothermiques à des doses plus élevées (500 mg/kg).

Il a aussi été montré que les acides amers  $\alpha$  présents dans les extraits de houblon, permettaient de prolonger la durée du sommeil induit par le pentobarbital chez le rat, et avaient aussi des propriétés d'antidépresseurs.

Chez la souris, des extraits éthanoliques de houblon permettent de réduire l'activité locomotrice spontanée et la température corporelle, et d'augmenter le temps de sommeil induit par la kétamine. L'activité sédatrice serait due à trois types de composés lipophiles : les acides amers  $\alpha$  principalement, puis les acides amers  $\beta$  et l'huile essentielle.

In vitro, il a été démontré que le xanthohumol agit sur les récepteurs GABA A de façon similaire au midazolam, benzodiazépine agoniste des récepteurs GABA A, sans interférer avec les récepteurs aux benzodiazépines. Le xanthohumol pourrait donc jouer un rôle important dans l'effet sédatif des préparations de houblon. À confirmer par des études in vivo.

*EMA/HMPC/418902/2005, 2014*

### b) Effets œstrogéniques

Le flavanone 8-prénylnaringénine ou hopéine, a été identifié comme le composant à activité œstrogénique. Les autres flavonoïdes prénylés sont faiblement œstrogénique ou dépourvus d'activité œstrogénique. La 8-prénylnaringénine se lie fortement aux deux isoformes des récepteurs aux œstrogènes, avec une plus grande affinité pour RE $\alpha$ . Son activité œstrogénique a été confirmée in vivo chez l'animal.

Le desméthylxanthohumol peut être considéré comme molécule « pro-œstrogénique », puisqu'il peut être métabolisé en 6 et 8-prénylnaringénine.

*EMA/HMPC/418902/2005, 2014*

### c) Activité antimicrobienne

Les lupulones (acides amers  $\beta$ ) confèrent aux cônes de houblon, une activité antibactérienne sur les bactéries gram positif. Les acides amers possèderaient aussi des activités antifongiques.

*EMA/HMPC/418902/2005, 2014*

### d) Activité antidiabétique

Des études récentes, ont révélées que les isohumulones auraient une activité sur les récepteurs nucléaires PPAR $\alpha$  et PPAR $\gamma$ . Les PPAR sont des régulateurs

importants de la glycémie et de la métabolisation des graisses. L'administration d'isohumulones à un modèle de souris pour le diabète de type II, a conduit à une diminution des taux plasmatiques de triglycérides, d'acides gras libres et de glucose.

Chez 20 sujets souffrant de diabète de type II, la prise d'isohumulones pendant 12 semaines a entraîné une baisse de la concentration plasmatique en glucose. Cette activité reste à être confirmée par une étude à plus grande échelle.

*EMA/HMPC/418902/2005, 2014*

e) Activité sur l'ostéoporose

In vitro, le xanthohumol et l'humulone ont été identifiés comme des inhibiteurs de la résorption osseuse.

Aucune étude in vivo n'a démontré un effet anti-ostéoporotique des composés du houblon.

*EMA/HMPC/418902/2005, 2014*

f) Activité anti-inflammatoire

L'humulone s'avère être un puissant inhibiteur de l'expression de la cyclooxygénase-2 (COX-2) via une interaction avec NFκB. Ses effets anti-inflammatoires ont été confirmés in vivo chez la souris par voie topique. Mais aucune preuve chez l'Homme.

*EMA/HMPC/418902/2005, 2014*

g) Activité anti-proliférative

L'humulone aurait aussi des propriétés anti-prolifératives : il inhiberait l'angiogenèse et la prolifération des cellules endothéliales. Ses propriétés ont été confirmées in vivo chez la souris par voie topique. Mais aucune preuve chez l'Homme.

*EMA/HMPC/418902/2005, 2014*

*F. Etudes cliniques*

a) Effets sédatifs

Aucune étude clinique n'a été menée à ce jour pour évaluer l'effet du houblon (seul) sur l'insomnie et l'agitation. La plupart des études évaluent l'efficacité de combinaisons fixes de plantes où le houblon est souvent associé à la valériane.

Dans l'étude de Koetter U et al (2008), à 3 bras (valériane-houblon/valériane/placebo), il a été montré que le mélange houblon-valériane diminuait le temps d'endormissement de façon plus importante que la valériane seule et le placebo après 4 semaines de traitement. Mais la valériane était moins efficace que le placebo, et l'effectif de l'étude était faible (n=30). Le résultat de l'étude est donc à relativiser.

L'activité sédatrice du houblon est uniquement reconnue de par son ancienneté d'usage. Cependant l'association fixe valériane-houblon bénéficie d'un usage

« bien établi » par l'EMA dans l'indication : traitement des troubles du sommeil (EMA/HMPC/585558/2007, 2011).

#### b) Effets sur les bouffées de chaleur

À ce jour, seulement trois études cliniques contrôlées versus placebo ont été publiées. Elles utilisent des extraits de houblon, sur 20, 67 et 36 patients, respectivement. Un extrait de houblon standardisé (8-prénylnaringérine = 8-PN) a été utilisé dans deux de ces études.

Les résultats de la plus grande étude sont préoccupants. Cette étude clinique à trois bras (extrait de houblon standardisé à 100 pg de 8-PN/ 250 pg 8-PN/placebo), menée sur 12 semaines, a montré une réduction significative des symptômes de la ménopause au bout de 6 et 12 semaines chez tous les groupes. Mais l'extrait de houblon à 100 pg de 8-PN significativement supérieur au placebo après 6 semaines, ne l'est plus après 12 semaines. De plus l'extrait à 100 pg de 8-PN, s'est avéré plus efficace que celui de 250 pg.

En conclusion, les données cliniques actuelles (de par leurs faibles effectifs, et leurs résultats peu concluants) ne permettent pas de démontrer une activité thérapeutique vis-à-vis des symptômes liés à la ménopause. L'emploi du houblon dans cette indication n'est pas justifié.

EMA/HMPC/418902/2005, 2014

#### G. Indications

En France, l'ANSM lui reconnaît deux indications : « traditionnellement utilisé pour stimuler l'appétit » et « dans le traitement symptomatique des états neurotoniques des adultes et des enfants, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil. »

En Europe, on lui reconnaît sur la base de son utilisation traditionnelle ancienne, une indication dans le traitement des symptômes du stress mental et des troubles du sommeil.

EMA/HMPC/682384/2013, 2014

#### H. Posologie

L'utilisation du houblon est réservée à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans.

Dans le stress mental, la posologie recommandée est de :

- 0,5 g à 1 g d'inflorescences en tisane, jusqu'à 4 fois par jour.
- 1 à 2 ml de teinture (1:5, éthanol 60 %),
- 0,5 à 2 ml d'extrait fluide (1:1, éthanol 45 %),
- 125 mg d'extrait sec (4-5:1, méthanol 50 %), jusqu'à 3 fois par jour.
- 400 mg de poudre de cône, deux fois par jour pour les adultes et de 200 mg deux fois par jour pour les adolescents.

Pour les troubles du sommeil, la posologie est de :

- 0,5 g à 1 g d'inflorescences en tisane,
- 125 à 250 mg d'extrait sec (4-5:1, méthanol 50 %),

- 800 à 2000 mg de poudre,  
30 à 60 minutes avant le coucher

*EMA/HMPC/682384/2013, 2014*

### *I. Effets indésirables*

Aucun effet secondaire n'a été rapporté suite à l'utilisation thérapeutique de houblon. Il est déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement

*EMA/HMPC/682384/2013, 2014*

### *J. Interactions*

Associer un produit à base de houblon à un médicament sédatif, à l'alcool ou à une autre plante sédatif, peut augmenter les phénomènes de somnolence.

L'association du houblon à une autre plante à phytoestrogènes tels que l'actée à grappes ou le soja est déconseillée.

*EMA/HMPC/418902/2005, 2014*

*Lehmann H, Pabst JY. 2016*

## *2. La valériane. Valeriana officinalis. (Valerianaceae)*

### *A. Histoire*

La valériane est reconnue dès le 1<sup>er</sup> siècle après J.C, dans les écrits de Dioscoride comme sédatif léger. Au Moyen Age, elle est utilisée en médecine populaire contre divers maux : la goutte, la peste, la toux, l'asthme... Au XX<sup>ème</sup> siècle, elle est indiquée dans les névroses, l'hystérie, les états neurasthéniques, et les palpitations cardiaques.

Actuellement, elle est utilisée dans toute l'Europe pour traiter les insomnies.

Les racines de la valériane sont aussi connues pour leur odeur désagréable, qui a un pouvoir attractif chez le chat, d'où son appellation d'herbe-aux-chats.

*Fleurentin J. 2008*

### *B. Description de la plante*

La valériane est une herbe vivace à tige creuse et cannelée. Ses feuilles sont en rosettes à la base, opposées sur la tige, pennatiséquées, comprenant 11 à 19 folioles lancéolées. Les fleurs zygomorphes, pentamères, blanches ou rosées, sont groupées en inflorescences cymeuses terminales. Son rhizome est gris-jaune ou gris-brun clair, conique à cylindrique, et accompagné de stolons. Ses racines, qui recouvrent le rhizome, sont longues et plus fines.

On la retrouve dans les bois humides, les fossés, et au bord des cours d'eau dans presque toute l'Europe, à l'exception du bassin méditerranéen.

*Bruneton J. 2009*



Figure 35 : La valériane

### C. Partie utilisée

On utilise les organes souterrains séchés entiers ou fragmentés de la valériane. Cela comprend le rhizome entouré de racines et les stolons. Ils contiennent au minimum 4 ml/kg d'huile essentielle, et au minimum 0,10 % d'acides sesquiterpéniques exprimés en acide valérénique.

*Bruneton J. 2009*



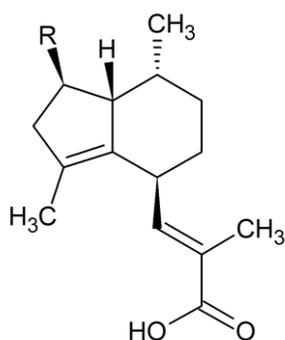
Figure 36 : Les organes souterrains de la valériane

### D. Composition chimique

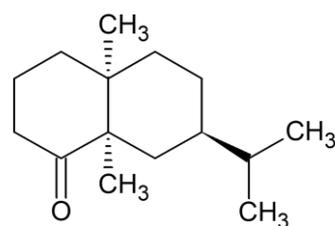
Les molécules actives de la valériane sont : des sesquiterpènes et un groupe spécifique d'iridoïdes, les valépotriates.

Les sesquiterpènes sont des acides carboxyliques cyclopentaniques. Certains sont non volatils : acide valérénique, acide acétoxyvalérénique, acide hydroxyvalérénique (leur teneur peut atteindre 0,9 %) ; d'autres volatils : valérénal, valérianol, valérénol, valéranone... Ces derniers constituent une partie de l'huile essentielle qui renferme également des monoterpènes comme l'acétate de bornyle ou l'acétate de myrtényle.

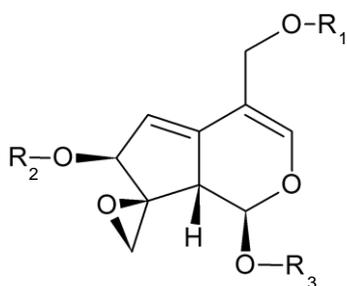
Parmi les valépotriates, on retrouve majoritairement le valtrate et l'isovaltrate, et en quantité moindre l'acévaltrate. La teneur en valépotriates est comprise entre 0,8 et 1,7 %. Ces composés instables sous l'effet de l'humidité, la chaleur ou l'acidité, s'hydrolysent et se dégradent en baldrinal et homobaldrinals.



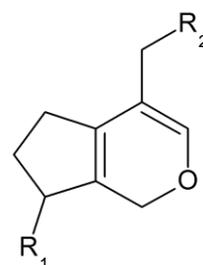
R = H : acide valérienique  
 R = OCOCH<sub>3</sub> : acide acétoxyvalérienique



valéranone



R<sub>1</sub> = acétyl, R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = isovaléryl : valtrate  
 R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = isovaléryl, R<sub>2</sub> = acétyl : isovaltrate  
 R<sub>1</sub> = acétyl, R<sub>2</sub> = 3-acétoxy-isovaléryl, R<sub>3</sub> = isovaléryl : acévaltrate



R<sub>1</sub> = CHO, R<sub>2</sub> = O-acétyl : baldrinal

Figure 37 : Les principales structures moléculaires de la valériane

Plus récemment certains flavonoïdes ont été identifiés : le 6-méthylapigénine, l'hespéridine et la linarine.

Bruneton J. 2009

### E. Pharmacologie

Chez les sesquiterpènes, l'acide hydroxyvalérienique et l'acide acétoxyvalérienique inhiberaient *in vitro* le catabolisme du GABA (par inhibition de la GABAase). Cependant cet effet est observé à des concentrations élevées, jamais retrouvées en clinique.

Chez la souris, l'injection intrapéritonéale d'acide valérienique, de valérenal et de valéranone entraîne un effet sédatif et relaxant musculaire.

Il semblerait aussi que les extraits de valériane et l'acide valérienique pourraient agir sur les récepteurs 5-HT<sub>5a</sub>, impliqué dans la régulation du cycle circadien.

Et le bornéol, aurait une faible activité sur le récepteur GABA A, mais augmenterait la réponse de ce récepteur induite par son ligand naturel.

Chez les flavonoïdes, le 6-méthylapigénine serait un ligand pour le site de liaison de la benzodiazépine du récepteur GABA A. Chez l'animal, il produit des effets anxiolytiques mais pas d'effets sédatifs.

L'hespéridine augmente le temps de sommeil induit par le thiopental chez la souris. Cet effet est nettement potentialisé lorsque l'hespéridine et le 6-méthylapigénine sont combinés.

La linarine a aussi démontré un effet sédatif chez l'animal, et l'association linarine-acide valérienique augmente le temps de sommeil induit par thiopental.

Un nouveau composé a été récemment découvert au sein de la racine de valériane : l'hydroxypinorésinol, un lignane. Celui-ci aurait une affinité élevée pour le récepteur 5-HT<sub>1A</sub>, qui joue un rôle dans l'induction du sommeil et l'anxiété. Ses affinités pour les récepteurs GABA A, aux benzodiazépines et aux opioïdes sont plus faibles. Son activité agoniste ou antagoniste reste à définir.

Un autre lignane isolé, s'est révélé être un puissant agoniste partiel des récepteurs A<sub>1</sub> de l'adénosine. L'activation de ce type de récepteur a un effet sédatif.

*EMA/HMPC/167391/2006, 2007*

*Hennebelle T, Sahpaz S, Bailleul F. 2007*

## F. Etudes cliniques

La valériane a fait l'objet de nombreuses études cliniques. Si, elles confirment que la racine de la valériane a un effet sédatif supérieur à celui du placebo, elles sont difficiles à comparer, et leurs résultats sont souvent discutables. Pour ces raisons, nous nous intéresserons à deux synthèses d'études.

La première (Stevinson C, Ernst E. 2000), rassemble 9 études randomisées en double aveugle, visant à évaluer la possible amélioration du sommeil suite à la prise de valériane. Il a été conclu que les résultats obtenus étaient prometteurs mais pas pleinement concluants. Le design et la méthodologie des études étant remis en cause.

La deuxième (Bent S, Padula A, et al. 2006), a repris 16 études randomisées et contrôlées, rassemblant 1096 patients. 6 études ont montrées une amélioration subjective ou non significative de la qualité du sommeil, représentant 72 % du total des patients. Sur 9 études évaluant le temps d'endormissement, 4 ont des résultats significativement positifs pour la valériane. Cependant, les auteurs nous invitent à interpréter ces résultats avec précautions, puisqu'il existe des problèmes significatifs de méthodologie, des critères d'évaluation fluctuants, et des durées d'étude et des dosages testés très variables.

Deux autres études, ont cherché à comparer les effets de la valériane à ceux de l'oxazépam, chez des patients insomniaques. La première est une étude de non-infériorité randomisée en double aveugle, menée chez 186 patients pendant 6 semaines. Les patients recevaient soit 10 mg d'oxazépam soit un extrait hydro-alcoolique de valériane équivalent à 2,7 g de plante. Le critère principal d'évaluation était un questionnaire évaluant la qualité du sommeil. La qualité du sommeil a augmenté dans les deux groupes, la valériane était non-inférieure à l'oxazépam sur ce critère. De même pour les autres critères testés : épuisement psychique, sensation de rafraîchissement après le sommeil, durée de sommeil. La deuxième étude confirme ces résultats avec les mêmes doses.

En conclusion, une étude rigoureuse, menée chez un nombre suffisant de patients et sur une durée suffisamment longue, serait nécessaire pour évaluer le véritable impact de la prise de racines de valériane sur le sommeil (temps d'endormissement, qualité, durée de sommeil). *EMA/HMPC/167391/2006, 2007*

## G. Indications

En France, l'ANSM lui reconnaît l'indication : « traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des états neurotoniques des adultes et des enfants, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil ».

En Europe, la valériane est indiquée de par son ancienneté d'usage, dans le traitement des symptômes légers de stress et des troubles du sommeil.

*EMA/HMPC/340719/2005, 2006*

## H. Posologie

L'usage de la valériane est réservé aux adolescents de plus de 12 ans et aux adultes.

Les équivalents pour une dose sont :

- 0,3 à 1 g de racine séchée pour les formes poudres
- 1 à 3 g de racine séchée pour les infusions
- 2 à 3 g de racine séchée pour les extraits hydro-alcooliques (éthanol 40-70 %)
- 1 à 3 g de racine séchée pour les extraits secs aqueux
- 0,3 à 1 g de racine séchée pour les teintures
- 15 ml de jus de racine fraîche
- 15 mg d'huile essentielle

Pour le stress, on recommande une dose 3 fois par jour, et pour les troubles du sommeil, une dose 30 minutes avant le coucher, et une dose plus tôt le soir si nécessaire.

La dose quotidienne maximale est de 4 doses par jour.

On recommande une utilisation en continue sur au minimum 2 à 4 semaines, car ses effets sont progressifs.

*EMA/HMPC/340719/2005, 2006*

## I. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles gastro-intestinaux, tels que nausées et crampes abdominales.

Lors de surdosage (prise d'environ 20 g de racines de valériane), les effets indésirables restent bénins : fatigue, douleurs abdominales, crampes, oppression thoracique, étourdissements, tremblements des mains et mydriase.

*EMA/HMPC/340719/2005, 2006*

## J. Interactions et précautions

L'association de produits à base de racine de valériane avec des médicaments sédatifs (benzodiazépines...) est déconseillée.

Elle est déconseillée chez la femme enceinte et allaitante, et en cas de conduite automobile.

EMA/HMPC/340719/2005, 2006

### 3. *La passiflore officinale, Passiflora incarnata. (Passifloraceae)*

#### A. *Histoire*

La tradition attribue à la passiflore des propriétés sédatives, antispasmodiques et tranquillisantes. En France, elle fut recommandée contre l'angoisse de guerre à partir de 1916.

*Fleurentin J. 2008*

#### B. *Description de la plante*

La passiflore est un arbuste grimpant originaire du sud des Etats-Unis et du Brésil. Ses vrilles, partant de l'aisselle des feuilles, lui permettent de se fixer aux supports. Ses feuilles sont alternes, trilobées, longuement pétiolées, à limbe finement dentées. Au voisinage du limbe, on note 2 glandes nectarifères de couleur foncée.

La passiflore appelée aussi « fleur de la passion », doit son nom à la structure particulière de ses fleurs blanches-violettes. De grandes tailles (5-9 cm de diamètre), elles sont caractérisées par 5 sépales et 5 pétales blancs, une double couronne d'appendices pétaloïdes (symbolisant la couronne d'épines du Christ), 5 étamines (en forme de marteau) à anthères orangées et trois branches stigmatiques (disposées en croix). Le fruit est une baie ovoïde (4-5 cm) verdâtre à brunâtre.

*Bruneton J. 2009*

*Fleurentin J. 2008*

#### C. *Partie utilisée*

On utilise les parties aériennes séchées, fragmentées ou coupées. Elles peuvent contenir des fleurs et des fruits.

Elles contiennent au minimum 1,5 % de flavonoïdes totaux, exprimés en vitexine.

*Bruneton J. 2009*



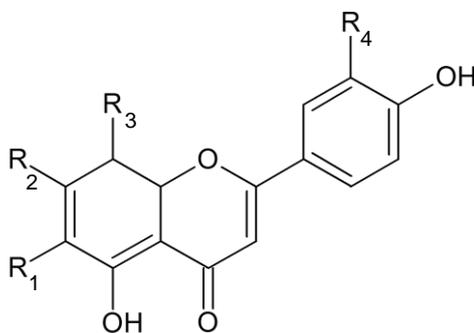
Figure 38 : La fleur de la passiflore

## D. Composition chimique

Les parties aériennes de la passiflore renferment :

- des flavonoïdes (teneur comprise entre 1,5 % et 2,5 %). Ils sont représentés principalement par des di-C-hétérosides de flavones : shaftoside, isoshaftoside, et des flavones C-glycosilés : vitexine, isovitexine, orientine, iso-orientine, vicénine-2 et saponarine.
- du maltol (0,05 %).
- des traces d'alcaloïdes indoliques dont l'harmane (0,05 à 0,07 ‰), indétectable dans les produits commerciaux.
- des hétérosides cyanogènes (gynocardine).
- une huile essentielle (1 ml/kg) renfermant plus de 150 constituants.

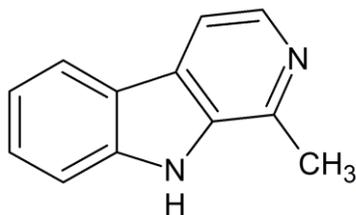
Bruneton J. 2009



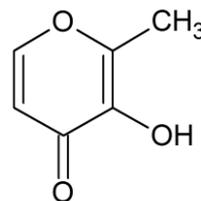
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
vitexine	H	OH	glc	H
isovitexine	glc	OH	H	H
orientine	H	OH	glc	OH
iso-orientine	glc	OH	H	OH
saponarine	glc	O-glc	H	H
shaftoside	glc	OH	ara	H
isoshaftoside	ara	OH	glc	H
vicénine-2	glc	OH	glc	H

glc : glucose ; ara : arabinose

Source : Bruneton, 2009



harmane



maltol

Figure 39 : Les principales structures moléculaires de la passiflore

## E. Pharmacologie

### a) In vitro

Les études in vitro indiquent que *Passiflora incarnata* agit en modulant le système GABA : elle a une affinité pour les récepteurs GABA A et GABA B.

## b) In vivo

L'activité GABAergique de la passiflore a été confirmée par des études menées chez l'animal.

Chez la souris, l'administration par voie orale d'un extrait de passiflore dosé à 375 mg/kg exerce un effet anxiolytique comparable à celle du diazépam (1,5 mg/kg).

Il a aussi été montré que le flumazénil, antagoniste de la fixation des benzodiazépines au récepteur GABA, antagonise l'effet anxiolytique de cet extrait à la même dose. Ce qui démontre une activité GABAergique de l'extrait.

La méthode de HPLC a permis d'identifier comme composants majeurs de l'extrait : l'iso-orientine, l'orientine, la vitexine et l'isovitexine.

On a aussi observé chez des rongeurs, un effet sédatif, une réduction spontanée de l'activité locomotrice, et un allongement du temps de sommeil induit par le pentobarbital suite à l'administration d'extraits de passiflore.

Par ailleurs, la passiflore aurait aussi des propriétés anti-convulsivantes. Dans une étude, différents groupes de souris ont reçu des doses répétées (50 mg/kg, i.p.) de pentylentétrazol, une molécule à effet pro-convulsivant, à un intervalle de 5 jours pendant 15 jours. Du 5<sup>ème</sup> au 15<sup>ème</sup> jour, les souris ont reçu quotidiennement soit des doses d'extrait de passiflore (150, 300 et 600 mg/kg, i.p.), soit du diazépam (2 mg /kg, i.p.) ou un véhicule. Le traitement avec l'extrait réduit de manière significative la sévérité des crises de façon dose dépendante par rapport au témoin. À une dose de 600 mg/kg, l'extrait a montré des effets anticonvulsivants similaires à celui du diazépam.

*EMA/HMPC/669738/2013, 2014*

### *F. Essais cliniques*

Parmi les nombreuses études cliniques effectuées :

Une étude randomisée, compare pendant 28 jours l'effet d'une teinture de passiflore (45 gouttes / jour) sur des patients souffrant d'anxiété à celui de l'oxazépam (30 mg / jour). Les 2 bras comptent 18 patients. L'état des patients a été évalué par un psychiatre à l'aide du score de Hamilton (pour l'anxiété). Les résultats (une baisse de l'anxiété) ont été les mêmes chez les deux groupes. Les auteurs ont conclu que l'extrait était aussi efficace que l'oxazépam.

Dans une autre étude, en double aveugle, contrôlée par placebo chez 41 volontaires sains, ce sont les effets de la passiflore sur la qualité du sommeil qui ont été étudiés. Pendant 7 jours, les patients recevaient une heure avant le coucher, un sachet soit de 2 g de passiflore soit de persil séché en infusion. L'efficacité du traitement était évaluée via un journal (sur leur sommeil) qu'ils devaient remplir chaque jour, et pour 7 d'entre eux par une polysomnographie (PSG) (enregistrement du sommeil), réalisée la dernière nuit de l'étude. Aucun changement significatif n'a été observé sur l'enregistrement du sommeil, mais la qualité subjective du sommeil a été jugée meilleure (augmentation moyenne de 5,2 % par rapport au placebo).

L'EMA a conclu que toutes les études cliniques extraites de la littérature ont des problèmes de méthodologie. Pour cette raison, les indications de la passiflore ne sont justifiées que par l'ancienneté de son usage.

*EMA/HMPC/669738/2013, 2014*

### *G. Indication*

En France, l'ANSM lui reconnaît les indications suivantes : « traditionnellement utilisé dans le traitement de l'érythisme cardiaque de l'adulte (cœur sain) » et « dans le traitement symptomatique des états neurotoniques des adultes et des enfants, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil ».

En Europe, la passiflore est indiquée de par son utilisation traditionnelle ancienne dans le traitement des symptômes légers de stress mental et dans les troubles du sommeil.

*EMA/HMPC/669740/2013, 2014*

### *H. Posologie*

L'usage de la passiflore est réservé aux adolescents de plus de 12 ans et aux adultes.

La posologie est de :

- 1 à 2 g de plantes dans 150 ml d'eau chaude, 1 à 4 fois par jour, pour les infusions
- 0,5 à 2 g de poudre, 1 à 4 fois par jour
- 2 à 4 ml d'extrait fluide, 3 à 4 fois par jour selon l'extrait employé (éthanol 25 % ou 45 % ou 70 %)
- 0,3 à 0,4 ml, 3 à 5 fois par jour pour les adultes et 3 fois par jour pour les adolescents, pour l'extrait (éthanol 96 % / glycérol 85 % / eau).

*EMA/HMPC/669740/2013, 2014*

### *I. Effets indésirables*

Pas d'effets indésirables.

*EMA/HMPC/669740/2013, 2014*

### *J. Interactions médicamenteuses*

La prise concomitante de passiflore et de médicaments sédatifs (comme les benzodiazépines) ou de plantes sédatives est déconseillée.

Un cas possible d'interaction entre *Passiflora incarnata*, *Valeriana officinalis* et lorazépam a été rapporté. Les symptômes étaient : des tremblements au niveau des mains, des étourdissements et un état de fatigue (dont musculaire).

*EMA/HMPC/669738/2013, 2014*

#### 4. *Le pavot de Californie, Eschscholtzia californica* Cham. (Papaveraceae)

##### A. Histoire

Les ethnies indiennes de Californie ont été les premières à l'utiliser à des fins médicinales, notamment pour traiter les maux de tête et de dents.

En Europe, au début du XX<sup>ème</sup> siècle, les parties aériennes sont indiquées comme somnifère doux, calmant et analgésique, recommandé en médecine infantile.

*Fleurentin J. 2008*

##### B. Description de la plante

Originaire de Californie, comme l'indique son nom, on la retrouve aussi bien dans les plaines que dans les vallées arides. C'est une plante herbacée annuelle, d'environ 30 cm de hauteur. Elle est reconnaissable par ses fleurs orangées qui se referment le soir, ses feuilles vertes découpées et ses tiges cannelées.

*Bruneton J. 2009*

##### C. Partie utilisée

On utilise les parties aériennes fleuries, récoltées à la fin de la floraison et séchées. Elles contiennent entre 0,5 et 1,2 % d'alcaloïdes totaux, exprimés en californidine.

*Bruneton J. 2009*



Figure 40 : Les parties aériennes fleuries d'eschscholtzia

##### D. Composition chimique

Les parties aériennes renferment principalement des alcaloïdes :

- De type pavines (85 % des alcaloïdes) : eschoscholtzine, californidine...
- De la protopine, des aporphines (N-méthyl-laurotétanine, laurotétanine)
- Des benzophénanthridines présent à l'état de trace : sanguinarine, chélérythrine...

*Bruneton J. 2009*

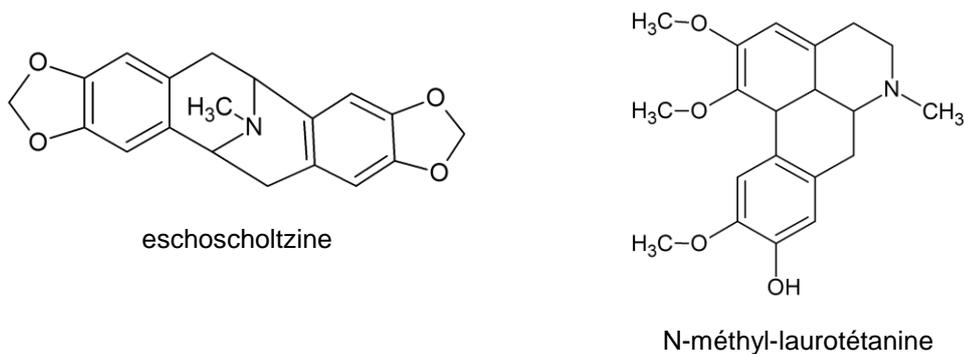


Figure 41 : Les principales structures moléculaires d'eschsoltzia

### E. Pharmacologie

In vitro, un extrait hydroalcoolique d'eschsoltzia a permis de mettre en évidence une activité sérotoninergique. En effet, les composés de l'extrait (californidine, eschsoltzine, N-méthyl-laurotétanine...) ont une affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>7</sub>, tous deux impliqués dans les phénomènes de sédation et d'anxiété. On notera que l'activité agoniste pour le récepteur 5-HT<sub>1A</sub> est principalement due au N-méthyl-laurotétanine.

L'administration intrapéritonéale d'extrait aqueux (25 mg/kg) d'eschsoltzia chez la souris entraîne un effet anxiolytique, et à plus haute dose, un effet sédatif (baisse de l'activité locomotrice, induction du sommeil). Ces effets sont antagonisés par la prise de flumazénil, antagoniste du récepteur aux benzodiazépines. On peut donc penser que les effets anxiolytiques et sédatifs du pavot de californie seraient aussi liés à une activité GABAergique.

EMA/HMPC/680375/2013, 2015

### F. Essais Cliniques

Aucune étude clinique n'a été menée dans le but d'évaluer l'effet sédatif et/ou anxiolytique d'eschsoltzia seul chez l'homme.

EMA/HMPC/680375/2013, 2015

### G. Indications

En France, l'eschsoltzia est : « traditionnellement utilisée dans le traitement symptomatique des états neurotoniques chez l'enfant et l'adulte notamment en cas de troubles mineurs du sommeil ». Elle est inscrite à la pharmacopée française.

En Europe, elle est indiquée de par son ancienneté d'usage dans le traitement des symptômes légers de stress mental et dans les troubles du sommeil.

Bruneton J. 2009

EMA/HMPC/680372/2013, 2015

## 5. L'aubépine, *Crataegus laevigata*, *Crataegus monogyna* Jacq., et autres espèces mélanges et hybrides (Rosaceae)

### A. Histoire

L'utilisation de l'aubépine remonte à des temps très anciens, puisque dès la préhistoire, les fruits de l'aubépine étaient utilisés comme aliments. Puis, en Europe au XIV<sup>ème</sup> siècle, elle est employée comme plante thérapeutique : les fleurs contre la goutte et la pleurésie, les baies contre les calculs rénaux.

Ce n'est qu'à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, que l'aubépine fut testée dans les cardiopathies et l'angine de poitrine, et ses effets tonifiant de la fonction contractile du cœur et régulateur de sa fréquence et du système vasculaire fut reconnu.

Le fait qu'elle réduise l'excitabilité du système nerveux explique qu'elle soit conseillée aux femmes ménopausées sujettes à des palpitations, des bouffées de chaleur, de l'irritabilité et de l'insomnie.

*Fleurentin J. 2008*

### B. Description de la plante

L'aubépine est un arbuste buissonnant et épineux, de 3 à 4 mètres de hauteur. Originaire d'Europe, elle s'est répandue dans toutes les zones tempérées de l'hémisphère nord. Elle comporte deux espèces qui se différencient par le nombre de carpelles : 2 ou 3 pour *C. laevigata* et un seul pour *C. monogyna*.

Les feuilles vert brillant sont découpées en lobes (3, 5 ou 7 lobes obtus pour *C. laevigata*, 3 ou 5 lobes aigus pour *C. monogyna*). Les fleurs odorantes blanchâtres sont regroupées en corymbes. Les fruits sont de petites drupes de couleur rouge à chair jaune, avec un seul noyau.

*Bruneton J. 2009*

### C. Partie utilisée

On utilise les sommités florifères sèches, récoltées au début de la floraison. Elles contiennent au minimum 1,5 % de flavonoïdes, exprimés en hypéroside.

*Bruneton J. 2009*



Figure 42 : Les sommités florifères de l'aubépine

#### D. Composition chimique

Les principaux constituants des feuilles et des fleurs sont :

- des flavonoïdes : majoritairement de l'hypéroside (galactoside en 3 du quercétol) et du rutoside, puis des flavones glycosylées comme la vitexine, l'isovitexine, l'orientine et leurs dérivés (2''-O-rhamnosylvitexine...). La composition flavonoïque dépend de l'espèce.
- des proanthocyanidols oligomères (2-3 %) : principalement des dimères, trimères, ou tétramères de flavan-3-ols (épicatechine ou catéchine) liés en 4-6 ou 4-8.
- d'autres composés : des acides triterpéniques (l'acide crataégoïque, l'acide ursolique...), des acides organiques (acide caféique...)...

*Bruneton J. 2009*

#### E. Pharmacologie

Chez la souris, on a observé une sédation suite à l'administration par voie orale d'un extrait de *Crataegus laevigata*.

*Hennebelle T, Sahpaz S, Bailleul F. 2007*

#### F. Essais cliniques

Chez l'homme, aucun essai clinique n'a évalué l'activité sédative et/ou hypnotique de l'aubépine seule.

*Hennebelle T, Sahpaz S, Bailleul F. 2007*

En effet, la plupart des essais cliniques testent ses effets sur le cœur, et notamment chez des patients insuffisants cardiaques. L'aubépine aurait un effet inotrope positif (augmentation de la contractilité cardiaque) et hypotenseur. Elle augmenterait aussi le débit coronarien et réduirait les résistances vasculaires périphériques. Nous ne développerons pas cette partie axée cardiologie, mais nous comprenons que ce sont ses effets cardiaques (notamment hypotenseur) qui expliquent son activité anxiolytique et sédative.

*Bruneton J, 2002.*

#### G. Indications

En France, l'ANSM reconnaît que la fleur et la sommité fleurie de l'aubépine puisse : « traditionnellement être utilisé dans les troubles de l'érythisme cardiaque (palpitations chez un cœur sain) chez l'adulte et dans le traitement symptomatique des états neurotoniques des adultes et des enfants, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil ».

L'information donnée au public précise que l'aubépine est utilisée pour : « réduire la nervosité des adultes notamment en cas de perception exagérée des battements cardiaques, après avoir écarté toute maladie cardiaque ».

En Europe, les rameaux florifères de l'aubépine sont indiqués de par leurs usages traditionnels anciens, dans le traitement des symptômes cardiaques nerveux temporaires (palpitations, perception exagérée des battements cardiaques due à une anxiété), et dans le traitement des symptômes légers de stress mental et des troubles du sommeil.

*Bruneton J. 2009  
EMA/HMPC/159075/2014, 2014*

#### H. Emploi

L'aubépine est utilisée sous différentes formes : infusion, poudre, teinture, extraits (fluides ou secs).

Elle est souvent associée à d'autres plantes sédatives telles que la passiflore ou la valériane.

*EMA/HMPC/159075/2014, 2014*

#### I. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables observés sont : étourdissements, vertiges, troubles gastro-intestinaux, maux de tête, migraine et palpitations.

*EMA/HMPC/159075/2014, 2014*

#### J. Précautions d'emploi

En cas de trouble cardiaque, même mineur, l'automédication est à exclure. Elle est déconseillée chez la femme enceinte et allaitante.

*EMA/HMPC/159075/2014, 2014*

### 6. La ballote noire, *Ballota nigra* L. (*Lamiaceae*)

#### A. Histoire

Dès le XVII<sup>ème</sup> siècle, la ballote noir est recommandée contre les névroses et l'hystérie. Au début du XX<sup>ème</sup> siècle, elle obtient de bon résultat dans le traitement de la névrose, des phobies et des troubles nerveux liés à la ménopause.

L'espèce est aussi connue sous le nom de ballote ou marrube fétide.

*Fleurentin J. 2008*

#### B. Description de la plante

La ballote noire est une plante herbacée vivace aux fleurs pourpres à corolles bilabiées, d'odeur désagréable, et très commune en France et en Europe. Ses tiges quadrangulaires striées portent des feuilles vert-gris duveteuses à limbe ovale.

*Bruneton J. 2009*

### C. Partie utilisée

On utilise les sommités fleuries, récoltées en juillet ou en août, puis séchées. Elles renferment au minimum 1,5 % des dérivés de l'acide ortho-dihydroxycinnamique totaux, exprimés en actéoside.

*Bruneton J. 2009*



Figure 43 : La sommité fleurie de la ballote noire

### D. Composition chimique

Les sommités fleuries renferment des esters de l'acide caféique (jusqu'à 5,5 %) : acide caféoyl-malique, actéoside, ballotétroside... ; des flavonoïdes, et des dérivés labdaniques furaniques (13-hydroxyballonigrolide).

*Bruneton J. 2009*

### E. Pharmacologie

La ballote noire est traditionnellement utilisée pour ses activités antispasmodiques, sédatives, anxiolytiques et calmantes des toux quinteuses.

Il existe très peu de données pré-cliniques, mais il semblerait que les esters de l'acide caféique, comme l'actéoside, auraient une activité (très faible) d'agoniste sur certains récepteurs (dopaminergiques et aux benzodiazépines) à effet sur la sédation. D'ailleurs chez la souris, on sait que l'actéoside a une activité sédative.

*Bruneton J. 2009*

### F. Essais cliniques

La ballote noire n'a fait l'objet d'aucune étude clinique.

*Bruneton J. 2009*

### G. Indications

La ballote noire est inscrite à la pharmacopée française.

Elle est « traditionnellement utilisée dans le traitement symptomatique des états neurotoniques des adultes et des enfants, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil ».

*Bruneton J. 2009*

## H. Toxicité

La présence de diterpènes furaniques chez la ballote noire sous-entend qu'il existe un risque d'hépatotoxicité. Un cas d'hépatite fulminante a d'ailleurs été rapporté, suite à la prise prolongée d'une spécialité renfermant de la valériane, de l'aubépine, de la passiflore, de la kola et de la ballote. Ce qui encourage à l'utiliser avec prudence.

Bruneton J. 2002

## 7. Autres plantes sédatives

### A. Le coquelicot, *Papaver rhoeas* L. (*Papaveraceae*)

En France, on reconnaît l'activité thérapeutique des pétales séchés, entiers ou fragmentés du coquelicot pour les indications suivantes : « traditionnellement utilisé dans les troubles de l'érythisme cardiaque de l'adulte, le traitement symptomatique des états neurotoniques des adultes et des enfants, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil, et dans le traitement symptomatique de la toux ».

Bruneton J. 2009



Figure 44 : Le coquelicot

### B. Le tilleul, *Tilia cordata* Mill. et *Tilia platyphyllos* Scop. (*Tiliaceae*)

Les inflorescences de tilleul sont traditionnellement indiquées dans les troubles du sommeil et dans les états de nervosité. Des études récentes ont montrées qu'un extrait d'inflorescences de tilleul a des effets anxiolytiques chez la souris. Les composés de l'extrait auraient une affinité pour le complexe GABA du récepteur aux benzodiazépines.

Fleurentin J. 2008



Figure 45 : Le tilleul

C. *La mélisse, Melissa officinalis L. (Lamiaceae)*

Des extraits hydroalcooliques de feuilles de mélisse ont des effets sédatifs, inducteurs de sommeil et analgésiques chez la souris. Ce qui confirme l'usage traditionnel de cette plante pour traiter les troubles du sommeil mineurs et la nervosité.

*Fleurentin J. 2008*



Figure 46 : Les feuilles de mélisse

D. *L'avoine, Avena sativa L. (Poaceae)*

Les parties aériennes de l'avoine, récoltées avant la floraison, fraîches ou sèches peuvent être utilisées en cas de stress léger et pour favoriser le sommeil.

*EMEA/HMPC/202966/2007, 2007*



Figure 47 : L'avoine

E. *Le kava, Piper methysticum Forst.f. (Piperaceae)*

Le kava, boisson rituelle que les Polynésiens offrent en guise de bienvenue, présente une activité anxiolytique intéressante, qui a fait l'objet d'une trentaine d'essais cliniques. Malheureusement, suite à la déclaration de nombreux cas d'hépatopathies (mécanisme de toxicité pas connu), la mise sur le marché, la délivrance et l'utilisation à des fins thérapeutiques du kava et des produits en contenant ont été interdits en France. Des mesures semblables ont aussi été prises au Canada, en Australie, au Royaume-Uni, en Allemagne, en Suisse...

*Bruneton J. 2002*



Figure 48 : Le kava

## 8. Les principales spécialités à base de plantes sédatives

Spécialité	Composition	Posologie
Cardiocalm® (cp)	Aubépine (extrait sec)	1 à 2 cp, 3 fois par jour en cas de nervosité; 1 cp au dîner et 1 à 2 cp au coucher en cas de trouble du sommeil
Gamme Arkogélules® (gélules)	Houblon, valériane, passiflore, eschscholtzia, aubépine, ballote, mélisse, coquelicot (poudre)	1 à 5 gélules par jour selon la plante
Gamme Elusanes® (gélules)	Valériane, passiflore, aubépine (extrait sec hydroalcoolique) ; eschscholtzia (extrait sec aqueux)	1 gélule matin et soir
Euphytose® (cp)	Valériane, passiflore (extrait sec hydroalcoolique); aubépine, ballote (extrait sec aqueux)	1 à 2 cp, 3 fois par jour en cas de nervosité; 1 cp au dîner et 1 cp au coucher en cas de trouble du sommeil
Omezelis® (cp)	Aubépine et mélisse (extrait sec hydroalcoolique), calcium lactate pentahydrate, thiosulfate de magnésium	2 cp, 1 à 3 fois par jour en cas de nervosité; 2 cp au dîner et 2 cp au coucher en cas de trouble du sommeil
Passiflorine® (solution buvable)	Aubépine (teinture), passiflore (extrait fluide)	1 ou 2 c à café midi et soir avant le repas en cas de nervosité; 1 à 4 c à café au coucher en cas de trouble du sommeil
Santane® N°9 mélange de plantes pour tisane (en sachet ou en vrac)	Tilleul, aubépine, passiflore, mélisse, houblon	1 à 4 tasses par jour, après les repas
Spasmine® (cp)	Valériane (extrait sec hydroalcoolique), aubépine (poudre)	1 à 2 cp, 1 à 3 fois par jour en cas de nervosité; 2 à 4 cp le soir en cas de trouble du sommeil
Sympathy® (cp)	Aubépine (extrait sec hydroalcoolique), eschscholtzia (extrait sec aqueux), oxyde de magnésium lourd	2 cp matin et soir avant le repas
Tranquital® (cp)	Aubépine et valériane (extrait sec)	4 à 6 cp/j

Source : Vidal, 2016. Cp: comprimé; c : cuillère.

Figure 49 : Les principales spécialités à base de plantes sédatives

## VI. Plantes à effet antidépresseur

### 1. Le millepertuis, *Hypericum perforatum* L. (*Hypericaceae*)

#### A. Histoire

Fleuron de la médecine populaire, le millepertuis fait partie des herbes « magiques » dont la cueillette devait s'accomplir au matin de la Saint-Jean. Ses fleurs jaunes entraient dans la composition d'onguents pour soigner les brûlures.

Dans les années 1980, les premières indications comme antidépresseur apparaissent en Allemagne. Aujourd'hui, les spécialités à base de millepertuis font partis des « médicaments » les plus vendues aux Etats-Unis et en Allemagne comme antidépresseur.

*Fleurentin J. 2008*

### *B. Description de la plante*

Le millepertuis est une plante herbacée originaire d'Europe et d'Asie centrale. On le retrouve en abondance au bord des chemins, dans les prés secs et les clairières.

Les feuilles sont opposées et sessiles. Le limbe vert foncé est couvert de ponctuations translucides (poches sécrétrices d'huile essentielle) qui donnent l'impression de perforations (d'où le nom de mille « pertuis », herbe aux mille trous), et bordé de petits points glandulaires noirs (pigments). Les fleurs sont jaunes, en grappes corymbiformes, et bordées de poches sécrétrices noires. Les fruits forment des capsules ovoïdes renfermant des graines minuscules.

*Bruneton J. 2009*



Figure 50 : La feuille du millepertuis

### *C. Partie utilisée*

On utilise la sommité fleurie séchée entière ou fragmentée, récoltée au début de la floraison. Elle contient au minimum 0,08 % d'hypéricines totales.

*Bruneton J. 2009*



Figure 51 : La sommité fleurie du millepertuis

#### D. Composition chimique

La sommité fleurie renferme :

- des dérivés polyprénylés bicycliques du phloroglucinol (caractéristiques du millepertuis) : hyperforine (2 à 5 %), adhyperforine (0,2 à 1,8 %).
- des naphthodianthrones (0,06 à 0,3 %), présents dans les ponctuations noirâtres des feuilles et des fleurs : hypéricine et pseudohypéricine.
- des flavonoïdes (2 à 4 %) : hypéroside, rutoside, quercitroside, isoquercitroside... et des bisflavones : amentoflavone.
- des proanthocyanidols.
- des traces de xanthones.
- une huile essentielle (0,6 à 3 ml/kg) : 2-méthyl-octane, carbures terpéniques
- autres : acides caféïques, acides chlorogéniques, stérols, triterpènes...

Bruneton J. 2009

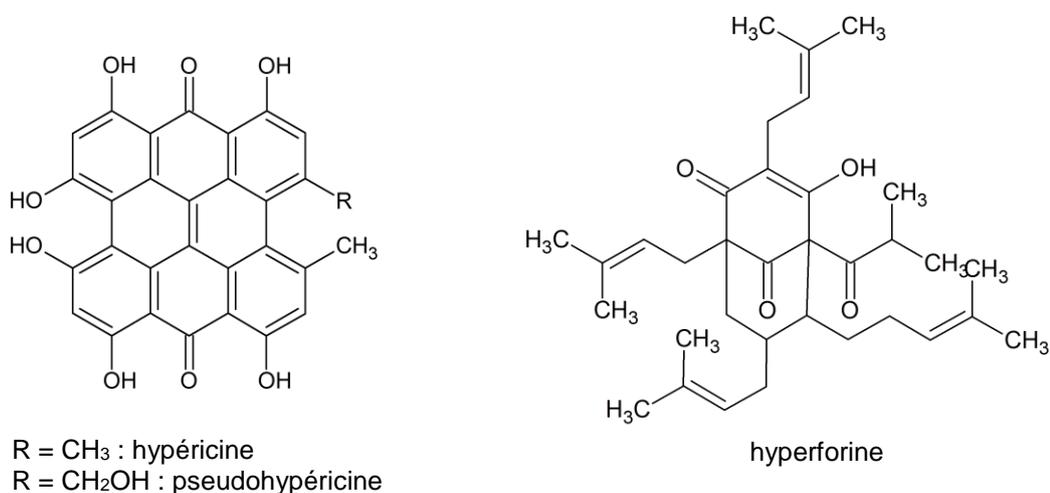


Figure 52 : Les principales structures moléculaires du millepertuis

#### E. Pharmacologie

Actuellement, le ou les mécanismes d'action des composés du millepertuis ne sont pas encore entièrement connus et vérifiés, mais plusieurs de ses constituants seraient à l'origine de ses effets antidépresseurs.

Parmi les dérivés du phloroglucinol, l'hyperforine jouerait un rôle majeur dans le mécanisme d'action du millepertuis. In vitro, elle inhibe la recapture de neurotransmetteurs (sérotonine, dopamine, noradrénaline, GABA et glutamate) pour des concentrations comprises entre 80 et 1234 nM.

Un apport quotidien de 900 mg de millepertuis permet d'atteindre une concentration plasmatique en hyperforine d'environ 180 nM, concentration compatible pour exercer son activité, et donc avoir un effet antidépresseur chez le patient.

L'hyperforine serait aussi impliquée dans d'autres mécanismes, dont l'induction d'une « down régulation » des récepteurs  $\beta$  adrénergiques.

Chez les flavonoïdes, les flavanols exercent in vitro, une activité IMAO (inhibiteur de la monoamine oxydase). Cependant, celle-ci ne s'observe qu'à des concentrations élevées, jamais atteintes en clinique.

Chez le rat, des fractions riches en flavonoïdes induisent une réduction du nombre de récepteurs  $\beta$  adrénergiques au niveau du cortex frontal comme l'imipramine (antidépresseur).

Chez les naphthodianthrones, l'hypéricine inhibe in vitro, la dopamine  $\beta$ -hydroxylase, interagit avec les récepteurs adrénergiques, et possède une grande affinité pour les récepteurs dopaminergiques D<sub>3</sub>.

Après 8 semaines de traitement (hypéricine) chez le rat, on a observé une augmentation de la concentration en sérotonine au niveau de l'hypothalamus, une diminution de la concentration des métabolites de la dopamine, et une réduction du nombre de récepteurs  $\beta$  adrénergiques.

*EMA/HMPC/101303/2008, 2009*

#### *F. Essais cliniques*

##### a) Effet antidépresseur

Une méta-analyse publiée en 2005 (Linde K, et al), a permis d'évaluer l'efficacité du millepertuis chez des patients dépressifs. Elle reprend 37 études randomisées, en double aveugle, dont les critères d'efficacité sont basés sur des échelles normalisées. Toutes ces études se déroulent au moins sur 4 semaines, et comparent l'effet du millepertuis seul, soit à un placebo (26 essais, 3320 patients), soit à un antidépresseur (14 essais, 2283 patients). Les doses étaient comprises entre 240 et 1500 mg par jour, 900 mg en général. L'efficacité du millepertuis est clairement supérieure au placebo chez les patients faiblement ou modérément déprimés, mais est plus modeste chez les patients souffrant de dépression majeure. Comparé à un antidépresseur, que ce soit « un tricyclique » ou un inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine, il n'y a pas de différence significative entre les effets du millepertuis et de l'antidépresseur.

Ces résultats confirment ceux de plusieurs autres études présentées dans le rapport d'évaluation de l'EMA : une étude de 1999, menée chez des patients (149) modérément à fortement dépressif, recevant soit 800 mg de millepertuis par jour ou 50 mg de fluoxétine durant 6 semaines. L'efficacité des deux traitements a été jugée équivalente, particulièrement chez les personnes âgées.

Et une autre étude, publiée en 2006, chez des patients modérément dépressifs (388), comparant les effets du millepertuis (900 mg/j) à ceux du citalopram (20 mg/j) et du placebo pendant 6 semaines. Le millepertuis est non-inférieur au citalopram et supérieur au placebo.

*EMA/HMPC/101303/2008, 2009*

##### b) Effet sur les troubles vasomoteurs liés à la ménopause

On s'est aussi intéressé au millepertuis pour ses possibles effets bénéfiques sur les bouffées de chaleur.

Abdali K (2010) a testé sur 100 femmes en pré- ou post-ménopause, l'effet du millepertuis sur la fréquence et la sévérité des bouffées de chaleur par rapport à un placebo, pendant 8 semaines, et basé sur l'index de Kupperman.

À la 4<sup>ème</sup> semaine de traitement, la différence entre les deux groupes, n'était pas significative pour la diminution de la fréquence des bouffées de chaleur observée, mais l'était à la 8<sup>ème</sup> semaine de traitement. La baisse de la sévérité des bouffées de chaleur chez les femmes traitées par millepertuis est significative.

Les résultats sont encourageants mais sont à modérer, d'autres études (Al-Akoum et al. 2009), démontrent des résultats contraires (pas de baisse significative de la fréquence des bouffées de chaleur), mais une amélioration de la qualité de vie et moins de troubles du sommeil.

### *G. Indication*

En France, l'ANSM reconnaît l'indication : « traditionnellement utilisé dans les manifestations dépressives légères et transitoires. ». La notice des produits à base de millepertuis doit préciser qu' « il s'agit d'un traitement de courte durée des états de tristesse passagère, accompagnés de baisse d'intérêt et de troubles du sommeil. »

En effet, le millepertuis n'est pas un antidépresseur, il n'est pas indiqué dans le traitement de la dépression caractérisée. Dans un tel cas, l'automédication n'est pas recommandée.

En Europe, l'EMA lui reconnaît un usage bien établi dans le traitement des épisodes dépressifs légers à modérés (EMEA/HMPC/101304/2008, 2009).

Et, il est aussi reconnu pour son utilisation traditionnelle dans le traitement des neurasthénies, des inflammations mineures de la peau, des petites blessures (cicatrisant), et de l'inconfort gastro-intestinal (EMEA/HMPC/745582/2009, 2009).

### *H. Posologie*

Les produits à base de millepertuis sont réservés à l'adulte.

Les spécialités actuellement commercialisés (Mildac<sup>®</sup> 300 et 600 mg, Prosoft<sup>®</sup> 300 mg) en France proposent des comprimés à base d'extrait sec dosés de 300 à 600 mg par unité de prise. La posologie est de 1 à 3 prises par jour (soit 300 à 900 mg par jour).

La durée de traitement est de 6 semaines maximum. Les premiers effets surviennent dans les 4 premières semaines de traitement.

Le millepertuis est déconseillé pendant la grossesse et la période d'allaitement.

*Vidal. 2016*

### *I. Effets indésirables*

Les effets indésirables sont rares et bénins : troubles gastro-intestinaux, réactions allergiques, fatigue et agitation.

Des réactions cutanées à type de photosensibilisation (rougeurs) ont été rapportées, notamment chez les personnes à peau claire. En effet, l'hypéricine présente dans le millepertuis, est connu pour être photosensibilisante.

Ce phénomène reste exceptionnel, mais la prise de millepertuis chez les patients recevant un traitement par UV est déconseillée. On recommande de respecter les doses et de se protéger en cas d'exposition au soleil (particulièrement pour les personnes à peau claire ou sensibles). *EMA/HMPC/101303/2008, 2009*

#### *J. Interactions médicamenteuses*

Le millepertuis est un inducteur enzymatique des cytochromes P 450 (isoenzymes 1A2, 2C9, 3A4) et de l'expression de la P-glycoprotéine (protéine de transport). Ce qui signifie qu'il entraîne une diminution des concentrations plasmatiques et de l'effet thérapeutique des médicaments. À l'inverse, en cas d'arrêt brutal, il peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments (suppression de l'effet inducteur), et s'avéré être dangereux en cas de prise de médicaments à faible marge thérapeutique. On notera aussi que l'induction enzymatique peut persister pendant 1 semaine après l'arrêt de la prise de millepertuis.

Pour ces raisons, le millepertuis est contre-indiqué en cas de prise d'anticoagulants oraux, d'immunosuppresseurs (ciclosporine...), d'antirétroviraux inhibiteurs de protéases ou inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, d'inhibiteurs de tyrosine kinase, d'irinotécan, d'anticonvulsivants (sauf la gabapentine et le vigabatrin), de digoxine, de théophiline et de contraceptifs oraux.

Il est déconseillé avec les antidépresseurs inhibiteur de la recapture de la sérotonine et les antimigraineux de la famille des triptans : des effets indésirables de type syndrome sérotoninergique peuvent apparaître (nausées, vertiges, céphalées, anxiété, douleurs abdominales, agitation, confusion mentale).

*Vidal. 2016*

## *2. La rhodiola, Rhodiola rosea L. (Crassulaceae)*

### *A. Histoire*

Connue sous le nom de « racine dorée ou d'or », la rhodiola est décrite pour la première fois par Dioscoride, dans son « *Materia medica* » (77 après J-C) sous le nom de *Rodia riza*. Son nom sera par la suite modifié en *Rhodiola rosea* en raison de l'odeur de rose que dégagent les rhizomes coupés. La rhodiola est utilisée dans la médecine traditionnelle russe et scandinave depuis des siècles. Les vikings l'utilisaient d'ailleurs comme tonique.

### *B. Description de la plante*

La rhodiola est une plante vivace très résistante, qui pousse jusqu'à 4000 mètres d'altitude. Elle est présente dans les régions froides comme l'Arctique ou les hautes montagnes d'Europe, d'Asie centrale ou d'Amérique du Nord.

Elle est dioïque, mesure de 20 à 40 cm de haut, et se développe en touffe. Ses tiges non ramifiées sont épaisses (5 mm). Ses longues feuilles de 1 à 4 cm, sont alternes, planes, lancéolées-pointues, charnues, sessiles aux dents espacées dans la moitié supérieure. Les inflorescences multiformes en corymbe comportent des fleurs unisexuées, constituées de 4 à 5 pétales jaunes aux extrémités en capuchon généralement lavées de rouge.

*Slacanin I. 2011*



Figure 53 : La rhodiole

### C. Partie utilisée

On utilise les organes souterrains (rhizomes et racines).

*Veitch NC, Smith M, Bames J, Anderson LA, Phillipson JD. 2013*

### D. Composition chimique

Les organes souterrains renferment :

- des dérivés du phényléthanol : salidroside (rhodioloside)
- des phénylpropanoïdes : rosavine, rosine, rosarine
- des flavonoïdes : rhodioline, rhodionine, rhodiosine...
- des monoterpènes : rosiridol, rosaridine
- des tanins : catéchines, proanthocyanidines
- des stérols : daucostérol,  $\beta$ -sitostérol
- des acides phénoliques : acide chlorogénique, acide hydroxycinnamique, acide gallique
- une huile essentielle (0,05 %) : géraniol

*Veitch NC, Smith M, Bames J, Anderson LA, Phillipson JD. 2013*

### E. Pharmacologie et Essais cliniques

Quelques études, aux résultats encourageants, montrent que la rhodiole exerce un effet antidépresseur et « anti-fatigue ».

Dans une étude *in vitro*, Van Diermen (2009) met en évidence l'activité inhibitrice de *Rhodiola rosea* sur les monoamines oxydases A et B, ce qui empêche la dégradation des neurotransmetteurs sérotonine et noradrénaline.

Dans une étude clinique (Darbinyan V et al. 2007) randomisée en double aveugle versus placebo chez des patients (n= 89) à dépression légère à modérée, la prise

d'un extrait standardisé de rhodiola pendant 6 semaines, permet d'améliorer de façon significative l'état dépressif et les insomnies associées.

Dans une autre étude randomisée en double aveugle versus placebo, Olsson EM (2009) évalue l'efficacité d'un extrait standardisé de rhodiola sur 60 personnes atteintes d'un syndrome de fatigue dû à un stress chronique. Chez les patients ayant reçu le traitement pendant 28 jours, on observe de manière significative un effet « anti-fatigue » qui permet d'augmenter les performances mentales, et en particulier la concentration. On observe aussi une diminution significative du cortisol salivaire (mesure du stress).

#### *F. Indication*

*Rhodiola rosea* est inscrite à la pharmacopée européenne. Elle est reconnue, de par son utilisation ancienne, dans le traitement des symptômes liés au stress tels que la fatigue et les sensations de faiblesse.

EMA/HMPC/232091/2011, 2012

#### *G. Posologie*

Son usage est réservé à l'adulte (plus de 18 ans).

La posologie quotidienne recommandée est de 144 à 400 mg d'extrait sec (1,5-5:1, éthanol 67-70 %).

Pas d'effets secondaires rapportés. Elle est déconseillée chez la femme enceinte et allaitante.

EMA/HMPC/232091/2011, 2012

## VII. Plantes adaptogènes

La fatigue tant physique que psychique touche entre 30 et 60 % des femmes ménopausées. Le ginseng et l'éleuthérocoque peuvent aider à pallier cette asthénie.

### 1. *Le ginseng, Panax ginseng* C.A. Meyer et autres espèces. (*Araliaceae*)

#### *A. Histoire*

Le ginseng est la plante médicinale qui a la plus grande renommée en Asie (Chine, Japon, Corée). Inscrite à la pharmacopée chinoise depuis plus de 2000 ans, elle est connue pour être la plante aux mille vertus, d'où son nom *Panax* qui vient du grec *Pan* (tout) et *Akos* (guérir), qui signifie remède qui « guérit tout », et la dénomination de « panacée ». La forme anthropomorphe de la racine, qui rappelle une silhouette humaine, est quant à elle à l'origine du mot ginseng, *Gin* qui signifie en chinois « homme », et *Seng* « essence ».

Elle est réputée pour ses propriétés toniques, rajeunissantes, revitalisantes et aphrodisiaques. Elle améliorerait les capacités physiques et psychiques, et

permettrait de lutter contre la fatigue et le stress. On la qualifie de plante « adaptogène ».

Le ginseng fut introduit pour la première fois en Europe en l'an 1000 après J-C par Cordoba, qui avec son navire, le ramena en Espagne. Puis en 1294, par Marco Polo. Mais la distance entre l'Europe et l'Asie, et les différences entre les médecines ne permirent pas au ginseng de trouver sa place dans la médecine occidentale. Il faudra attendre la fin du XVI<sup>ème</sup> siècle et le début du XVII<sup>ème</sup> siècle, pour que les racines de ginseng soient reconnues en Europe pour ses propriétés thérapeutiques. En 1704, le roi Louis XVI découvrit *Panax quinquefolium* (le ginseng du Canada). Il l'utilisa comme aphrodisiaque, ce qui suscita un grand engouement en France. À la même période, un missionnaire jésuite découvrait les bienfaits du ginseng chinois. À partir de là, un véritable commerce du ginseng se développa. À l'heure actuelle, ce marché représente plusieurs millions de dollars.

Allais D. 2009

### B. Description de la plante

*Panax ginseng* est une espèce endémique de la flore mandchoue. Il croît dans les régions forestières et montagneuses de Chine, de la Corée, de la Mandchourie et même en Russie. Mais il est surtout cultivé en Corée, au Japon et en Chine. Il existe d'autres espèces de ginseng. Parmi elles, *Panax quinquefolium*, cultivé aux Etats-Unis et au Canada.

Le ginseng est une plante herbacée vivace, atteignant 80 cm de haut. Sa tige droite de 30 à 50 cm, porte les feuilles composées palmées à 5 folioles finement dentées et ovales. Ses fleurs blanches groupées en ombelles n'apparaissent que vers l'âge de 3 ou 4 ans de la plante. Les fruits sont des baies rouges à deux graines.

La racine est cylindrique à fusiforme, épaisse, de couleur jaune pâle. Parfois ramifiée en deux ou trois racines, ce qui peut lui donner une ressemblance avec le corps humain, elle porte aussi à la partie inférieure de nombreuses radicelles. Sa longueur est de de 10 à 20 cm de long et de 1 à 2 cm de diamètre.

La racine est récoltée sur des plants de 5 à 7 ans pour le ginseng cultivé. À l'état sauvage, la croissance est plus lente, la récolte se fait sur des plants d'au minimum 7 ans, mais le plus souvent de 10 ans. Qu'il soit cultivé ou sauvage, plus le plant est vieux, meilleur est le produit officinal.

Allais D. 2009



Figure 54 : Le ginseng

### C. Partie utilisée

La partie utilisée est la racine séchée entière ou coupée, appelée ginseng blanc ou ginseng rouge de *Panax Ginseng* C.A. Meyer.

Le ginseng blanc est la racine qui est lavée aussitôt après la récolte, raclée et complètement séchée au soleil ou dans un four.

Le ginseng rouge est constitué de racines qui ont été soumises à l'action de la vapeur d'eau pendant 1 à 4 heures, puis séchées à l'étuve ou au soleil, ce qui lui donne cette couleur brun-rougeâtre.

La racine séchée contient au minimum 0,4 % de la somme des ginsénosides Rg1 et Rb1 (saponosides).

Allais D. 2009

Bruneton J. 2009



Figure 55 : La racine de ginseng

### D. Composition chimique

Le ginseng renferme :

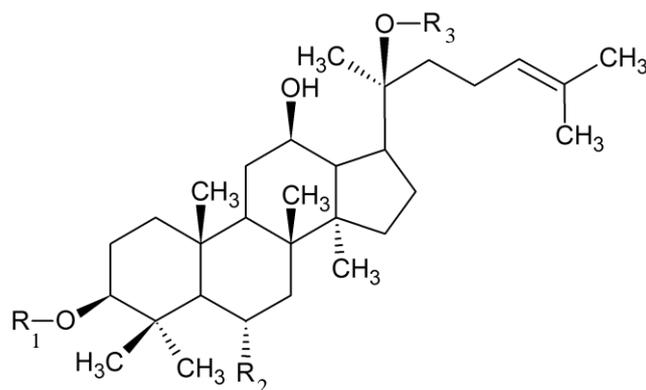
- des saponosides (1 à 3 %), vraisemblablement responsables de l'essentiel de l'activité de la plante. Il en existe une trentaine, ce sont les ginsénosides. Ils sont pour la plupart des hétérosides de génines triterpéniques tétracycliques de la série du dammarane. Ils ont en commun un noyau triterpénique plus ou moins hydroxylé, et se différencient par la nature de leurs oligosaccharides.

Ils sont désignés par une lettre « R » suivie d'une lettre minuscule et parfois suivie d'un chiffre. Ils sont répartis en deux groupes : les hétérosides du protopanaxadiol et les hétérosides du protopanaxatriol.

Les plus abondants chez le ginseng de Corée sont Ro, Rb1, Rb2 et Rg1.

Tous les ginsengs n'ont pas la même composition en saponosides. Elle varie en fonction de l'espèce, de l'âge de la plante, de son origine, mais aussi entre ginseng blanc et rouge, entre racine principale, racines latérales et radicelles. Pour ces raisons, on comprend que les compositions indiquées sur les produits commerciaux à base de ginseng peuvent être inexactes.

- une huile essentielle (5 ml/kg, riche en carbures sesquiterpéniques).
- des polyines (panaxynol et panaxytriol).
- des polysaccharides, des glycopeptides (panaxanes), vitamines, stérols, acides aminés et peptides.



	Composés	R1	R2	R3
<b>Protopanaxadiols</b>	Rb1	Glc (2 -> 1) Glc	H	Glc (6 -> 1) Glc
	Rb2	Glc (2 -> 1) Glc	H	Glc (6 -> 1) Arabp
	Rc	Glc (2 -> 1) Glc	H	Glc (6 -> 1) Arabf
	Rd	Glc (2 -> 1) Glc	H	Glc
	Composé K (métabolite)	H	H	Glc
<b>Protopanaxatriols</b>	Re	H	Glc (2 -> 1) Rha	Glc
	Rg1	H	Glc	Glc
	Rg2	H	Glc (2 -> 1) Rha	H
	Rf	H	Glc (2 -> 1) Rha	H
	Rh1 (métabolite)	H	Glc	H

Source: EMA. 2013. Glc :  $\beta$ -D-glucose; Arabp :  $\alpha$ -L-arabinopyranosyl; Arabf :  $\alpha$ -L-arabinofuranosyl; Rha:  $\alpha$ -L-rhamnose

Figure 56 : Les principales structures moléculaires du ginseng

Allais D. 2009

Bruneton J. 2009

### E. Pharmacologie

De nombreux effets pharmacologiques ont été observés in vitro et/ou chez l'animal : une augmentation des performances « intellectuelles » (mémoire et apprentissage), un effet neuroprotecteur, une stimulation du système immunitaire (augmentation de l'activité des lymphocytes B, T, et NK, et de la production d'interféron), une activité anti-cancéreuse (effet cytotoxique et antiprolifératif), une activité cardiovasculaire (vasorelaxation, baisse de la pression artérielle...), et une activité hypoglycémiante.

Mills S, Bone K. 2013

### F. Essais cliniques

Les études évaluant les effets du ginseng sur les performances physiques et cognitives ont des résultats contradictoires. De plus, ce sont souvent de « petits » essais à la méthodologie contestable.

Cependant, il apparaîtrait que le ginseng aurait un effet positif sur la qualité de vie des patients : sentiment de bien-être, moins de stress, effet relaxant, augmentation de la qualité du sommeil, un meilleur appétit...

En effet, une étude randomisée en double aveugle rassemblant 501 participants sur 4 mois, a comparé l'effet d'un extrait de ginseng associé à des vitamines et des minéraux à l'effet des vitamines et minéraux seuls. La qualité de vie a été évaluée

via un questionnaire à 11 items. Elle est significativement meilleure dans le groupe prenant l'extrait de ginseng.

*Mills S, Bone K. 2013*

### *G. Indication*

En France, on l'utilise pour son action tonique : en cas de fatigue, d'affaiblissement lié à l'âge, pour améliorer ses capacités physiques et intellectuelles (concentration et mémorisation).

L'ANSM lui reconnaît l'indication : « traditionnellement utilisé dans les asthénies fonctionnelles ».

*Bruneton J. 2009*

En Europe, il est reconnu de par son usage traditionnelle ancien dans le traitement de l'asthénie (fatigue, état de faiblesse).

*EMA/HMPC/321233/2012, 2013.*

### *H. Posologie*

La posologie est de 2 grammes de racine et de 20 mg de ginsénosides par jour maximum. La durée d'utilisation ne doit pas dépasser 3 mois. La prise est conseillée le matin pour ne pas gêner le sommeil.

*Bruneton J. 2009*

### *I. Effets indésirables et toxicité*

Les effets indésirables sont rares et bénins : réactions d'hypersensibilité (urticaire, démangeaisons), insomnie, maux de tête et troubles gastro-intestinaux (maux d'estomac, nausées, vomissements, diarrhée, constipation).

Ils se manifestent le plus souvent en cas d'utilisation prolongée et/ou en cas de posologie élevée.

Des cas d'hypertension (2), de gynécomastie (1), de mastodynie (6), de saignements vaginaux (3, dont 2 chez des femmes ménopausées), et de syndrome de Stevens-Johnson (1) ont été rapportés. Ils restent anecdotiques, et le lien de causalité entre le ginseng et ses cas est rarement établi, souvent douteux.

*EMA/HMPC/321232/2012, 2013*

### *J. Interactions médicamenteuses*

Il semblerait que le ginseng réduise l'activité des anticoagulants oraux, un cas avec la warfarine a été rapporté. Par précaution, on déconseille la prise de ginseng chez les patients traité par anticoagulants.

De même, de par les activités supposées immunostimulantes et anti-hyperglycémiantes du ginseng, on le déconseille par prudence chez les patients sous immunosuppresseurs et les patients diabétiques.

En cas d'hypertension artérielle, d'insomnie ou d'angoisse, il doit être utilisé avec précaution.

Il est déconseillé chez les femmes enceintes et allaitantes.

*Allais D. 2009*

*EMA/HMPC/321232/2012, 2013*

## 2. *L'éleuthérocoque*, *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. & Maxim.) Maxim., (*Araliaceae*)

### A. *Histoire*

Connu en Chine depuis l'Antiquité pour accroître la longévité, l'éleuthérocoque entre en thérapeutique en Russie vers la fin des années 1950, où il est défini comme plante « adaptogène ». Il est utilisé traditionnellement comme tonique et « fortifiant » aussi bien chez l'homme sain pour prévenir la maladie ou chez les sportifs pour améliorer les performances, que chez le malade ou le convalescent. Il combat les états de fatigue et l'asthénie, augmente les capacités de concentration et physiques, et est immunostimulant.

*Fleurentin J. 2008*

### B. *Description de la plante*

L'éleuthérocoque est un buisson épineux de 2 à 3 mètres de haut, appelé aussi « buisson du diable ». Originaire de Sibérie Orientale et croissant en Asie du nord-est (nord de la Chine, Corée du Sud, et Japon), il est de par ses propriétés thérapeutiques considéré comme le ginseng de Sibérie.

Il possède des feuilles palmées constituées de 5 folioles, longuement pétiolées. Ces petites fleurs terminales jaunâtres ou bleu-violet sont réunies en ombelles simples. Et ces fruits sont des drupes noires à 5 graines. Le rhizome noueux et rugueux de couleur brun-gris à brun-noir, porte de nombreuses racines cylindriques et noueuses, pouvant atteindre 15 cm de long et 1,5 cm de diamètre.

*Bruneton J. 2009*



Figure 57 : L'éleuthérocoque

### C. Partie utilisée

On utilise les organes souterrains séchés, entiers ou coupés. Ils contiennent au minimum 0,08 % pour la somme de l'éléuthéroside B et de l'éléuthéroside E.

Bruneton J. 2009



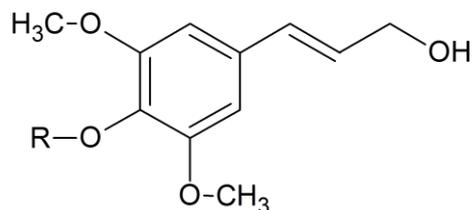
Figure 58 : La racine d'éléuthérocoque

### D. Composition chimique

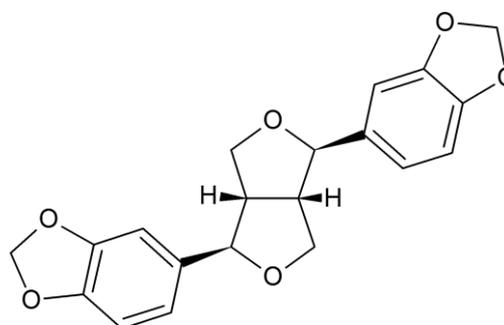
Les organes souterrains renferment :

- des éléuthérosides, une classe de molécules très hétérogène, qui rassemble :
  - o des saponosides triterpéniques (éléuthérosides I-M),
  - o des coumarines (isofraxosides = éléuthéroside B<sub>1</sub>),
  - o des lignanes (glucosides du syringarésinol : éléuthéroside D, éléuthéroside E = liriodendrine, sésamine = éléuthéroside B<sub>4</sub>),
  - o des dérivés phénylpropaniques (coniférine, syringine = éléuthéroside B, acide chlorogénique).
- des polysaccharides.
- des glycanes (éléuthéranes A à G).

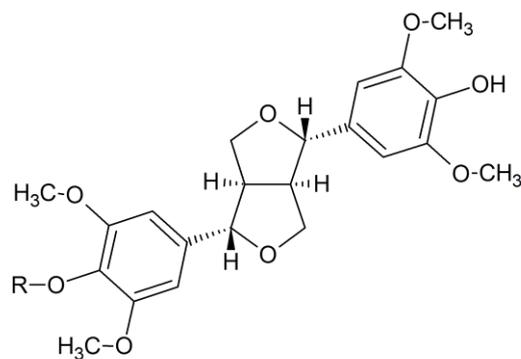
Wichtl M, Anton R. 2003



syringine (éléuthéroside B)  
R= glucosyl



sésamine (éléuthéroside B<sub>4</sub>)



liriiodendrine (éleuthéroside E)

Figure 59 : Les principales structures moléculaires de l'éleuthérocoque

### E. Pharmacologie

La pharmacologie relative à l'éleuthérocoque n'est pas entièrement connue. Néanmoins, il semblerait que les principaux constituants actifs soient la liriiodendrine (éleuthéroside E) et la syringine (éleuthéroside B).

La liriiodendrine augmente le taux d'endorphine chez le rat (ce qui lui permet de résister à l'effort et au stress), et possède des effets immunostimulants, tout comme la syringine et la sésamine (éleuthéroside B<sub>4</sub>).

L'utilisation in vitro d'extraits d'éleuthérocoque, permet aussi d'augmenter le nombre de lymphocytes T et B, et de booster leur activité avec une augmentation de la production d'anticorps. De même pour la production d'interférons qui est augmentée, et la phagocytose par les macrophages qui est stimulée.

Wichtl M, Anton R. 2003  
EMA/HMPC/680615/2013, 2014

### F. Essais cliniques

Les effets bénéfiques supposés de l'éleuthérocoque sur les capacités physiques et intellectuelles n'ont pas été démontrés chez l'homme. Les études randomisées en double aveugle contrôlées par placebo sont rares, et statistiquement non significatives.

Parmi elles, un essai randomisé en double aveugle mené chez 96 patients souffrants de fatigue chronique (plus de 6 mois). Un extrait standardisé d'éleuthérocoque (éleuthérosides B et E) a été testé contre placebo, sur une durée de 2 mois. L'état de fatigue évalué par un score, était amélioré dans les deux groupes mais il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes.

Veitch NC, Smith M, Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. 2013

L'activité immunostimulante a par contre été observée chez l'homme : dans une étude randomisée en double aveugle contrôlée par placebo, on a observé après 4 semaines de traitement (2 g d'extrait d'éleuthérocoque, 3 fois par jour), une augmentation significative du nombre de cellules immunocompétentes dont les lymphocytes T. EMA/HMPC/680615/2013, 2014

### G. Indication

L'éléuthérocoque est inscrit à la pharmacopée européenne. Sa monographie précise qu'il est, sur la seule base d'un usage ancien, indiqué dans le traitement des symptômes de l'asthénie.

*EMA/HMPC/680618/2013, 2014*

### H. Posologie

Son usage est réservé à l'adolescent de plus de 12 ans et à l'adulte.

La posologie quotidienne est de :

- 0,5 à 4 g de racine fragmentée pour les infusions.
- 0,75 à 3 g de racine en poudre.
- 2 à 3 ml d'extrait liquide (1:1, éthanol 30-40%).
- 90 à 180 mg d'extrait aqueux sec (15-17:1).
- 10 à 15 ml de teinture (1:5, éthanol 40%).

La durée d'utilisation maximale recommandée est de 2 mois.

*EMA/HMPC/680615/2013, 2014*

### I. Effets indésirables, précautions et contre-indication

Les effets indésirables les plus fréquents sont : insomnie, irritabilité, tachycardie et maux de tête.

Il est déconseillé en cas de prise d'immunosuppresseurs (activité immunostimulante) et chez la femme enceinte et allaitante.

Il est contre-indiqué en cas d'hypertension.

*EMA/HMPC/680615/2013, 2014*

## VIII. Plante traitant les troubles cognitifs

Si le lien entre déficit en œstrogènes et maladie d'Alzheimer n'a pu être établi. Il semblerait que les œstrogènes aient un effet neuroprotecteur, et participent au bon fonctionnement de la mémoire (voir partie 1). Le ginkgo pourrait être une solution intéressante pour traiter les troubles cognitifs liés à la ménopause.

### 1. Le ginkgo. *Ginkgo biloba* L. (*Ginkgoaceae*)

#### A. Histoire

Le ginkgo est un arbre d'origine très ancienne, ses premiers fossiles ont été retrouvés dans des roches de l'ère primaire, datant de 300 millions d'années. Il est implanté en Chine depuis 200 millions d'années. Il a la capacité étonnante de

résister à de nombreuses agressions : froid, sécheresse, pollution, micro-organismes. Il est d'ailleurs le seul arbre survivant à Hiroshima en 1945. Il est aussi connu pour sa longévité, puisqu'il pourrait vivre plus de 4000 années.

Dès 2800 avant J-C, ses graines et ses fruits furent reconnus pour leurs propriétés médicinales (remède pour l'asthme, la toux et les leucorrhées entre autres). Il fut importé en 1730 en Europe, et en 1784 en Amérique. Depuis 1960, l'utilisation des feuilles de ginkgo en thérapeutique s'est largement développée en Europe, notamment pour l'élaboration d'extraits secs standardisés.

*Millot M. 2010*

### *B. Description de la plante*

Le ginkgo, appelé aussi « arbre aux quarante écus », est un grand arbre (30 à 40 mètres de haut) dioïque. Ses feuilles de couleur vert-jaunâtre en forme d'éventail, sont alternes ou disposées en bouquets sur les rameaux de l'arbre. De nature polymorphe, elles sont aussi bien bilobées, que divisées ou presque entières. La feuille lisse comprend un pétiole de 4 à 9 cm, et un limbe de 4 à 10 cm de largeur. Les fleurs sont unisexuées. Et le fruit est une drupe à aspect de prune jaune. En se décomposant, il dégage une odeur désagréable d'acides propioniques et butyriques.

*Millot M. 2010*



Figure 60 : Le ginkgo

### *C. Partie utilisée*

On utilise la feuille séchée, entière ou fragmentée, dont la teneur en flavonoïdes (calculés en hétérosides flavonoïques) doit être au minimum de 0,5%.

L'extrait sec raffiné et quantifié de ginkgo, préparé à partir de la feuille, est titré en hétérosides flavonique (22 à 27 %), en bilobalide (2,6 à 3,2 %), en ginkgolides A, B et C (2,8 à 3,4%), et en acides ginkgoliques (au maximum 5 ppm).

*Bruneton J. 2009*



Figure 61 : Les feuilles de ginkgo

#### D. Composition chimique

Les feuilles de ginkgo renferment deux types de composés à propriétés pharmacologiques :

- des flavonoïdes (0,5 à 1 %) : parmi eux, des hétérosides flavonoïdiques dérivés du kaempférol, du quercétol, de l'isorhamnétol et de la lutéoline, mais aussi des biflavones, telles que l'amentoflavone, la bilobétine, le ginkgétol et l'apigénine. Le taux en biflavonoïdes étant trois à quatre fois plus élevé dans les feuilles d'automne, par rapport à celles du printemps.
- des terpènes : principalement des diterpènes à cycles lactoniques appelés ginkgolides A, B, C et J (jusqu'à 0,5 %). Et du bilobalide, un sesquiterpène à groupement tertiobutyle (0,4 %).

Et d'autres constituants comme : des proanthocyanidols, des acides anacardiques (acides ginkgoliques) potentiellement allergisants, des stérols, des acides organiques...

Bruneton J. 2009

Millot M. 2010

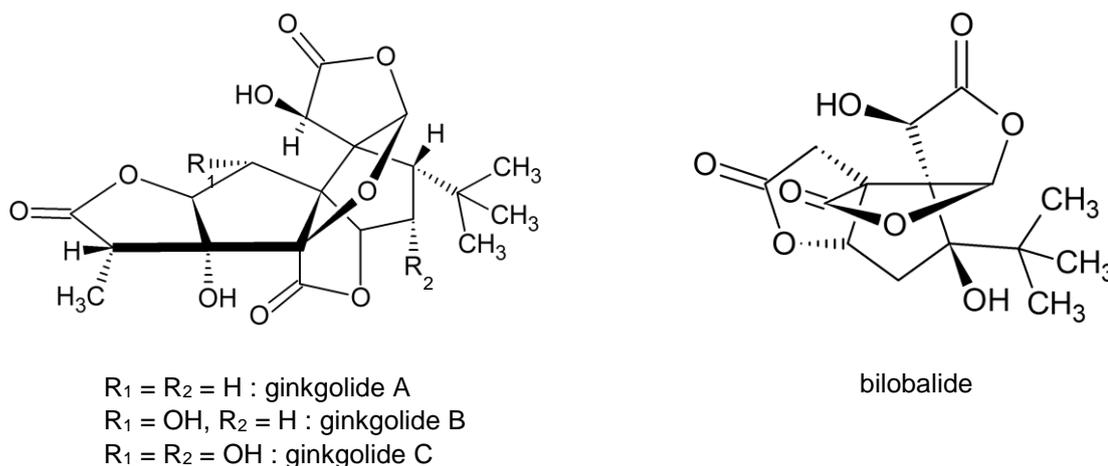


Figure 62 : Les principales structures moléculaires du ginkgo

## *E. Pharmacologie*

*Ginkgo biloba* exerce plusieurs effets pharmacologiques :

### a) Action antagoniste du PAF

Les ginkgolides, et particulièrement le ginkgolide B, sont des inhibiteurs du récepteur du PAF (Platelet Activating Factor), médiateur phospholipidique intracellulaire impliqué dans plusieurs mécanismes : agrégation plaquettaire, thromboformation, réaction inflammatoire, allergie et bronchoconstriction.

### b) Effet anti-oxydant sur les cellules neuronales

Les flavonoïdes exercent un effet protecteur sur les cellules cérébrales en piégeant les radicaux libres. Cet effet anti-oxydant, est aussi le résultat de l'action du ginkgolide A et le bilobalide qui augmentent l'activité d'une enzyme anti-oxydante : la glutathion transférase.

### c) Action sur le système circulatoire

Le ginkgo permet de renforcer la résistance capillaire, de diminuer la perméabilité capillaire et d'augmenter l'irrigation cérébrale. Il assure aussi une meilleure résistance du cerveau à l'hypoxie et à l'ischémie, grâce à une action relaxante sur l'endothélium vasculaire au niveau cérébral.

### d) Action sur le métabolisme neuronale

Il augmente la captation du glucose et d'oxygène des cellules neuronales. Le bilobalide agirait sur la chaîne respiratoire mitochondriale, permettant l'augmentation du quotient respiratoire mitochondriale, et la stimulation de voie de la glycolyse aérobie.

### e) Action anti-inflammatoire

Le ginkgo inhibe la phospholipase A2, et donc l'expression de la cyclo-oxygénase-2 et de la lipo-oxygénase.

*Bruneton J. 2009*

*Millot M. 2010*

## *F. Essais cliniques*

Comme nous venons de le voir, le ginkgo assure une meilleure irrigation cérébrale, avec des apports en oxygène et en nutriments augmentés. Il a aussi des effets antioxydants, et antiagrégants (baisse de la viscosité sanguine, prévention de la formation de caillots). Ce qui fait de lui un bon neuroprotecteur.

Ces propriétés ont été testées en clinique pour divers affections. Nous nous intéresserons aux essais relatifs aux insuffisances vasculaires cérébrales, aux démences séniles et à la maladie d'Alzheimer.

#### a) L'insuffisance vasculaire cérébrale

L'« insuffisance vasculaire cérébral » est un terme qui comprend les difficultés de concentration, l'altération de la mémoire, la confusion, les troubles de l'humeur, l'inattention, les étourdissements, les acouphènes... tous attribués à une déficience circulatoire cérébrale.

De très nombreuses études ont évalué l'efficacité du ginkgo sur ses symptômes. Une synthèse d'essais cliniques (7 essais) de 1992, a conclu que l'extrait de ginkgo (120-160 mg/j pendant 12 semaines) a un effet bénéfique sur l'insuffisance vasculaire cérébrale.

Une autre plus récente (2007), a analysé 35 études randomisées en double aveugle, contrôlées par placebo, chez des patients souffrant de troubles cognitifs liés à l'âge. Seule une amélioration légère, mais statistiquement significative, des performances cognitives après 24 semaines de traitement a été démontrée.

#### b) Démences séniles et maladie d'Alzheimer

Dans le traitement des formes modérées de démence, les résultats des études cliniques sont discordants, si certains montrent une absence d'effet statistiquement significatif, les autres démontrent au mieux un effet modeste sur les performances cognitives.

Concernant les démences de type Alzheimer, il a été prouvé que la prise quotidienne d'un extrait de ginkgo (240 mg) pendant plusieurs années (moyenne de 6 ans), n'est pas plus efficace qu'un placebo, pour prévenir ou différer l'apparition d'une démence de type Alzheimer. Elle ne ralentit pas non plus la progression des troubles cognitifs légers, s'ils préexistaient.

*Bruneton J. 2009*

#### G. Emploi

On retrouve le ginkgo sous différentes formes :

- extrait sec standardisé

Le plus utilisé est l'extrait EGb 761 (obtenu avec de l'acétone aqueuse), qui renferme 24 % de flavonoïdes et 6 % de ginkgolides-bilobalide. Il est un gage de qualité face aux nombreux extraits de ginkgo proposés dans le commerce.

Il est utilisé dans de nombreuses spécialités telles que le Tanakan® ou Vitalogink®, comprimés ou en gouttes buvables dosés à 40 mg d'extrait par comprimés ou par ml, et le Ginkogink®, solution buvable dosée à 40 mg/ml.

Ces spécialités sont indiquées chez les adultes et les personnes âgées, dans le traitement symptomatique des troubles cognitifs du sujet âgé, à l'exception des patients atteints de démence confirmée, de maladie de Parkinson, de troubles cognitifs iatrogènes ou secondaires à une dépression ou à des désordres métaboliques.

La posologie est de 120 mg par jour, à répartir en 2 ou 3 prises.

- poudre de feuilles : par exemple, Arkogélules Ginkgo<sup>®</sup>, gélules de 250 mg, 1 à 3 gélules par jour.
- teinture : 200 gouttes par jour.

La durée d'utilisation conseillée est d'au minimum 8 semaines.

Le ginkgo est aussi proposé dans d'autres indications : insuffisance veino-lymphatiques, claudication intermittente des artériopathies oblitérantes des membres inférieures, baisse de l'acuité auditive, certains syndromes vertigineux et/ou d'acouphènes, troubles visuels de cause vasculaire, phénomène de Raynaud.

*Millot M. 2010*

*Vidal. 2016*

#### *H. Effets indésirables*

Les effets indésirables les plus fréquents sont : troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, diarrhée, nausées), céphalées, vertiges, réactions cutanées de type prurit et eczéma, réactions d'hypersensibilité, et dyspnée.

Chez les patients épileptiques, la prise de ginkgo peut générer l'apparition de crises supplémentaires. Dans ce cas, il doit être utilisé avec précaution.

*Vidal. 2016*

#### *I. Contre-indication*

Le ginkgo est contre-indiqué chez la femme enceinte : il diminue la capacité des plaquettes à s'agréger et augmente les risques de saignement. Il est déconseillé en cas d'allaitement.

*Vidal. 2016*

#### *J. Interactions médicamenteuses*

Il est déconseillé en cas de prise d'anticoagulants (warfarine...) et/ou d'anti-plaquettaires (clopidogrel, acide acétylsalicylique, AINS), et chez les personnes prédisposés à saigner (hémophiles). Il peut augmenter les effets de ces médicaments, et entraîner des hémorragies.

3 à 4 semaines avant un acte chirurgical, on recommande d'arrêter la prise de produit à base de ginkgo.

L'association ginkgo et efavirenz est déconseillée. Le ginkgo est un inducteur du cytochrome 3A4, ce qui peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique en efavirenz.

Le ginkgo peut aussi inhiber la P-glycoprotéine intestinale, et donc influencer sur l'absorption de certains médicaments. Pour ces raisons, l'association

ginkgo/dabigatran est déconseillée, la concentration plasmatique de l'anticoagulant pourrait augmenter.

Il est aussi déconseillé d'associer le ginkgo à la nifédipine. Le ginkgo peut augmenter jusqu'à 100% la concentration plasmatique maximale de la nifédipine, entraînant une augmentation des effets secondaires (flushs et vertiges).

*Vidal. 2016*

*EMA/HMPC/321097/2012, 2015*

## IX. Plantes à action minéralisante

L'ostéoporose est une des complications de la ménopause. Des plantes riches en silice et en calcium pourraient aider à prévenir la perte osseuse.

### 1. *La prêle, Equisetum arvense L. (Equisetaceae)*

#### A. *Histoire*

Au Moyen Age, elle est reconnue pour ses propriétés hémostatiques. Plus tard, au XX<sup>ème</sup> siècle, elle est considérée comme diurétique, hémostatique, reminéralisante, et réparatrice des tissus. Elle est utilisée dans toutes les affections rénales, contre les maux de gorge (gargarisme), les inflammations des yeux, les saignements de nez, et pour favoriser la cicatrisation des lésions et des ulcères (cataplasme).

*Fleurentin J. 2008*

#### B. *Description de la plante*

Plante herbacée très commune en Europe, la prêle croît aussi en Asie, en Afrique et en Amérique du Nord. Elle affectionne les lieux humides et ombragés, les fossés et les bords des étangs.

Elle est caractérisée par deux types de tiges : au printemps, des tiges fertiles épaisses blanc-brunâtre sans chlorophylle, portant les organes reproducteurs à leur extrémité sous la forme d'un épi sporangifère oblong ; en été, des tiges stériles vertes filiformes d'environ 60 cm de haut, creuses, cannelées et ramifiées, portant des verticilles de feuilles étroites et rigides disposées en collerette, appelées aussi queue-de-cheval.

*Bruneton J. 2009*



Figure 63 : La prêle

### *C. Partie utilisée*

On utilise les parties aériennes stériles séchées, entières ou coupées. Elles renferment au minimum 0,3 % de flavonoïdes totaux exprimés en isoquercitrosides.

*Bruneton J. 2009*

### *D. Composition chimique*

La prêle est très riche en substances minérales (environ 10 %) dont les 2/3 est composé d'acide silicique et de silicates (silicium).

Elle renferme aussi des flavonoïdes, des stérols, de l'acide ascorbique et des acides phénols.

*Bruneton J. 2009*

### *E. Indications*

La prêle est reconnue en France et en Europe pour son action sur le rein (facilite les fonctions d'élimination rénale). Elle fait d'ailleurs l'objet d'une monographie au niveau européen sur ce sujet.

Mais elle est aussi connue pour son action reminéralisante au niveau des os et des cartilages. Le silicium, présent en grande quantité dans ses parties aériennes, favoriserait le transfert de calcium vers l'os et renforcerait la croissance osseuse. La prêle stimulerait aussi la synthèse du collagène et des protéoglycanes, ce qui favoriserait la synthèse des cartilages au niveau des articulations.

La prêle a aussi une action sur la peau. En effet, le silicium joue un rôle dans son élasticité puisqu'il est lié avec le soufre à la kératine, et aussi au collagène.

*Fleurentin J. 2008*

### *F. Effets indésirables*

On note quelques effets indésirables : troubles gastro-intestinaux et réactions cutanées allergiques.

La prêle est déconseillé chez la femme enceinte et allaitante.

*Bruneton J. 2009*

## *2. Autres plantes à action minéralisante*

### *A. Le lithothamne, *Lithothamnium calcareum**

Le lithothame est une petite algue calcaire qui contient de 25 à 35 % de calcium. Cette algue a la particularité de calcifier la paroi de ses cellules sous forme de carbonate de calcium auquel est associé du carbonate de magnésium. Lorsque l'algue meurt, il subsiste un squelette calcaire, nommée Maërl. Il fait l'objet d'une grande exploitation sur les côtes bretonnes (500 000 tonnes par an).

Son utilisation principale est l'amendement calcaire des sols, mais depuis quelques années, on le retrouve dans des compléments alimentaires pour son action reminéralisante. Le calcium du Maërl se solubilise très bien en condition gastrique, et produit quantitativement du calcium ionisé biodisponible.

*Brault D, Marfaing H, Laurent P. 2002*



Figure 64 : La lithothamne

*B. Le bambou, Bambousa vulgaris ou Bambousa arundinacea (Poaceae)*

Le bambou est connu pour la haute teneur en silice (75 %) contenu dans l'exsudat présent au niveau des nœuds des tiges.



Figure 65 : Le bambou

## **Partie 3 : Traitement de la ménopause par aromathérapie**

### **I. Introduction**

L'aromathérapie est une thérapeutique qui consiste à soigner par les huiles essentielles végétales ou les essences aromatiques. Elle est l'une des branches de la phytothérapie.

Avec l'engouement pour les médecines naturelles, l'aromathérapie intéresse de plus en plus le grand public : ventes d'ouvrages de vulgarisation et d'huiles essentielles en officine, sur internet, et dans d'autres points de vente. Elle se présente comme une nouvelle solution thérapeutique.

Néanmoins, les huiles essentielles sont des produits très actifs, qui nécessitent des connaissances appropriées pour une utilisation en toute sécurité. En effet, si elles peuvent être dotées de propriétés thérapeutiques non négligeable, elles peuvent aussi s'avérer être toxiques, selon leur composition chimique (neurotoxiques, dermocaustiques, hépatotoxiques...), et le patient (enfants, asthmatiques, épileptiques, femmes enceintes...).

L'essor de l'aromathérapie à l'officine, est l'occasion pour le pharmacien d'accomplir sa mission de conseil, ici tout à fait indispensable pour le patient, et de valoriser son métier. Nous verrons que les huiles essentielles peuvent être une thérapie complémentaire intéressante pour la femme ménopausée.

### **II. Définition : une huile essentielle**

Selon la Pharmacopée Européenne 8<sup>ème</sup> édition, une huile essentielle est : « un produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par un procédé mécanique approprié sans chauffage. L'huile essentielle est le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition ».

#### *1. Identification botanique*

##### *A. Dénomination latine et française*

Afin de garantir la reconnaissance botanique de la plante à l'origine de l'extraction de l'huile essentielle, le nom français le plus courant de l'espèce, ainsi que les deux noms latins du genre et de l'espèce doivent être spécifiés.

Ils permettent d'éviter les confusions entre des espèces d'un même genre (*Artemisia annua* et *Artemisia arborescens* par exemple) ou de genre différent (confusion entre l'huile essentielle de ravensara (*Ravensara aromatica*) et de ravintsara (*Cinnamomum camphora*)).

### B. Chimiotype, chémotype ou type chimique

Le chimiotype indique le composant biochimique majoritaire et distinctif présent dans l'huile essentielle.

Sa mention est indispensable pour certaines espèces comme pour le thym, *Thymus vulgaris*, qui compte un grand nombre de chimiotypes : à thymol, à thujanol-4, à carvacrol, à linalol... tous possédant leur propre activité pharmacologique (excepté les activités du thymol et carvacrol, qui sont très peu dissociables).

### C. Origine géographique

L'origine géographique peut influencer sur la composition quantitative chimique de l'huile essentielle d'une même espèce.

Par exemple, l'huile essentielle du romarin officinale de Corse sera riche en acétate de bornyle-verbénone, alors que celui du Maroc sera riche en 1,8-cinéole.

### D. Partie de la plante distillée

L'huile essentielle des plantes aromatiques est présente dans des cellules sécrétrices spécifiques, où elle est synthétisée et stockée, regroupées dans des poches sécrétrices, des canaux sécréteurs ou des poils sécréteurs.

Elle a des propriétés répulsives (insectes et champignons), attractives (pollinisateurs), mais aussi antiseptiques (parasites), et inhibitrices de la germination des graines.

Les parties des plantes utilisées pour l'extraction des huiles essentielles sont variées : les fleurs (oranger, lavande...), les feuilles (eucalyptus, menthe...), les écorces (cannelier), les bois (rose, camphrier), les rhizomes (curcuma, gingembre), les fruits secs (badiane, anis) et les graines (muscade).

Pour certaine espèce, selon l'organe utilisé, la composition chimique de l'huile essentielle sera différente. C'est le cas de l'huile essentielle d'orange amer (*Citrus aurantium*), dont la distillation des feuilles permet l'obtention de l'huile essentielle de petit grain bigarade, riche en esters (acétate de linalyle, de géranyle, de néryle), alors que la distillation des fleurs donne l'huile essentielle de néroli, riche en linalol.

## 2. Période de la récolte

Selon l'espèce, on récoltera l'organe producteur d'huile essentielle en fonction de la floraison, de la saison, des conditions climatiques... qui influent directement sur la composition chimique du produit obtenu.

La plante devra contenir le moins d'impuretés possibles, en particulier les pesticides et insecticides, qui par leur lipophilie peuvent se retrouver dans l'huile essentielle.

## 3. Procédés d'obtention des huiles essentielles

La matière première peut être fraîche, flétrie, sèche, entière, contusée ou pulvérisée.

### A. Distillation par entraînement à la vapeur d'eau sous basse pression

La distillation à la vapeur d'eau sous basse pression est la seule distillation recommandée par la pharmacopée française car elle limite les altérations hydrolytiques (en particulier pour les esters).

L'appareillage pour effectuer cette distillation comprend : une chaudière à vapeur, une cuve contenant la plante aromatique, un réfrigérant avec une circulation d'eau, et un essencier (anciennement appelé « vase florentin ») ou un erlenmeyer, servant à la décantation du distillat (figure 66). L'alambic doit être en acier inoxydable, et non en fer ou en cuivre, pour éviter la formation d'oxydes. Et l'eau doit être peu ou non calcaire pour éviter l'usage de produits chimiques détartrants.

Sous l'effet de la chaleur, l'eau s'évapore et traverse la cuve remplie de plantes aromatiques. La vapeur d'eau volatilise l'huile essentielle de la plante et l'entraîne jusqu'au réfrigérant, où elle se condense dans le serpentin. À la sortie de l'alambic, on récupère le distillat composé de deux phases : aqueuse et huileuse. La phase aqueuse est l'eau distillée aromatique ou hydrolat, et la phase huileuse, l'huile essentielle (celle-ci a généralement une densité plus faible que l'eau). L'hydrolat renferme les composés aromatiques les plus hydrophiles de l'huile essentielle, en quantité inférieure à 5 %.

La durée de la distillation dépend de la composition de la plante (monoterpènes, sesquiterpènes...), et des organes distillés. La distillation doit être complète, tous les composants de l'huile essentielle doit être récupérés. Elle peut durer entre 1 et 24 heures, avec éventuellement un arrêt intermédiaire.

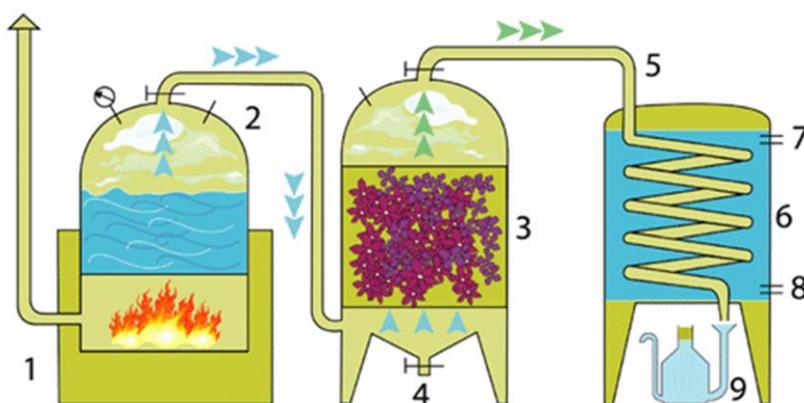


Figure 66 : Appareil de distillation des huiles essentielles par entraînement à la vapeur d'eau. 1 : Foyer ; 2 : Chaudière ; 3 : Cuve contenant la plante aromatique ; 4 : Vidange de condensation ; 5 : Col de cygne ; 6 : Réfrigérant avec serpentin ; 7 : Sortie d'eau chaude ; 8 : Arrivée d'eau froide ; 9 : Essencier

### B. L'expression à froid

Cette méthode ne s'applique qu'aux agrumes (genre *Citrus*), dont l'épicarpe des fruits possède les poches sécrétrices d'essence.

C'est une technique uniquement mécanique, qui à l'aide d'une presse, permet de broyer les zestes, et de libérer les essences des poches.

### C. Distillation sèche

La pharmacopée européenne reconnaît en plus de la distillation par entraînement à la vapeur d'eau, la distillation sèche. Celle-ci est principalement utilisée pour le bois ou les écorces. Elle n'utilise pas l'eau ou la vapeur d'eau, et conduit à un distillat à l'apparence d'un goudron. Elle est très peu utilisée, et est critiquée, car le produit obtenu présenterait un risque de cancérogénicité.

### III. Rendement en huile essentielle

Le rendement est très variable d'une plante à une autre, et justifie le prix de certaines huiles essentielles, et leurs possibles falsifications.

Par exemple, il faut 4 tonnes de rose de Damas pour 1 kg d'huile essentielle, alors qu'avec 7 kg de bouton floral de giroflier, on obtient 1 kg d'huile essentielle.

### IV. Propriétés physicochimiques des huiles essentielles

Les huiles essentielles sont liquides à température ambiante, volatiles, liposolubles, c'est-à-dire solubles dans les graisses et les solvants organiques.

### V. Contrôles des huiles essentielles

L'huile essentielle obtenue fait l'objet de nombreux contrôles :

- dosage de l'huile essentielle.
- contrôles physico-chimiques : densité relative, indice de réfraction, pouvoir rotatoire...
- chromatographie sur couche mince : pratiquée en routine, elle permet de mettre en évidence les principaux constituants de l'huile essentielle.
- chromatographie en phase gazeuse : la méthode de référence. Elle sépare les différents constituants et évalue leur pourcentage. Elle est la carte d'identité de l'huile essentielle.
- autres : recherches de pesticides, radioactivité...

### VI. Qualité de l'huile essentielle

La qualité de l'huile essentielle se vérifie en s'appuyant sur les monographies de contrôle de la Pharmacopée (européenne ou française), et/ou en demandant au fabricant le chromatogramme du lot fourni.

Selon la Pharmacopée Européenne, « les huiles essentielles peuvent subir un traitement ultérieur approprié. Elles peuvent être commercialement dénommées comme étant déterpénée, désesquiterpénée, rectifiée ou privée de « x » ».

On recommande néanmoins d'utiliser une huile essentielle :

- pure : la distillation doit durer suffisamment longtemps pour inclure les composés aromatiques les plus volatils et les moins volatils.

- naturelle : sans ajout de molécules de synthèse et non reconstituée. On évite aussi les huiles essentielles déterpénées, qui sont moins allergisantes, mais aussi moins actives.
- intégrale : exempte d'autres huiles essentielles aux caractéristiques proches, et qui sont moins chères.

## VII. Normes

De nombreuses normes sont attribuées aux huiles essentielles (figure 67) :

Dénominations	Caractéristiques
Norme AFNOR	Dénomination botanique latine et caractères physicochimiques précisés. Référence utilisée avec les pharmacopées par les organismes publics de contrôle
Norme NT-T. 75-004	Précise les dénominations, chimiotype(s), hybrides, origine géographique
Norme NF-T 75-002 (étiquetage)	Précise nom latin, partie de la plante et technique de production
Norme ISO/TC	Norme Communauté européenne pour 54 huiles essentielles
Label HEBBD (huile essentielle botaniquement et biochimiquement définie)	Label officieux précisant l'espèce botanique, l'organe producteur, et le chimiotype
Label BIO	Norme Communauté européenne : culture sans pesticides, herbicides, engrais chimiques
Label AB	Décerné par le ministère de l'agriculture
Label HECT (huile essentielle chémotypée)	Précise les dénominations, chimiotype(s), hybrides, origine, mode de culture, stade de développement botanique, organe producteur

Figure 67 : Les différentes normes attribuées aux huiles essentielles

## VIII. Conservation

Les huiles essentielles sont altérables et sensibles à l'oxydation. Elles doivent être conservées dans un flacon de verre teinté ou en acier inoxydable ou en aluminium, doté d'un bouchon étanche et chimiquement inerte (pour les protéger de la lumière et de l'oxygène), et à l'abri de la chaleur (idéalement à une température inférieure à 20°C).

La durée de conservation est de 12 à 36 mois selon l'huile essentielle (12 mois pour les essences de *Citrus*).

## IX. Composition chimique

Les huiles essentielles renferment de très nombreux composés qui peuvent être classés en deux groupes : les terpénoïdes et les composés aromatiques dérivés du phénylpropane (moins fréquent).

Parmi les terpénoïdes sont présents :

- les monoterpènes (limonène,  $\alpha$ - et  $\beta$ -pinène...). Ils possèdent souvent des fonctions :
  - alcool (géraniol, linalol, menthol, bornéol...).
  - aldéhyde (géralial, néral...).
  - cétone (menthone, carvone, thuyones...).
  - ester (acétate de linalyle, acétate de menthyle...).
  - éther (1,8-cinéole...).
  - peroxyde (ascaridole).
  - phénol (thymol, carvacrol)
  - lactone, coumarine, phtalide.
- les sesquiterpènes (chamazulène, germacrène...). Ils possèdent des fonctions similaires aux monoterpènes (alcool : nérolidol, santalol, carbure :  $\beta$ -caryophyllène, et cétone sont les plus fréquents).
- Les diterpènes.

Les dérivés du phénylpropane (C6-C3) sont souvent des allyl- et propénylphénols, ou parfois des aldéhydes : anéthole, eugénol, safrole...

Selon leur composition chimique, les huiles essentielles possèdent des propriétés thérapeutiques différentes. Parmi elles, des activités antiseptiques (thym, sarriette, girofle, cannelle...), spasmolytiques (menthe, verveine...), sédatives et anxiolytiques (lavande, orange douce, verveine odorante...), anti-inflammatoires (gaulthérie, romarin...), décontracturantes (pin, cyprès...), antalgiques (girofler, menthe poivrée...), et bien d'autres.

## X. Toxicité des huiles essentielles

La toxicité est fonction de la composition chimique de l'huile essentielle.

Les huiles essentielles à :

- **aldéhydes** (citral, citronellal... : citronnelle de Java, eucalyptus citronné...) sont irritantes, quelle que soit leur voie d'administration, et allergisantes.
- **phénols** (thymol, eugénol, carvacrol... : laurier noble, girofler, thym à thymol...) ont une action caustique sur la peau et sont hépatotoxiques. Par voie cutanée, il est nécessaire de les diluer. Par voie orale, on doit les utiliser à des doses faible, diluée au 1/5 ou au 1/10, et sur de courte durée. Il est parfois recommandé de les associer à des huiles essentielles considérées comme hépatoprotectrices, bien que ce concept soit peu éprouvé scientifiquement.
- **cétones** (thuyone : thuya, absinthe, tanaïsie, sauge officinale ; pinocamphone : hysope...) **et lactones** sont neurotoxiques. Elles peuvent conduire à des crises épileptiformes et tétaniformes, et engendrer des troubles psychiques et sensoriels. Elles sont contre-indiquées chez les épileptiques.

- **terpènes** (pinènes, carène... : pin, cyprès, laurier noble, romarin, mandarine...) peuvent être irritantes, et peut-être néphrotoxiques si elles sont utilisées de manière prolongée par voie orale.

## XI. Recommandations et précautions d'emploi

Les huiles essentielles ne s'utilisent jamais pures par voie orale, il y a un risque de brûlure de la muqueuse oropharyngée.

Il ne faut jamais les appliquer au niveau des yeux, de la muqueuse nasale, du conduit auditif ou des zones anogénitales, ni les injecter par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Certaines huiles essentielles (principalement du genre *Citrus*) sont photosensibilisantes (bergamote, citron, mandarine...). Elles ne doivent pas être utilisées par voie cutanée en cas d'exposition au soleil (on déconseille généralement l'application des huiles essentielles sur la peau en cas d'exposition au soleil).

Elles sont contre-indiquées :

- chez la femme enceinte.
- en cas d'allaitement.
- chez l'enfant de moins de 3 ans (généralement elles ne doivent pas être utilisées avant l'âge de 7 ans sans avis médical).

Par précaution, on les déconseille (sans avis médical) :

- chez les asthmatiques (l'inhalation est contre-indiquée).
- chez les épileptiques.
- chez le sujet allergique et en cas d'allergie (on réalise un test de tolérance cutanée afin de s'assurer de la sécurité du produit : on applique 1 à 2 gouttes d'huile essentielle au niveau du pli du coude, si une irritation apparaît dans le quart d'heure qui suit, l'huile essentielle est contre-indiquée).

Il est indispensable de respecter les posologies à la goutte près.

En cas d'intoxication par voie orale, il faut contacter rapidement un centre antipoison surtout si c'est un enfant. Dans la littérature, on conseille, d'ingérer 30 ml d'huile végétale (3 cuillère à soupe) ou 2 à 4 comprimés de charbon végétal. Il ne faut jamais boire d'eau.

En cas de contact avec les yeux, l'œil doit être rincé avec quelques gouttes d'huile végétale ou avec un coton imprégné d'huile végétale.

## XII. Voies d'administration

### 1. *Par voie orale*

Les huiles essentielles ne sont pas miscibles à l'eau, il ne faut donc pas les mettre directement dans de l'eau ou dans une tisane.

Généralement, on conseille au patient de prendre 1 à 2 gouttes d'huile essentielle diluée dans une cuillère à café de miel ou d'huile végétale, ou à déposer sur un sucre, un comprimé neutre de carbonate de calcium ou encore de la mie de pain.

On peut aussi proposer des formes qui nécessitent une préparation :

- sous forme solide : elles peuvent être incorporées dans des gélules (par adsorption sur une poudre inerte) ou dans des capsules molles (par dilution dans une huile végétale).
- sous forme liquide : elles peuvent être solubilisées dans un dispersant de type Disper® ou Solubol®. Le patient verse alors le nombre de goutte nécessaire du mélange dans l'eau. Elles peuvent aussi être incorporées dans une solution hydro-alcoolique comme une teinture ou un macérat glyciné.

## 2. *Par voie cutanée*

Les huiles essentielles peuvent être utilisées en massage, en friction ou en enveloppement. Elles sont utilisées pures, ou diluées dans une huile végétale (noisette, avocat, amande douce...) si elles sont irritantes. On préconise généralement une dilution ne dépassant pas les 10 %, en particulier pour les personnes sensibles ou lorsque la zone est étendue. La dilution n'excédera jamais 50 % (le nombre de goutte d'huile végétal est au moins le double celui de l'huile essentielle). L'application se fait toujours sur une peau saine, sans lésions.

Pour les peaux sensibles et les enfants on dilue systématiquement.

Les huiles essentielles sont appliquées :

- sur les zones concernées lorsque la pathologie est localisée.
- sur la voute plantaire, la face interne des poignets, les plis du coude, le plexus solaire, ou le long de la colonne vertébrale si la pathologie n'a pas de symptômes localisés (pour les indications « nerveuses » par exemple).

Elles peuvent aussi être incorporées au bain, généralement 5 à 10 gouttes associées à un tensioactif de type Disper® (plusieurs labos proposent des solutions pour le bain prêtes à l'emploi).

On rappelle que les huiles essentielles riches en aldéhydes et en phénol sont déconseillées, car particulièrement irritantes pour la peau (cannelle, origan, sarriette, thym à thymol...).

## 3. *Par voie rhinopharyngée*

Sur un mouchoir ou un oreiller, on peut verser 3 à 4 gouttes d'huiles essentielles, et le respirer plusieurs fois dans la journée en faisant attention au contact avec la peau et les yeux.

En inhalation, dans un bol d'eau chaude (250 ml), on verse 5 à 10 gouttes d'huiles essentielles pures ou associées à une cuillère à soupe (15 ml) d'alcool à 90° pour lier l'eau à l'huile. On inhale la vapeur pendant 5 à 10 minutes, 2 à 3 fois par jour. On conseille l'utilisation d'un inhalateur à la place d'un bol, pour éviter le contact de la vapeur avec les yeux.

Par l'intermédiaire d'un diffuseur électrique, qui a l'avantage de diffuser l'huile essentielle (4 à 5 gouttes) sans source de chaleur, ni eau, ce qui évite de dégrader l'huile essentielle (oxydation et/ou ionisation). La durée de diffusion est de 15 minutes par jour. On ne diffuse pas d'huile essentielle en présence d'une personne asthmatique, allergique ou d'un enfant de moins de 10 ans.

Les huiles essentielles riches en cétones et phénols ne sont pas adaptées à cette voie.

#### *4. Autres voies : voie rectale et vaginale*

Ces voies sont rarement utilisées en conseil. On ne développera pas cette partie.

### XIII. Posologie

#### *1. Par voie orale*

La posologie chez l'adulte est généralement de 1 à 2 gouttes, 3 fois par jour, et de 1 goutte 3 fois par jour, chez l'enfant de plus de 7 ans.

Concernant les huiles essentielles à phénol, on ne dépassera pas 1 goutte, 3 fois par jour pendant 5 jours maximum, chez l'adulte, et on les déconseillera chez l'enfant.

#### *2. Par voie cutanée*

La posologie est de 6 à 10 gouttes par jour, d'huile essentielle pure.

#### *3. Durée d'utilisation*

La durée d'utilisation doit être la plus courte possible. En cas de pathologies aiguës, le traitement se limite à 5 jours, parfois 10 jours. Une utilisation sur le long terme ne doit pas dépasser 3 semaines, et nécessite un avis médical.

Il est indispensable de demander conseil à un professionnel de santé afin d'utiliser les huiles essentielles en toute sécurité.

### XIV. Cas particulier

Par le décret n°2007-1198 du 3 août 2007, 15 huiles essentielles appartiennent au monopole pharmaceutique. La délivrance au public est donc réservée au pharmacien car elles présentent une toxicité.

- grande absinthe et petite absinthe
- armoise commune, armoise blanche et armoise arborescente
- cèdre blanc ou thuya du Canada, et cèdre de Corée
- chénopode vermifuge
- hysope
- moutarde jonciforme
- rue

- sabine
- sassafras
- sauge officinale
- thuya
- tanaisie

Parmi toutes les huiles essentielles, 3 sont inscrites sur la liste I : HE de sabine, de rue, et de *Juniperus phoenica* ; 2 sur la liste II : HE de chénopode et de moutarde.

L'article L.3322-5 du Code de la santé publique régit l'usage et la vente des huiles essentielles d'anis, de badiane, de fenouil et d'hysope. Elles ne peuvent être délivrées que sur ordonnance, en préparation ou en nature. (Leur vente est réglementée car elles peuvent être utilisées dans la préparation de boissons alcoolisées (trafic)).

*Roux D, Chaumont JP, Cieur C, Millet J, Morel JM, Tallec D. 2008*

*Raynaud J. 2006*

*Kaloustian J, Hadji-Minaglou F. 2012*

*Couic-Marininier F. 2013*

*Bruneton J. 2009*

*Le Moniteur des pharmacies. Juin 2015*

## XV. Les huiles essentielles indiquées dans le traitement des symptômes de la ménopause

L'aromathérapie est une alternative thérapeutique complémentaire aux thérapies que nous avons vues précédemment. Elle aidera principalement à soulager les manifestations neuro-psychiques (anxiété, dépression, troubles du sommeil), les bouffées de chaleur et l'hyperhidrose associée.

Il faut rappeler que la plupart des huiles essentielles n'ont pas fait l'objet d'études cliniques (double aveugle). Les indications précisées pour chacune d'entre elles sont donc basées sur les habitudes de prescription.

### 1. *Huiles essentielles ayant une action sur les bouffées de chaleur et l'hyperhidrose*

#### A. *L'huile essentielle de sauge sclérée*

Dénomination latine : *Salvia sclarea* L.

Famille : Lamiacées

Partie distillée : la sommité fleurie

Principaux constituants

- acétate de linalyle (56 à 78 %)
- linalol (6,5 à 24 %)
- germacrène-D (1 à 12 %)
- sclaréol (0,4 à 2,6 %)
- $\alpha$ -terpinéol (< 5 %)



Figure 68 : Sauge sclérée

Contrairement à la sauge officinale, la sauge sclarée ne contient que très peu de  $\alpha$ - et  $\beta$ -thuyone (< 2 %) qui est neurotoxique.

### Propriétés thérapeutiques

La sauge sclarée est considérée comme un régulateur hormonal chez la femme. Elle aurait une activité œstrogène-like qui serait due au sclaréol. Cependant, aucune étude n'a mis en évidence une telle activité.

D'autres activités thérapeutiques lui sont conférées : antispasmodique, anti-inflammatoire, un faible pouvoir antibactérien et antifongique, phlébotonique, cicatrisante.

### Indications

- Bouffées de chaleur
- Excès de transpiration
- Sensation de jambes lourdes et troubles circulatoires
- Règles trop abondantes
- Cycles irréguliers
- Douleurs des règles
- Trouble de l'humeur
- Spasmes

### Posologie

Par voie orale : 2 gouttes sur un comprimé neutre, 3 fois par jour, pour les bouffées de chaleur.

Par voie cutanée : 1 ou 2 gouttes en application sur le plexus solaire, les poignets ou au niveau du bas ventre seul ou diluée, pour les bouffées de chaleur et l'hypersudation.

Par diffusion : possible, mais ce n'est pas la voie la plus appropriée à l'indication.

Elle est contre-indiquée en cas de mastoses ou d'antécédents personnels ou familiaux de cancer hormonodépendant.

*Bruneton J. 2009*

*Raynaud J. 2006*

*Goeb P, Pesoni D. 2010*

*Roux D, Chaumont JP, Cieur C, Millet J, Morel JM, Tallec D. 2008*

*Le Moniteur des pharmacies. Juin 2015*

### Complément alimentaire

Ménophytea® stick à base d'huile essentielle de sauge sclarée, d'extrait de nénuphar (anti-rougeur) et de menthol pour son effet « froid ». À appliquer sur le cou ou le décolleté dès les premiers signes de bouffées de chaleur.

#### *B. L'huile essentielle de cyprès de Provence*

Dénomination latine : *Cupressus sempervirens* L.

Famille : Cupressacées

Partie distillée : les rameaux feuillés



Figure 69 : Cyprès de Provence

### Principaux constituants :

- $\alpha$ -pinène et  $\delta$ 3-carène (plus de 50 %)
- cédrol (jusqu'à 7 %)
- $\alpha$ -cedrène
- cadinène

### Propriétés thérapeutiques

- Vasoconstricteur
- Décongestionnant veineux et lymphatique
- Cicatrisant

### Indications

- Insuffisances veineuses et œdèmes des membres inférieurs
- Varices
- Hémorroïdes
- Pour améliorer l'insuffisance lymphatique
- Anti-infectieux (toux)

### Posologie

Par voie cutanée, l'huile essentielle de cyprès doit toujours être associée à d'autres huiles essentielles ou diluée.

Pour les bouffées de chaleur, on peut conseiller :

- 2 gouttes de HE de cyprès + 2 gouttes de HE sauge sclérée + 2 gouttes d'huile d'amande douce. On utilise 2 gouttes de ce mélange, 3 fois par jour en application sur le bas du ventre.

La voie orale et sa diffusion sont possibles, la voie cutanée est à privilégier.

Elle est contre-indiquée en cas de mastose ou d'antécédents personnels ou familiaux de cancer hormonodépendant.

*Raynaud J. 2006*

*Goeb P, Pesoni D. 2010*

*Roux D, Chaumont JP, Cieur C, Millet J, Morel JM, Tallec D. 2008*

*Le moniteur des pharmacies. Juin 2015*

### *C. L'huile essentielle d'immortelle ou d'hélichryse italienne*

Dénomination latine : *Helichrysum angustifolium* D.C ou *Helichrysum italicum* G. ssp *serotinum*

Famille : Astéracées

Partie distillée : la plante fleurie

### Principaux constituants :

- acétate de néryle, nérol, butyrate de néryle (75 %)
- bétadione (15 à 20%) avec les italidiones I, II et III.



Figure 70 : Hélichryse

### Propriétés thérapeutiques

- Antibactérienne, antivirale
- Anti-inflammatoire

### Indications

L'hélichryse est l'huile essentielle anti-hématome (externe ou interne, ancien ou récent) par excellence. C'est celle qui a la plus forte activité anticoagulante. Elle est aussi connue pour son activité sur :

- Les contusions et les traumatismes
- Les entorses
- Les œdèmes
- Les varicosités
- La couperose

### Posologie

On l'utilise principalement par voie cutanée, pure ou diluée. Son emploi par voie oral nécessite un avis médical, et son usage par diffusion atmosphérique est contre-indiqué.

On peut conseiller pour traiter les bouffées de chaleur :

- HE de cyprès : 3 ml
- HE d'hélichryse : 3 ml
- HV de callophyle : 3 ml
- Gel du codex, qsp 60 ml

Deux ou trois applications par jour, à la base de la colonne vertébrale, 20 jours consécutifs (à renouveler si besoin).

*Raynaud J. 2006*

*Goeb P, Pesoni D. 2010*

*Roux D, Chaumont JP, Cieur C, Millet J, Morel JM, Tallec D. 2008*

## *2. Huiles essentielles sédatives et anxiolytiques*

### *A. L'huile essentielle de basilic exotique*

Dénomination latine : *Ocimum basilicum* L.

Famille : Lamiacées

Partie distillée : la sommité fleurie

Principaux constituants :

- estragole (méthylchavicol) (65 à 85 %)
- cinéole, fenchol, linalol (< 2 %)
- méthyleugénol (0,5 %)

Propriétés thérapeutiques

- Antispasmodique
- Neurorégulatrice



Figure 71 : Basilic

- Antibactérienne, antivirale

#### Indications

- Insomnies, angoisse
- Spasmes gastro-intestinaux, crampes d'estomac
- Fatigue cérébrale

#### Posologie :

La voie orale est la plus utilisée. La voie cutanée n'est pas recommandée (irritation cutanée, à utiliser dilué), et la diffusion est contre-indiquée.

Par voie orale : 1 goutte sur un comprimé neutre, 10 minutes avant le coucher, et si nécessaire avant le repas du soir, en cas d'insomnie. À renouveler une fois en cas de réveil nocturne.

Jusqu'à 2 gouttes, 3 fois par jour en cas d'anxiété.

Bien que fréquemment conseillée, on recommande une utilisation ponctuelle. En effet, l'huile essentielle de basilic est riche en estragol (méthylchavicol), composé cancérigène chez l'animal.

*Bruneton J. 2009*

*Raynaud J. 2006*

*Goeb P, Pesoni D. 2010*

*Le Moniteur des pharmacies. Juin 2015*

#### *B. L'huile essentielle de camomille romaine ou noble*

Dénomination latine : *Chamaemelum nobile L.*

Famille : Astéracées

Partie distillée : la fleur

Principaux constituants :

- angélates d'isobutyle et d'isoamyle
- acides tigliques et angéliques



Figure 72 : Camomille

Propriétés thérapeutiques

- Antispasmodique
- Sédatif
- Antiprurigineux

Indications

- Trouble de l'endormissement, anxiété
- Coliques, crampes
- Irritations, rougeurs, eczéma, psoriasis

Posologie :

Par voie orale : 1 goutte 3 fois par jour, pendant 7 jours maximum.

Des associations avec d'autres huiles essentielles sont possibles. Parmi elles :

- 1 goutte de camomille noble + 1 goutte de petit grain bigaradier, 2 à 3 fois par jour en cas d'anxiété.
- 1 goutte de camomille noble + 1 goutte de basilic, au coucher, en cas de trouble du sommeil.

Par voie cutanée : 2 gouttes pures ou diluées, 3 à 5 fois par jour.

La diffusion est possible.

Goeb P, Pesoni D. 2010

Roux D, Chaumont JP, Cieur C, Millet J, Morel JM, Tallec D. 2008

### C. L'huile essentielle de lavande

Dénomination latine : *Lavandula angustifolia* P. Miller ou *Lavandula officinalis* ou *Lavandula vera* D.C

Famille : Lamiacées

Partie distillée : la sommité fleurie

Principaux constituants :

- linalol (20 à 45 %)
- acétate de linalyle (25 à 46 %)
- terpinén-4-ol (0,1 à 6 %)
- 3-octanone (0,1 à 2,5 %)
- cinéole (< 2,5 %)
- camphre (< 1,2 %)
- $\alpha$ -terpinéol (< 2 %)



Figure 73 : Lavande

Propriétés thérapeutiques

L'huile essentielle de lavande officinale est connue pour ses propriétés sédatives, calmantes et antispasmodiques.

Elle est aussi :

- Analgésique
- Anti-inflammatoire
- Cicatrisante
- Bactéricide et antifongique

Indications

- Troubles du sommeil chez l'adulte et l'enfant
- Angoisse et la nervosité
- Contractures musculaires
- Coups de soleil et brûlures
- Plaies et escarres
- Piqûres d'insectes

Posologie :

L'huile essentielle de lavande s'utilise aussi bien par voie orale que cutanée ou par diffusion.

*En cas d'anxiété :*

Par voie orale : 2 gouttes sur un comprimé neutre, 3 fois par jour.

Par voie cutanée : 2 gouttes, 3 fois par jour, pures ou diluées, en friction sur les plis du coude

*En cas de trouble du sommeil :*

Par voie cutanée : 2 gouttes pures ou diluées à appliquer sur le plexus solaire ou sur la face interne des poignets 20 à 30 minutes avant le coucher.

Par diffusion : diffuser pendant 10 minutes quelques gouttes pures ou en association à d'autres huiles essentielles dans la chambre, ou appliquer 2 gouttes sur le col du pyjama ou sur la taie d'oreiller.

*Bruneton J. 2009*

*Raynaud J. 2006*

*Goeb P, Pesoni D. 2010*

#### *D. L'huile essentielle de litsée citronnée*

Dénomination latine : *Litsea citrata*

Famille : Lauracées

Partie distillée : le fruit

Principaux constituants :

- néral (30 %)
- géranial (40 %)

Propriétés thérapeutiques

- Calmante, sédative, antidépressive
- Anti-inflammatoire
- Antifongique

Indications

- Insomnies, anxiété, dépression
- Tendinites, arthrites, rhumatisme articulaire
- Mycoses candidosiques

Posologie :

La voie cutanée et la diffusion sont à privilégier.

Par voie cutanée : l'huile essentielle est irritante (dermocaustique) si utilisée pure, on recommande de l'utiliser diluée. Par exemple : 2 gouttes de litsée associée à 5 gouttes d'huile végétale en friction sur la face interne des poignets ou sur le plexus solaire, deux fois par jour en cas d'angoisse ou au coucher.

Par diffusion : quelques gouttes pures ou en association à d'autres huiles essentielles.

*Goeb P, Pesoni D. 2010*



Figure 74 : Litsée citronnée

### E. L'huile essentielle de mandarinier

Dénomination latine : *Citrus reticulata* Blanco

Famille : Rutacées

Partie distillée : le zeste

Principaux constituants :

- limonène (65 à 75 %)
- $\gamma$ -terpinène (16 à 22 %)
- $\alpha$ -pinène (2 à 3 %)

Propriétés thérapeutiques

- Carminative, laxative douce
- Relaxante, sédative, calmante du système nerveux sympathique

Indications

- Insomnies, angoisse
- Dyspepsie, aérophagie, constipation
- Extrasystoles, palpitations, hypertension

Posologie :

Par voie orale : 2 gouttes sur un comprimé neutre, 3 fois par jour en cas d'anxiété ou le soir au coucher en cas d'insomnie.

Par voie cutanée : l'huile essentielle est irritante (dilution nécessaire), et il y a un risque de photosensibilisation en cas d'exposition au soleil.

2 gouttes de mandarinier associées à 2 gouttes d'huile végétale, en friction sur la face interne des poignets ou le plexus solaire, en cas d'anxiété (2 à 3 fois par jour) ou au coucher.

Par diffusion : quelques gouttes pures ou en association à d'autres huiles essentielles (par exemple : pendant 10 minutes, avant le coucher).

Goeb P, Pesoni D. 2010

Roux D, Chaumont JP, Cieur C, Millet J, Morel JM, Tallec D. 2008

### F. L'huile essentielle de néroli

Dénomination latine : *Citrus aurantium* L. ssp. *aurantium* ou *amara*

Famille : Rutacées

Partie distillée : la fleur

Principaux constituants :

- linalol (28 à 44 %)
- limonène (9 à 18 %)
- $\beta$ -pinène (7 à 17 %)
- acétate de linalyle (2 à 15 %)
- $\alpha$ -terpinéol (2 à 5,5 %)



Figure 75 : Mandarinier



Figure 76 : Fleurs de *Citrus aurantium*

### Propriétés thérapeutiques

- Calmante, relaxante, sédative, antidépressive
- Tonique cutané

### Indications

- Troubles du sommeil, angoisse, nervosité
- Soins des peaux sensibles, couperose, rides

### Posologie :

L'huile essentielle de néroli s'utilise aussi bien par voie orale que cutanée ou par diffusion.

Par voie orale : 2 gouttes sur un comprimé neutre, 3 fois par jour en cas d'anxiété ou le soir au coucher en cas d'insomnie.

Par voie cutanée : 2 gouttes pures ou diluées, 3 à 5 fois par jour.

Par diffusion : quelques gouttes pures ou en association à d'autres huiles essentielles. Par exemple : 1 goutte de néroli + 2 gouttes de petit bigaradier.

*Raynaud J. 2006*

*Goeb P, Pesoni D. 2010*

### *G. L'huile essentielle d'orange amer ou petit grain bigarade*

Dénomination latine : *Citrus aurantium* L. ssp. *aurantium* ou *amara*

Famille : Rutacées

Partie distillée : les feuilles

Principaux constituants :

- acétate de linalyle (45 à 55 %)
- acétate de géranyle
- acétate de néryle
- limonène (10 %)



Figure 77 : Feuilles de *Citrus aurantium*

### Propriétés thérapeutiques

- Antispasmodique
- Anti-infectieux léger

### Indications

- Insomnies, angoisse
- Crampes, torticolis, coliques

### Posologie :

L'huile essentielle d'orange amer s'utilise aussi bien par voie orale que cutanée ou par diffusion.

Par voie orale : 2 gouttes sur un comprimé neutre, 3 fois par jour en cas d'anxiété ou le soir au coucher en cas d'insomnie.

Par voie cutanée : 2 gouttes pures ou diluées, 3 à 5 fois par jour.

Par diffusion : quelques gouttes pures ou en association à d'autres huiles essentielles.

Raynaud J. 2006

Goeb P, Pesoni D. 2010

#### *H. L'huile essentielle d'orange douce*

Dénomination latine : *Citrus sinensis* L.

Famille : Rutacées

Partie distillée : le péricarpe

Principaux constituants :

- limonène (92 à 97 %)
- $\beta$ -myrcène (1,7 à 2,5 %)
- sabinène (0,2 à 1,1 %)

Propriétés thérapeutiques

- Calmante, sédative
- Stomachique, carminative
- Antiseptique aérien

Indications

- Insomnies, angoisse, nervosité
- Troubles digestifs, dyspepsie
- Désinfection atmosphérique

Posologie :

L'huile essentielle d'orange douce s'utilise par voie orale et par diffusion.

Par voie orale : 2 gouttes sur un comprimé neutre, 3 fois par jour en cas d'anxiété ou le soir au coucher en cas d'insomnie.

Par diffusion : quelques gouttes pures ou en association à d'autres huiles essentielles (pendant 10 minutes avant le coucher).

Précaution d'emploi : photosensibilisante en usage externe

Goeb P, Pesoni D. 2010

Roux D, Chaumont JP, Cieur C, Millet J, Morel JM, Tallec D. 2008

#### *I. L'huile essentielle de verveine odorante ou citronnée*

Dénomination latine : *Aloysia triphylla* ou *Aloysia citriodora* ou *Lippia citriodora*

Famille : Verbénacées

Partie distillée : les feuilles

Principaux constituants :

- citrals, citronellal, méthylhéptone



Figure 78 : Orange douce



Figure 79 : Verveine odorante

- carbures mono- et sesquiterpéniques

#### Propriétés thérapeutiques

- Sédatif
- Anti-inflammatoire
- Stimulante vésiculaire et pancréatique
- Régulatrice endocrinienne

#### Indications

- Insomnies, anxiété, dépression
- Tendinites, arthrites, arthrose
- Tachycardie, hypertension
- Troubles endocriniens

#### Posologie :

Les voies orale et cutanée sont à privilégier.

Par voie orale : 2 gouttes, 3 fois par jour sur un comprimé neutre.

Par voie cutanée : l'huile essentielle est irritante si utilisée pure, on recommande de la diluer : 2 gouttes de verveine associée à 10 gouttes d'huile végétale.

*Bruneton J. 2009*

*Goeb P, Pesoni D. 2010*

#### *J. L'huile essentielle d'ylang – ylang*

Dénomination latine : *Cananga odorata*

Famille : Anonacées

Partie distillée : la fleur

Principaux constituants :

- linalol, géraniol, alcool benzylique
- acétate de géranyle et de benzyle
- éthylméthyle du p.crésol



Figure 80 : Ylang-Ylang

#### Propriétés thérapeutiques

- Anti-inflammatoire
- Antispasmodique
- Cicatrisante
- Antibactérienne
- Calmante, sédatif

#### Indications

- Stress, agitation, asthénie sexuelle, difficulté d'endormissement
- Tachycardie, hypertension
- Pathologies spasmodiques de l'abdomen et du petit bassin
- Chute de cheveux, dermatoses
- Arthrose, tendinites, contractures

### Posologie :

La voie orale est déconseillée sauf avis médical.

Par voie cutanée : l'huile essentielle est irritante si utilisée pure, on recommande de la diluer : 2 à 3 gouttes, 3 fois par jour.

Par diffusion : quelques gouttes pures ou en association à d'autres huiles essentielles.

*Raynaud J. 2006*

*Goeb P, Pesoni D. 2010*

### **3. Huiles essentielles pour traiter l'état dépressif**

Ce sont principalement des huiles essentielles qui agissent comme régulateur nerveux, souvent stimulante, et qui aident à lutter contre la fatigue.

#### **A. L'huile essentielle de cannelle**

Dénomination latine : *Cinnamomum verum* J.Presl ou *Cinnamomum zeylanicum* Nees.

Famille : Lauracées

Partie distillée : l'écorce

Principaux constituants :

- E-cinnamaldéhyde (65 à 80 %)
- eugénol (jusqu'à 10 %)
- acétate de cinnamyle

Propriétés thérapeutiques

- Antibactérienne, antivirale, antifongique
- Stimulante physique et psychique

Indications

- Anti-infectieux, antifongique
- Fatigue physique et intellectuelle
- Tonique pour les sportifs
- Dyspepsies avec nausées

Posologie :

La voie cutanée est contre-indiquée et sa diffusion n'est pas recommandée.

Par voie orale : 1 goutte, 3 fois par jour sur un comprimé neutre, pendant le repas, 5 jours maximum. L'associer à une huile essentielle hépatoprotectrice, comme celle du citron.

*Bruneton J. 2009*

*Raynaud J. 2006*



Figure 81 : Cannelle

## B. L'huile essentielle de marjolaine à coquilles ou des jardins

Dénomination latine : *Origanum majorana* L.

Famille : Lamiacées

Partie distillée : la sommité fleurie

Principaux constituants :

- sabinène (10 à 65 %)
- terpin-1-én-4-ol (20 à 40 %)
- $\alpha$ - terpinéol (1 à 7 %)
- thuyanol

Propriétés thérapeutiques

- Neurotonique et rééquilibrante nerveuse
- Antibactérienne, antivirale, antifongique
- Stomachique

Indications

- Déprime, fatigue, anxiété, insomnie
- Dystonies neurovégétatives
- Infections ORL : rhinopharyngites, sinusites, laryngites...
- Stomachique, régulateur d'appétit

Posologie :

Par voie orale : 2 gouttes, 3 fois par jour sur un comprimé neutre.

Par voie cutanée : l'huile essentielle est irritante, on recommande de la diluer à une huile végétale : 2 gouttes, 3 à 5 fois par jour.

La diffusion est contre-indiquée.

*Bruneton J. 2009*

*Raynaud J. 2006*



Figure 82 : Marjolaine à coquilles

## C. L'huile essentielle de ravintsara

Dénomination latine : *Cinnamomum camphora*

Famille : Lauracées

Partie distillée : les feuilles

Principaux constituants :

- 1,8 cinéole
- sabinène
- $\alpha$ - terpinéol

Propriétés thérapeutiques

- Antiviral, stimulant immunitaire
- Antibactérienne
- Fluidifiant et expectorant
- Régulateur nerveux



Figure 83 : Ravintsara

### Indications

- Infections virales : grippe, herpès, zona, angine
- Bronchite, rhinopharyngite
- Fatigue morale et physique, déprime, insomnie
- Déficience immunitaire

### Posologie :

Par voie orale : 2 gouttes, 3 fois par jour sur un comprimé neutre.

Par voie cutanée : 1 à 3 gouttes, 3 fois par jour.

Par diffusion : quelques gouttes pures ou diluées.

*Goeb P, Pesoni D. 2010*

*Roux D, Chaumont JP, Cieur C, Millet J, Morel JM, Tallec D. 2008*

### *D. L'huile essentielle de romarin à verbénone*

Dénomination latine : *Rosmarinus officinalis CT verbénone*

Famille : Lamiacées

Partie distillée : la sommité fleurie

Principaux constituants :

- $\alpha$ -pinène (30 à 40 %)
- 1,8 cinéole (10 %)
- acétate de bornyle (10 à 15 %)
- verbénone (4 à 7 %)
- camphre (3 à 7 %)



Figure 84 : Romarin

### Propriétés thérapeutiques

- Cholagogue et cholérétique
- Facilite le péristaltisme
- Détoxification hépatique
- Régulateur endocrinien
- Régulateur nerveux et cardiaque

### Indications

- Tonique hépatique et biliaire
- Hypotension, palpitations
- Stimulant général et nerveux : asthénie nerveuse et mentale
- Rééquilibrant psychique : dépression

### Posologie :

La voie orale est privilégiée. Elle n'est pas utilisée par diffusion.

Par voie orale : 1 goutte, 3 fois par jour sur un comprimé neutre, 7 jours maximum.

Par voie cutanée : 1 à 3 gouttes, 3 fois par jour, à diluer car irritante

*Raynaud J. 2006*

*Goeb P, Pesoni D. 2010 et, Le Moniteur des pharmacies. Juin 2015*

#### 4. Exemples de mélanges d'huiles essentielles utilisables pour l'anxiété

Les quantités sont exprimées en grammes. Selon le compte-gouttes capillaire référencé à la Pharmacopée, 1 goutte = 20 mg. Pour les codigouttes utilisés en aromathérapie, si on considère que 1 mL = 25 gouttes, alors 1 goutte = 36 mg (avec une densité d'huile essentielle de 0,9). Pour la majorité des fabricants, 1 goutte = 40 mg (Moniteur des pharmacies, novembre 2015).

##### A. Par voie orale

HE de camomille (*Chamaemelum nobile*) : 0,75 g  
HE de marjolaine à coquilles (*Origanum majorana*) : 1,5 g  
HE de mandarine (*Citrus reticulata*) : 1,25 g  
Dispersant : qsp 60 ml

30 gouttes, 3 fois par jour dans un peu d'eau.

Ou

HE de lavande (*Lavandula angustifolia*) : 1,5 g  
HE de marjolaine à coquilles (*Origanum majorana*) : 1,25 g  
HE de ravintsara (*Cinnamomum camphora*) : 1,25 g  
Dispersant : qsp 60 ml

30 gouttes, 3 fois par jour dans un peu d'eau.

*Roux D, Chaumont JP, Cieur C, Millet J, Morel JM, Tallec D. 2008*

##### B. Par voie cutanée

HE de lavande (*Lavandula angustifolia*)  
HE de ravintsara (*Cinnamomum camphora*)  
HE de petit grain bigaradier (*Citrus aurantium*)  
À quantité égale, qsp 5 ml.

2 gouttes du mélange sur la face interne du poignet, 3 fois par jour.

*Roux D, Chaumont JP, Cieur C, Millet J, Morel JM, Tallec D. 2008*

HE de lavande (*Lavandula angustifolia*) : 2 ml  
HE de mandarine (*Citrus reticulata*) : 5 ml  
HE de Ylang-Ylang (*Cananga odorata*) : 0,5 ml  
Huile végétale : qsp 15 ml

3 gouttes en application sur le plexus solaire ou la face interne des poignets, 3 fois par jour.

*Le Moniteur des pharmacies. Juin 2015*

## 5. Exemples de mélanges d'huiles essentielles utilisables pour les troubles du sommeil

### A. Par voie orale

HE de camomille romaine (*Chamaemelum nobile*) : 0,75 g

HE de petit grain bigaradier (*Citrus aurantium*) : 1,25 g

HE de mandarine (*Citrus reticulata*) : 0,75 g

Dispersant : qsp 60 ml

20 gouttes après le dîner dans un peu d'eau, puis 30 à 40 gouttes un quart d'heure avant le coucher.

Ou

HE de camomille romaine (*Chamaemelum nobile*) : 1 ml

HE de lavande (*Lavandula angustifolia*) : 1 ml

HE de verveine citronnée (*Aloysia triphylla*) : 1 ml

Dispersant : qsp 60 ml

20 gouttes après le dîner dans un peu d'eau, puis 30 à 40 gouttes un quart d'heure avant le coucher.

*Roux D, Chaumont JP, Cieur C, Millet J, Morel JM, Tallec D. 2008*

### B. Par voie cutanée

HE de petit grain bigaradier (*Citrus aurantium*) : 2 gouttes

HE de verveine citronnée (*Aloysia triphylla*) : 2 gouttes

Huile végétale : une demi-cuillère à café

Le tout à appliquer sur le plexus solaire, une demi-heure avant le coucher.

*Le Moniteur des pharmacies. Juin 2015*

## **Partie 4 : Traitement de la ménopause par l'homéopathie**

### **I. Introduction**

L'homéopathie est une alternative thérapeutique de choix pour les femmes ménopausées. Largement conseillée en officine, elle présente de nombreux avantages. Parmi eux : l'absence de contre-indications, d'effets secondaires et d'accoutumance, une administration facile, et une possibilité de remboursement, si prescrite sur ordonnance (uniquement pour les dilutions hahnemanniennes).

La conseiller nécessite néanmoins de connaître les principes fondateurs de cette thérapeutique, afin de proposer un traitement optimal aux patientes. L'homéopathie a aussi la particularité de traiter davantage un terrain qu'un symptôme. Il est donc indispensable de considérer la patiente dans sa globalité (sa constitution, ses antécédents, les modalités qui accompagnent les symptômes...), pour lui conseiller la souche homéopathique qui lui correspond le mieux. Ainsi, deux patientes peuvent souffrir du même symptôme, et être traitées par deux souches différentes.

Le pharmacien joue de nouveau ici un rôle clé de conseil et d'écoute. Il peut d'ailleurs faire de l'homéopathie une spécialisation, lui apportant une nouvelle corde à son arc.

### **II. Généralité et définition**

L'homéopathie du grec *homois* « semblable » et *pathos* « souffrance » ou « maladie », est une thérapeutique qui soigne par les semblables et non par les contraires. Ce qui la différencie de l'allopathie.

Hippocrate (460 - 370 av. J.-C.) a été le premier à constater un parallélisme entre le pouvoir toxicologique et thérapeutique d'une substance (« les mêmes choses qui ont causé le mal, le guérissent »), mais c'est le médecin allemand Christian Friedrich Samuel Hahnemann (1755-1843) qui est l'inventeur de l'Homéopathie.

Le traitement homéopathique repose sur 3 principes : la similitude, l'infinitésimalité, et la globalité. Il consiste à administrer une substance à faible dose (infinitésimale), capable d'induire à forte dose chez le sujet sain, les symptômes qu'on cherche à traiter chez le malade. En soi, ce qui peut rendre malade à forte dose peut guérir à faible dose.

Selon le Code de la Santé Publique (L.5121-1), le médicament homéopathique est défini comme « tout médicament obtenu à partir de produits, substances ou compositions appelés souches homéopathiques, selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la pharmacopée européenne, la pharmacopée française ou, à défaut, par les pharmacopées utilisées de façon officielle dans un autre Etat membre de la Communauté européenne ».

### III. Origines des souches homéopathiques

Les souches homéopathiques sont désignées par un nom latin, suivi de la dilution.

Elles sont d'origine :

- végétale : Arnica montana, Belladonna...
- animale : Apis mellifica (abeille), Lachesis mutus (venin de serpent)...
- minérale : Calcarea carbonica (carbonate de calcium), Natrum muriaticum (chlorure de sodium)...
- biochimique ou synthétique : hormones semi-synthétiques (Folliculinum), souches pour biothérapie (par exemple Influenzinum, fait à partir du vaccin anti-grippal, ou encore Medorrhinum fait à partir de sécrétions blennorragiques)...

### IV. Les 3 principes de l'homéopathie

#### 1. *La similitude*

Toute substance capable de produire chez un sujet sain, un ensemble de symptômes semblables à ceux que présente spontanément un malade, est potentiellement un remède pour ce dernier. On l'appelle le similimum.

Par exemple, la racine d'ipéca est connue pour ses propriétés émétisantes chez le sujet sain, la souche homéopathique Ipéca est donc indiquée dans le traitement des nausées et des vomissements.

#### 2. *L'infinitésimalité*

Le principe d'infinitésimalité est celui de l'utilisation de dilutions, bien au-delà du nombre d'Avogadro, qui signe la présence de molécules. Ces dilutions sont indispensables pour obtenir l'activité thérapeutique attendue. Les dilutions sont obtenues par déconcentrations successives, soit selon la méthode d'Hahnemann (inscrite à la pharmacopée française) qui utilise des flacons séparés, soit selon la méthode de Korsakov qui utilise un seul et même flacon.

##### A. *Méthodes de déconcentrations*

###### a) *Méthode d'Hahnemann*

La méthode hahnemannienne est la plus utilisée. Les dilutions sont décimales (DH) ou centésimales (CH).

Pour les déconcentrations centésimales, on mélange une partie de la teinture mère (substance) à 99 parties d'alcool (souvent de l'alcool à 70°), puis on agite vivement (100 fois) le mélange. C'est ce qu'on appelle la dynamisation. On obtient alors la première dilution centésimale hahnemannienne ou 1 CH. On mélange ensuite un volume de la dilution 1 CH à 99 volumes d'alcool dans un flacon neuf. On dynamise et on obtient la 2<sup>ème</sup> dilution centésimale hahnemannienne ou 2 CH. On peut répéter ce processus jusqu'à la dilution 30 CH, dilution maximale autorisée en France.

Concernant les dilutions décimales (DH), la méthode est la même, sauf qu'on dilue une partie de teinture mère à 9 parties d'alcool.

Les dilutions hahnemanniennes sont les seules remboursées par la Sécurité sociale.

#### b) Méthode de Korsakov

Cette méthode utilise un seul et même flacon pour réaliser les dilutions successives. On remplit le flacon de 5 millilitres de teinture mère, on secoue, et on le vide par aspiration. On estime qu'il reste 1 % du volume initial sur les parois du flacon. Puis, on ajoute 99 parties d'eau purifiée, et on dynamise le mélange. On obtient alors la première dilution korsakovienne ou 1 K. Puis on vide le flacon, et on considère qu'il ne reste que 1 % de la dilution. On ajoute ensuite 99 parties de solvant, on dynamise, et on obtient la 2<sup>ème</sup> dilution korsakovienne ou 2 K. Et ainsi de suite jusqu'à l'obtention de la dilution voulue.

La dilution de la substance permet de diminuer ses effets toxiques, mais aussi son efficacité. Grâce à la dynamisation, l'efficacité du produit est préservée malgré les hautes dilutions.

Une fois la dilution obtenue, on pulvérise le mélange sur un support neutre tel que des granules, des globules, ou des comprimés, à base de saccharose et de lactose. On parle d'imprégnation.

#### *B. Utilisation thérapeutique des différentes dilutions*

Le choix de la dilution varie selon le type de symptôme, et de traitement (aigu ou de fond) :

- les dilutions basses (4-5 CH et décimales hahnemanniennes) sont indiquées pour les symptômes locaux.
- les dilutions moyennes (7-9 CH) sont utilisées pour les symptômes généraux.
- les dilutions hautes (15-30 CH) sont indiquées pour les symptômes psychiques, et pour les traitements de fond.

### 3. *La globalité*

On choisit le traitement homéopathique en fonction du symptôme et des troubles qui l'accompagnent, mais aussi en fonction du malade (constitution, tempérament, antécédents....).

## V. Choix de la souche homéopathique

### 1. *En fonction du symptôme*

On questionne sur :

- la localisation du symptôme
- les sensations (fièvre, prurit, douleur, paresthésie...)
- les modalités (ce qui améliore ou aggrave le symptôme : amélioration par le chaud ou le froid par exemple)
- les symptômes concomitants.

## 2. *En fonction du terrain en cas de pathologie chronique ou récidivante*

On identifie :

- la constitution du patient. Il en existe 3 types : les carboniques, les phosphoriques et les fluoriques.
- la diathèse qui correspond au mieux au patient. Il s'agit de la disposition générale d'un individu à être affecté par telle ou telle maladie. C'est l'adaptation de l'organisme à une agression. Ici on aborde la notion de terrain. Il existe 4 diathèses : la psore, la sycose, la luèse et le tuberculisme.

## VI. Principales formes galéniques

Les formes galéniques les plus couramment utilisées sont : les granules (tube de 80 granules), les globules (dose de 200 globules), les comprimés, les gouttes diluées dans de l'alcool ou de l'eau, les ampoules buvables, les suppositoires, les collyres, les pommades, et les ovules.

## VII. Posologie

**En aiguë** : on conseille 5 granules par prise, toutes les 15 à 30 minutes. Puis on espace suivant l'amélioration des symptômes, et on arrête à leurs disparitions.

**En chronique** : on conseille 5 granules (de 9 à 30 CH) par jour à une dose-globules par semaine, voire par mois pendant 3 mois.

**En gynécologie**, la dilution généralement prescrite est 9 CH. En cas de déséquilibre hormonal, on utilisera les basses dilutions pour les hyposécrétions, les hautes dilutions pour les hypersécrétions, et les dilutions moyennes pour réguler la sécrétion de l'hormone. Par exemple, en cas d'hyperestrogénie, on conseillera Folliculinum en 15 CH, alors qu'en cas d'hypoestrogénie, on le conseillera en 5 CH.

## VIII. Conseils d'utilisation

Pour les granules et les globules :

- ne pas les toucher avec les doigts.
- les laisser fondre dans la bouche. Les doses globules doivent être prises-en une fois. En cas d'absence de dose, on peut prendre 10 granules de la même dilution à la place.
- l'absorption de la substance se fait par voie perlinguale, donc il est indispensable de ne pas absorber des produits astringents, comme la menthe, la camomille, le tabac, le café ou le camphre, 30 minutes avant la prise de l'homéopathie. L'idéal est une prise en dehors des repas : 10 minutes avant, ou une heure après le repas ou la prise d'une cigarette. On conseillera un dentifrice sans menthe.
- (pour les enfants (surtout avant 2 ans), on dissout les granules dans un peu d'eau).

Pour les gouttes buvables :

- on les dilue dans un peu d'eau, et on laisse la solution en bouche quelques secondes. La posologie est en général de 20 gouttes, deux fois par jour.

## IX. Avantages du traitement homéopathique

La posologie ne dépend ni de l'âge, ni du poids du patient.

Ce traitement peut être utilisé chez les femmes enceintes, les femmes allaitantes, les enfants, et les nouveau-nés sauf pour les produits contenant de l'alcool (sirop, gouttes).

Il n'y a aucune contre-indication, sauf pour les intolérants au lactose. Aucun effet secondaire, ni aucune accoutumance.

Et il peut être associé à un traitement allopathique.

*Besnard-Charvet C, Rocher C. 2015*

*Pinto R. 2014*

*Lamassiaude-Peyramaure S. 2008*

## X. Traitements homéopathiques indiqués dans le traitement des troubles liés à la ménopause

### 1. *Principales souches à conseiller en cas de bouffées de chaleur*

#### A. *En aigu*

On choisit une dilution basse de 5 CH. La posologie est de 3 granules, 3 fois par jour et à chaque bouffée. On espacera les prises en fonction de l'amélioration des symptômes. On peut aussi proposer 3 granules à 9 CH, au réveil et au coucher. Le choix de la souche repose sur les modalités accompagnant les bouffées de chaleur.

#### a) *Amylium nitrosum (Nitrite d'amyle) :*

Le visage est rouge et chaud. La bouffée est accompagnée de sueurs abondantes de la tête et du corps, et est suivie d'une sensation de froid. La patiente souvent anxieuse, perçoit une augmentation de l'intensité de ses battements cardiaques.

#### b) *Belladonna (Atropa belladonna. L, Solanacées) :*

La bouffée se traduit par une congestion violente : le visage rougit rapidement, avec sueurs profuses, palpitations cardiaques, et sensation de chaleur importante. L'apparition et la disparition des symptômes est brusque.

#### c) *Glonoinum (Trinitrine) :*

Le visage est rouge et l'accélération du rythme cardiaque est visible (battements des carotides). Les pulsations cardiaques sont ressenties dans tout le corps, jusqu'au bout des doigts. La bouffée est accompagnée de fortes céphalées et/ou de striction thoracique.

d) *Pilocarpus jaborandi* (Rutacées) :

On le conseille chez la femme émotive et/ou très anxieuse présentant des sueurs très abondantes, en particulier s'il y a une hypersalivation nocturne.

e) *Lachesis mutus* (Lachésis muet, Vipéridées) :

*Lachesis mutus* est le remède majeur en cas de ménopause.

Les bouffées de chaleur aggravées par la chaleur, se présentent aussi bien le jour que la nuit. Elles sont caractérisées par une congestion importante du visage, et parfois de sueurs. La patiente est prise d'angoisse, de palpitations, d'impression de constriction précordiale et/ou d'oppression, elle ne supporte pas les vêtements serrés, que ce soit à la taille ou au cou (collier, écharpe, col fermé). Elle souffre aussi de thermophobie.

f) *Sanguinaria canadensis* (Papavéracées) :

La congestion du visage s'accompagne d'une sensation de picotements au niveau des pommettes et des oreilles. Les mains, pieds et oreilles sont chauds. La bouffée peut s'accompagner de migraines sous-occipitales et sus-orbitaires congestives droites, et de bourdonnements d'oreilles.

g) *Sepia officinalis* (Encre de seiche) :

Les bouffées de chaleur sont accompagnées de sueur et d'une sensation de défaillance, sans vraie rougeur du visage. Elles sont aggravées le matin, et par le froid.

h) Sulfur (Soufre) :

La bouffée de chaleur s'accompagne d'une transpiration importante (sueurs chaudes dans le dos), surtout la nuit. La patiente a tendance à avoir toujours trop chaud, elle sort ses pieds brûlants de sous des couvertures. Elle souffre donc de thermophobie, mais aussi d'irritabilité.

i) *Asterias rubens* (Etoile de mer, Astériidae) :

La bouffée de chaleur survient dans un contexte de tension mammaire.

j) *Nux vomica* (Noix du vomiquier, Loganiacées) :

Lorsque la bouffée de chaleur est plus intense après les repas.

k) Souches hormonales

Il est possible d'associer à ces souches des dilutions hormonales :

- FSH 15 CH : 5 granules par jour ou une dose-globules par semaine jusqu'à amélioration des symptômes.
- Folliculinum (Estrone) 5 CH : 5 granules par jour jusqu'à amélioration des symptômes.

## *B. Principaux traitements de fond*

### a) Lachesis mutus

Lachesis mutus est le traitement de fond le plus fréquemment prescrit. Les bouffées de chaleur sont congestives. La patiente a une tendance aux troubles circulatoires, ecchymoses spontanées, migraines, varices, thermophobie, et hyperesthésie.

### b) Sepia :

Les bouffées de chaleur partent du bassin, et sont associées à une sensation de défaillance. Le visage est pâle. La patiente a une tendance aux troubles digestifs, infections génito-urinaires, et à la dépression.

### c) Sulfur :

La patiente a des bouffées de chaleur avec sueurs profuses, et présente une thermophobie (sort les pieds du lit). Elle a une tendance aux céphalées, troubles digestifs, allergies, troubles cutanéomuqueux, et troubles articulaires.

### d) Graphites :

La patiente a des bouffées de chaleur sur visage pâle. Elle présente un ralentissement psychique, métabolique, et endocrinien. Elles souffrent souvent de lésions dermatologiques suintantes, de rhumatismes, et de troubles circulatoires.

En traitement de fond, la posologie est généralement d'une dose-globules par semaine, à la dilution de 15 ou 30 CH.

## *C. Spécialités homéopathiques*

### a) Lachesis complexe® n° 122 (solution buvable en goutte) Lehning

Indiqué dans les troubles fonctionnels de la ménopause (bouffées de chaleur, trouble de l'humeur, céphalées et palpitations).

Il est composé de : Bryonia 4 DH, Cactus grandiflorus 3 DH, Glonoinum 8 DH, Lachesis mutus 10 DH et Kalium carbonicum 6 DH.

La posologie est de 20 gouttes, 3 fois par jour.

### b) Acthéane® (Boiron)

Indiqué dans le traitement des bouffées de chaleur, et des troubles fonctionnels de la ménopause.

Il est composé de : Actaea racemosa 4 CH, Arnica montana 4 CH, Glonoinum 4 CH, Lachesis mutus 5 CH et Sangunaria Canadensis 4 CH.

La posologie est de 1 comprimé à sucer, 2 à 4 fois par jour. Les prises doivent être espacées en fonction de l'amélioration, et arrêtées à la disparition des bouffées. La durée du traitement est de 3 mois, renouvelable.

*Besnard-Charvet C, Rocher C. 2015*

*Lamassiaude-Peyramaure S. 2009*

*Masson JL. 2008*

#### D. Essais cliniques

Actuellement, il n'y a pas d'études cliniques en double aveugle, contrôlée, assez puissante (nombre de patients inclus suffisant), pour démontrer une réelle efficacité de l'homéopathie sur les bouffées de chaleur des femmes ménopausées.

Néanmoins, une étude observationnelle (Bordet MF et al. 2008) présente des résultats encourageants. C'est une étude menée en open-label, non comparative, rassemblant 438 femmes ménopausées de 8 pays différents. Les médecins ayant pris part à cette étude, étaient libre de prescrire le traitement homéopathique de leur choix. Les six traitements les plus prescrits étaient dans l'ordre : Lachesis mutus, Belladonna, Sepia officinalis, Sulphur, Sanguinaria canadensis, et Glonoinum. Sur les 438 femmes, 83 (19 %) ont vu disparaître leurs bouffées de chaleur, 301 (69 %) ont constaté une amélioration, 34 (8 %) aucun changement, et 10 (2 %) une détérioration. 75 % des femmes ayant eu des résultats, les ont notés au bout d'un mois de traitement.

Sur les figures 85 et 86, on peut observer une diminution significative ( $p < 0,001$ ) de la fréquence des bouffées des chaleurs aussi bien diurnes que nocturnes, chez les 384 femmes répondant au traitement.

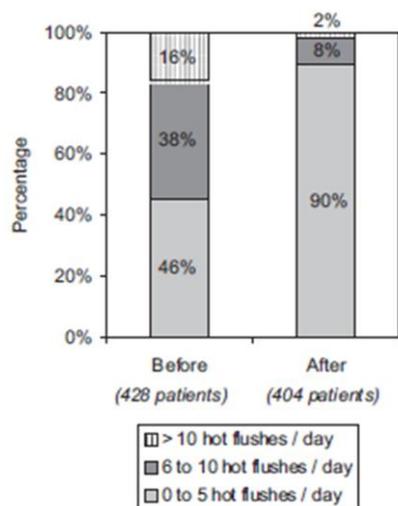


Figure 85 : Fréquence des bouffées de chaleur diurnes

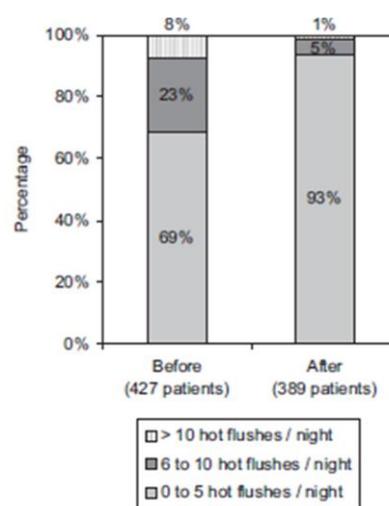


Figure 86 : Fréquence des bouffées de chaleur nocturnes

Concernant la qualité de vie (inconfort généré par les bouffées durant la journée, et les troubles du sommeil), celle-ci est significativement améliorée ( $p < 0,001$ ) après la prise d'un traitement homéopathique.

Il faut cependant préciser que certaines patientes ont pris en plus du traitement homéopathique, des produits à base de soja ou de yam : 39 % des patientes qui ont noté la disparition des bouffées, 46 % de celles qui ont constaté une amélioration, et 41 % de celles qui n'ont observé aucun changement ou une aggravation. Dans l'étude, on suppose que ce traitement non homéopathique n'a pas d'incidence sur les résultats observés, puisque le pourcentage de patientes ayant bénéficié d'une phytothérapie est semblable dans chaque groupe.

## 2. Troubles du sommeil

Il n'est pas rare que les bouffées de chaleur entraînent des troubles du sommeil. Dans ce cas, la souche à privilégier est *Lachesis mutus* 9 CH, 3 granules 3 fois par jour, indiqué pour les bouffées de chaleur le plus souvent nocturnes, avec hypersudation, palpitations, et angoisse nocturne.

*Besnard-Charvet C, Rocher C. 2015*

## 3. Troubles de l'humeur

À la posologie de 3 granules 3 fois par jour, on conseille en cas de :

- humeur sombre et changeante : *Lachesis mutus* 15 CH
- repli sur soi, dépression, irritabilité et pessimisme : *Sepia officinalis* 15 CH
- troubles de l'humeur, insomnie et céphalées : *Actaea racemosa* 15 CH
- irascibilité, colères, tendance suicidaire : *Aurum muriaticum* (Chlorure d'or brun) 15 CH

*Besnard-Charvet C, Rocher C. 2015*

*Lamassiaude-Peyramaure S. 2008*

## 4. Troubles vulvo-vaginaux

Ils se traduisent notamment pas des brûlures, ou de la dyspareunie.

### A. Traitement de fond

- *Calcarea fluorica* (Fluorure de calcium) : peau sèche, dure et fissurée (action sur les fibres élastiques du tissu conjonctif).
- *Lycopodium clavatum* (Lycopode, Lycopodiées) 15 CH : sécheresse et brûlures vaginales.
- *Sepia* 15 CH : sécheresse vaginale et libido déficiente.

La posologie est d'une dose-globules par semaine.

On peut associer à ces souches une dilution hormonale : *Folliculinum* 5 CH, 5 granules par jour, à arrêter dès amélioration.

### B. Traitement symptomatique

- *Alumina* (Oxyde d'aluminium) 5 CH : vulve sèche ridée, craquelée avec prurit vulvaire et tendance à la constipation atone.
- *Causticum* (Chaux/bisulfate de potassium) 9 CH : vulve atrophique vernissée, sensation d'écorchure, de plaie à vif, prurit brûlant amélioré par la chaleur, aggravé par la position assise.
- *Fluoricum acidum* 9 CH (Acide fluorhydrique): parakérose fissurée avec prurit aggravé par la chaleur, amélioré par le froid et les applications froides.

- Radium bromatum (Bromure de radium) 9 CH : épaissement cutané vulvaire, prurit vulvo-vaginal brûlant, aggravé le soir par le déshabillage, amélioré par le grattage.

La posologie est de 5 granules, une à deux fois par jour, à espacer en fonction de l'amélioration des symptômes.

*Besnard-Charvet C, Rocher C. 2015*

### 5. Troubles urinaires

La ménopause peut entraîner des dysuries (difficulté à uriner), des pollakiuries (besoin anormalement fréquent d'uriner), mais aussi des incontinenances (par impériosités mictionnelles ou d'effort).

On conseille Causticum 15 CH, 5 granules matin et soir, à arrêter dès amélioration et à reprendre si les troubles réapparaissent.

*Besnard-Charvet C, Rocher C. 2015*

### 6. Ostéopénie et ostéoporose

Un traitement homéopathique peut être proposé aux patientes qui souffrent de déminéralisation osseuse. Le traitement peut être aussi bien donné à la femme qui n'est pas encore sous traitement allopathique, qu'à celle qui en suit un.

#### A. En fonction de la constitution de la patiente

On conseille la prise d'une dose-globules à la dilution de 15 CH de Calcarea fluorica, ou de Calcarea phosphorica, ou de Calcarea carbonica, une fois par semaine.

Il est aussi possible d'alterner chaque semaine les souches selon le schéma d'administration suivant : semaine 1, une dose de Calcarea fluorica, semaine 2, une dose de Calcarea phosphorica, semaine 3, une dose de Calcarea carbonica, et semaine 4, rien.

#### B. Souches régulatrices du métabolisme calcique

On peut aussi conseiller des souches homéopathiques régulatrices du métabolisme calcique :

- Parathyroïdinum (Hormone parathyroïdienne) 30 CH, une dose-globules par semaine. Ici, on se place comme si un excès de sécrétion parathyroïdienne entraînait une déminéralisation osseuse, d'où l'idée de prescrire une haute dilution de Parathyroïdinum.
- Folliculinum 5 CH, 5 granules par jour, associé à FSH 30 CH, une dose-globules par mois.

### *C. En complément des traitements allopathiques*

- Silicea (Silice) 7 CH, 5 granules le matin, ou Silicea 30 CH, une dose par mois
- Symphytum (Consoude officinale, Boraginacées) 5 CH, 5 granules le soir au coucher, à augmenter en cas de fracture spontanée
- Natrum muriaticum (Chlorure de sodium) 9 CH, une dose par semaine
- Cartilago (Cartilage) 4 CH, 5 granules par jour, pour pallier les carences en calcium.

### *D. Spécialités homéopathiques*

#### a) Ostéocynesine® (comprimés) Boiron

Indiqué dans le traitement symptomatique des décalcifications et des consolidations de fractures.

Il est composé de Calcarea ostreica 3 DH, Calcarea fluorica 3 DH, Sulfur iodatum 4 CH, Calcarea phosphorica 3 DH. La posologie est de 2 comprimés, 2 ou 3 fois par jour.

#### b) REXORUBIA® (granulés) Lehning

Traditionnellement utilisé dans les troubles de la minéralisation osseuse.

Il est composé de Natrum sulfuricum 3 DH, Silicea 3 DH, Calcarea carbonica 2 DH, Calcarea iodata 4 DH, Calcarea phosphorica 2 DH, Natrum phosphoricum 2 DH, Magnesia phosphorica 2 DH, Ferrum phosphoricum 2 DH, Rubia tinctoria 2 DH, Juglans regia pulvis 2 DH.

La posologie est de 1 cuillère à café 3 fois par jour de granulés, à croquer ou à dissoudre dans un peu d'eau, de préférence en dehors des repas.

*Besnard-Charvet C, Rocher C. 2015*

*Masson JL. 2008*

*Berthélémy S. 2014.*

## *7. Arthralgies*

Les arthralgies ne sont pas rares chez la femme ménopausée. Selon certaines modalités, plusieurs souches peuvent être conseillées. En voici les principales :

### *A. Si amélioration de la douleur par le mouvement et aggravé par le repos*

- Dulcamara (Solanum dulcamara, Solanacées) 9 CH, 5 granules 2 fois par jour, si douleurs articulaires, aggravées par l'humidité ou le froid humide.
- Radium bromatum 9 CH, 5 granules 2 à 4 fois par jour, si douleurs lombosacrées et des genoux, avec impression de faiblesse articulaire, améliorées par la chaleur, aggravées la nuit.
- Rhus toxicodendron (Anacardiaceae) 9 CH, 5 granules 2 à 4 fois par jour, si raideur articulaire douloureuse au début du mouvement, s'améliorant au fur et à mesure du mouvement, et réapparaissant à la fatigue. Aggravé par l'humidité et le froid, amélioré par la chaleur et le temps chaud et sec.

- Ruta graveolens (Rue des jardins, Rutacées) 9 CH, 5 granules 2 à 4 fois par jour, si douleurs articulaires à type de courbatures, améliorées dès les premiers mouvements, sans la difficulté de la mise en marche, améliorées par le changement de position.

*B. Si amélioration par le repos et aggravé par le mouvement*

- Bryonia alba (Cucurbitacées) 9 CH, 5 granules 2 à 4 fois par jour, si douleurs améliorées par le repos absolu, la pression forte et la chaleur locale.

*C. Si amélioration par la chaleur*

- Kalium carbonicum (Carbonate de potassium) 9 CH, 5 granules 2 à 4 fois par jour, si douleurs lombaires, avec impression de faiblesse des genoux, aggravées par le froid et entre 2 et 4 heures du matin.
- Bryonia alba et Rhus toxicodendron, cités précédemment.

*Besnard-Charvet C, Rocher C. 2015*

*Masson JL. 2008*

## **Conclusion**

Suite aux résultats des études WHI et MWS relayés dans les médias, de nombreuses femmes ménopausées se sont détournées du traitement hormonal de la ménopause (THM), au profit des traitements alternatifs qu'elles jugent plus sécurisants. Le THM reste le traitement de référence, mais d'autres médecines considérées comme plus « naturelles » lui prennent régulièrement sa place.

La ménopause n'est pas une maladie, mais peut être une étape difficile à franchir. Le pharmacien d'officine se doit d'avoir un rôle d'écoute, et doit savoir rassurer sa patiente. Son rôle d'information et de conseil est indispensable, que ce soit à la délivrance d'un THM, d'homéopathie ou d'une vente d'un produit de phytothérapie ou d'aromathérapie.

Comme nous l'avons vu, les traitements alternatifs, notamment la phytothérapie et l'aromathérapie, ne sont pas anodins. Certains présentent des contre-indications, des effets indésirables, ou des précautions d'emploi, autant d'informations à signaler à la patiente. L'homéopathie qui a l'avantage de présenter un minimum de risques, nécessite un conseil pharmaceutique évident, de par le nombre de souches à disposition et du choix de la dilution.

Le pharmacien est un acteur majeur dans la prise en charge de la ménopause : il est souvent le premier à écouter et conseiller la femme qui est en périménopause, le dernier interlocuteur que la femme ménopausée a avant la délivrance d'un THM, et il est celui qui propose des solutions alternatives adéquates à la patiente.

## **Bibliographie**

**Abdali K, Khajehei M, Tabatabaee HR.** *Effect of St John's wort on severity, frequency, and duration of hot flashes in premenopausal, perimenopausal and postmenopausal women : a randomized, double-blind, placebo-controlled study.* Menopause 2010 ; 17(2) : 326-331.

**AFEM : Association Française pour l'Etude de la Ménopause.** *Grand Public, Epidémiologie.* Disponible sur : <http://www.menopauseafem.com/afem/index.php/les-chiffres> (site internet consulté en février 2016).

**AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments.** *Sécurité et bénéfices des phytoestrogènes apportés par l'alimentation, recommandations. 2005.*

**Al-Akoum M, Maunsell E, Verreault R, Provencher L, Otis H, Dodin S.** *Effects of Hypericum perforatum (St. John's wort) on hot flashes and quality of life in perimenopausal women : a randomized pilot trial.* Menopause 2009 ; 16(2) : 307-314.

**Allais D.** *Le ginseng.* Actualités pharmaceutiques n°485. Mai 2009.

**ANSM : Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé.** *Information sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause. Questions/Réponses. Juillet 2006.* Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Traitement-hormonal-substitutif-de-la-menopause/Traitement-hormonal-de-la-menopause-THM\(offset\)/0#paragraph\\_6351](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Traitement-hormonal-substitutif-de-la-menopause/Traitement-hormonal-de-la-menopause-THM(offset)/0#paragraph_6351) (consulté en février 2016)

**ANSM.** *Médicaments et produits à base de plante : Actée à grappes (Actaea racemosa ou Cimicifuga racemosa) et atteintes hépatiques.* Communiqué du 20/07/2006. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Medicaments-et-produits-a-base-de-plante-Actee-a-grappes-Actaea-racemosa-ou-Cimicifuga-racemosa-et-atteintes-hepatiques> (consulté en mars 2016)

**Bachelot A.** *Physiologie ovarienne.* EMC – Endocrinologie-Nutrition 2013 ; 10(3) : 1-11 [Article 10-027-A-10].

**Baffet H, Robin G, Letombe B.** *Ménopause.* EMC – Gynécologie 2015 ; 10(2) : 1-18 [Article 38-A-20].

**Bennetau-Pelissero C.** *Les phytoestrogènes dans l'alimentation et la thérapie : Discussion.* Cahier de Nutrition et Diététique 2001 : 36,1.

**Bent S, Padula A, Moore D, Patterson M, Mehling W.** *Valerian for sleep : A systematic review and meta-analysis.* The American Journal of Medicine 2006 ; 119 : 1005-1012.

**Berthélémy S.** *Ostéoporose, une maladie du squelette.* Actualités pharmaceutiques n°539. Octobre 2014.

**Besnard-Charvet C, Rocher C.** *Homéopathie en gynécologie.* Editions Elsevier-Masson. 2015.

**Bitto A, Polito F, Atteritano M, Altavilla D, Mazzaferro S, et al.** *Genistein aglycone does not affect thyroid function : results from a three-year, randomized, double blind, placebo-controlled trial.* Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2010 ; 95(6) : 3067-3072.

- Blanc F, Poisbeau P, Sellal F, Tranchant C, de Seze J, André G.** *Maladie d'Alzheimer, mémoire et estrogènes.* Revue Neurologique 2010 ; 166 : 377-388.
- Bonithon-Kopp C, Scarabin PY, Darne B, Malmejac A, Guize L.** *Menopause-related changes in lipoproteins and some other cardiovascular risk factors.* International Journal of Epidemiology 1990 ; 19 : 42-48.
- Bordet MF, Colas A, Marijnen P, Masson JL, Trichard M.** *Treating hot flushes in menopausal women with homeopathic treatment – Results of an observational study.* Homeopathy 2008 ; 97 : 10-15.
- Borrelli F, Ernst E.** *Black cohosh (Cimicifuga racemosa) for menopausal symptoms : A systematic review of its efficacy.* Pharmacological Research 2008 ; 58 : 8-14.
- Borrelli F, Ernst E.** *Black cohosh (Cimicifuga racemosa) : A systematic review of adverse events.* American Journal of Obstetrics and Gynecology 2008 ; 199(5) : 455-466.
- Brault D, Marfaing H, Laurent P.** *Les algues alimentaires : freins et motivations.* Cahier de Nutrition et de Diététique 2002 ; 37,6.
- Bringer J, Lefebvre P.** *Les phytoestrogènes.* Cahier de Nutrition et Diététique 2002 : 37,3.
- Bruneton J.** *Pharmacognosie – Phytochimie – Plantes médicinales.* 4<sup>ème</sup> édition. Editions Tec & Doc, Paris. 2009.
- Bruneton J.** *Phytothérapie – Les données de l'évaluation.* Editions Tec & Doc, Paris. 2002.
- Burdette JE, Liu J, Chen SN, Fabricant DS, Piersen CE, Barker EL, Pezzuto JM et al.** *Black Cohosh Acts as a Mixed Competitive Ligand and Partial Agonist of the Serotonin Receptor.* Journal of Agricultural and Food Chemistry 2003 ; 51(19) : 5661–5670.
- Chantre Ph.** *Isoflavones de soja et bouffées de chaleur.* Phytothérapie 2006 ; 1 : HS4-HS7.
- Chatenet C.** *Les phytoestrogènes.* Actualités Pharmaceutiques n°473. Avril 2008.
- Cheng PF, Chen JJ, Zhou XY, Ren YF, Huang W, Zhou JJ, Xie P.** *Do soy isoflavones improve cognitive function in postmenopausal women ? A meta-analysis.* Menopause 2015 22(2) : 198-206.
- Couic-Marininier F.** *Les huiles essentielles à l'officine.* Actualités Pharmaceutiques n°525. Avril 2013.
- Courbiere B, Perrin J, Conte-Devolx B, Brue T, Christin-Maitre S.** *Contrôle génétique du capital folliculaire.* EMC – Gynécologie 2013 ; 8(1) : 1-7 [Article 5-A-40].
- Darbinyan V, Aslanyan G, Amroyan E, Gabrielyan E, Malmstrom C, Panossian A.** *Clinical trial of Rhodiola rosea L. extract SHR-5 in the treatment of mild to moderate depression.* Nordic Journal of Psychiatry 2007 ; 61(5) : 343-348.
- Dessapt AL, Gourdy P.** *Ménopause et risques cardiovasculaires.* Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2012 ; 41 : F13-F19.
- Drapier-Faure E, Jamin C.** *La ménopause.* Edition Doin. Collection Conduites. 2003.
- EFSA : European Food Safety Authority.** *Risk assessment for peri- and post-menopausal women taking food supplements containing isolated isoflavones.* EFSA Journal 2015 ; 13(10) : 4246.

- EMA : European Medicines Agency.** *Assesment report on Cimicifuga racemosa (L.) Nutt., rhizoma.* 2010. EMA/HMPC/3968/2008.  
Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_HMPC\\_assessment\\_report/2011/05/WC500106358.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2011/05/WC500106358.pdf) (consulté en mars 2016).
- EMA.** *Assesment report on Eleutherococcus senticosus (Rupr. Et Maxim.) Maxim., radix.* 2014. EMA/HMPC/680615/2013.  
Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_HMPC\\_assessment\\_report/2014/10/WC500175014.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2014/10/WC500175014.pdf) (consulté en mars 2016).
- EMA.** *Assesment report on Eschscholtzia californica Cham., herba.* 2015. EMA/HMPC/680375/2013.  
Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_HMPC\\_assessment\\_report/2015/05/WC500186550.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2015/05/WC500186550.pdf) (consulté en mars 2016).
- EMA.** *Assesment report on Ginkgo biloba L., herba.* 2014. EMA/HMPC/321095/2012.  
Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_HMPC\\_assessment\\_report/2014/02/WC500161208.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2014/02/WC500161208.pdf) (consulté en mars 2016).
- EMA.** *Assesment report on Humulus lupulus L., flos.* 2014. EMA/HMPC/418902/2005.  
Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_HMPC\\_assessment\\_report/2014/08/WC500170935.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2014/08/WC500170935.pdf) (consulté en mars 2016).
- EMA.** *Assesment report on Hypericum perforatum L., herba.* 2009. EMA/HMPC/101303/2008.  
Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_HMPC\\_assessment\\_report/2010/01/WC500059144.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2010/01/WC500059144.pdf) (consulté en mars 2016).
- EMA.** *Assesment report on Panax ginseng C.A. Meyer, radix.* 2013. EMA/HMPC/321232/2012.  
Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_HMPC\\_assessment\\_report/2013/04/WC500142080.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2013/04/WC500142080.pdf) (consulté en mars 2016).
- EMA.** *Assesment report on Passiflora incarnata L., herba.* 2014. EMA/HMPC/669738/2013.  
Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_HMPC\\_assessment\\_report/2014/06/WC500168964.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2014/06/WC500168964.pdf) (consulté en mars 2016).
- EMA.** *Assesment report on Salvia officinalis L., folium.* 2009. EMA/HMPC/330383/2008.  
Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_HMPC\\_assessment\\_report/2010/02/WC500070850.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2010/02/WC500070850.pdf) (consulté en mars 2016).
- EMA.** *Assesment report on Valeriana officinalis L., radix.* 2007. EMA/HMPC/167391/2006.  
Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_HMPC\\_assessment\\_report/2009/12/WC500017929.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2009/12/WC500017929.pdf) (consulté en mars 2016).
- EMA.** *Community herbal monograph on Cimicifuga racemosa (L.) Nutt., rhizoma.* 2010. EMA/HMPC/600717/2007.  
Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2011/01/WC500100981.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2011/01/WC500100981.pdf) (consulté en mars 2016).
- EMA.** *Community herbal monograph on Crataegus spp., folium cum flore.* 2014. EMA/HMPC/159075/2014.  
Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2014/10/WC500175528.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2014/10/WC500175528.pdf) (consulté en mars 2016).

- EMA.** *Community herbal monograph on Eleutherococcus senticosus* (Rupr. Et Maxim.) Maxim., radix. 2014. EMA/HMPC/680618/2013.  
Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2014/10/WC500175010.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2014/10/WC500175010.pdf) (consulté en mars 2016).
- EMA.** *Community herbal monograph on Eschscholtzia californica* Cham., herba. 2015. EMA/HMPC/680372/2013.  
Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2015/05/WC500186552.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2015/05/WC500186552.pdf) (consulté en mars 2016).
- EMA.** *Community herbal monograph on Ginkgo biloba* L., folium. 2015. EMA/HMPC/321097/2012.  
Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2015/04/WC500185243.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2015/04/WC500185243.pdf) (consulté en mars 2016).
- EMA.** *Community herbal monograph on Humulus lupulus* L., flos. 2014. EMA/HMPC/682384/2013.  
Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2014/08/WC500170937.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2014/08/WC500170937.pdf) (consulté en mars 2016).
- EMA.** *Community herbal monograph on Hypericum perforatum* L., herba. 2009. EMA/HMPC/101304/2008.  
Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2010/01/WC500059145.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2010/01/WC500059145.pdf) (consulté en mars 2016).
- EMA.** *Community herbal monograph on Hypericum perforatum* L., herba. 2009. EMA/HMPC/745582/2009.  
Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2010/01/WC500059149.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2010/01/WC500059149.pdf) (consulté en mars 2016).
- EMA.** *Community herbal monograph on Panax ginseng* C.A. Meyer, radix. 2013. EMA/HMPC/321233/2012.  
Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_HMPC\\_opinion\\_on\\_Community\\_herbal\\_monograph/2013/04/WC500142082.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_opinion_on_Community_herbal_monograph/2013/04/WC500142082.pdf) (consulté en mars 2016).
- EMA.** *Community herbal monograph on Rhodiola rosea* L., rhizoma et radix. 2012. EMA/HMPC/232091/2011.  
Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2012/05/WC500127863.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2012/05/WC500127863.pdf) (consulté en mars 2016).
- EMA.** *Community herbal monograph on Passiflora incarnata* L., herba. 2014. EMA/HMPC/669740/2013.  
Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2014/06/WC500168966.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2014/06/WC500168966.pdf) (consulté en mars 2016).
- EMA.** *Community herbal monograph on Salvia officinalis* L., folium. 2009. EMA/HMPC/331653/2008.  
Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2010/02/WC500070852.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2010/02/WC500070852.pdf) (consulté en mars 2016).
- EMA.** *Community herbal monograph on Valeriana officinalis* L., radix. 2006. EMA/HMPC/340719/2005.  
Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2009/12/WC500017925.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500017925.pdf) (consulté en mars 2016).

**EMA.** *Community herbal monograph on Vitex agnus-castus L., fructus.* 2010. EMA/HMPC/144006/2009.

Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_Community\\_herbal\\_monograph/2011/01/WC500101541.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_Community_herbal_monograph/2011/01/WC500101541.pdf) (consulté en mars 2016).

**Faure S.** *Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause.* Actualités pharmaceutiques n°552. Janvier 2016.

**Fleurentin J.** *Plantes médicinales – Traditions et Thérapeutiques.* Editions Ouest-France, Rennes. 2008.

**Frenkel B, Hong A, Baniwal SK, Coetzee GA, Ohlsson C, Khalid O, Gabet Y.** *Regulation of adult bone turnover by sex steroids.* Journal of Cellular Physiology 2010 ; 224 : 305-310.

**Funck-Brentano T, Orcel P.** *Ostéoporose.* EMC - Traite de Médecine Akos 2010 : 1-12 [Article 7-0630].

**Goeb P, Pesoni D.** *Huiles essentielles - Guide d'utilisation.* 2<sup>ème</sup> édition. Editions Ravintsara & Compos Juliot. Janvier 2010.

**Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR, Lehert P, Burger HG.** *Hot flushes during the menopause transition : a longitudinal study in Australian-born women.* Menopause 2005 ; 12 : 460-7.

**HAS : Haute Autorité de Santé.** *Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause, argumentaire.* Mai 2004.

Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_272308/fr/les-traitements-hormonaux-substitutifs-de-la-menopause](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272308/fr/les-traitements-hormonaux-substitutifs-de-la-menopause) (consulté en février 2016).

**Henderson VW, St John JA, Hodis HN, Kono N, McCleary CA, Franke AA, et al.** *Long-term soy isoflavone supplementation and cognition in women : a randomized, controlled trial.* Neurology 2012 ; 78(23) : 1841-1848.

**Hennebelle T, Sahpaz S, Bailleul F.** *Plantes sédatives : Evaluations pharmacologique et clinique.* Médecine du sommeil 2007.

**Huber A, Grimm C, Huber JC.** *A common polymorphism within the steroid 5-alpha-reductase type 2 gene and timing of menopause in Caucasian women.* European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2006 ; 125 : 221-5.

**INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques.** *Tableaux de l'Economie Française. Maladies-Accidents.* Edition 2015. Disponible sur [http://www.insee.fr/fr/mobile/etudes/document.asp?reg\\_id=0&ref\\_id=T15F091](http://www.insee.fr/fr/mobile/etudes/document.asp?reg_id=0&ref_id=T15F091) (consulté en février 2016)

**Johnson TL, Fahey JW.** *Black Cohosh : Coming full circle.* Journal of Ethnopharmacology 2012 ; 141 : 775-779.

**Journal Officiel de la République Française** n°0163 du 17 juillet 2014 page 11922 texte n° 26.

**Kaloustian J, Hadji-Minaglou F.** *La connaissance des huiles essentielles : qualilogie et aromathérapie. Entre science et tradition pour une application médicale raisonnée.* Editions Springer-Verlag, Paris. 2012.

**Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM.** *Menopause and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study.* Annals of Internal Medicine 1976 ; 85 : 447-52.

**Kinney A, Kline J, Levin B.** *Alcohol, caffeine and smoking in relation to age at menopause.* Maturitas 2006 ; 54 : 27-38.

**Koetter U, Schrader E, Käufeler R, Brattström A.** *A randomized, double blind, placebo-controlled, prospective clinical study to demonstrate clinical efficacy of a fixed valerian hops extract combination (Ze 91019) in patients suffering from non-organic sleep disorder.* Phytotherapy Research 2007 ; 9 : 847-851.

**Lamassiaude-Peyramaure S.** *Nouvelles thérapeutiques à l'officine - Homéopathie et aromathérapie.* Actualités pharmaceutiques n°475. Juin 2008

**Lamassiaude-Peyramaure S.** *La ménopause.* Actualités pharmaceutiques n°485. Mai 2009

**Landry Y, Gies J-P.** *Pharmacologie - Des cibles à la thérapeutique.* 3<sup>ème</sup> édition. Dunod Paris. 2014.

**Lehmann H, Pabst JY.** *La phytovigilance : impératif médical et obligation légale.* Annales Pharmaceutiques 2016 ; 74 : 49-60.

**Le Moniteur des pharmacies.** *La ménopause.* Cahier 2 du n°2575. Mars 2005.

**Le Moniteur des pharmacies.** *Antiostéoporotiques.* Cahier 2 du n°2954. Octobre 2012.

**Le Moniteur des pharmacies.** *Phytothérapie et troubles nerveux.* Cahier 2 du N°3084. Juin 2015.

**Le Moniteur des pharmacies.** *Les huiles essentielles.* Cahier 2 du N°3104. Novembre 2015.

**Li L, Lv Y, Xu L, Zheng Q.** *Quantitative efficacy of soy isoflavones on menopausal hot flashes.* British Journal of Clinical Pharmacology 2015 ; 79 : 593-604.

**Linde K, Berner M, Egger M, Mulrow C.** *St John's wort for depression. Meta-analysis of randomised controlled trials.* British Journal of Psychiatry 2005 ; 186 : 99-107.

**Lobersztajn A, Trémollières.** *Ménopause et os.* Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2012 ; 41 : F28-F32.

**Lupu R, Mehmi I, Atlas E, Tsai MS, Pisha E, et al.** *Black cohosh, a menopausal remedy, does not have estrogenic activity and does not promote breast cancer cell growth.* International Journal of Oncology 2003 ; 23 : 1407-1412.

**Maitrot-Mantelet L, Leman-Detours S, Cornier de Vulpian L, Gompel A.** *Ménopause.* EMC – Traité de Médecine Akos 2012 ; 7(4) : 1-8 [Article 3-0680].

**Masson JL.** *L'homéopathie de A à Z.* Editions Marabout. 2008

**Merviel P, Cabry R, Brzakowski M, Dupond S, Boulard V, Lourdel E, Sevestre H.** *Cycle menstruel.* EMC – Gynécologie 2011 : 1-17 [Article 30-A-10].

**Millot M.** *Le ginkgo.* Actualités pharmaceutiques n°492. Janvier 2010.

**Mills S, Bone K.** *Principles and practice of phytotherapy : modern herbal medicine.* 2<sup>ème</sup> édition. Editions Churchill Livingstone, Londres. 2013.

**Moreira A, Silva A, Santos M, Sardao V.** *Phytoestrogens as alternative hormone replacement therapy in menopause : What is real, what is unknown.* Journal of steroid Biochemistry & Molecular Biology 2014 ; 143 : 61-71.

**Olsson EM, Von SB, Panossian AG.** *A randomised, double blind, placebo-controlled, parallel-group study of the standardised extract shr-5 of the roots of Rhodiola rosea in the treatment of subjects with stress-related fatigue.* Planta Medica 2009 ; 75(2) : 105-112.

**Pinto R.** *Conseil en homéopathie.* 3<sup>ème</sup> édition. Editions le moniteur des pharmacies. 2014.

**Posadzki P, Lee MS, Moon TW, Choi TY, Park TY, Ernst E.** *Prevalence of complementary and alternative medicine use by menopausal women : A systematic review of surveys.* Maturitas 2013 ; 75 : 34-43.

**Raynaud J.** *Prescription et conseil en aromathérapie.* Editions Tec & Doc, Paris. 2006

**Richard T, Tamsamani H, Delaunay JC, Krisa S, Mérillon JM.** *Stilbènes : de la chimie à la neuroprotection.* Cahiers de Nutrition et de Diététique 2014 ; 49 : 173-180.

**Roux D, Chaumont JP, Cieur C, Millet J, Morel JM, Tallec D.** *Conseil en aromathérapie.* 2<sup>ème</sup> édition. Editions Rueil-Malmaison : Wolters Kluwer. Collection Pro-Officina. 2008.

**Rozenbaum H.** *Ménopause.* EMC - Endocrinologie-Nutrition 2010 : 1-19 [Article 10-035-A-10].

**Sarazin M.** *Maladie d'Alzheimer.* EMC- Psychiatrie 2006 : 1-12 [Article 37-540-B-30].

**Schellenberg R.** *Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study.* British Medical Journal 2001 ; 322 : 134-137.

**Schmidt M, Arjomand-Wölkart K, Birkhäuser MH, Genazzani AR, et al.** *Consensus : soy isoflavones as a first-line approach to the treatment of menopausal vasomotor complaints.* Gynecological Endocrinology 2016 ; 32(6) : 427-430.

**Slacanin I.** *Rhodiola rosea, une plante des graines au produit.* La phytothérapie européenne 2011 ; 62 : 24-29.

**Staessen JA, Ginocchio G, Thijs L, Fagard R.** *Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study.* Journal of Human Hypertension 1997 ; 11 : 507-14.

**Stevinson C, Ernst E.** *Valerian for insomnia : A systematic review of randomized clinical trials.* Sleep Medicine 2000 ; 1 : 91-99.

**Taku K, Umegaki K, Sato Y, Taki Y, Endoh K, Watanabe S.** *Soy isoflavones lower serum total and LDL cholesterol in humans : a meta-analysis of 11 randomized controlled trials.* American Journal of Clinical Nutrition 2007 ; 85(4) : 1148-1156.

**Taku K, Melby M, Kronenberg F, et al.** *Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity : systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Menopause 2012 ; 19 : 776-790.

**Thomas T, Martin A, Lafage-Proust MH.** *Physiologie du tissu osseux.* EMC - Appareil locomoteur 2008 : 1-16 [Article 14-002-B-10].

**Tonstad S, Jaceldo-Siegl K, Messina M, Haddad E, Fraser GE.** *The association between soya consumption and serum thyroid-stimulating hormone concentrations in the Adventist Health Study-2.* Public Health Nutrition 2016 ; 19(8) : 1464-1470.

**Tran L, Hammuda M, Wood C, Wu Xiao C.** *Soy extracts suppressed iodine uptake and stimulated the production of autoimmunogen in rat thyrocytes.* Experimental Biology and Medicine 2013 ; 238 : 623-630.

**Van Diermen D, Marston A, Bravo J, Reist M, Carrupt PA, Hostettmann K.** *Monoamine oxydase inhibition by Rhodiola rosea L. roots.* Journal of Ethnopharmacology 2009 ; 122 (2) : 397-401.

**Veitch NC, Smith M, Bames J, Anderson LA, Phillipson JD.** *Herbal Medicines.* 4<sup>ème</sup> édition. Pharmaceutical Press, Londres. 2013.

**Vergne S, Sauvant P.** *Les isoflavones de soja dans le traitement de la ménopause.* Phytothérapie 2006 ; 4 : 172-180.

**Vidal 2016.** Site internet consulté le 15/02/2016.

**Vital Durand D, Le Jeune C.** *Dorosz.* 33<sup>ème</sup> édition. Edition Maloine, Paris. 2014.

**Voorhuis M, Onland-Moret NC, van der Schouw YT, Fauser BC, Broekmans FJ.** *Human studies on genetics of the age at natural menopause : a systematic review.* Human Reproduction Update 2010 ; 16 : 364-77.

**Wichtl M, Anton R.** *Plantes thérapeutiques - Tradition, Pratique officinale, Science et Thérapeutique.* 2<sup>ème</sup> édition. Editions Tec & Doc, Paris. 2003.

**WHO.** *WHO monographs on selected medicinal plants.* Volume 4. 2009. Disponible sur : <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16713e/s16713e.pdf#page=343> (consulté en avril 2016)

**World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK.** *Outils de calcul FRAX®.* Disponible sur : <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=12> (consulté en février 2016)

**Zanoli P, Zavatti M.** *Pharmacognostic and pharmacological profile of Humulus lupulus L.* Journal of Ethnopharmacology 2008 ; 116 : 383-396.



**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : ..GARDEZ SOPHIE..... 08 JUIL, 2016

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 05 | 10 | 2016 à 18.h.15... Amphithéâtre ou salle : ..Amphi Curie.....  
jour mois année

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : ..HENNEBELLE.....

Prénom : ..Thierry.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .. / ..  
.....  
.....

Date : 8/07/2016  
Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : ..HENNEBELLE.....

Prénom : ..Thierry.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .. / ..  
.....  
.....

Date : 8/07/2016  
Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen  
  
D. CUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2015/2016

**Nom : Gardez**  
**Prénom : Sophie**

**Titre de la thèse : Les principaux traitements alternatifs de la ménopause :  
phytothérapie, aromathérapie, et homéopathie.**

**Mots-clés : Ménopause, Traitement Hormonal de la Ménopause,  
Phytothérapie, Aromathérapie, Homéopathie**

---

**Résumé :** La ménopause est un phénomène physiologique qui survient vers l'âge de 50 ans. Véritable bouleversement hormonal, elle peut être une étape difficile à franchir tant psychologiquement que physiquement. En effet, les signes cliniques qui la caractérisent peuvent nuire à la qualité de vie de la femme : bouffées de chaleur avec ou sans sueurs, troubles du sommeil, asthénie, troubles de la trophicité de la peau et des muqueuses, arthralgies, dépression... Un traitement est souvent nécessaire pour soulager les symptômes. Néanmoins, le traitement de référence appelé traitement hormonal de la ménopause (THM), a eu ses dernières années mauvaise presse, notamment à cause de résultats d'études de 2002 et 2003, révélant entre autres un sur-risque de cancer du sein et de développement de maladies cardiovasculaires. De nombreuses patientes ménopausées se sont donc détournées de ce traitement, qui présente aussi de nombreuses contre-indications et qui nécessite un suivi médical régulier, au profit d'autres traitements alternatifs « plus naturels », donc jugés plus sûrs. Parmi eux : la phytothérapie, l'aromathérapie et l'homéopathie. Ces trois solutions thérapeutiques nécessitent un conseil pharmaceutique indispensable. En particulier, la phytothérapie et l'aromathérapie qui font parfois l'objet de contre-indications, d'effets indésirables ou de précautions d'emploi.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Hennebelle Thierry  
Professeur de Pharmacognosie  
Faculté de Pharmacie, Lille 2

**Assesseur :** Bordage Simon  
Maître de conférences, Pharmacognosie  
Faculté de Pharmacie, Lille 2

**Membre extérieur :** Mailliet Marie-Gérard  
Docteur en Pharmacie  
Pharmacien titulaire d'officine, Lambersart