

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

**Soutenue publiquement le 19 février 2024  
Par Mme Mariama Diouare**

---

**Titre**

Prise en charge par la phytothérapie et la micronutrition des troubles  
gynécologiques, circulatoires et anxieux chez la femme

---

**Membres du jury :**

**Président :** M Hennebelle Thierry, Professeur des Universités, UFR3S Faculté de Pharmacie de Lille

**Directeur, conseiller de thèse :** Mme Rivière Céline, Professeure des Universités, UFR3S Faculté de Pharmacie de Lille

**Assesseur(s) :** Mme El Zouheir Dounia, Docteur en Pharmacie

# Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

## Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens  
Vice-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Christel BEAUCOURT  
Olivier COLOT  
Kathleen O'CONNOR  
Jérôme FONCEL  
Marie-Dominique SAVINA

## UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen  
Vice-Doyen Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoires-Partenariats  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen International et Communication  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Guillaume PENEL  
Éric BOULANGER  
Damien CUNY  
Sébastien D'HARANCY  
Hervé HUBERT  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Claire PINÇON  
Vincent SOBANSKI  
Dorian QUINZAIN

## Faculté de Pharmacie

Doyen  
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté  
Responsable des Services  
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE  
Benjamin BERTIN  
Stéphanie DELBAERE  
Anne GARAT  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE

# Liste des enseignants de la Faculté

## Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

| Civ. | Nom          | Prénom    | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|--------------|-----------|--------------------------------------------------------|-------------|
| Mme  | ALLORGE      | Delphine  | Toxicologie et Santé publique                          | 81          |
| M.   | BROUSSEAU    | Thierry   | Biochimie                                              | 82          |
| M.   | DÉCAUDIN     | Bertrand  | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 81          |
| M.   | DINE         | Thierry   | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81          |
| Mme  | DUPONT-PRADO | Annabelle | Hématologie                                            | 82          |
| Mme  | GOFFARD      | Anne      | Bactériologie - Virologie                              | 82          |
| M.   | GRESSIER     | Bernard   | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81          |
| M.   | ODOU         | Pascal    | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 80          |
| Mme  | POULAIN      | Stéphanie | Hématologie                                            | 82          |
| M.   | SIMON        | Nicolas   | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81          |
| M.   | STAELS       | Bart      | Biologie cellulaire                                    | 82          |

## Professeurs des Universités (PU)

| Civ. | Nom          | Prénom      | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|--------------|-------------|--------------------------------------------------------|-------------|
| M.   | ALIOUAT      | El Moukhtar | Parasitologie - Biologie animale                       | 87          |
| Mme  | AZAROUAL     | Nathalie    | Biophysique - RMN                                      | 85          |
| M.   | BLANCHEMAIN  | Nicolas     | Pharmacotechnie industrielle                           | 85          |
| M.   | CARNOY       | Christophe  | Immunologie                                            | 87          |
| M.   | CAZIN        | Jean-Louis  | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86          |
| M.   | CHAVATTE     | Philippe    | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol     | 86          |
| M.   | COURTECUISSÉ | Régis       | Sciences végétales et fongiques                        | 87          |
| M.   | CUNY         | Damien      | Sciences végétales et fongiques                        | 87          |
| Mme  | DELBAERE     | Stéphanie   | Biophysique - RMN                                      | 85          |
| Mme  | DEPREZ       | Rebecca     | Chimie thérapeutique                                   | 86          |

|     |               |                 |                                                       |    |
|-----|---------------|-----------------|-------------------------------------------------------|----|
| M.  | DEPREZ        | Benoît          | Chimie bioinorganique                                 | 85 |
| M.  | DUPONT        | Frédéric        | Sciences végétales et fongiques                       | 87 |
| M.  | DURIEZ        | Patrick         | Physiologie                                           | 86 |
| M.  | ELATI         | Mohamed         | Biomathématiques                                      | 27 |
| M.  | FOLIGNÉ       | Benoît          | Bactériologie - Virologie                             | 87 |
| Mme | FOULON        | Catherine       | Chimie analytique                                     | 85 |
| M.  | GARÇON        | Guillaume       | Toxicologie et Santé publique                         | 86 |
| M.  | GOOSSENS      | Jean-François   | Chimie analytique                                     | 85 |
| M.  | HENNEBELLE    | Thierry         | Pharmacognosie                                        | 86 |
| M.  | LEBEGUE       | Nicolas         | Chimie thérapeutique                                  | 86 |
| M.  | LEMDANI       | Mohamed         | Biomathématiques                                      | 26 |
| Mme | LESTAVEL      | Sophie          | Biologie cellulaire                                   | 87 |
| Mme | LESTRELIN     | Réjane          | Biologie cellulaire                                   | 87 |
| Mme | MELNYK        | Patricia        | Chimie physique                                       | 85 |
| M.  | MILLET        | Régis           | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert Lespagnol | 86 |
| Mme | MUHR-TAILLEUX | Anne            | Biochimie                                             | 87 |
| Mme | PERROY        | Anne-Catherine  | Droit et Economie pharmaceutique                      | 86 |
| Mme | ROMOND        | Marie-Bénédicte | Bactériologie - Virologie                             | 87 |
| Mme | SAHPAZ        | Sevser          | Pharmacognosie                                        | 86 |
| M.  | SERGHERAERT   | Éric            | Droit et Economie pharmaceutique                      | 86 |
| M.  | SIEPMANN      | Juergen         | Pharmacotechnie industrielle                          | 85 |
| Mme | SIEPMANN      | Florence        | Pharmacotechnie industrielle                          | 85 |
| M.  | WILLAND       | Nicolas         | Chimie organique                                      | 86 |

|     |          |          |                              |    |
|-----|----------|----------|------------------------------|----|
| Mme | SIEPMANN | Florence | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| M.  | WILLAND  | Nicolas  | Chimie organique             | 86 |

### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

| Civ. | Nom       | Prénom          | Service d'enseignement                            | Section CNU |
|------|-----------|-----------------|---------------------------------------------------|-------------|
| M.   | BLONDIAUX | Nicolas         | Bactériologie - Virologie                         | 82          |
| Mme  | DEMARET   | Julie           | Immunologie                                       | 82          |
| Mme  | GARAT     | Anne            | Toxicologie et Santé publique                     | 81          |
| Mme  | GENAY     | Stéphanie       | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 81          |
| M.   | LANNOY    | Damien          | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 80          |
| Mme  | ODOU      | Marie-Françoise | Bactériologie - Virologie                         | 82          |

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

| Civ. | Nom             | Prénom       | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|-----------------|--------------|--------------------------------------------------------|-------------|
| M.   | AGOURIDAS       | Laurence     | Chimie thérapeutique                                   | 85          |
| Mme  | ALIOUAT         | Cécile-Marie | Parasitologie - Biologie animale                       | 87          |
| M.   | ANTHÉRIEU       | Sébastien    | Toxicologie et Santé publique                          | 86          |
| Mme  | AUMERCIER       | Pierrette    | Biochimie                                              | 87          |
| M.   | BANTUBUNGI-BLUM | Kadiombo     | Biologie cellulaire                                    | 87          |
| Mme  | BARTHELEMY      | Christine    | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 85          |
| Mme  | BEHRA           | Josette      | Bactériologie - Virologie                              | 87          |
| M.   | BELARBI         | Karim-Ali    | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86          |
| M.   | BERTHET         | Jérôme       | Biophysique - RMN                                      | 85          |
| M.   | BERTIN          | Benjamin     | Immunologie                                            | 87          |

|     |                    |                 |                                                        |    |
|-----|--------------------|-----------------|--------------------------------------------------------|----|
| M.  | BOCHU              | Christophe      | Biophysique - RMN                                      | 85 |
| M.  | BORDAGE            | Simon           | Pharmacognosie                                         | 86 |
| M.  | BOSC               | Damien          | Chimie thérapeutique                                   | 86 |
| M.  | BRIAND             | Olivier         | Biochimie                                              | 87 |
| Mme | CARON-HOUDE        | Sandrine        | Biologie cellulaire                                    | 87 |
| Mme | CARRIÉ             | Hélène          | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| Mme | CHABÉ              | Magali          | Parasitologie - Biologie animale                       | 87 |
| Mme | CHARTON            | Julie           | Chimie organique                                       | 86 |
| M.  | CHEVALIER          | Dany            | Toxicologie et Santé publique                          | 86 |
| Mme | DANEL              | Cécile          | Chimie analytique                                      | 85 |
| Mme | DEMANCHE           | Christine       | Parasitologie - Biologie animale                       | 87 |
| Mme | DEMARQUILLY        | Catherine       | Biomathématiques                                       | 85 |
| M.  | DHIFLI             | Wajdi           | Biomathématiques                                       | 27 |
| Mme | DUMONT             | Julie           | Biologie cellulaire                                    | 87 |
| M.  | EL BAKALI          | Jamal           | Chimie thérapeutique                                   | 86 |
| M.  | FARCE              | Amaury          | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol     | 86 |
| M.  | FLIPO              | Marion          | Chimie organique                                       | 86 |
| M.  | FURMAN             | Christophe      | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol     | 86 |
| M.  | GERVOIS            | Philippe        | Biochimie                                              | 87 |
| Mme | GOOSSENS           | Laurence        | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol     | 86 |
| Mme | GRAVE              | Béatrice        | Toxicologie et Santé publique                          | 86 |
| Mme | GROSS              | Barbara         | Biochimie                                              | 87 |
| M.  | HAMONIER           | Julien          | Biomathématiques                                       | 26 |
| Mme | HAMOUDI-BEN YELLES | Chérifa-Mounira | Pharmacotechnie industrielle                           | 85 |
| Mme | HANNOTHIAUX        | Marie-Hélène    | Toxicologie et Santé publique                          | 86 |
| Mme | HELLEBOID          | Audrey          | Physiologie                                            | 86 |
| M.  | HERMANN            | Emmanuel        | Immunologie                                            | 87 |
| M.  | KAMBIA KPAKPAGA    | Nicolas         | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |

|     |             |               |                                                       |    |
|-----|-------------|---------------|-------------------------------------------------------|----|
| M.  | KARROUT     | Youness       | Pharmacotechnie industrielle                          | 85 |
| Mme | LALLOYER    | Fanny         | Biochimie                                             | 87 |
| Mme | LECOEUR     | Marie         | Chimie analytique                                     | 85 |
| Mme | LEHMANN     | Hélène        | Droit et Economie pharmaceutique                      | 86 |
| Mme | LELEU       | Natascha      | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert Lespagnol | 86 |
| Mme | LIPKA       | Emmanuelle    | Chimie analytique                                     | 85 |
| Mme | LOINGEVILLE | Florence      | Biomathématiques                                      | 26 |
| Mme | MARTIN      | Françoise     | Physiologie                                           | 86 |
| M.  | MOREAU      | Pierre-Arthur | Sciences végétales et fongiques                       | 87 |
| M.  | MORGENROTH  | Thomas        | Droit et Economie pharmaceutique                      | 86 |
| Mme | MUSCHERT    | Susanne       | Pharmacotechnie industrielle                          | 85 |
| Mme | NIKASINOVIC | Lydia         | Toxicologie et Santé publique                         | 86 |
| Mme | PINÇON      | Claire        | Biomathématiques                                      | 85 |
| M.  | PIVA        | Frank         | Biochimie                                             | 85 |
| Mme | PLATEL      | Anne          | Toxicologie et Santé publique                         | 86 |
| M.  | POURCET     | Benoît        | Biochimie                                             | 87 |
| M.  | RAVAUX      | Pierre        | Biomathématiques / Innovations<br>pédagogiques        | 85 |
| Mme | RAVEZ       | Séverine      | Chimie thérapeutique                                  | 86 |
| Mme | RIVIÈRE     | Céline        | Pharmacognosie                                        | 86 |
| M.  | ROUMY       | Vincent       | Pharmacognosie                                        | 86 |

|     |            |           |                                  |    |
|-----|------------|-----------|----------------------------------|----|
| Mme | SEBTI      | Yasmine   | Biochimie                        | 87 |
| Mme | SINGER     | Elisabeth | Bactériologie - Virologie        | 87 |
| Mme | STANDAERT  | Annie     | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| M.  | TAGZIRT    | Madjid    | Hématologie                      | 87 |
| M.  | VILLEMAGNE | Baptiste  | Chimie organique                 | 86 |
| M.  | WELTI      | Stéphane  | Sciences végétales et fongiques  | 87 |
| M.  | YOUS       | Saïd      | Chimie thérapeutique             | 86 |
| M.  | ZITOUNI    | Djamel    | Biomathématiques                 | 85 |

#### Professeurs certifiés

| Civ. | Nom      | Prénom    | Service d'enseignement |
|------|----------|-----------|------------------------|
| Mme  | FAUQUANT | Soline    | Anglais                |
| M.   | HUGES    | Dominique | Anglais                |
| M.   | OSTYN    | Gaël      | Anglais                |

#### Professeurs Associés

| Civ. | Nom      | Prénom     | Service d'enseignement           | Section CNU |
|------|----------|------------|----------------------------------|-------------|
| M.   | DAO PHAN | Haï Pascal | Chimie thérapeutique             | 86          |
| M.   | DHANANI  | Alban      | Droit et Economie pharmaceutique | 86          |

### Maîtres de Conférences Associés

| Civ. | Nom       | Prénom     | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|-----------|------------|--------------------------------------------------------|-------------|
| Mme  | CUCCHI    | Malgorzata | Biomathématiques                                       | 85          |
| M.   | DUFOSSEZ  | François   | Biomathématiques                                       | 85          |
| M.   | FRIMAT    | Bruno      | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 85          |
| M.   | GILLOT    | François   | Droit et Economie pharmaceutique                       | 86          |
| M.   | MASCAUT   | Daniel     | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86          |
| M.   | MITOUMBA  | Fabrice    | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 86          |
| M.   | PELLETIER | Franck     | Droit et Economie pharmaceutique                       | 86          |
| M.   | ZANETTI   | Sébastien  | Biomathématiques                                       | 85          |

### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

| Civ. | Nom      | Prénom    | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|----------|-----------|--------------------------------------------------------|-------------|
| Mme  | CUVELIER | Élodie    | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81          |
| M.   | GRZYCH   | Guillaume | Biochimie                                              | 82          |
| Mme  | LENSKI   | Marie     | Toxicologie et Santé publique                          | 81          |
| Mme  | HENRY    | Héloïse   | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 80          |
| Mme  | MASSE    | Morgane   | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 81          |

### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

| Civ. | Nom       | Prénom  | Service d'enseignement                  | Section CNU |
|------|-----------|---------|-----------------------------------------|-------------|
| Mme  | GEORGE    | Fanny   | Bactériologie - Virologie / Immunologie | 87          |
| Mme  | N'GUESSAN | Cécilia | Parasitologie - Biologie animale        | 87          |
| M.   | RUEZ      | Richard | Hématologie                             | 87          |
| M.   | SAIED     | Tarak   | Biophysique - RMN                       | 85          |
| M.   | SIEROCKI  | Pierre  | Chimie bioinorganique                   | 85          |

**Enseignant contractuel**

| Civ. | Nom         | Prénom  | Service d'enseignement                            |
|------|-------------|---------|---------------------------------------------------|
| M.   | MARTIN MENA | Anthony | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière |

## **Faculté de Pharmacie de Lille**

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

## Remerciements

Je tiens dans un premier temps à exprimer ma profonde gratitude envers ma directrice de thèse, le Professeur Céline Rivière pour ses conseils, son implication tout au long de l'écriture de cette thèse malgré un programme chargé.

Je remercie le Professeur Thierry Hennebelle d'avoir accepté d'être mon président de jury et d'avoir pris de votre temps afin de lire ce travail.

Et bien sûr, mes remerciements vont à Mme El Zouheir Dounia d'avoir accepté d'être parmi les membres du jury. Merci de m'avoir conseillé, encouragé et accompagné.

J'ai pu à travers ce cursus rencontrer des maître de stages et collègues formidables, à l'écoute, formateurs : Merci Ibra, Py, Mme Zok, Jade, Appo, Nathalie, Manon, Camille, Perrine, Laure, Géraldine ....

Évidemment, je pense à ma famille sans qui je ne serais pas là aujourd'hui : mes parents, mon frère et mes sœurs. A mes tantes et mes oncles qui ont cru en moi malgré les difficultés (Tata Awa, Tata Mariama, Tata Siré, Tonton Birame, Tonton Alioune etc). Papi Amadou, Mamie Marie merci pour vos encouragements sans failles. Je pense également à tous ceux que je n'ai pas pu citer.

Une petite dédicace à la famille Morelle je vous remercie pour tout, votre soutien moral, votre présence depuis petite m'a permis de devenir ce que je suis.

A mes amies d'enfance Aziza, Emeline, Nabila, Henrietta, Nawel merci d'avoir toujours cru en moi, merci d'être là tout simplement.

A Estelle, Valentine, Perrine je suis tellement reconnaissante de vous avoir rencontrées à travers ces études de pharmacie, je n'oublierai pas nos galères en TP, nos sessions téléphones pour réviser, vous êtes des personnes exceptionnelles.

Marie, Melyssa, Aurélie ma petite team vous savez déjà, merci pour tous ces moments partagés depuis la PACES, la 2A.

Mention spéciale à ma petite Mathilde tu m'as prise sous ton aile durant mon stage de 6ème année, tu m'as encadré et appris tellement de choses. Un énorme merci pour ta présence, tes conseils pour l'écriture de ma thèse.

## Liste des abréviations

**ANSM** : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

**EMA**: European Medicines Agency.

**OMS** : Organisation mondiale de santé.

**LH** : Hormone lutéinisante

**FSH**: Hormone folliculo-stimulante

**IMC** : Indice de Masse Corporel

**CRAT** : Centre de référence sur les agents tératogènes.

**CSP** : Code de Santé Publique.

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché

**DGAL** : Direction générale de l'alimentation.

**DGCCRF** : Direction Générale de la Concurrence de la Consommation et de la répression des fraudes.

**ANSES** : Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

**EFSA** : European Food Safety Authority = Autorité Européenne de sécurité des aliments.

**IST** : Infections sexuellement transmissible.

**DCI** : Dénomination commune internationale.

**BU** : Bandelette urinaire.

**ECBU** : Examen cytot bactériologique des urines.

**INSERM** : Institut national de la santé et de la recherche médicale.

**PGE2** : prostaglandine E2.

**ISRS** : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

**ESCoP**: European Society for Cognitive Psychology.

**FIV** : Fécondation In Vitro.

**SPM** : Syndrome pré-menstruel.

**AFSSA** : Agence française de sécurité sanitaire des aliments.

**NIH**: National Institutes of Health.

**THM** : Traitement hormonal de la ménopause.

**IRS** : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

**IRSNa** : inhibiteurs de la recapture sérotonine et de la noradrénaline.

**CEAP** : clinique, étiologique, anatomique, physiopathologique.

**IVC** : insuffisance veineuse chronique

**GABA** : Acide  $\gamma$ -aminobutyrique.

**TSH** : Thyréostimuline.

## Index des tableaux

|                                                                                                                                                      |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tableau 1: Types et genres des probiotiques (43) .....                                                                                               | 40  |
| Tableau 2. Tableau Comparatif des symptômes d'une Candidose et d'une Vaginose bactérienne.....                                                       | 46  |
| Tableau 3. Liste des spécialités médicamenteuses à base d'azolés indiquées en cas de mycose vaginale sous forme d'ovule/capsule molle vaginale. .... | 47  |
| Tableau 4. Liste de quelques spécialités médicamenteuses à base d'azolés indiquées dans le cadre de mycose vaginale sous forme de crème. ....        | 48  |
| Tableau 5. Spécialités médicamenteuses ayant une AMM pour le traitement par voie orale d'une candidose vaginale.....                                 | 48  |
| Tableau 6: Traitements recommandés dans le cas d'une cystite simple .....                                                                            | 59  |
| Tableau 7: Traitement ne pouvant être différé dans le cas d'une cystite aiguë à risque de complications.....                                         | 60  |
| Tableau 8: Traitement différé adapté à la suite de l'antibiogramme révélé .....                                                                      | 60  |
| Tableau 9: Traitements recommandés à la suite des résultats de l'antibiogramme dans le cadre d'une colonisation urinaire de la femme enceinte. ....  | 62  |
| Tableau 10 : Traitement probabiliste de la cystite aiguë chez la femme enceinte.....                                                                 | 63  |
| Tableau 11 : Traitement en cas d'échec ou de résistance. ....                                                                                        | 63  |
| Tableau 12: Emploi et mode administration de la canneberge selon l'EMA. ....                                                                         | 76  |
| Tableau 13. Recommandations d'emploi du millepertuis selon l'EMA.....                                                                                | 90  |
| Tableau 14. Recommandations d'emploi de la racine de valériane selon l'EMA.....                                                                      | 138 |
| Tableau 15. Recommandations de l'emploi de la mélisse officinale selon l'EMA (250) .....                                                             | 146 |

## Index des figures

|                                                                                                                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 1. Représentation schématique et graphique du cycle menstruel. La LH (hormone lutéinisante) et la FSH (hormone folliculostimulante) sont secrétées par l'hypophyse(16). .... | 26  |
| Figure 2. Variation du taux d'estradiol en fonction du cycle menstruel de la puberté à la ménopause (27) .....                                                                      | 30  |
| Figure 3. Formulaire de recherche d'un complément alimentaire sur Teleicare.....                                                                                                    | 38  |
| Figure 4. Modèle d'engagement de conformité au droit alimentaire (40) .....                                                                                                         | 39  |
| Figure 5. Localisation du vagin au sein d'une représentation schématique de l'appareil génital féminin (51).....                                                                    | 43  |
| Figure 6. Stratégies mises en place par les Lactobacilles vaginaux afin d'inhiber les pathogènes (55) .....                                                                         | 45  |
| Figure 7. Fleur d' <i>Oenothera biennis</i> L., (61) .....                                                                                                                          | 50  |
| Figure 8. <i>Borrigo officinalis</i> L.(66) .....                                                                                                                                   | 52  |
| Figure 9. Représentation schématique (a) un plant d'aloé vera (b) la feuille d'aloé vera (c) localisation du gel d'aloé vera <b>(70)</b> .....                                      | 54  |
| Figure 10. Le Gynéquilbre de chez Aragan (77) .....                                                                                                                                 | 56  |
| Figure 11. Le Femibiane intima de Pilèje (79) .....                                                                                                                                 | 56  |
| Figure 12. Représentation schématique des causes de survenue d'une cystite (80) .....                                                                                               | 58  |
| Figure 13. Les fleurs et feuilles d' <i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (87).....                                                                                                       | 65  |
| Figure 14. Représentation chimique de la réaction d'hydrolyse de l'arbutoside en hydroquinone (89) .....                                                                            | 65  |
| Figure 15. Poudre de busserole sous forme de gélules chez Arkopharma (92) .....                                                                                                     | 67  |
| Figure 16. <i>Calluna vulgaris</i> L. Hull, (98).....                                                                                                                               | 68  |
| Figure 17. <i>Erica cinerea</i> L., (99) .....                                                                                                                                      | 69  |
| Figure 18. Gélules de poudre de sommités fleuries de <i>Calluna vulgaris</i> chez Arkopharma (102).....                                                                             | 70  |
| Figure 19. Fleur d' <i>Hibiscus sabdariffa</i> (106).....                                                                                                                           | 71  |
| Figure 20; <i>Hibiscus sabdariffa</i> (a) tige, feuille et calices de la variété Koor, (b) fleur, (c) fruit et calices de la variété Koor (106) .....                               | 72  |
| Figure 21. <i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (110).....                                                                                                                            | 75  |
| Figure 22. Structure chimique des proanthocyanidines de type A (111).....                                                                                                           | 75  |
| Figure 23. Cystiflash de chez Aragan (119). .....                                                                                                                                   | 79  |
| Figure 24. Femibiane CBU flash de Pilèje (122) .....                                                                                                                                | 79  |
| Figure 25. Cystiprev de chez Aragan (123).....                                                                                                                                      | 80  |
| Figure 26. Feminabiane CBU de chez Pilèje (124).....                                                                                                                                | 80  |
| Figure 27. Fruits du <i>Vitex agnus-castus</i> L., (133) .....                                                                                                                      | 84  |
| Figure 28. <i>Alchemilla vulgaris</i> L., (140). .....                                                                                                                              | 87  |
| Figure 29. Structure chimique de la molécule de pédunculagine (142) .....                                                                                                           | 87  |
| Figure 30. <i>Hypericum perforatum</i> L., (144) .....                                                                                                                              | 88  |
| Figure 31. <i>Tanacetum parthenium</i> L., (149).....                                                                                                                               | 92  |
| Figure 32. Structure moléculaire de la génine isoflavonoïque : la daidzéine (162) .....                                                                                             | 99  |
| Figure 33.Capitule à fleurs du <i>Trifolium pratense</i> L., (164) .....                                                                                                            | 101 |
| Figure 34. Racine de kudzu. (173) .....                                                                                                                                             | 103 |
| Figure 35. Cônes d' <i>Humulus Lupulus</i> (175) .....                                                                                                                              | 104 |
| Figure 36. Extrait hydroalcoolique des inflorescences femelles de houblon (177) .....                                                                                               | 105 |
| Figure 37. <i>Actaea racemosa</i> L., (181).....                                                                                                                                    | 107 |
| Figure 38. Les feuilles de <i>Salvia officinalis</i> L., (185) .....                                                                                                                | 109 |

|                                                                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 39. La compression médicale dans les affections veineuses chroniques selon la HAS (196).....                                 | 114 |
| Figure 40. Feuilles de <i>Vitis vinifera</i> var <i>tinctora</i> (198) .....                                                        | 116 |
| Figure 41. Représentation du squelette de base des anthocyanidols qui pourra être substitué par un sucre en position R3 (199).....  | 117 |
| Figure 42. <i>Ruscus aculeatus</i> (203).....                                                                                       | 119 |
| Figure 43. Poudre de fragon sous forme de gélules chez Arkopharma (208).....                                                        | 120 |
| Figure 44. Comment appliquer une crème circulatoire (210).....                                                                      | 122 |
| Figure 45. <i>Aesculus hippocastanum</i> L., (212).....                                                                             | 124 |
| Figure 46. <i>Eschscholtzia californica</i> Cham., (218) .....                                                                      | 130 |
| Figure 47. Poudre d' <i>Eschscholtzia californica</i> sous forme de gélule du laboratoire Arkopharma (222).....                     | 131 |
| Figure 48. <i>Papaver rhoeas</i> L., (224) .....                                                                                    | 132 |
| Figure 49. Pourcentage des métabolites secondaires retrouvés dans les tiges (SE) et fleurs (FE) du <i>Papaver rhoeas</i> (225)..... | 133 |
| Figure 50. Représentation schématique de <i>Valeriana officinalis</i> L.,(233) .....                                                | 137 |
| Figure 51. Association <i>Eschscholtzia</i> / Valériane du laboratoire Pilège (237).....                                            | 139 |
| Figure 52. Poudre de racines de valériane sous forme de gélule dosée à 350 mg (238).....                                            | 139 |
| Figure 53. Représentation chimique de l'acide valérénique (239) .....                                                               | 140 |
| Figure 54. Fleur de <i>Passiflora incarnata</i> L., (242) .....                                                                     | 142 |
| Figure 55. Feuilles de <i>Melissa officinalis</i> L., (249) .....                                                                   | 145 |
| Figure 56. SomActif de chez Aragan contenant 200 mg d'extrait sec de mélisse pour 2 gélules. (252).....                             | 146 |
| Figure 57. Arkogélules Mélisse contenant 275 mg de poudre de feuille de mélisse par gélule (253).....                               | 147 |

## Introduction

Dans la constitution de 1948, l'OMS a décrit la santé comme « un état complet de bien-être physique, mental et social, qui ne consiste pas seulement en l'absence de maladie ou d'infirmité » (1).

Tout le long de son existence, la femme va être confrontée à des maux qui font ou peuvent faire partie intégrante de son parcours de vie. Les différentes étapes de vie, de la puberté à l'après-ménopause, sont des sources de bouleversement aussi bien physiques que psychologiques pour la femme, qui va être parfois gênée par certains troubles. A partir de ce postulat, au fil du temps et avec le développement des ressources (internet, livres, ...), on observe une réelle volonté par le grand public d'acquérir des connaissances sur leur santé, et d'être acteur de celle-ci (2,3). La médecine dite « conventionnelle » s'appuie sur l'existence de preuves scientifiques indispensables mises en exergue par des essais *in vitro*, *in vivo* et cliniques (4). Les pratiques de soins dites non conventionnelles, de nature plutôt empiriques, incluant par exemple l'homéopathie, l'aromathérapie ou l'acupuncture, constituent une médecine alternative, qui peut être dans certains cas complémentaire à celle dite conventionnelle (4). La phytothérapie et l'oligothérapie ont une place intermédiaire. Si elles s'appuient souvent sur la tradition d'usages, elles peuvent être confortées par des données scientifiques assez poussées, notamment dans le cas de l'usage bien établi de certaines plantes.

La phytothérapie prend son origine dans les mots grecques « *phyton* » qui signifie plante et « *therapeia* » traitement. Il s'agit d'une science très ancienne basée sur un savoir empirique enrichi au fil des générations » (5). Dans le cas des plantes dites d'usage traditionnel, la phytothérapie s'inscrit dans une utilisation traversant le temps et les continents. Elle est riche d'une expérience accumulée depuis les temps les plus anciens. Dans de nombreux pays, comme en Asie ou en Afrique, l'utilisation traditionnelle des plantes médicinales reste très ancrée au sein des communautés locales. La phytothérapie permet de soigner et prévenir des maux bénins par l'usage des plantes. Ainsi depuis la naissance de la Médecine et de la Pharmacie, les plantes ont toujours été au cœur de l'arsenal thérapeutique. Aujourd'hui, la phytothérapie se présente sous diverses formes galéniques en fonction de la méthode d'extraction de la drogue végétale : tisanes, formes sèches (gélules, comprimés), formes liquides (sirops, macérats, teintures etc), pommades, crèmes etc.

Grâce au progrès dans l'identification des constituants actifs des plantes, de la découverte de nouvelles propriétés thérapeutiques et de la modernisation des techniques dans le domaine de l'agronomie et de la chimie végétale, la phytothérapie connaît un regain d'intérêt dans les pays développés depuis quelques années. La force de la phytothérapie est cette action combinée et synergique d'un mélange de constituants (plus d'une centaine) octroyant à certaines plantes un large spectre d'action.

Les médicaments à base de plantes disponibles à l'officine, répondent à des cahiers des charges et des normes de qualité très strictes garantant de leur efficacité et de leur innocuité. (6,7) On note parallèlement le développement croissant du marché des compléments alimentaires à base de plantes. Leur qualité est très dépendante du fabricant et du circuit de distribution.

La notion de micronutrition est un peu plus récente, mais s'inscrit aussi dans une approche naturelle et cette volonté de venir soutenir et compléter l'usage de médicaments conventionnels dans la prise en charge. Elle a également un rôle préventif en venant agir en amont de tout symptôme et ainsi d'aider l'organisme à optimiser son fonctionnement physiologique (8).

Certains événements, tels que la crise sanitaire du COVID 19, ont renforcé l'idée que prendre soin et être acteur de sa santé étaient primordiaux. De ce fait, la phytothérapie et la micronutrition, par leur dimension naturelle, ont été très sollicitées afin de prévenir ou traiter des problèmes de santé du quotidien. Cette médecine douce viendra en complément d'un traitement médicamenteux, mais ne se substituera pas à une consultation médicale si celle-ci est nécessaire.

Les informations fiables sur l'efficacité des plantes peuvent être retrouvées et consultées par le biais de différentes sources à disposition des professionnels de santé, au travers d'une multitude de documents scientifiques et de monographies réalisés par différentes agences sanitaires comme l'ANSM, l'ANSES, l'EMA, ou l'OMS etc.

Ainsi dans ce contexte, nous aborderons dans ce travail de thèse, les différents troubles rencontrés par la femme au cours de sa vie, de la puberté à la ménopause, après avoir rappelé dans un premier temps les changements physiologiques et hormonaux observés au cours de ces différentes étapes. Un bref rappel sera réalisé en seconde partie sur les aspects

réglementaires liés aux produits de santé à base de plantes. Dans une troisième partie, chaque trouble sera abordé de la même façon : présentation du trouble, sa symptomatologie, sa prise en charge par la médecine dite « conventionnelle », puis sa prise en charge par la phytothérapie et les autres produits de santé et nutritionnels notamment à base de plantes (9).

## Table des matières

|                                                                                                   |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Liste des enseignants de la Faculté .....</b>                                                  | <b>3</b>  |
| <b>Remerciements .....</b>                                                                        | <b>12</b> |
| <b>Liste des abréviations .....</b>                                                               | <b>14</b> |
| <b>Index des tableaux .....</b>                                                                   | <b>16</b> |
| <b>Index des figures .....</b>                                                                    | <b>17</b> |
| <b>Introduction .....</b>                                                                         | <b>19</b> |
| <b>I) Les grandes périodes de la vie d'une femme : puberté, grossesse et ménopause .....</b>      | <b>24</b> |
| A. La puberté .....                                                                               | 24        |
| B. La Grossesse .....                                                                             | 27        |
| C. La ménopause .....                                                                             | 30        |
| <b>II) Réglementation des plantes médicinales .....</b>                                           | <b>32</b> |
| 1. Les plantes médicinales .....                                                                  | 32        |
| 2. Les médicaments à base de plantes .....                                                        | 33        |
| <b>III) Aspect réglementaire des autres produits de santé .....</b>                               | <b>36</b> |
| 1. Les compléments alimentaires à base de plantes .....                                           | 36        |
| 2. Les probiotiques .....                                                                         | 39        |
| <b>IV) Troubles gynécologiques .....</b>                                                          | <b>43</b> |
| A. Candidose vaginale ou Mycose .....                                                             | <b>43</b> |
| 1. Étiologie .....                                                                                | 43        |
| 2. Symptomatologie .....                                                                          | 45        |
| 3. Solution de la médecine conventionnelle .....                                                  | 47        |
| a. Cas général .....                                                                              | 47        |
| b. Cas Femme enceinte / Femme allaitante .....                                                    | 49        |
| 4. Alternatives phytothérapie /micronutrition : .....                                             | 49        |
| a. L'Onagre .....                                                                                 | 50        |
| b. La Bourrache .....                                                                             | 51        |
| c. L'aloé vera .....                                                                              | 54        |
| d. Exemple de compléments alimentaire commercialisés : .....                                      | 55        |
| e. Quels conseils le pharmacien peut-il donner ? .....                                            | 57        |
| B. Cystite et le cas particulier de la colonisation urinaire chez le femme enceinte .....         | <b>57</b> |
| 1. Symptomatologie .....                                                                          | 59        |
| 2. Solutions proposées en médecine conventionnelle selon les recommandations de la HAS (81) ..... | 59        |
| a. Cas cystite aigue simple (aucun facteur de risque de complications) .....                      | 59        |
| b. Cas cystite aigue à risque de complications .....                                              | 60        |
| c. Cas cystite aigue récidivante (au moins 4 épisodes pendant une période de 12 mois) .....       | 61        |
| d. Cas de la femme enceinte : colonisation urinaire asymptomatique/ cystite aiguë .....           | 61        |
| 3. Alternatives phytothérapie /micronutrition : .....                                             | 64        |
| a. Prise en charge à l'officine .....                                                             | 64        |
| b. La busserole .....                                                                             | 64        |
| c. Autres Ericaceae .....                                                                         | 68        |
| d. L'Oseille de Guinée .....                                                                      | 70        |
| e. La canneberge .....                                                                            | 75        |
| f. Exemples de compléments alimentaires .....                                                     | 78        |
| C. Le syndrome pré-menstruel .....                                                                | <b>81</b> |
| 1. Symptomatologie .....                                                                          | 81        |
| 2. Solution médecine conventionnelle .....                                                        | 81        |
| 3. Alternative phytothérapie : .....                                                              | 83        |
| a. Gattillier .....                                                                               | 83        |

|            |                                                     |            |
|------------|-----------------------------------------------------|------------|
| b.         | Alchémille .....                                    | 87         |
| c.         | Millepertuis .....                                  | 88         |
| d.         | La Partenelle dans les migraines cataméniales ..... | 92         |
| e.         | L'huile d'onagre .....                              | 94         |
| f.         | Petit Houx .....                                    | 95         |
| g.         | Exemple de compléments alimentaires .....           | 95         |
| <b>D.</b>  | <b>Bouffées de chaleur .....</b>                    | <b>96</b>  |
| 1.         | Symptomatologie .....                               | 96         |
| 2.         | Solution médecine conventionnelle .....             | 97         |
| 3.         | Alternative en phytothérapie .....                  | 98         |
| a.         | Plantes à phytoestrogènes .....                     | 98         |
| b.         | Actée à grappes .....                               | 106        |
| c.         | Sauge Officinale .....                              | 109        |
| <b>V)</b>  | <b>Les Troubles circulatoires .....</b>             | <b>112</b> |
| <b>A.</b>  | <b>Jambes lourdes .....</b>                         | <b>114</b> |
| 1.         | Symptomatologie .....                               | 114        |
| 2.         | Solution de la médecine conventionnelle .....       | 115        |
| 3.         | Alternative en phytothérapie .....                  | 116        |
| a.         | Vigne rouge .....                                   | 116        |
| b.         | Petit houx .....                                    | 118        |
| c.         | Règles d'hygiène de vie .....                       | 122        |
| <b>B.</b>  | <b>Troubles hémorroïdaires .....</b>                | <b>122</b> |
| 1.         | Symptomatologie .....                               | 123        |
| 2.         | Solutions en médecine conventionnelle .....         | 123        |
| 3.         | Alternatives en phytothérapie .....                 | 124        |
| a.         | Marronnier d'Inde .....                             | 124        |
| b.         | Vigne rouge .....                                   | 126        |
| c.         | Hygiène de vie .....                                | 127        |
| <b>VI)</b> | <b>Troubles anxieux .....</b>                       | <b>127</b> |
| <b>A.</b>  | <b>Anxiété généralisée .....</b>                    | <b>127</b> |
| 1.         | Symptomatologie .....                               | 127        |
| 2.         | Solutions en médecine conventionnelle .....         | 128        |
| 3.         | Alternatives en phytothérapie .....                 | 129        |
| a.         | Eschscholtzia .....                                 | 129        |
| b.         | Coquelicot .....                                    | 132        |
| <b>B.</b>  | <b>Sommeil .....</b>                                | <b>134</b> |
| 1.         | Symptomatologie .....                               | 134        |
| 2.         | Solution en médecine conventionnelle .....          | 135        |
| 3.         | Alternative en phytothérapie .....                  | 136        |
| a.         | Valériane .....                                     | 136        |
| b.         | Passiflore .....                                    | 141        |
| c.         | Mélisse .....                                       | 144        |
|            | <b>Conclusion .....</b>                             | <b>148</b> |
|            | <b>Bibliographie .....</b>                          | <b>151</b> |

## I) Les grandes périodes de la vie d'une femme : puberté, grossesse et ménopause

Nous pouvons essayer de résumer la vie de la femme en trois grandes périodes : puberté, grossesse, et ménopause. Chacune de ces périodes marquent une étape importante dans la vie d'une femme.

### A. La puberté

#### Production d'hormones hypophysaires et d'hormones sexuelles

La puberté est rythmée par des changements chez la jeune fille, physiques et psychologiques, sous l'effet de la production d'hormones sexuelles (œstrogènes et progestérone). Les changements physiques sont régulés par des variations du taux d'hormones hypophysaires : la LH et la FSH. A la puberté, il y a une élévation du taux de ces deux hormones qui étaient bas durant l'enfance.

L'élévation de ces hormones induit une stimulation de la production d'hormones sexuelles (notamment les œstrogènes), à l'origine des modifications physiques et physiologiques, telles que la maturation des seins, des ovaires, de l'utérus, et du vagin, apparition de la pilosité (10)(11).

#### Acidité et bactéries commensales

Comme évoqué précédemment sous l'influence d'œstrogènes, des glandes dites de « Bartholin » situées sur le pourtour de la vulve vont libérer du glycogène. Ce dernier sera ensuite transformé en acide lactique par les bactéries commensales de la flore vaginale à l'origine d'un pH acide (3,8 et 4,4). Cette flore vaginale est particulièrement complexe ; en effet, elle compte un grand nombre de bactéries. Elle est cependant majoritairement composée de lactobacilles qui jouent un rôle protecteur de la flore vaginale par différents mécanismes tels que le maintien d'un taux d'acidité dans le milieu comme évoqué précédemment. Cette acidité, système de régulation naturelle, protège en partie la femme des infections vaginales. C'est un mécanisme de défense contre certains gènes opportunistes qui en concentrations trop importantes deviennent pathogènes (12).

### Facteurs influençant la puberté

L'apparition de cette puberté peut être influencée par divers facteurs, comme les conditions socio-économiques, la génétique, le stress, ou encore la nutrition. Quand les conditions de vie sont bonnes (alimentation par exemple), l'âge moyen de l'apparition de la puberté est comparable aussi bien dans les pays développés que non développés. En effet, la malnutrition peut aussi être un facteur retardateur ; certaines études mettent en avant l'influence de l'IMC dans l'enfance sur la survenue tardive de la puberté. Concernant le facteur génétique, des études réalisées sur des jumeaux ont mis en avant le fait que 70 à 80 % de la variance de l'âge de la puberté peuvent être expliqués par des facteurs génétiques. Des événements traumatisants et stressants tels que la guerre ou des catastrophes environnementales peuvent entraîner un retard de la puberté (13) (14).

### Apparition du cycle menstruel

La puberté marque également le début du cycle menstruel qui s'arrête définitivement à la ménopause. Le cycle menstruel est l'ensemble des phénomènes physiologiques orchestrés par les sécrétions hormonales préparant une éventuelle grossesse. De façon cyclique, un petit groupe de follicules se différencie pour libérer un ovocyte fécondable par un spermatozoïde. La durée d'un cycle varie selon les femmes et est compris entre 23 et 35 jours (15).

Le premier jour des règles marque le début du cycle qui comprend deux phases :

1) La phase folliculaire se caractérise par une production de la FSH par l'hypophyse entraînant la maturation de follicules dominants, ainsi qu'une sécrétion d'œstrogènes assurant l'épaississement de la muqueuse utérine.

Lorsque le taux d'œstrogènes est assez élevé, l'hypothalamus induit la libération de la LH. Ce pic de LH va provoquer la rupture de l'ovocyte mature et la libération de l'ovule 24 à 36 heures après : c'est l'ovulation.

2) S'en suit la phase lutéale qui dure en moyenne 14 jours. L'ovule libérée se déplace dans les trompes de Fallope en direction de l'utérus où il peut vivre plusieurs heures. Il y réside en attendant d'être fécondé par un spermatozoïde. En l'absence de fécondation, le follicule s'atrophie entraînant une diminution des taux d'œstrogènes et de progestérone et ainsi qu'une desquamation de la muqueuse utérine : ce sont les règles.

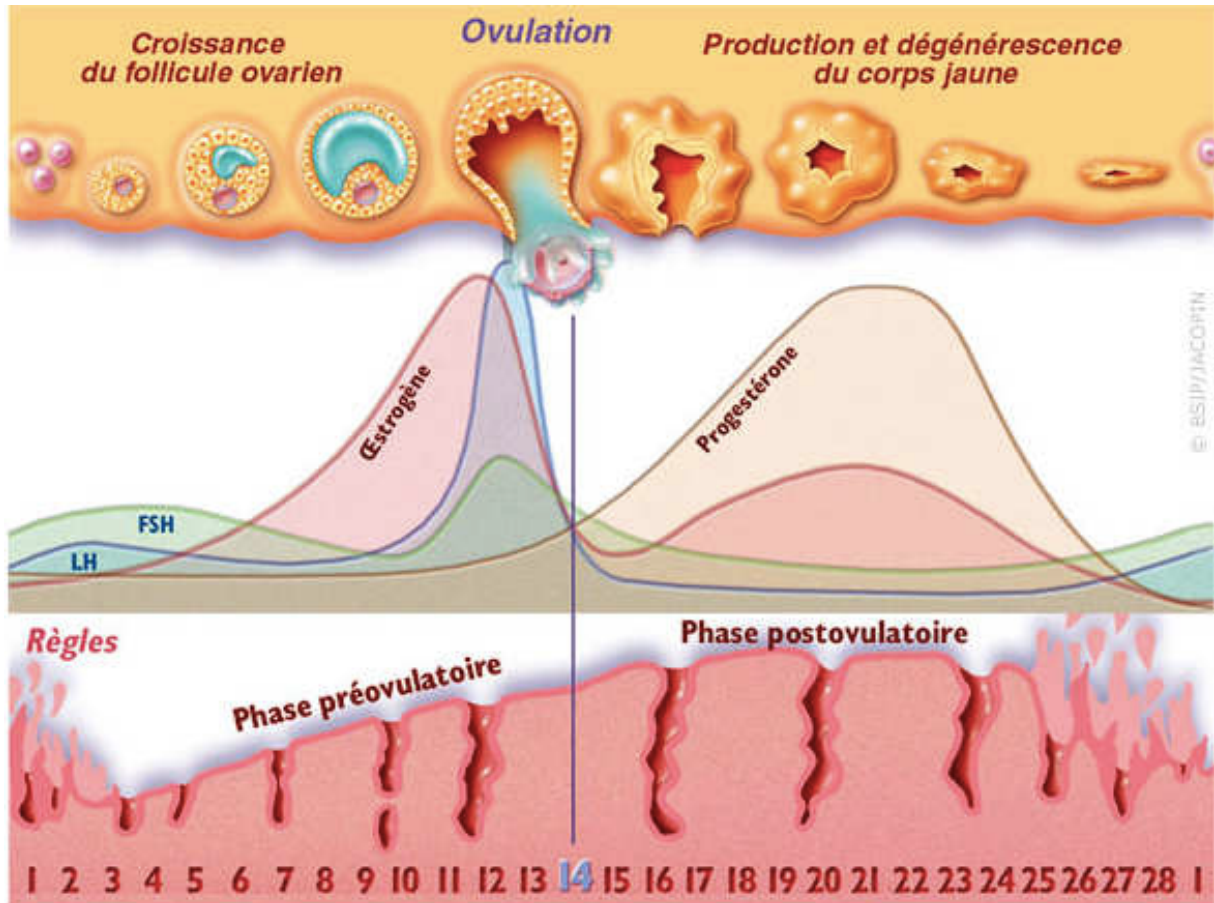


Figure 1. Représentation schématique et graphique du cycle menstruel. La LH (hormone lutéinisante) et la FSH (hormone folliculostimulante) sont secrétées par l'hypophyse(16).

Les règles peuvent s'accompagner de douleurs (dysménorrhées) qui surviennent au moment des règles ou qui peuvent même les précéder de quelques jours. Ces douleurs peuvent faire partie d'un ensemble de symptômes qui apparaissent le plus souvent avant la ménopause on parle alors de syndrome prémenstruel dont nous allons étayer le propos dans cette thèse. Rare avant la puberté, on estime cependant que 40 à 50% des femmes ont au moins une infection urinaire, appelée cystite, au cours de leur existence (17).

## B. La Grossesse

### Stades de la grossesse

La grossesse est la période qui s'étend de la fécondation de l'ovule à la naissance du nouveau-né.

On notera trois stades différents (18) :

- Le stade pré-embryonnaire qui comprend la fécondation et la migration de l'ovule fécondé (zygote),
- Le stade embryonnaire,
- Le stade fœtal,

L'ovule libéré lors de la phase folliculaire se déplace dans les trompes de Fallope jusqu'à l'utérus. Il peut être fécondé par un spermatozoïde introduit lors d'un rapport sexuel récent. Les spermatozoïdes ont une durée de vie assez longue dans les voies génitales féminines allant jusqu'à 5 jours. Le follicule ayant expulsé l'ovule se transforme ensuite en corps jaune qui produit des hormones telles que la progestérone. Celle-ci maintient la muqueuse utérine épaisse en vue d'une éventuelle implantation de l'ovule fécondé dans l'utérus. En cheminant vers la paroi de l'utérus, l'ovule fécondé se divise et se transforme en une couronne cellulaire entourant une cavité, c'est le blastocyte. Une fois implanté au niveau de la paroi de l'utérus (nidation), le blastocyte devient un embryon lorsque le sac amniotique se forme et se remplit du liquide amniotique, enveloppant alors l'embryon. Ce stade embryonnaire se termine après la formation des organes, on parle alors de fœtus.

### Trimestres de la grossesse

Nous pouvons également subdiviser la grossesse en trois trimestres. Lors du premier trimestre, les organes, les membres et les vaisseaux sanguins de l'embryon se développent. Ils sont presque totalement formés ainsi que les vaisseaux sanguins. Le fœtus peut alors bouger et répondre aux stimulations tactiles.

L'identification du sexe du fœtus a lieu lors du deuxième trimestre, ainsi que la formation des organes sensoriels et le développement du système nerveux. C'est à ce moment que les mouvements du bébé se déclenchent et se font ressentir davantage. De plus, ses oreilles se développent ce qui augmente sa sensibilité aux bruits qui l'entourent. A la fin de ce second trimestre le fœtus peut survivre en dehors de l'utérus.

C'est lors du troisième trimestre que la tête du fœtus se met en position accouchement, il entend les sons de basse fréquence provenant de l'extérieur de l'utérus et ses yeux commencent à s'ouvrir (19) (20).

### Troubles rencontrés pendant la grossesse

Par ailleurs la grossesse est un état physiologique, présentant quelques désagréments, tels que la nausée, la constipation, les reflux acides, les jambes lourdes, les troubles du sommeil etc. Ces maux peuvent être difficiles à vivre et sont induits par une modification de toutes les fonctions physiologies de la mère.

Parmi ces modifications physiologiques, on notera entre autres une compression des veines pelviennes qui entraîne une insuffisance veineuse au niveau des membres inférieurs. On a également une diminution du retour veineux au niveaux de ces derniers, et de ce fait l'apparition de varices et d'hémorroïdes.

Concernant l'appareil urinaire, on remarquera l'augmentation du débit urinaire, une obstruction mécanique et une modification de l'uretère. Il est connu qu'au cours de la grossesse, les envies d'uriner (pollakiurie) sont d'autant plus fréquentes. Cela est dû à un utérus qui grossit et qui pèse sur la vessie et les canaux urinaires. Mais, paradoxalement, les femmes enceintes n'arrivent pas à vider complètement leur vessie. Ce fait s'expliquerait par l'augmentation du taux de progestérone durant la grossesse qui entraîne une hypotonie vésicale. Ces différents phénomènes favorisent la stase urinaire au niveau de la vessie augmentant le risque d'infection urinaire au cours de la grossesse.

Au niveau de l'appareil digestif, on a une diminution de la pression du sphincter au niveau de l'œsophage avec risque de remontées acides, ainsi qu'un ralentissement de la vidange gastrique entraînant des nausées et vomissements fréquents durant le premier trimestre (21).

### Risques de l'automédication pendant la grossesse

Face à ces troubles fréquents, certaines femmes souhaitent revenir à une prise en charge plus naturelle en attendant une consultation médicale (ex : le gingembre pour la nausée dont l'usage est notamment reconnu et justifiée par l'OMS dans cette indication), ou encore en prophylaxie afin d'éviter les récurrences (cystites récurrentes). La phytothérapie semble être une bonne alternative dans ces cas.

Cependant, l'automédication pendant la grossesse est à proscrire. En effet l'avis d'un professionnel de santé est primordial car par exemple certaines plantes ont des propriétés stimulantes sur les muscles de l'utérus qui peuvent déclencher une fausse couche. Ainsi la prise d'un médicament pendant la grossesse ne doit pas être anodine. De ce fait, depuis le 7 novembre 2022, une nouvelle convention pharmaceutique est entrée en vigueur. Elle prévoit la réalisation d'un accompagnement pharmaceutique afin de sensibiliser les femmes enceintes au risque tératogène des médicaments et à l'importance de la vaccination. (22). Il s'agit d'un entretien unique réalisé par l'équipe officinale (23).

Cette vigilance est nécessaire, car la priorité est d'optimiser la prise en charge de la patiente sans induire de conséquences négatives sur le fœtus. Notons le fait que tout au long de la grossesse, s'opèrent des changements physiologiques, il faut donc considérer une éventuelle toxicité des substances en fonction des différents stades de la grossesse. On parle de foetotoxicité quand les effets toxiques touchent la croissance fœtale, la maturation histologique ou la fonction des organes en place (24). Par ailleurs, on évoque la tératogénicité d'une molécule lorsque prise au cours de la grossesse, cette dernière pourrait engendrer des malformations chez l'enfant à naître.

L'identification des médicaments potentiellement tératogènes est ainsi essentielle pour permettre une prise en charge adaptée et rassurante.

Pour cette raison le CRAT est un outil du quotidien, un service d'informations pour les pharmaciens et autres professionnels de santé afin de rassurer les femmes enceintes, connaître les raisons d'une contre-indication par exemple. Créé en 1975 au sein de l'hôpital Armand-Trousseau à Paris, le CRAT étudie les risques spécifiques de divers agents (médicaments, radiations, virus, expositions professionnelles et environnementales ...) sur la fertilité, la grossesse et l'allaitement (25).

Les mêmes précautions s'imposent pendant l'allaitement, car la plupart des substances prises par la mère sont susceptibles de passer dans le lait maternel et d'avoir un effet sur le nourrisson.

### C. La ménopause

La ménopause est un processus physiologique progressif chez la femme ; en effet, elle commence généralement par des changements dans le cycle menstruel. En amont, il existe une période dite de péri-ménopause avec des menstruations plus ou moins régulières jusqu'à l'arrêt définitif. On considère qu'elle est définitivement établie quand il y a une aménorrhée depuis plus de douze mois. La ménopause survient entre 45 et 55 ans et à un âge moyen de 51 ans. Notons que la ménopause précoce entre 40 et 45 ans doit être différenciée de l'insuffisance ovarienne prématurée qui survient chez les femmes de moins de 40 ans présentant une aménorrhée, une spanioménorrhée (correspondant à une irrégularité menstruelle) ou des symptômes de déficit en œstrogènes (26). Physiologiquement, lors de la ménopause, une déplétion du nombre de follicules ovariens est observée, entraînant une diminution de la production de progestérone suivie par celle des œstrogènes d'origine ovarienne, plus précisément de l'estradiol.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'œstradiol est une hormone très importante chez la femme, elle stimule à la puberté le développement des caractères sexuels féminins. Elle stimule la maturation des ovules, régule les cycles menstruels et intervient également dans la grossesse. Elle joue un rôle dans le développement des muqueuses qui préservent la souplesse du vagin.

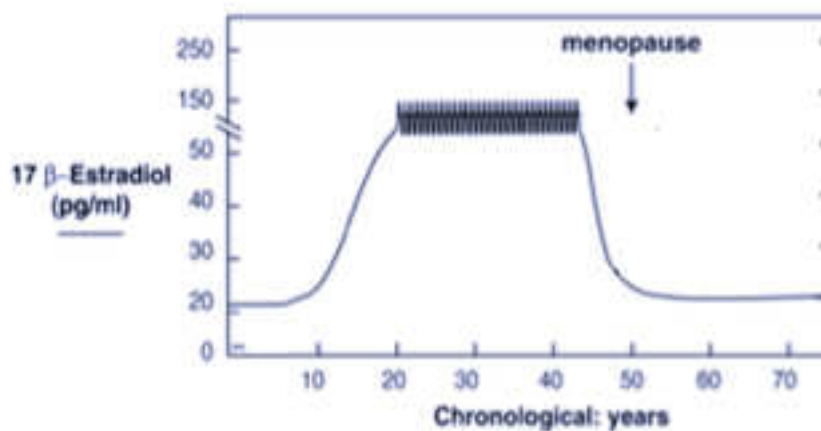


Figure 2. Variation du taux d'estradiol en fonction du cycle menstruel de la puberté à la ménopause (27)

### Troubles rencontrés au cours de la ménopause

Une grande partie des femmes ressentent des troubles climatériques en lien avec cette carence en œstrogènes. Un des troubles le plus fréquemment évoqué sont les bouffées de chaleur. Elles surviennent habituellement la nuit mais peuvent aussi se manifester le jour.

Cette carence en œstrogènes peut également induire une modification de l'appareil génital qui se traduit par une sécheresse intime et une atrophie vaginale.

D'autres symptômes peuvent se manifester à cette étape de la vie de la femme tels qu'un état d'irritabilité, un état dépressif, des troubles du sommeil, des sensations de jambes lourdes.

## II) Réglementation des plantes médicinales

Ce chapitre s'intéressera à l'encadrement réglementaire de la phytothérapie et des autres produits de santé et nutritionnels.

Nous sommes dans une ère où internet fait partie intégrante de la vie de tout un chacun. C'est une plateforme d'informations accessible à tous et à tout moment. Mais cet accès libre et illimité peut avoir des effets négatifs car la recherche d'informations nécessite de pouvoir différencier ce qui est recevable de ce qui ne l'est pas. Ainsi, il semble important que les professionnels de santé puissent faire le lien entre cette bibliothèque d'informations que constitue internet et les interrogations des patients.

Les produits de phytothérapie ne sont pas inoffensifs ; ils peuvent être impliqués dans des interactions médicamenteuses ou des effets indésirables tels que des réactions allergiques ou des troubles digestifs par exemple. Selon le médecin suisse Paracelse « Tout remède est un poison, aucun n'en est exempt. Tout est question de dosage »(28). Ainsi, le pharmacien, par ses connaissances et sa formation initiale et continue en pharmacognosie et en phytothérapie, semble être l'un des professionnels de santé le plus expert pour conseiller au mieux les patients, que cela soit par du conseil associé à une prescription ou pour une simple demande de conseil. Afin de conseiller le produit le plus adapté au patient, le pharmacien devra prendre en compte toutes les informations dont il dispose et qu'il recueillera par une approche ascendante au cours de l'entretien avec le patient.

Comme mentionné plus haut en fonction du type de produit et de l'usage qui en est fait, l'utilisation d'une drogue végétale répond à une législation. Rappelons qu'une drogue végétale est une matière première végétale qui possède des propriétés médicinales. Il peut s'agir de la plante entière ou d'une partie de la plante comme les racines, les feuilles, les fleurs, le fruit etc.

### 1. Les plantes médicinales

Les plantes médicinales font partie du monopole pharmaceutique sous réserve des dérogations établies par décret selon l'article L. 4211-1 du CSP.

Pour avoir ce statut de plantes « médicinales », une plante doit être inscrite soit à la Pharmacopée Européenne ou à la Pharmacopée Française. Ces deux Pharmacopées sont des ouvrages réglementaires. Ce sont des références en matière d'utilisation des plantes dans un

but thérapeutique. Ainsi, selon la Pharmacopée française une plante est décrite comme médicinale lorsqu'au moins une partie de la plante possède des propriétés médicamenteuses. Elle mentionne également le fait que les plantes dites médicinales peuvent avoir des applications alimentaires, condimentaires et hygiéniques.

Cette Pharmacopée Française donne accès à une liste de plantes médicinales, révisée régulièrement. Dans cette liste s'inscrit le nom français, le nom scientifique, la famille botanique ainsi que la partie de la plante utilisée à but thérapeutique. De plus, elle divise les plantes qui sont considérées comme médicinales en deux listes. (29)

La liste A regroupe environ 490 plantes médicinales utilisées traditionnellement en France (et Outre-mer) ou dans les médecines traditionnelles chinoise ou ayurvédique et qui peuvent faire l'objet de monographies ; quelques-unes sont explicitement désignées comme toxiques et ne sont employées qu'en usage local ou exclusivement sous forme de dilutions homéopathiques. (30)

Exemple de plante de la liste A : Aubépine, Bourrache, Busserole, Vigne rouge.

La liste B recense environ 170 plantes utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs aux bénéfices thérapeutiques attendus.

Exemple de plante de la liste B : Aconit Napel, Aristoloches.

## 2. Les médicaments à base de plantes

En France, les médicaments à base de plantes ne peuvent être commercialisés sans l'aval de l'autorité compétente, qui en France est l'ANSM qui octroie alors une AMM. A l'échelle européenne c'est l'EMA qui se charge de donner cette autorisation de mise du le marché. Cette autorisation de mise sur le marché garantit la qualité, l'innocuité et leur intérêt thérapeutique dans les indications revendiquées des médicaments à base de plante.

En effet, les médicaments à base de plantes sont définis selon l'article L.5121 -1 du CSP comme des médicaments dont les principes actifs sont exclusivement des plantes ou des extraits de plantes : « *Tout médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs*

*substances végétales ou préparation à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparation à base de plantes. Il peut se présenter sous la forme d'une spécialité pharmaceutique, d'une préparation pharmaceutique (magistrale ou officinale) ou de drogues végétales » (31)*

Il existe trois modalités permettant d'octroyer une autorisation de mise sur le marché en tant que médicament à base de plante. Chaque modalité a sa propre procédure de demande avec des pré-requis différents :

Demande d'AMM sur la base d'un dossier complet :

Le contenu de la demande répond aux exigences de présentation pour les demandes d'AMM standards :

Un dossier complet comprend :

- Les informations chimiques et pharmaceutiques
- Les rapports non-cliniques
- Les rapports d'études cliniques

Demande d'AMM sur la base d'un usage médical bien établi :

Il doit être démontré à travers des documents bibliographiques appropriés que la ou les substances actives :

- Sont d'un usage établi depuis au moins dix ans en France, dans l'Union Européenne ou dans l'Espace économique Européen.
- Ont une efficacité reconnue.
- Ont un niveau acceptable de sécurité.

Demande d'enregistrement pour les médicaments traditionnels à base de plantes :

Il s'agit d'une procédure particulière selon laquelle, les éléments fournis pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché peuvent être allégés. En opposition à une procédure d'AMM classique telle que vue précédemment, et sans pour autant compromettre les garanties nécessaires de qualité, de sécurité, et d'efficacité.

Ici cette procédure simplifiée est prévue lorsque ces médicaments qualifiés de médicaments traditionnels à base de plantes satisfont 5 critères cumulatifs (32) :

- Ils doivent être conçus et destinés à être utilisés sans la surveillance d'un médecin à des fins de diagnostic, de prescription et de suivi de traitement.

- Être exclusivement destinés à une administration selon un dosage et une posologie spécifiée.
- Être destinés à une administration par voie orale, externe et/ou par inhalation.
- La durée de l'usage traditionnel à des fins médicales est d'au moins 30 ans avant la date de la demande, dont au moins 15 ans dans l'Union Européenne.
- L'innocuité du produit doit être démontrée dans les conditions d'emploi spécifiées et les effets pharmacologiques ou l'efficacité du médicament doivent être plausibles du fait de l'ancienneté de l'usage et de l'expérience. (Art. L. 5121-14-1 et R.5121-107-3 et suivants CSP).

### III) Aspect réglementaire des autres produits de santé

#### 1. Les compléments alimentaires à base de plantes

La plante ou les parties de la plante peuvent être retrouvées dans ce qu'on appelle « les compléments alimentaires ». Selon la directive européenne de 2002 (2002/46/CE) :

*« Les compléments alimentaires sont des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou en combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentations telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquides, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faibles quantité » (33)*

La transcription en droit français via le décret n° 2006-352 a été mise en place le 20 mars 2006. Elle apporte des précisions aux laboratoires sur la procédure d'enregistrement d'un complément alimentaire. Ce dernier est soumis aux services du ministère chargé de l'agriculture et notamment de la Direction Générale de l'Alimentation (DGAL), contrairement au médicament à base de plantes qui dépend de l'ANSM. Depuis le 3 février 2023, la DGAL est la direction chargée du suivi des déclarations et du suivi sanitaire des compléments alimentaires. Elle a pris le relai de la DGCCRF qui reste l'agence assurant le contrôle de ces produits.

Notons que ce décret n°2006-352 Article 2 complète et apporte des précisions à la définition d'un complément alimentaire, on y retrouve les différents « ingrédients » pouvant être utilisés (34) :

- « Source concentrée de nutriments (vitamines, minéraux) sous une présentation galénique pharmaceutique ».
- « Substance à but nutritionnel ou physiologique » qui correspond à des substances chimiquement définies comme possédant des propriétés nutritionnelles ou physiologiques et non pharmacologiques.

- Mais également « plantes et préparations à base de plantes » correspondant à des ingrédients composés de végétaux où isolés à partir de ces derniers, et possédant des propriétés nutritionnelles ou physiologiques exclusivement.

#### Les plantes dans les compléments alimentaires :

Selon l'article 7 du décret n°2006-352, les plantes admises dans les compléments alimentaires sont celles dont l'usage est reconnu comme traditionnel en alimentation humaine et celle ayant fait l'objet d'une décision d'autorisation en application de la procédure de reconnaissance mutuelle décrite dans l'article 16 de ce même décret. (35)

Le décret n°2006-352 est ainsi complété par trois arrêtés : l'arrêté du 9 mai 2006 (36), du 24 juin 2014 (37) et du 26 septembre 2016 (38) visant respectivement les nutriments, les plantes et les substances à but nutritionnel et physiologique autorisés dans les compléments alimentaires.

Les plantes considérées comme traditionnelles sont celles dont l'utilisation est reconnue comme n'étant pas nouvelle dans les compléments alimentaires comme l'indique le règlement 2015/2283. (39) Ces arrêtés mettent en place des listes positives de substances autorisées dans l'élaboration des compléments alimentaires, interdisant ainsi l'utilisation de toute substance non mentionnée.

Ces mêmes arrêtés peuvent aussi encadrer l'application de certaines substances pour des raisons sanitaires, comme la fixation de seuils sur avis de l'ANSES ou l'apposition de messages d'avertissements que l'on doit retrouver sur les étiquetages (40).

Notons également l'existence d'une liste plus récente des plantes émise par la DGCCRF en 2019, pouvant être employées dans les compléments alimentaires (41). Cette liste est un outil administratif, qui récence 1011 plantes dont certaines sont hors monopole pharmaceutique. Cependant, cette liste n'a pas de valeur juridique, il s'agit plutôt d'une aide à destination des fabricants du complément alimentaire.

En résumé, à l'heure actuelle afin de pouvoir commercialiser un complément alimentaire, celui-ci doit obligatoirement être télédéclaré via l'interface Télécicare (Figure 3). Il y a ensuite une durée de 2 mois entre le dépôt du dossier complet et l'inscription du complément alimentaire sur la liste des compléments alimentaires déclarés. L'attestation de déclaration n'est en aucun cas une garantie de conformité aux dispositions réglementaires en vigueur. En effet, il est de la responsabilité première du laboratoire pour ce qui relève de la conformité de son complément alimentaire à la législation alimentaire et de l'innocuité de son

produit. En cas de contrôle ou alerte, s'il s'avère que le produit est non conforme aux réglementations, s'en suit un retrait du produit. Si le produit non conforme est dangereux et qu'il est commercialisé, il y a alors un retrait et un rappel de tous les lots.

Une nouveauté depuis le 3 février 2023, un document d'engagement de conformité a été mis en place. Ce document est destiné à attirer l'attention des fabricants sur les réglementations à respecter (Figure 4).

**Formulaire de recherche d'un complément alimentaire déclaré (depuis le 26 avril 2016). Nombre de réponses limité à 100.**

**Critères de recherche**

Nom du produit

Gamme

Forme galénique

Marque

Arôme

Responsable de l'étiquetage

Chercher

| Nom                           | Marque | Gamme       | Arôme  | Forme galénique                   | Responsable de l'étiquetage |
|-------------------------------|--------|-------------|--------|-----------------------------------|-----------------------------|
| Azeol AV                      | PiLeJe | Azeol       |        | Comprimé                          | PILEJE                      |
| Azeol AV spray                | PiLeJe | Azeol       |        | Spray                             | PILEJE                      |
| Cartimotil fort               | Pileje |             |        | Gélule                            | PILEJE                      |
| Chronobiane Immédiat          | Pileje | Chronobiane |        | Spray                             | PILEJE                      |
| Chronobiane LP 1 mg           | Pileje | Chronobiane |        | Comprimé                          | PILEJE                      |
| Chronobiane LP 1,9 mg         | Pileje | Chronobiane |        | Comprimé                          | PILEJE                      |
| Chronobiane Protect LD 1,9 mg | PiLeJe | Chronobiane |        | Comprimé                          | PILEJE                      |
| Feminabiane AF                | Pileje | Feminabiane |        | Capsule                           | PILEJE                      |
| Feminabiane Circulation       | Pileje | Feminabiane |        | Gélule                            | PILEJE                      |
| Feminabiane conception        | Pileje | Feminabiane |        | Autre forme solide (à préciser... | PILEJE                      |
| Feminabiane Méno'confort      | Pileje | Feminabiane |        | Comprimé                          | PILEJE                      |
| Feminabiane Périnatal         | Pileje | Feminabiane |        | Gélule                            | PILEJE                      |
| Forzinc                       | Pileje |             |        | Comprimé                          | PILEJE                      |
| Hépatobiane comprimés         | Pileje | Hépatobiane |        | Comprimé                          | PILEJE                      |
| Lactiplus VSL#3               | PiLeJe |             |        | Sachet                            | PILEJE                      |
| Multibiane Stick              | Pileje | Multibiane  |        | Bâton / batônnet / stick          | PILEJE                      |
| Omegabiane cameline           | Pileje | Omegabiane  |        | Capsule                           | PILEJE                      |
| Osteoline                     | pilèje |             | citron | Bâton / batônnet / stick          | PILEJE                      |
| PEA BIANE                     | Pileje |             |        | Gélule                            | PILEJE                      |
| Unibiane HCA                  | Pileje | Unibiane    |        | Comprimé                          | PILEJE                      |
| Unibiane PEA                  | Pileje |             |        | Gélule                            | PILEJE                      |
| Unibiane R-Alpha-lipoïque     | Pileje | Unibiane    |        | Comprimé                          | PILEJE                      |

Showing 1 to 22 of 22 entries

Figure 3. Formulaire de recherche d'un complément alimentaire sur Teleicare

NB : Ci-dessus, un exemple de ce que l'on peut trouver comme complément alimentaire en recherchant la marque « Pilèje ».

|                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Compléments alimentaires - Engagement de conformité au droit alimentaire</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------|

En lien avec la déclaration effectuée au titre de l'article 15 du décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires, la société **[Raison Sociale du déclarant]** atteste que le produit qu'elle met sur le marché **[Nom commercial]**, **[Forme]**, **[Marque – Gamme]**, enregistré sous le numéro **[Numéro de déclaration figurant sur l'enregistrement de déclaration]**, répond aux prescriptions du droit alimentaire qui lui sont applicables, notamment les textes précisés en annexe 1 du présent engagement (liste non exhaustive).

**[Date]**

**[Raison Sociale du déclarant]**

**[Signature]**

*Figure 4. Modèle d'engagement de conformité au droit alimentaire (40)*

## 2. Les probiotiques

Ces dernières années, les probiotiques se sont développés de telle sorte que leurs utilisations et leurs bienfaits ne sont plus aussi méconnus du grand public qu'auparavant. Ce qui n'était qu'un terme scientifique compliqué a aujourd'hui une place importante au cœur du conseil officinal et de la micronutrition ; d'autant plus que depuis le début de l'année 2023, la DGCCRF a officialisé l'utilisation du terme « probiotique » pour certains compléments alimentaires vendus en France en précisant les conditions d'emploi à respecter (1).

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, contribuent à apporter une effet « positif » sur la santé. (6) En effet, les probiotiques ont des effets positifs sur la normalisation et l'équilibre de la flore intestinale. Ils auraient des effets sur la digestion mais également des effets immunitaires.(6,42) Cette

notion de quantité suffisante est très importante, en effet cela évoque une certaine dose « efficace » en quantité et en durée d'administration afin d'avoir les bienfaits recherchés.

La nomenclature des probiotiques se définit par le genre, suivi de l'espèce, pour finir par la désignation de la souche. On classera également les probiotiques en deux types : eucaryotes qui englobent le genre levure et procaryotes qui correspondent aux bactéries.

Tableau 1: Types et genres des probiotiques (43)

| Les probiotiques                                            |                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Eucaryotes                                                  | Procaryotes                                                                                  |
| Levure : ex <i>Saccharomyces Boulardii</i> (la plus connue) | <i>Lactobacilles</i><br><i>Bifidobactéries</i><br><i>Streptocoques</i><br><i>Lactocoques</i> |

Les probiotiques de type procaryote sont répertoriés en quatre genres différents : *Lactobacilles*, *Bifidobactéries*, *Streptocoques*, *Lactocoques* qui donnent des milliers d'espèces. Les lactobacilles et les bifidobactéries font partie des probiotiques les plus utilisés pour le développement de compléments alimentaires. Dans notre alimentation, on retrouve les lactobacilles notamment dans les produits laitiers, ainsi que dans les produits fermentés. Quant aux bifidobactéries, leur implantation est favorisée par l'allaitement maternel et accompagne le nourrisson tout le long de la vie. Toutes les souches probiotiques ne sont pas adaptées pour la réalisation d'un complément alimentaire. Les propriétés d'une souche ou d'une association de souches leur sont propres et ne peuvent être extrapolées à une autre souche.

Exemple : *L. Rhamnosus GG* et *S. Boulardii CNCMI-745* sont des souches probiotiques efficaces dans la prévention de la diarrhée pédiatrique liée aux antibiotiques (44), avec une dose comprise entre 5 à 40 milliards d'UFC par jour afin d'être le plus efficace possible. Notons que la diarrhée associée aux antibiotiques est une manifestation à court terme de la dysbiose causée par les antibiotiques notamment avec l'association amoxicilline/acide clavulanique (45).

### La sélection d'une souche de probiotique et les allégations santé associées :

Le choix d'un probiotique s'effectue aux travers de différents critères. On privilégiera les souches pour lesquelles des études ont été faites afin d'évaluer l'efficacité, et la sécurité. Sur ce principe d'innocuité des listes positives de micro-organismes jugées historiquement sûrs pour l'homme ont été réalisées. On parle par exemple de micro-organismes à statut QPS « *Qualified Presumption Safety* » ou « Présomption d'innocuité reconnue » qui constitue un outil de pré-évaluation générique de la sécurité utilisée par l'EFSA (46). De plus pour la sélection des souches, certains fabricants utilisent des caractérisées et enregistrées à la Collection Nationale de Culture de Micro-organismes (collection de micro-organismes habilités en matière de brevet) qui garantit une certaine traçabilité des souches entrant dans la composition d'un complément alimentaire (47,48).

Les souches sont fragiles, de nombreux tests doivent être réalisés tout le long de la chaîne de fabrication pour assurer le bon dosage des souches probiotiques. On peut mettre en avant un process industriel bien spécifique et réglementé.

Du point de vue de l'organisme, ces souches doivent également résister aux contraintes du tractus digestif lorsqu'elles seront prises par voie orale. En effet, elles doivent avoir une capacité d'adhésion aux cellules épithéliales. Ces souches doivent avoir une certaine stabilité et viabilité.

Des études spécifiques ont pour but de reproduire les conditions de l'organisme ainsi que les différents obstacles auxquels les probiotiques seront confrontés au cours de leur transit. Elles permettent de choisir les formes galéniques les plus adaptées : exemple de la gastro-résistance qui correspond ici à la capacité de la souche probiotique à résister aux sucs gastriques. On évaluera ainsi la capacité de la souche à atteindre l'intestin en étant intacte et viable, et donc apporter son effet positif.

Il est important de souligner que les probiotiques jouent un rôle de renforcement de la flore d'origine et non de remplacement. En effet, on ne « refait » pas la flore comme on peut l'entendre souvent par abus de langage. Les probiotiques viennent surtout aider à rétablir un équilibre microbiotique (49). Ils vont permettre d'augmenter le nombre de micro-organismes bénéfiques et réduire *de facto* la population de ceux éventuellement néfastes.

### Réglementation et allégations :

D'un point de vue réglementaire, l'évaluation des souches probiotiques pour l'élaboration de compléments alimentaire est menée et validée par l'EFSA selon divers critères.

L'EFSA est l'autorité qui se charge d'évaluer le bien-fondé scientifique des allégations de santé au vu d'accorder une autorisation européenne. Les allégations nutritionnelles et de santé sont des images, symboles, et mentions valorisant les denrées alimentaires sur le plan nutritionnel. Ces allégations font l'objet d'une évaluation centralisée régit par l'EFSA, et qui permet d'apporter une information loyale en matière de santé aux consommateurs européens (50). Les allégations autorisées par l'EFSA font l'objet de listes positives pouvant être utilisées par les fabricants du secteur agro-alimentaire. De ce fait, il existe une liste des allégations nutritionnelles autorisées qui figurent dans l'annexe du règlement (CE) n°1924/2006, ainsi qu'une liste des allégations de santé autorisés dans le registre des allégations nutritionnelles et de santé de l'Union européenne.

Si un fabricant est désireux d'utiliser une allégation de santé ne figurant pas dans la liste de celles autorisées, ce dernier devra suivre une procédure d'autorisation prévue par le règlement CE n°1924/2006 en fonction du type d'allégation. Un dossier devra être constitué et adressé à la DGCCRF qui examinera la demande d'autorisation avant de le transmettre à l'EFSA.

Concernant les probiotiques, en France seule la mention « contribue à l'équilibre de la flore intestinale » peut être utilisée, ou tout autre allégation de santé ayant un message strictement similaire (6). L'évaluation des allégations de santé concernant les plantes est quant à elle en statut quo par la Commission Européenne depuis plusieurs années dans l'attente de définir plus précisément le mode d'évaluation.

## IV) Troubles gynécologiques

### A. Candidose vaginale ou Mycose

#### 1. Étiologie

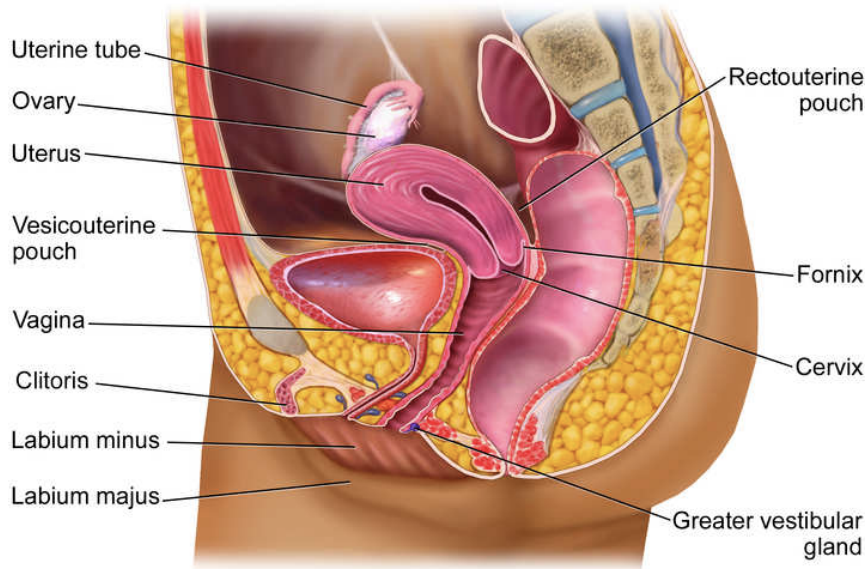


Figure 5. Localisation du vagin au sein d'une représentation schématique de l'appareil génital féminin (51)

Il est important de rappeler la différence entre une vaginite bactérienne autrement appelée « vaginose bactérienne » et une vaginite mycosique ou « candidose vaginale ».

La vaginite est une inflammation infectieuse ou non de la muqueuse vaginale et parfois de la vulve. Les types les plus fréquents sont les vaginites bactériennes, candidosique, ou à *Trichomonas* (52). La vaginose ou vaginite bactérienne est une perturbation de la colonisation naturelle du vagin qui permet ainsi à certains germes bactériens dits « commensaux » de se multiplier (ex : *Gardnerella vaginalis*).

En somme la vaginose bactérienne est le résultat d'une augmentation de la présence de bactéries telles que cités plus haut et une diminution a contrario de Lactobacilles qui jouent un rôle dans l'équilibre vaginal.

Quant à la vaginite qualifiée de mycosique, nous allons ici plus particulièrement évoquer la vaginite dite candidosique. Elle correspond à une infection causée par une levure, le genre *Candida* qui regroupe plusieurs espèces dont *Candida albicans*, d'où le terme de candidose vaginale (53).

Il est important de souligner une caractéristique importante de la flore vaginale. Elle est dotée d'une flore commensale qui est primordiale contre les pathogènes. Il s'agit de la flore de Döderlein composée de lactobacilles (un genre de bactéries à Gram positif) qui est la flore bactérienne dominante, protectrice, et adaptée au milieu vaginal. (54)

De plus, le pH normal du vagin est dit « acide » notamment par la présence d'acide lactique produit lors de la transformation du glycogène par les bactéries de la flore commensale comme expliqué dans un chapitre précédent. C'est cette acidité qui protège le vagin des infections. Lorsque cette flore vient à être déséquilibrée, cela crée une porte d'entrée à la prolifération de germes, qui étaient alors en sous nombre tels que les espèces du genre *Candida*, entraînant ainsi une mycose. Le genre *Candida* est initialement présent dans la bouche, au niveau de la peau, ou de la flore vaginale par exemple. Mais lorsque le système immunitaire est affaibli ou lorsque l'équilibre vaginal est perturbé, ce dernier se multiplie et devient virulent (49). On parle dans ce cas d'infection génitale provoquée par une espèce appelée *Candida albicans*. C'est une infection dite opportuniste notamment dû à la présence de facteurs de risques.

Ces facteurs de risques sont nombreux. On retrouve tout d'abord des facteurs hormonaux. En effet, les œstrogènes sont des hormones très importantes qui déterminent le nombre de lactobacilles (de Döderlein) au niveau de la flore vaginale. Si le taux d'œstrogènes est faible, le nombre de lactobacilles est alors moins élevé, devenant une porte d'entrée à la colonisation anormale par les levures telle que *Candida albicans*. Ajoutons à ces facteurs de risques les antibiotiques, dont l'action ne détruit pas seulement les agents pathogènes présents mais également les bactéries « saines » et « utiles » qui préservent une flore vaginale équilibrée. Pour finir, d'autres facteurs comme l'hygiène sont à prendre en compte ; en effet, l'utilisation d'un gel douche non adapté au pH du vagin peut entraîner ce déséquilibre et favoriser le développement des germes dits pathogènes. Les vêtements synthétiques peuvent favoriser la création d'un milieu humide et chaud, ainsi propice aux développements de certaines bactéries et champignons. Il s'agit bien évidemment d'une liste non exhaustive de ces nombreux facteurs de risques.

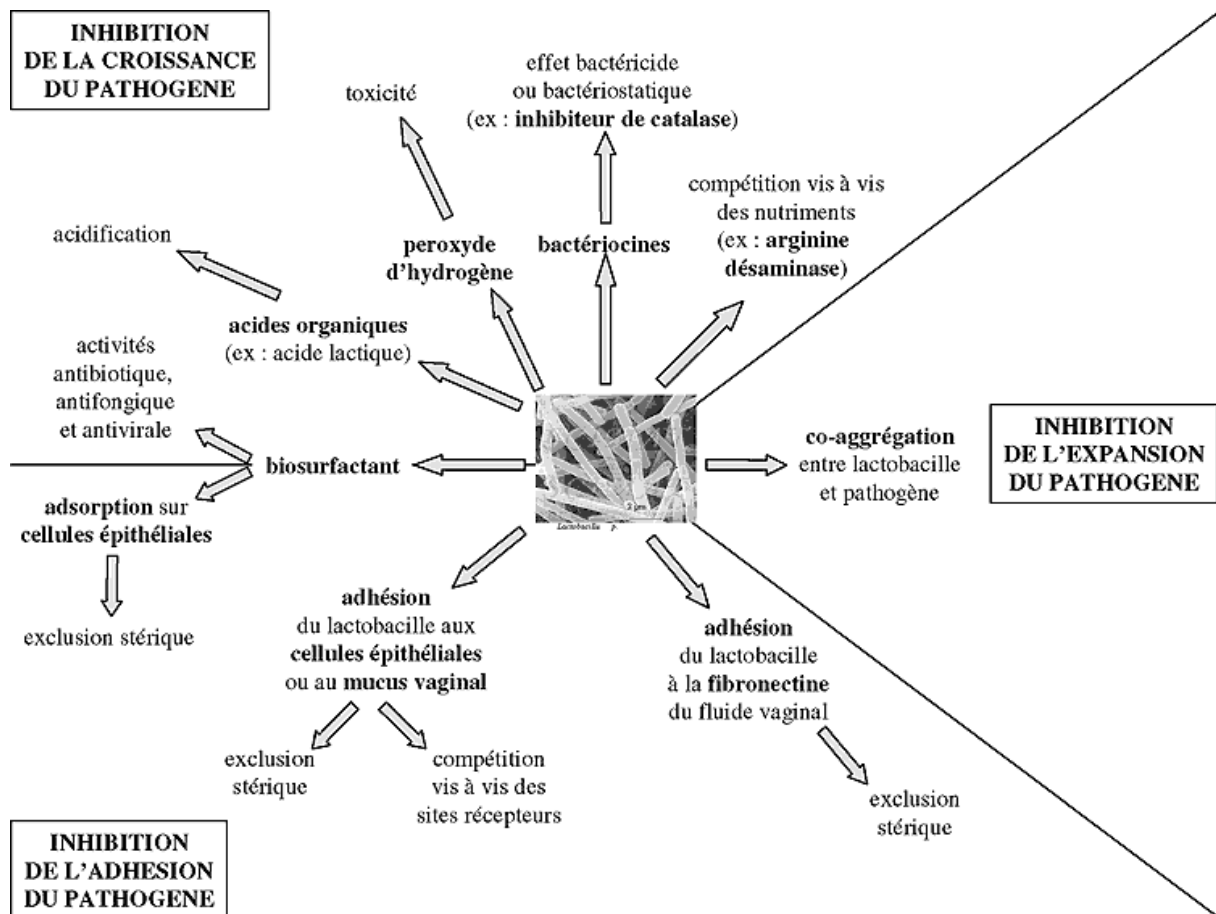


Figure 6. Stratégies mises en place par les *Lactobacilles* vaginaux afin d'inhiber les pathogènes (55)

## 2. Symptomatologie

Concernant les symptômes relatifs à une candidose vaginale, on retrouve une inflammation vulvaire, un prurit, des sensations de brûlures, des irritations vulvo-vaginales, parfois associés à une sécheresse vaginale et à une dyspareunie. De plus, un écoulement vaginal blanc ressemblant à du « lait caillé » est un symptôme typique des candidoses vaginales. Des récives après un traitement sont loin d'être rares, qui peuvent être dues à une résistance microbiologique ou à un échec thérapeutique. Cet échec thérapeutique peut être la résultante de nombreux facteurs tels que les facteurs liés au patient (pathologie sous-jacente, statut immunitaire, etc), les facteurs liés à l'antifongique (posologie, interactions médicamenteuses) et enfin les facteurs liés au champignon incriminée (production de biofilms, résistance microbiologique). De ce fait, la résistance microbiologique qu'elle soit acquise ou intrinsèque n'est qu'un des nombreux facteurs pouvant expliquer un échec thérapeutique (56).

Un petit rappel sur la différence entre une candidose et vaginose bactérienne peut être utile auprès de la patiente qui vient se confier au comptoir pensant avoir une mycose. En effet la vaginose bactérienne nécessitera un traitement antibiotique antibactérien antiparasitaire de la famille des nitro-5-imidazolés tel que le métronidazole ou le Secnidazole.

*Tableau 2. Tableau comparatif des symptômes d'une Candidose et d'une Vaginose bactérienne.*

|                      | Prurit             | Pertes                                                    |
|----------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------|
| Candidose            | ++++               | Blanchâtres, épaisses et non odorantes                    |
| Vaginose bactérienne | Pas nécessairement | Grisâtres, Fluides, Odorantes<br>+++ odeur de « poisson » |

La patiente peut également avoir des vaginites causées par d'autres souches parasitaires ou bactériennes, comme *Trichomonas*, Gonocoque ou *Chlamydia*. Il s'agit souvent d'IST.

### 3. Solution de la médecine conventionnelle

#### a. Cas général

La plupart du temps en 1<sup>ère</sup> intention d'une mycose vaginale, on mettra en place un traitement local qui associe un ovule à introduire dans le vagin et une crème antifongique pour les irritations au niveau de la vulve. C'est le traitement pour les épisodes dit aiguës et isolés. Lorsqu'il s'agit d'une mycose récidivante, un traitement par voie orale sera mis en place.

Les antifongiques locaux et systémiques à visée gynécologique utilisés sont la plupart du temps les dérivés azolés (57).

L'antifongique utilisé pour un traitement systémique par voie orale est le fluconazole 150 mg en prise unique.

*Tableau 3. Liste des spécialités médicamenteuses à base d'azolés indiquées en cas de mycose vaginale sous forme d'ovule/capsule molle vaginale.*

| Spécialités et DCI                                     | Posologie                                                                             |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>GYNO PEVARYL</b><br>Éconazole 150 mg                | 1 ovule pendant 3 jours consécutifs.                                                  |
| <b>GYNOPURA LP, MYLEUGYNE LP</b><br>Éconazole LP 150mg | 1 ovule le soir au coucher en administration unique qui peut être renouvelé à J3.     |
| <b>LOMEXIN</b><br>Fenticonazole 600 mg.                | 1 capsule le soir au coucher en administration unique, à renouveler 1 fois si besoin. |
| <b>MONAZOL</b><br>Sertaconazole 300 mg                 | 1 ovule le soir au coucher en administration unique.                                  |

*Tableau 4. Liste de quelques spécialités médicamenteuses à base d'azolés indiquées dans le cadre de mycose vaginale sous forme de crème.*

| Spécialités et DCI                           | Posologie                                                                                                  |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PEVARYL</b><br>Éconazole crème 1%         | 2 à 3 applications par jour. Le traitement doit être poursuivi pendant 2 à 4 semaines en moyenne.          |
| <b>FAZOL</b><br>Isoconazole crème 2%         | 1 application 2 fois par jour, à poursuivre jusqu'à disparition des symptômes soit environ 2 à 4 semaines. |
| <b>MONAZOL</b><br>Sertaconazole crème 2%     | 1 application par jour pendant au moins 8 jours.                                                           |
| <b>MYCOHYDRALIN</b><br>Clotrimazole crème 1% | 1 application 2 fois par jour pendant 1 semaine.                                                           |

*Tableau 5. Spécialités médicamenteuses ayant une AMM pour le traitement par voie orale d'une candidose vaginale.*

| Spécialités et DCI                             | Posologie                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>BEAGYNE</b><br>Fluconazole 150mg            | Dans le cas d'une candidose vaginale récidivante (au moins 4 épisodes/ an) <ul style="list-style-type: none"> <li>- 150 mg, 3 fois par jour pendant une semaine à administrer à J1, J4, J7</li> <li>- Puis 1 gélule par semaine en traitement d'entretien</li> </ul> |
| <b>OROFLUCO</b><br>Fluconazole 150 mg          |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>TRIFLUCAN</b><br>Fluconazole 100mg et 50 mg | Dans le cas d'une candidose aiguë <ul style="list-style-type: none"> <li>- 150 mg en une administration unique</li> </ul>                                                                                                                                            |

#### *b. Cas Femme enceinte / Femme allaitante*

Chez la femme enceinte, ce sont les hormones qui peuvent modifier l'équilibre de la flore vaginale. En effet, pendant la grossesse, à cause de cette imprégnation hormonale importante, on a par exemple une augmentation de la concentration de glycogène dans le vagin qui permet à *Candida albicans* de se multiplier dans un milieu qui lui est favorable (58). La mycose vaginale n'est pas une infection dangereuse pour la mère et le fœtus, mais il est cependant indispensable de la traiter afin d'éviter sa transmission au bébé lors de l'accouchement. Comme vu précédemment le traitement repose sur l'administration d'un traitement antifongique vulvo-vaginal et éventuellement oral. On retrouve les imidazolés. Les antifongiques vulvo-vaginaux les mieux connus selon le CRAT quel que soit le stade de la grossesse sont (59):

- Le clotrimazole (Mycohydralin)
- Le sertaconazole (Monazol et Candazol)

Une deuxième ligne thérapeutique est possible, si ces derniers ne conviennent pas, on les utilisera plutôt après le premier trimestre.

- L'éconazole (Gyno-Pevaryl, Myleugyne...)
- Le fenticonazole (Lomexin)
- L'isoconazole (Fazol)

Par ailleurs, le traitement par voie orale en cas d'échec des traitements locaux est possible quel que soit le terme avec le fluconazole 150 mg en prise unique (Beagyne).

Concernant les femmes allaitantes d'après le CRAT, l'utilisation des antifongiques locaux vulvo-vaginaux est possible en cours de l'allaitement, en effet aucun incident particulier n'est signalé ce jour chez des enfants allaités. Il en est de même pour le traitement par voie orale avec l'utilisation du fluconazole qui reste envisageable chez la femme allaitante.

#### *4. Alternatives phytothérapie /micronutrition :*

On s'intéressera ici aux propriétés des plantes telles que l'huile de bourrache et celle d'onagre, ainsi que le gel d'aloé vera par voie externe. En effet, une sécheresse vaginale peut être associée à cette mycose vaginale. De plus, la sécheresse vaginale non traitée peut même être le précurseur d'infections vaginales fréquentes.

#### *a. L'Onagre*

##### Présentation de la plante : botanique et drogue végétale

L'onagre de son nom latin *Oenothera biennis* L., est une plante de la famille des Onagraceae. Il s'agit d'une plante originaire d'Amérique du Nord, aujourd'hui répandue dans les régions tempérées. Elle est décrite comme une plante robuste bisannuelle dont les fleurs sont jaunes composées de 4 pétales (60). L'onagre après sa floraison va produire des fruits dont les graines sont utilisées pour extraire par pression à froid l'huile d'onagre. Ses graines sont riches en principes actifs tels que les oméga 6.



Figure 7. Fleur d'*Oenothera biennis* L., (61)

##### Composition chimique :

Les acides gras (62) sont les composants majoritaires de l'huile d'onagre qu'on assimile beaucoup par ses propriétés et sa composition à l'huile de bourrache. Ce sont les principales sources végétales d'acides gras polyinsaturés : les oméga 6. On retrouve les composés tels que l'acide linoléique en grande majorité ou encore l'acide gamma linolénique, AG recherché car assez rare. Cette huile contient aussi des acides gras saturés (acides palmitique et stéarique), des vitamines etc.

##### Indications :

D'un point de vue réglementaire, l'EMA reconnaît l'emploi traditionnel de l'huile d'onagre pour le soulagement symptomatique de prurit en cas de sécheresse de la peau et affections cutanées (63). De plus, tout comme la bourrache elle fait partie des plantes

autorisées dans les compléments alimentaires (37). On emploie cette huile pour ses propriétés hydratantes et régénératrices du tégument cutané mais également comme soutien d'hydratation des muqueuses telle que la muqueuse vaginale.

#### Emploi et mode d'administration :

Aujourd'hui l'huile d'onagre peut être utilisée par voie externe (en massage à même la peau, sur les cheveux, muqueuses externes), mais également par voie orale et ainsi permettre de soulager ces symptômes de sécheresse intime.

En pratique, l'huile d'onagre est complémentaire de l'huile de bourrache.

Concernant la prise en charge de la sécheresse vaginale par voie interne, on conseillera de consommer 1 à 2 g d'huile d'onagre qui correspond à l'équivalent de 2 à 4 capsules par jour au moment des repas seule ou en alternance avec l'huile de bourrache. Localement l'huile d'onagre peut être appliquée de manière biquotidienne (64).

L'onagre n'est recommandé qu'à partir de 12 ans et est déconseillé chez la femme enceinte et allaitante pour une consommation par voie orale selon l'EMA.

Elle fait partie de la liste des plantes autorisées dans les compléments alimentaires de l'arrêté du 24 juin 2014 (37), et figure sur la liste plus récente de la DGCCRF des plantes pouvant être employées dans les compléments alimentaires (41).

#### Effets indésirables :

Les effets indésirables notifiés sont notamment des troubles gastro-intestinaux tels que nausées, maux de ventre et diarrhées en cas de surdosage.

Nous verrons plus tard une autre indication de l'huile d'onagre par sa richesse en acide gras, dans la prise en charge du syndrome prémenstruel et de ses symptômes.

#### *b. La Bourrache*

#### Présentation de la plante : botanique et drogue végétale

La bourrache (65), de son nom latin *Borago officinalis* L., est notamment utilisée sous la forme d'huile végétale. La bourrache est une plante annuelle connue pour ses feuilles rugueuses et ses fleurs bleues en étoiles. C'est une plante ayant des propriétés médicinales de la famille des Boraginaceae, originaire de l'Asie Mineure, aujourd'hui surtout répandue en

Afrique du Nord. Cette plante est en effet riche en divers acides gras. On s'intéressera ici à son huile issue de la graine utilisée à des fins thérapeutiques. En effet, l'huile de bourrache est extraite par pression à froid des graines de bourrache.



Figure 8. *Borrago officinalis* L.(66)

#### Composition chimique :

L'huile de bourrache est de couleur jaune verdâtre est constituée majoritairement d'acides gras essentiels. Elle est notamment connue pour être riche en acide gamma linolénique (oméga 6) et en acide linoléique qui sont des acides gras polyinsaturés comme nous l'avons évoqué précédemment. Elle contient d'autres acides gras insaturés tel que l'acide oléique, des acides gras saturés (acide palmitique et stéarique), ainsi que des vitamines (E, A, D, et K).

#### Indications :

Elle est traditionnellement utilisée, en raison de sa forte concentration en acide gras insaturés, pour lutter contre les troubles de la ménopause (sécheresse cutanée, vaginale) et soulager les peaux à tendance atopique (67).

Grâce à ses propriétés hydratantes, on utilisera l'huile de bourrache pour restaurer l'équilibre vaginal post-mycosique, afin de traiter l'inconfort vaginal qui se manifeste parfois par une sécheresse vaginale lors d'une mycose.

### Emploi et mode d'administration :

D'un point de vue réglementaire, la *bourrache officinale* fait partie des plantes autorisées dans les compléments alimentaires en France selon un arrêté du 24 juin 2014 (37) et sur celle de la DGCCRF 2019.

En pratique,(64) par voie externe, l'huile de bourrache pourra ainsi être appliquée localement de manière quotidienne 1 à 2 fois par jour pour son effet hydratant et assouplissant. Par voie interne, elle pourra être absorbée entre 1 à 2 g d'huile de bourrache soit l'équivalent de 2 à 4 capsules par jour au moment des repas, en cure de 2 à 3 mois, seule ou en alternance avec l'huile d'onagre par exemple.

### Propriétés pharmacologiques :

Les acides gras sont des précurseurs des phospholipides et prennent ainsi part à la structure des membranes cellulaires. Elle renforce la fonction barrière de la peau en améliorant la cohésion cellulaire de l'épiderme, et restaurant le film hydrolipidique. Elle a de ce fait un rôle dans le dessèchement cutané avec ses propriétés hydratantes mais également des muqueuses vaginales.

### Durée d'utilisation :

L'huile de bourrache s'oxyde aisément et nécessite donc d'être conservée à froid et à l'abri de la lumière, de l'air et de la chaleur. De ce fait en cas de prise orale, les capsules constituent une bonne alternative à celle de l'huile en nature contenue dans un flacon.

### Précautions d'emploi :

Il y aurait des précautions d'emploi concernant la consommation d'oméga 6 mais qui vaut pour tous les acides gras essentiels saturés ou insaturés. En effet, pour les personnes sous anticoagulants, la prudence serait de mise et leur consommation limitée (68).

### c. L'aloé vera

#### Présentation de la plante : botanique et drogue végétale

L'Aloé vera, de son nom scientifique *Aloe vera* (L.) Burm.f. (synonyme = *Aloe barbadensis* Mill.), est une des nombreuses espèces du genre *Aloès*. Cette plante est d'abord originaire de l'Afrique du Sud et de l'Est avant d'être ensuite répandue dans le reste du continent Africain puis dans le monde (69). Elle est décrite comme une plante vivace poussant en touffes serrées à l'état sauvage. Ses feuilles sont épaisses et charnues, larges à la base et se rétrécissent au sommet, tout en étant bordées d'épines souples.

Une coupe transversale de la feuille d'Aloé vera fait apparaître un gel mucilagineux qui contient les constituants actifs de la plante. Le gel est à différencier du suc car ce dernier provient de l'épiderme de la feuille à cuticule épaisse tandis que le gel se situe dans la partie interne de la feuille. On s'intéressera plutôt ici au gel des feuilles les plus grosses de l'aloé vera dans les indications de sécheresse et démangeaisons des muqueuses vaginales.

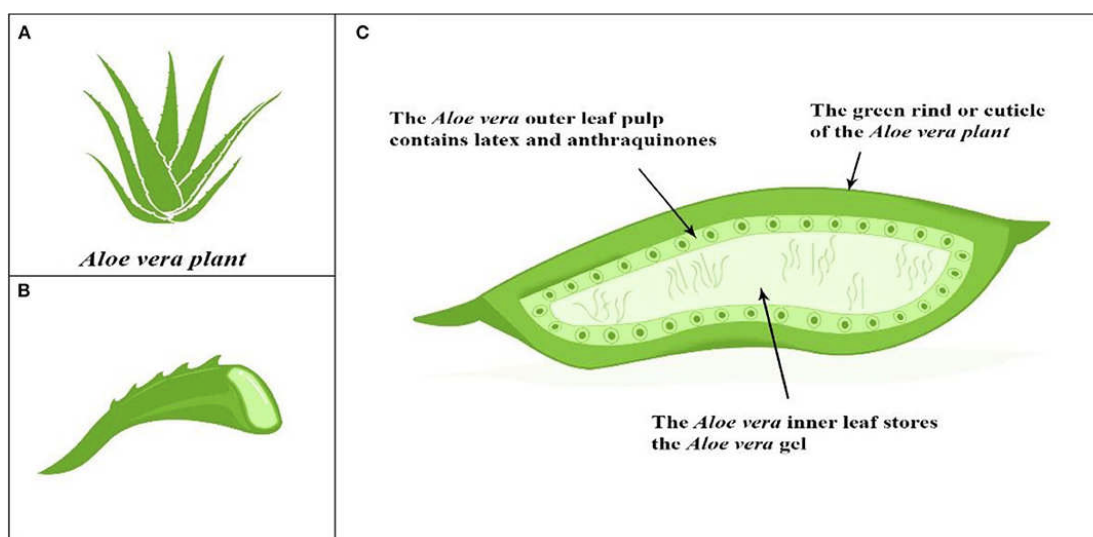


Figure 9. Représentation schématique (a) un plant d'aloé vera (b) la feuille d'aloé vera (c) localisation du gel d'aloé vera (70)

#### Composition chimique :

Ce gel renferme de nombreux composés tels que des acides aminés, des vitamines, des stérols, des enzymes, et surtout des polysaccharides qui constituent 0,5% de sa composition. En effet, il est surtout composé en majorité d'eau (99,5%) ce qui lui confère ses propriétés hydratantes.

- Les polysaccharides tels que l'aldopentose, la cellulose confèrent au gel des propriétés cicatrisantes, anti-inflammatoires entres autres.
- La vitamine B2 est primordiale pour la santé de la peau et des tissus

Ainsi, ce gel a une multitude d'applications thérapeutiques comme cités précédemment (71).

#### Indications :

D'un point de vue réglementaire, notons que l'EMA reconnaît un usage bien établi à court terme dans le cas de constipation occasionnelle. C'est le suc d'aloé qui constitue un puissant laxatif. L'aloé vera est utilisée depuis des siècles dans la médecine traditionnelle à travers le monde. Ainsi, il a été constaté que le gel de ses feuilles était traditionnellement utilisé pour soulager les brûlures, les hémorroïdes, apaiser les problèmes de peau etc ... (72). C'est cet effet hydratant et apaisant qui sera intéressant pour la prise en charge des démangeaisons et de la sécheresse associée à la mycose vaginale.

Elle fait partie des plantes autorisées dans les compléments alimentaires selon l'arrêté du 24 juin 2014 et selon la liste de 2019 de la DGCCRF.

#### Hypothèses d'une activité antifongique :

En effet, des études in vitro sur l'extrait alcoolique d'Aloé Vera ont rapporté des effets inhibiteurs qui porterait sur *Candida Albicans* (73). Une étude a mis en avant le fait que ces effets inhibiteurs seraient comparables aux effets de la molécule de fluconazole (74).

#### d. Exemple de compléments alimentaire commercialisés :

La formule du Gynéquilibre du laboratoire Aragan comprend des souches microbiotiques de Lactobacilles afin de restaurer et renforcer l'équilibre vaginale altéré et qui a conduit à la prolifération d'espèces qui en grand nombre ont des effets pathogènes (Candidose). Ainsi dans la composition du produit nous retrouvons 4 souches : *Lactobacillus helveticus* Lafti10, *Lactobacillus rhamnosus* R0011, *Lactobacillus helveticus* R0052, *Lactobacillus reuteri* HA-188A. A cela a été ajouté de l'acide hyaluronique et de l'huile de bourrache afin d'hydrater la muqueuse vaginale et calmer les irritations vaginales.

Des études auraient mis en avant par exemple un bénéfice des souches *Lactobacillus helveticus* et *Lactobacillus rhamnosus* dans les cas de dysbioses vaginales (75) (76).

Le Gynéquilbre sera plutôt conseillé en phase d'entretien après un traitement antifongique à raison d'une gélule par jour pendant 15 jours. On pourra ainsi effectuer des cures de 15 jours par mois. Il peut également être conseillé juste pour des symptômes de désagréments vaginaux tels que des irritations, juste une sécheresse.



Figure 10. Le Gynéquilbre de chez Aragan (77)

On retrouve ici, avec le produit Femibiane Intima de Pilèje, une association de souches microbiotiques : *Lactobacillus helveticus* LA401/ *Lactobacillus gasseri* LA806/ *Lactobacillus plantarum* LA901. Ce sont des souches qui selon des études *in vitro* auraient démontré un pouvoir inhibiteur sur *Candida albicans* et ainsi un bénéfice sur la flore vaginale (78).



Figure 11. Le Femibiane intima de Pilèje (79)

Les probiotiques peuvent être administrés par voie orale ou vaginale. Pour l'administration par voie orale, il convient de sélectionner comme évoqué précédemment pour le choix des souches probiotiques, des lactobacilles résistants à l'acidité de l'estomac et à l'environnement intestinal, ensuite les bactéries migrent du rectum au vagin et colonisent le milieu vaginal. Certains probiotiques sous forme d'ovules sont associés à des œstrogènes. Ces produits trouvent une indication chez les femmes ménopausées ou les femmes présentant des troubles vaginaux trophiques. Ils ne sont disponibles que sur ordonnance.

Notons qu'après la ménopause la production d'hormones (œstrogènes) est au plus bas, ce qui implique un appauvrissement de la flore vaginale. De facto, la production de glycogène s'appauvrit, et donc celle d'acide lactique également. Le pH augmente alors jusqu'aux alentours de 7, similaire au pH de la petite fille.

e. [Quels conseils le pharmacien peut-il donner ?](#)

- Éviter les facteurs favorisant l'apparition de mycose vaginale et qui sont modifiables : on va proscrire les douches vaginales, éviter tout ce qui favorise la macération, éviter l'usage des savons antiseptiques acides, le port de vêtements serrés...
- Préférer les préservatifs sans latex pendant le traitement : le latex pouvant être altéré par les excipients des ovules, ainsi les préservatifs qui en contiennent présentent un risque de rupture.
- Choisir un gel lavant à pH physiologique en dehors des épisodes de mycose vaginale afin de respecter la flore naturelle.

B. [Cystite et le cas particulier de la colonisation urinaire chez la femme enceinte](#)

Les infections urinaires font partie des infections bactériennes les plus fréquentes. La cystite est une infection urinaire dite basse. Il s'agit d'une inflammation d'origine infectieuse de la vessie et de l'urètre. Les germes les plus souvent responsables de ces cystites sont des entérobactéries d'origine fécale, comme *Escherichia coli* qui est une bactérie qui réside dans le tube digestif de l'Homme.

En effet, dans la plupart des cas, l'infection urinaire est due à des bactéries qui remontent à travers l'urètre jusqu'à atteindre la vessie et colonise sa paroi. Il est important de souligner le caractère normalement stérile des voies urinaires qui relient le rein au méat urétral, ainsi qu'une certaine résistance à la colonisation par des bactéries.

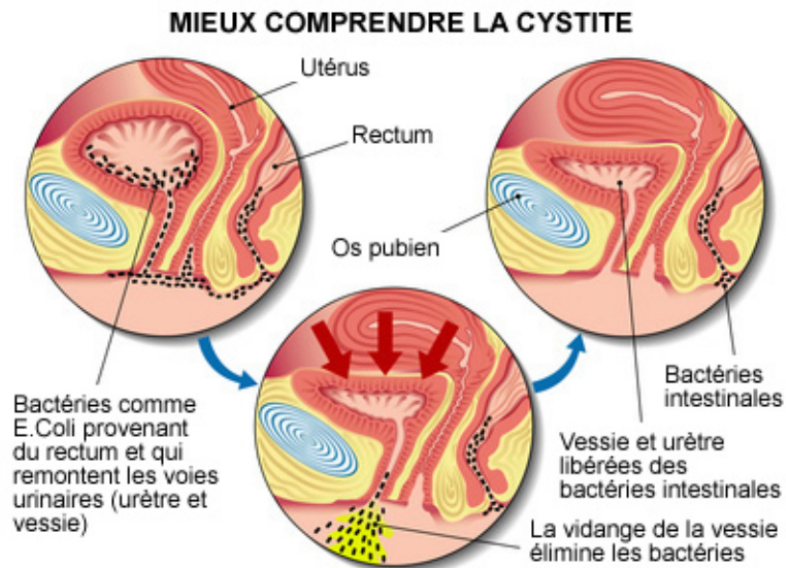


Figure 12. Représentation schématique des causes de survenue d'une cystite (80)

#### Facteurs de complications

Notre organisme est conçu afin d'éviter ces infections urinaires au travers de différents mécanismes tels qu'une vidange complète de la vessie lors de la miction ou l'acidité des urines.

On évoquera les termes cystite aiguë simple lorsque cette dernière survient chez un patient n'ayant aucun facteur de risque de complications. Selon l'HAS (Haute Autorité de Santé), les facteurs de risque de complications sont décrites comme : une anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire, la grossesse, l'insuffisance rénale sévère, l'immunodépression grave, le sujet de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans accompagné d'au moins trois critères de fragilité de Fried (81) .

Par ailleurs, la cystite est considérée comme récidivante à partir de quatre épisodes par an.

#### Personnes les plus exposées :

Chez la femme, nous relevons trois types de sujets à risque de cystite (82) :

- Les jeunes femmes sexuellement actives : les rapports sexuels favorisent la colonisation de la vessie, en effet l'ouverture du méat urinaire lors des rapports sexuels facilite la remontée des bactéries le long de l'urètre jusqu'à la vessie

- La femme ménopausée est confrontée à une carence hormonale qui s'accompagne d'un déséquilibre de la flore vaginale, mais elle fera également face dans certains cas à des inconforts tels qu'une incontinence urinaire, des résidus post-mictionnels qui sont des facteurs de risques quant à la survenue d'un épisode de cystite.
- La femme enceinte qui est plus à risque de complications telle que la pyélonéphrite. Un dépistage régulier est de ce fait de rigueur tout au long de cette période.

## 1. Symptomatologie

Les symptômes d'une cystite se caractérisent par une brûlure ou douleur à la miction, un besoin pressant d'uriner, une pollakiurie (besoin d'uriner incessant sans pouvoir évacuer beaucoup d'urine), douleur dans le bas ventre ou une sensation de poids dans le bas ventre.

## 2. Solutions proposées en médecine conventionnelle selon les recommandations de la HAS (81)

### a. Cas cystite aigue simple (aucun facteur de risque de complications)

Une cystite aigue simple correspond à une cystite sans aucun facteur de risque de complications comme cités précédemment.

Dans ce cas de figure, il sera mis en place une antibiothérapie dite probabiliste avec en première intention la prescription de fosfomycine trométamol en dose unique qui permet ainsi d'améliorer l'observance. En deuxième intention, on recommandera la prescription de pivmecillinam pendant 5 jours.

Tableau 6. Traitements recommandés dans le cas d'une cystite simple

|                                                 | Choix antibiothérapie                                                                         |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 <sup>ère</sup> intention cystite aigue simple | Fosfomycine Trométamol (MONURIL) 3g en prise unique, pris à distance d'un repas d'au moins 2h |
| 2 <sup>ème</sup> intention                      | Pivmecillinam (SELEXID) 400 mg deux fois par jour pendant 5 jours                             |

### *b. Cas cystite aigue à risque de complications*

On parle de cystite à risque de complications dès lors que nous décelons au moins un facteur de risque de complications parmi ceux évoqués précédemment.

On réalisera une bandelette urinaire (BU) suivie d'un ECBU (Examen Cytobactériologique des urines) si la BU est positive.

On ne traitera pas une infection urinaire avec un ECBU positif sans symptômes cliniques sauf dans le cas d'une grossesse et dans le cas d'une intervention urologique programmée.

Un traitement est dit « probabiliste », en attendant les résultats de l'antibiogramme, dans le cas d'une prescription d'antibiotiques réalisée avant que ne soient connues la nature et/ou la sensibilité du ou des microorganismes responsables de l'infection. On mettra de ce fait en place un traitement majoritairement connu pour être efficace dans la situation en cause (83).

*Tableau 7. Traitement ne pouvant être différé dans le cas d'une cystite aiguë à risque de complications.*

|                            | Choix antibiothérapie                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 <sup>ère</sup> intention | Nitrofurantoïne (FURADANTINE) : 100 mg 3 fois par jour pendant 7 jours.<br><br>NB : Sa prescription quel que soit la population est contre indiquée en cas d'insuffisance rénale avec un débit de filtration glomérulaire < 45 mL/min |
| 2 <sup>ème</sup> intention | Fosfomycine Trométamol (MONURIL) : 3g en une prise unique                                                                                                                                                                             |

*Tableau 8: Traitement différé adapté à la suite de l'antibiogramme révélé*

|                            | Choix antibiothérapie                                                          |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 1 <sup>ère</sup> intention | Amoxicilline (CLAMOXYL) : 1g 3 fois par jour pendant 7 jours au cours du repas |
| 2 <sup>ème</sup> intention | Pivmécillinam (SELEXID) : 400 mg 2 fois par jour pendant 7 jours               |
| 3 <sup>ème</sup> intention | Nitrofurantoïne (FURADANTINE) : 100 mg 3 fois par jour pendant 7 jours.        |

*c. Cas cystite aigue récidivante (au moins 4 épisodes pendant une période de 12 mois)*

La HAS recommande entre autres la canneberge en prévention des cystites récidivantes à *Escherichia. Coli*, à la dose de 36 mg/j de proanthocyanidines.

Le schéma est le suivant : si au moins un épisode par mois

1<sup>ère</sup> intention :

- Fosfomycine 3 g en prise unique tous les 7 jours maximum ou dans les 2 heures précédant ou suivant le rapport sexuel si cystites post-coïtales.
- Triméthoprim : 150 mg par jour (1 fois par jour maximum, au coucher) ou dans les 2 heures précédant ou suivant le rapport sexuel si cystites post-coïtales.

2<sup>ème</sup> intention :

- Cotrimoxazole : 400 mg/80 mg par jour à prendre au coucher ou dans les 2 heures précédant ou suivant le rapport sexuel si cystites post-coïtal.

*d. Cas de la femme enceinte : colonisation urinaire asymptomatique/ cystite aiguë*

La colonisation urinaire ou bactériurie asymptomatique :

Cela correspond à la mise en évidence d'une bactérie sur l'ECBU sans qu'aucun symptôme n'y soit rattaché qu'il y ait ou non une leucocyturie rattachée contrairement à la cystite aiguë. En effet, le diagnostic de la cystite aiguë est souvent clinique avec l'apparition des symptômes tels que la brûlure/douleurs à la miction, pollakiurie comme expliqués précédemment.

Nous avons deux types de protocoles chez la femme enceinte d'après les recommandations de la HAS (84):

- Les femmes sans risque antérieur d'infection urinaire : réalisation d'une BU mensuelle à partir du 4<sup>ème</sup> mois de grossesse. Si cette dernière se révèle positive (leucocytes et/ou nitrites positifs), un ECBU doit alors être réalisé.
- Les femmes à haut risque d'infection urinaire : il s'agit de femmes ayant une uropathie sous-jacente organique ou fonctionnelle, un diabète, des antécédents de cystite aiguë

récidivante. Un ECBU devra être réalisé dès la première consultation de suivi de grossesse puis tous les mois à partir du 4<sup>ème</sup> mois de grossesse.

Dans ce cas d'une simple colonisation urinaire de la femme enceinte, on ne mettra pas en place de traitement probabiliste, on mettra plutôt en place un traitement adapté aux résultats de l'antibiogramme dès la connaissance des résultats.

*Tableau 9. Traitements recommandés à la suite des résultats de l'antibiogramme dans le cadre d'une colonisation urinaire de la femme enceinte.*

|                            | Choix antibiothérapie                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 <sup>ère</sup> intention | Amoxicilline (CLAMOXYL) : 1g 3 fois par jour <b>pendant 7 jours</b>                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 2 <sup>ème</sup> intention | Pivmécillinam (SELEXID) : 400 mg 2 fois par jour <b>pendant 7 jours</b>                                                                                                                                                                                                                                             |
| 3 <sup>ème</sup> intention | Fosfomycine Trométamol (MONURIL) : 3 g en <b>prise unique</b>                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 4 <sup>ème</sup> intention | Triméthoprim (DELPRIM) : 300 g par jour <b>pendant 7 jours</b> (on évite sa prescription avant la 10 SA (semaines d'aménorrhées))                                                                                                                                                                                   |
| 5 <sup>ème</sup> intention | Nitrofurantoïne (FURADANTINE) : 3 g 3 fois par jour <b>pendant 7 jours</b><br><br>Cotrimoxazole (BACTRIM FORTE) : 800 mg/160 mg 2 fois par jour pendant <b>7 jours</b> , à éviter avant 10 semaines d'aménorrhées<br><br>Amoxicilline + Acide clavulanique (AUGMENTIN) : 1 g 3 fois par jour pendant <b>7 jours</b> |

On procédera ensuite à un ECBU de contrôle 8 à 10 jours après la fin du traitement antibiotique suivi de la reprise des ECBU mensuels jusqu'à l'accouchement.

### La cystite aiguë chez la femme enceinte :

Dans ce cas présent, on débutera par un traitement probabiliste en attendant les résultats de l'antibiogramme :

*Tableau 10. Traitement probabiliste de la cystite aiguë chez la femme enceinte.*

|                            | Choix antibiothérapie                                            |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------|
| 1 <sup>ère</sup> intention | Fosfomycine Trométamol (MONURIL) : 3g en prise unique            |
| 2 <sup>ème</sup> intention | Pivmécillinam (SELEXID) : 400 mg 2 fois par jour pendant 7 jours |

*Tableau 11. Traitement en cas d'échec ou de résistance.*

|                            | Choix antibiothérapie                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 <sup>ère</sup> intention | Amoxicilline (CLAMOXYL) : 1g 3 fois par jour                                                                                                                                                                                      |
| 2 <sup>ème</sup> intention | Triméthoprim (DELPRIM) : 300 mg par jour <b>pendant 7 jours</b> (on évite sa prescription avant la 10 SA (semaines d'aménorrhées))                                                                                                |
| 3 <sup>ème</sup> intention | Nitrofurantoïne (FURADANTINE) : 100 mg 3 fois par jour <b>pendant 7 jours</b>                                                                                                                                                     |
| 4 <sup>ème</sup> intention | Cotrimoxazole (BACTRIM FORTE) : 800 mg/160 mg 2 fois par jour pendant <b>7 jours</b> , à éviter avant 10 semaines d'aménorrhées<br><br>Amoxicilline + acide clavulanique (AUGMENTIN) : 1 g 3 fois par jour pendant <b>7 jours</b> |

Tout comme dans le cas de figure d'une simple colonisation urinaire, on réalisera un ECBU de contrôle 8 à 10 jours après l'arrêt du traitement antibiotique, puis un ECBU par mois jusqu'à l'accouchement.

### 3. Alternatives phytothérapie /micronutrition :

#### a. Prise en charge à l'officine

Concernant la prise en charge officinale de la cystite, il est important de relever une évolution dans le métier du pharmacien d'officine. En effet, nous avons la possibilité à l'heure actuelle pour certaines pharmacies de délivrer des médicaments antibiotiques sans ordonnance médicale et dans le cadre de protocoles précis.

L'origine de cette procédure repose sur une loi initiale du 24 juillet 2019 relative à l'organisation et à la transformation du système de santé complétée et précisée par les décrets du 14 janvier et du 5 mai 2021. Cette loi vient inscrire dans le CSP cette possibilité pour les pharmaciens d'officine dans le cadre d'un exercice coordonné (qui implique médecins, maisons et centre de santé etc)(85), pour certaines pathologies, et selon une liste de médicaments déterminée, de délivrer des médicaments nécessitant une prescription médicale obligatoire sans disposer d'une ordonnance (86). Ainsi, les antibiotiques tels que la fosfomycine trométamol (MONURIL) et le pivmecillinam (SELEXID) peuvent être dispensés dans le traitement de la pollakiurie et des brûlures mictionnels chez la femme de 16 à 65 ans (86) par les pharmaciens ayants reçus une formation préalable à ce protocole.

Dans le cas d'une officine ne faisant pas partie de ce type d'exercice coordonné, la prise en charge des cas cystite simple sans fièvre et sans douleurs lombaires n'est pas impossible.

En attendant la consultation médicale, on pourra agir dès le début des symptômes chez les personnes ayant déjà eu des infections urinaires diagnostiquées par un médecin et présentant les premiers signes (brûlure à la miction, picotements, gêne ressentie) afin d'enrayer rapidement le processus, par l'emploi de la phytothérapie ou de l'aromathérapie par exemple. Cela pourra être réalisé aussi en prévention après le traitement antibiotique afin d'éviter les récurrences et restaurer la flore.

#### b. La busserole

##### Présentation de la plante : botanique et drogue végétale

La busserole, de son nom latin *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng, est une plante originaire de l'hémisphère Nord (Asie et Amérique). La busserole est inscrite sur la liste A de la Pharmacopée Française. Connue comme un antiseptique urinaire, il s'agit d'un petit arbrisseau de la famille des Ericaceae aux longues tiges grimpantes qu'on retrouve dans les

zones humides particulièrement dans les broussailles, les landes, et les prairies. Les feuilles de busserole constituent la drogue végétale (60).



Figure 13. Les fleurs et feuilles d'*Arctostaphylos uva-ursi* (87)

#### Composition chimique :

Les feuilles contiennent de l'arbutoside, un hétéroside phénolique majoritaire, qui sera métabolisé après ingestion en hydroquinone par hydrolyse par la flore bactérienne présente au niveau intestinal.

On peut retrouver d'autres constituants comme des flavonoïdes (hyperoside), des triterpènes (acide ursolique), du monotropéoside (iridoïde) et du picéoside (glucoside de la 4-hydroxy-acétophénone) (88).

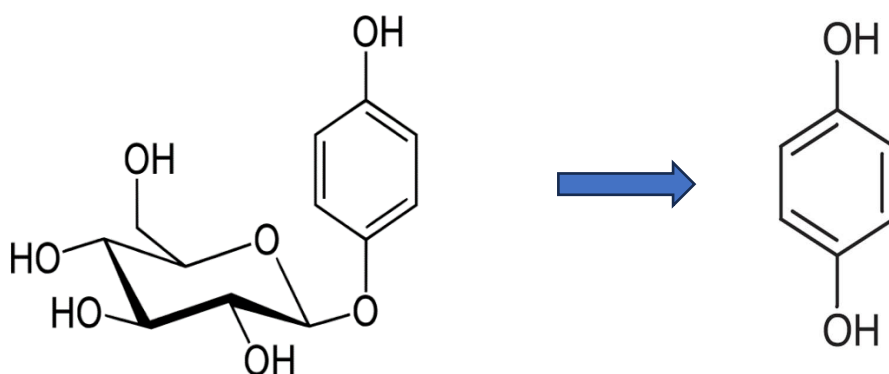


Figure 14. Représentation chimique de la réaction d'hydrolyse de l'arbutoside en hydroquinone (89)

L'hydroquinone, éliminée par les urines, a des propriétés antibactériennes contre *Escherichia coli* connue pour être la souche responsable de nombreuses infections urinaires. La busserole contient également une concentration importante en tanins qui auraient ici des propriétés anti-inflammatoires.

### Indications :

En Europe, les feuilles de busserole sont traditionnellement utilisées pour traiter les symptômes des cystites récidivantes non compliquées. D'ailleurs l'EMA reconnaît l'usage traditionnel de la busserole dans le but de soulager les symptômes légers et récurrents des voies urinaires inférieures (sensation de brûlures etc). La monographie établie par le comité des médicaments à base de plantes (HPMC : Committee on Herbal Medicinal Products) de l'EMA est prise en compte lors de l'évaluation des demandes d'autorisation ou d'enregistrement concernant les médicaments à base de plantes contenant de la busserole (90).

### Emploi et mode d'administration selon l'EMA :

Les posologies sont les suivantes chez la femme :

Les feuilles de busserole peuvent être utilisées broyées sous la forme de tisane, sous la forme de préparations à base de plantes solide ou liquide pour un usage oral.

- Sous la forme de tisane : 1,5 à 4 g de substance végétale broyée dans 150 ml d'eau bouillante en infusion. L'EMA recommande de ne pas dépasser une dose journalière de 8 g.
- Substance végétale en poudre : 700 à 1050 mg deux fois par jour, dose journalière maximale de 1,75 g.
- Extrait sec DER 3.5-5.5 :1 avec comme solvant d'extraction éthanol 60% ou DER 2.5-4.5 :1 avec l'eau comme solvant d'extraction : 100 à 210 mg de dérivés d'hydroquinone exprimés en arbutine anhydre 2 à 4 fois par jour. Dose journalière maximale : 840 mg.
- Extrait liquide (DER : 1.1 éthanol 25%) : 1,5 à 4 ml jusque trois fois par jour, maximum 8 ml par jour.

La busserole, sous forme de gélules du laboratoire Arkopharma, a des indications en tant que médicament de phytothérapie. En effet, elle a une AMM comme médicament traditionnel à base de plantes. Ainsi, elle est décrite dans le résumé des caractéristiques du produit comme traditionnellement utilisée pour favoriser l'élimination rénale d'eau ainsi qu'utilisée comme adjuvant des cures de diurèses dans les troubles urinaires bénins. La gélule contient 350 g de poudre de busserole (91).



*Figure 15. Poudre de busserole sous forme de gélules chez Arkopharma (92)*

Il est important de mettre en avant le fait que les effets de la busserole sont potentialisés en présence de bruyère (effet diurétique) et permettent de traiter efficacement les cas de cystites non compliquées et d'en prévenir les récives.

#### Propriétés pharmacologiques :

La forme d'hydroquinone libre est responsable d'une activité antiseptique au niveau rénal. L'efficacité des propriétés antibactériennes urinaires de la busserole est proportionnelle à la biodisponibilité de l'hydroquinone (93).

#### Durée d'utilisation :

L'EMA préconise une durée de traitement ne dépassant pas une semaine. Il déconseille également sa prise chez les femmes qui présentent des troubles rénaux, la femme enceinte et allaitante. L'utilisation de la busserole est autorisée à partir de 18 ans.

#### Effets indésirables :

L'hydroquinone serait toxique à partir de 1g, car à cette dose, elle aurait des propriétés mutagènes, voire cancérigènes (94). En effet, les dérivés oxydés de l'hydroquinone se fixent sur les protéines et l'ADN et contribuent ainsi à la toxicité.

Concernant les effets indésirables, il a été mis en avant une possible modification des urines (coloration vert-brune), ainsi qu'une possibilité de nausées, vomissements, douleurs stomacales (95).

### Contre-indication :

Concernant les contre-indications, on relève une hypersensibilité à la substance active ou l'existence de troubles rénaux.

### *c. Autres Ericaceae*

### Présentation de la plante : botanique et drogue végétale

Sous l'appellation « bruyère », nous distinguons deux sous-arbrisseaux : la callune vulgaire dite aussi bruyère commune ou fausse bruyère de son nom latin *Calluna vulgaris* (L.) Hull, et la bruyère cendrée sous son nom latin : *Erica cinerea* L.. Ces plantes sont décrites comme à touffes, avec des tiges rameuses. On les retrouve dans les Landes, ou encore dans les bois aux sols particulièrement siliceux et les clairières. (60) 23/02/2024 12:10:00 Elles appartiennent également à la famille des Ericaceae, tout comme la busserole. Notons que *Calluna vulgaris* et *Erica cinerea* ont des propriétés médicinales qui sont semblables et se distinguent botaniquement l'une de l'autre par leurs feuilles (imbriquées en arêtes de poissons et opposées pour *Calluna vulgaris*, en verticilles pour *Erica cinerea*) et leurs fleurs (rose et violette, en grappes terminales pour *Calluna*, et rouge voir rose pâle en forme de grelots pour *Erica*. (96,97).

Les composants actifs de la bruyère se situent surtout dans les sommités fleuries et sont représentés en particulier par des polyphénols.



Figure 16. *Calluna vulgaris* L. Hull, (98)



Figure 17. *Erica cinerea* L., (99)

#### Composition chimique :

La bruyère cendrée contient des diarylnonanoïdes libres et glycosylés et des flavonoïdes, tandis que la callune produit des acides phénols (benzoïques et cinnamiques), des chromones, des acétophénones, des flavanols, des proanthocyanidols (tanins) et des glucosides de flavonols. Les sommités fleuries ne contiennent pas (bruyère cendrée) ou très peu (callune vulgaire) d'arbutoside (88).

#### Indication :

L'ANSM reconnaît les deux types de bruyère comme plantes médicinales ayant un usage en médecine traditionnelle européenne et d'outre-mer. Elles sont inscrites sur la liste A de la pharmacopée tout comme sur la liste DGCCRF 2019 pour le complément alimentaire (100).

On retrouve deux indications traditionnelles concernant les sommités fleuries de *Calluna vulgaris* (101) :

- En adjuvant des cures de diurèse dans les troubles urinaires bénins
- Favoriser l'élimination rénale de l'eau

#### Emploi et mode d'administration :

La bruyère peut être utilisée broyée pour la préparation d'une tisane, ou sous la forme d'extraits hydro-alcooliques, d'extraits aqueux ou en poudre de la substance végétale.

Le laboratoire Arkopharma propose des gélules de 270 mg chacune, de sommités fleuries qui ont été séchées puis broyées sous forme de poudre (Figure 25). La posologie alors conseillée est de 2 gélules matin et soir au moment des repas avec un grand verre d'eau en cas de gêne urinaire.

Par ailleurs, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillée en l'absence de données et d'études suffisantes selon la monographie du de l'EMA.



Figure 18. Gélules de poudre de sommités fleuries de *Calluna vulgaris* chez Arkopharma (102)

En cas de gêne urinaire, la bruyère peut aussi se prendre sous forme de tisane avec une posologie de 20 g/litre. On verse 1L d'eau bouillante sur les sommités fleuries et on laissera infuser 10 minutes. Après la filtration, l'infusion pourra être bue tout au long de la journée (103).

#### Propriétés pharmacologiques :

Les flavonoïdes et les tanins contenus notamment dans la callune seraient responsables d'une action anti-inflammatoire en agissant sur la production de certains médiateurs de l'inflammation (leucotriènes) au niveau des parois de la vessie (104).

#### Effets indésirables :

Concernant les effets indésirables, la bruyère peut occasionner des nausées, vomissements chez les personnes à l'estomac fragile (103).

#### *d. L'Oseille de Guinée*

#### Présentation de la plante : botanique et drogue végétale

L'oseille de Guinée est une variété d'hibiscus. Elle est connue sous différentes appellations : bissap, roselle ou encore karkadé. De son nom latin *Hibiscus sabdariffa* L., l'oseille de Nouvelle Guinée appartient à la famille des Malvaceae. L'oseille de Guinée semble être originaire d'Afrique mais sa culture aurait initialement été développée en Asie du Sud Est (Inde) avant d'être exportée sur le continent Africain et notamment en Afrique de l'Ouest.

L'oseille de Guinée est une plante herbacée annuelle au port buissonnant pouvant atteindre une hauteur allant jusqu'à 2 m. Ces feuilles sont ovales et lancéolées de couleur verte ou rouge. Sa fleur est pourpre en son cœur et ses pétales présentent un dégradé plutôt rose. Quand la fleur tombe, cela révèle un calice et un calicule charnus et rouge pourpre qui sont utilisés en Afrique de l'Ouest notamment au Sénégal afin d'en faire une boisson appelée « le jus de bissap » (105).



Figure 19. Fleur d'*Hibiscus sabdariffa* (106)



Figure 20; *Hibiscus sabdariffa* (a) tige, feuille et calices de la variété Koor, (b) fleur, (c) fruit et calices de la variété Koor (106)

### Composition chimique :

Les principes actifs constituants de l'*Hibiscus sabdariffa*, lui conférant ses propriétés médicinales, sont notamment : des acides organiques (107), des polysaccharides hétérogènes acides, des flavonoïdes, et des anthocyanosides (delphinidol-3-sambubioside, cyanidol-3-sambubioside...) (88).

### Indications :

De nos jours, elle est cultivée un peu partout à travers le monde. C'est une espèce qui a été grandement utilisée, dans l'alimentation mais également en médecine traditionnelle pour ses effets bénéfiques pour la santé (hypertension, cholestérol ...). On peut par exemple souligner le fait qu'elle est traditionnellement utilisée en Afrique, Inde et Mexique sous forme d'infusions de feuilles et de calices pour ses effets diurétiques, cholérétiques et hypotenseurs. En Égypte, des préparations à base de calices de l'oseille de Guinée permettraient d'augmenter la production d'urines et d'avoir cette propriété de diurétique. En Inde, ce sont les graines qui seraient utilisées afin de soulager les douleurs à la miction (107).

On a constaté que l'Oseille de Guinée présentait au travers d'études *in vitro* et *in vivo* des propriétés thérapeutiques telles que des effets antibactériens, anti-oxydants, hépato- et néphroprotecteurs et diurétiques.

### Emploi et mode d'administration :

Concernant son utilisation, les calices et calicules de l'oseille de Guinée sont reconnus comme une drogue végétale par la Pharmacopée Française et Européenne pouvant être utilisés dans les préparations pour tisanes (108).

Pour les tisanes, on utilisera les calices et calicules de la plante (4g) qu'on ajoutera à une eau préalablement portée à ébullition puis qu'on laissera infuser.

L'oseille de Guinée apparaît également sur la liste des plantes autorisées dans les compléments alimentaires (37).

### Propriété pharmacologique :

Pour l'indication qui nous intéresse ici, soit celle des infections urinaires telle que la cystite, notons que plusieurs études ont relevé le fait que l'Oseille de Guinée pourrait avoir des propriétés intéressantes contre les infections urinaires. Ainsi, ces propriétés thérapeutiques sont principalement attribuées à des concentrations élevées en acides organiques : acide citrique, malique, tartrique, ascorbique, (2S, 3R)-hydroxycitrique etc (88). Ces derniers, vont favoriser une action diurétique et normaliser le pH urinaire grâce à des propriétés acidifiantes en maintenant les urines à un pH inférieur à 7 (109). Les acides organiques sont présents dans chaque partie de la plante : dans les calices, feuilles et graines de l'Oseille de Guinée à des teneurs variables.

Concernant les effets antibactériens évoqués plus haut, certains polyphénols comme les anthocyanosides vont agir sur *Escherichia coli*. Ainsi, Ils exerceraient un effet inhibiteur sur la souche et empêcheraient l'adhésion aux cellules urothéliales. *Escherichia coli* étant la souche principalement responsable de ce type d'infection, l'Oseille de Guinée empêcherait la colonisation de la paroi de la vessie et du tractus urinaire par ces bactéries à Gram négatif.

### Effets indésirables :

Les effets secondaires possibles sont communément des allergies éventuelles, maux d'estomac pour les personnes sensibles, mais également une possible hypotension à cause de son potentiel effet anti-hypertenseur (105).

#### e. La canneberge

##### Présentation de la plante : botanique et drogue végétale

La canneberge est une plante rampante qui provient du Nord Est de l'Amérique, elle est également connue sous le nom de *cranberry* (nom anglais) ou airelle rouge. Elle est réputée pour être souvent utilisée par les femmes afin de prévenir les infections urinaires. De son nom latin *Vaccinium macrocarpon* Aiton, elle appartient à la famille des Ericaceae. La partie de la plante utilisée à des fins médicinales en tant que drogue, sont ses petits fruits à la saveurs acidulée. Ses fruits sont des baies rouges de couleur rouge vif à maturité



Figure 21. *Vaccinium macrocarpon* Aiton (110)

##### Composition chimique :

La composition des baies est riche en proanthocyanidines de type A, mais d'autres composés actifs sont retrouvés dans les baies tels que d'autres polyphénols (flavonoïdes, anthocyanes), des triterpènes et de la vitamine C.

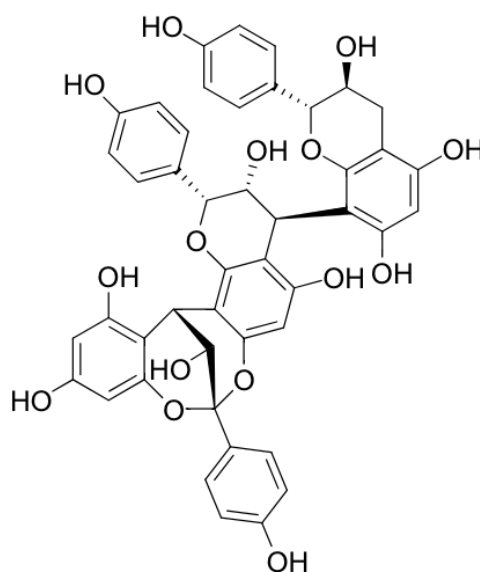


Figure 22. Structure chimique des proanthocyanidines de type A (111)

### Indications :

Elle était initialement utilisée par les Amérindiens dans un usage culinaire comme exhausteur de goût au « pemmican » (plat à base de viande séchée et de graisses animales) tout en y ajoutant des vitamines. Ils l'utilisaient également en cataplasme sur les blessures et comme teinture textile (7). Les premiers colons et matelots de ce « nouveau monde » l'employaient en prévention du scorbut. A partir de la seconde moitié du XX<sup>ème</sup> siècle, elle sera davantage utilisée pour diminuer la fréquence des infections urinaires.

Des agences comme l'ANSES estiment que, les données notamment cliniques sont pour l'instant insuffisantes pour conclure que la consommation de canneberge ou de compléments alimentaires à base de canneberge aurait un effet préventif sur les infections urinaires (112).

Mais, l'EMA reconnaît un usage traditionnel de la canneberge afin de soulager les symptômes des infections urinaires basses récurrentes légères telles que la sensation de brûlure pendant la miction et/ou la miction fréquente chez les femmes, après l'exclusion de pathologies graves. Elle retient également l'usage traditionnel pour la prévention des infections urinaires basses récurrentes non compliquées chez la femme (113).

### Emploi et mode d'administration :

Tableau 12: Emploi et mode administration de la canneberge selon l'EMA.

|                                                                                                                    | <b>Indication 1 :</b> Soulagement des symptômes des infections urinaires basses récurrentes légères : sensation de brûlure lors de la miction et/ou miction fréquente | <b>Indication 2 :</b> Prévention des infections urinaires basses récurrentes non compliquées |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Préparation à base de plante liquide à usage oral : jus extrait du fruit frais de la canneberge (DER 1 : 0.6- 0.9) | 50 à 60 ml de jus de canneberge 2 à 4 fois par jour                                                                                                                   | 30 ml de jus de canneberge une fois par jour.                                                |

Il existe de nombreuses présentations de la canneberge commercialisées (fruits frais ou séchés, boissons à base de concentré de canneberge, gélules, dosettes d'extraits secs ...). Elle figure sur la liste de plantes autorisées dans les compléments alimentaires (arrêté du 24 juin 2014). Quel que soit la forme, il est vivement conseillé pour les personnes consommant des produits à base de canneberge, de boire au moins 1,5 L d'eau dans la journée afin de diminuer le risque de survenue de calculs urinaires du fait de la concentration importante de l'acide oxalique dans la canneberge. Bien boire est également le conseil indispensable car cela contribue à prévenir les infections urinaires (114).

La dose efficace journalière minimale de proanthocyanidines de type A afin d'avoir une action sur la récurrence des cystites à *Escherichia coli* serait de 36 mg (115). De plus, selon une étude *ex vivo*, l'effet est plus important au contact des urines de sujets ayant consommé 72 mg de PAC par rapport à 18 ou 36 mg (116).

Selon l'EMA, des précautions d'usage de la canneberge sont à prendre pour les enfants et adolescents de moins de 18 ans car il n'y a pas suffisamment d'études pour cette catégorie de la population. Il faut être vigilant aussi chez les hommes et les femmes enceintes car ce type d'infections requiert un suivi médical pour ces populations. En raison des teneurs en oxalate, on le déconseille chez les personnes qui ont des calculs rénaux.

#### Propriétés pharmacologiques :

Des résultats d'études expérimentales menées *in vitro* ont suggéré le rôle majoritaire de certains principes actifs de la canneberge sur le plan urinaire, notamment les proanthocyanidines de type A qui empêcheraient l'adhésion de la bactérie aux parois du tractus urinaire (117). Elle entraîne alors l'élimination des bactéries avec le flux urinaire.

Ce mode d'action sur la bactérie n'est pas bactéricide, ce qui permet ainsi d'éviter les cas de résistances. Ainsi la canneberge confirme son intérêt dès le début des symptômes de cystites mais également dans la prévention des récurrences.

#### Durée d'utilisation :

Selon l'EMA :

- Pour la première indication si les symptômes persistent plus de 4 jours malgré la prise de l'extrait de jus de Canneberge, il est nécessaire de consulter un médecin.

- Concernant la seconde indication, il n'y a pas de restrictions selon l'EMA. Cependant, si le patient présente des symptômes de type troubles urinaires ou infections, une consultation médicale est de mise.

#### Effets indésirables :

Un surdosage de la canneberge engendrerait des troubles intestinaux comme la diarrhée et les ballonnements (114).

#### Interactions médicamenteuses :

Par ailleurs, la prise de canneberge est également déconseillée chez les patients sous anticoagulants à cause du risque d'interactions : exemple de la warfarine (Coumadine), pour laquelle des études *in vitro* ont mis en évidence une diminution de son métabolisme en augmentant ainsi le risque hémorragique (118). Des interactions existent aussi avec le tacrolimus.

#### *f. Exemples de compléments alimentaires*

En pratique, en pharmacie, on peut retrouver des compléments alimentaires avec une des plantes citées plus haut ou une association de plantes afin d'avoir une synergie d'action. De plus, concernant la canneberge, il est important de prendre une dose minimale efficace de 36 mg de PAC-A peu importe la forme galénique souhaitée (gélules, comprimés, sticks en poudre).

#### Exemple de compléments alimentaires dans le cas d'inconfort urinaire occasionnel :

La personne ressent par exemple des picotements, une gêne...

Le Cystiflash de chez ARAGAN est une combinaison de quatre composants : on retrouve l'huile essentielle d'origan pour une action antibactérienne, l'huile essentielle de citron, extrait sec et poudre de cranberry pour une action antiadhésive de la bactérie, et de l'extrait sec de bruyère pour l'action diurétique.



Figure 23. Cystiflash de chez Aragan (119).

Le Feminabiane CBU flash, composé d'extrait de bruyère, de cumin, de trois huiles essentielles telles que le girofle, la cannelle et la sarriette des montagnes, présenterait un intérêt dans la prise en charge des symptômes urinaires du fait de leurs activités antibactériennes démontrées au travers de différentes études expérimentales (120),(121).



Figure 24. Femibiane CBU flash de Pilèje (122)

## Exemples de compléments alimentaires dans le cas d'inconfort urinaire récidivant :



Figure 25. Cystiprev de chez Aragan (123)

Le Cystiprev est une association de souches probiotiques (*Lactobacillus helveticus* et *Lactobacillus plantarum*) avec une poudre de jus de cranberry contenant 72 mg de proanthocyanidines.



Figure 26. Feminabiane CBU de chez Pilèje (124)

Le Feminabiane CBU est composé des souches probiotiques associées à la canneberge et à la cannelle.

Notons que diverses études mettent en avant l'intérêt des probiotiques dans la prévention des cystites récidivantes, comme des souches telles que *Lactobacillus plantarum* ou *L. helveticus* qu'on retrouve mentionnées dans le produit ci-dessus (125). En 2021, une étude *in*

*vitro* a permis de montrer une forte inhibition de la croissance d'*Escherichia coli* grâce à la souche *Lactobacillus plantarum* (126).

## C. Le syndrome pré-menstruel

### 1. Symptomatologie

Le syndrome prémenstruel est un trouble récurrent qui se caractérise par un ensemble de symptômes physiques, psychologiques et comportementaux qui apparaissent durant la phase prémenstruelle ou lutéale du cycle menstruel (2 à 7 jours avant les règles, parfois 14 jours) et disparaissent après le début des règles. Les symptômes sont notamment une dysménorrhée (le symptôme évocateur), une irritabilité, une anxiété, une instabilité émotionnelle, une dépression, des œdèmes, des douleurs mammaires et des céphalées

Il concerne, d'après les chiffres de l'INSERM, 20 à 40% des femmes en âge de procréer avec des manifestations d'intensité variable (127).

Les causes de ce syndrome sont multifactorielles incluant un déséquilibre du rapport œstrogène/progestérone avec une baisse de progestérone en fin de cycle, une différence de réponse du SNC aux variations normales de ces hormones, une baisse des taux en sérotonine, une dérégulation du système rénine-angiotensine-aldostérone (hyper-aldostérolémie) et une production augmentée de la PGE2 et des thromboxanes (128).

L'évaluation du syndrome prémenstruel peut être réalisée de manière rétrospective mais elle doit cependant être confirmée de manière prospective pendant deux cycles (129).

### 2. Solution médecine conventionnelle

Tout d'abord, il faut savoir qu'il n'existe pas de traitement spécifique du syndrome prémenstruel.

On pourra donner dans un premier temps des conseils d'hygiène de vie, tels que :

- Veiller à avoir un sommeil de qualité.
- Réduire le stress et la fatigue inutile en accordant du temps pour soi.
- Se laisser du temps pour des activités relaxantes (yoga, sophrologie, méditation etc), pour la pratique d'une activité sportive (trois fois par semaine, minimum 30 minutes) afin d'améliorer l'humeur par la production de neurotransmetteurs tels que la dopamine, ou la sérotonine.

Il faut également souligner l'importance du rôle de l'alimentation. En effet on recommandera une diminution de la consommation de sel afin de réduire les œdèmes. On pourra privilégier une alimentation riche en fruits et légumes frais afin d'avoir un apport en vitamines, minéraux, oligoéléments, et en fibres alimentaires qui limitent la constipation.

On peut aider à soulager certains symptômes par la prescription de certains médicaments. La prescription d'antalgiques comme le paracétamol permettra de soulager la douleur. On pourra diminuer la rétention d'eau avec des diurétiques. Les symptômes émotionnels et dépressifs dans des formes plus sévères (trouble dysphorique prémenstruel) pourront être diminués avec des antidépresseurs de la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou encore des anxiolytiques, généralement moins souhaitables car une dépendance est dans ce cas possible. Un essai clinique a comparé, chez un total de 4372 femmes atteintes du syndrome prémenstruel, la prise d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine à celle d'un placebo. Deux schémas ont été appliqués, la prise des ISRS durant deux semaines avant le début des règles ou de manière continue avec une prise quotidienne. Il a été relevé que les deux schémas semblaient efficaces autant l'un que l'autre dans le soulagement des symptômes du SPM. (130)

Une autre alternative médicamenteuse est celle des traitements hormonaux qui peuvent être efficace chez certaines femmes. Parmi les traitements hormonaux, on retrouve (117) :

- Les contraceptifs oraux (drospirénone/ éthynylestradiol).
- La progestérone en ovule vaginal (200 à 400mg par jour).
- Un progestatif oral pendant 10 à 12 jours avant les règles (ex : la progestérone micronisée à 100 mg).
- Un dispositif intra-utérin au lévonorgestrel.

Les progestatifs reproduisent une ou plusieurs propriétés de la progestérone en se fixant sur les récepteurs de cette dernière, le but étant d'avoir le moins d'effets secondaires métaboliques tels que l'intolérance au glucose etc.

Cependant, depuis 2019 des études épidémiologiques ont mis en avant un lien étroit entre les progestatifs de synthèse de type acétate de nomégestrol (LUTENYL), acétate de chlormadinone (le princeps LUTERAN n'étant plus commercialisé), cyprotérone (ANDROCUR),

dydrogestérone, et le risque de survenue d'un méningiome. Ce risque augmente avec la dose reçue et la durée de traitement.

On soupçonne également très fortement un effet de classe, en effet selon l'ANSM :

*« Parmi les cas de méningiomes déclarés sous traitement progestatif, ceux rapportés avec la médrogestone (COLPRONE) et la progestérone à 100 mg et 200 mg (UTROGESTAN et génériques) sont particulièrement suggestifs d'un rôle de ces médicaments compte tenu de la stabilisation ou la régression tumorale à l'arrêt du traitement » (131).*

Ainsi, un comité d'experts réunis par l'ANSM a été mis en place afin d'évaluer le risque de survenue d'un méningiome associé à 4 progestatifs précisément (médrogestone, nomégestrol, chlormadinone, cyprotérone). Des recommandations ont été annoncées par ce comité afin de sécuriser l'usage de ces médicaments chez les femmes qui en ont besoin. L'intérêt à poursuivre le traitement doit être réévalué tous les ans. Par ailleurs, une IRM cérébrale devra être réalisée dès l'apparition de signes cliniques neurologiques évocateurs d'un méningiome (maux de tête, troubles de la vision etc)(132).

### 3. Alternative phytothérapie :

#### a. Gattillier

##### Présentation de la plante : botanique et drogue végétale

Le Gattillier est une plante méditerranéenne de la famille des Lamiaceae, utilisée depuis des millénaires. Elle est notamment connue pour son fruit : la baie dont l'aspect et le goût ressemblent au poivre et qui a la réputation d'aphrodisiaque. De son nom scientifique *Vitex agnus-castus L.*, le gattillier est un arbuste qui se développe ainsi en l'Italie et en Grèce. Il peut grandir jusqu'à atteindre cinq mètres de hauteur.

La partie du gattillier utilisée à des fins médicales est son fruit : la baie. On utilisera ainsi les baies sous formes séchées et broyées afin d'obtenir des extraits standardisés.



Figure 27. Fruits du *Vitex agnus-castus* L., (133)

#### Composition chimique :

Les baies renferment différents métabolites spécialisés dont des flavonoïdes (flavonols polyméthoxylés dont casticine), des iridoïdes (agnuside, aucubine) et des substances diterpéniques de type labdane (dont rotundifurane et vitexilactone). Ce sont ces derniers qui sont plus particulièrement responsables de l'activité pharmacologique du gattilier.

Ces différents constituants du gattilier ont été isolés, ce qui a permis de mettre en avant leur intérêt dans le syndrome prémenstruel dans plusieurs études (134).

#### Indications :

L'EMA reconnaît la prise par voie orale l'extrait sec de baie de Gattilier comme ayant un usage bien établi dans le soulagement des troubles mineurs du syndrome prémenstruel. Elle reconnaît également un usage traditionnel pour le soulagement des symptômes mineurs dans les jours précédents les règles (syndrome pré-menstruel) (135).

Une autre institution, l'ESCAP reconnaît également l'usage du gattilier dans cette indication, mais recommande à l'inverse de l'EMA une prise de plus de trois mois pour une efficacité optimale. (136)

Une étude a été réalisée en 2012 portant sur 162 femmes présentant un syndrome prémenstruel. L'étude a démontré une diminution significative des symptômes du syndrome prémenstruel pour une prise quotidienne de 20 mg d'extrait de Gattilier en comparaison aux groupes placebo ou avec des dosages différents (137).

L'ESCAP recommande aussi le gattilier pour soulager les douleurs des seins associées au cycle menstruel, et dans la prise en charge des règles irrégulières ou absentes (préparations équivalentes à 30-40 mg/j).

### Emploi et mode d'administration :

Le Gattilier peut être utilisé sous la forme de préparations à base de plantes dans les formes galéniques solides ou liquides pour une administration par voie orale.

Posologie pour un usage bien établi selon l'EMA :

- Extrait sec (60% d'éthanol, DER 6-12 :1) : 20 mg par jour (soit 180 mg de drogue végétale/j)

Posologie pour un usage traditionnel selon l'EMA :

- Substance végétale en poudre : 400 mg deux fois par jour.
- Teinture (1 :5 éthanol 68-70%) : 165 mg une fois par jour.
- Extrait sec (DER 7-13 :1) éthanol 60% : 4 mg une fois par jour.
- Extrait sec (DER 10.0-18.5 :1) éthanol 50-52% : 2 à 3 mg une fois par jour.

### Propriétés pharmacologiques :

L'extrait des baies du Gattilier agirait comme un agoniste des récepteurs dopaminergiques d'après plusieurs études réalisées. En agissant comme la dopamine, on observe ainsi une inhibition de la sécrétion de prolactine. Rappelons qu'une hyperprolactinémie est caractéristique dans le cas d'une congestion mammaire, un des symptômes du syndrome prémenstruel. Les baies de gattilier auraient aussi une action *progestérone-like* en agissant sur les récepteurs de la progestérone.

Comme nous l'avons évoqué précédemment, on constate un taux de bas chez les femmes atteintes du syndrome prémenstruel. La phase lutéale caractérise cette période prémenstruelle, et c'est lors de cette phase qu'on observe une exacerbation des symptômes ainsi qu'une chute des hormones.

Le gattilier pourrait aussi avoir une légère action sur les récepteurs opioïdes. Notons le rôle bénéfique des opioïdes endogènes dans l'humeur, le comportement, la douleur (138). Ainsi, durant le syndrome prémenstruel on observerait une diminution de l'activité de ces endorphines.

L'ESCOP recommande aussi le gattilier pour soulager les douleurs des seins associées au cycle menstruel, et dans la prise en charge des règles irrégulières ou absentes (préparations équivalentes à 30-40 mg/j).

### Durée d'utilisation :

Elle recommande une durée d'utilisation de 3 mois dans l'indication du syndrome prémenstruel chez l'adulte à partir de 18 ans. Si les symptômes persistent au-delà de ces trois mois de prise continue, la consultation d'un médecin est nécessaire.

### Effets indésirables :

Concernant les effets indésirables notifiés de la plante, on retrouve les maux de tête, des vertiges, des troubles digestifs, de l'acné ou parfois même une manifestation allergique se traduisant par des démangeaisons (136).

L'utilisation du gattilier est contre indiquée chez les femmes ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein. Il est aussi contre indiquée chez les personnes atteintes d'un trouble de l'hypophyse, de même que chez les femmes inscrites dans un parcours de FIV. Par ailleurs, la prise du gattilier est déconseillée chez la femme enceinte et allaitante. Il pourrait avoir une conséquence négative sur la production de lait chez la femme allaitante.

### Interactions médicamenteuses :

Selon l'EMA et l'ESCOP, une interaction est possible entre les produits à base de gattilier et certains médicaments tels que les agonistes et antagonistes dopaminergiques, ainsi qu'avec les traitements à base d'hormones féminines (œstrogènes, progestérones) et leurs inhibiteurs, la fluoxétine (136,139).

### Automédication :

L'automédication est à éviter car cette plante agit sur le système hormonal et peut masquer des problèmes de santé graves (par exemple tumeurs hypophysaires de prolactine). Un suivi médical est préférable dans le cas de l'utilisation du gattilier. Plusieurs semaines de traitement sont nécessaires pour observer un effet (de 3 à 6 cycles menstruels ou plus).

Cependant, à l'heure actuelle, le gattilier n'est plus vendu sous le statut de médicaments à base de plantes en France, mais plutôt sous le statut de compléments alimentaires, comme les Arkogélules de gattilier de chez Arkopharma (95 mg de fruits de gattilier par gélule).

## b. Alchémille

### Présentation de la plante : botanique et drogue végétal :

L'Alchémille, ou *Alchemilla vulgaris* L., est une plante vivace appartenant au genre *Alchemilla* qui recense une centaine d'espèces. Elle est dotée de rhizomes ligneux, qu'on retrouve dans les près humide d'Europe. L'Alchémille est originaire de l'Europe, d'Amérique du Nord et de l'Asie. Elle appartient à la famille des Rosaceae. Les parties de la plante utilisée en phytothérapie sont les parties aériennes séchées.



Figure 28. *Alchemilla vulgaris* L., (140).

### Composition chimique :

L'Alchémille est riche en certains composés phénoliques, elle renfermerait 6% de tanins exprimés en pyrogallol. Elle produit donc des tanins dit hydrolysables (gallotanins et ellagitanins : dérivés de la pédunculagine), ainsi que des flavonoïdes (hétérosides du quercetol) et des triterpènes (141).

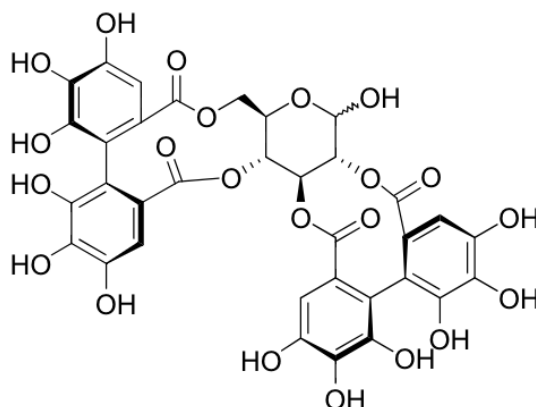


Figure 29. Structure chimique de la molécule de pédunculagine (142)

### Indication :

Elle a notamment des indications dans les douleurs prémenstruelles et les désordres du cycle menstruel. L'ESCOP reconnaît une utilisation traditionnelle de la plante pour des dysménorrhées. L'alchémille est aussi connue pour ses effets antidiarrhéiques.

### Emploi et mode d'administration :

L'EMA recommande la dose de 2 à 4 g de la drogue séchée d'alchémille (parties aériennes) en infusion trois fois par jour. La plante peut également être prise sous la forme d'extrait liquide (1 :1, 25 % éthanol) à la posologie de 2 à 3 ml trois fois par jour (141).

Cependant, concernant son utilisation, l'ESCOP déconseille la consommation de l'alchémille durant la grossesse et l'allaitement.

### Propriétés pharmacologiques :

Des expériences *in vitro* ont montré que l'alchémille avait plusieurs propriétés dont des propriétés astringentes par sa richesse en tanins, antioxydantes, anti-inflammatoires et hémostatiques (143). Elle permet ainsi de régulariser les règles et de diminuer les douleurs par son action astringente et calmante.

### *c. Millepertuis*

Le SPM peut être associé à des troubles de l'humeur, voire à une dépression dans les cas plus sévères. Pour prendre en charge ces troubles, le millepertuis, connu pour ses effets antidépresseurs, peut être conseillé.

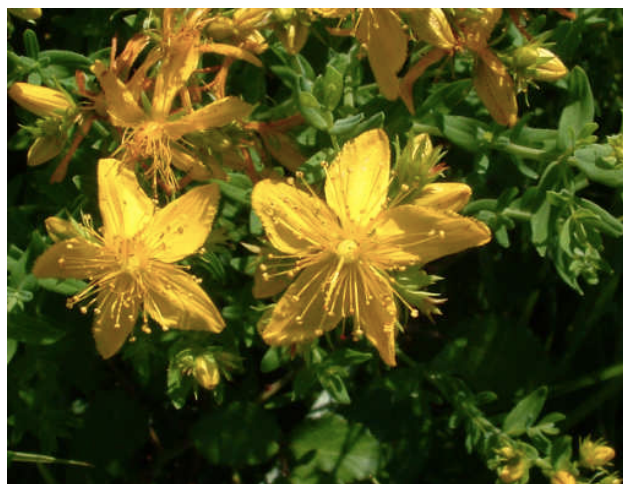


Figure 30. *Hypericum perforatum* L., (144)

### Présentation de la plante : botanique et drogue végétale :

De son nom latin *Hypericum perforatum* L., et de la famille des Clusiaceae, le millepertuis est une plante vivace qu'on retrouve beaucoup au bord des chemins et dans les clairières. Le terme « pertuis » provient du vieux français et signifie « trous » car ses feuilles donnent l'impression de perforation.

Les parties utilisées à des fins thérapeutiques sont les sommités fleuries qui contiennent certaines molécules actives auxquelles on attribue des effets antidépresseurs.

### Composition chimique :

On retrouve dans les sommités fleuries du millepertuis des flavonoïdes, des naphtodianthrones (hypericine), des procyanidines, des huiles essentielles et des dérivés prénylés du phloroglucinol (hyperforine) (60).

### Indication :

D'un point de vue réglementaire, les instances de santé telles que l'EMA, reconnaissent l'usage bien établi du millepertuis par voie orale dans le traitement des dépressions légères et modérées. Elle reconnaît également un usage traditionnel dans le soulagement d'un épuisement mental temporaire (145).

### Emploi et mode d'administration

Concernant son emploi et le mode d'administration, la drogue peut être prise sous différentes formes : tisanes, préparations à base de plantes solides ou liquides pour un usage par voie orale.

Tableau 13. Recommandations d'emploi du millepertuis selon l'EMA.

|            | Usage bien établi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Usage traditionnel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Indication | Traitement des épisodes dépressifs légers à modérées. Traitement à court terme des symptômes légers de dépression.                                                                                                                                                                                                                                                 | Soulagement d'un épuisement mental temporaire                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Posologie  | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Extrait sec (DER 3-7 :1) méthanol 80%</b> : 300 à 600 mg trois fois par jour.</li> <li>○ <b>Extrait sec (DER 3-6 :1) éthanol 80%</b> : 900 mg une fois par jour.</li> <li>○ <b>Extrait sec (DER 2.5-8 :1) éthanol 50-68 %</b>: 600 mg or 612 mg une fois par jour ou 250-600 mg deux à trois fois par jour.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Extrait sec (DER 4-7 :1) éthanol 38%</b> : 60 à 180 mg 2 à 3 fois par jour.</li> <li>○ <b>Extrait liquide (DER 1 :13)</b> avec comme solvant d'extraction l'huile de maïs : 200 mg deux fois par jour</li> <li>○ <b>Teinture 1 :5 éthanol 50 - 70 %</b> : 1-1.5 ml trois fois par jour</li> <li>○ <b>Teinture 1 :10 éthanol 45- 50%</b> : 2-4 ml trois fois par jour.</li> <li>○ <b>Extrait liquide (DER 1 :2-7) éthanol 50%</b> : 0,8 – 1,5 ml trois fois par jour.</li> <li>○ <b>Extrait liquide à partir de la plante fraîche (DER 1 :1), éthanol 96%</b> : 5 ml 4 fois par jour.</li> <li>○ <b>Jus extrait de la plante fraîche (DER 1 :0.5-0.9)</b> : 10- 20 ml une à trois fois par jour.</li> <li>○ <b>Substance végétale broyée</b> : en infusion 1,5 -2 g dans 150 ml d'eau bouillante deux à trois fois par jour.</li> <li>○ <b>Substance végétale en poudre</b> : 300 à 500 mg deux à trois fois par jour.</li> </ul> |

### Propriété pharmacologique :

Des études ont mis en avant le fait que, parmi les constituants de la plante, l'hyperforine joue un rôle important dans l'efficacité. Elle jouerait un rôle dans l'inhibition de la recapture de certains neurotransmetteurs impliqués dans la dépression (146) (88).

### Durée d'utilisation selon l'EMA :

- Traitement des épisodes dépressifs légers à modérés : les premiers effets peuvent s'observer au cours de 4 semaines de prise. Si les symptômes persistent malgré l'utilisation de la plante, l'avis d'un médecin peut être nécessaire.
- Traitement à court terme des symptômes légers de dépression : 6 semaines de traitement. : les premiers effets peuvent apparaître dans les 4 semaines de prise. Si les symptômes persistent malgré l'utilisation de la plante, l'avis d'un médecin peut être nécessaire.
- Soulagement d'un épuisement mental temporaire : si les symptômes persistent plus de deux semaines malgré la consommation de millepertuis, une consultation médicale doit être envisagée.

### Effets indésirables :

La prise de millepertuis est contre indiquée chez les personnes atteintes de troubles bipolaires à cause du risque d'apparition de crises maniaques.

Concernant les effets indésirables, on peut retrouver des troubles digestifs bénins, un assèchement de la bouche, ainsi qu'un risque de photosensibilisation majeur (147).

### Interactions médicamenteuses :

Par ailleurs, il est primordial d'être attentif quant aux traitements éventuels des patients, car le millepertuis en tant qu'inducteur enzymatique peut accélérer l'élimination de certains médicaments et diminuer de facto leur efficacité (triptans, médicaments pour prendre en charge les troubles cardiaques, contraceptifs oraux).

Du point de vue du CRAT, son emploi peut être envisagé chez la femme allaitante mais qui n'est pas sous contraceptif oral. Cet avis est controversé car d'autres institutions, telles que l'OMS et le NIH (National Institute of Health), déconseillent son usage chez la femme enceinte et la femme allaitante.

#### *d. La Partenelle dans les migraines cataméniales*

Le SPM peut aussi être associé à des maux de tête. Pour prendre en charge ces troubles, la partenelle (148) nommée aussi la grande camomille, pourra être conseillée.

#### Présentation de la plante : botanique et drogue végétale

Il s'agit d'une plante de la famille des Asteraceae, connue sous son nom scientifique *Tanacetum parthenium* (L.) Sch. Bip. Il s'agit d'une grande plante vivace (70-80 cm) que l'on retrouve dans plusieurs régions du monde : Europe, Asie, Afrique du Nord. Aujourd'hui en France, on la retrouve le long des chemins, les terrains vagues à l'état sauvage. Les constituants responsables des effets pharmacologiques se trouvent dans les parties aériennes de la grande camomille (60) (88).

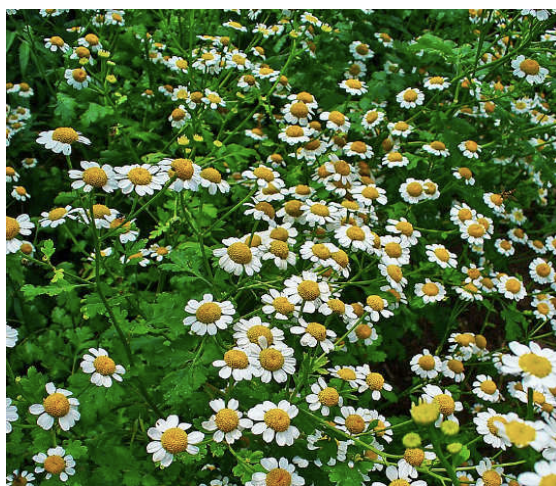


Figure 31. *Tanacetum parthenium* L., (149)

#### Composition chimique :

Parmi les principaux constituants ayant des effets pharmacologiques, on retrouve les lactones sesquiterpéniques en particulier des parthénolides, les flavonoïdes, une huile essentielle, du camphre.

Ces lactones sesquiterpéniques sont les principales molécules actives retrouvées dans les fleurs et fruits de la partenelle (148), avec comme substance active supposée le parthénolide. Les lactones sesquiterpéniques sont très majoritairement retrouvées chez les Asteraceae (88).

#### Indications :

Il s'agit d'une plante de la médecine traditionnelle utilisée dans de nombreuses applications. En effet, elle montre son intérêt dans le traitement de la fièvre, piqûres d'insectes, douleurs d'estomac, maux de tête etc.

L'EMA, reconnaît un usage traditionnel pour la partenelle dans la prévention des migraines après que toutes autres causes graves aient été écartées (150). La grande camomille est intéressante dans le cadre des migraines cataméniales liés au syndrome prémenstruel.

#### Emploi et mode d'administration selon l'EMA :

La drogue végétale peut être utilisée sous la forme de préparations à base de plantes solide pour un usage oral.

Les posologies sont les suivantes :

- **Substance végétale en poudre** : 100 mg une fois par jour ou 200 mg trois fois par jour sans dépasser la dose journalière de 600 mg. La posologie quotidienne de 100 mg peut être augmentée progressivement jusqu'à l'obtention d'un effet.

La grande camomille n'est pas recommandée chez les adolescents de moins de 18 ans par manque de données selon la monographie de l'EMA.

#### Propriétés pharmacologiques :

Rappelons qu'une chute des hormones sexuelles juste avant les règles, peut augmenter la libération d'hormones telles que les prostaglandines qui favorisent l'inflammation. Le parthénolide aurait donc une action anti-inflammatoire en inhibant la 5-lipoxygénase et inhiberait la libération des médiateurs de l'inflammation. En diminuant cette inflammation au niveau des vaisseaux cérébraux, on aurait une diminution des spasmes au niveau des muscles lisses du cerveau.

De plus, il a été montré que des extraits de parties aériennes de la partenelle pourraient réduire la production de sérotonine, ce qui expliquerait partiellement l'activité antimigraineuse de la plante pour certains scientifiques (88).

#### Durée d'utilisation :

Si les crises de migraine réapparaissent après avoir consommé la grande camomille pendant deux mois, un médecin devra être consulté.

#### Effets indésirables :

Concernant les effets indésirables, des troubles digestifs ont été relatés par l'EMA. Elle n'est pas non plus recommandée chez la femme enceinte et allaitante à cause d'études chez l'animal (le rat) ayant montré des signes de toxicité pour l'embryon. De plus, son utilisation est contre indiquée en cas d'hypersensibilité ou d'allergies à la famille des Asteraceae.

#### *e. L'huile d'onagre*

#### Présentation de la plante : botanique et drogue végétale

Comme évoqué dans la partie « Mycoses », l'onagre de son nom latin scientifique *Oenothera biennis* L., est une plante de la famille des Onagraceae. On utilisera les graines pour en extraire l'huile.

#### Composition chimique :

L'huile d'onagre est riche en acides gras essentiels polyinsaturés (oméga 6), en particulier en acide gamma linolénique (GLA).

#### Indication :

Elle pourra ainsi être utilisée à des fins thérapeutiques comme dans le cadre du syndrome prémenstruel, en particulier pour soulager les douleurs mammaires.

#### Propriétés pharmacologiques :

Les acides gras issus de l'huile seraient transformés en prostaglandines de type E1 qui sont anti-inflammatoires (151). L'huile d'onagre a fait l'objet de plusieurs études. Dans le cadre du syndrome prémenstruel, une étude clinique de 2015 (152) sur 80 femmes présentant

ce syndrome a été réalisée. Elles ont été séparées en deux groupes : un groupe recevant un traitement placebo et un autre recevant une dose quotidienne de 1,5 g d'huile d'onagre pendant trois mois. L'étude a montré après trois mois une diminution de la sévérité des symptômes pour le groupe ayant reçu une dose quotidienne d'huile d'onagre. Toutefois, l'effectif de l'étude est faible et certaines autres études cliniques conduites ont des résultats parfois contradictoires.

#### Effets indésirables :

L'onagre est cependant bien toléré avec peu d'effets indésirables. La prise d'onagre est contre indiquée en cas d'épilepsie car elle serait susceptible de déclencher une crise.

#### *f. Petit Houx*

Le petit houx est un arbrisseau utilisé notamment pour ses effets veinotoniques et anti-œdémateux. Nous détaillerons les caractéristiques et molécules actives dans la partie concernant les troubles de la circulation. Le Petit Houx peut être utilisé dans le traitement et la prévention des œdèmes associées au syndrome prémenstruel.

#### *g. Exemple de compléments alimentaires*

Nous pouvons également retrouver des spécialités qui se composent d'association de plusieurs constituants permettant de répondre aux différentes attentes du patient. Cette association de plantes et molécules permet de mettre en place une certaine synergie d'action. Les molécules qui peuvent être intégrées aux formules des compléments alimentaires dans le cadre de la prise en charge du syndrome prémenstruel sont : les oligoéléments tels que le magnésium et, le calcium. Les vitamines, comme la vitamine B6, auraient aussi un intérêt dans cette indication.

Concernant le calcium, un essai randomisé en double aveugle portant sur 497 femmes âgées entre 18 et 45 ans atteint du SPM a été réalisé. Il a été délivré 1200 mg de calcium ou un placebo durant 3 cycles menstruels. Après 3 mois de traitement, on a constaté une réduction de 48 % des symptômes généraux du SPM pendant la phase lutéale dans le groupe calcium, contre une réduction de 30 % dans le groupe placebo. Cette étude a permis de montrer

l'intérêt d'une supplémentation de calcium dosé à 1200 mg pendant au moins 3 mois dans la prise en charge des symptômes du SPM (153).

Un déficit en magnésium serait impliqué dans plusieurs troubles cliniques impliquant la santé des femmes tels que le SPM, la dysménorrhée et le syndrome post-ménopausique. Des études ont mis en évidence une corrélation positive entre l'administration de magnésium et le soulagement ou la prévention de ces symptômes, suggérant ainsi que la supplémentation en magnésium peut représenter un traitement potentiel (154). Par ailleurs, une étude suggère qu'un apport simultané de magnésium et de vitamine B6 serait plus efficace que la prise isolée de ces deux substances (155).

- **Endomelia** du laboratoire Ineldea qui contient entre autres du gattilier, l'alchémille, la rhodiole, le safran. La posologie est de 2 gélules par jour à prendre 4-5 jours avant les règles.
- **Gynedys Protect** : on retrouve dans la composition le PEA (palmitoylethanolamide) comme antidouleur, l'alchémille, L-tryptophane, petit houx...  
On peut le prendre à partir de 11 ans, quelques jours avant les règles pour une posologie de 2 gélules par jour.

Il est cependant important au regard de ces formules riches en constituants de s'intéresser aux traitements éventuels que prend le patient, et de ses antécédents afin d'anticiper les interactions médicamenteuses.

#### D. Bouffées de chaleur

Il s'agit d'une manifestation vasomotrice des conséquences de la ménopause, qui peut également survenir au cours de la péri-ménopause. Les bouffées de chaleur apparaissent la plupart du temps au moment de la ménopause mais également au moment des règles chez certaines femmes. On va s'intéresser ici aux bouffées de chaleur liées à la ménopause due à la baisse progressive des œstrogènes.

##### 1. Symptomatologie

Il s'agit d'une sensation de chaleur au niveau du visage, du cou et du buste qui s'accompagne de sueurs nocturnes et/ ou diurnes. Il s'agit d'un trouble vasomoteur dû à un déséquilibre hormonal.

Ces bouffées de chaleur sont sans danger, mais peuvent se révéler très gênantes.

## 2. Solution médecine conventionnelle

Le traitement le plus efficace pour la prise en charge de ces bouffées de chaleur pour la femme en période de ménopause est le traitement hormonal de la ménopause (THM). Ce THM pourra être initié par le médecin lorsque la qualité de vie est altérée ou lorsqu'un risque fracturaire est présent.

Mais, la prescription de ce traitement hormonal n'est aujourd'hui plus aussi systématique, car des effets indésirables à long terme de ces traitements ont été mis en évidence à travers plusieurs études. Le THM doit donc être suivi de très près et réévaluée tous les ans. Il existe en effet un risque augmenté lors d'un traitement hormonal de la ménopause de survenue du cancer du sein, cancer de l'endomètre ou de maladies cardiovasculaires (156).

L'objectif du traitement hormonal de la ménopause est d'administrer des œstrogènes chez une femme ménopausée dans le but de pallier cette carence oestrogénique à l'origine des symptômes désagréables de la ménopause. Ainsi, les estrogènes diminueraient les bouffées de chaleur quelle que soit la voie d'administration (157).

Cependant comme évoqué précédemment, les estrogènes seuls augmentent considérablement le risque de survenue du cancer de l'endomètre. Afin de pallier ce sur risque de cancer de l'endomètre, l'association à un progestatif au moins 12 jours par mois est primordiale (excepté chez les femmes hystérectomisées). Le progestatif agit de ce fait sur le caractère prolifératif de l'estrogène au niveau de l'endomètre.

La prescription d'un THM doit selon les recommandations de la HAS être à une dose minimale efficace et pour une durée la plus courte possible. Les estrogènes à visée systémique peuvent être pris par voie orale ou appliquer en cutanée. Les spécialités qui en découlent se présentent donc sous forme de patchs, gels (exemple de l'Oestrodose ou Esteva par voie percutanée) ou sous forme de comprimés per os. A la prise d'estrogènes, quelle que soit la présentation, elle sera associée les progestatifs tels que la progestérone à 200 mg par jour ou la dydrogestérone

à 20 mg par jour. Il existe également des associations estroprogestatives fixes par voie orale telle que celle de l'estradiol avec la dydrogestérone.

Toujours sur prescription, il existe un recours grandissant à des traitements non hormonaux tels que les antidépresseurs qui montrent un effet sur les bouffées de chaleur. Les antidépresseurs de la famille des IRS (paroxétine, escitalopram) et IRSNa (venlafaxine) notamment pourraient soulager les bouffées de chaleur. En effet, en plus cette carence en estrogènes, un déséquilibre hypothalamique des neurotransmetteurs tels que la sérotonine et la noradrénaline pourrait aussi être à l'origine de ce trouble climatérique (158).

La Gabapentine (159) et la Prégabaline peuvent aussi être utilisés dans ce contexte précis hors AMM. En s'appuyant sur différentes études, leur prise permettrait de soulager les bouffées de la chaleur (160).

La clonidine est un agoniste alpha adrénergique d'action centrale qui peut être mise en avant dans cette indication mais rarement à cause de ses nombreux effets indésirables (hypotensions, vertiges...). Elle agit en participant à réduire la réponse des vaisseaux sanguins aux stimuli vasoconstricteurs et vasodilatateurs (161).

### 3. Alternative en phytothérapie

#### *a. Plantes à phytoestrogènes*

Les phyto-œstrogènes forment un groupe de composés non-stéroïdiens synthétisés par les plantes. Ce sont des composés phénoliques qui ont une similitude structurale avec l'estradiol, ils peuvent ainsi se fixer aux récepteurs oestrogéniques et miment ainsi leurs actions. Plusieurs composés phénoliques peuvent avoir des effets oestrogéniques : isoflavones (soja, trèfle rouge, kudzu), flavanones (houblon), lignanes (luzerne).

##### ■ Plantes à isoflavones :

Les isoflavones peuvent être sous forme aglycones ou hétérosidiques dans les plantes. Les molécules d'isoflavones ont la capacité, une fois ingérées, de générer dans l'organisme un métabolite tel que l'équol. L'équol par sa structure chimique similaire à l'estradiol pourrait ainsi se fixer sur les récepteurs oestrogéniques, et compenser cette carence responsable des désagréments de la ménopause.

##### ***Le soja :***

### Présentation de la plante : botanique et drogue végétale :

Le soja, de son nom scientifique *Glycine max* (L.) Merr est une plante annuelle à feuilles trifoliées, à fleur blanche ou pourpre. Le fruit est une gousse ; brune, bosselée et très velue renfermant des graines ovoïdes à sphériques. Il s'agit d'une plante originaire d'Indochine et qui n'existe qu'à l'état cultivé. La partie de la plante utilisée à des fins médicales est la graine de soja (60,88).

### Composition chimique :

Le soja est la source la plus connue et la plus riche en isoflavones. La concentration en isoflavonoïdes de la graine de soja peut atteindre 3 g/kg. Les isoflavones sont des hétérosides acylés dérivant de trois génines isoflavonoïques : la génistéine (5,7,4'-trihydroxyisoflavone), la daidzéine (7,4'-dihydroxyisoflavone) et la glycytéine. Les principaux hétérosides sont la 6''-O-malonylgénistéine et la 6''-O-malonyldaidzine (88).

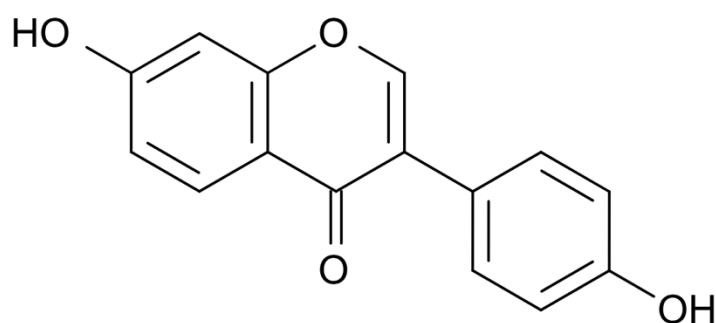


Figure 32. Structure moléculaire de la génine isoflavonoïque : la daidzéine (162)

### Indication :

Le soja est une plante qui fait partie intégrante des habitudes alimentaires de la population asiatique. Des études épidémiologiques ont montré dans cette population, une réduction des symptômes de la ménopause, comme les bouffées de chaleur. On a ainsi corrélé ces résultats à la consommation importante de soja en Asie. En effet, l'apport moyen journalier en isoflavones, exprimé en génines peut atteindre 45 mg chez certains peuples d'Asie tandis que la consommation d'un Français avoisinerait les 26 µg par jour en moyenne (88,163).

### Emploi :

Les graines et germes de soja font partie de la liste de plantes autorisées dans les compléments alimentaires qu'on retrouve dans l'arrêté du 24 juin 2014. Dans ce dernier, on explique que « la portion journalière recommandée ne doit pas conduire à une ingestion d'isoflavones supérieure à 1 mg/kg de poids corporel (exprimés comme aglycone du composant principal) ». Par ailleurs, l'étiquetage des compléments alimentaires comportant du soja, doit mentionner un avertissement déconseillant l'usage chez les femmes ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein (37).

### Conclusion scientifique :

Cependant des essais cliniques réalisés, on conclut à un niveau de preuve faible de l'efficacité des isoflavones oestrogéniques du soja.

En 2011, l'EFSA a estimé que les preuves restaient insuffisantes pour établir une réelle relation de cause à effet entre la consommation de soja et la réduction des bouffées de chaleur (88,163).

### ***Le trèfle rouge :***

#### Présentation de la plante : botanique et drogue végétale

Le trèfle rouge, de son nom latin *Trifolium pratense* L., est une plante fourragère des sols calcaires d'Europe centrale et de sa bordure méditerranéenne. Cette plante vivace appartenant à la famille des Fabaceae, est dotée de feuilles composées et de capitules à fleurs ovoïdes rosé-pourpre (60).



*Figure 33. Capitule à fleurs du Trifolium pratense L., (164)*

*Composition chimique :*

En effet, dans les inflorescences du trèfle rouge, des isoflavones comme la biochanine A et la formononétine ont pu être identifiées. Celles-ci sont déméthylées en génistéine et daidzéine dans l'intestin et le foie (60,165) (166). Ce sont ici des formes aglycones d'isoflavonoïdes. Il existe aussi dans la plante des formes hétérosides.

*Indication :*

Tout comme le soja, le trèfle rouge est une plante à phytoœstrogènes, reconnue par l'ANSES comme ayant une activité estrogénique (167).

Elle est utilisée de manière traditionnelle pour ses propriétés thérapeutiques, notamment dans la prise en charge des bouffées de chaleur liées à la ménopause (168). Cependant, on ne retrouve pas de monographies de l'EMA, ou issues d'autres agences qui reconnaîtraient cette indication.

*Emploi et mode d'administration :*

Le trèfle rouge fait partie de la liste de plantes autorisées dans les compléments alimentaires qu'on retrouve dans l'arrêté du 24 juin 2014. Tout comme le soja, « la portion journalière recommandée ne doit pas conduire à une ingestion d'isoflavones supérieure à 1 mg/kg de poids corporel ». L'étiquetage doit comporter un avertissement déconseillant l'usage chez les femmes ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein.

Concernant la posologie usuelle, des études cliniques suggèrent une consommation journalière d'isoflavones entre 40 et 80 mg (169). Mais, selon une méta-analyse de cinq essais cliniques comparatifs de ces deux dosages, il n'y aurait pas de différence d'effets statistiquement significative (88)

D'autres études cliniques chez des femmes ménopausées mettent en évidence une légère diminution de la fréquence et de la sévérité des bouffées de chaleur à la dose de 80 mg par jour (170).

#### Propriétés pharmacologiques :

Certaines molécules d'isoflavones ont la capacité une fois ingérées dans l'organisme de générer un métabolite tel que l'équol. L'équol par sa structure chimique similaire à l'estradiol pourrait ainsi se fixer sur les récepteurs oestrogéniques, et compenser cette carence responsable des désagréments de la ménopause (171).

#### Durée d'utilisation :

Une méta-analyse de 2014, incluant huit études a montré l'efficacité du trèfle rouge en début de traitement. Mais cet effet semble disparaître par la suite (172).

#### Effets indésirables :

Comme toutes les plantes dites « phytoœstrogènes », le trèfle rouge est déconseillé chez des femmes ayant des antécédents personnels de cancer hormono-dépendant.

#### **Kudzu :**

##### Présentation de la plante : botanique et drogue végétale

Le kudzu est une plante vivace grimpante à racine tubérisée très volumineuse. Les longues tiges (15m) portent des feuilles caduques ovales et des fleurs rose-pourpres à centre jaune. C'est une plante appartenant à la famille des Fabaceae (88). De son nom latin *Pueraria montana* (Lour.) Merr var *lobata*, le kudzu est originaire du continent asiatique avant d'être exporté aux Etats-Unis (60). La partie du kudzu utilisée à des fins médicinales est la racine.



Figure 34. Racine de kudzu. (173)

#### Composition chimique :

Tout comme d'autres Fabaceae (soja et trèfle rouge), elle contient des isoflavones, en particulier la puérarine (C8-glucoside de la daïdzéine) qui sera métabolisée en daïzdéine (174).

#### Indication :

Le kudzu est utilisé comme plante alimentaire notamment en Asie mais aussi pour d'autres applications (textile, cosmétiques et industrie pharmaceutique). Elle a un intérêt dans la prise en charge des désagréments liés à la ménopause par sa composition chimique similaire à celle des plantes dites à phytoestrogènes. En effet, le kudzu est répertorié comme faisant partie des plantes ayant une activité estrogénique démontrée selon les critères définis par l'ANSES (167).

Cependant, il n'existe pas à l'heure actuelle de monographies réalisées par les agences de santé telles que l'EMA ou l'OMS. Concernant ses indications, on se basera donc sur les études épidémiologiques et cliniques existantes et sa composition en isoflavones.

#### Emploi et mode d'administration :

La racine, les feuilles et les fleurs de kudzu (*var. lobata*) apparaissent sur la liste des plantes autorisées dans les compléments alimentaires sous réserve que la portion journalière recommandée ne conduise pas à l'ingestion de plus de 1 mg/kg d'isoflavones selon l'arrêté du 24 juin 2014. (88)

#### Effets indésirables :

Comme toutes les plantes dites à phyto-œstrogènes, il est évident qu'on évitera la consommation du kudzu chez les femmes ayant des antécédents de cancer hormono-dépendant.

Plantes à flavanones :

*Houblon :*

*Présentation de la plante : botanique et drogue végétale*

Le houblon est une grande plante vivace, volubile et dioïque appartenant à la famille des Cannabaceae. Elle est originaire d'Europe et d'Asie. De son nom latin *Humulus lupulus* L., le houblon pousse le long des cours d'eau. Ses inflorescences femelles appelées « cônes » sont récoltées et séchées et constituent les parties utilisées en phytothérapie.



*Figure 35. Cônes d'Humulus Lupulus (175)*

*Composition chimique :*

- Hétérosides de flavonols (quercétol et kaempférol)
- Chalcone prénylée : xanthohumol et son précurseur (desméthylxanthohumol)
- Dérivés prénylés du 1-acyl-phloroglucinol (acides alpha et beta)

*Indication :*

L'utilisation traditionnelle du houblon reconnue par l'EMA s'inscrit dans la lutte contre la nervosité, le stress, et les troubles du sommeil (176). Cependant, le houblon est une plante dite aussi « phyto-oestrogène » par la présence de flavanones prénylées minoritaires. De plus,

le houblon fait partie des plantes ayant démontré une activité estrogéniques selon les critères définis par l'ANSES (167).

Emploi et mode d'administration selon l'EMA :

Le houblon apparait dans la liste consolidée des 1011 plantes de la DGCCRF pouvant être employées dans les compléments alimentaires (41).

Il existe un complément alimentaire à base de houblon, EPB Houblon Bio, proposé par le laboratoire Weleda. Il s'agit d'un extrait hydroalcoolique (55% vol) des inflorescences femelles (cônes) de la plante. Concernant son utilisation, le laboratoire Weleda recommande de prendre 40 gouttes trois fois par jour, dans un peu d'eau pendant 20 jours (177).



*Figure 36. Extrait hydroalcoolique des inflorescences femelles de houblon (177)*

Propriétés pharmacologiques :

La 8-prénylnaringénine, est un composé phénolique agoniste des récepteurs à l'estradiol. Le xanthohumol, une chalcone prénylée majoritaire de la plante peut être cyclisée au niveau intestinal en isoxanthohumol (flavanone). Celle-ci peut être déméthylée au niveau hépatique pour donner la 8- prénylnaringénine. (178) (88) Ce mécanisme d'action expliquerait les effets positifs de la plante sur les bouffées de chaleur liées à la ménopause. La 8-prénylnaringénine a un effet notamment oestrogénique sur les récepteurs ER $\alpha$ , 100 fois plus puissant que la daïdzéine.

Une étude clinique a été réalisée sur 120 femmes ménopausées âgées entre 40 et 60 ans. Elles se plaignaient notamment de bouffées de chaleur comme symptômes de la ménopause. Dans le cas de cette étude, il a pu être montré qu'une prise journalière de houblon pendant au moins quatre semaines pouvait avoir un impact positif sur la réduction, voire la suppression des symptômes de la ménopause (179).

#### Effets indésirables :

Les effets indésirables rapportent des effets liés à un usage prolongé tels que des vertiges, une jaunisse etc. De plus, le houblon peut provoquer un effet sédatif. Ainsi, on peut noter une légère interaction avec plusieurs types de médicaments qui ont une action sédatrice tels que les somnifères, anxiolytiques, antidépresseurs, antiépileptiques etc. Il y a ainsi un risque de potentialisation de l'effet sédatif et d'augmentation de l'altération de la vigilance (180).

Par son activité estrogénique supposée, son usage est contre-indiqué en cas d'antécédents de cancer du sein, de l'utérus ou de prédispositions familiales aux cancers.

#### *b. Actée à grappes*

##### Présentation de la plante : botanique et drogue végétale

L'actée à grappes, de son nom latin *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., (anciennement *Actaea racemosa* L.) est une plante commune de grande taille à grandes feuilles découpées et dentées. Les fleurs, blanches et malodorantes, sont groupées en longues grappes. Elle est originaire du nord-est de l'Amérique du Nord et au Canada. Elle appartient à la famille des Ranunculaceae. Elle est décrite comme poussant dans les bois et les haies, de préférence dans les zones ombragées (60) (88). Les rhizomes de l'actée à grappes représentent la partie de la plante utilisée à des fins thérapeutiques.

Elle appartient à la liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement.



Figure 37. *Actaea racemosa* L., (181)

#### Composition chimique :

De nombreux composés ont été identifiés tels que les acides-phénols (cinnamates, esters phénylpropaniques, acides fukinolique, cimicifigique et piscidique), lignanes, composés azotés, etc. Parmi les principaux constituants, on retrouve les triterpènes tétracycliques dérivés du 9,19-cycloartanol (actéine, 23-épi-26-désoxyactéine, cimicifugoside, etc) (88). La présence d'isoflavones, notamment de formononétine, est discutée.

#### Indications :

Traditionnellement, la plante a longtemps été utilisée contre les douleurs de règles, mais également contre les maladies rénales par les Indiens d'Amérique du Nord. De plus, elle est notamment connue pour être utilisée pendant la ménopause pour les troubles mineurs que cette dernière peut susciter. L'EMA lui a même reconnu un usage bien établi dans le soulagement des troubles mineurs de la ménopause : bouffées de chaleur et transpiration excessive (182). D'autres agences comme l'ESCOP et l'OMS, reconnaissent l'usage de l'actée à grappes dans les symptômes gênants de la ménopause : bouffées de chaleur, transpiration excessive, troubles du sommeil, et irritabilité.

La spécialité MENSIFEM (183), composée des extraits secs des racines de l'actée à grappes, est décrite comme ayant une AMM afin de soulager les bouffées de chaleur et la sueur abondante liée à la ménopause.

#### Emploi et mode d'administration selon l'EMA :

La drogue végétale peut être utilisée sous la forme d'extrait sec pour un usage oral.

Les posologies sont les suivantes :

- Extrait sec (DER 5-10 :1) éthanol 58% : 2,8 mg deux fois par jour.
- Extrait sec (DER 4.5-8.5 :1) éthanol 60% : 6,5 mg une fois par jour.
- Extrait sec (DER 6-11 :1) propan-2-ol 40% : 2,5 ou 5 mg une ou deux fois par jour.

Sous la forme de complément alimentaire, seuls les extraits aqueux et hydro-alcooliques de titre faible (30%) sont admis. La portion journalière recommandée ne doit pas conduire à une ingestion de glycosides de triterpènes (calculé comme 27-déoxyactéine) supérieure à 3 mg (37)

#### Propriétés pharmacologiques :

L'activité oestrogénique de l'actée à grappes n'a pas été démontrée (pas d'effets sur les taux sériques de LH, FSH, prolactine ou oestradiol). Son effet sur les bouffées de chaleur serait plutôt lié à un effet sur le SNC, en particulier sérotoninergique (88).

#### Durée d'utilisation :

Selon l'EMA, les rhizomes de l'actée à grappes, ne devraient pas être pris plus de 6 mois sans avis médical. Si les symptômes persistent malgré la prise de la plante, un avis médical est nécessaire.

#### Effets indésirables :

Concernant les effets indésirables, des effets hépatiques ont été notifiés et rapportés concernant des produits contenant l'actée à grappes. Il est donc nécessaire d'être attentif aux signes qui peuvent faire suspecter des lésions hépatiques : fatigue, perte d'appétit, jaunisse de la peau et des yeux, douleurs abdominales accompagnés d'urine foncée, nausées, vomissements. D'autres effets indésirables ont été rapportés tels que des troubles digestifs, une sensation de jambe lourde, des manifestations allergiques. (184)

La consommation d'actée à grappe n'est pas recommandée chez la femme enceinte et allaitante par l'absence de données suffisantes. De plus il est vivement conseillé chez la femme en âge de procréer de mettre en place une contraception efficace au cours du traitement par l'actée à grappes (182).

### *c. Sauge Officinale*

#### Présentation de la plante : botanique et drogue végétale

La Sauge Officinale, est originaire du pourtour de la Méditerranée. Ses feuilles qui constituent la partie médicinale, se reconnaissent par une sensation duveteuse au toucher. De son nom latin *Salvia officinalis* L., la sauge est une plante qui depuis des siècles est considérée comme une véritable panacée. En effet, le terme « Salvia » provient de *salvare* qui en latin signifie « guérir ». Elle est aussi réputée traditionnellement pour soulager un grand nombre de maux (60). Elle appartient à la famille des Lamiaceae et est présente sur la liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement.



Figure 38. Les feuilles de *Salvia officinalis* L., (185)

#### Composition chimique et effets pharmacologiques :

Concernant la composition chimique, la sauge officinale renferme 1 à 3% de flavonoïdes (glycosides de l'apigénol et du lutéolol), des triterpènes (dérivés de l'ursane et de l'oléanane), des diterpènes (carnosol, rosmanol, épisrosmanol etc), des acides phénols etc. (88) (186).

La Sauge officinale a été historiquement associée à des propriétés estrogéniques, ou a été fréquemment citée dans la littérature pour ces propriétés, mais ses effets n'ont pas été clairement démontrés selon les critères de l'ANSES (167).

#### Indications :

La prise de sauge officinale est intéressante pour des troubles digestifs tels que les ballonnements, les spasmes gastriques et intestinaux, la digestion lente et difficile. En effet,

elle présente des propriétés antispasmodiques et relaxantes des muscles de l'estomac et des intestins.

C'est aussi une plante qui a un intérêt majeur dans les troubles gynécologiques de la femme, tels que les règles irrégulières et les troubles de la ménopause, elle permettrait de soulager les bouffées de chaleur (7,60,187).

De plus, la feuille de sauge est connue pour être traditionnellement utilisée dans le cas d'une transpiration abondante qui accompagne souvent les bouffées de chaleur. Cette indication fait partie des 4 indications reconnues par l'EMA, dont l'apaisement des brûlures d'estomac et ballonnements, le soulagement des inflammations de la bouche et de la gorge et les inflammations cutanées mineures (188).

#### Emploi et mode d'administration selon l'EMA :

La drogue végétale pourra être utilisée broyée sous forme de tisane ou sous formes de préparations à base de plante solide ou liquide pour un usage par voie orale. Ainsi, les feuilles de la sauge officinale pourront être employées selon la monographie de l'EMA sur la base de l'ancienneté d'utilisation pour le traitement symptomatique des sudations excessives chez l'adulte à partir de 18 ans.

Par ailleurs, par voie orale, la dose journalière de thuyone ingérée chaque jour doit être inférieure à 3 mg avec une prise maximale de deux semaines (189). D'après un avis de l'ANSES relatif à « l'évaluation de la pertinence de l'applications des avertissements et recommandations exprimés dans les monographies de plantes médicinales de l'EMA aux compléments alimentaires contenant ces mêmes plantes », la thuyone doit ainsi être surveillée.

L'EMA déconseille la prise de sauge chez la femme enceinte et allaitante par manque de données.

#### Les posologies sont les suivantes :

- Tisane : 2 g de la substance végétale broyée dans 150 l d'eau bouillante en infusion.
- Extrait sec (DER 4-7 : 1) avec l'eau comme solvant d'extraction : 80 à 160 mg trois fois par jour.
- Extrait liquide (DER 1 : 3.5-5) éthanol 31,5% : 0,5 -1ml dilué dans une boisson trois fois par jour.

- Extrait liquide (DER 1 : 4-5) éthanol 50% : 2 ml trois fois par jour.

La sauge est inscrite sur la liste des plantes autorisées dans l'élaboration d'un complément alimentaire selon le décret du 24 juin 2014.

Durée d'utilisation :

Une consommation chronique de la sauge pour les sudations excessives est possible selon l'agence européenne de santé. Mais, si les symptômes s'aggravent pendant l'utilisation de cette dernière, une consultation est primordiale. De même, si au bout de 6 semaines de traitement, on n'observe pas une amélioration des symptômes, il sera alors nécessaire de consulter un médecin.

Effets indésirables :

Concernant les effets indésirables, des effets rares tels que des nausées et vomissements ont été identifiés. Lors d'un surdosage, soit une posologie supérieure à 15 g de feuilles séchées, des effets tels que des bouffées de chaleur, une tachycardie, des vertiges et des convulsions ont été relatés. Les feuilles de la sauge officinale contiennent d'autres substituants tels que des diterpènes, des triterpènes, de la thuyone. De fortes teneurs en thuyone peuvent provoquer des convulsions de type épilepsie, expliquant sa contre-indication chez les personnes souffrant d'épilepsie (189).

Interactions médicamenteuses :

A propos des interactions médicamenteuses, les produits contenant de la sauge officinale pourraient interagir avec les benzodiazépines et les neuroleptiques (189).

## V) Les Troubles circulatoires

Les troubles circulatoires sont une conséquence de perturbations qui ont lieu au niveau des artères ou des veines, mais également du cœur. Par l'intermédiaire du cœur, le sang va permettre d'approvisionner nos organes et nos muscles en nutriments et en oxygène.

Il existe différents types de troubles de la circulation (insuffisance veineuse chronique, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, hémorroïdes, phénomène de Raynaud) ayant différentes causes (190).

### Troubles artériels

L'athérosclérose est une des causes à l'origine de troubles circulatoires. Elle est à l'origine d'un rétrécissement, voire d'une occlusion des calibres des artères entraînant une diminution du débit sanguin dans le membre concerné : on parle d'artériopathie oblitérante

des membres inférieurs d'origine athéromateuse (191). L'athérosclérose peut toucher les artères coronariennes, les artères du cou et les artères des jambes (192). Elle est responsable de formation de plaques d'athéromes causées par le cholestérol dans les parois des artères. Les conséquences de cette plaque d'athérome au niveau des membres inférieurs sont l'insuffisance artérielle des membres inférieurs qui entraîne principalement des douleurs à la marche dans les mollets. Ces symptômes peuvent dégénérer et donner lieu à des douleurs même au repos, ainsi que des ulcères qui ne guérissent pas.

### Troubles veineux

Dans d'autres cas, les troubles circulatoires sont liés à un dysfonctionnement des veines tels qu'une perte d'élasticité de ces dernières, ou les valves qui deviennent inefficaces. Ce phénomène entraîne un mauvais retour veineux ; le sang ne circule donc plus normalement et stagne dans les veines entraînant une hyperpression veineuse. Cette stagnation sanguine peut également parfois provoquer des caillots (thrombophlébites) (193). Les signes fonctionnels de l'insuffisance veineuse chronique (IVC) sont : une sensation de jambes lourdes, de fatigue musculaire, de tension douloureuse etc. Ces symptômes sont calmés par le contact avec le froid, lors de la marche, ou lors de la surélévation des jambes (194).

Concernant les complications de l'IVC, les varices en sont un exemple. Cette pathologie courante est donc un trouble de la circulation veineuse. Il s'agit comme évoqué ci-dessus d'une dilatation anormale due à l'hyperpression veineuse du réseau veineux superficiel car situé sous la peau. Les varices correspondent au grade II dans la classification CEAP de l'IVC suivies par les œdèmes en grade III etc. Le stade ultime de cette classification est celui de l'ulcère qui apparaît après plusieurs années (195). D'autres troubles de la circulation du réseaux veineux se trouvant dans les régions anale et rectales sont connus tels que les hémorroïdes.

| Situation clinique                                                             | Dispositifs                                                                                                                                                                                                                                            | Modalités                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Varices 3 mm</b><br>(stade C2)                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>bas (chaussettes, bas-cuisse, collants) de 15 à 20 ou 20 à 36 mmHg</li> </ul>                                                                                                                                   | ► Traitement au long cours                                                           |
| <b>Après sclérothérapie ou chirurgie des varices</b>                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>bas indiqués pour les varices</li> <li>ou bandes sèches à allongement court</li> </ul>                                                                                                                          | ► 4 à 6 semaines                                                                     |
| <b>Œdème chronique</b><br>(stade C3)                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>bas (chaussettes, bas-cuisse, collants) de 20 à 36 mmHg</li> <li>ou bandes sèches à allongement court ou long</li> </ul>                                                                                        | ► Traitement au long cours, avec réévaluation régulière du rapport bénéfices/risques |
| <b>Pigmentation, eczéma veineux</b> (stade C4a)                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>bas (chaussettes, bas-cuisse, collants) de 20 à 36 mmHg</li> <li>ou bandes sèches inélastiques ou à allongement court</li> <li>ou bandes enduites</li> </ul>                                                    |                                                                                      |
| <b>Lipodermatosclérose, hypodermite veineuse, atrophie blanche</b> (stade C4b) | <ul style="list-style-type: none"> <li>bandes sèches inélastiques ou à allongement court</li> <li>ou bandes enduites</li> <li>ou bas (chaussettes, bas-cuisse, collants) de 20 à 36 mmHg (au stade chronique)</li> </ul>                               |                                                                                      |
| <b>Ulcère cicatrisé</b><br>(stade C5)                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>bas (chaussettes, bas-cuisse, collants) de 20 à 36 ou &gt; 36 mmHg</li> <li>ou bandes sèches à allongement court</li> </ul>                                                                                     |                                                                                      |
| <b>Ulcère ouvert</b><br>(stade C6)                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>bandages multitypes en première intention</li> <li>ou bandes sèches inélastiques ou à allongement court</li> <li>ou bandes enduites</li> <li>ou bas (chaussettes, bas-cuisse, collants) &gt; 36 mmHg</li> </ul> | ► Jusqu'à cicatrisation complète                                                     |

Figure 39. La compression médicale dans les affections veineuses chroniques selon la HAS (196)

## A. Jambes lourdes

### 1. Symptomatologie

Quand on évoque « les jambes lourdes », cela renvoie systématiquement à une sensation de lourdeur liée à un trouble de la circulation du sang qui peut aussi bien être artériel que veineux.

Les jambes sont alors gonflées, pesantes surtout en fin de journée, rendant la marche difficile et parfois même douloureuse.

Les jambes lourdes sont des symptômes causés la plupart du temps par une mauvaise circulation veineuse : on parle alors d'insuffisance veineuse (191).

Dans les cas les plus extrêmes les symptômes des jambes lourdes peuvent révéler des troubles rénaux ou cardiaques.

Il est important de souligner qu'il existe des facteurs de risques des jambes lourdes comme notamment la chaleur, la station debout prolongée, le piétinement etc.

## 2. Solution de la médecine conventionnelle

Il n'existe pas de traitement pour prévenir les jambes lourdes. Le but est de soulager ces symptômes et d'éviter l'évolution vers les formes les plus graves de l'IVC.

Le traitement de référence est la mise en place de bas ou chaussettes de contention ainsi que les règles hygiéno-diététiques.

La contention diminue la dilatation des veines et elle augmente la vitesse d'écoulement du sang veineux. Elle va permettre de diminuer le gonflement et soulager la sensation de lourdeur des jambes. Selon les recommandations de la HAS, la compression veineuse ne diminue pas l'évolution de la maladie si elle est portée aux stades CO et C1 de la maladie veineuse. Ce sont les premiers stades cliniques de la classification CEAP. Le stade C0 correspondant à la manifestation de symptômes tels que des douleurs, jambes lourdes, impatiences, prurit, sensation d'œdème vespéral. Le stade C1 désigne la présence de téléangiectasies ou de varices réticulaires < 3 mm.

Ainsi, la compression veineuse est recommandée à partir du stade C2 qui correspond au stade de la varice > 3mm. Il existe différentes classes de contention en fonction de la force de compression mesurée au niveau de la cheville allant de la classe I à la classe IV (196).

La prescription de veinotoniques fait partie intégrante du schéma thérapeutique. L'exemple le plus connue est celui du Daflon aujourd'hui déremboursé. La substance active du Daflon est la fraction flavonoïdique purifiée constituée à 90% de diosmine (héterside de flavone et plus spécifiquement le 7-O-rutinoside de diosmétine) ; les 10% restants sont constitués de flavonoïdes (veinoprotecteurs). Ainsi, le Daflon agit en exerçant une double action sur le système veineux de retour ; il agit en renforçant la tonicité pariétale des veines et veinules. Il

agit également sur la microcirculation en augmentant la résistance capillaire et normalise la perméabilité capillaire (197).

### 3. Alternative en phytothérapie

#### a. Vigne rouge

##### Présentation de la plante : botanique et drogue végétale

La vigne rouge est une plante grimpante sarmenteuse à l'allure d'une liane. Ses feuilles dentées palmatilobées constituent la partie médicinale et ses fleurs verdâtres produisent des grappes de raisins noirs (60). De son nom latin *Vitis vinifera* var *tinctora*, la vigne rouge appartient à la famille des Vitaceae et est souvent utilisée pour ses propriétés phlébotoniques. En effet, la vigne rouge est connue pour participer au soutien de la circulation sanguine. La partie de la plante utilisée à des fins thérapeutiques est la feuille.



Figure 40. Feuilles de *Vitis vinifera* var *tinctora* (198)

##### Composition chimique :

D'un point de vue chimique, les feuilles de la vigne rouge renferment des anthocyanosides (hétérosides d'anthocyanidols), responsables de la couleur rouge de la feuille. Les composés majoritaires sont les *O*-glucosides en C-3 du cyanidol et du péonidol à hauteur de 0,2%-0,3%. On retrouve d'autres composés comme des acides organiques (malique, oxalique) et d'autres composés phénoliques : stilbènes (resvératrol, viniférines),

tanins hydrolysables (esters du glucose et des acides gallique et déhydrohecahydroxydiphénique) et proanthocyanidols (concentration importante dans les pépins). Ce sont les anthocyanosides, qui par leurs parties non glucidiques (anthocyanidol) participent à l'activité (88).

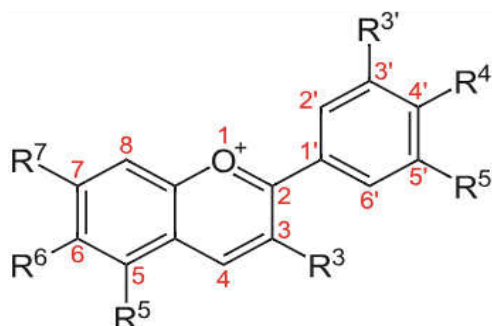


Figure 41. Représentation du squelette de base des anthocyanidols qui pourra être substitué par un sucre en position R3 (199)

#### Indications :

Concernant les agences de santé, l'EMA reconnaît l'usage des extraits de feuilles de la vigne rouge comme ayant un usage bien établi dans l'insuffisance veineuse chronique et ses manifestations (jambes lourdes et douloureuses, varices, crampes des mollets, etc). Elle reconnaît également l'usage traditionnel de la plante dans le traitement symptomatique d'inconforts et de sensations de lourdeur dans la jambe liés à des troubles mineurs de la circulation (197,200).

Mis à part une utilisation pour les jambes lourdes et les varices, elle a également une efficacité dans la prise en charge des crises hémorroïdaires (60).

#### Emploi et mode d'administration selon l'EMA :

Usage bien établi :

- Extrait sec de feuille (4-6 : 1, eau) : 360 -720 mg par jour.
- pour une durée de 12 semaines

Usage traditionnel reconnu :

- Tisane : 5 à 10 g de feuilles broyées dans 250 ml d'eau bouillante en infusion deux fois par jour.
- Substance végétale en poudre : 270-350 mg trois à cinq fois par jour.
- Extrait mou : incorporé dans des crèmes et utilisé en local.

→ pour une durée de 4 semaines, si les symptômes persistent malgré une prise quotidienne de 2 semaines, une consultation médicale doit être envisagée

La consommation de la vigne rouge est déconseillée chez la femme enceinte et allaitante selon l'EMA par manque d'études et également chez les individus de moins de 18 ans (197).

#### Propriétés pharmacologiques :

La vigne rouge est connue pour tonifier les veines. En effet, elle est capable de renforcer la résistance des capillaires en raison d'une activité des anthocyanosides similaires à la vitamine P (7).

La vitamine P agit sur la perméabilité des cellules et contribue à renforcer les parois veineuses en augmentant la résistance veineuse (201).

Les molécules de tanins sont dites « vasculo-protecteurs » car ils protègent les vaisseaux et piègent les radicaux libres (propriétés anti-oxydantes) (200). Les molécules de tanins vont également permettre d'exercer un effet vasoconstricteur sur les vaisseaux superficiels et ainsi sur le retour veineux (202).

#### Effets indésirables :

A propos des effets indésirables, des nausées, des troubles digestifs et des maux de tête ont été principalement relevés, ainsi que des cas de réactions d'allergique et/ ou d'hypersensibilité au contact de la peau (démangeaisons, urticaire...).

#### Interactions médicamenteuses :

Une interaction avec les anticoagulants, et des plantes ayant des propriétés fluidifiantes serait possible (ginseng, ginkgo, mélilot...) à cause de la présence d'oligoanthocyanidines (200).

### *b. Petit houx*

#### Présentation de la plante : botanique et drogue végétale

Le petit houx de son nom scientifique *Ruscus aculeatus* L., est une plante ligneuse, vivace par un rhizome, à tiges en touffes dressées et robustes. Ses feuilles sont décrites comme ayant la forme d'écailles et sont en réalité des tiges transformées nommées cladodes.

Leurs fruits appelés baies, de couleur rouge vif, confèrent à la plante une valeur décorative. Le petit houx appartient à la famille des Asparagaceae, et pousse dans les bois et sur les friches, les garrigues en Europe, en Asie Mineure et en Afrique du Nord (60,88). Le petit houx est également connu sous le nom commun de fragon. On utilisera les rhizomes du petit houx à des fins thérapeutiques. Il appartient à la liste A des plantes médicinales de la pharmacopée française.



Figure 42. *Ruscus aculeatus* (203)

#### Composition chimique :

Des études ont pu mettre en avant des propriétés thérapeutiques des rhizomes de petit houx. En effet, des constituants mis en évidence tels que des saponosides à génine stéroïdique, hétérosides de la ruscogénine ( $\beta$ -hydroxydiosgénine) et de néoruscogénine, seraient à l'origine des effets pharmacologiques (196)(197) : veinotonique et vasculo protecteur.

#### Indications :

On lui connaît une action veinotonique, antiœdémateuse, vasoconstrictrice. Il serait ainsi utilisé dans le but d'améliorer le fonctionnement veino-lymphatique et soulager les troubles veineux des membres inférieurs (206). En Allemagne, il s'agit d'un remède courant pour les troubles veineux (60). Par ailleurs, le fragon est également utilisée grâce à ses propriétés antiœdémateuses, notamment dans le syndrome prémenstruel comme évoqué dans un chapitre précédent.

D'un point de vue réglementaire, l'EMA reconnaît l'usage traditionnel du petit houx afin de soulager les symptômes d'inconfort et de lourdeur dans les jambes, liés à des troubles mineurs de la circulation veineuse (207).

Les rhizomes du petit houx une fois séchés et broyés sont utilisés pour différents maux liés à la circulation sanguine : sensation de jambes lourdes, œdèmes et même dans le cadre des hémorroïdes.

#### Emploi et mode d'administration selon l'EMA :

La drogue végétale peut être utilisée sous la forme de préparations solides ou liquides pour un usage oral.

Les posologies sont les suivantes chez l'adulte à partir de 18 ans :

- Substance végétale en poudre : 350 mg trois fois par jour
- Extrait sec (DER 2.5 – 6.5 : 1) eau : 150 à 200 mg sans dépasser la dose quotidienne de 450 mg.
- Extrait sec (DER 5.0- 8.5 : 1) éthanol 80 % : une à deux fois par jour.
- Extrait sec (DER 6 – 9 : 1) éthanol 96 % : 45 mg deux fois par jour.

Le fragon fait également partie de la liste des plantes autorisées dans les compléments alimentaires de l'arrêté du 24 juin 2014 et celle établie en 2019 par la DGCCRF.

Les laboratoires Arkopharma proposent par exemple un complément alimentaire à base de fragon avec 825 mg de poudre d'organes souterrains de fragon pour trois gélules par jour.



*Figure 43. Poudre de fragon sous forme de gélules chez Arkopharma (208)*

#### Propriétés pharmacologiques :

Ces effets veinotoniques et vasculo-protecteurs seraient dus à la stimulation des récepteurs alpha adrénergiques post-synaptiques des cellules lisses de la paroi vasculaire. On corrige ainsi l'atonie de la paroi veineuse. Par ailleurs la contraction des veinules peut être obtenue par voie locale en massage ; l'effet dépend de la température (88).

On retrouve également dans les rhizomes du petit houx : des flavonoïdes qui ont une action veinotonique et anti- inflammatoire (205).

#### Durée d'utilisation :

Si les symptômes persistent au-delà de deux semaines de traitement, une consultation médicale est nécessaire.

#### Précautions d'emploi :

Concernant les précautions d'emploi, à cause de ses propriétés vasoconstrictrices le petit houx est déconseillé chez les personnes traités pour l'hypertension artérielle. De plus, une peau inflammée, la présence d'ulcères, un gonflement soudain, une insuffisance cardiaque ou rénale nécessitent une consultation médicale. L'usage du fragon chez la femme n'est pas recommandé dans le cadre d'une grossesse ou d'un allaitement (209) (88).

#### Effets indésirables :

Par ailleurs des effets indésirables ont été relatés lors de la prise de la plante tels que des nausées et des diarrhées (209) (88).

Il est possible d'associer, au traitement par voie orale, un traitement local contenant diverses plantes veinotoniques (vigne rouge, fragon) afin d'avoir une synergie d'action. Le massage va permettre de soulager les symptômes rapidement.

## Les bons gestes pour appliquer une crème circulatoire

A effectuer matin et soir après la douche, pour apaiser et tonifier les jambes lourdes

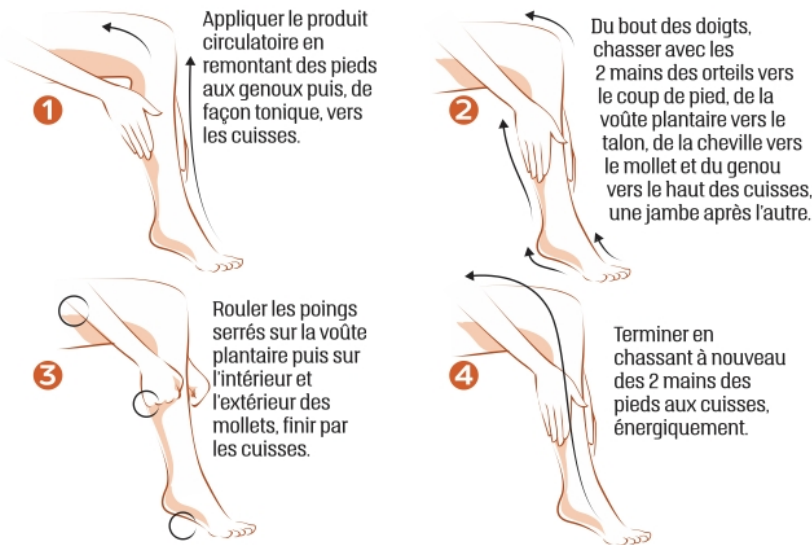


Figure 44. Comment appliquer une crème circulatoire (210)

### c. Règles d'hygiène de vie

- On évitera la station debout prolongée et le piétinement. Si l'activité professionnelle conduit au piétinement, il est conseillé de se mettre de temps en temps sur la pointe des pieds pour faire fonctionner les mollets et relancer la circulation.
- Surélever les jambes la nuit pour améliorer le retour veineux.
- Avoir une activité physique douce (natation, marche, vélo...)
- Porter des chaussures avec peu ou pas de talons, de façon à faire travailler les mollets
- Boire au moins un verre d'eau dès le lever et régulièrement dans la journée car une bonne hydratation favorise une bonne circulation.

## B. Troubles hémorroïdaires

Les crises d'hémorroïdes sont également dues à une mauvaise circulation sanguine. Les hémorroïdes sont un réseau de veines présents chez tous les individus. Ce réseau vasculaire est situé dans le canal anal. Ces veines internes et externes participent à la continence chez l'individu. Ce qu'on appelle communément dans la vie de tous les jours « les hémorroïdes » renvoie en réalité à la maladie hémorroïdaire qui peut engendrer des crises hémorroïdaires (211).

Ces crises hémorroïdaires sont des manifestations cliniques aiguës de la maladie hémorroïdaire. Elles sont causées par une dilatation prolongée et une inflammation de ce réseau veineux, ce qui peut provoquer notamment au niveau externe, en sous cutanée la formation d'un caillot sanguin et obstruer le vaisseau (formation d'une poche de sang sous la peau) à l'origine d'une douleur ou de saignements lorsque la poche craque. Les hémorroïdes internes quant à elles se situent sous la muqueuse, on évoque le terme de prolapsus pour une extériorisation des hémorroïdes internes se situant initialement au niveau du rectum.

Il existe différentes causes des crises hémorroïdes telles que la sédentarité (entraîne une moindre tonicité musculaire) et l'obésité qui sont des facteurs prédisposants. On peut y ajouter des facteurs déclenchants tels que la constipation, l'accouchement, des traitements irritants locaux (lavement, suppositoire).

Une alimentation épicée, ainsi qu'une consommation de café et d'alcool (substances irritantes) peuvent aggraver les crises.

## 1. Symptomatologie

Les crises d'hémorroïdes sont accompagnées la plupart du temps de douleurs anales, de démangeaisons, d'une sensation de pesanteur et d'une congestion.

Des pertes de sang peuvent survenir à la fin des selles. Un prolapsus qui est l'extériorisation hors du canal anal des muqueuses hémorroïdaires, peut aussi se manifester.

## 2. Solutions en médecine conventionnelle

Un traitement antalgique (paracétamol) et anti-inflammatoire (ibuprofène) sera mise en place afin de soulager les douleurs. Les antalgiques peuvent être accompagnés de traitements locaux composés de corticoïdes, d'anesthésiques locaux etc... Sur prescription médicale, nous avons également la spécialité Ultraproct sous forme de suppositoires et de pommade qui contient un anesthésique local (cinchocaïne chlorhydrate) et un corticoïde anti-inflammatoire (fluocortolone).

On pourra également mettre en place des veinotoniques par voie orale souvent à base d'extraits de plantes ou de molécules purifiées (Daflon). Ils vont permettre d'améliorer la tonicité des vaisseaux du réseau hémorroïdaires et limiter leurs dilatations.

L'exemple le plus connu est celui du Daflon comme évoqué précédemment dans le traitement des jambes lourdes. Dans le cas d'une crise, il doit être pris une dose élevée pendant une courte période.

Dans certaines situations (symptômes invalidants ou crise à répétitions), le traitement est une ligature ou une sclérose des vaisseaux hémorroïdaires distendus. Une intervention chirurgicale est parfois nécessaire.

### 3. Alternatives en phytothérapie

#### a. Marronnier d'Inde

##### Présentation de la plante : botanique et drogue végétale

Le marronnier d'Inde, de son nom scientifique *Aesculus hippocastanum* L., appartient à la famille des Sapindaceae. Il s'agit d'un grand arbre (20-30 m) originaire des Balkans jusqu'à l'ouest de l'Asie, dans l'Himalaya. La partie de la plante utilisée à des fins médicinales est l'écorce. Le marronnier d'Inde appartient à la liste A de la pharmacopée française.



Figure 45. *Aesculus hippocastanum* L., (212)

##### Composition chimique :

L'écorce et le fruit du marronnier d'Inde ont un intérêt thérapeutique par leur richesse en coumarines (esculosides, fraxoside, scopoloside), en flavonoïdes, et en tanins condensés. Avant d'être utilisés, l'écorce et les marrons seront traités afin d'extraire une molécule toxique l'aesculine (212).

##### Indications :

L'EMA reconnaît l'usage bien établi et traditionnel de la graine du marronnier d'Inde dans le traitement de l'insuffisance veineuse avec jambes lourdes et gonflées, varices, douleurs, démangeaisons et crampes des mollets (213). Cependant, l'intérêt du marronnier d'Inde dans les crises hémorroïdaires se trouve dans son écorce. A ce sujet, l'EMA reconnaît un usage traditionnel dans le traitement symptomatique des démangeaisons et des brûlures associés aux hémorroïdes après que des signes de gravités aient été exclus par un médecin (214). Pour l'anecdote, une coutume paysanne voulait que les personnes qui avaient des crises hémorroïdaires portent dans leurs poches des marrons d'Inde.

#### Emploi et mode d'administration selon l'EMA :

La drogue végétale peut être utilisée sous la forme de préparations solides pour un usage oral.

Les posologies sont les suivantes :

- Substance végétale en poudre : 550 mg deux à trois fois par jour.
- Extrait sec (DER 7.0-8.5 :1) eau : 200 mg deux fois par jour.

Le marronnier d'Inde apparaît sur la liste des plantes autorisées dans les compléments alimentaires de l'arrêté du 24 juin 2014 et celle établie en 2019 par la DGCCRF.

La prise du marronnier d'Inde n'est pas recommandée chez la femme enceinte et allaitante.

#### Propriétés pharmacologiques :

Quelques travaux ont mis en avant les propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires de certaines coumarines ; l'esculétol (génine de l'esculoside) inhiberait la production de cytokines pro-inflammatoires *in vitro*.

Par ailleurs, l'esculoside aurait un effet vitaminique P qui renforcerait le tonus veineux. Cet effet vitaminique P va ainsi renforcer la résistance des capillaires sanguins et diminuer leur perméabilité comme évoqué précédemment (215). Les flavonoïdes par leurs actions anti-inflammatoires soulagent les douleurs des crises hémorroïdaires et améliore la circulation sanguine par leur action vasoconstrictrice. On a ainsi une synergie d'action de ces deux composés.

#### Durée d'utilisation :

Une persistance des symptômes au-delà de 2 semaines de traitement, nécessite une consultation médicale. De plus, si des saignements apparaissent l'avis d'un médecin est nécessaire d'après les recommandations de l'EMA.

#### Effets indésirables :

A propos des effets indésirables signalées, la prise de marronnier d'inde peut engendrer des troubles gastro-intestinaux (215).

#### Interactions médicamenteuses :

En termes d'interactions avec d'autres substances, le marronnier d'Inde (sous forme de plante sèche) pourrait interagir avec les plantes et les médicaments fluidifiants mais également avec des hypoglycémiants. On peut aussi observer une interaction avec les compléments alimentaires destinés à enrichir l'apport alimentaire en fer (215).

#### *b. Vigne rouge*

Comme nous l'avons évoqué plus haut, la vigne rouge possède également une indication dans les crises hémorroïdaires. Elle a en effet un usage traditionnel dans cette indication reconnu par l'EMA (197).

Il existe de nombreux compléments alimentaires constitués par ces différentes plantes afin d'apporter une synergie d'action.

#### Emploi et mode d'administration selon l'EMA :

- Tisane : 5 à 10 g de substance végétale broyée dans 250 ml d'eau bouillante, en infusion deux fois par jour.
- Substance végétale en poudre : 270 - 350 mg trois à cinq fois par jour.

#### Durée d'utilisation selon EMA :

Si les symptômes persistent au-delà d'une semaine, une consultation médicale doit être envisagée. De plus, si des saignements apparaissent l'avis d'un médecin est nécessaire.

### *c. Hygiène de vie*

- Limiter l'alcool et l'alimentation épicée qui peuvent déclencher une crise.
- Prévenir la constipation en augmentant la consommation de fibres alimentaires.
- Boire suffisamment dans la journée afin de régulariser naturellement le transit.
- Pratiquer une activité physique douce telle que la marche qui va permettre de travailler les muscles abdominaux et ainsi stimuler le transit.

## VI) Troubles anxieux

### A. Anxiété généralisée

#### 1. Symptomatologie

L'anxiété est une réaction normale et utile de l'organisme humain face à un « danger » identifiable. Cette anxiété disparaît en même temps que le danger. Elle devient une maladie lorsqu'elle survient sans raison apparente ou lorsqu'elle prend une importance injustifiée et s'impose dans la vie de l'individu. Elle est alors handicapante.

Il existe différentes formes d'anxiété telles que la phobie qui se concentre sur un élément précis, les TOC (Trouble obsessionnel compulsif) qui se définit par des pensées ou un comportement répétitifs incontrôlables.

Nous allons nous intéresser à l'anxiété généralisée qui correspond à un état d'inquiétude permanent sans cause identifiée.

Ce sentiment peut s'accompagner de symptômes physiques tels que la transpiration, la nervosité, les mains froides, des douleurs abdominales, une bouche sèche, des vertiges, des insomnies.

## 2. Solutions en médecine conventionnelle

Dans certaines situations, l'anxiété généralisée s'impose tellement dans la vie de l'individu qu'elle dégrade sa qualité de vie.

Il existe alors plusieurs moyens thérapeutiques pour la prise en charge du trouble anxieux généralisée : techniques de relaxation, la méditation, la Thérapie cognitivo-comportementale. Une prise en charge à l'officine est possible dès l'instant où l'anxiété est légère, passagère, en lien avec un événement par exemple. Cela n'exclut absolument pas une consultation médicale en vue d'un traitement médicamenteux qui peut être nécessaire quand le trouble dure plus de 6 mois ou quand les alternatives comme la phytothérapie ou les traitements psychologiques seuls n'ont pas fonctionnés.

Ainsi la prise en charge médicamenteuse peut être associée à la psychothérapie afin d'optimiser les résultats.

Concernant les médicaments utilisés dans la prise en charge des troubles de l'anxiété généralisée (216) :

- En première intention, on retrouve certains antidépresseurs qui disposent d'une AMM dans le traitement du trouble anxieux généralisée. Ce dernier doit être en place chez l'individu depuis au moins 6 mois afin de justifier l'introduction d'un antidépresseur. Ces antidépresseurs constituent ainsi un traitement de fond. Il s'agit de l'escitalopram, la paroxétine, la venlafaxine et la duloxétine.

- En deuxième intention à cause de leur mésusage et du risque de dépendance, les benzodiazépines peuvent être mis en place un temps ou de manière discontinue.
- Une alternative aux benzodiazépines est possible avec la buspirone lorsque le patient est à risque de dépendance alcoolique. En effet la prise de boissons alcoolisées peut augmenter l'effet sédatif du médicament.

Dans le cas de la femme enceinte, les alternatives non médicamenteuses seront préférées à cause du risque de malformations que peuvent provoquer certains traitements cités précédemment. En effet, il y aurait un risque accru de malformations cardiovasculaires lors d'une prise pendant la grossesse de paroxétine par exemple.

Des études ont mis en avant le fait qu'il y aurait une augmentation du risque de troubles autistiques chez les enfants exposés aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine pendant la grossesse (217).

D'autre part, il est rapporté que la prise de benzodiazépines pendant la grossesse augmenterait le risque de sédation à la naissance.

### 3. Alternatives en phytothérapie

Les plantes présentent l'avantage de ne pas induire de dépendance, contrairement aux benzodiazépines anxiolytiques. Elles peuvent même s'utiliser en relais en cas de sevrage par exemple.

Il y a une multitude de plantes qui sont utilisées traditionnellement dans la prise en charge de l'anxiété généralisée notamment pour leurs propriétés sédatives et calmantes.

#### a. *Eschscholtzia*

##### Présentation de la plante : botanique et drogue végétale

L'*eschscholtzia* ou de son nom latin scientifique *Eschscholtzia californica* Cham., est une plante de la famille des Papaveraceae, connue également sous le nom du Pavot de Californie. Il s'agit d'une plante annuelle ou bisannuelle, cultivée de préférence sur des sols

sablonneux. Elle est originaire de la Californie comme son nom l'indique et a été introduite en Europe comme une plante ornementale. L'*eschscholtzia* se caractérise par des fleurs jaunes - orangées. La partie de la plante utilisée comme drogue végétale à des fins médicinales est sa fleur.

La plante est inscrite sur la liste de A des plantes médicinales traditionnellement utilisées dans la Pharmacopée Française.



*Figure 46. Eschscholtzia californica Cham., (218)*

#### Composition chimique :

Les composants chimiques des parties aériennes fleuries responsables de l'action pharmacologique sont : principalement des alcaloïdes isoquinoléiques et dérivés en grande majorité, mais aussi des hétérosides de flavonoïdes, des acides triterpéniques ...

Les propriétés des alcaloïdes diffèrent selon leurs structures de bases. Les alcaloïdes présents dans l'*eschscholtzia* font partie des alcaloïdes dérivés de la L-tyrosine et la L-phénylalanine.

Parmi les alcaloïdes présents dans la plante on retrouve les pavines (molécules de californidines et d'*eschscholtzidines*), les protopines (source d'apomorphine comme la N-méthyl-laurotétanine) et dérivés etc. Les molécules de califordines et d'*eschscholtzidines* représentent la majorité des alcaloïdes de la plante. Ils seraient responsables des propriétés sédatives et anxiolytiques de la plante (219) (88).

#### Indication :

D'un point de vue européen, l'*eschscholtzia* a une indication traditionnelle reconnue par l'EMA dans l'anxiété, le stress et dans la désaccoutumance aux anxiolytiques de synthèse. Elle a également des propriétés hypnotiques donc très intéressantes dans les troubles du sommeil notamment liés à une anxiété légère (220) (221).

### Emploi de mode d'administration selon l'EMA chez l'adulte :

La drogue végétale peut être utilisée sous la forme de préparations solides pour un usage oral.

Les posologies sont les suivantes :

- Substance végétale en poudre : 480-600 mg par prise sans dépasser 1500 mg.

L'EMA ne recommande pas l'utilisation de l'eschscholtzia chez la femme enceinte et allaitante par manque de données.

La poudre des parties aériennes fleuries de la plante peut être utilisée dans l'élaboration de gélules. D'ailleurs, le laboratoire Arkopharma propose l'eschscholtzia en tant que médicament traditionnel à base de plantes utilisé dans les états de tensions nerveuses légères (222).



*Figure 47. Poudre d'Eschscholtzia californica sous forme de gélule du laboratoire Arkopharma (222)*

Elle est également présente sur la liste 2019 des plantes autorisées dans les compléments alimentaires par la DGCCRF et elle figure aussi sur la liste relative à l'arrêté du 24 juin 2014.

Il existe en France des laboratoires qui commercialisent plusieurs mélanges contenant l'eschscholtzia associé à d'autres plantes dans des compléments alimentaires.

### Propriétés pharmacologiques :

Certaines études auraient mise en évidence une action de l'eschsoltzia sur les récepteurs GABA, plus particulièrement les récepteurs GABA A. Il s'agit des récepteurs sur lesquels se fixent les benzodiazépines (223).

Le GABA est un neurotransmetteur qui joue un rôle inhibiteur. Sa fixation sur les récepteurs GABA A induit une ouverture du canal chlore à l'origine d'un effet inhibiteur du système nerveux central.

#### Durée d'utilisation :

Si les symptômes persistent plus de 2 semaines pendant l'utilisation du médicament, un médecin doit être consulté.

#### *b. Coquelicot*

#### Présentation de la plante : botanique et drogue végétale

Le coquelicot est une plante annuelle à tige frêle de la famille des Papaveraceae. De son nom latin *Papaver rhoeas* L., le coquelicot est doté de feuilles basales lancéolées, de feuilles supérieures très découpées. Ces fleurs sont dotées de pétales de couleur rouge vif (drogue végétale). Le coquelicot est originaire d'Europe, d'Afrique du Nord et des régions tempérées d'Asie. On le retrouve poussant dans les champs et au bord des chemins (60).



Figure 48. *Papaver rhoeas* L., (224)

#### Composition chimique :

Une étude *in vitro* a été réalisée afin de caractériser chimiquement les molécules responsables des différentes propriétés du coquelicot (225). Un criblage phytochimique de la plante a mis en évidence la présence de composés tels que des alcaloïdes majoritaires, des saponosides,

des flavonoïdes, et des tanins, etc. L'alcaloïde le plus abondant retrouvé dans les parties aériennes du coquelicot a été identifié comme étant la rhéoadine (tétrahydrobenzazépine) (225).

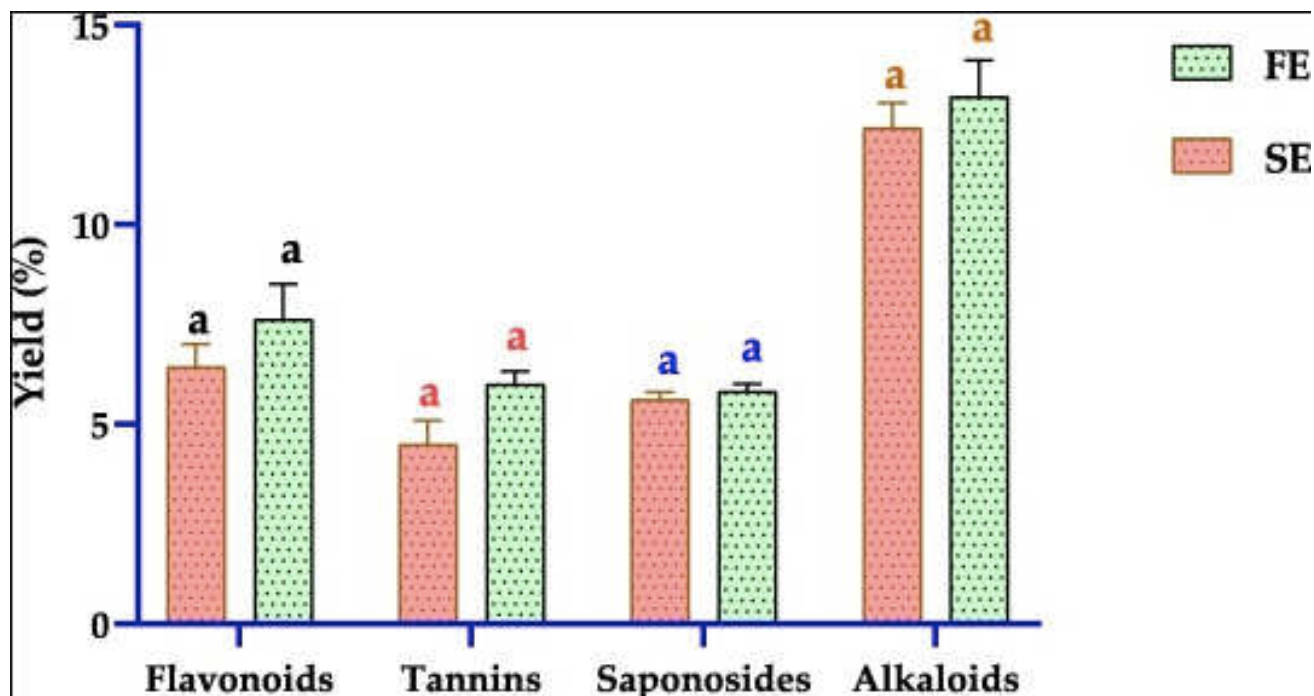


Figure 49. Pourcentage des métabolites secondaires retrouvés dans les tiges (SE) et fleurs (FE) du *Papaver rhoeas* (225)

#### Indication :

Le coquelicot serait intéressant en cas de nervosité excessive, il aurait ainsi un effet sur l'anxiété (226) et d'émotivité, mais serait aussi efficace sur les troubles du sommeil comme vu précédemment avec l'eschscholtzia grâce à ses propriétés sédatives. Le coquelicot est utilisé traditionnellement pour traiter plusieurs maux (toux sèche, rhume...) (60). Cependant d'un point de vue réglementaire, il n'y a pas de reconnaissance du coquelicot pour ses indications par des agences comme l'EMA et l'OMS. Le coquelicot est toutefois présent sur la liste A de la pharmacopée française et sur la liste 2019 des plantes autorisées dans les compléments alimentaires par la DGCCRF.

#### Propriétés pharmacologiques :

La pharmacologie de la molécule de la rhoeadine n'est pas vraiment connue, mais on a pu observer que des dérivés voisins de cet alcaloïde sont des antagonistes dopaminergiques (88).

Le coquelicot peut être proposé dans les compléments alimentaires, seul ou en association avec plusieurs plantes.

Des études expérimentales sur la souris ont démontré que l'extrait de *Papaver rhoeas*, réduit les altérations causées par le stress en agissant sur le taux de corticostérone plasmatique. Le coquelicot aurait un intérêt dans la gestion du stress (227).

## B. Sommeil

### 1. Symptomatologie

Les troubles du sommeil sont des événements venant bouleverser la qualité et la durée du sommeil.

Il existe différentes catégories du trouble du sommeil tels que (à titre d'exemples) :

- Les dysomnies qui correspondent à des troubles du sommeil avec un impact sur le temps de sommeil ou sa qualité.
- Les parasomnies qui font références à des troubles qui impactent le comportement de l'individu durant la nuit (ex : apnée du sommeil)

Dans ce travail, nous allons spécifiquement traiter des dysomnies et plus particulièrement des insomnies.

En 2017, d'après un article de l'Inserm et de l'institut national de la vigilance un Français sur cinq souffrait d'insomnie (228).

L'insomnie se caractérise par des critères objectifs tels que la durée du sommeil, le temps d'endormissement supérieur à 30 minutes, mais également par des critères subjectifs tels que la fatigue dans la journée, les troubles de l'humeur, un sommeil jugé trop fractionné par le patient, voire insuffisant.

Les insomnies occasionnelles peuvent être dues à une mauvaise hygiène de sommeil (consommation de caféine après 18h, activité physique en fin de journée, les écrans...), à l'environnement (luminosité, bruit, chaleur), à un événement stressant, à l'anxiété.

Ces insomnies occasionnelles peuvent devenir chroniques lorsqu'elles apparaissent au moins trois nuits par semaine pendant plus de trois mois. Ces insomnies nécessitent alors un

traitement spécifique. La cause peut être liée à une pathologie : alzheimer, dépression, schizophrénie...

Une consultation médicale est primordiale afin de rechercher la cause spécifique de ces insomnies chroniques.

En officine, notre prise en charge sera axée sur les insomnies occasionnelles et légères.

## 2. Solution en médecine conventionnelle

### Les hypnotiques

Concernant la prise en charge par la médecine dite « conventionnelle », on débutera par un entretien avec le patient qui permettra de faire la différence entre une insomnie récente ou installée depuis plusieurs mois. L'objectif de l'entretien est d'éviter le passage à la « chronicité » si elle n'est pas encore installée. Le but est également de diminuer l'inconfort tout en prévenant le patient sur les conséquences d'un abus médicamenteux. Dans le cadre d'une insomnie aigue, un interrogatoire avec le patient permettra de déterminer et d'évaluer l'impact sur la journée de ce trouble du sommeil.

Lorsqu'une gêne et des troubles diurnes sont identifiés, un traitement médicamenteux pourra être mis en place : les hypnotiques. Ils peuvent s'avérer utiles si leurs utilisations se limitent à quelques jours sans dépasser 4 semaines avec une diminution progressive des doses.

Les benzodiazépines hypnotiques telles que le lormétazépam, l'estazolam, le nitrazépam, le loprazolam et les molécules apparentées aux benzodiazépines (zopiclone, zolpidem) ont une AMM dans l'insomnie occasionnelle (229).

Cependant, un communiqué de la HAS du 24 juillet 2014 met en avant un rapport efficacité/effets indésirables des benzodiazépines hypnotiques et apparentées est faible à court terme et insuffisant au-delà de 4 semaines. De ce fait leur prescription dans le traitement des insomnies s'inscrit dans une stratégie à court terme et en deuxième intention lorsque l'insomnie a un impact très important sur la vie quotidienne de l'individu (229,230).

Lorsque l'anxiété est le facteur mis en cause dans l'insomnie, la prise en charge pourra proposer la mise en place de benzodiazépines ayant une AMM dans l'anxiété comme vu précédemment.

Dans le cadre de l'insomnie chronique, on recherchera d'abord la présence de troubles associés (douleurs, traitements, dépression, troubles anxieux...) qui donnera lieu à la prise en charge par un traitement spécifique.

Dans les recommandations, une prescription de mélatonine à libération prolongée peut être envisagée dans le cadre d'une chronicité des insomnies qui n'est pas associée à un trouble spécifique. Selon la HAS, sa prescription devrait être limitée aux patients de plus de 55 ans pour une durée limitée à maximum 12 semaines.

Les benzodiazépines hypnotiques et molécules apparentées peuvent également être envisagées dans ce contexte et dans la mesure du possible sans excéder les 4 semaines.

Ainsi des solutions médicamenteuses sont possibles concernant les insomnies, mais il faut être précautionneux dans leurs prescriptions, dans leur prise par le patient.

Avec les benzodiazépines et les molécules apparentées le risque de dépendance est présent et avérée. L'arrêt du traitement peut être difficile si la dépendance est installée.

De plus, les benzodiazépines peuvent entraîner des troubles de la vigilance allant de la somnolence à la sédation profonde majorée par la prise de boissons alcoolisées.

Ce risque de dépendance et les effets indésirables sont à signaler et à expliquer au patient lors de la délivrance.

### 3. Alternative en phytothérapie :

Après avoir rappelé les conseils d'hygiène du sommeil, les plantes peuvent être utilisées en premier lieu notamment dans le cadre d'une insomnie aiguë. De nombreuses plantes sédatives ont une efficacité confirmée, elles ont ainsi un usage scientifiques établi ou un usage traditionnel reconnu par les instances réglementaires.

#### a. Valériane

##### Présentation de la plante : botanique et drogue végétale

La Valériane de son nom scientifique *Valeriana officinalis L.*, est une plante vivace dont la tige creuse et cannelée peut atteindre plus d'un mètre de hauteur. Ses feuilles se situent principalement à la base de la tige. Ses fleurs elles sont petites et de couleur blanche à rosée. Par ailleurs, la valériane est également connue sous l'appellation « d'herbe au chat » à cause de de l'odeur fétide que dégagent ses racines et ses rhizomes responsable de l'effet

euphorisant chez les chats. La valériane fait partie de la famille des Caprifoliaceae. On la retrouve le plus souvent dans des endroits humides, les fossés et au bord des cours d'eau de presque toute l'Europe (227),(228),(88). La drogue végétale responsable des propriétés sédatives et relaxantes est représentée par la racine et les rhizomes. La valériane appartient à la liste A de la Pharmacopée Française des plantes médicinales utilisées traditionnellement.



*Figure 50. Représentation schématique de Valeriana officinalis L.,(233)*

#### Composition chimique :

L'activité des parties souterraines de la valériane est due à une synergie d'action entre plusieurs constituants. Ces molécules appartiennent essentiellement à la classe des terpénoïdes et plus particulièrement à la famille des sesquiterpènes tels que l'acide valérénique et l'acide acétoxy-valérénique. On retrouve également dans la valériane des composés tels que les valépotriates appartenant à la classe des iridoïdes. Les iridoïdes sont instables et sont à l'origine du brunissement accéléré de la plante une fois récoltée.

On notera également la présence des flavonoïdes, connus pour leur action antioxydante, qui potentialiseraient l'action sédative de l'acide valérénique. (234) (88).

#### Indication :

La valériane est considérée comme une plante médicinale depuis l'Antiquité ; en effet l'Hippocrate la conseillait déjà cette dernière contre les troubles du sommeil (231).

Aujourd'hui, l'EMA reconnaît la racine de valériane comme ayant un usage bien établi dans le soulagement d'une tension nerveuse légère et des troubles du sommeil. Cette instance européenne reconnaît également l'usage traditionnel de cette dernière afin de favoriser l'endormissement. L'ESCOP reconnaît également l'usage de la valériane afin de soulager les tensions nerveuses modérées et temporaires et/ou les problèmes d'endormissement (229),(230).

### Emploi et mode d'administration selon l'EMA :

La drogue végétale peut être utilisée broyée sous forme de tisanes ou sous forme de préparations à base de plantes solides ou liquides pour un usage oral.

Les posologies sont les suivantes pour les adultes et adolescents de plus de 12 ans :

Usage bien établi :

- Extrait sec (DER 3-7.4 :1) éthanol 40-70% : 400-600 mg 30 minutes avant le coucher.

La durée de traitement optimal recommandée s'étale sur 2 à 4 semaines.

Usage traditionnel reconnu :

*Tableau 14. Recommandations d'emploi de la racine de valériane selon l'EMA.*

| Forme de la valériane                     | Posologies                                                                                                  |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tisane                                    | 0,3-3 g de substance végétale broyée dans 150 ml d'eau bouillante en infusion 30 min à 1h avant le coucher. |
| Substance végétale en poudre              | 0,3-2,0 g 30 min à 1h avant le coucher et si besoin une autre prise plus tôt dans la soirée.                |
| Jus de plante (1 : 0.60- 0,85)            | 10 ml 30 min à 1h avant le coucher et si besoin une autre prise plus tôt dans la soirée.                    |
| Extrait sec (DER 4-6 :1) eau              | 420 mg 30 min à 1h avant le coucher et si besoin une autre prise plus tôt dans la soirée.                   |
| Extrait liquide (DER 1:4-6) eau           | 20 ml 30 min à 1h avant le coucher et si besoin une autre prise plus tôt dans la soirée.                    |
| Extrait sec (DER 4-7:1) méthanol 45%      | 144-288 mg 30 min à 1h avant le coucher et si besoin une autre prise plus tôt dans la soirée.               |
| Extrait sec (DER 5 ;3-6,6:1) méthanol 45% | 450 mg 30 min à 1h avant le coucher et si besoin une autre prise plus tôt dans la soirée.                   |
| Extrait liquide (DER 1:7-9) vin doux      | 10 ml jusqu'à trois fois par jour.                                                                          |
| Extrait liquide (DER 1:1) éthanol 60%     | 0.3-1.0 ml jusqu'à trois fois par jour.                                                                     |
| Teinture (1 :8) éthanol 60%               | 4-8 ml jusqu'à trois fois par jour.                                                                         |
| Teinture (1 :10) éthanol 56%              | 0.84 ml 30 min à 1h avant le coucher.                                                                       |
| Teinture (1 :5) éthanol 70%               | 3 ml 30 min à 1h avant le coucher.                                                                          |

|                                         |                                     |
|-----------------------------------------|-------------------------------------|
| Teinture (1 : 5) éthanol 60-80%         | 10 ml jusqu'à trois fois par jour.  |
| Extrait sec (DER 5,5-7,4:1) éthanol 85% | 322 mg jusqu'à trois fois par jour. |

On peut retrouver dans les pharmacies d'officine, la valériane commercialisée seule ou en association avec d'autres plantes. Elle fait partie de la liste des plantes autorisées dans les compléments alimentaires de l'arrêté du 24 juin 2014 et figure également sur la liste de la DGCCRF.

L'emploi de la valériane dans les compléments alimentaires est autorisé par la DGCCRF dans une certaine mesure : il est nécessaire de prouver l'absence de valépotriates par des rapports analyse. De plus, l'étiquetage doit comporter un avertissement déconseillant l'emploi aux enfants de moins de 12 ans (37) (37).



Figure 51. Association Eschscholtzia / Valériane du laboratoire Pilèje (237)



Figure 52. Poudre de racines de valériane sous forme de gélule dosée à 350 mg (238)

### Propriétés pharmacologiques :

L'acide valérénique serait en grande partie responsable des effets sédatifs de la valériane par action sur les récepteurs GABA A (234) et diminuant ainsi l'activité du système nerveux central. Comme nous l'avons rappelé, le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central.

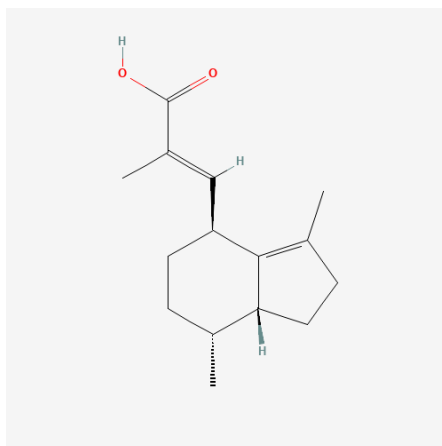


Figure 53. Représentation chimique de l'acide valérénique (239)

Les données sur la pharmacologie de la valériane sont nombreuses. Les composés de la valériane agiraient également sur des récepteurs sérotoninergiques en régulant ainsi le cycle veille/sommeil. La sérotonine a une place importante dans le cycle circadien, puisqu'elle est l'un des précurseurs de la mélatonine. Cette dernière est produite par la glande pinéale située dans le cerveau grâce à la sérotonine. La production et la sécrétion de la mélatonine sont corrélées à la luminosité ; elle participe ainsi au contrôle du rythme circadien et à la régulation du rythme jour-nuit en contribuant à faciliter l'endormissement. L'insomnie peut être une perturbation de ce rythme circadien.

Bien que les modes d'action ne soient pas assez précis, on sait cependant que les récepteurs 5HT<sub>5a</sub> sont nombreux dans les régions qui régulent le cycle circadien (noyaux suprachiasmatiques dans l'hypothalamus) et seraient responsables du cycle veille/sommeil (240). Dans une étude *in vitro*, l'acide valérénique serait un agoniste partiel de ces récepteurs 5HT<sub>5a</sub> *in vitro*, ce qui a permis de mettre en avant l'action positive de la valériane dans un cycle veille/sommeil normal (241).

#### Durée d'utilisation :

L'EMA a rapporté que des extraits éthanoliques de racine de valériane se sont révélés faiblement toxiques chez des rongeurs lors d'essais durant lesquels ces derniers ont reçu des doses répétées toxiques pendant 4 à 8 semaines.

Il est d'avis que la prise de valériane ne doit pas excéder six semaines consécutives car pouvant provoquer des insomnies ; en effet, son sédatif diminue au fil du temps laissant apparaître un effet opposé à celui recherché. Des pauses thérapeutiques de minimum une semaine sont alors conseillées.

#### Effets indésirables :

Les effets indésirables de la valériane sont assez rares. Il s'agit de nausées, maux de tête, douleurs abdominales. La plante est généralement bien tolérée. Elle peut toutefois être responsable d'une baisse de vigilance (231,235).

#### Interactions médicamenteuses :

Au sujet des interactions médicamenteuses, il est évidemment primordial d'être précautionneux et attentif. En effet, la prise de valériane peut augmenter le risque de somnolence de certains médicaments : hypnotiques, antihistaminiques, antidépresseurs, antiépileptiques, neuroleptiques etc. Elle pourrait également augmenter le risque de saignements pris en concomitance avec des anticoagulants. Il est par ailleurs conseillé d'éviter l'association lopéramide et valériane car un cas d'intoxication a été observé avec cette association (231,235).

#### *b. Passiflore*

#### Présentation de la plante : botanique et drogue végétale

La passiflore, de son nom latin *Passiflora incarnata* L., est une plante grimpante à feuilles alternes appartenant à la famille des Passifloraceae. Elle est également connue sous le nom de fleur de la passion. C'est une plante originaire du sud des États-Unis et du Mexique, utilisée par le peuple Aztèque pour ses caractéristiques. Elle est plus tard introduite en Europe comme plante ornementale. Sa partie aérienne constitue la drogue végétale. Ses feuilles sont trilobées. Ses fleurs sont dotées de pétales blancs surmontés de filaments de couleur

pourpres. Elle appartient à la liste A de la Pharmacopée Française des plantes médicinales utilisées traditionnellement.



Figure 54. Fleur de *Passiflora incarnata* L., (242)

#### Composition chimique :

La partie aérienne de la passiflore renferme des flavonoïdes, dont les composants majoritaires sont des di-C-hétérosides de flavones : shaftoside et isoshaftoside (C-glucosyl-C-arabinosyl d'apigénine), les O-glucosides en 2'' de l'isovitexine et de l'iso-orientine. On retrouve également des composés chimiques tels que des acides-phénols, des coumarines, des phytostérols, une huile essentielle ainsi que des traces d'alcaloïdes indoliques (88).

#### Indication :

Les principales indications de la passiflore officinale sont l'insomnie légère, l'anxiété, la tachycardie. D'ailleurs, l'EMA reconnaît l'utilisation traditionnelle de la passiflore officinale afin de favoriser le sommeil et soulager les symptômes légers de stress (243). L'OMS reconnaît cette plante comme étant un léger sédatif efficace sur les insomnies (244).

Des études expérimentales menées sur l'animal auraient démontrés que la synergie des différents constituants serait responsable des effets thérapeutiques de la passiflore. Ces études réalisées approuvent le fait que la passiflore augmenterait le temps de sommeil (245).

La passiflore est aussi efficace pour réduire, voire supprimer l'anxiété légère, la nervosité. Elle peut même être utilisée comme moyen de sevrage des hypnotiques ayant des propriétés anxiolytiques dans l'anxiété légère (246).

#### Emploi et mode d'administration selon l'EMA :

La drogue végétale peut être utilisée broyée sous la forme de tisane ou de préparations à base de plantes solides ou liquides pour un usage oral.

Les posologies sont les suivantes à partir de 12 ans :

- Tisane : 1 à 2 g de substance végétale broyée dans 150 ml d'eau bouillante en infusion jusqu'à quatre fois par jour.
- Substance végétale en poudre : 0,5-2 mg jusqu'à quatre fois par jour.
- Extrait liquide (DER 1 : 8) éthanol 25% : 2-4 ml jusqu'à quatre fois par jour.
- Extrait liquide (DER 1 : 8) éthanol 45% : 2 ml jusqu'à trois fois par jour.
- Extrait liquide (DER 1 : 3.6) éthanol 60 % : 1 ml trois à cinq fois par jour.
- Extrait liquide (DER 1 : 1) éthanol 25% : 0,5-2 ml jusqu'à quatre fois par jour.
- Extrait liquide (DER 1 : 1) éthanol 70% : 2 ml jusqu'à trois fois par jour.
- Extrait liquide (DER 1 : 3,8 – 4,3) éthanol 90% + glycérol 85% + eau : 0,3-0,4 ml trois à cinq fois par jour pour un adulte, et maximum trois fois par jour pour un adolescent.

Les parties aériennes évoquées précédemment sont récoltées à la fin de l'été avant d'être broyées ou séchées puis pulvérisées. Des extraits sont obtenus mettant en contact la drogue végétale (parties aériennes) dans un solvant et ainsi obtenir un extrait fluide. Le solvant peut être évaporé et ainsi obtenir un extrait sec.

La plante peut être utilisée sous la forme d'une infusion dont la prise avant le coucher permet de favoriser le sommeil.

Il existe une autre utilisation de la plante, sous la forme de gélules notamment, dans lesquelles se trouve la poudre des parties aériennes.

Pendant la grossesse, sa consommation est déconseillée, car elle aurait provoqué des contractions utérines lors d'études chez l'animal. Elle est également déconseillée chez les femmes allaitantes en raison d'un risque de passage dans le lait maternel (244).

On retrouve dans les pharmacies d'officine, des mélanges de plantes sous la forme de compléments alimentaires incluant la passiflore ainsi que d'autres plantes :

- Arkorelax Sommeil du laboratoire Arkopharma :
- Novanuit du laboratoire Sanofi :

#### Propriétés pharmacologiques :

Les flavonoïdes tels que la vitexine, l'apigénine, la chrysine seraient responsable de l'effet hypnotique de la plante. Il y aurait une baisse de l'activité locomotrice de l'animal chez qui on a injecté des flavonoïdes tels que la chrysine et l'apigénine (247).

Par ailleurs, selon une étude *in vivo* chez la souris, un extrait hydro-éthanolique à 50% de passiflore contenant les flavonoïdes pourraient agir sur les récepteurs gabaergiques et ainsi être responsable d'un effet anxiolytique (88). Cet effet anxiolytique permet de contribuer à un état de détente afin de favoriser le sommeil.

#### Durée d'utilisation :

Si les symptômes persistent plus de deux semaines malgré la prise de passiflore, une consultation médicale doit être envisagée.

#### Effets indésirables :

Les rares effets indésirables relatés concernant la passiflore sont les nausées, vomissements, troubles digestifs. Il est également important d'être attentif à l'effet sédatif de la plante.

#### Interactions médicamenteuses :

Concernant les interactions avec les autres médicaments, la passiflore par ses propriétés sédatives, pourrait augmenter le risque de somnolence de certains médicaments tels que : les benzodiazépines, antidépresseurs, antiépileptiques, antalgiques ...

### *c. Mélisse*

#### Présentation de la plante : botanique et drogue végétale

La mélisse, de son nom scientifique *Melissa officinalis* L., est un sous-arbrisseau, vivace originaire d'Asie Mineure. Il s'agit d'une plante en touffes, sur ses tiges dressées, avec des feuilles opposées d'aspect gaufré. Ces feuilles, lorsqu'on les froisse, dégagent une odeur citronnée due à son huile essentielle. D'ailleurs, ces dernières constituent la partie médicinale de la plante. Quant à ses fleurs, de couleur blanche voire parfois violacées, sont fortement mellifères et attirent les abeilles d'où son nom de mélisse qui en grec signifie « abeille ». La mélisse officinale est une espèce appartenant à la famille des Lamiaceae, elle est originaire de la partie orientale du bassin méditerranéen. A présent, elle est cultivée un peu partout dans le Monde et notamment dans les régions tempérées (227)(236).



Figure 55. Feuilles de *Melissa officinalis* L., (249)

#### Composition chimique :

Les feuilles de mélisse officinale contiennent plusieurs composés dont des flavonoïdes (isoquercitroside, rhamnocitrine, 7-glucosides de l'apigénol et du lutéol), des tanins, des acides phénols (l'acide rosmarinique, acides mélitriques), des terpènes (88,231) qui lui confèrent des effets sédatifs et anxiolytiques intéressants dans le cadre d'une amélioration de la qualité du sommeil.

#### Indications :

Les indications traditionnelles de la mélisse officinale sont multiples tels que les troubles digestifs (ballonnements, douleurs abdominales etc), les troubles légers du sommeil, ainsi que la nervosité, et l'irritabilité (250) (251). En effet, concernant les troubles du sommeil, la mélisse agirait positivement sur la qualité du sommeil.

D'ailleurs d'un point de vue réglementaire, l'EMA reconnaît un usage traditionnel de la mélisse comme une aide à l'endormissement et au soulagement de tensions nerveuses légères (250).

### Emploi et mode d'administration :

La feuille de mélisse est utilisée dans les médicaments à base de plantes et dans les compléments alimentaires. Elle est inscrite sur la liste A de la pharmacopée française et sur la liste 2019 des plantes autorisées dans les compléments alimentaires par la DGCCRF.

La drogue végétale peut être utilisée broyée sous forme de tisanes ou sous forme de préparations à base de plantes solides ou liquides pour un usage oral.

*Tableau 15. Recommandations de l'emploi de la mélisse officinale selon l'EMA (250)*

| Formes de la mélisse officinale  | Posologies                                                                            |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Sous la forme de poudre végétale | 190 à 550 mg deux à trois fois par jour                                               |
| Infusion                         | 1,5 à 4,5 g de feuilles sèches pour 150 ml d'eau bouillante une à trois fois par jour |
| Extrait liquide                  | 2 à 4 ml une à trois fois par jour                                                    |
| Teinture                         | 2 à 6 ml une à trois fois par jour                                                    |

L'EMA recommande également une consommation à partir de douze ans. De plus, en l'absence de données suffisantes concernant la sécurité, la prise de mélisse durant la grossesse et l'allaitement, n'est pas recommandée.

Voici ci-dessous des exemples de compléments alimentaires commercialisés contenant de la mélisse :



*Figure 56. SomActif de chez Aragan contenant 200 mg d'extrait sec de mélisse pour 2 gélules. (252)*



*Figure 57. Arkogélules Mélisse contenant 275 mg de poudre de feuille de mélisse par gélule (253)*

#### Propriétés pharmacologiques :

Le mécanisme d'action de la mélisse dans les troubles du sommeil n'est pas complètement élucidé, mais plusieurs hypothèses ont été mises en avant par différentes études. Une des hypothèses met en avant l'implication des constituants chimiques de la mélisse dans l'inhibition de l'enzyme GABA transaminase. Cette dernière est responsable de la dégradation du GABA ; ainsi son inhibition entraîne une augmentation du neurotransmetteur au niveau cérébral. De ce fait, cette concentration de GABA vient baisser l'activité nerveuse des neurones en s'y fixant, favorisant une relaxation et également l'endormissement.

Selon une étude *in vitro* de 2009, les composés de la mélisse à l'origine de cette action inhibitrice seraient l'acide rosmarinique (acide phénol), l'acide ursolique et l'acide oléanolique (terpènes) (254).

Une étude clinique a été menée pour évaluer l'efficacité du complément alimentaire « Cyracos » pendant 15 jours chez 20 sujets souffrant de troubles anxieux et de troubles du sommeil. Le Cyracos contient de l'acide rosmarinique qui est un des composants essentiels des feuilles de mélisse. Cette étude a pu mettre en avant qu'une administration répétée de mélisse a une action sur l'anxiété et l'insomnie. Dans cette étude, l'hypothèse, selon laquelle les composés de la mélisse tels que l'acide rosmarinique, l'acide ursolique et l'acide

oléanolique inhiberaient le catabolisme du GABA en agissant sur la GABA transaminase, est rappelée (255).

#### Durée d'utilisation :

Si les symptômes persistent au-delà de deux semaines de prise de mélisse, une consultation médicale est nécessaire selon l'EMA.

#### Effets indésirables :

A propos des effets indésirables, à ce jour aucun effet indésirable n'a été rapporté dans la littérature, ce qui met en avant la bonne tolérance de la plante. Il est cependant nécessaire d'être attentif en raison de l'effet sédatif de la mélisse.

#### Interactions médicamenteuses :

Concernant les interactions médicamenteuses, la mélisse, en raison de ses propriétés sédatives, peut augmenter l'effet de somnolence qu'on peut retrouver avec certains médicaments tels que : les hypnotiques, les médicaments contre la douleur contenant des opioïdes, des antidépresseurs. De plus, en raison de la possibilité de la mélisse d'inhiber la TSH, les personnes souffrant d'une maladie de la thyroïde doivent utiliser la plante avec vigilance.

La prise de mélisse officinale doit être espacée de celle du fer, dans le cas par exemple d'une supplémentation en fer via des compléments alimentaires ou médicaments. En effet, les teneurs en tanins de la mélisse sont susceptibles de faire diminuer l'absorption du fer par les intestins en se liant au fer ingéré, le rendant ainsi moins absorbable (248).

## Conclusion

La vie d'une femme est marquée par des moments importants, qui peuvent être à la fois source de joie et de défis. Il est important de bien comprendre les changements physiologiques et hormonaux qui s'opèrent à ces différentes périodes de la vie afin d'y faire face de la meilleure façon possible. Nous avons évoqué au cours de cette thèse différents troubles féminins, qui sont souvent source de demande de conseil à l'officine. En effet, le pharmacien est le premier maillon disponible rapidement dans la chaîne des professionnels de santé. Il joue notamment un rôle d'écoute et de conseils.

La phytothérapie en France se développe de plus en plus, on assiste ainsi à un regain d'intérêt pour cette pratique. Déjà, en 2011, selon les résultats d'une enquête de l'observatoire sociétal du médicament sur le rapport de l'opinion française au médicament, 63 % des Français faisaient confiance à la phytothérapie, 45% disaient avoir recours à la phytothérapie et 35% utilisaient les plantes en complément de la médecine conventionnelle (256).

Il en est de même pour la micronutrition avec des produits tels que les probiotiques ; la recherche mondiale les concernant n'a cessé de croître ces dernières années. Ces études ont permis de mettre en avant des preuves d'efficacité dans la prise en charge de plusieurs pathologies. C'est le cas par exemple de la souche *Saccharomyces boulardii* dans le traitement des diarrhées associées aux antibiotiques. On évoque l'hypothèse selon laquelle l'intestin serait le deuxième cerveau du corps humain.

Pour en revenir à la phytothérapie, tout ce qui est naturel n'est pas forcément inoffensif ; le Professeur K. Hostettman parle « d'une vraie usine chimique capable de produire plusieurs milliers de molécules différentes ».(231). Ceci impose donc un cadre réglementaire nécessaire. Ainsi, nous avons pu traiter de la réglementation de la phytothérapie et des autres produits de santé et nutritionnels, en particulier des plantes médicinales, des médicaments à base de plantes et des compléments alimentaires. Cet encadrement réglementaire implique différentes agences de santé nationales (ANSM, ANSES, DCCRF, DGAL...) et internationales (EMA, EFSA, OMS...)

Les plantes présentées au cours de cette thèse ont des effets établis ou traditionnels dans la prise en charge des troubles présentés. Nous nous sommes notamment appuyés sur les monographies communautaires disponibles (EMA, ESCOP) recensant un usage bien établi, traditionnel ou parfois les deux, ainsi que sur des études *in vitro*, *in vivo* et cliniques.

Dans la prise en charge des troubles gynécologiques, nous avons considéré le traitement de symptômes associés tels que la sécheresse vaginale, les démangeaisons dans le cadre des candidoses vaginales. Nous avons cité l'huile d'onagre en s'appuyant sur son usage traditionnel reconnu par l'EMA dans le traitement de la sécheresse de la peau, ainsi que l'huile de bourrache dont la composition chimique est très proche. Le gel d'aloë vera peut également être conseillé dans la sécheresse vaginale et le soulagement des démangeaisons. Dans le cadre des cystites, nous avons évoqué l'intérêt de plusieurs plantes : la busserole, la bruyère, la canneberge, l'oseille de Guinée avec une efficacité établie ou traditionnelle dans cette indication. Nous avons pu mettre en avant leurs propriétés bactériostatiques, diurétiques,

anti-inflammatoires selon les plantes. Nous avons également discuté dans ce chapitre l'intérêt des probiotiques dans la protection de la flore intime. Le syndrome prémenstruel touche un nombre important de femmes en âge de procréer. Nous avons donc considéré l'usage bien établi du gattilier lié à son activité progestérone-like et dopaminergique dans cette indication. Nous avons également choisi de montrer l'intérêt d'autres plantes dans la prise en charge des symptômes associés tels que la dépression et la migraine avec le millepertuis et la partenelle. L'effet de plantes dites « phytoestrogènes » a également été mis en avant dans la prise en charge des bouffées de chaleur liées à la ménopause avec le soja, le trèfle rouge, le kudzu et le houblon par exemple.

Des demandes de conseil liées aux troubles circulatoires tels que l'insuffisance veineuse chronique et les crises hémorroïdaires, sont fréquentes à l'officine. La vigne rouge a un usage bien établi dans le cadre de la prise en charge des jambes lourdes. Elle a un usage traditionnel comme le marronnier d'inde dans le soulagement des crises hémorroïdaires. On a également cité le petit houx traditionnellement utilisé pour les crises hémorroïdaires. On a pu mettre en avant des propriétés vasculo-protectrices, veinotoniques, anti-inflammatoires ...

Enfin, nous avons terminé la thèse par un chapitre sur les troubles anxieux en mettant en avant l'intérêt des plantes sédatives et apaisantes telles que l'eschscholtzia ou le coquelicot. Cette anxiété va souvent de pair avec des troubles du sommeil comme l'insomnie. Nous avons étayé cette notion en prenant l'exemple de plantes ayant des effets sédatifs prouvés ou potentiels tels que la valériane, la passiflore et la mélisse.

La phytothérapie et la micronutrition sont des domaines en perpétuelle évolution ; régulièrement des études pré-cliniques ou cliniques démontrent certains effets pharmacologiques de plantes ou de probiotiques chez l'Homme. D'autres études mettent en avant leurs mécanismes d'action et leurs propriétés potentielles.

## Bibliographie

1. OMS. Constitution [Internet]. [cité 23 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/about/accountability/governance/constitution>
2. Motte R. Intérêt et utilisation de la phytothérapie chez la femme enceinte, par le biais des forums Internet. 3 Juillet 2019 [Internet]. 2018 [cité 1 mai 2023];36 pages. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02171661/document>
3. Raymond G. Le patient acteur de sa santé. Bull Académie Natl Médecine [Internet]. nov 2013 [cité 11 sept 2023];197(8):1545-6. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001407919312014>
4. DGS. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 1 mai 2023]. Les pratiques de soins non conventionnelles. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/securite/article/les-pratiques-de-soins-non-conventionnelles>

5. VIDAL [Internet]. [cité 3 mai 2023]. Quelles sont les origines de la phytothérapie ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/utilisation/bon-usage-phytotherapie-plantes/origines-phytotherapie.html>
6. Compléments alimentaires : leur composition [Internet]. Synadiet. [cité 24 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.synadiet.org/composition-complements-alimentaires/>
7. Arkopharma France [Internet]. [cité 11 sept 2023]. Votre guide phyto-aromathérapie. Disponible sur: <https://fr.arkopharma.com/products/votre-guide-phyto-aromatherapie>
8. La micronutrition - Le Moniteur des Pharmacies n° 3184 du 01/07/2017 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. 2017 [cité 5 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3184/la-micronutrition.html>
9. VIDAL [Internet]. [cité 20 juin 2023]. Où trouver des informations fiables sur l'efficacité des plantes ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/utilisation/bon-usage-phytotherapie-plantes/informations-efficacite-plantes.html>
10. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 22 juin 2023]. La puberté chez les filles - Problèmes de santé de la femme. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-de-la-femme/biologie-de-l%E2%80%99appareil-g%C3%A9nital-f%C3%A9minin/la-pubert%C3%A9-chez-les-filles>
11. Puberté (adolescence) - Hormones impliquées et maladies liées [Internet]. [cité 24 déc 2023]. Disponible sur: [https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=puberte\\_pm-les-hormones-impliquees](https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=puberte_pm-les-hormones-impliquees)
12. Durand B. Traitements des mycoses vulvo-vaginales aiguës et récidivantes [Internet]. [Lorraine]: Lorraine; 2017 [cité 22 août 2023]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932295/document>
13. Amselem S, Carel JC. Croissance et puberté: évolutions séculaires, facteurs environnementaux et génétiques. 31 juill 2017 [cité 11 sept 2023]; Volume 2:191. Disponible sur: <https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01570647/document>
14. Croissance-puberte-resultats-expertise-nutri-doc.pdf [Internet]. [cité 6 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.cerin.org/wp-content/uploads/2008/06/73-croissance-puberte-resultats-expertise-nutri-doc.pdf>
15. Ameli. Puberté : informations et conseils sur les règles [Internet]. [cité 24 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/puberte/informations-conseils-regles>
16. Clinique de planning des naissances de Rimouski [Internet]. [cité 11 juill 2023]. Disponible sur: <https://planningchrr.com/>
17. Le Moniteur des pharmacies.fr. [cité 24 déc 2023]. Les infections urinaires - Le Moniteur des Pharmacies n° 3256 du 17/01/2019 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3256/les-infections-urinaires.html>

18. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 22 nov 2023]. Stades du développement du fœtus - Problèmes de santé de la femme. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-de-la-femme/grossesse-normale/stades-du-d%C3%A9veloppement-du-f%C5%93tus>
19. Suis-je enceinte ? Premiers symptômes et déroulement de la grossesse [Internet]. [cité 23 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/grossesse/premiers-symptomes-grossesse>
20. About Pregnancy | NICHD - Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development [Internet]. 2017 [cité 23 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/pregnancy/conditioninfo>
21. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 23 nov 2023]. Nausées et vomissements au début de la grossesse - Gynécologie et obstétrique. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/sympt%C3%B4mes-pendant-la-grossesse/naus%C3%A9es-et-vomissements-au-d%C3%A9but-de-la-grossesse>
22. Entretien-femme-enceinte.pdf [Internet]. [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: <https://uspo.fr/wp-content/uploads/2023/03/22-2023-03-21-entretien-femme-enceinte.pdf>
23. Entretien femme enceinte [Internet]. [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/pharmacien/exercice-professionnel/sante-prevention/accompagnements/entretien-femme-enceinte>
24. ANSM [Internet]. [cité 11 sept 2023]. Dossier thématique - Informations pour les professionnels de sa. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-et-grossesse/informations-pour-les-professionnels-de-sante>
25. Le Moniteur des pharmacies.fr. [cité 25 juin 2023]. La grossesse - Le Moniteur des Pharmacies n° 3259 du 08/02/2019 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3259/la-grossesse.html>
26. VIDAL [Internet]. [cité 6 juill 2023]. Recommandations Ménopause. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/menopause-1711.html>
27. Nagyal MK. Estradiol alters the gut microbiota response to high-fat diet. 2007;72. Disponible sur: <https://core.ac.uk/download/pdf/217025003.pdf>
28. Dicocitations.com [Internet]. [cité 24 déc 2023]. Tout est poison et rien n'est sans poison; la dose seule fait [...] - Paracelse. Disponible sur: <https://www.dicocitations.com/citations/citation-98117.php>
29. Liste-a-des-plantes-medicinales-utilisees-traditionnellement-janvier-2024.pdf [Internet]. [cité 26 janv 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/01/02/liste-a-des-plantes-medicinales-utilisees-traditionnellement-janvier-2024.pdf>

30. Phytothérapie – Guide stage officinal d’initiation [Internet]. [cité 10 juill 2023]. Disponible sur: <https://cpcms.fr/guide-stage-initiation/knowledge-base/phytotherapie/>
31. ANSM [Internet]. [cité 24 déc 2023]. Nos missions - Médicaments à base de plantes et huiles essentielles. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-a-base-de-plantes-et-huiles-essentielles>
32. ANSM [Internet]. [cité 30 juill 2023]. Réglementation relative aux AMM et Enregistrements. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/reglementation-relative-aux-amm>
33. Légifrance. Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. [Internet]. 2006-352 mars 20, 2006. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000638341>
34. Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. Légifrance [cité 14 juill 2023] Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000638341>
35. Compléments alimentaires - Les plantes [Internet]. 2023 [cité 14 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/complements-alimentaires-plantes>
36. Arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires - Légifrance [Internet]. [cité 16 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGITEXT000023980839>
37. Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi [Internet]. juin 24, 2014. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000029254516>
38. Arrêté du 26 septembre 2016 établissant la liste des substances à but nutritionnel ou physiologique autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi [Internet]. oct 7, 2016. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000033197580>
39. Règlement (UE) 2015/2283 du Parlement européen et du Conseil du 25 novembre 2015 relatif aux nouveaux aliments, modifiant le règlement (UE) n° 1169/2011 du Parlement européen et du Conseil et abrogeant le règlement (CE) n° 258/97 du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) n° 1852/2001 de la Commission (Texte présentant de l’intérêt pour l’EEE) [Internet]. OJ L nov 25, 2015. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2015/2283/oj/fra>
40. Ministère de l’Agriculture et de la Souveraineté alimentaire [Internet]. [cité 14 sept 2023]. Qu’est ce qu’un complément alimentaire ? Disponible sur: <https://agriculture.gouv.fr/quest-ce-quun-complement-alimentaire>
41. CA\_Liste\_PlantesAutres\_janvier2019.pdf [Internet]. [cité 12 juill 2023]. Disponible sur: [https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions\\_services/dgccrf/securite/produits\\_alimentaires/Complement\\_alimentaire/CA\\_Liste\\_PlantesAutres\\_janvier2019.pdf](https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/securite/produits_alimentaires/Complement_alimentaire/CA_Liste_PlantesAutres_janvier2019.pdf)
42. Boclé JC. Coordination scientifique /Scientific coordination. févr 2005;128. Disponible sur:

<https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-Preprobiotiq.pdf>

43. Qu'est-ce qu'un probiotique ? [Internet]. [cité 25 déc 2023]. Disponible sur: <https://solutions.pileje.fr/fr/conseil/probiotiques>

44. Yan T, Goldman RD. Les probiotiques pour la diarrhée liée aux antibiotiques chez l'enfant. Can Fam Physician [Internet]. janv 2020 [cité 3 août 2023];66(1):e9-11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7012121/>

45. PRÉVENTION DE LA DIARRHÉE ASSOCIÉE AUX ANTIBIOTIQUES : RECOMMANDATIONS D'EXPERTS.pdf [Internet]. [cité 3 août 2023]. Disponible sur: <https://www.sfpediatric.com/sites/www.sfpediatric.com/files/medias/documents/dda-enfantvf.pdf>

46. Présomption d'innocuité reconnue (QPS) | EFSA [Internet]. [cité 25 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/applications/qps-assessment>

47. PiLeJe | Charte HQM (Haute Qualité Microbiotique) [Internet]. [cité 25 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/expertises/microbiotes/souches-probiotiques>

48. Institut Pasteur [Internet]. 2019 [cité 25 déc 2023]. A propos de la CNCM. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/propos-cncm>

49. Grattepanche ACE. Probiotiques gynécologiques en officine. 30 Juin 2022 [Internet]. 21 juin 2022 [cité 2 sept 2023];84 pages. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03709968/document>

50. DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes). Allégations nutritionnelles et de santé [Internet]. 2023 [cité 25 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Consommation/Etiquetage-des-produits/Allegations-nutritionnelles-et-de-sante>

51. Staff BW using this image in external sources it can be cited as: Blausen com. English: Female Reproductive System (Sectional view). See a full animation of this medical topic. Русский: Женская репродуктивная система (в разрезе, вид сбоку) [Internet]. 2013 [cité 14 juin 2023]. Disponible sur: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3ABlausen\\_0400\\_FemaleReproSystem\\_02.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3ABlausen_0400_FemaleReproSystem_02.png)

52. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 10 juin 2023]. Revue générale des vaginites - Gynécologie et obstétrique. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/vaginite-cervicite-et-maladie-pelvienne-inflammatoire/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-des-vaginites>

53. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 10 juin 2023]. Vaginite candidosique - Gynécologie et obstétrique. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/vaginite-cervicite-et-maladie-pelvienne-inflammatoire/vaginite-candidosique>

54. Durand B. Traitements des mycoses vulvo-vaginales aiguës et récidivantes. 23 Novembre 2018 [Internet]. 19 sept 2017 [cité 10 juin 2023];124 pages. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932295/document>
55. Masson E. EM-Consulte. [cité 14 juin 2023]. Rôle protecteur de la flore de Doderleïn. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/114512/article/role-protecteur-de-la-flore-de-doderlein>
56. Dannaoui É. Résistance des Candida aux antifongiques : détection et mécanismes. Rev Francoph Lab [Internet]. 1 mars 2013 [cité 28 nov 2023];2013(450):71-7. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773035X13719488>
57. VIDAL [Internet]. [cité 15 juin 2023]. Recommandations Mycoses cutanéomuqueuses. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/mycoses-cutaneomuqueuses-1685.html>
58. Fanou BA, Klotoe JR, Dougnon V, Monteiro A, Koudokpon CH, Loko F. Prévalence et facteurs associés aux candidoses vulvovaginales chez les femmes admises en consultation à l'Hôpital de Zone de Mènontin (Bénin). Pan Afr Med J [Internet]. 19 juill 2022 [cité 28 nov 2023];42:215. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9949275/>
59. Antifongiques vulvo-vaginaux Grossesse et Allaitement [Internet]. [cité 28 nov 2023]. Disponible sur: [https://www.le-crat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=929](https://www.le-crat.fr/spip.php?page=article&id_article=929)
60. Larousse-des-plantes-medicinales.pdf [Internet]. [cité 10 déc 2023]. Disponible sur: <https://assomaleva.files.wordpress.com/2016/02/larousse-des-plantes-medicinales.pdf>
61. Onagre : toute savoir sur cette plante et ses bienfaits pour la santé. 2018 [cité 6 févr 2024]. Disponible sur: [https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=onagre\\_ps](https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=onagre_ps)
62. Timoszuik M, Bielawska K, Skrzydlewska E. Evening Primrose (*Oenothera biennis*) Biological Activity Dependent on Chemical Composition. Antioxid Basel Switz [Internet]. 14 août 2018;7(8):108. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30110920/>
63. Onagre — acadpharm [Internet]. [cité 14 sept 2023]. Disponible sur: <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Onagre>
64. Dr Cieur C. Ma pharmacie naturelle idéale Compléments alimentaires, plantes, huiles essentielles, vitamine, minéraux... - broché - Christine Cieur - Achat Livre | fnac [Internet]. [cité 30 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.fnac.com/a15720192/Christine-Cieur-Ma-pharmacie-naturelle-ideale>
65. Santé - L'huile de graines de bourrache.pdf [Internet]. [cité 14 sept 2023]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02444290/document>
66. Wikipédia. *Borago officinalis*\_Prague\_2014\_1.jpg (2000×2808) [Internet]. [cité 30 nov 2023]. Disponible sur: [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/61/Borago\\_officinalis\\_Prague\\_2014\\_1.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/61/Borago_officinalis_Prague_2014_1.jpg)
67. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 30 nov 2023]. L'huile végétale de bourrache - Le Moniteur des Pharmacies n° 3104 du 21/11/2015 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr.

- Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3104/l-huile-vegetale-de-bourrache.html>
68. VIDAL [Internet]. [cité 30 nov 2023]. Oméga-6 - Complément alimentaire. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/omega-6-acide-gamma-linolenique-acide-linoleique.html>
  69. Haller JS. A drug for all seasons. Medical and pharmacological history of aloe. Bull N Y Acad Med [Internet]. 1990 [cité 14 sept 2023];66(6):647-59. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1809794/>
  70. Suriati L. Nano Coating of Aloe-Gel Incorporation Additives to Maintain the Quality of Freshly Cut Fruits. Front Sustain Food Syst [Internet]. 2022 [cité 16 sept 2023];6. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fsufs.2022.914254>
  71. Hamman JH. Composition and Applications of Aloe vera Leaf Gel. Molecules [Internet]. 8 août 2008 [cité 16 sept 2023];13(8):1599-616. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6245421/>
  72. VIDAL [Internet]. 2018 [cité 31 déc 2023]. Aloès (Aloe vera) - Phytothérapie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/aloes-barbadensis-vera-capensis.html>
  73. Bernardes I, Felipe Rodrigues MP, Bacelli GK, Munin E, Alves LP, Costa MS. Aloe vera extract reduces both growth and germ tube formation by *Candida albicans*. Mycoses [Internet]. mai 2012;55(3):257-61. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21914003/>
  74. Nabila VK, Putra IB. The effect of Aloe vera ethanol extract on the growth inhibition of *Candida albicans*. Med Glas Ljek Komore Zenicko-Doboj Kantona [Internet]. 2020 [cité 31 déc 2023];(2). Disponible sur: <https://doi.org/10.17392/1098-20>
  75. Alonso-Roman R, Last A, Mirhakkak MH, Sprague JL, Möller L, Großmann P, et al. *Lactobacillus rhamnosus* colonisation antagonizes *Candida albicans* by forcing metabolic adaptations that compromise pathogenicity. Nat Commun [Internet]. 9 juin 2022 [cité 1 déc 2023];13:3192. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9184479/>
  76. Foster LM, Tompkins TA, Dahl WJ. A comprehensive post-market review of studies on a probiotic product containing *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Lactobacillus rhamnosus* R0011. Benef Microbes [Internet]. 1 déc 2011;2(4):319-34. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22146691/>
  77. Laboratoire Aragan. GYNÉQUILIBRE | aragan [Internet]. [cité 6 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.aragan.fr/complements/gynequilibre>
  78. Parolin C, Croatti V, Laghi L, Giordani B, Tondi MR, De Gregorio PR, et al. *Lactobacillus* Biofilms Influence Anti-*Candida* Activity. Front Microbiol [Internet]. 2021;12:750368. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34777300/>
  79. Laboratoire Pileje. Feminabiane Intima [Internet]. [cité 6 févr 2024]. Disponible sur: <https://solutions.pileje.fr/fr/produit/feminabiane-intima>
  80. Xavier Gruffat. Creapharma. 2023 [cité 28 janv 2024]. Cystite : causes, symptômes &

traitements | Creapharma. Disponible sur: <https://www.creapharma.ch/cystite.htm>

81. HAS. Cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme. MAJ 07/21 [cité 7 août 2023];3 pages. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/fiche\\_memo\\_cystite\\_durees\\_antibiotherapies\\_.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/fiche_memo_cystite_durees_antibiotherapies_.pdf)
82. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 2 sept 2023]. La cystite - Le Moniteur des Pharmacies n° 3083 du 06/06/2015 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3083/la-cystite.html>
83. Admin B. Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves - La SFAR [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2015 [cité 2 sept 2023]. Disponible sur: <https://sfar.org/antibiotherapie-probabiliste-des-etats-septiques-graves/>
84. Haute Autorité de Santé [Internet]. 2021 [cité 3 sept 2023]. Choix et durée de l'antibiothérapie : Femme enceinte : colonisation urinaire et cystite. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2722927/fr/choix-et-duree-de-l-antibiotherapie-femme-enceinte-colonisation-urinaire-et-cystite](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722927/fr/choix-et-duree-de-l-antibiotherapie-femme-enceinte-colonisation-urinaire-et-cystite)
85. CNOP [Internet]. [cité 6 sept 2023]. Dispensation sous protocole : les modalités se précisent. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/dispensation-sous-protocole-les-modalites-se-precisent>
86. CNOP [Internet]. [cité 6 sept 2023]. Dispensation sous protocole : les pharmaciens y sont autorisés. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/dispensation-sous-protocole-les-pharmaciens-y-sont-autorises>
87. Arctostaphylos-uva-ursi [Internet]. [cité 6 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.promessedefleurs.com/arbustes/arbustes-de-a-a-z/arctostaphylos-uva-ursi-raisin-d-ours.html>
88. Bruneton jean. Bruneton J., 2016. Pharmacognosie, Phytochimie et Plantes médicinales [Internet]. 5ème édition. Lavoisier Tec& Doc; 2016 [cité 25 janv 2024]. 1487 p. Disponible sur: [https://lillocat.univ-lille.fr/discovery/fulldisplay?docid=alma990006341630205601&context=L&vid=33UDLILLE\\_INST:ULILLE&lang=fr&search\\_scope=MyInst\\_and\\_CI&adaptor=Local%20Search%20Engine&tab=Everything&query=any,contains,pharmacognosie%20bruneton&offset=0](https://lillocat.univ-lille.fr/discovery/fulldisplay?docid=alma990006341630205601&context=L&vid=33UDLILLE_INST:ULILLE&lang=fr&search_scope=MyInst_and_CI&adaptor=Local%20Search%20Engine&tab=Everything&query=any,contains,pharmacognosie%20bruneton&offset=0)
89. Wikipédia. Arbutine. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 6 sept 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Arbutine&oldid=193329837>
90. EMA.final-european-union-herbal-monograph-arctostaphylos-uva-ursi-l-spreng-folium-revision-2\_en.pdf [Internet]. [cité 4 déc 2023]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-arctostaphylos-uva-ursi-l-spreng-folium-revision-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-arctostaphylos-uva-ursi-l-spreng-folium-revision-2_en.pdf)
91. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 6 sept 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0130120.htm>

92. Arkopharma. Arkopharma France. [cité 6 sept 2023]. Arkogélules® Busserole, gélule. Disponible sur: <https://fr.arkopharma.com/products/arkogelules-busserole-gelule>
93. Prévention des infections urinaires par des plantes.pdf [Internet]. [cité 6 sept 2023]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932311/document>
94. INRS. Hydroquinone INRS [Internet]. 2006 [cité 6 sept 2023]. Disponible sur: [https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_159](https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_159)
95. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - ARKOGELULES BUSSEROLE, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2017 [cité 1 janv 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62675093&typedoc=R>
96. Dr Cieur C. Ma Pharmacie Naturelle Ideale [Internet]. MENS: terre vivante; 2021 [cité 30 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.fnac.com/a15720192/Christine-Cieur-Ma-pharmacie-naturelle-ideale>
97. Thomas R, Busti D. Ecole Normale Supérieure de Lyon. 2009 [cité 28 janv 2024]. Bruyère ou callune? — Département de Biologie. Disponible sur: <https://biologie.ens-lyon.fr/ressources/Biodiversite/Documents/la-plante-du-mois/bruyere-ou-callune>
98. *Calluna vulgaris*. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 6 sept 2023]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Calluna\\_vulgaris&oldid=205857368](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Calluna_vulgaris&oldid=205857368)
99. Bruyère cendrée. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 7 déc 2023]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Bruy%C3%A8re\\_cendr%C3%A9e&oldid=204118200](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Bruy%C3%A8re_cendr%C3%A9e&oldid=204118200)
100. Liste-a-des-plantes-medicinales-utilisees-traditionnellement-janvier-2023-v2.pdf [Internet]. [cité 7 déc 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/01/10/liste-a-des-plantes-medicinales-utilisees-traditionnellement-janvier-2023-v2.pdf>
101. Le Moniteur des pharmacies.fr. [cité 7 déc 2023]. La callune vulgaire - Le Moniteur des Pharmacies n° 2990 du 29/06/2013 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2990/la-callune-vulgaire.html>
102. Arkopharma. Arkopharma France. [cité 6 févr 2024]. Arkogélules® Bruyère. Disponible sur: <https://fr.arkopharma.com/products/arkogelules-bruyere>
103. Bruyère callune ou Bruyère cendrée : utilisation - Confort urinaire. [Internet]. [cité 1 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.pharma-gdd.com/fr/les-bienfaits-de-la-bruyere>
104. Vučić DM, Petković MR, Rodić-Grabovac BB, Stefanović OD, Vasić SM, Čomić LR. In vitro activity of heather [*Calluna vulgaris* (L.) Hull] extracts on selected urinary tract pathogens. Bosn J Basic Med Sci [Internet]. nov 2014 [cité 7 sept 2023];14(4):234-8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4333975/>
105. Hibiscus (*Hibiscus sabdariffa*) | Creapharma [Internet]. [cité 7 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.creapharma.ch/hibiscus.htm>

106. ResearchGate [Internet]. [cité 10 sept 2023]. Figure 1. *Hibiscus sabdariffa*, variété sabdariffa : (a) tige, feuilles... Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Hibiscus-sabdariffa-variete-sabdariffa-a-tige-feuilles-et-calices-de-la-variete\\_fig1\\_44208290](https://www.researchgate.net/figure/Hibiscus-sabdariffa-variete-sabdariffa-a-tige-feuilles-et-calices-de-la-variete_fig1_44208290)
107. Da-Costa-Rocha I, Bonnlaender B, Sievers H, Pischel I, Heinrich M. *Hibiscus sabdariffa* L. – A phytochemical and pharmacological review. Food Chem [Internet]. 15 déc 2014 [cité 8 sept 2023];165:424-43. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030881461400692X>
108. Melange-pour-tisanes-pour-preparations-officinales.pdf [Internet]. [cité 29 nov 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/23/melange-pour-tisanes-pour-preparations-officinales.pdf>
109. Rolland Y, Duval C. Nouvelles utilisations de l'hibiscus, notamment pharmaceutiques [Internet]. WO2008148995A1, 2008 [cité 10 sept 2023]. Disponible sur: <https://patents.google.com/patent/WO2008148995A1/fr>
110. Binette & Jardin [Internet]. [cité 10 sept 2023]. La canneberge ou cranberry, contre les infections urinaires, bienfaits, vertus et atouts santé. Disponible sur: <https://jardinage.lemonde.fr/dossier-921-canneberge-cranberry-sant.html>
111. Proanthocyanidine de type A. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 9 déc 2023]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Proanthocyanidine\\_de\\_type\\_A&oldid=190136678](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Proanthocyanidine_de_type_A&oldid=190136678)
112. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2014 [cité 10 sept 2023]. Canneberge et infections urinaires. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/canneberge-et-infections-urinaires>
113. EMA.final-european-union-herbal-monograph-vaccinium-macrocarpon-aiton-fructus\_en.pdf [Internet]. [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-vaccinium-macrocarpon-aiton-fructus\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-vaccinium-macrocarpon-aiton-fructus_en.pdf)
114. VIDAL [Internet]. 2014 [cité 10 sept 2023]. Canneberge ou cranberry - Phytothérapie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/canneberge-cranberry.html>
115. Julien A. Cystites récidivantes : des moyens de prévention non médicamenteux. Prog En Urol [Internet]. nov 2017 [cité 10 sept 2023];27(14):823-30. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1166708717305407>
116. Howell AB, Botto H, Combescure C, Blanc-Potard AB, Gausa L, Matsumoto T, et al. Dosage effect on uropathogenic *Escherichia coli* anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study. BMC Infect Dis [Internet]. 14 avr 2010;10:94. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20398248/>
117. Fu Z, Liska D, Talan D, Chung M. Cranberry Reduces the Risk of Urinary Tract Infection Recurrence in Otherwise Healthy Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Nutr [Internet]. 1 déc 2017 [cité 10 sept 2023];147(12):2282-8. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022316622106334>

118. Ngo N, Brantley SJ, Carrizosa DR, Kashuba AD, Dees EC, Kroll DJ, et al. The warfarin–cranberry juice interaction revisited: A systematic in vitro–in vivo evaluation. *J Exp Pharmacol* [Internet]. 3 juill 2010 [cité 10 sept 2023];2:83-91. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2943398/>
119. Laboratoire Aragan CYSTIFLASH® [Internet]. [cité 10 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.aragan.fr/complements/cystiflashr>
120. Prabuseenivasan S, Jayakumar M, Ignacimuthu S. In vitro antibacterial activity of some plant essential oils. *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 30 nov 2006 [cité 10 sept 2023];6:39. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1693916/>
121. Azaz D, Demirci F, Satıl F, Kürkçüoğlu M, Hüsnü K, Başer B C. Antimicrobial Activity of Some Satureja Essential Oils. *Z Für Naturforschung C* [Internet]. 1 oct 2002 [cité 10 sept 2023];57(9-10):817-21. Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/znc-2002-9-1011/html>
122. Feminabiane CBU Flash [Internet]. [cité 10 sept 2023]. Disponible sur: <https://solutions.pileje.fr/fr/produit/feminabiane-cbu-flash>
123. Laboratoire Aragan. CYSTIPREV® | aragan [Internet]. [cité 6 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.aragan.fr/complements/cystiprevr>
124. Feminabiane CBU [Internet]. [cité 10 sept 2023]. Disponible sur: <https://solutions.pileje.fr/fr/produit/feminabiane-cbu>
125. Taverniti V, Guglielmetti S. Health-Promoting Properties of *Lactobacillus helveticus*. *Front Microbiol* [Internet]. 2012 [cité 10 sept 2023];3. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2012.00392>
126. Carvalho FM, Mergulhão FJM, Gomes LC. Using *Lactobacilli* to Fight *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* Biofilms on Urinary Tract Devices. *Antibiotics* [Internet]. 14 déc 2021 [cité 10 sept 2023];10(12):1525. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8698619/>
127. Inserm [Internet]. [cité 3 janv 2024]. #PayeTonCycle : C’est quoi le syndrome prémenstruel ? · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/c-est-quoi/payetoncycle-cest-quoi-le-syndrome-premenstruel/>
128. Hofmeister S, Bodden S. Premenstrual syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder. *Am. Fam. Physician.*, 94 (3). American Family Physician. 2016 [cité 31 janv 2024];236-40. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/publication/306201673\\_Premenstrual\\_Syndrome\\_and\\_Premenstrual\\_Dysphoric\\_Disorder](https://www.researchgate.net/publication/306201673_Premenstrual_Syndrome_and_Premenstrual_Dysphoric_Disorder)
129. Hennebelle T. Ordonnances en phytothérapie et en aromathérapie. In: Ouvrage conçu comme un guide de prescription pratique à tous les prescripteurs avec les posologies, les contre-indications et précautions d’emploi [Internet]. Maloine; 2022 [cité 12 déc 2023]. p. 263-5. Disponible sur: <https://www.maloine.fr/medecine/medecines-douces-et-naturelles/ordonnances-en-phytotherapie-et-aromatherapie-2022-98-prescriptions.html>
130. Les inhibiteurs sélectifs de la capture de la sérotonine (ISCS) pour le syndrome prémenstruel [Internet]. [cité 9 déc 2023]. Disponible sur:

[https://www.cochrane.org/fr/CD001396/MENSTR\\_les-inhibiteurs-selectifs-de-la-capture-de-la-serotonine-iscs-pour-le-syndrome-premenstruel](https://www.cochrane.org/fr/CD001396/MENSTR_les-inhibiteurs-selectifs-de-la-capture-de-la-serotonine-iscs-pour-le-syndrome-premenstruel)

131. VIDAL [Internet]. [cité 28 juill 2023]. Progestatifs et risque de méningiome : un effet de classe ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30117-progestatifs-et-risque-de-meningiome-un-effet-de-classe.html>

132. ANSM. ANSM. 2023 [cité 9 déc 2023]. Actualité - Risque de méningiome et progestatifs : recommandations générales pour limiter ce risque. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/risque-de-meningiome-et-progestatifs-recommandations-generales-pour-limiter-ce-risque>

133. *Vitex agnus-castus*. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 9 déc 2023]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Vitex\\_agnus-castus&oldid=204038429](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Vitex_agnus-castus&oldid=204038429)

134. Rafieian-Kopaei M, Movahedi M. Systematic Review of Premenstrual, Postmenstrual and Infertility Disorders of Vitex Agnus Castus. Electron Physician [Internet]. 25 janv 2017 [cité 2 oct 2023];9(1):3685-9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5308513/>

135. EMA. European Union herbal monograph on *Vitex agnus-castus* L., fructus. rprise [Internet]. 27 mars 2018 [cité 1 oct 2023];8 pages. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-vitex-agnus-castus-l-fructus-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-vitex-agnus-castus-l-fructus-revision-1_en.pdf)

136. VIDAL [Internet]. [cité 10 déc 2023]. Gattilier - Phytothérapie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/gattilier-vitex-agnus-castus.html>

137. Schellenberg R, Zimmermann C, Drewe J, Hoexter G, Zahner C. Dose-dependent efficacy of the *Vitex agnus castus* extract Ze 440 in patients suffering from premenstrual syndrome. Phytomedicine [Internet]. 15 nov 2012 [cité 1 oct 2023];19(14):1325-31. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944711312002802>

138. Meier B, Berger D, Hoberg E, Sticher O, Schaffner W. Pharmacological activities of Vitex agnus-castus extracts in vitro. Phytomedicine [Internet]. 1 oct 2000 [cité 2 oct 2023];7(5):373-81. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944711300800586>

139. Table of herb-drug interactions based on the monographs of ESCOP [Internet]. ESCOP. [cité 10 déc 2023]. Disponible sur: <https://escop.com/interactions/>

140. Alchémille commune. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 10 déc 2023]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Alch%C3%A9mille\\_commune&oldid=209011570](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Alch%C3%A9mille_commune&oldid=209011570)

141. Alchemilla.pdf [Internet]. [cité 10 déc 2023]. Disponible sur: <https://escop.com/wp-content/uploads/edd/2015/09/Alchemilla.pdf>

142. Pedunculagin. In: Wikipedia [Internet]. 2024 [cité 3 févr 2024]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Pedunculagin&oldid=1193905912>

143. *Alchemillae* herba (Lady's mantle) [Internet]. ESCOP. 2014 [cité 10 déc 2023].

Disponible sur: <https://escop.com/downloads/ladys-mantle/>

144. Millepertuis. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 3 févr 2024]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Millepertuis&oldid=211583614>

145. EMA.final-european-union-herbal-monograph-hypericum-perforatum-l-herba-revision-1\_en.pdf [Internet]. [cité 4 oct 2023]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-hypericum-perforatum-l-herba-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-hypericum-perforatum-l-herba-revision-1_en.pdf)

146. Bouron A, Lorrain E. Effets cellulaires et moléculaires de l'hyperforine, un antidépresseur végétal : revue de la littérature. L'Encéphale [Internet]. 1 avr 2014 [cité 5 oct 2023];40(2):108-13. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013700613000614>

147. VIDAL [Internet]. [cité 18 déc 2023]. Millepertuis - Phytothérapie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/millepertuis-hypericum-perforatum.html>

148. Pareek A, Suthar M, Rathore GS, Bansal V. Feverfew (*Tanacetum parthenium* L.): A systematic review. Pharmacogn Rev [Internet]. 2011 [cité 5 oct 2023];5(9):103-10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3210009/>

149. *Tanacetum parthenium*. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 22 déc 2023]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Tanacetum\\_parthenium&oldid=208175003](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Tanacetum_parthenium&oldid=208175003)

150. EMA.final-community-herbal-monograph-tanacetum-parthenium-l-schulz-bip-herba-revision-1\_en.pdf [Internet]. [cité 5 oct 2023]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-tanacetum-parthenium-l-schulz-bip-herba-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-tanacetum-parthenium-l-schulz-bip-herba-revision-1_en.pdf)

151. Onagre - Huile d'onagre | Creapharma [Internet]. [cité 5 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.creapharma.ch/onagre.htm>

152. Mahboubi M. Evening Primrose (*Oenothera biennis*) Oil in Management of Female Ailments. J Menopausal Med [Internet]. août 2019 [cité 5 oct 2023];25(2):74-82. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6718646/>

153. Greenberg G, Bradel T, Ganshorn K, Mahood S, Zagozeski C, Lawrence K. Short report: preparing for simulated office orals. Survey of practices in 16 family medicine departments. Can Fam Physician [Internet]. avr 2002 [cité 5 févr 2024];48:745-7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2214028/>

154. Parazzini F, Martino MD, Pellegrino P. Magnesium in the gynecological practice: a literature review. Magnes Res [Internet]. 1 janv 2017 [cité 6 févr 2024];30(1):1-7. Disponible sur: [https://www.jle.com/fr/revues/mrh/e-docs/magnesium\\_in\\_the\\_gynecological\\_practice\\_a\\_literature\\_review\\_309489/article.phtml?tab=texte](https://www.jle.com/fr/revues/mrh/e-docs/magnesium_in_the_gynecological_practice_a_literature_review_309489/article.phtml?tab=texte)

155. VIDAL. VIDAL. [cité 6 févr 2024]. Les compléments alimentaires contre le syndrome prémenstruel. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/troubles-regles/complements-alimentaires.html>

156. VIDAL [Internet]. [cité 22 déc 2023]. Le traitement hormonal de substitution. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/menopause/traitement-hormonal-substitution.html>
157. FRON JB. RecoMédicales. 2021 [cité 20 sept 2023]. Ménopause et traitement hormonal de la ménopause. Disponible sur: <https://recomedicales.fr/recommandations/menopause/>
158. Egora.fr [Internet]. 2019 [cité 20 sept 2023]. Les nouveaux traitements des bouffées de chaleur. Disponible sur: <https://www.egora.fr/actus-medicales/gynecologie-obstetrique/46453-les-nouveaux-traitements-des-bouffees-de-chaleur>
159. Dannaoui Eric Résistance des candida aux antifongiques. [Internet]. [cité 20 sept 2023]. Disponible sur: [https://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2012/03/RGO160\\_chabbert.pdf](https://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2012/03/RGO160_chabbert.pdf)
160. CEPO-Bouffées\_de\_chaleur\_et\_cancer\_du\_sein\_(2012-06-20).pdf [Internet]. [cité 22 déc 2023]. Disponible sur: [https://www.msss.gouv.qc.ca/inc/documents/ministere/lutte-contre-le-cancer/guides-cepo-pdf/CEPO-Bouff%C3%A9es\\_de\\_chaleur\\_et\\_cancer\\_du\\_sein\\_\(2012-06-20\).pdf](https://www.msss.gouv.qc.ca/inc/documents/ministere/lutte-contre-le-cancer/guides-cepo-pdf/CEPO-Bouff%C3%A9es_de_chaleur_et_cancer_du_sein_(2012-06-20).pdf)
161. Street D. Stabilisateur vasculaire pour le traitement des bouffées de chaleur de la ménopause. 28 juill 2023 [cité 22 déc 2023];27 pages. Disponible sur: [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00071872.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00071872.PDF)
162. Daidzéine. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 3 févr 2024]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Daidz%C3%A9ine&oldid=208822817>
163. VIDAL [Internet]. [cité 2 févr 2024]. Protéines de soja - Complément alimentaire. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/proteines-soja.html>
164. Trèfle des prés. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 4 janv 2024]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Tr%C3%A8fle\\_des\\_pr%C3%A9s&oldid=208171457](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Tr%C3%A8fle_des_pr%C3%A9s&oldid=208171457)
165. Booth NL, Overk CR, Yao P, Burdette JE, Nikolic D, Chen SN, et al. The Chemical and Biological Profile of a Red Clover (*Trifolium pratense*) Phase II Clinical Extract. J Altern Complement Med N Y N [Internet]. mars 2006 [cité 21 sept 2023];12(2):133-9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1780253/>
166. Çölgeçen H, Koca U, Büyükkartal HN. Chapter 29 - Use of Red Clover (*Trifolium pratense* L.) Seeds in Human Therapeutics. In: Preedy VR, Watson RR, éditeurs. Nuts and Seeds in Health and Disease Prevention (Second Edition) [Internet]. Academic Press; 2020 [cité 5 oct 2023]. p. 421-7. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128185537000292>
167. Berta-Vanrullen I, Saul C, Thomann C. Coordination scientifique et rédactionnelle. mars 2005 [cité 20 sept 2023];440 pages. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-Phytoestrogenes.pdf>
168. Giorno CD. effects of trifolium pratense on climacteric and sexual symptoms in postmenopausal women. Rev Assoc Med Bras [Internet]. [cité 21 sept 2023];5 pages.

- Disponible sur:  
<https://www.scielo.br/j/ramb/a/zwdwv9Xkc6x3fybzfsWQGP/?format=pdf&lang=en>
169. Burdette JE, Liu J, Lantvit D, Lim E, Booth N, Bhat KPL, et al. Trifolium pratense (Red Clover) Exhibits Estrogenic Effects In Vivo in Ovariectomized Sprague-Dawley Rats. J Nutr [Internet]. 1 janv 2002 [cité 6 oct 2023];132(1):27-30. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022316622148698>
170. Van de Weijer PHM, Barentsen R. Isoflavones from red clover (Promensil) significantly reduce menopausal hot flush symptoms compared with placebo. Maturitas [Internet]. 25 juill 2002;42(3):187-93. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12161042/>
171. Mayo B, Vázquez L, Flórez AB. Equol: A Bacterial Metabolite from The Daidzein Isoflavone and Its Presumed Beneficial Health Effects. Nutrients [Internet]. 16 sept 2019 [cité 21 sept 2023];11(9):2231. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6770660/>
172. Gartoulla P, Han MM. Red clover extract for alleviating hot flushes in postmenopausal women: a meta-analysis. Maturitas [Internet]. sept 2014 [cité 31 janv 2024];79(1):58-64. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25074017/>
173. *Pueraria montana*. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 6 janv 2024]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Pueraria\\_montana&oldid=208401615](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Pueraria_montana&oldid=208401615)
174. Wang S, Zhang S, Wang S, Gao P, Dai L. A comprehensive review on Pueraria: Insights on its chemistry and medicinal value. Biomed Pharmacother [Internet]. 1 nov 2020 [cité 22 sept 2023];131:110734. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332220309276>
175. Houblon. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 22 déc 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Houblon&oldid=210547664>
176. EMA. Community herbal monograph on Humulus lupulus L., flos. 6 mai 2014 [cité 22 déc 2023];7 pages. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-humulus-lupulus-l-flos-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-humulus-lupulus-l-flos-revision-1_en.pdf)
177. Weleda [Internet]. [cité 3 févr 2024]. EPB® Houblon Bio. Disponible sur: <https://www.weleda.fr/product/m/menopause---houblon-bio>
178. Zanolli P, Zavatti M. Pharmacognostic and pharmacological profile of Humulus lupulus L. J Ethnopharmacol [Internet]. 28 mars 2008 [cité 20 sept 2023];116(3):383-96. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874108000391>
179. Aghamiri V, Mirghafourvand M, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Nazemiyeh H. The effect of Hop (Humulus lupulus L.) on early menopausal symptoms and hot flashes: A randomized placebo-controlled trial. Complement Ther Clin Pract [Internet]. 1 mai 2016 [cité 20 sept 2023];23:130-5. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1744388115000390>
180. VIDAL [Internet]. [cité 22 déc 2023]. Houblon - Phytothérapie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/houblon-humulus-lupulus.html>
181. *Actaea racemosa*. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 22 déc 2023]. Disponible sur:

[https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Actaea\\_racemosa&oldid=205543954](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Actaea_racemosa&oldid=205543954)

182. EMA.final-european-union-herbal-monograph-cimicifuga-racemosa-l-nutt-rhizome-revision-1\_en.pdf [Internet]. [cité 22 déc 2023]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-cimicifuga-racemosa-l-nutt-rhizome-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-cimicifuga-racemosa-l-nutt-rhizome-revision-1_en.pdf)

183. VIDAL [Internet]. [cité 20 sept 2023]. MENSIFEM. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/mensifem-85446.html>

184. VIDAL [Internet]. [cité 4 janv 2024]. Actée à grappes noires - Phytothérapie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plant/actee-grappes-noires-actea-racemosa.html>

185. Sauge officinale. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 6 janv 2024]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Sauge\\_officinale&oldid=196321400](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Sauge_officinale&oldid=196321400)

186. Moradi M, Ghavami V, Niazi A, Seraj Shirvan F, Rasa S. The Effect of *Salvia Officinalis* on Hot Flashes in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Community Based Nurs Midwifery [Internet]. juill 2023 [cité 6 oct 2023];11(3):169-78. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10363264/>

187. Sauge officinale (Salvia officinalis) | Creapharma [Internet]. [cité 6 janv 2024]. Disponible sur: [https://www.creapharma.ch/sauge.htm#google\\_vignette](https://www.creapharma.ch/sauge.htm#google_vignette)

188. EMA.final-european-union-herbal-monograph-salvia-officinalis-l-folium-revision-1\_en.pdf [Internet]. [cité 6 janv 2024]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-salvia-officinalis-l-folium-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-salvia-officinalis-l-folium-revision-1_en.pdf)

189. VIDAL [Internet]. [cité 6 janv 2024]. Sauge officinale - Phytothérapie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plant/sauge-officinale-salvia-officinalis.html>

190. Pharmacien Giphar [Internet]. [cité 6 janv 2024]. Tout savoir sur la mauvaise circulation sanguine. Disponible sur: <https://www.pharmaciengiphar.com/maladies/problemes-vasculaires/phlebite-et-insuffisance-veineuse/mauvaise-circulation-sanguine>

191. VIDAL [Internet]. 2023 [cité 6 janv 2024]. Artérite des jambes - symptômes, causes, traitements et prévention. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/arterite-jambes.html>

192. Les maladies des artères - Les facteurs de risques et traitements adaptés - HUG [Internet]. [cité 6 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/cardiologie/maladies-arteres>

193. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 7 janv 2024]. Insuffisance veineuse chronique et syndrome postphlébitique - Troubles cardiovasculaires. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-cardiovasculaires/troubles-veineux-p%C3%A9riph%C3%A9riques/insuffisance-veineuse-chronique-et-syndrome-postphl%C3%A9bitique>

194. Ref\_Cardio\_ch23\_insuffisance\_veineuse.pdf [Internet]. [cité 6 janv 2024]. Disponible sur: [https://www.sfcadio.fr/sites/default/files/2019-11/2015-2e\\_Ref\\_Cardio\\_ch23\\_insuffisance\\_veineuse.pdf](https://www.sfcadio.fr/sites/default/files/2019-11/2015-2e_Ref_Cardio_ch23_insuffisance_veineuse.pdf)
195. VIDAL [Internet]. [cité 7 janv 2024]. Recommandations Insuffisance veineuse chronique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/insuffisance-veineuse-chronique-4045.html>
196. HAS. La compression médicale dans les affections veineuses chroniques. Ann Dermatol Vénéréologie [Internet]. mai 2013 [cité 7 janv 2024];140(5):393-6. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S015196381300570X>
197. EMA. European Union herbal monograph on *Vitis vinifera* L., folium. mai 2017;8 pages. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-vitis-vinifera-l-folium-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-vitis-vinifera-l-folium-revision-1_en.pdf)
198. Equipe passeport santé. 5 façons d'utiliser la Vigne rouge pour une meilleure circulation [Internet]. 07/18 [cité 6 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/DossierComplexe.aspx?doc=5-facons-utiliser-vigne-rouge-pour-meilleure-circulation>
199. Wikipédia. Anthocyanidine— Wikipédia [Internet]. 2008 [cité 6 févr 2024]. Disponible sur: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Anthocyanidine.svg>
200. VIDAL [Internet]. [cité 7 janv 2024]. Vigne rouge - Phytothérapie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/vigne-rouge-vitis-vinifera-tinctoria.html>
201. Scarborough H, Bacharach AL. Vitamin P. In: Harris RS, Thimann KV, éditeurs. Vitamins & Hormones [Internet]. Academic Press; 1949 [cité 7 janv 2024]. p. 1-55. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0083672908608237>
202. Pharmacien Giphar [Internet]. [cité 7 janv 2024]. La vigne rouge, un précieux allié des jambes lourdes. Disponible sur: <https://www.pharmaciengiphar.com/medecines-naturelles/conseils-phytotherapie/vigne-rouge-un-precieux-allie-jambes-lourdes>
203. Wikipédia. *Ruscus aculeatus*. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 6 févr 2024]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ruscus\\_aculeatus&oldid=211752885](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ruscus_aculeatus&oldid=211752885)
204. Raposo A, Saraiva A, Ramos F, Carrascosa C, Raheem D, Bárbara R, et al. The Role of Food Supplementation in Microcirculation—A Comprehensive Review. Biology [Internet]. 2 juill 2021 [cité 28 sept 2023];10(7):616. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8301032/>
205. Rodrigues JPB, Fernandes Â, Dias MI, Pereira C, Pires TCSP, Calhella RC, et al. Phenolic Compounds and Bioactive Properties of *Ruscus aculeatus* L. (Asparagaceae): The Pharmacological Potential of an Underexploited Subshrub. Molecules [Internet]. janv 2021 [cité 22 sept 2023];26(7):1882. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/7/1882>

206. de Almeida Cyrino FZG, Balthazar DS, Sicuro FL, Bouskela E. Effects of venotonic drugs on the microcirculation: Comparison between *Ruscus* extract and micronized diosmine. Clin Hemorheol Microcirc [Internet]. 1 janv 2018 [cité 28 sept 2023];68(4):371-82. Disponible sur: <https://content.iospress.com/articles/clinical-hemorheology-and-microcirculation/ch170281>
207. EMA. European Union herbal monograph on *Ruscus aculeatus* L., rhizoma. 20 nov 2018 [cité 22 sept 2023];8 pages. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/european-union-herbal-monograph-ruscus-aculeatus-l-rhizoma-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/european-union-herbal-monograph-ruscus-aculeatus-l-rhizoma-revision-1_en.pdf)
208. Arkopharma. Arkogélules® BIO Fragon – Arkopharma France [Internet]. [cité 6 févr 2024]. Disponible sur: <https://fr.arkopharma.com/products/arkogelules-bio-fragon>
209. VIDAL [Internet]. [cité 7 janv 2024]. Petit-houx - Phytothérapie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/petit-houx-ruscus-aculeatus.html>
210. Le Moniteur des pharmacies.fr. [cité 24 août 2023]. Les jambes lourdes - Le Moniteur des Pharmacies n° 3179 du 28/05/2017 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3179/les-jambes-lourdes.html>
211. VIDAL [Internet]. [cité 7 janv 2024]. Hémorroïdes - symptômes, causes, traitements et prévention. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/hemorroides.html>
212. Vieu C. Le marronnier d'Inde (*Aesculus hippocastanum* L.): études botaniques, chimiques et thérapeutiques [Internet]. [Grenoble]: Joseph Fourier; 2014 [cité 1 janv 2023]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01006873v1/document>
213. EMA. European Union herbal monograph on *Aesculus hippocastanum* L., semen. Révision 1 [Internet]. 15 mai 2019 [cité 7 janv 2024];9 pages. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/draft-european-union-herbal-monograph-aesculus-hippocastanum-l-semen-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/draft-european-union-herbal-monograph-aesculus-hippocastanum-l-semen-revision-1_en.pdf)
214. EMA.draft-european-union-herbal-monograph-aesculus-hippocastanum-l-cortex-revision-1\_en.pdf [Internet]. [cité 1 févr 2024]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/draft-european-union-herbal-monograph-aesculus-hippocastanum-l-cortex-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/draft-european-union-herbal-monograph-aesculus-hippocastanum-l-cortex-revision-1_en.pdf)
215. VIDAL [Internet]. [cité 7 janv 2024]. Marronnier d'Inde - Phytothérapie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/marronnier-inde-aesculus-hippocastanum.html>
216. VIDAL [Internet]. [cité 7 janv 2024]. Recommandations Trouble anxieux généralisé. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/trouble-anxieux-generalise-2546.html>

217. Masson E. EM-Consulte. [cité 12 oct 2023]. Troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés aux antidépresseurs in utero ? Que pouvons-nous dire aux femmes enceintes ? Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1367630/troubles-neuro-developpementaux-chez-les-enfants-e>
218. Wikipedia. *Eschscholzia*. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 6 févr 2024]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Eschscholzia&oldid=182748569>
219. Demir E. Le pavot de Californie (*Eschscholtzia californica cham.*): caractéristiques, propriétés et utilisations d'une plante médicinale [Internet]. [Lorraine]: Université de Lorraine; 2021 [cité 8 janv 2024]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297912/document>
220. EMA. European Union herbal monograph on *Eschscholzia californica* Cham., herba. 28 janv 2015 [cité 14 oct 2023];5 pages. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-eschscholzia-californica-cham-herba\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-eschscholzia-californica-cham-herba_en.pdf)
221. ANSES.AVIS.pdf [Internet]. [cité 14 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2019SA0155.pdf>
222. Résumé des caractéristiques du produit - ARKOGELULES ESCHSCHOLTZIA, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 janv 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69812153&typedoc=R>
223. Fedurco M, Gregorová J, Šebrlová K, Kantorová J, Peš O, Baur R, et al. Modulatory Effects of *Eschscholzia californica* Alkaloids on Recombinant GABAA Receptors. *Biochem Res Int* [Internet]. 2015;2015:617620. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26509084/>
224. Wikipédia. Coquelicot. In: Wikipédia [Internet]. ALLEMAGNE; 2024 [cité 6 févr 2024]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Coquelicot&oldid=212060845>
225. Hmamou A, El-Assri EM, El Khomsi M, Kara M, Zuhair Alshawwa S, Al Kamaly O, et al. *Papaver rhoeas* L. stem and flower extracts: Anti-struvite, anti-inflammatory, analgesic, and antidepressant activities. *Saudi Pharm J* [Internet]. 1 août 2023 [cité 15 oct 2023];31(8):101686. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016423001780>
226. VIDAL [Internet]. [cité 8 janv 2024]. La phytothérapie dans le traitement de l'anxiété. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/anxiete/phytotherapie-plantes.html>
227. Ghoshooni H, Sahraei H. Pharmacological Properties of *Papaver rhoeas* L. *Annu Res Rev Biol* [Internet]. 10 janv 2014; 4:4445-9. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/publication/270927494\\_Pharmacological\\_Properties\\_of\\_Papaver\\_rhoeas\\_L](https://www.researchgate.net/publication/270927494_Pharmacological_Properties_of_Papaver_rhoeas_L)
228. L'insomnie [Internet]. INSV Institut National du Sommeil et de la Vigilance. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://institut-sommeil-vigilance.org/insomnie/>

229. VIDAL [Internet]. [cité 9 janv 2024]. Recommandations Insomnie de l'adulte. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/insomnie-de-l-adulte-1619.html>
230. HAS. Haute Autorité de Santé. 2014 [cité 9 janv 2024]. Benzodiazépines hypnotiques au long cours : un intérêt thérapeutique limité. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1756665/fr/benzodiazepines-hypnotiques-au-long-cours-un-interet-therapeutique-limite](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1756665/fr/benzodiazepines-hypnotiques-au-long-cours-un-interet-therapeutique-limite)
231. Hostettmann K. Les plantes pour prévenir et soigner les affections du système nerveux central [Internet]. FAVRE; 2014 [cité 10 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.editionsfavre.com/livres/plantes-pour-prevenir-et-soigner-les-affections-du-systeme-nerveux-central-les/>
232. Valériane (*Valeriana officinalis*) | Creapharma [Internet]. [cité 10 janv 2024]. Disponible sur: [https://www.creapharma.ch/valeriane\\_fr.htm](https://www.creapharma.ch/valeriane_fr.htm)
233. BERNARD C. AltheaProvence. 2012 [cité 6 févr 2024]. Valériane (*Valeriana officinalis*) propriétés et utilisations. Disponible sur: <https://www.altheaprovence.com/valeriane-valeriana-officinalis-proprietes-et-utilisations/>
234. Yuan CS, Mehendale S, Xiao Y, Aung HH, Xie JT, Ang-Lee MK. The gamma-aminobutyric acid effects of valerian and valerenic acid on rat brainstem neuronal activity. *Anesth Analg* [Internet]. févr 2004 [cité 2 nov 2023];98(2):353-8. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14742369/>
235. VIDAL [Internet]. [cité 10 janv 2024]. Valériane - Phytothérapie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/valeriane-valeriana-officinalis.html>
236. EMA. European Union herbal monograph on *Valeriana officinalis* L., radix. 2 févr 2016 [cité 10 janv 2024];9 pages. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-valeriana-officinalis-l-radix\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-valeriana-officinalis-l-radix_en.pdf)
237. Pileje. Phytostandard® - Eschscholtzia / Valériane [Internet]. [cité 6 févr 2024]. Disponible sur: <https://solutions.pileje.fr/fr/produit/phytostandard-eschscholtzia-valeriane>
238. Arkopharma. Arkopharma France. [cité 5 nov 2023]. Arkogélules® Valériane, gélule. Disponible sur: <https://fr.arkopharma.com/products/arkogelules-valeriane-gelule>
239. PubChem. Valerenic acid [Internet]. [cité 2 nov 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6440940>
240. Shinjyo N, Waddell G, Green J. Valerian Root in Treating Sleep Problems and Associated Disorders—A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Evid-Based Integr Med* [Internet]. 1 janv 2020 [cité 31 oct 2023];25:2515690X20967323. Disponible sur: <https://doi.org/10.1177/2515690X20967323>
241. Dietz BM, Mahady GB, Pauli GF, Farnsworth NR. Valerian extract and valerenic acid are partial agonists of the 5-HT<sub>5a</sub> receptor in vitro. *Mol Brain Res* [Internet]. 18 août 2005 [cité 3 nov 2023];138(2):191-7. Disponible sur:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169328X0500197X>

242. OQ\_Passion\_flower.jpg (800×797) [Internet]. [cité 22 oct 2023]. Disponible sur: [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/e5/OQ\\_Passion\\_flower.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/e5/OQ_Passion_flower.jpg)

243. EMA. Community herbal monograph on *Passiflora incarnata* L., herba. 25 mars 2014 [cité 22 oct 2023];7 pages. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-passiflora-incarnata-l-herba\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-passiflora-incarnata-l-herba_en.pdf)

244. VIDAL [Internet]. [cité 9 janv 2024]. Passiflore - Phytothérapie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/passiflore-passiflora-incarnata.html>

245. Guerrero FA, Medina GM. Effect of a medicinal plant (*Passiflora incarnata* L) on sleep. Sleep Sci [Internet]. sept 2017 [cité 23 oct 2023];10(03):96-100. Disponible sur: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.5935/1984-0063.20170018>

246. Tissot O. Prise en charge de l'anxiété par la phytothérapie. Actual Pharm [Internet]. 1 nov 2019 [cité 4 févr 2024];58(590):27-8. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370019304008>

247. Zanolì P, Avallone R, Baraldi M. Behavioral characterisation of the flavonoids apigenin and chrysin. Fitoterapia [Internet]. 1 août 2000 [cité 23 oct 2023];71:S117-23. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0367326X00001866>

248. VIDAL [Internet]. [cité 11 janv 2024]. Mélisse - Phytothérapie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/melisse-melissa-officinalis.html>

249. Melissa\_officinalis1.jpg (1024×768) [Internet]. [cité 4 nov 2023]. Disponible sur: [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/51/Melissa\\_officinalis1.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/51/Melissa_officinalis1.jpg)

250. EMA. Community herbal monograph on *Melissa officinalis* L., folium. 14 mai 2015 [cité 5 nov 2023];7 pages. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-melissa-officinalis-l-folium\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-melissa-officinalis-l-folium_en.pdf)

251. Melissa.pdf [Internet]. [cité 11 janv 2024]. Disponible sur: <https://escop.com/wp-content/uploads/edd/2015/09/Melissa.pdf>

252. LABORATOIRE ARAGAN. SOMActifs® | aragan [Internet]. [cité 5 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.aragan.fr/complements/somactifsr>

253. Arkopharma. Arkopharma France. [cité 5 nov 2023]. Arkogélules® Mélisse, gélule. Disponible sur: <https://fr.arkopharma.com/products/arkogelules-melisse-gelule>

254. Awad R, Muhammad A, Durst T, Trudeau VL, Arnason JT. Bioassay-guided fractionation of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) using an in vitro measure of GABA transaminase activity. Phytother Res PTR [Internet]. août 2009 [cité 5 nov 2023];23(8):1075-81. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19165747/>

255. Cases J, Ibarra A, Feuillère N, Roller M, Sukkar SG. Pilot trial of *Melissa officinalis* L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. Mediterr J Nutr Metab [Internet]. 2011 [cité 12 janv 2024];4(3):211-8.

Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3230760/>

256. Cahier-thematique-5-le-pharmacien-et-les-plantes.pdf [Internet]. [cité 4 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/mediatheque/fichiers/les-cahiers-thematiques/cahier-thematique-5-le-pharmacien-et-les-plantes>

Université de Lille  
UFR3S-Pharmacie  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2023/ 2024

**Nom : Diouare**  
**Prénom : Mariama**

**Titre de la thèse :** Prise en charge par la phytothérapie et la micronutrition des troubles gynécologiques, circulatoires et anxieux chez la femme

**Mots-clés :** phytothérapie, probiotiques, mycose, cystite, SPM, bouffées de chaleur, jambes lourdes, hémorroïdes, troubles anxieux, insomnies

## **Résumé :**

Les troubles gynécologiques, circulatoires et anxieux sont des troubles fréquents chez la femme, provoqués par des facteurs internes (hormonaux) et externes (environnement, habitudes de vie, profession).

Le but de cette thèse est de mettre en avant l'intérêt de la phytothérapie et de la micronutrition, seules ou en complément de la médecine conventionnelle, dans la prise en charge de ces différents maux auxquels la femme fait face ou pourrait faire face au cours de sa vie,

Cette thèse s'articule autour de 3 grands chapitres : rappel sur les grandes périodes de la vie de la femme (puberté, grossesse, ménopause), aspects réglementaires liés aux produits de santé à base de plantes et aux probiotiques, prise en charge par la médecine conventionnelle et par des alternatives en phytothérapie/micronutrition de certains troubles féminins. Pour chaque trouble, des plantes adaptées ont été proposées : plantes apaisantes et hydratantes dans le cas de mycoses, plantes diurétiques et antibactériennes pour la prise en charge de cystites non compliquées, plantes aux propriétés progestérone-*like* et oestrogéniques pour le syndrome prémenstruel et les bouffées de chaleur liées à la ménopause, plantes veinotoniques et anti-inflammatoires pour les troubles circulatoires, plantes relaxantes et sédatives pour la prise en charge de l'anxiété généralisée et de l'insomnie.

## **Membres du jury :**

**Président :** M. Hennebelle Thierry, Professeur des Universités, UFR3S Faculté de Pharmacie de Lille

**Assesseur(s) :** Mme Rivière Céline, Professeure des Universités, UFR3S Faculté de Pharmacie de Lille

**Membre(s) extérieur(s) :** Mme El Zouheir Dounia, Docteure en Pharmacie