

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 23 mai 2025

Par M. ADANT Antoine

**Aperçu et analyse critique de la section H (Fitoterápicos) de la liste
RENAME 2024 (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais) du Brésil**

Membres du jury :

Président et directeur de thèse : SAHPAZ Sevser, Professeur de pharmacognosie,
UFR3S-Pharmacie, Université de Lille

Membre extérieur :

GRZESKIEWICZ Benoît, Docteur en Pharmacie, titulaire de la Pharmacie Babylone à
Villeneuve d'Ascq (59491)

LEMAHIEU Sophie, Docteur en Pharmacie, adjointe à la Pharmacie V2 à Villeneuve
d'Ascq (59491)

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET Bertrand
DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

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

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

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	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85

Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85

Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
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	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHARAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
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
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85

Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
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	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85

M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
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
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	Younes	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 Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86

M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	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 pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
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
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
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
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

UFR3S-Pharmacie

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



Liste des abréviations et acronymes

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CBAF : Componente Básico da Assistência Farmacêutica (composante de base de l'assistance pharmaceutique)

CEAF : Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (composante spécialisée de l'assistance pharmaceutique)

CESAF : Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (composante stratégique de l'assistance pharmaceutique)

Classification ATC : Anatomique Thérapeutique Chimique

CONITEC : Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (commission nationale pour l'incorporation des technologies dans le SUS)

DER : Drug Extract Ratio (rapport d'extraction)

EMA : European Medicines Agency (agence européenne du médicament)

FTN : Formulário Terapêutico Nacional (formulaire thérapeutique national)

GEIFAR : Grupo Executivo da Indústria Químico-Farmacêutico (groupe exécutif de l'industrie chimique et pharmaceutique)

HATC : Herbal ATC system

HMPC : Committee on Herbal Medicinal Products (comité des médicaments à base de plantes)

IDH : Indice de Développement Humain

IDM : Infarctus du Myocarde

LAPACIS : Laboratório de Práticas Alternativas, Complementares e Integrativas em Saúde (laboratoire des pratiques alternatives, complémentaires et intégratives en santé)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCDT : Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (protocoles cliniques et directives thérapeutiques)

PNM : Política Nacional de Medicamentos (politique nationale du médicament)

PNPMF : Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (politique nationale des plantes médicinales et phytothérapie)

RENAME : Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (liste nationale des médicaments essentiels)

RENISUS : Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (liste nationale des plantes médicinales d'intérêt pour le système de santé unique)

SUS : Sistema Único de Saúde (système de santé unique)

Glossaire de botanique (1)

Actinodrome : Se dit d'une nervation où trois, ou plus, nervures primaires divergent radialement d'un même point. La nervure centrale n'est généralement pas plus prononcée que les autres.

Actinomorphe : Se dit d'une fleur où la disposition des pièces affecte une symétrie radiale autour de l'axe.

Acuminé : Se rétrécissant progressivement pour se terminer brusquement en pointe effilée.

Alternes : Qualifie des feuilles attachées isolément, une par nœud, sur la tige, l'orientation variant en général de feuille à feuille, ou des étamines fixées entre les pétales.

Anémochore : Dont les semences sont dispersées par le vent.

Apex : Extrémité d'un organe. Point de croissance.

Arbre : Plante ligneuse d'au moins 7 m de haut présentant un tronc ramifié vers le haut.

Arbrisseau : Plante ligneuse de 1 à 3 m de haut et ramifiée dès la base.

Arbuste : Plante ligneuse de moins de 7 m de haut mais de structure analogue à un arbre, avec un tronc.

Axillaire : Situé à l'aisselle d'un organe.

Bilabié : Divisé en deux lèvres inégales : fleurs de la sauge.

Bractée : Feuille modifiée insérée à la base d'un pédicelle floral, d'un pédoncule d'inflorescence ou d'une de ses ramifications.

Brochidodrome : Qualifie une nervation camptodrome où les nervures secondaires forment des boucles apparentes.

Calice : Ensemble des sépales. Premier verticille de la fleur formant l'enveloppe externe du bouton floral.

Capité : Terminé en tête arrondie.

Capitule : Inflorescence formée de fleurs sessiles serrées sur un réceptacle unique élargi en disque.

Capsule : Chez les Angiospermes, fruit sec déhiscent formé par un ovaire à carpelles soudés en une cavité unique s'ouvrant pour libérer les graines.

Chartacé : A structure de papier, souvent brunâtre ; synonyme : cartacé.

Chaton : Inflorescence pendante de fleurs simples serrées et en général, unisexuées.

Cime : Partie sommitale d'une plante, terme employé surtout pour les arbres.

Composé : Formé de plusieurs parties ; exemple : feuille formée de plusieurs folioles.

Cordé : Qualifie un organe en forme de cœur.

Corolle : Ensemble des pétales, second verticille du périanthe.

Cyme : Inflorescence, unipare ou bipare, où tous les apex produisent une fleur.

Décidue : Se dit d'une plante perdant ses feuilles régulièrement.

Décussées : Qualifie des feuilles disposées par paires successivement disposées à 90° entre elles.

Denté : Bordé de dents.

Dioïque : Qualifie une plante portant des fleurs d'un seul sexe, soit mâles, soit femelles.

Drupe : Fruit charnu, ou parfois sec, le plus souvent indéhiscent, contenant une ou plusieurs graines enfermée(s) dans l'endocarpe lignifié appelé noyau.

Ecorce : Ensemble des tissus extérieurs d'un végétal ligneux.

Elliptique : Qualifie une feuille ovale aux extrémités resserrées ; en forme d'ellipse.

Entier : Qualifie un organe au bord ni découpé ni denté.

Étamine : Organe reproducteur des végétaux supérieurs où s'élabore le pollen et formé de l'anthère, qui contient le pollen, et d'un filet.

Feuille : Organe classique des plantes, siège principal de la photosynthèse.

Foliole : Chaque partie distincte d'une feuille composée.

Gamopétale : Dont les pétales sont soudés au moins à la base.

Glabre : Dépourvu de poils.

Glomérule : Inflorescence de type cyme, très dense, irrégulière et d'aspect globulaire, formée de fleurs sessiles. Fréquent chez les *Lamiaceae*.

Hampe : Pédoncule floral dépourvu de feuilles ou à feuilles réduites.

Herbacé : A consistance d'herbe ; opposé à ligneux.

Hermaphrodite : Qualifie une fleur présentant pièces mâles et femelles, c'est-à-dire étamines et ovaires.

Imparipennée : Se dit d'une feuille composée pennée avec foliole terminale, comptant de ce fait un nombre impair de folioles.

Indéhiscent : Se dit d'un fruit ne s'ouvrant pas pour libérer les graines.

Inflorescence : Tout agencement floral de plus d'une fleur.

Infundibuliforme : En forme d'entonnoir.

Lancéolé : En forme de fer de lance, allongé et pointu, la partie la plus large se trouvant plus près de la base. Sens variable selon les auteurs.

Lenticelle : Pore permettant les échanges gazeux au travers du liège ou de l'écorce des plantes ligneuses (Rameau...).

Lèvre : Partie de certaines corolles zygomorphes formée par la soudure de certains pétales : lèvres supérieure et inférieure de *Lamium* (de Foucault).

Liane : Plante grimpante ligneuse.

Limbe : Partie plane et peu épaisse d'un organe (feuille, pétale...).

Lobé : Se dit d'un organe dont les bords sont courbes ou arrondis avec des échancrures de profondeur variable et non précisée.

Monoïque : Qualifie une plante possédant des fleurs mâles et femelles sur le même pied.

Nectaire : Glande sécrétant le nectar.

Nervures : Ligne saillante des tissus conducteurs et de soutien des feuilles.

Oblong : Nettement plus long que large et à bords parallèles.

Ombelle : Inflorescence où tous les pédicelles floraux partent du sommet de la tige principale.

Opposées : Se dit de feuilles insérées face à face ou d'étamines insérées en face des pétales.

Panicule : Racème de racèmes ; plus généralement toute inflorescence ramifiée complexe.

Pédicelle : Petit axe portant une fleur unique dans une inflorescence.

Pédoncule : Portion de tige supportant une inflorescence.

Pétale : Organe constitutif du second verticille floral ou corolle.

Pétiole : Partie étroite de la feuille unissant le limbe à la tige.

Pétiolée : Se dit d'une feuille portée par un pétiole nettement apparent ; opposé à sessile.

Phyllotaxie : Disposition des feuilles les unes par rapport aux autres sur la tige d'un végétal.

Pubérulent : Couvert d'une pubescence très fine et très souple, à peine visible.

Pubescent : couvert de poils duveteux.

Pyxide : Capsule s'ouvrant par un couvercle.

Rachis : Axe principal d'une feuille composée ou de la fronde d'une fougère.

Rameau : Partie aérienne d'une plante vasculaire, comprenant tige et feuilles.

Sépale : Organe constitutif du premier verticille floral (calice).

Serrulé : Finement serraté ou denticulé.

Sessile : Dépourvu de pédoncule, de pédicelle ou de pétiole et directement fixé sur l'axe.

Simple : Se dit d'un organe qui n'est pas divisé : feuille non composée.

Stigmate : Extrémité du pistil fixant le pollen, en nombre égal à celui des carpelles à l'extrémité desquels il se trouve.

Stipule : Appendice foliacé situé à la base des pétioles de feuilles ou de sépales en forme de languette, d'écaille, voire d'épine (de Foucault).

Stolon : Tige grêle rampante pouvant s'enraciner au niveau des nœuds et donner une nouvelle plante.

Style : Partie apicale rétrécie de l'ovaire, généralement allongée et portant le ou les stigmates.

Tomenteux : Terme à employer, ou à lire, avec précaution car son sens varie énormément d'un auteur à l'autre, allant jusqu'à être un synonyme de poilu. La définition la plus précise semble être : couvert de poils plus ou moins longs, serrés et entrecroisés donnant un toucher doux et velouté comme chez le bouillon blanc *Verbascum thapsus*.

Trichome : Ensemble de poils ou excroissance à la surface de l'épiderme d'une plante.

Tubercule : Tige ou racine souterraine pérennante et renflée servant de réserve et ne portant que des embryons minuscules de feuilles.

Verticille : Ensemble d'organes disposés en cercle, à un même niveau, sur la tige.

Vivace : Plante durant plus de deux saisons.

Zygomorphe : Qualifie une fleur ou un organe à symétrie bilatérale (symétrie par rapport à un plan).

Table des matières

I.	Historique de la liste RENAME 2024 (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais).....	29
II.	Organisation de la liste RENAME 2024.....	29
A.	Annexe A de la liste RENAME	29
B.	Annexe B de la liste RENAME	33
III.	<i>Farmácia viva</i> : la phytothérapie au quotidien	37
IV.	Expérience réussie de <i>Farmácia viva</i> : centre de santé <i>San Martin</i> (9).....	37
V.	Aperçu des plantes médicinales de la liste RENAME 2024 (10)	40
VI.	<i>Cynara scolymus</i> L. (Asteraceae)	44
A.	Nomenclature botanique	44
B.	Description botanique (12).....	44
C.	Répartition géographique (13)	46
D.	Historique d'utilisation (14)(15)	47
E.	Indications officielles.....	48
1.	Formulaire de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne 2 ^{ème} édition <i>Cynara scolymus</i> L. (17)	48
2.	Monographie de l'HMPC, <i>European Union herbal monograph on Cynara cardunculus</i> L. (syn. <i>Cynara scolymus</i> L.), <i>folium</i> (18).....	49
3.	Monographie de l'OMS <i>Folium Cynarae</i> (19)	50
4.	Résumé.....	51
F.	Bases scientifiques d'utilisation	51
1.	Troubles digestifs (20)	51
2.	Hypercholestérolémie légère à modérée (21)	52
G.	Produits disponibles au Brésil	52
H.	Commentaires.....	55
I.	Score phytothérapeutique.....	56
J.	Conclusion.....	60
VII.	<i>Schinus terebinthifolius</i> Raddi (Anacardiaceae)	61

A.	Nomenclature botanique	61
B.	Description botanique (26)	61
C.	Répartition géographique	64
D.	Historique d'utilisation (29)	65
E.	Indications officielles	67
1.	Formulaire de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne 2 ^{ème} édition (30)	67
2.	<i>Informações Sistematizadas da Relação Nacional de Plantas Medicinais de interesse ao sus Schinus terebinthifolius Raddi, Anacardiaceae – aroeira-da-praia</i> (26)	67
F.	Résumé	68
G.	Bases scientifiques d'utilisation (29)	69
1.	Vaginose bactérienne (32)	69
2.	Plaque dentaire et gingivite (33)	70
H.	Produits disponibles au Brésil	71
I.	Commentaires	72
J.	Score phytothérapeutique	73
K.	Conclusion	76
VIII.	<i>Rhamnus purshiana</i> DC. (<i>Rhamnaceae</i>)	78
A.	Nomenclature botanique	78
B.	Description botanique (37)	78
C.	Répartition géographique (38)	81
D.	Historique d'utilisation	82
E.	Indications officielles	83
1.	Premier supplément au Formulaire de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne 1 ^{ère} édition (40)	83
2.	Monographie de l'HMPC (2020), <i>European Union herbal monograph on Rhamnus purshiana</i> DC., <i>cortex Final – Revision</i> (41), et Monographie de l'OMS (2002) <i>Cortex Rhamni Purshianae</i> (42)	83
F.	Bases scientifiques d'utilisation	86
G.	Produits disponibles au Brésil	90

H.	Score phytothérapeutique.....	91
I.	Conclusion.....	93
IX.	<i>Harpagophytum procumbens</i> (Burch) DC. ex Meisn. et <i>Harpagophytum zeyheri</i> Decne (Pedaliaceae).....	95
A.	Nomenclature botanique	95
B.	Description botanique (50).....	96
C.	Répartition géographique (figure 44) (52).....	99
D.	Historique d'utilisation (53)	101
E.	Indications officielles.....	102
1.	Formulaire de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne 2 ^{ème} édition (54)	102
2.	Mémento de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne 1 ^{ère} édition (55)	104
3.	Monographie de l'HMPC (56)	105
4.	Monographie de l'OMS (57).....	105
F.	Bases scientifiques d'utilisation (58).....	106
G.	Produits disponibles au Brésil	108
X.	<i>Mikania glomerata</i> Spreng. (Asteraceae).....	114
A.	Nomenclature botanique	114
B.	Description botanique (63).....	114
C.	Répartition botanique (64).....	115
D.	Historique d'utilisation.....	116
E.	Indications officielles.....	118
1.	Formulaire de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne 1 ^{ère} édition	118
2.	Premier supplément au Formulaire de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne 1 ^{ère} édition (72)	120
3.	Formulaire de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne 2 ^{ème} édition.....	120
F.	Bases scientifiques d'utilisation	122
G.	Produits disponibles au Brésil	124
H.	Score phytothérapeutique.....	133

I.	Conclusion.....	135
XI.	<i>Mentha x piperita</i> L. (<i>Lamiaceae</i>)	136
A.	Nomenclature botanique	136
B.	Description botanique	138
C.	Répartition géographique (84)	141
D.	Historique d'utilisation.....	142
E.	Indications officielles.....	144
1.	Formulaire de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne 1 ^{ère} édition	144
2.	Premier Supplément au Formulaire de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne 1 ^{ère} édition.....	145
3.	Formulaire de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne 2 ^{ème} édition.....	146
4.	Monographies de l'HMPC	148
5.	Monographie de l'ESCOP (<i>European Scientific Cooperative On Phytotherapy</i>) <i>Mentha piperitae folium</i> – <i>Peppermint Leaf</i> (94)	152
6.	Monographies de l'OMS	152
F.	Bases scientifiques d'utilisation	154
G.	Produits disponibles au Brésil	154
H.	Score phytothérapeutique.....	155
I.	Conclusion.....	156
XII.	<i>Plantago ovata</i> Forssk. (<i>Plantaginaceae</i>).....	157
A.	Nomenclature botanique	157
B.	Description botanique (99).....	157
C.	Répartition géographique (100).....	158
D.	Historique d'utilisation (101)	158
E.	Indications officielles.....	160
1.	Sources brésiliennes.....	160
2.	Monographies de l'HMPC	161
3.	Monographie de l'OMS <i>Semen Plantaginis</i> (105).....	165

4.	Monographies de l'ESCOP <i>Plantaginis ovatae semen</i> (106) et <i>Plantaginis ovatae testa</i> (107)	166
F.	Bases scientifiques d'utilisation (108)	168
G.	Produits disponibles au Brésil	168
H.	Score phytothérapeutique	172
I.	Conclusion	174
XIII.	<i>Salix alba</i> L. (<i>Salicaceae</i>)	175
A.	Nomenclature botanique	175
B.	Description botanique (111)	175
C.	Répartition géographique	179
D.	Historique d'utilisation	180
E.	Indications officielles	185
1.	Formulaire de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne 1 ^{ère} édition <i>Salix alba</i> L. (122)	185
2.	Premier Supplément au Formulaire de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne 1 ^{ère} édition <i>CÁPSULA COM Salix</i> [<i>várias espécies incluindo S. purpurea</i> L., <i>S. daphnoides</i> Vill., <i>S. fragilis</i> L.] (123)	185
3.	Formulaire de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne 2 ^{ème} édition <i>Salix</i> [<i>várias espécies incluindo S. purpurea</i> L., <i>S. daphnoides</i> Vill., <i>S. fragilis</i> L.] (124)	186
4.	Monographie de l'HMPC European Union herbal monograph on <i>Salix</i> [various species including <i>S. purpurea</i> L., <i>S. daphnoides</i> Vill., <i>S. fragilis</i> L.], cortex (125)	187
5.	German Commission E Monographs (1984) White Willow bark (126)	188
6.	Monographie de l'OMS Cortex Salicis (127)	188
F.	Résumé	188
G.	Bases scientifiques d'utilisation	189
H.	Produits disponibles au Brésil	190
I.	Score phytothérapeutique	196
J.	Conclusion	198
XIV.	<i>Uncaria tomentosa</i> (Willd. ex Schult.) D.C. (<i>Rubiaceae</i>)	199
A.	Nomenclature botanique	199

B.	Description botanique (137)	199
C.	Risque de confusion (138)	201
D.	Répartition géographique	202
E.	Historique d'utilisation (143)	203
F.	Indications officielles	204
1.	Mémento de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne 1 ^{ère} édition <i>Uncaria tomentosa</i> (Willd. DC.) (144)	205
2.	1 ^{er} supplément au Formulaire de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne 1 ^{ère} édition <i>CÁPSULA COM Uncaria tomentosa</i> (Willd. ex Roem. & Schult.) DC. (145)	205
3.	Monographie de l'OMS (2007) Cortex <i>Uncariae</i> (146)	206
G.	Résumé.....	207
H.	Bases scientifiques d'utilisation	207
I.	Produits disponibles au Brésil	210
J.	Score phytothérapeutique.....	211
K.	Conclusion.....	214
XV.	Conclusion.....	216
XVI.	Bibliographie	217

Liste des figures

Figure 1. Classification Anatomique Thérapeutique Chimique (ATC) de l’OMS.....	30
Figure 2. Code <i>Herbal ATC</i> (HATC) des plantes médicinales de la liste RENAME. A noter que l’aroeira (<i>Schinus terebinthifolia</i> raddi), l’espíneira-santa (<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek), le guaco (<i>Mikania glomerata</i> Spreng.), le soja (<i>Glycine max</i> [L.] Merr.), l’unha-de-gato (<i>Uncaria tomentosa</i> Willd. ex Roem. & Schult.) ne disposent pas actuellement de code HATC	33
Figure 3. Exemple de Protocole Clinique et Directives Thérapeutiques (PCDT) dans le cadre de la prise en charge de l’anémie ferriprive	34
Figure 4. Formulaire de demande de prise en charge des médicaments de la composante spécialisée de l’assistance pharmaceutique (CEAF)	36
Figure 5. Centre de santé <i>San Martin</i> et implantation du jardin thérapeutique (Campinas, Etat de São Paulo).....	38
Figure 6. Couverture du livret « <i>Plantas medicinais</i> » élaboré par la municipalité de Campinas avec comme exemple de fiche synthétique le curcuma (<i>Curcuma longa</i> L.).....	39
Figure 7. Malvarisco, la plante du mois, utilisée notamment contre la grippe, les troubles respiratoires et les inflammations de l’oropharynx	39
Figure 8. Inauguration de la <i>Farmácia viva – Jardim Terapêutico</i> du centre de santé <i>San Martin</i> , le 27 juin 2019	39
Figure 9. Les 12 plantes médicinales de la liste RENAME 2024.	43
Figure 10. Artichauts.....	45
Figure 11. Feuilles d’artichaut	45
Figure 12. Capitule floral d’artichaut.....	45
Figure 13. Répartition des espèces du genre <i>Cynara</i> (en partie d’après Wiklund)	46
Figure 14. Aire de distribution mondiale de l’artichaut	47
Figure 15. Aire de distribution brésilienne de l’artichaut	47
Figure 16. <i>Schinus terebinthifolius</i> Raddi, port arbustif.....	62
Figure 17 . <i>Schinus terebinthifolius</i> Raddi, port arborescent	62
Figure 18. Fragments d’écorce de <i>Schinus terebinthifolius</i> Raddi.....	62
Figure 19. Feuille imparipennée de <i>Schinus terebinthifolius</i> Raddi.....	63
Figure 20. Inflorescence paniculée de <i>Schinus terebinthifolius</i> Raddi	63

Figure 21. Nombreuses drupes de <i>Schinus terebinthifolius</i> Raddi.....	63
Figure 22. Feuilles de <i>S. terebinthifolius</i> Raddi (A) et de <i>S. molle</i> (B)	64
Figure 23. Aire de distribution brésilienne de <i>Schinus terebinthifolius</i> Raddi	64
Figure 24. Aire de distribution mondiale de <i>Schinus terebinthifolius</i> Raddi	64
Figure 25. Classes de métabolites secondaires / spécialisés isolées de l'espèce <i>Schinus terebinthifolius</i> Raddi (d'après Heringer, 2009).....	74
Figure 26. (A) Kronel®, produit traditionnel de phytothérapie (disponible sans ordonnance)	76
(B) Kronel®, médicament de phytothérapie (bandeau rouge « vente sous prescription médicale »)	76
Figure 27. Aire de distribution mondiale du genre <i>Rhamnus</i>	78
Figure 28. Inflorescence de <i>Rhamnus purshiana</i> DC.	80
Figure 29. Fruits de <i>Rhamnus purshiana</i> DC.	80
Figure 30. Ecorce séchée de <i>Rhamnus purshiana</i> DC.....	81
Figure 31. Aire de distribution mondiale de <i>Rhamnus purshiana</i> D.C.....	81
Figure 32. « <i>New Preparations</i> » du Dr. J.H. Bundy avec comme première plante le « <i>Cascara Sagrado</i> »	82
Figure 33.	82
A. « Extrait fluide de cascara sagrada aromatique. Parke, Davis & Co. Chimistes fabricants, Détroit, Michigan (siège). Walkerville, Ontario (usine) »	82
B. « Extrait fluide de cascara sagrada aromatique (P., D. & CO. Formula). Cascara sagrada a été introduit en médecine en 1877 par Parke, David & Co. En réponse à la demande d'une formule plus appétente que notre « formule de 1887 », nous vous proposons l'extrait fluide aromatique de cascara sagrada (P., D. & Co. Formula). Cascara sagrada n'est pas cathartique mais laxatif tonique, stimulant les sécrétions et augmentant le péristaltisme. Il doit donc être employé finalement pour restaurer les fonctions péristaltiques naturelles. Comme l'extrait fluide de cascara sagrada est présent sur le marché depuis plusieurs années, nous n'avons pas jugé utile de changer sa saveur par rapport à celle du produit décrit dans la 8ème édition de la U.S.P (US Pharmacopeia)»	82
Figure 34. Oxydation des formes anthrones en anthraquinones	86
Figure 35. Structure des dérivés hydroxyanthracéniques de <i>Rhamnus purshiana</i> DC. (d'après la monographie de l'OMS, 2002)	87

Figure 36. Résumé des transformations des dérivés hydroxyanthracéniques de l'écorce fraîche jusqu'au côlon	89
Figure 37. Aire de distribution mondiale du genre <i>Harpagophytum</i>	96
Figure 38. Tiges rayonnantes à partir d'un point central	96
Figure 39. Feuilles d'harpagophyton	96
Figure 40. Fleurs d'harpagophyton	97
(Fruit avec 4 rangées de bras légèrement courbés portant des épines. La longueur du bras le plus long ne dépasse pas la largeur de la capsule proprement dite. Le diamètre total du fruit peut atteindre 10 cm.)	97
(Fruit avec 4 rangées de bras portant des épines recourbées. La longueur du bras le plus long dépasse la largeur de la capsule proprement dite. Le diamètre total du fruit peut atteindre 15 cm.)	97
Figure 42. Photographie d'un plant d' <i>Harpagophytum procumbens</i> excavé dévoilant le tubercule primaire d'où émergent les tiges aériennes. Trois tubercules secondaires sont distingués ; ils sont connectés au tubercule primaire via des racines charnues.	98
Figure 43. Tubercules secondaires d'harpagophyton coupés en rondelles et séchés constituant la drogue végétale utilisée.....	98
Figure 44. Répartition géographique du genre <i>Harpagophytum</i> et adaptation aux conditions désertiques.....	100
Figure 45. Structure chimique de base des iridoïdes : le monoterpène cyclopentanoïde.....	106
Figure 46. Principaux iridoïdes présents dans les tubercules secondaires de l'harpagophyton	106
Figure 47. Quantité journalière d'harpagoside (mg/j) apportée par les produits à base d'harpagophyton commercialisés au Brésil	109
Figure 48. Aire de distribution mondiale du genre <i>Mikania</i>	114
Figure 49. <i>Mikania glomerata</i> : aspect général.....	115
Figure 50. Inflorescence de <i>Mikania glomerata</i>	115
Figure 51. Aire de distribution mondiale de <i>Mikania glomerata</i>	116
Figure 52. Article publicitaire pour l' <i>Opodeldoc de guaco</i> (extrait du journal de l'après-midi du lundi 5 mars 1877, <i>JORNAL DA TARDE – Segunda-feira 5 de Março de 1877</i>)	118
Figure 53. Tableau et graphique représentant les doses journalières exprimées en mg de coumarine apportées par les sirops à base de <i>Mikania glomerata</i> commercialisés au Brésil ..	125

Figure 54. Interaction entre <i>Mikania glomerata</i> et <i>Handroanthus impetiginosum</i>	126
Figure 55. Origine génétique des hybrides les plus cultivés. A noter que <i>Mentha x piperita</i> est issue de l'hybridation entre la menthe verte (<i>Mentha spicata</i>) et la menthe aquatique (<i>Mentha aquatica</i>)	137
Figure 56. Sections du genre <i>Mentha</i> (d'après A. O. TUCKER et R. NAZCI) (stolon : tige grêle rampante pouvant s'enraciner au niveau des nœuds et donner une nouvelle plante).....	137
Figure 57. Aire distribution mondiale du genre <i>Mentha</i>	137
Figure 58. La menthe poivrée est une plante herbacée, c'est-à-dire ayant la consistance molle et souple de l'herbe	138
Figure 59. La tige est munie de 4 angles renforcée par un tissu de soutien appelé collenchyme	138
Figure 60. Feuille non composée, non ramifiée	138
Figure 61. Feuilles disposées deux par deux, face à face. Chaque paire est disposée à 90 degrés par rapport à celle qui la précède.	138
Figure 62. Inflorescence de <i>Mentha x piperita</i>	139
Figure 63. Description de la fleur de <i>Mentha x piperita</i>	139
Figure 64. Fleur de lamier blanc (<i>Lamium album</i> L.) (genre type de la famille des <i>Lamiaceae</i>). 140	
Figure 65. Fleur de menthe poivrée (<i>Mentha x piperita</i>).....	140
Figure 66. Teinte pourpre du limbe et de la tige de <i>Mentha x piperita</i>	140
Figure 67. Trichomes de <i>Mentha x piperita</i>	140
Figure 68. Stolons souterrains de <i>Mentha x piperita</i>	141
Figure 69. Aire de distribution mondiale de <i>Mentha x piperita</i>	141
Figure 70. Zones de collecte des données ethnobotaniques d'après Di Stasi <i>et al.</i> (2002).....	143
Figure 71. Aire de distribution mondiale du genre <i>Plantago</i>	157
Figure 73. Inflorescence en épi de <i>Plantago ovata</i> Forssk.	158
Figure 72. <i>Plantago ovata</i> Forssk. dans son milieu naturel	158
Figure 74. Graines de <i>Plantago ovata</i> Forssk.	158
Figure 75. Aire de distribution mondiale de <i>Plantago ovata</i> Forssk.	158

Figure 76. Aire de distribution mondiale du genre <i>Salix</i>	175
Figure 77. Saule blanc (<i>Salix alba</i> L.) au bord de l'eau	176
Figure 78. Feuilles caduques de saule blanc (<i>Salix alba</i> L.)	176
Figure 79. Feuilles alternes de saule blanc (<i>Salix alba</i> L.)	176
Figure 80. Feuilles lancéolées de saule blanc (<i>Salix alba</i> L.)	177
Figure 81. Rameau de saule blanc (<i>Salix alba</i> L.)	177
Figure 82. Chatons mâles de saule blanc	178
Figure 83. Chatons femelles de saule blanc	178
Figure 84. Fruits du saule blanc	178
Figure 85. Graines soyeuses du saule blanc	178
Figure 86. Ecorce du saule blanc	179
Figure 87. Aire de distribution mondiale du saule blanc (<i>Salix alba</i> L.)	179
Figure 88. Aire de distribution brésilienne des espèces du genre <i>Salix</i>	180
Figure 89. Extrait des maladies des femmes, livre premier, traduit dans « Œuvres complètes d'Hippocrate : traduction nouvelle avec le texte grec en regard, collationné sur les manuscrits et toutes les éditions, accompagnée d'une introduction de commentaires médicaux, de variantes et de notes philologiques, suivie d'une table générale des matières. » Tome 8 / par É. Littré 1839-1861	181
Figure 90. Extrait de « Histoire naturelle de Pline : avec la traduction en français. Tome 2 / par M. É. Littré »	181
Figure 91. Extrait du <i>Dictionnaire universel des drogues simples</i> de Nicolas Lémeray (1645-1715) consacré aux vertus du saule	182
Figure 92. Première page du « Rapport sur le succès de l'écorce de saule dans le traitement des fièvres » (« <i>An account of the success of the bark of the willow in the cure of agues</i> ») du révérend Edward Stone au comte de Macclesfield le 25 avril 1763. (A noter une erreur dans le prénom du révérend qui n'est pas Edmund mais bien Edward).	182
Figure 93. Structure de la salicine / salicoside	183
Figure 94. Rapport de l'Académie royale des science en date du 10 mai 1830 sur le mémoire de M. Leroux, <i>relatif à l'analyse de l'écorce de saule et à la découverte d'un principe immédiat propre à remplacer le sulfate de quinine</i> , par MM. Gay Lussac et Magendie.	184
Figure 95. Aire de distribution mondiale du genre <i>Uncaria</i>	199

Figure 96. Feuilles d' <i>Uncaria tomentosa</i>	200
Figure 97. Inflorescences d' <i>Uncaria tomentosa</i>	200
Figure 98. Capitule floral d' <i>Uncaria tomentosa</i>	200
Figure 99. Ecorce d' <i>Uncaria tomentosa</i>	201
Figure 100. Aires de distribution brésilienne d' <i>Uncaria tomentosa</i> (A) et d' <i>Uncaria guianensis</i> (B)	202
Figure 101. Usages traditionnels d' <i>Uncaria tomentosa</i> et d' <i>Uncaria guianensis</i> (d'après Jones, 1995)	204
Figure 102. Composés identifiés à partir d' <i>Uncaria tomentosa</i> (toutes parties de plante) (d'après Gonzales et Valerio, 2006)	208
Figure 103. Structure de base des alcaloïdes oxindoles pentacycliques et dérivés	208
Figure 104. Structure de base des alcaloïdes oxindoles tétracycliques et dérivés	209
Figure 105. Emballage du produit <i>Imunomax</i> * et logo du laboratoire	210
Figure 106. Graphiques issus de l'article « <i>Uncaria tomentosa</i> in the Treatment of the Herpes Labialis: Randomized Double-Blind Trial » (Caldas et al)	213

Tableaux

Tableau 1. Annexe A de la liste RENAME avec comme exemple l'acide ursodésoxycholique	30
Tableau 2. Classification <i>AWaRe</i> de l'OMS pour les antibiotiques avec comme exemple l'Amoxicilline considérée comme un antibiotique à utiliser en 1 ^{ère} ou 2 ^{ème} intention en cas d'infection courante (groupe « Access »).....	31
Tableau 3. Extrait de l'Annexe B de la liste RENAME présentant les médicaments appartenant à la composante spécialisée de l'assistance pharmaceutique (CEAF). La gabapentine est employée dans deux Protocoles Cliniques et Directives Thérapeutiques (PCDT) : épilepsie et douleur chronique.....	34
Tableau 4. Usages traditionnels de l'artichaut d'après Iwu, 1993	48
Tableau 5. Produits à base d'artichaut commercialisés au Brésil	52
Tableau 6. Principaux composés de l'artichaut et leurs propriétés respectives	58
Tableau 7. Utilisations en médecine traditionnelle de <i>Schinus terebinthifolius</i> Raddi à travers le monde	66
Tableau 8. Tableau des mentions obligatoires devant figurer sur les notices des médicaments à base de <i>Schinus terebinthifolius</i> Raddi.....	67
Tableau 9. Activités biologiques de <i>Schinus terebinthifolius</i> Raddi.....	69
Tableau 10. Caractéristiques foliaires du cascara	79
Tableau 11. Produits à base d'harpagophyton commercialisés au Brésil.....	110
Tableau 12. Produits à base de guaco commercialisés au Brésil.....	126
Tableau 13. Usages traditionnels de <i>Mentha x piperita</i> d'après Mahendran G, Rahman L-U.....	142
Tableau 14. Formules à base de menthe poivrée issues du Formulaire de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne 2 ^{ème} édition	147
Tableau 15 . <i>Plantago ovata</i> Forssk. (ispaghul) extrait de la liste RENAME 2024	160
Tableau 16. Produits à base d'ispaghul commercialisés au Brésil.....	168
Tableau 17. Dates clés ayant abouti au développement de l'aspirine ou acide acétylsalicylique	184
Tableau 18. Produits à base de saule blanc commercialisés au Brésil.....	190
Tableau 19. Principales différences botaniques entre <i>Uncaria tomentosa</i> et <i>Uncaria guianensis</i> (selon Obregon Vilches 1997)	201

Avant-propos

Intéressé par la phytothérapie depuis le début de mes études en pharmacie, j'ai décidé de faire une thèse en rapport avec cette discipline. Mais face à ce vaste domaine, la recherche d'un sujet bien défini et original peut s'avérer quelque peu difficile. En effet, les plantes les mieux connues du grand public ont fait l'objet de nombreux travaux de la part d'étudiants des promotions passées. Ayant une certaine curiosité pour le continent sud-américain et notamment le Brésil, l'idée m'est venue d'entreprendre une thèse dont le sujet est la phytothérapie brésilienne. Néanmoins, ce sujet bien trop vaste pour un seul étudiant nécessite quelques précisions. Au cours de mes recherches, une première liste de plantes a suscité mon intérêt : la liste RENISUS. Cette dernière regroupe près de 71 plantes médicinales intéressantes pour le système de santé brésilien. Le but est ici notamment d'améliorer les connaissances sur les plantes indigènes brésiliennes et d'assurer un emploi sûr et efficace dans les soins de santé primaires. Néanmoins, cette liste jugée trop vaste ne constituera finalement pas notre sujet d'étude. Toujours en quête d'un objet de recherche, une seconde liste dénommée RENAME a été étudiée. Celle-ci correspond aux médicaments jugés essentiels pour le système de santé, et au premier abord ne semble pas avoir de lien avec la phytothérapie. Cependant, au sein de cette liste, une section dénommée « *H* : Fitoterápicos* » rassemble 12 plantes médicinales remboursées par le système de santé. Le sujet de la thèse vient d'être trouvé. Rassemblant des plantes bien connues en Europe mais également des plantes endémiques du Brésil, le but du présent travail est de fournir aux lecteurs un aperçu des plantes de la section « *H* : Fitoterápicos* », et une analyse critique du bien-fondé ou non de l'inclusion de chacune de ces 12 plantes dans cette même liste.

I. Historique de la liste RENAME 2024 (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais)

Depuis 1964 et la parution du décret n°53.612 du 26 février de la même année, le Brésil élabore une liste de médicaments considérés comme essentiels. Cette dernière s’inspirant largement de celle publiée par l’OMS a été rédigée au départ par le *Grupo Executivo da Indústria Químico-Farmacêutico* (GEIFAR, groupe exécutif de l’industrie chimique et pharmaceutique). Elle vise à regrouper les médicaments nécessaires au traitement des maladies les plus répandues dans le pays.

En 1975, la liste adopte un caractère officiel via l’ordonnance n°233 du ministère de la Sécurité Sociale et de l’Assistance Sociale sous le nom de RENAME. Depuis lors, cette liste est régulièrement mise à jour afin de garantir à la population un accès aux médicaments essentiels et promouvoir leur usage rationnel.

La Politique Nationale du Médicament (*Política Nacional de Medicamentos*, PNM) instituée par l’ordonnance n°3.916 du 30 octobre 1998 précise qu’il incombe au ministère de la Santé d’établir les mécanismes permettant une mise à jour régulière de la liste RENAME. Pour ce faire, la Commission Nationale pour l’Incorporation des Technologies dans le SUS (CONITEC, *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS*) a été créé ainsi que le sous-comité technique pour la mise à jour de RENAME et du Formulaire Thérapeutique National (FTN, *Formulário Terapêutico Nacional*). Ces deux entités mettent à jour la liste RENAME selon deux processus. Le premier est considéré comme réactif prenant en considération les demandes d’organismes et d’institutions, publiques ou privés ainsi que les demandes des citoyens. Le second processus est actif via le travail de recherche des deux entités citées précédemment (2).

II. Organisation de la liste RENAME 2024

A. Annexe A de la liste RENAME

RENAME est divisée en deux grandes annexes. La première annexe dénommée « Annexe A » présente les médicaments dits essentiels selon la classification Anatomique Thérapeutique Chimique (ATC) de l’OMS (figure 1).

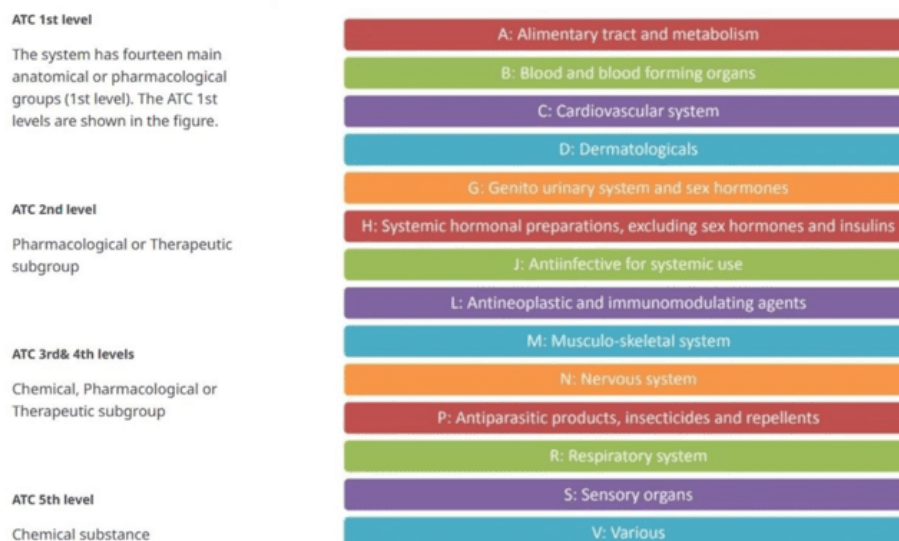


Figure 1. Classification Anatomique Thérapeutique Chimique (ATC) de l'OMS

Cette dernière s'organise sous la forme d'un tableau comportant les catégories suivantes : nom générique, concentration/composition, forme galénique, code ATC et composante (tableau 1). La dernière catégorie sera détaillée dans la seconde annexe (3).

Tableau 1. Annexe A de la liste RENAME avec comme exemple l'acide ursodésoxycholique

A: Aparelho digestivo e metabolismo <i>Système digestif et métabolisme</i>				
<i>Nom générique Concentration/Composition Forme galénique Code ATC Composante</i>				
Denominação genérica	Concentração/ Composição	Forma farmacêutica	Código ATC	Componente
ácido ursodesoxicólico	50 mg	comprimido	A05AA02	Especializado
	150 mg	comprimido	A05AA02	Especializado
	300 mg	comprimido	A05AA02	Especializado

Une catégorie supplémentaire est présente pour les antibiotiques utilisés par voie systémique (tableau 2) (4). Cette dernière correspond à la classification « *AWaRe* » de l'OMS divisant les antibiotiques en 3 groupes :

- Groupe « *Access* » (accès) : antibiotiques à utiliser en 1^{ère} ou 2^{ème} intention pour le traitement des infections courantes.- Groupe « *Watch* » (surveiller) : antibiotiques destinés uniquement à un groupe spécifique de patients souffrant de maladies et syndromes bien définis. Leur utilisation doit être surveillée en permanence.

- Groupe « Reserve » (réserver) : antibiotiques utilisés en dernier recours pour traiter des infections induites par des bactéries multi-résistantes.

Tableau 2. Classification *AWaRe* de l'OMS pour les antibiotiques avec comme exemple l'Amoxicilline considérée comme un antibiotique à utiliser en 1^{ère} ou 2^{ème} intention en cas d'infection courante (groupe « Access »)

Denominação genérica	Concentração/ Composição	Forma farmacêutica	Código ATC	Componente	Classificação AWaRe
aciclovir	200 mg	comprimido	J05AB01	Básico	
	250 mg	pó para solução injetável	J05AB01	Básico	
ácido araminossalicílico	4 g	granulado oral	J04AA01	Estratégico	
amoxicilina	50 mg/mL	suspensão oral	J01CA04	Básico	Acesso
	500 mg	cápsula	J01CA04	Básico	Acesso
	500 mg	comprimido	J01CA04	Básico	Acesso

Au sein de cette première annexe, 12 plantes médicinales sont mentionnées dans une section ayant pour titre « *H* : Fitoterápicos* ». Cette catégorie H ne doit pas être confondue avec le H de la classification ATC destiné aux médicaments de synthèse et en particulier les préparations hormonales systémiques exceptées les hormones sexuelles et les insulines. En effet, le « H » renvoie ici à une classification ATC spécifique mise en place pour les plantes médicinales est dénommée « *Herbal ATC system* » (HATC). A noter que parmi ces 12 plantes, toute ne dispose pas d'un code HATC (figure 2) (5).

H Herbal C Système cardio-vasculaire C10 Agents réduisant les lipides sériques C10A Agents réduisant les lipides sériques non associés HC10AW5006 → Artichaut (<i>Cynara scolymus</i> L.)	
--	---

	H Herbal D Dermatologie D02 Emollients et protecteurs HD02WA5001 → Aloe vera (<i>Aloe vera</i> [L.] Burm. f.)
H Herbal A Système digestif et métabolisme A06 Laxatifs A06A Laxatifs A06AB Laxatifs de contact HA06AB5014 → Bourdaine (<i>Rhamnus purshiana</i> DC.)	
	H Herbal M Système musculo-squelettique M01 Produits anti-inflammatoire et antirhumatismaux M01A Anti-inflammatoires, antirhumatismaux, non-stéroïdiens HM01AW5009 → Harpagophyton (<i>Harpagophytum procumbens</i> DC ex Meissn.)
H Herbal A Système digestif et métabolisme A03 Médicaments utilisés en cas de problèmes fonctionnels gastro-intestinaux A03A Médicaments en cas de troubles fonctionnels gastro-intestinaux HA03AW5039 → Menthe poivrée (<i>Mentha x piperita</i> L.)	
	H Herbal A Système digestif et métabolisme A06 Laxatifs A06A Laxatifs A06AC Laxatifs de lest HA06AC9001 → Ispaghul (<i>Plantago ovata</i> Forssk.)

H Herbal N Système nerveux N02 Analgésiques N02B Autres analgésiques et antipyrétiques N02BA Acide salicylique et dérivés (salicylés) HN02BA5008 → Saule blanc (<i>Salix alba</i> L.)	
---	---

Figure 2. Code *Herbal* ATC (HATC) des plantes médicinales de la liste RENAME. A noter que l'aroeira (*Schinus terebinthifolia* raddi), l'espíneira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek), le guaco (*Mikania glomerata* Spreng.), le soja (*Glycine max* [L.] Merr.), l'unha-de-gato (*Uncaria tomentosa* Willd. ex Roem. & Schult.) ne disposent pas actuellement de code HATC

B. Annexe B de la liste RENAME

Dans l'annexe B de la liste RENAME, les médicaments sont, cette fois-ci, classés selon les trois composantes suivantes : composante de base, composante stratégique et composante spécialisée (6).

La composante de base de l'assistance pharmaceutique (*Componente Básico da Assistência Farmacêutica*, CBAF) gère les médicaments destinés à traiter les principaux problèmes de santé de la population brésilienne dans le cadre des soins de santé primaires. On y retrouve par exemple l'amoxicilline, la metformine ou encore le furosémide. Il est à noter que toutes les plantes mentionnées dans l'annexe A sont présentes dans la composante de base de l'assistance pharmaceutique. Cette composante est financée par le gouvernement fédéral, ce dernier transférant des ressources financières sur la base de l'IDH municipal (Indice de Développement Humain).

La composante stratégique de l'assistance pharmaceutique (*Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica*, CESAF) a pour rôle d'assurer l'accès aux médicaments et fournitures destinés aux maladies potentiellement endémiques et les maladies négligées présentes notamment dans les communautés aux conditions socio-économiques précaires. La CESAF garantit l'accès aux médicaments et fournitures pour les maladies suivantes : tuberculose, lèpre, toxoplasmose, filariose, trachome, méningite, leishmaniose, maladie de Chagas, choléra, schistosomiase, hépatites, dengue, mycoses systémiques, lupus, fièvre pourprée,

brucellose, grippe, prévention du virus respiratoire syncytial (VRS), IST/sida, etc. Au sein de cette composante, on retrouve de nombreux antibiotiques et antiviraux.

La dernière composante correspond à la composante spécialisée de l'assistance pharmaceutique (*Componente Especializado da Assistência Farmacêutica*, CEAF). Cette dernière gère 173 médicaments indiqués principalement pour le traitement des maladies chroniques non transmissibles telles que la sclérose en plaque, la polyarthrite rhumatoïde, les maladies rénales chroniques entre autres.

Pour avoir accès à ces médicaments, un certain nombre d'étapes doivent être respectées :

- 1) Consultation médicale : le médecin évalue l'état clinique du patient et établit une prescription conformément aux Protocoles Cliniques et Directives Thérapeutiques (*Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas*, PCDT) (figure 3 et tableau 3). Les PCDT sont des documents technico-scientifiques élaborés par le ministère de la Santé établissant les critères diagnostiques d'une affection, le traitement, les posologies, les examens de suivi recommandés. Ils sont fondés sur des preuves scientifiques régulièrement actualisées et doivent respecter des critères d'efficacité, de sécurité pour le patient mais également d'efficience pour le système de santé brésilien.



Figure 3. Exemple de Protocole Clinique et Directives Thérapeutiques (PCDT) dans le cadre de la prise en charge de l'anémie ferriprive

Tableau 3. Extrait de l'Annexe B de la liste RENAME présentant les médicaments appartenant à la composante spécialisée de l'assistance pharmaceutique (CEAF). La gabapentine est employée dans deux Protocoles Cliniques et Directives Thérapeutiques (PCDT) : épilepsie et douleur chronique

Denominação genérica	Concentração/ Composição	Forma farmacêutica	Grupo financiamento	Documento norteador ¹
gabapentina	300 mg	cápsula	2	PCDT Epilepsia, PCDT Dor Crônica
	400 mg	cápsula	2	PCDT Epilepsia, PCDT Dor Crônica

- 2) Documentations : le patient doit rassembler un certain nombre de documents notamment celui intitulé « demande de médicament, rapport d'évaluation et

d'autorisation » (*Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos*) (figure 4). Ce dernier est à remplir à la fois par le médecin demandeur et par le patient.

- 3) Demande : Une fois les documents complétés, ils sont transmis au bureau de santé dont dépend le patient.
- 4) Evaluation et autorisation : un professionnel de santé est chargé d'évaluer la conformité de la demande avec les critères du PCDT. Une fois l'évaluation terminée, la demande est acceptée ou refusée.
- 5) Distribution : Si la demande est accordée, le patient peut retirer ses médicaments à la pharmacie du CEAF de référence.



COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

LAUDO DE SOLICITAÇÃO, AVALIAÇÃO E AUTORIZAÇÃO DE MEDICAMENTO(S)

SOLICITAÇÃO DE MEDICAMENTO(S)

CAMPOS DE PREENCHIMENTO EXCLUSIVO PELO MÉDICO SOLICITANTE

1- Número do CNES*		2- Nome do estabelecimento de saúde solicitante					
3- Nome completo do Paciente*							5- Peso do paciente* kg
4- Nome da Mãe do Paciente*							6- Altura do paciente* cm
Digitar manualmente Listar medicamentos		7- Medicamento(s)*				8- Quantidade solicitada*	
						1º mês	2º mês
						3º mês	4º mês
						5º mês	6º mês
9- CID-10*		10- Diagnóstico					
11- Anamnese*							
12- Paciente realizou tratamento prévio ou está em tratamento da doença?* ☐ NÃO ☐ SIM. Relatar:							
13- Atestado de capacidade* A solicitação do medicamento deverá ser realizada pelo paciente. Entretanto, fica dispensada a obrigatoriedade da presença física do paciente considerado incapaz de acordo com os artigos 3º e 4º do Código Civil. O paciente é considerado incapaz? ☐ NÃO ☐ SIM. Indicar o nome do responsável pelo paciente, o qual poderá realizar a solicitação do medicamento							
14- Nome do médico solicitante*						17- Assinatura e carimbo do médico*	
15- Número do Cartão Nacional de Saúde (CNS) do médico solicitante*						16- Data da solicitação* Hoje	
18 - CAMPOS ABAIXO PREENCHIDOS POR*: ☐ Paciente ☐ Mãe do paciente ☐ Responsável (descrito no item 13) ☐ Médico solicitante ☐ Outro, informar nome: e CPF:							
19- Raça/Cor/Etnia informado pelo paciente ou responsável* ☐ Branca ☐ Amarela ☐ Preta ☐ Indígena. Informar Etnia:						20- Telefone(s) para contato do paciente	
21- Número do documento do paciente ☐ CPF ou ☐ CNS						23- Assinatura do responsável pelo preenchimento*	
22- Correio eletrônico do paciente							

Figure 4. Formulaire de demande de prise en charge des médicaments de
 la composante spécialisée de l'assistance pharmaceutique (CEAF)

III. *Farmácia viva* : la phytothérapie au quotidien

Le concept de *Farmácia viva* a été mis au point par le docteur Francisco José de Abreu Matos (1924-2008) en 1983 dans le but de fournir à la population du Nordeste des médicaments à base de plantes efficaces, sûrs et peu coûteux.

Ce projet a été officialisé via l'ordonnance n°886 du 20 avril 2010 (7) dans le cadre du Système de Santé Unifié (SUS). Selon ce texte, la *Farmácia viva* doit assurer toutes les étapes conduisant à la dispensation de préparations magistrales et officinales à base de plantes : culture, récolte, stockage, transformation, manipulation et délivrance.

Trois modèles de *Farmácia viva* ont été développés selon le type d'activité exercée :

- *Farmácia viva I* : dispensation uniquement de plantes fraîches à la population accompagnée des conseils d'utilisation.
- *Farmácia viva II* : dispensation de plantes séchées à la population. A cet effet, elle doit disposer d'une structure adéquate de transformation de la matière première végétale. Les activités prévues dans le modèle I sont également réalisables.
- *Farmácia viva III* : dispensation de préparations standardisées à base de plantes médicinales selon les Bonnes Pratiques de Préparation des Plantes Médicinales (BPPF). Le modèle III peut également réaliser les activités des modèles I et II.

A noter que cette classification des *Farmácias vivas* en trois modèles n'est réglementée que dans l'état du Ceará par le décret n°30.016 du 30 décembre 2009 (8). Au niveau national, cette classification n'existe pas.

IV. Expérience réussie de *Farmácia viva* : centre de santé *San Martin* (9)

Le centre de santé *San Martin* situé dans la commune de Campinas (état de São Paulo) a débuté la construction de sa *Farmácia viva* et de son jardin thérapeutique en 2017. Le projet a commencé avec une équipe réduite : une pharmacienne, une psychologue, une étudiante, un agent de santé communautaire et une infirmière (figure 5).



Figure 5. Centre de santé *San Martin* et implantation du jardin thérapeutique (Campinas, Etat de São Paulo)

En mars 2018, des analyses de sols ont été effectuées. Par ailleurs, les membres du projet ont participé à certaines formations proposées par le groupe de plantes médicinales et phytothérapie du laboratoire des pratiques alternatives, complémentaires et intégratives en santé (*Laboratório de Práticas Alternativas, Complementares e Integrativas em Saúde, LAPACIS*) : identification et culture des plantes médicinales (mai 2018), compostage (juin 2018), élaboration du projet *Farmácia viva – Jardim Terapêutico* (août 2018) et utilisation sûre des plantes médicinales (novembre 2018).

Par ailleurs, en octobre 2018, la municipalité de Campinas a élaboré un livret regroupant vingt espèces de plantes médicinales facilement cultivées dans la région ou reconnues pour leur efficacité thérapeutique. Ce guide a été transmis aux *Farmácias vivas* du secteur dont celle en projet du centre de santé *San Martin*. Chaque plante est présentée sous forme d'une fiche synthétique reprenant les éléments suivants : nom scientifique, noms vernaculaires, partie utilisée, principaux constituants, indications thérapeutiques, mode de préparation et posologie, précautions d'emploi (figure 6). Enfin, le guide donne des indications concernant la culture de chaque plante médicinale : besoins en lumière et en eau, dimensions de chaque plant et des remarques. Un second tableau établit des recommandations concernant la partie de la plante récoltée, le délai à attendre avant la première récolte, la forme d'utilisation et des observations.



Figure 6. Couverture du livret « *Plantas medicinais* » élaboré par la municipalité de Campinas avec comme exemple de fiche synthétique le curcuma (*Curcuma longa* L.)

Ce guide constitue donc une aide précieuse pour l'implantation et le développement des *Farmácias vivas* au sein de la commune de Campinas. L'inauguration de la *Farmácia Viva – Jardim Terapêutico* du centre de santé *San Martin* a eu lieu le 27 juin 2019 réunissant des utilisateurs, des représentants d'autres *Farmácias vivas* du territoire et des membres du groupe LAPACIS (figure 8).

Après l'inauguration, une première exposition consacrée à la plante du mois, le malvarisco (*Plectranthus amboinicus* [Lour.] Sprengle), a été réalisée afin de présenter ses bénéfices thérapeutiques et les conseils d'utilisation associés (figure 7).



Figure 7. Malvarisco, la plante du mois, utilisée notamment contre la grippe, les troubles respiratoires et les inflammations de l'oropharynx

Figure 8. Inauguration de la *Farmácia viva – Jardim Terapêutico* du centre de santé *San Martin*, le 27 juin 2019

V. Aperçu des plantes médicinales de la liste RENAME 2024 (10)

Cet aperçu des plantes médicinales inscrites sur la liste RENAME 2024 est issu du catalogue de l'exposition commémorant les 15 ans de la politique nationale des plantes médicinales et phytothérapie (*Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, PNPMF*) (figure 9).



Aloe vera (*Aloe vera* [L.] Burm. f.)

Présentation : crème et gel contenant 10 à 70% de gel frais

Indications : -brûlures du 1er et du 2e degré
-blessures (cicatrisant)
-psoriasis

Artichaud (*Cynara scolymus* L.)

Présentation : gélule, comprimé, solution buvable et teinture contenant 24 à 48 mg de dérivés (standardisés en acide caféoylquinique exprimés sous forme d'acide chlorogénique)

Indications : -traitement symptomatique de la dyspepsie
-hypercholestérolémie légère à modérée



Aroeira (*Schinus terebinthifolius* raddi)

Présentation : gel et ovule vaginal contenant 1,932 mg d'acide gallique (dose journalière)

Propriétés : -anti-inflammatoire et cicatrisant
gynécologique

Bourdaine (*Rhamnus purshiana* DC.)

Présentation : gélule et teinture contenant 20 à 30 mg de dérivés hydroxyanthracéniques exprimés en cascarioside A (dose journalière)

Indication : -constipation occasionnelle



Espinheira-santa
Maytenus ilicifolia



Apresentação:
Cápsula, tintura, suspensão oral e emulsão contendo de 60 a 90 mg de taninos totais expressos em pyrogallol.

Indicações:
Coadjuvante no tratamento de gastrite e úlcera gastroduodenal. Dispepsia.

Espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek)

Présentation : gélule, teinture, solution buvable et émulsion contenant 60 à 90 mg de tanins totaux exprimés en pyrogallol

Indications : -traitement adjuvant de la gastrite et de l'ulcère gastro-duodéal
-dyspepsie

Harpagophyton (*Harpagophytum procumbens* [Burch.] DC. ex Meissn.)

Présentation : gélule, comprimé et comprimé à libération prolongée contenant 30 à 100 mg d'harpagoside ou 45 à 150 mg d'iridoïdes totaux exprimés sous forme d'harpagoside (dose journalière)

Indications : -lombalgie aiguë
-douleurs articulaires modérées



Guaco
Mikania glomerata



Apresentação:
Tintura, xarope e solução oral contendo 0,5 a 5 mg de coumarina (dose diária).

Indicações:
Expectorante;
Bronquite.

Guaco (*Mikania glomerata* Spreng.)

Présentation : teinture, sirop et solution buvable contenant 0,5 à 5 mg de coumarine (dose journalière)

Indications : -toux grasse (expectorant)
-bronchite

Menthe poivrée (*Mentha x piperita* L.)

Présentation : gélule contenant 60 à 440 mg de menthol et 28 à 256 mg de menthone (dose journalière)

Indications : -syndrome du côlon irritable
-flatulence et spasmes digestifs
-toux grasse (expectorant)

Hortelã

Mentha x piperita



Apresentação:
Cápsula contendo 60 a 440 mg de mentol e 28 a 256 mg de mentona (dose diária).

Indicações:
Síndrome do cólon irritable;
Artilandento e antiespasmodico;
Expectorante.

Isoflavona-de-soja

Glycine max



Apresentação:
Cápsula e comprimido contendo 50 a 120 mg de isoflavonas (dose diária).

Indicações:
Coadjuvante no alívio dos sintomas do climatério.

Soja (*Glycine max* [L.] Merr.)

Présentation : gélule et comprimé contenant 50 à 120 mg d'isoflavones (dose journalière)

Indications : -traitement symptomatique des troubles climateriques

Ispaghul (*Plantago ovata* Forssk.)

Présentation : poudre pour suspension buvable

Indications : -constipation chronique
-syndrome du côlon irritable

Plantago

Plantago ovata

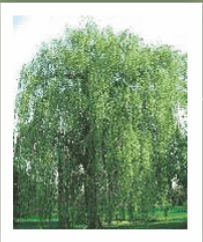


Apresentação:
Pó para dispersão oral.

Indicações:
Constipação intestinal habitual;
Síndrome do cólon irritable.

Salgueiro

Salix alba



Apresentação:
Comprimado, elixir e solução oral, contendo 60 a 240 mg de salicina (dose diária).

Indicações:
Antitérmico, analgésico e anti-inflamatório;
Tratamento de reiditados comuns;
Dor lombar.

Saule blanc (*Salix alba* L.)

Présentation : comprimé, élixir et solution buvable contenant 60 à 240 mg de salicine (dose journalière)

Propriétés-antipyrétique, analgésique et anti-inflammatoire

Indications : -traitement du rhume

Unha-de-gato (*Uncaria tomentosa* Willd. ex Roem. & Schult.)

Présentation : gélule, comprimé et gel contenant 0,9 mg d'alcaloïdes oxindoles pentacycliques

Indications : -arthrite
-états inflammatoires



Figure 9. Les 12 plantes médicinales de la liste RENAME 2024.

Sur les douze plantes présentées ci-dessus, neuf ont été sélectionnées pour leur intérêt et seront présentées dans les chapitres suivants :

- l'**artichaut** (*Cynara scolymus* L.)
- l'**aroeira** (*Schinus terebinthifolius* Raddi)
- le **cascara** (*Rhamnus purshiana* DC.)
- l'**harpagophyton** (*Harpagophytum procumbens* [Burch.] DC. ex Meissn. et *Harpagophytum zeyheri* Decne)
- le **guaco** (*Mikania glomerata* Spreng.)
- la **menthe poivrée** (*Mentha x piperita* L.)
- l'**ispaghul** (*Plantago ovata* Forssk.)
- le **saule blanc** (*Salix alba* L.)
- l'**unha de gato** (*Uncaria tomentosa* DC.)

A. Nomenclature botanique

Le genre *Cynara* est relativement modeste, comprenant à ce jour 10 espèces acceptées selon la base de données *Plants of the World Online* des jardins botaniques royaux de Kew (Royaume-Uni) (11) :

Cynara algarbiensis Coss. ex Mariz
Cynara auranitica Post
Cynara baetica (Spreng.) Pau
Cynara cardunculus L.
Cynara cornigera Lindl.
Cynara cyrenaica Maire & Weiller

Cynara × *gaditana* Blanca & Sánch.Carr.
Cynara humilis L.
Cynara makrisii Hand & Hadjik.
Cynara × *pacensis* F.M.Vázquez
Cynara syriaca Boiss.
Cynara tournefortii Boiss. & Reut.

Comme on peut le constater l'espèce *Cynara scolymus* n'est pas mentionnée. En réalité, certaines sources considèrent que ce nom d'espèce ne doit plus être employé et doit être remplacé par *Cynara cardunculus* ; c'est notamment l'avis de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) via sa monographie « *Folium Cynarae* ». En revanche, d'autres organismes comme le HMPC (*Committee on Herbal Medicinal Products*) de l'EMA (*European Medicines Agency*) jugent les deux termes comme étant synonymes. Le Formulaire de Phytothérapie 2ème édition de la Pharmacopée Brésilienne suit également l'avis de l'EMA, considérant les deux termes comme équivalents. Enfin, d'autres auteurs penchent plutôt pour l'hypothèse selon laquelle *Cynara cardunculus* regrouperait en réalité deux sous-espèces : *Cynara cardunculus* spp. *scolymus* correspondant à l'artichaut cultivé et *Cynara cardunculus* spp. *altilis* correspondant au cardon cultivé ; ces deux sous-espèces descendraient du cardon sauvage (*Cynara cardunculus*). Dans le cadre de notre exposé, nous considérerons les termes *Cynara cardunculus* et *Cynara scolymus* comme étant synonymes : *Cynara cardunculus* L. (syn. *Cynara scolymus* L.).

B. Description botanique (12)

L'artichaut (*C. cardunculus* syn. *C. scolymus*) est une plante herbacée vivace de la famille des *Asteraceae*. Elle est relativement imposante pouvant atteindre 1,50 m à 2 m de hauteur. Ses feuilles peuvent mesurer jusqu'à 70 cm de longueur pour une largeur de 30 cm. Chaque feuille

possède un limbe profondément lobé dans sa partie supérieure devenant penné dans sa partie inférieure. Tous les segments ont un bord nettement denté se rétrécissant vers l'apex. Les épines sont absentes.

La face supérieure du limbe est de couleur verte avec un fin duvet de poils blanchâtres. La face inférieure est vert pâle ou blanche et fortement tomenteuse avec de longs poils enchevêtrés. Le pétiole et les nervures principales sont plats sur la face supérieure, proéminents et striés longitudinalement sur la face inférieure, avec des poils bien visibles sur les deux faces.

Les fleurs violettes sont groupées en un large capitule de 8 à 15 cm de diamètre. Chaque capitule est entouré de nombreuses bractées triangulaires. Chaque « tête d'artichaut » se compose d'une partie comestible : les bractées et le « cœur d'artichaut » correspondant à la base du réceptacle floral. En revanche, les fleurs immatures présentes au centre de la « tête d'artichaut » sont non comestibles et doivent donc être retirées.



Figure 10. Artichauts



Figure 11. Feuilles d'artichaut



Figure 12. Capitule floral d'artichaut

C. Répartition géographique (13)

L'artichaut (*C. cardunculus*, syn. *C. scolymus*) est originaire du bassin méditerranéen. Il est présent notamment dans le Sud de l'Europe en Italie, Espagne, Portugal, France et certains pays des Balkans. Ce dernier est retrouvé également sur plusieurs îles : les Baléares, les Canaries et Madère. L'Afrique du Nord avec notamment le Maroc, l'Algérie, la Tunisie et la Libye est aussi une région d'où est originaire l'artichaut. Ce dernier est donc adapté au climat méditerranéen caractérisé par des étés secs et chauds et des hivers doux, avec des pluies très saisonnières, survenant surtout pendant la partie la plus fraîche de l'année. La carte ci-dessous (figure 13) représente la répartition de différentes espèces du genre *Cynara* dont notamment *C. cardunculus* qui occupe l'aire la plus étendue du Portugal à la Turquie :



Figure 13. Répartition des espèces du genre *Cynara* (en partie d'après Wiklund)

La culture de l'artichaut s'est étendue à d'autres régions du monde présentant également un climat méditerranéen comme la frange occidentale de la Californie (quasi-totalité de la production d'artichaut aux USA), une partie des côtes de l'Australie du sud et du sud-ouest. Sur le territoire brésilien, la culture de l'artichaut est mentionnée dans les états du sud (Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Paraná), du sud-est (Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo) et un état du centre-ouest (Mato Grosso do Sul) représentant environ 21 % de la surface totale du Brésil. Ces états brésiliens bénéficient d'un climat relativement compatible avec la culture de l'artichaut, même s'il reste assez éloigné du climat méditerranéen (figure 14).

Figure 14. Aire de distribution mondiale de l'artichaut

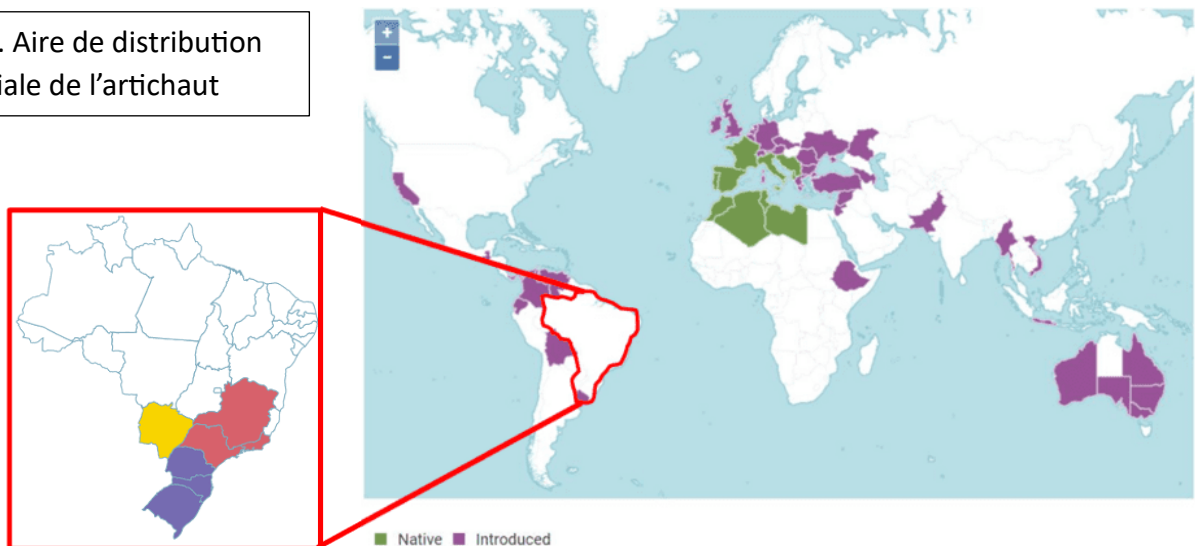


Figure 15. Aire de distribution brésilienne de l'artichaut

Etats du sud (Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Paraná)

Etats du sud-est (São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais)

Etat du centre-ouest (Mato Grosso do Sul)

D. Historique d'utilisation (14)(15)

L'artichaut est employé à des fins thérapeutiques depuis des temps anciens comme l'atteste l'usage de ses racines par Dioscoride (40-90 apr. J.-C.) dans son célèbre ouvrage *De Materia Medica* comme déodorant mais également pour la santé de l'estomac, du foie, de la vessie et du rein. A la même époque, Pline l'Ancien (23/24-79 apr. J.-C.) recommande l'artichaut pour les troubles intestinaux mais aussi pour rafraîchir l'haleine. Il le conseille également en cas de calvitie et pour la conception des garçons, ce qui est un peu plus original. Les Romains et les Grecques utilisaient déjà la feuille d'artichaut comme cholérétique (stimule la sécrétion de bile) et diurétique.

Ses utilisations traditionnelles récentes varient selon la zone géographique considérée. Dans le sud de l'Italie, ses parties aériennes sont employées en mélange avec d'autres plantes sous forme de décoction comme antirhumatismal à appliquer sous forme de compresse. En Espagne, ses propriétés abortive et hépatoprotectrice sont recherchées. Il permettrait également de repousser les sorcières et d'éloigner le « mauvais œil ». En Grèce, ce sont ses feuilles fraîches pulvérisées associées à de l'huile d'olive qui sont utilisées comme topique afin de soulager les douleurs dentaires du nourrisson. Enfin au Brésil, les préparations à base de

feuilles d'artichaut sont indiquées dans diverses affections : troubles hépatiques, troubles biliaires, diabète, hypercholestérolémie, hypertension, anémie, diarrhées, fièvre, ulcères et goutte.

Comme on peut le constater dans le tableau 4, les parties utilisées de l'artichaut sont diverses (racines, parties aériennes, feuilles) selon le pays et l'indication traditionnelle (16).

Tableau 4. Usages traditionnels de l'artichaut d'après Iwu, 1993

Europe	For bile insufficiency, cancer, detoxification, dyspepsia, gallbladder disorders, high cholesterol, hyperglycaemia, jaundice, liver disorders, nausea
Brazil	For acne, anaemia, arthritis, arteriosclerosis, asthma, bile insufficiency, blood cleansing, bronchitis, diabetes, diarrhea, dyspepsia, digestive disorders, dandruff, fever, flatulence, gallbladder disorders, gallstones, gout, heart function, haemorrhage, haemorrhoids, high cholesterol, hypertension, hyperglycaemia, inflammation, kidney insufficiency, liver disorders, nephritis, obesity, prostatitis, rheumatism, seborrhis, ulcers, urethritis, urinary disorders, and as an astringent and vasoconstrictor
Dominican Republic	For bile insufficiency, digestive problems, gallbladder disorders
Haiti	For oedema, hypertension, kidney disorders, liver problems, urinary insufficiency
Mexico	For cystitis, gallstones, hypertension, liver disorders

E. Indications officielles

1. Formulaire de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne 2^{ème} édition *Cynara scolymus* L. (17)

La monographie brésilienne de l'artichaut datant de 2021 est très influencée par la monographie européenne de 2018. C'est pour cette raison que nous insisterons ici uniquement sur les quelques différences entre ces deux monographies.

Les divergences concernent surtout les contre-indications et précautions d'emplois :

- Contre-indications : l'utilisation de l'artichaut est contre-indiquée en cas de traitement anticoagulant. Cela est dû au fait que l'artichaut pourrait réduire l'efficacité des traitements agissant sur la coagulation sanguine comme l'acide acétylsalicylique ou encore les anticoagulants coumariniques (ex. : Warfarine). Comme dans la

monographie européenne, l'artichaut est contre-indiqué en cas d'allergie aux *Asteraceae*. Cependant, une précision est apportée dans la monographie brésilienne. Cette hypersensibilité à l'artichaut serait généralement en lien avec la présence de lactones sesquiterpéniques comme la cynaropicrine.

- Précautions d'emploi : l'usage concomitant avec des diurétiques en cas d'hypertension artérielle ou de cardiopathies doit se faire sous une surveillance médicale stricte, en raison du risque de modification de la pression artérielle, d'une élimination accrue de potassium ou d'une potentialisation des médicaments cardiotoniques. Cela est dû au fait que l'artichaut est considéré ici comme une plante diurétique.

Hormis ces ajouts concernant les contre-indications et précautions d'emploi, les monographies brésilienne et européenne sont identiques.

Pailleurs, dans la liste RENAME de 2024, il est précisé une dose journalière en dérivés d'acide caféoylquinique exprimée sous forme d'acide chlorogénique à apporter. Cette dose journalière est comprise entre 24 et 48 mg. Cela s'inscrit vraisemblablement dans une volonté d'amélioration de la qualité des produits en fournissant à la population des articles de qualité similaire et comparables entre eux. Cette information est là aussi spécifique de la liste RENAME et n'est mentionnée dans aucun autre document.

2. Monographie de l'HMPC, *European Union herbal monograph on Cynara cardunculus L. (syn. Cynara scolymus L.), folium* (18)

Les informations détaillées dans la monographie européenne sont également valables pour la monographie brésilienne hormis celles précisées ci-dessus spécifiques de cette dernière.

- Partie(s) utilisée(s) : feuille
- Indication(s) thérapeutique(s) : traitement symptomatique des troubles digestifs (dyspepsie avec sensation de pesanteur abdominale, ballonnements, flatulences)
Remarque : Cette indication thérapeutique s'inscrit uniquement dans le cadre d'un usage traditionnel.

- Durée d'utilisation : 2 semaines maximum (si les symptômes persistent au-delà de 2 semaines, il est conseillé de consulter un professionnel de santé)
- Contre-indication(s) : hypersensibilité à l'un des composés ou aux plantes de la famille des *Asteraceae*, obstruction du canal biliaire, cholangite, maladie du foie, calculs biliaires et tout autre trouble biliaire
Rq : Cela est dû au fait que l'artichaut est une plante cholérétique (stimule la sécrétion biliaire).
- Interaction(s) : aucune rapportée (≠ monographie brésilienne)
- Effet(s) indésirable(s) : diarrhée légère accompagnée de spasmes abdominaux, douleurs épigastriques à type de nausées, brûlures d'estomac (fréquence inconnue)

3. Monographie de l'OMS *Folium Cynarae* (19)

La monographie de l'OMS se distingue notamment par la présence d'indications thérapeutiques autres que les troubles digestifs. L'artichaut est notamment indiqué comme traitement adjuvant de l'hypercholestérolémie légère à modérée. Cette indication (tout comme les désordres digestifs) est considérée par l'OMS comme étant attestée par des essais cliniques. D'autres indications avec des niveaux de preuve moins évidents sont également mentionnées : athérosclérose, troubles rénaux, syndrome du côlon irritable. Néanmoins, pour ces indications, l'OMS précise bien la nécessité d'études complémentaires avant d'élaborer des recommandations thérapeutiques. Enfin, des indications relevant exclusivement de la médecine traditionnelle sont évoquées : anémie, diabète, fièvre, goutte, rhumatisme et calculs rénaux.

Par ailleurs, les posologies recommandées ne sont évoquées que pour les troubles digestifs et l'hypercholestérolémie attestant bien du fait que l'OMS ne considère que seules ces deux indications sont réellement valables et peuvent faire l'objet d'une prescription d'artichaut.

Cette monographie apparaît plus complète que les deux précédentes détaillant des essais de contrôle qualité de la matière première, les principaux composés chimiques ainsi que les essais cliniques et non cliniques démontrant les activités pharmacologiques de l'artichaut.

4. Résumé

Après avoir étudié ces trois monographies (brésilienne, européenne, OMS), une certaine cohérence apparaît sur plusieurs points. En premier lieu, il y a un consensus concernant la partie utilisée de la plante, ici la feuille d'artichaut séchée ou fraîche. Il est néanmoins à noter que la Pharmacopée Africaine préconise l'utilisation des « têtes d'artichaut » fraîches. Au niveau des indications thérapeutiques, toutes les monographies évoquent les troubles digestifs. Les monographies de l'OMS et de l'ESCOP y ajoutent l'hypercholestérolémie légère à modérée. Au niveau des points d'attention, l'allergie aux *Asteraceae* ainsi que les troubles hépatiques/biliaires sont évoqués en tant que contre-indications. La monographie brésilienne tout comme celle de l'OMS précise un risque d'interactions avec les anticoagulants coumariniques alors qu'aucune interaction médicamenteuse n'est relevée dans la monographie européenne. La monographie brésilienne y ajoute une vigilance avec l'utilisation des diurétiques. Concernant la durée d'utilisation, les monographies brésilienne et européenne recommandent une durée maximale d'utilisation de deux semaines. Sur ce point, la monographie de l'OMS ne fait aucune recommandation. Enfin, il est intéressant de noter l'influence encore présente des pays du Nord sur les pays du Sud. En effet, la monographie brésilienne parue en 2021 est quasiment la copie de la monographie européenne mise à jour en 2018.

F. Bases scientifiques d'utilisation

Nous nous limiterons ici aux études cliniques concernant les troubles digestifs et l'hypercholestérolémie légère à modérée.

1. Troubles digestifs (20)

Selon plusieurs études, les extraits d'artichaut présentent une certaine efficacité dans le traitement des troubles digestifs. Deux études publiées en 1996 et 1998 attestent de la capacité d'un extrait sec aqueux de feuille d'artichaut à réduire les symptômes de la dyspepsie (météorisme, flatulence, nausées, vomissements, douleurs abdominales) et à améliorer la qualité de vie des patients. Le rapport d'évaluation européen atteste du fait que les

préparations à base de feuilles d'artichaut sont supérieures au placebo pour le traitement des troubles digestifs fonctionnels. Par ailleurs, cette efficacité est accompagnée d'un profil de sécurité satisfaisant ; les études cliniques n'ayant rapporté que des effets indésirables d'ordre digestif légers à modérés.

2. Hypercholestérolémie légère à modérée (21)

Dans le rapport d'évaluation européen, au vu de l'ensemble des essais cliniques considérés, la consommation d'extrait de feuille d'artichaut serait associée à une diminution modeste mais statistiquement significative du cholestérol total après douze semaines. Néanmoins, cette indication comme mentionnée ci-dessus n'est pas reprise dans la monographie européenne de l'artichaut.

Une revue Cochrane concernant l'extrait de feuille d'artichaut pour le traitement de l'hypercholestérolémie a été réalisée à partir de 2009. Selon cette revue de la littérature, les preuves disponibles ne sont pas suffisantes pour recommander l'extrait de feuille d'artichaut en tant que traitement de l'hypercholestérolémie. Selon cette même revue, d'autres essais cliniques incluant un plus grand nombre de patients sur une période plus longue avec des taux de cholestérol élevés (plutôt que modérés) sont nécessaires afin de définir la place thérapeutique de l'artichaut dans le traitement de l'hypercholestérolémie.

Au niveau brésilien, il est jugé que les résultats des essais cliniques sont insuffisants pour recommander l'utilisation de l'artichaut dans l'hypercholestérolémie notamment sur le long terme. Les autorités sanitaires rappellent l'importance d'adopter des habitudes de vie saines (régime alimentaire, activité physique) afin de lutter contre l'hypercholestérolémie, facteur de risque de maladies cardiovasculaires (responsables d'un tiers des décès au Brésil).

G. Produits disponibles au Brésil

Dans le tableau suivant, les produits disponibles au Brésil ainsi que les conditions de leur utilisation sont présentés (tableau 5).

Tableau 5. Produits à base d'artichaut commercialisés au Brésil

<u>PRODUIT</u>	<u>LABORATOIRE</u>	<u>COMPOSITION</u> (pour 1 unité)	<u>INDICATION(S)</u> <u>THERAPEUTIQUE(S)</u>	<u>POSOLOGIE</u>	<u>REMARQUE(S)</u>
① ALCACHOFRA HERBARIUM® 	Herbarium laboratório botânico LTDA	400 mg d'extrait sec de feuille de <i>Cynara scolymus</i> L. ≈ 4 mg d'acide chlorogénique	Traitement symptomatique des troubles digestifs (dyspepsie, pesanteur abdominale, ballonnements, flatulences)	1 cp 1 à 2x/j (max 3 cp/j) Apport max en acide chlorogénique ≈ 12 mg/j	Utilisation prolongée non recommandée
② ALCACHOFRA ASPEN PHARMA® 	Aspen Pharma Industria Farmacêutica LTDA	312,5 mg d'extrait sec de <i>Cynara scolymus</i> L. ≈ 3,125 mg d'acide chlorogénique	Facilite la digestion et soulage l'inconfort abdominal (gaz, nausées)	1 cp 3x/j Apport max en acide chlorogénique ≈ 9,375 mg/j	Pas de restriction pour la durée d'utilisation (si les symptômes persistent, consulter un médecin)
③ ALCACHOFRA MULTILAB® 	Multilab Indústria e Comércio de Produtos Farmacêuticos LTDA	200 mg d'extrait sec de <i>Cynara scolymus</i> L. ≈ 2 mg d'acide chlorogénique	Soulage les symptômes des troubles digestifs (dyspepsie, ballonnements, flatulences)	1 à 2 cp 3x/j (max 6 cp/j) Apport max en acide chlorogénique ≈ 12 mg/j	Si persistance des symptômes au-delà de 2 semaines, demander un avis médical

⑤ ALCACHOFRA VIDORA* 	Vidora Farmacêutica LTDA	300 mg d'extrait sec de <i>Cynara scolymus</i> L. ≈ 4,5 mg d'acide chlorogénique	Facilite la digestion et soulage l'inconfort abdominal (gaz, nausées) Réduit le taux de cholestérol sanguin	2cp 4x/j (max 10 cp/j) Apport max en acide chlorogénique ≈ 45 mg/j	Aucune durée d'utilisation mentionnée
ALCACHOFRA VITAMED* 	Laboratório Farmacêutico Vitamed LTDA	200 mg d'extrait sec de <i>Cynara scolymus</i> L. ≈ 1,4 mg d'acide chlorogénique	Facilite la digestion et soulage l'inconfort abdominal (gaz, nausées) Réduit le taux de cholestérol sanguin	2 cp 3 à 4x/j (max 8 cp/j) Apport max en acide chlorogénique ≈ 11,2 mg/j	Aucune durée d'utilisation mentionnée
⑦ ALCACHOFRAX* 	Laboratório Catarinense LTDA	335 mg d'extrait sec hydro éthanolique (3 : 1) de feuille d'artichaut (<i>Cynara scolymus</i> L.) ≈ 6,20 mg d'acide chlorogénique	Facilite la digestion et soulage l'inconfort abdominal (gaz, nausées) Réduit le taux de cholestérol sanguin	2 cp toutes les 8h (max 6cp/j en 3x) Apport max en acide chlorogénique ≈ 37,2 mg/j	2 semaines de traitement comme cholérétique/cholagogue 6 à 12 semaines de traitement comme hypocholestérolémiant
⑧ ALCAGEST* 	Airela Indústria Farmacêutica LTDA	350 mg d'extrait sec de feuille de <i>Cynara scolymus</i> L. ≈ 1,75 mg de cynarine	Facilite la digestion et soulage l'inconfort abdominal (gaz, nausées) Réduit le taux de cholestérol sanguin	2 cp 3x/j Apport max en cynarine ≈ 10,5 mg/j	Aucune durée d'utilisation mentionnée

H. Commentaires

En premier lieu, il est intéressant de noter que tous les laboratoires pharmaceutiques brésiliens commercialisant actuellement un produit à base d'artichaut ont un site internet facilement accessible et clair. Par ailleurs, une rubrique « contact » est systématiquement mise à disposition des patients et des professionnels de santé.

Au niveau des médicaments eux-mêmes, plusieurs remarques peuvent être faites :

- Quel que soit le produit à base d'artichaut, ce dernier correspond toujours à un extrait sec de feuille.
- On constate une variation des quantités d'extrait sec d'artichaut par unité de prise (200 à 400 mg) et donc des quantités de dérivés d'acide caféoylquinique exprimées sous forme d'acide chlorogénique (1,4 à 6,2 mg).
- Tous les produits ont une indication dans le traitement symptomatique des troubles digestifs.
- L'hypercholestérolémie légère à modérée est mentionnée pour 5 produits sur les 8 étudiés. Il est intéressant de noter qu'il existe depuis 2009 une standardisation des notices patient/professionnel de santé pour les médicaments phytothérapeutiques à base d'artichaut. Sur ces deux notices standardisées que les laboratoires doivent respecter, les deux indications (troubles digestifs et hypercholestérolémie) sont clairement mentionnées. En revanche, si on s'intéresse au Formulaire de Phytothérapie brésilien 1^{ère} édition (2011) et 2^{ème} édition (2021), l'indication de l'artichaut dans l'hypercholestérolémie n'est pas présente. Ainsi, on peut supposer que certains laboratoires se sont basés sur les documents officiels les plus récents et donc n'ont pas mentionné l'hypercholestérolémie comme indication potentielle de l'artichaut au risque de perdre certains patients. A l'inverse, d'autres laboratoires suivent les notices standardisées qui sont également des documents officiels, quoique plus anciens, afin de pouvoir inscrire l'hypercholestérolémie comme indication de leur produit, permettant de toucher un plus grand nombre de patients. Il serait alors cohérent de mettre à jour les notices standardisées afin d'éviter les divergences avec le Formulaire de Phytothérapie brésilien plus récent. Par ailleurs, comme vu

précédemment, les preuves d'un effet de l'artichaut sur le taux de cholestérol sanguin sont insuffisantes à ce jour pour formuler des recommandations thérapeutiques.

- Les posologies indiquées sont assez variables de 3 à 10 unités de prise par jour, ce qui fait également varier les apports journaliers en dérivés d'acide caféoylquinique (9,375 à 45 mg). On peut se demander si ces variations de posologie sont justifiées par rapport à une certaine efficacité recherchée. Par ailleurs, dans le cas des médicaments présentant une double indication (troubles digestifs et hypercholestérolémie), il apparaît étonnant qu'il n'y ait pas de distinction au niveau posologique alors que ce sont deux troubles très différents.
- Enfin, au niveau de la durée d'emploi, les produits ne sont pas équivalents. La majorité (6/8) ne mentionne aucune durée de traitement ou seulement un avertissement en cas d'usage prolongé, de symptômes persistants. Un produit (Alcachofra Multilab®) évoque une durée d'utilisation maximale de 2 semaines sans avis médical. La notice du médicament Alcachofrax® a le mérite de donner une durée d'emploi mais en plus distingue les troubles digestifs (2 semaines) de l'hypercholestérolémie (6 à 12 semaines). Au niveau des documents officiels, le Formulaire de Phytothérapie 2ème édition mentionne la nécessité de consulter un professionnel de santé en cas de symptomatologie persistante plus de 2 semaines. Au niveau des notices standardisées, « une durée de traitement » doit être indiquée dans la partie 6 « Comment doit-on utiliser ce médicament ? ».

I. Score phytothérapeutique

1) Usage traditionnel répandu au Brésil ? données insuffisantes / absence de données (0 pt)

Absence de données chiffrées concernant l'emploi en médecine populaire de l'artichaut. Néanmoins, si un usage traditionnel existe, il ne peut être que relativement récent car l'artichaut ne peut avoir été introduit au Brésil qu'à partir de la colonisation portugaise (XVI^{ème} siècle). D'un autre côté, le rapport d'évaluation européen de l'artichaut évoque de nombreux usages traditionnels au Brésil (troubles hépatiques, troubles biliaires, diabète, hypertension, etc.). Les données actuelles sont insuffisantes pour conclure à un usage traditionnel répandu de l'artichaut au Brésil.

2) Espèce cultivée au Brésil ? OUI (1 pt)

Espèce non endémique du Brésil cultivée dans les états brésiliens suivants :

-Etats du sud-est : Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo

-Etats du sud : Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Paraná

-Etat du centre-ouest : Mato Grosso do Sul



Néanmoins, la culture de l'artichaut apparaît assez limitée. Le Brésil ne faisant pas partie des principaux pays producteurs. Par ailleurs, malgré la sélection de variétés adaptées à des conditions climatiques diverses, l'extension géographique de sa culture est difficilement envisageable à cause du climat tropical, très éloigné du climat méditerranéen de son aire d'origine.

Par ailleurs, on pourrait penser que la matière première des médicaments à base d'artichaut soit issue de cultures locales. À la suite de l'envoi de mails concernant l'origine de la matière première, 3 laboratoires sur 7 ont répondu. Un laboratoire a jugé que cette information était confidentielle et donc ne pouvait être divulguée. Un autre a précisé que l'artichaut est cultivé dans plusieurs pays européens et que l'extrait sec de feuille est produit en Allemagne. Enfin, le dernier a précisé que son extrait d'artichaut est également importé d'Allemagne. Cette nécessité d'importation d'extrait sec d'artichaut peut être dû au fait qu'il n'existe à l'heure actuelle pas encore de filière brésilienne de valorisation des feuilles d'artichaut. Cela est d'autant plus regrettable du fait qu'il existe une culture locale quoique limitée, que ces feuilles sont non comestibles pour l'Homme et représentent la masse la plus importante de la plante (par rapport aux « têtes d'artichaut » comestibles) et enfin que l'importation crée une dépendance vis-à-vis de l'étranger et une impossibilité de contrôle des prix de la matière première.

3) Activité biologique démontrée *in vitro* / *in vivo* chez l'animal ? OUI (1 pt)

Nombreuses activités biologiques démontrées *in vitro* et *in vivo* chez l'animal (effet cholérétique, hépato-protecteur, hypocholestérolémiant, antioxydant, antimicrobien...etc.).

4) Molécules actives identifiées ? OUI (1 pt)

Nombreuses molécules pharmacologiquement actives identifiées notamment des polyphénols (tableau 6) (22). Selon le rapport d'évaluation européen, la cynarine (polyphénol) est considérée comme l'un des métabolites secondaires responsables des effets thérapeutiques de l'artichaut.

Tableau 6. Principaux composés de l'artichaut et leurs propriétés respectives

Phytochemical	Type of Compound	Plant Part	Associated Properties and Actions
Cynarin	Caffeoylquinic acid derivative	Flower bud and leaf	Antibacterial, cytotoxic, antioxidant, choleric (stimulates bile production), cholagogue (promotes bile discharge) ^{7,14,16,25}
Chlorogenic acid	Caffeoylquinic acid derivative	Flower bud and leaf	Antioxidant, antibacterial, cytotoxic ^{14,25}
Luteolin	Flavonoid	Flower bud and leaf	Reduces cholesterol ^{4,21,26,32}
Apigenin	Flavonoid	Flower bud and leaf	Neuroprotective antioxidant, anti-inflammatory ²²
Sophoroside	Anthocyanin	Flower bud	Antioxidant ⁴
Cyanidin-3-O-glucoside	Anthocyanin	Flower bud	Antioxidant ⁴
Beta-sitosterol	Phytosterol	Flower bud and seed	Reduces cholesterol absorption ¹⁹
Stigmasterol	Phytosterol	Flower bud and seed	Reduces cholesterol absorption ¹⁹
Cynaropicrin	Sesquiterpene lactone	Flower bud and leaf	Bitter flavor, stimulates digestion, cholesterol reduction, antispasmodic, antiphotaging (protects against UV damage) and cytotoxic ^{4,14,15,21,35}
Taraxasterol	Triterpene	Leaf	Cholesterol reduction ^{14,35}
Arctigenin	Lignan	Leaf	Antioxidant, anti-inflammatory ^{14,35}

5) Efficacité clinique démontrée ? OUI et NON (0,5 pt)

Pour les troubles digestifs, l'extrait sec de feuille d'artichaut est considéré comme relativement efficace, du moins supérieur à un placebo. Néanmoins, au niveau de l'Agence Européenne du Médicament (EMA), malgré la présence d'études cliniques, l'usage de l'artichaut est qualifié de « traditionnel » et non d'« usage bien établi ».

Concernant l'emploi de l'artichaut dans l'hypercholestérolémie, les avis sont beaucoup plus réservés. Cette indication n'est ni mentionnée dans la monographie brésilienne, ni dans la

monographie européenne. Une revue Cochrane datant de 2009 souligne que les études cliniques à l'heure actuelle sont insuffisantes pour conclure à une efficacité avérée de l'artichaut dans cette anomalie lipidique (23).

6) Intérêt thérapeutique ? OUI et NON (0,5 pt)

L'utilisation d'un médicament de phytothérapie à base d'artichaut en cas de troubles digestifs de type dyspepsie, sensation de pesanteur abdominale, ballonnements et flatulences peut avoir un réel intérêt. Comme vu précédemment, de nombreuses études non cliniques et cliniques attestent d'une certaine efficacité de l'artichaut dans ces troubles étant donné ses propriétés cholérétiques, cholagogues et antispasmodiques. Par ailleurs, il est concevable de recourir à un médicament de phytothérapie sans ordonnance car généralement les troubles digestifs restent bénins, à condition d'avoir préalablement écarté tout trouble hépato-biliaire potentiel. Par ailleurs, il est crucial que le pharmacien dispensant ce type de produit rappelle l'importance de consulter un professionnel de santé en cas de symptomatologie persistante plus de deux semaines.

En revanche, l'intérêt de ces mêmes produits en cas d'hypercholestérolémie est beaucoup plus discutable. Tout d'abord, une efficacité avérée n'est toujours pas clairement établie. De plus, l'hypercholestérolémie est une anomalie du bilan lipidique totalement asymptomatique ne constituant pas en elle-même une pathologie. Cette dernière associée à d'autres facteurs (ex : sédentarité, surpoids, diabète) accroît le risque de maladies cardiovasculaires (AVC, IDM, insuffisance cardiaque). Le risque est ici de voir un certain nombre de brésiliens, notamment les plus modestes, se tourner vers ces médicaments sans ordonnance relativement bon marché sans bénéficier en parallèle d'un suivi médical rigoureux. Cela est d'autant plus regrettable que des traitements conventionnels ont clairement démontré leur effet bénéfique sur la prévention des maladies cardiovasculaires.

7) Sécurité d'emploi ? OUI (1 pt)

Uniquement des effets indésirables mineurs ont été rapportés lors des essais cliniques : diarrhée légère avec douleurs abdominales, plaintes épigastriques de type nausée et brûlures d'estomac. Tous ces effets secondaires n'ont nécessité aucune intervention.

La sécurité d'emploi lors de la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie faute de données cliniques. L'utilisation de médicaments à base d'artichaut est donc déconseillée chez la femme enceinte et la femme allaitante.

(8) Espèce répertoriée dans la :

- Pharmacopée Européenne ? OUI (1 pt)
- Pharmacopée Américaine ? NON (0 pt)
- Pharmacopée Japonaise ? NON (0 pt)

Score total : 6/10

J. Conclusion

Originaire du bassin méditerranéen, l'artichaut (*C. cardunculus* syn. *C. scolymus*) est employé en médecine traditionnelle depuis des temps anciens par les peuples d'Europe du Sud et du Maghreb. Introduit au Brésil, l'artichaut possède là aussi de nombreux emplois populaires plus ou moins reconnus scientifiquement. Actuellement, la monographie brésilienne de l'artichaut, fortement inspirée par la monographie européenne, recommande uniquement l'extrait sec de feuille d'artichaut en cas de troubles digestifs bénins pour une durée maximale de deux semaines. Un autre usage dans l'hypercholestérolémie est régulièrement évoqué mais doit pour l'instant être considéré avec prudence faute de preuves cliniques suffisantes. Les médicaments disponibles sur le marché se distinguent sur de nombreux points (quantités d'extrait sec / de dérivés d'acide caféoylquinique par unité de prise, indication(s) mentionnée(s), posologie, durée d'emploi). Face à une demande d'un médicament phytothérapeutique à base d'artichaut, le pharmacien a le devoir de questionner le patient sur ses antécédents médicaux (notamment troubles hépatobiliaires), de préciser les modalités d'utilisation et surtout de l'informer de la nécessité de consulter un professionnel de santé en cas de symptomatologie persistante. Il est également préférable d'orienter directement le patient vers un médecin si la demande fait suite à un bilan sanguin objectivant une hypercholestérolémie.

A. Nomenclature botanique

Le genre *Schinus* regroupe actuellement 33 espèces selon la base de données *Plants of the World Online* des jardins botaniques royaux de Kew (Royaume-Uni) (24). Ce genre appartient à la famille des *Anacardiaceae* dans laquelle on trouve également le manguier, l'anacardier ou encore le pistachier.

Il est à noter que le nom d'espèce peut être « *terebinthifolia* » au lieu de « *terebinthifolius* ». D'autres noms latins désignant cette espèce sont également utilisés mais dans une moindre mesure. Dans la suite de ce chapitre, nous feront usage uniquement du nom latin « *Schinus terebinthifolius* Raddi ».

Le terme « Raddi » fait référence ici au naturaliste italien Giuseppe Raddi (1770-1829) l'ayant décrit pour la première fois au cours de son voyage de 7 mois au Brésil (5 novembre 1817 au 1er juin 1818). Ce séjour lui permit de collecter près de 4000 spécimens de plante, 2230 insectes, 49 reptiles et 65 minéraux. Grâce à ces échantillons, il a pu rédiger, en 1823, la première monographie de la flore brésilienne *Agrostografia brasiliensis* comprenant 129 espèces végétales dont 38 nouvelles (25).

B. Description botanique (26)

Schinus terebinthifolius Raddi est une plante ligneuse pouvant atteindre 5 à 10 m de haut pour un diamètre de 30 à 60 cm. Celle-ci peut donc se présenter soit sous la forme d'un arbre (figure 16) (plante ligneuse d'au moins 7 m de haut présentant un tronc ramifié vers le haut) ou d'un arbuste (figure 17) (plante ligneuse de moins de 7 m de haut mais de structure analogue à un arbre, avec un tronc).



Figure 16. *Schinus terebinthifolius* Raddi,
port **arbustif**



Figure 17 . *Schinus terebinthifolius* Raddi,
port **arborescent**

Les fragments d'écorce sont de taille variable en forme de morceaux courbés ou enroulés en tube de 1 à 5 mm d'épaisseur. Leur surface externe est de couleur brunâtre avec des stries longitudinales et dans une moindre mesure transversale. La surface interne est rougeâtre présentant également des stries longitudinales. Il est fréquent que l'écorce soit recouverte de résine (figure 18).



Figure 18. Fragments d'écorce
de *Schinus terebinthifolius* Raddi

Les feuilles de *Schinus terebinthifolius* Raddi sont composées, c'est-à-dire formées de plusieurs folioles. Ces feuilles sont dites imparipennées. Tout d'abord, par le fait que les folioles ou pennes sont disposées de part et d'autre du rachis (axe principal d'une feuille composée) comme des plumes. Par ailleurs, la présence d'une foliole terminale fait que chaque feuille

compte un nombre impair de folioles. Chaque feuille présente 1 à 6 paires de foliole pour un rachis de 3 à 14 cm de long. Les folioles ont une forme variable, oblong (nettement plus long que large et à bords parallèles) à elliptique (feuille ovale aux extrémités resserrées). Chaque foliole mesure 1,5 à 7,5 cm de long pour 0,7 à 3,2 cm de large (figure 19).

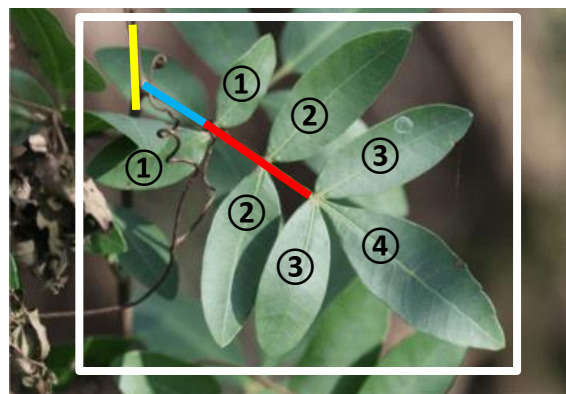
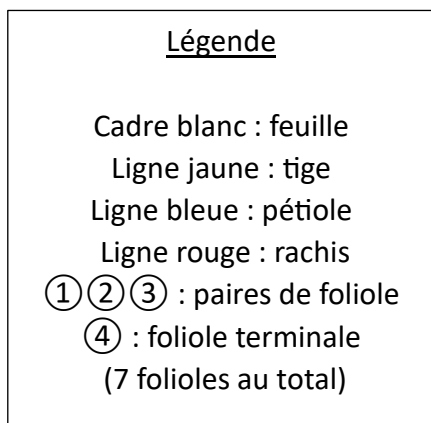


Figure 19. Feuille imparipennée de *Schinus terebinthifolius* Raddi

Les fleurs jaunes à blanches sont petites, groupées en panicule (inflorescence ramifiée complexe) (figure 20). La plante est monoïque, c'est-à-dire possédant des fleurs mâles et femelles. La période de floraison s'étale de septembre à janvier.

Les fruits sont nombreux, petits (4 à 7 mm de diamètre) correspondant à des drupes (fruit charnu, ou parfois sec, le plus souvent indéhiscent, contenant une ou plusieurs graines enfermée(s) dans l'endocarpe lignifié appelé noyau). Initialement verts, les fruits à maturité sont d'un rouge brillant (figure 21). La période de fructification se déroule de janvier à juillet.



Figure 20. Inflorescence paniculée de *Schinus terebinthifolius* Raddi



Figure 21. Nombreuses drupes de *Schinus terebinthifolius* Raddi

Rq : Attention au risque de confusion ou de fraude entre *S. terebinthifolius* et *S. molle* dont les fruits sont assez ressemblants mais dont la distinction est aisée grâce aux feuilles (figure 22).



Figure 22. Feuilles de *S. terebinthifolius* Raddi (A) et de *S. molle* (B)

C. Répartition géographique

Schinus terebinthifolius Raddi est originaire d'Amérique du Sud. Il est natif du Brésil, Paraguay, Uruguay et de l'Est de l'Argentine. Il est retrouvé dans 24 des 28 Etats brésiliens soit environ 74 % de la surface totale du Brésil selon la base de données *Flora E Funga Do Brasil* (27).

Cette espèce a été introduite dans de nombreux pays (Etats-Unis, Australie, Espagne, etc.). Cette dernière est considérée comme une plante invasive en Floride et est inscrite depuis 2008 sur une liste de plantes dont la possession, la collection, le transport, la culture et l'importation sont strictement interdites (28). En effet, introduite à la fin du XIXème siècle comme plante ornementale, elle s'est répandue à grande vitesse dans tout l'Etat menaçant les espèces indigènes. A l'heure actuelle, près de 10 millions de dollars sont dépensés chaque année par la Floride pour tenter de l'éradiquer.

Figure 23. Aire de distribution brésilienne de *Schinus terebinthifolius* Raddi



Figure 24. Aire de distribution mondiale de *Schinus terebinthifolius* Raddi

Etats du sud (Rio Grande do Sud, Santa Catarina, Paraná)

Etats du sud-est (São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Espírito Santo)

Etats du nord-est (Alagoas, Bahia, Ceará, Maranhão, Paraíba, Pernambuco, Piauí, Rio Grande do Norte, Sergipe)

Etats du centre-ouest (Distrito Federal, Goiás, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso)

Etats du nord (Amapá, Pará, Tocantins)

D. Historique d'utilisation (29)

Au Brésil, *Schinus terebinthifolius* Raddi est désigné par de nombreux noms vernaculaires commençant tous par le terme « *aroeira* » : *aroeira-da-praia*, *aroeira-precoca*, *aroeira-vermelha* (*aroeira* rouge en référence à la couleur des fruits), *aroeira-pimenteira* (*aroeira* poivré en référence au goût poivré de son huile et de ses fruits), *aroeira-do bejo*, *aroeira-negra* (*aroeira* noir), *aroeira-branca* (*aroeira* blanc), *aroeira-do-campo* (en référence à la région du campo humide du Pantanal), *aroeira-do-sertão* (en référence à la région du sertão correspondant à l'arrière-pays des états du nord-est), *aroeira-do-paraná* (en référence à l'Etat du Paraná au sud du Brésil), *aroeira-de-remédio* (en référence aux propriétés thérapeutiques traditionnelles de l'*aroeira*), *aroeira-mansa*. Tous ces noms vernaculaires témoignent vraisemblablement d'une utilisation ancienne du *S. terebinthifolius* Raddi à la fois en cuisine (substitut au poivre) mais également en médecine traditionnelle. Par ailleurs, ils attestent d'une large distribution de cette plante du sud (état du Paraná) au nord-est du Brésil (sertão) en passant par la région du Pantanal (zone frontalière avec la Bolivie et le Paraguay).

Les utilisations en médecine populaire sont également très variées. Toutes les parties de la plante sont employées. L'écorce en décoction est utilisée en bain de siège chez les femmes après l'accouchement pour ses propriétés anti-inflammatoire et cicatrisante mais également en cas de troubles urinaires. Les feuilles et les fruits avec de l'eau peuvent être utilisées en externe pour le nettoyage des plaies et ulcérations. Une étude menée dans la ville de João Pessoa (état du Paraíba) a révélé que l'infusion de feuilles d'*aroeira* est couramment employée en cas d'inflammation buccale. Une autre étude témoigne de l'utilisation du sirop et des bains de siège à base de feuilles et d'écorce en cas d'ulcères, de toux et en tant que cicatrisant. Enfin, l'infusion/décoction à base de feuilles et d'écorce permettrait de soulager le rhume, les

douleurs dentaires, les lésions buccales, les maux de gorge, l'asthme, la fièvre et les maladies féminines.

Les autres pays d'Amérique du Sud ne sont pas en reste concernant les indications traditionnelles comme l'atteste le tableau ci-dessous (tableau 7) résumant les emplois de l'*aroeira* dans quelques pays.

Tableau 7. Utilisations en médecine traditionnelle de *Schinus terebinthifolius* Raddi à travers le monde

Worldwide Ethnomedical Uses	
Country	Uses
Argentina	for diarrhea, menstrual disorders, respiratory tract infections, inflammation, urinary tract infections, wounds
Brazil	for bronchitis, constipation, cough, cystitis, depression, diarrhea, eye diseases, fever, flu, gonorrhea, heart problems, hemorrhage, inflammation, menstrual disorders, respiratory tract infections, rheumatism, spasms, tumors, urethritis, urinary tract disorders, and as a astringent, stimulant, and tonic
Colombia	for diarrhea, lung diseases, rheumatism
Mexico	for asthma, bronchitis, cataract, colic, conjunctivitis, constipation, cough, digestive disorders, flu, foot fungus, gonorrhea, gum, mouth sores, rheumatism, sores (skin), stomachache, toothache, tuberculosis, tumors, ulcers, urogenital diseases, venereal disease, warts, wounds, and as an astringent
Paraguay	for gonorrhea, menstrual disorders, sores, urethritis, urinary insufficiency, wounds
Peru	for constipation, fevers, fractures, rheumatism, toothache, tumors, urinary insufficiency, warts, wounds, and as an antiseptic
South Africa	for arrhythmia, colds, cough, depression, gout, hypertension, inflammation, pain, rheumatism
Turkey	for constipation, coughs, excessive mucous, gonorrhea, urinary insufficiency, and as a digestive stimulant, and tonic
Uruguay	for menstrual disorders, rheumatism, wounds, and as an antiseptic
Elsewhere	for bronchitis, constipation, coughs, excessive mucous, edema, eye diseases, gingivitis, gout, hypertension, menstrual disorders, rheumatism, sores, swelling, urinary insufficiency, urogenital inflammation, venereal disease, viruses, and to stimulate digestion

Outre son importance en tant que remède ancestral, l'*aroeira* a divers usages en cuisine. Au Pérou, les fruits sont ajoutés à des sirops, vinaigres et diverses boissons afin d'apporter un goût poivré, épicé. Ils sont également présents dans certains vins chiliens. Les fruits peuvent être grillés et broyés constituant ainsi un substitut au poivre noir (*Piper nigrum* L.) (attention au risque d'utilisation frauduleuse comme adultérant).

Aux Etats-Unis, l'*aroeira* est connu sous les noms de « *christmas-berry* », « *brazilian pepper* » ou encore « *Florida holly* ». En France, les termes « faux poivrier » ou « poivre rose » sont utilisés pour nommer cette plante.

E. Indications officielles

1. Formulaire de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne 2^{ème} édition (30)

Aucune monographie concernant *Schinus terebinthifolius* Raddi n'est disponible dans la 2^{ème} édition du Formulaire de Phytothérapie. En effet, cette dernière fait partie de la liste des 38 monographies exclues de cette nouvelle édition. Aucune explication précise dans le Formulaire n'est disponible pour justifier la décision d'écarter cette plante. Il est intéressant de noter que la monographie exclut concernait la préparation extemporanée d'*aroeira*. La liste RENAME de 2024 conserve cette plante mais sous deux formes galéniques : gel et ovule vaginaux. Malgré le fait que la monographie de *S. terebinthifolius* Raddi ne soit plus valable, il est néanmoins intéressant de la commenter. La drogue végétale utilisée correspondait à l'écorce de tige séchée. Cette dernière était préparée en décoction en respectant les quantités suivantes : 1 g d'écorce de tige séchée pour 150 mL d'eau. Cette préparation extemporanée était recommandée en tant qu'anti-inflammatoire et cicatrisant gynécologique. La voie d'administration était externe sous forme de bain de siège 3 à 4 fois par jour.

2. Informações Sistematizadas da Relação Nacional de Plantas Medicinais de interesse ao SUS *Schinus terebinthifolius* Raddi, Anacardiaceae – *aroeira-da-praia* (26)

L'*aroeira* fait également partie de la liste RENISUS, c'est-à-dire la liste nationale des plantes médicinales d'intérêt pour le système de santé unique (*Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS*). Dans le cadre de cette liste de 71 plantes, le ministère de la santé brésilien a publié en 2021 un guide complet sur l'*aroeira* divisé en 5 chapitres : identification, informations botaniques, informations sur la sécurité et l'efficacité, informations générales. Dans ce document, on trouve notamment un tableau (tableau 8) résumant les informations obligatoires que les laboratoires doivent mentionner sur leur notice.

Tableau 8. Tableau des mentions obligatoires devant figurer sur les notices des médicaments à base de *Schinus terebinthifolius* Raddi

Nomenclatura botânica	<i>Schinus terebinthifolius</i>
Nomenclatura popular	Aroeira
Parte utilizada	Cascas e folhas
Formas de utilização	Chá das cascas; banhos de assento
Posologia e modo de usar	
Via de administração	Via oral, vaginal e tópica
Uso (A = adulto, I = infantil)	A
Alegações*	Anti-inflamatório, cicatrizante e uso ginecológico
Contraindicações	Hipersensibilidade ao extrato da planta. O extrato dessa planta não pode ser utilizado por mulheres grávidas, pois um estudo de toxicidade subcrônica demonstrou que malformações ósseas foram induzidas em filhotes de ratas após administração oral do extrato.
Efeitos adversos	O uso vaginal do extrato de aroeira pode causar desconforto local, como ardor, queimação, irritação e assadura. O uso agudo e crônico via oral do extrato de aroeira não causa alterações clínicas, laboratoriais e reações adversas significativas. Pequenas alterações na aspartato transaminase (AST) e fosfatase alcalina foram detectadas em mulheres.
Informações adicionais de embalagem	
Referências	(24, 53-59)

Fonte: Autoria própria.

*As alegações deverão completar a frase: "Usado tradicionalmente no tratamento sintomático de..."

Tableau 1 – Normes sanitaires brésiliennes et informations de référence concernant l'usage populaire	
Nomenclature botanique	<i>Schinus terebinthifolius</i>
Nomenclature populaire	<i>Aroeira</i>
Parties utilisées	Ecorce et feuilles
Posologie et mode d'utilisation	
Voie d'administration	Voie orale, vaginale et cutanée
Usage (A = adulte, I = enfant)	A
Allégations	Anti-inflammatoire, cicatrisant et usage gynécologique
Contre-indications	Hypersensibilité à l'extrait de la plante. Ne pas utiliser chez la femme enceinte car une étude de toxicité subchronique a révélé des malformations osseuses chez les rats après administration orale d'un extrait.
Effets indésirables	L'utilisation de l'extrait d' <i>aroeira</i> par voie vaginale peut causer un inconfort local accompagné d'une sensation de brûlure, d'irritation. L'intoxication aiguë ou chronique par voie orale de l'extrait d' <i>aroeira</i> n'a induit aucun trouble clinique ou biologique significatif. Des variations mineures de l'aspartate transaminase (AST) et des phosphatases alcalines ont été détectées.
Informations supplémentaires sur le conditionnement	
Références	(24, 53-59)
*Les allégations doivent être complétées de la mention suivante : « Utilisation traditionnelle dans le traitement symptomatique de... »	

Des indications thérapeutiques plus précises que la seule mention « anti-inflammatoire, cicatrisant et usage gynécologique » sont fournies à la fin du document. Selon les études cliniques répertoriées dans le guide, l'*aroeira* serait efficace en cas de vaginose bactérienne, de lésions bénignes de l'utérus, de gastrite et d'ulcères peptiques.

F. Résumé

Les sources officielles concernant *Schinus terebinthifolius* Raddi apparaissent relativement limitées. En effet, ni monographie de l'EMA, ni monographie de l'OMS ne sont disponibles pour cette espèce. Par ailleurs, celle concernant la préparation extemporanée d'*aroeira* a été exclue de la 2^{ème} édition du Formulaire de Phytothérapie. Cela peut potentiellement traduire un manque d'efficacité et/ou une incertitude concernant son utilité du fait de la rareté des études cliniques. Au-delà des doutes sur son intérêt thérapeutique, ce manque d'information peut également traduire une tradition d'usage restant limitée au Brésil et plus largement à l'Amérique du Sud.

G. Bases scientifiques d'utilisation (29)

Les études *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ayant pour sujet l'*aroeira* sont nombreuses, mettant en évidence un certain nombre d'activités biologiques (tableau 9).

BRAZILIAN PEPPERTREE **Herbal Properties and Actions**

MAIN ACTIONS

kills bacteria
kills fungi
kills Candida yeast
reduces inflammation
dries secretions
regulates heartbeat
lowers blood pressure
mildly laxative
stimulates uterus
heals wounds

OTHER ACTIONS

relieves pain
kills cancer cells
relieves depression
reduces spasms
kills viruses
stimulates digestion
increases urination
stimulates menstruation
reduces phlegm
kills insects

Tableau 9. Activités biologiques de *Schinus terebinthifolius* Raddi

Il est néanmoins important de rappeler qu'une activité biologique démontrée sur un modèle cellulaire ou animal peut ne pas être retrouvée chez l'être humain.

Les études cliniques sont beaucoup moins nombreuses. Seulement 10 résultats sont fournis par la base de données Cochrane (31). Ces essais concernent un nombre restreint de pathologies : vaginose bactérienne, plaque dentaire et gingivite, symptômes dyspeptiques et gastrite.

1. Vaginose bactérienne (32)

La vaginose bactérienne est induite par un déséquilibre de la flore vaginale en lien avec une hygiène vaginale excessive, une carence oestrogénique ou un traitement antibiotique. A l'état physiologique, cette flore contient une majorité de lactobacilles. Lors d'une vaginose bactérienne, ces lactobacilles se rarifient voire disparaissent au profit de germes anaérobies, principalement *Gardnerella vaginalis*, avec élévation du pH vaginal. Cette pathologie est la cause la plus fréquente de pertes vaginales, décrites comme grisâtres, fluides et malodorantes (odeur de « poisson pourri »). Dans l'essai étudié, le diagnostic de vaginose bactérienne est réalisé par la combinaison de deux scores : le score clinique d'Amsel et le score bactériologique de Nugent.

277 femmes présentant une vaginose bactérienne ont été séparées de manière randomisée en deux groupes : 140 femmes ont reçu un gel contenant 0,75 % de métronidazole et 137 ont reçu un gel à base d'extrait hydroalcoolique de *Schinus terebinthifolius* Raddi. Dans les deux groupes, le gel devait être appliqué le soir au moment du coucher pour une durée de 7 jours à partir du jour de la consultation initiale.

Deux consultations post-traitement sont programmées afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de chacun des gels. Une première visite était prévue 7 à 14 jours après le traitement afin de questionner les patientes sur l'apparition éventuelle d'effets indésirables. Une seconde visite est programmée après les menstruations. Un nouvel examen gynécologique est alors pratiqué ainsi que des prélèvements pour mise en culture.

Les résultats pour le gel à base de *Schinus terebinthifolius* Raddi sont décevants. En combinant les deux scores, seulement 12,4 % des patientes du groupe *S. terebinthifolius* Raddi sont considérées comme guéries contre 56,4 % pour le groupe métronidazole. Par ailleurs, concernant la présence de lactobacilles dans les prélèvements, 54 % des femmes du groupe métronidazole ont un test positif contre uniquement 11 % pour le groupe *S. terebinthifolius* Raddi. Dans le même temps, les bactéries responsables de vaginose bactérienne (*Gardnerella*, *Mobiluncus*) persistent plus longtemps lors de l'emploi du gel à base d'*aroeira*. Au niveau des effets indésirables, toujours bénins, les deux traitements sont équivalents.

Les auteurs concluent alors que le gel à base d'extrait hydroalcoolique de *Schinus terebinthifolius* Raddi ne peut être considéré comme une alternative pertinente au métronidazole.

2. Plaque dentaire et gingivite (33)

L'accumulation de la plaque dentaire est la cause la plus fréquente de gingivite (inflammation des gencives). Sans traitement, la gingivite évolue en parodontite correspondant à une destruction des tissus de soutien de la dent conduisant à son déchaussement et finalement à sa perte. Ainsi, la prévention de ces pathologies est possible par l'élimination constante de la plaque dentaire via plusieurs méthodes : mécanique (brosse à dent) ou chimique (bain de bouche ou autres moyens topiques).

Les auteurs ont ici voulu comparer l'efficacité et la sécurité d'un bain de bouche à base de *Schinus terebinthifolius* Raddi (teinture d'écorce de tige) par rapport au *gold standard* correspondant à un bain de bouche à base de chlorhexidine digluconate. L'efficacité a été évaluée par deux variables : l'inflammation gingivale (index de saignement gingival) et l'accumulation de plaque dentaire via l'index simplifié d'hygiène orale. La sécurité a été évaluée par l'enregistrement de tous les effets indésirables rapportés ou identifiés.

Les sujets inclus sont des enfants âgés de 9 à 13 ans présentant une gingivite induite par l'accumulation de la plaque dentaire. Ces derniers ont réalisé chaque jour à la même heure sous surveillance d'un adulte un bain de bouche de 10 mL pendant environ 1 minute et cela durant 10 jours consécutifs.

Les résultats sont les suivants : l'inflammation gingivale est réduite de manière significative et équivalente pour les deux bains de bouche. A l'inverse, seul le bain de bouche à base de chlorhexidine digluconate a démontré sa capacité à réduire de manière significative la plaque dentaire. Aucun effet indésirable n'a été rapporté ou identifié au cours de l'étude. Cette inadéquation entre l'inflammation gingivale et l'accumulation de la plaque dentaire pour le bain de bouche à base de *S. terebinthifolius* Raddi peut être expliquée par deux facteurs : une concentration insuffisante du produit pour exercer son effet sur la plaque dentaire (renforcée par la dilution salivaire) et un index simplifié d'hygiène orale insuffisamment précis pour mettre en évidence une diminution de la plaque dentaire.

Selon les auteurs, d'autres études cliniques sont nécessaires afin de préciser l'intérêt du bain de bouche à base de *S. terebinthifolius* Raddi dans la prévention et le traitement de la gingivite induite par l'accumulation de la plaque dentaire.

Produits disponibles au Brésil

H.

<u>PRODUIT</u>	① KIOS® (34) 	② KRONEL® (35) 
------------------------------	--	--

<u>LABORATOIRE</u>	Hebron	Hebron
<u>COMPOSITION</u> <u>(pour 1 unité)</u>	640 mg d'extrait sec d'écorce de <i>S. terebinthifolius</i> Raddi ≈ 1,6 mg d'acide gallique	0,45 g d'extrait sec d'écorce de <i>S. terebinthifolius</i> Raddi (pour 6 g de gel vaginal) ≈ 0,3 mg d'acide gallique
<u>INDICATION(S)</u> <u>THERAPEUTIQUE(S)</u>	Traitement symptomatique de la gastrite légère à modérée	Traitement des cervicites (inflammation infectieuse ou non du col de l'utérus), vaginites et cervico-vaginite
<u>POSOLOGIE</u>	2 cp/j (ou selon les instructions du médecin)	6 g/j (= applicateur plein) le soir au coucher pendant 10 j (ou selon les instructions du médecin)

Remarques :

KIOS® : Médicament disponible uniquement sur prescription médicale.

KRONEL® :

- Médicament disponible uniquement sur prescription médicale.
- Présence d'un schéma accompagné d'indications concernant le mode d'administration.
- Ne pas utiliser lors des menstruations car risque de perte de produit.
- Utilisation de serviette hygiénique conseillée car possibilité de reflux du produit pouvant tâcher les sous-vêtements.
- Effets indésirables mineurs rapportés : sensation de brûlure et de piquûre d'intensité légère chez des femmes ayant appliqué le produit peu après un rapport sexuel.
- Un surdosage peut potentiellement induire une irritation de la muqueuse vaginale.

I. Commentaires

Tout d'abord, il est à noter que ces deux médicaments ne sont disponibles que sur une ordonnance donc après visite chez un médecin. En effet, que ce soit la gastrite ou la cervicite/vaginite/cervicovaginite, il est absolument nécessaire de consulter un professionnel de santé à la fois pour obtenir un diagnostic sûr mais également pour écarter tout risque de pathologie grave.

Concernant le médicament Kios®, ce dernier n'est pas « présent » dans la liste RENAME. En effet, dans celle-ci, seuls le gel vaginal et l'ovule vaginal sont répertoriés et non les comprimés. Différents conditionnements sont disponibles allant de 7 à 60 comprimés soit 3 jours et demi à 30 jours de traitement en considérant une prise de 2 comprimés par jour.

Dans la notice du médicament Kronel®, il est intéressant de souligner la présence d'explications relativement claires accompagnées de figures concernant la méthode d'administration qui peut ne pas être évidente lors du premier emploi. Néanmoins, la notice ne dispense pas le médecin ni le pharmacien de fournir l'ensemble des conseils garantissant une bonne utilisation du produit. Sur la liste RENAME, la dose journalière d'acide gallique est estimée à 1,932 mg. Or, l'apport d'acide gallique via le gel vaginal Kronel® n'est que de 0,3 mg par jour. Il est légitime de se demander d'où vient cette valeur de 1,932 mg et comment expliquer cette différence très importante entre la quantité d'acide gallique considérée par la liste RENAME et la quantité réellement apportée par le produit. Deux formes pharmaceutiques d'*aroeira* sont mentionnées dans la liste RENAME de 2024 : le gel vaginal et l'ovule vaginal. Dans les faits, plus aucun ovule vaginal à base d'*aroeira* n'est commercialisé au Brésil.

Par ailleurs, le laboratoire Hebron a développé une gamme de cosmétique à base d'*aroeira* et notamment des savons pour l'hygiène intime.

J. Score phytothérapeutique

(1) Usage traditionnel répandu au Brésil ? OUI (1 pt)

Absence de données chiffrées concernant l'emploi en médecine populaire de l'*aroeira*. Néanmoins, plusieurs arguments sont en faveur d'un usage médicinal courant : espèce native du Brésil, nombreux noms vernaculaires, emploi dans des indications variées.

(2) Espèce cultivée au Brésil ? OUI (1 pt)

Espèce non endémique du Brésil native des états brésiliens suivants :

-Etats du sud : Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Paraná

-Etats du sud-est : Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo, Espírito Santo



-Etats du centre-ouest : Mato Grosso, Goiás, Mato Grosso do Sul, Distrito Federal

-Etats du nord-est : Alagoas, Bahia, Ceará, Maranhão, Paraíba, Pernambuco, Piauí, Rio Grande do Norte, Sergipe

-Etats du nord : Pará, Tocantins, Amapá

(3) Activité biologique démontrée *in vitro* / *in vivo* chez l'animal ? OUI (1 pt)

Nombreuses activités biologiques démontrées *in vitro* et *in vivo* chez l'animal (effet anti-inflammatoire, anti-microbien, anti-oxydant, éclaircissant cutané, etc.).

(4) Molécules actives identifiées ? OUI (1pt)

Nombreux métabolites secondaires identifiés aux activités biologiques diverses :

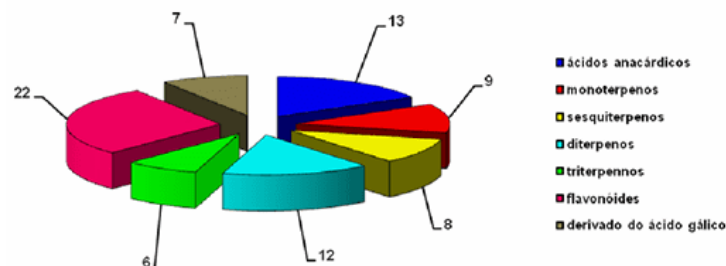


Figure 25. Classes de métabolites secondaires / spécialisés isolées de l'espèce *Schinus terebinthifolius* Raddi (d'après Heringer, 2009)

(5) Efficacité clinique démontrée ? OUI et NON (0,5 pt)

Concernant la vaginose bactérienne, une étude clinique a montré que l'efficacité d'un gel à base d'extrait hydroalcoolique d'*aroeira* était nettement inférieure à celle d'un gel à base de métronidazole. Néanmoins, une conclusion définitive sur une seule étude clinique n'est pas envisageable. Par ailleurs, on peut noter l'absence d'étude clinique en libre accès concernant la vaginite, la cervicite et la cervicovaginite. Or, ce sont des indications revendiquées par le médicament Kronel®.

L'efficacité clinique du bain de bouche à base d'*aroeira* est mitigée. En effet, ce dernier réduit l'inflammation gingivale sans pour autant diminuer l'accumulation de plaque dentaire. Cette

discordance pourrait être induite par plusieurs facteurs (bain de bouche trop peu concentré, critère d'évaluation insuffisamment précis), ce qui plaide pour la réalisation d'autres études cliniques.

Enfin, pour la gastrite associée à des symptômes dyspeptiques, nous ne disposons que d'une seule étude clinique, malheureusement en portugais. Seul le résumé est en anglais, attestant d'une efficacité similaire entre l'*aroeira* et l'oméprazole.

(6) Intérêt thérapeutique ? NON (0 pt)

Deux médicaments à base de *S. terebinthifolius* Raddi sont disponibles actuellement au Brésil : Kios® et Kronel®. Leur intérêt thérapeutique respectif apparaît assez limité. En effet, Kronel® est indiqué en cas de vaginite, cervicite et cervicovaginite. Or, aucune étude clinique en libre accès n'est disponible. Par ailleurs, un essai clinique concernant la vaginose bactérienne témoigne de la faible efficacité du gel d'*aroeira*. Ainsi, il apparaît raisonnable de prescrire ce produit en 2^{ème} intention après échec des nitro-imidazolés (métronidazole, secnidazole). Par ailleurs, la forme pharmaceutique, gel vaginal avec applicateur, n'est pas facile d'utilisation, ce qui peut potentiellement induire une inobservance (contrairement à la prise orale des nitro-imidazolés).

Le médicament Kios® est lui indiqué pour le traitement symptomatique de la gastrite légère à modérée. Or, dans la plupart des cas, la gastrite est asymptomatique, sa définition étant essentiellement histologique avec mise en évidence de lésions inflammatoires plus ou moins étendues sur les parois de l'estomac via une endoscopie. Ainsi, un patient présentant des symptômes ne souffre généralement pas d'une gastrite mais plutôt d'un reflux gastro-œsophagien, d'un ulcère gastrique ou de dyspepsie. On peut donc légitimement penser que l'indication revendiquée par le médicament Kios® n'est pas judicieuse car renforçant la confusion dans l'esprit des patients.

(7) Sécurité d'emploi ? OUI (1 pt)

Aucune toxicité aiguë ou subchronique n'a été mise en évidence au cours des essais précliniques. Par ailleurs, les études de génotoxicité et de cytotoxicité se sont révélées négatives.

(8) Espèce répertoriée dans la :

- Pharmacopée Européenne ? NON (0 pt)
- Pharmacopée Américaine ? NON (0 pt)
- Pharmacopée Japonaise ? NON (0 pt)

Score total : 5,5/10

K. Conclusion

L'*aroeira* (*Schinus terebinthifolius* Raddi) est une espèce largement distribuée sur le territoire brésilien. Toutes ses parties (écorce, feuilles, fruits) sont employées en médecine populaire pour soulager des maux très divers. Sa saveur poivrée en fait un substitut au poivre noir en cuisine. A contrario, ses indications officielles sont relativement limitées. Actuellement, seuls deux médicaments à base d'extrait sec d'écorce d'*aroeira* sont commercialisés par le laboratoire Hebron : l'un pour le traitement symptomatique de la gastrite légère à modérée (Kios®) et l'autre en cas de vaginite, cervicite et cervicovaginite (Kronel®). A priori, ces deux traitements sont soumis à prescription médicale, ce qui est logique au vu des indications revendiquées. Néanmoins, sur le site internet du laboratoire, une incohérence apparaît pour le traitement Kronel®. En effet, en version portugaise, le médicament Kronel® ne nécessite pas de prescription médicale et est considéré comme un produit traditionnel de phytothérapie. A l'inverse, en version anglaise et espagnole, ce dernier est soumis à prescription médicale et est considéré en tant que médicament de phytothérapie (figure 26).



Figure 26. (A) Kronel®, produit traditionnel de phytothérapie (disponible sans ordonnance)
(B) Kronel®, médicament de phytothérapie (bandeau rouge « vente sous prescription médicale »)

Sur les sites internet revendeurs, seul le Kronel® soumis à prescription médicale est disponible. Afin de mieux comprendre la situation, un courriel a été envoyé au laboratoire. Ce dernier est resté sans réponse.

A. Nomenclature botanique

L'espèce *Rhamnus purshiana* DC. (cascara en français) appartient à la famille botanique des *Rhamnaceae*. Celle-ci est synonyme de *Frangula purshiana* (DC.) A.Gray ex J.G.Cooper. Selon la base de données des jardins botaniques royaux de Kew (Royaume-Uni), le genre *Rhamnus* comprend à ce jour 138 espèces réparties sur tous les continents (36). Il est néanmoins à noter que la présence de ce genre en Amérique du Sud est relativement faible. En effet, ce dernier est natif uniquement du Chili et a été introduit en Argentine (figure 27).

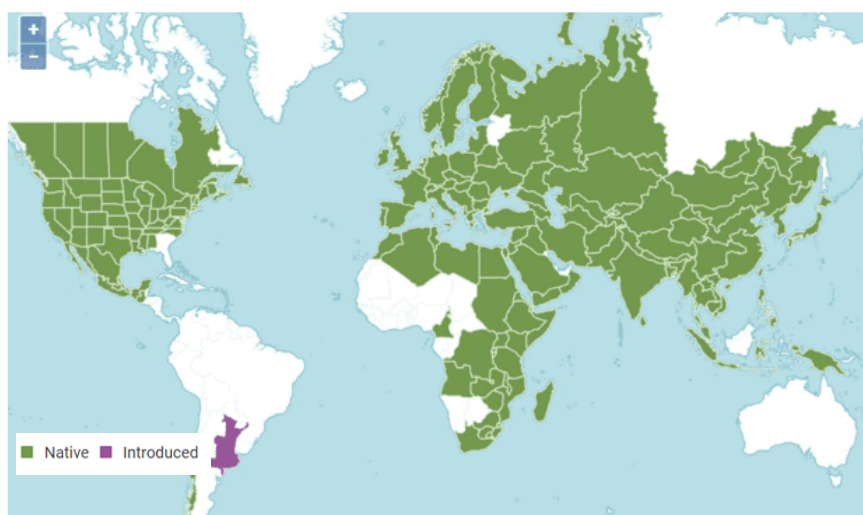
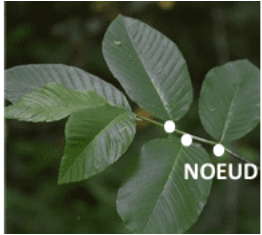


Figure 27. Aire de distribution mondiale du genre *Rhamnus*

B. Description botanique (37)

Arbre ou arbuste de 4 à 10 m de haut, *Rhamnus purshiana* DC. est caractérisé par une écorce de couleur brun rougeâtre. Ses feuilles sont dites décidues (tombant à l'automne), alternes, pétiolées, elliptiques, acuminées, serrulées parfois entières composées de 9 à 11 paires de veine (tableau 10). Les surfaces foliaires sont glabres (dépourvues de poils) à faiblement ou densément pubescentes (couvertes de poils).

Tableau 10. Caractéristiques foliaires du cascara

Caractéristiques foliaires	Définition	Illustration
Alterne	Qualifie des feuilles attachées isolément, une par nœud, sur la tige, l'orientation variant en général de feuille à feuille	
Pétiolée	Se dit d'une feuille portée par un pétiole nettement apparent unissant le limbe à la tige	
Elliptique	Qualifie une feuille ovale aux extrémités resserrées ; en forme d'ellipse	
Acuminé	Se rétrécissant progressivement pour se terminer brusquement en pointe effilée (acumen)	
Serrulé	Finement serraté ou denticulé (bordé de petites dents)	
Entière	Qualifie un organe au bord ni découpé ni denté	
Veine/nervure	Ligne saillante des tissus conducteurs et de soutien des feuilles	

L'inflorescence correspond à une cyme axillaire ombellée composée de 10 à 25 petites fleurs de couleur verdâtre (figure 28). Le fruit est une drupe globuleuse de couleur violacé à noir d'environ 8 mm de long contenant 3 noyaux (figure 29).

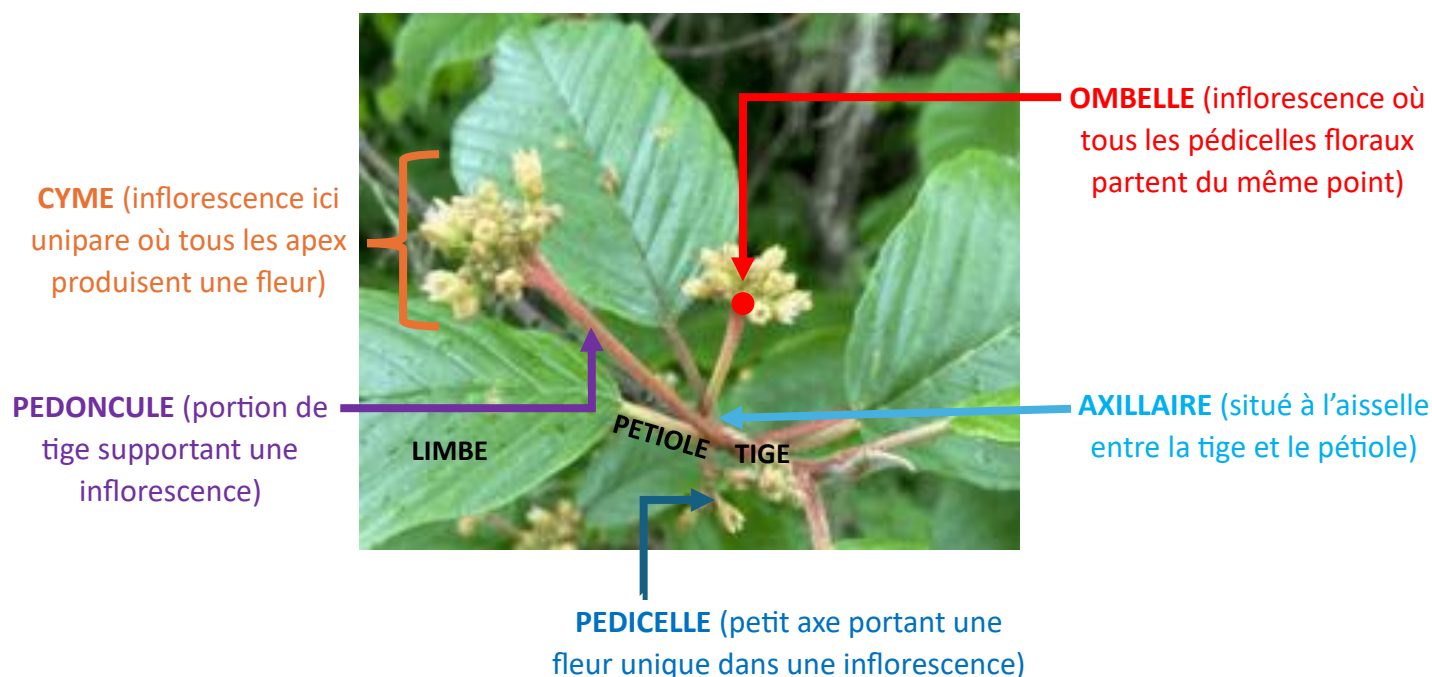


Figure 28. Inflorescence de *Rhamnus purshiana* DC.



Figure 29. Fruits de *Rhamnus purshiana* DC.

La drogue végétale utilisée correspond à l'écorce séchée (figure 30). Elle se présente sous forme de fragments courbes ou plus ou moins aplatis, généralement de 1 à 5 mm d'épaisseur. Ces derniers sont très variables en termes de longueur (jusqu'à 20 cm) et de largeur (jusqu'à 2 cm). La face externe est brune, brune-violacée ou brune-rougeâtre habituellement plus ou moins recouverte de lichen et de mousse. Des lenticelles (pores permettant les échanges

gazeux au travers du liège ou de l'écorce des plantes ligneuses) orientées de manière transversale sont occasionnellement visibles. La face interne est de couleur variable, du jaune pâle au noir en passant par le brun-rouge. De fines stries longitudinales peuvent être aperçues. La surface externe présente une texture plutôt granuleuse tandis que l'intérieur se caractérise par une texture plus fibreuse.

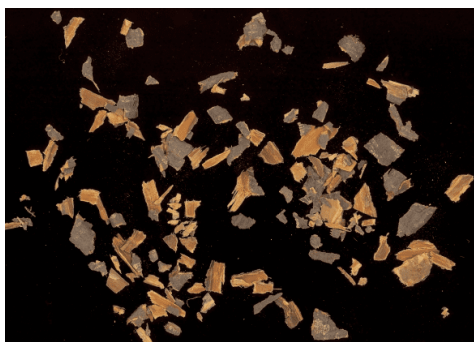


Figure 30. Ecorce séchée de *Rhamnus purshiana* DC.

C. Répartition géographique (38)

La distribution géographique de *Rhamnus purshiana* DC. est limitée à la façade ouest du Canada (Colombie Britannique) et des Etats-Unis (Washington, Oregon, Idaho, Montana, Californie). Cette espèce est également présente au Mexique (figure 31). A noter qu'elle est totalement absente du continent Sud-Américain.



Figure 31. Aire de distribution mondiale de *Rhamnus purshiana* D.C.

Les arbres destinés au commerce proviennent essentiellement de l'Oregon, de Washington et de Colombie Britannique. Ils sont coupés dès que le tronc atteint un diamètre d'au moins 10cm.

D. Historique d'utilisation

Rhamnus purshiana DC. est connu sous le nom vernaculaire d'origine espagnol « *cascara* » ou « *cascara sagrada* » signifiant « écorce sacrée ». Son emploi en médecine traditionnelle est attesté chez de nombreuses tribus aborigènes du Nord-Ouest des Etats-Unis. Le cascara est à cette période déjà utilisé en tant que laxatif sous des formes variées : décoction, infusion, macérat ou directement mâché. Son utilisation en médecine occidentale a commencé à la fin du XIX^{ème} siècle (1878), date de publication de l'ouvrage « *New Preparations* » par le Dr. J.H. Bundy (figure 32) (39).

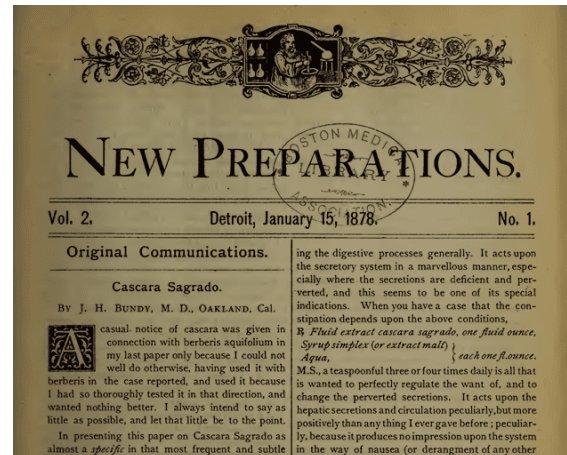


Figure 32. « *New Preparations* » du Dr. J.H. Bundy avec comme première plante le « *Cascara Sagrada* »

La compagnie *Parke-Davis & Co* a introduit le cascara sur le marché américain sous la forme d'un extrait fluide alcoolique en tant que laxatif (figure 33). A la même époque, la firme *Eli Lilly & Co* a commercialisé un produit dénommé « *Elixir Purgans* » composé d'un mélange de 5 plantes dont le cascara mais aussi le séné ayant un mode d'action similaire.



Figure 33.

A. « Extrait fluide de cascara sagrada aromatique. Parke, Davis & Co. Chimistes fabricants, Détroit, Michigan (siège). Walkerville, Ontario (usine) »

B. « Extrait fluide de cascara sagrada aromatique (P., D. & CO. Formula). Cascara sagrada a été introduit en médecine en 1877 par Parke, David & Co. En réponse à la demande d'une formule plus appétente que notre « formule de 1887 », nous vous proposons l'extrait fluide aromatique de cascara sagrada (P., D. & Co. Formula). Cascara sagrada n'est pas cathartique mais laxatif tonique, stimulant les sécrétions et augmentant le péristaltisme. Il doit donc être employé finalement pour restaurer les fonctions péristaltiques naturelles. Comme l'extrait fluide de cascara sagrada est présent sur le marché depuis plusieurs années, nous n'avons pas jugé utile de changer sa saveur par rapport à celle du produit décrit dans la 8ème édition de la U.S.P (US Pharmacopeia) »

D'autres indications thérapeutiques plus anecdotiques sont répertoriées dans des ouvrages plus ou moins anciens : douleurs rhumatismales, diarrhée chronique accompagnée d'une paresse du foie, stimulant de l'appétit, gale par voie externe.

E. Indications officielles

1. Premier supplément au Formulaire de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne 1^{ère} édition (40)

Aucune monographie concernant l'écorce de *Rhamnus purshiana* DC. n'était présente au départ dans la 1^{ère} édition du Formulaire de Phytothérapie brésilien de 2011. Un premier complément a été ajouté en 2018 à cette édition et comprenait cette fois-ci une monographie concernant les gélules à base de cascara. Néanmoins, cette monographie fût exclue dès 2021 de la 2^{nde} édition du Formulaire de Phytothérapie brésilien. On ne peut que s'étonner de cette exclusion 3 ans seulement après son incorporation au premier supplément de la 1^{ère} édition.

Cette monographie brésilienne ne traitait que les gélules contenant du cascara et non la teinture qui est néanmoins mentionnée dans la liste RENAME. Elle est fortement inspirée à la fois par la monographie de l'OMS (2002) et par la version initiale de la monographie de l'EMA (2007).

2. Monographie de l'HMPC (2020), *European Union herbal monograph on Rhamnus purshiana DC., cortex Final – Revision* (41), et Monographie de l'OMS (2002) *Cortex Rhamni Purshianae* (42)

Les monographies de l'HMPC et de l'OMS à propos de l'écorce de cascara sont traitées ici ensemble car similaires. Les quelques différences seront soulignées.

- Partie(s) utilisée(s) : écorce séchée (HMPC-OMS).
- Forme(s) galénique(s) :
 - HMPC : tisane, formes solides ou liquides pour usage oral.
 - OMS : écorce séchée finement coupée, poudre, extraits secs, extraits fluides, autres préparations liquides et solides.
- Indication(s) thérapeutique(s) :

-HMPC : une seule indication mentionnée : utilisation de courte durée en cas de constipation occasionnelle (considérée comme d'usage bien établi, *well-established use*).

-OMS : plusieurs indications classées selon le niveau de preuve scientifique disponible :

-Usages démontrés par des données cliniques : traitement de courte durée de la constipation occasionnelle.

-Usages décrits dans les pharmacopées et en médecine traditionnelle : purgatif.

-Usages décrits en médecine populaire non démontrés par des données expérimentales ou cliniques : diabète, irritations cutanées (voie externe).

➤ Posologie et durée d'utilisation :

-HMPC : 10 à 30 mg de dérivés hydroxyanthracéniques à prendre en une fois au couché. Ne pas utiliser plus d'une semaine.

-OMS : 20 à 30 mg de dérivés hydroxyanthracéniques à prendre en une fois au couché ou en deux fois (matin et au couché). Ne pas utiliser plus d'une à deux semaines.

➤ Contre-indication(s) :

-HMPC : hypersensibilité.

-HMPC-OMS : obstruction intestinale, sténose, atonie intestinale, appendicite, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique), douleur abdominale d'origine inconnue, état de déshydratation sévère avec déplétion en eau et en électrolytes.

-HMPC-OMS : femme enceinte et femme allaitante.

-HMPC : enfants < 12 ans.

-OMS : enfants < 10 ans.

➤ Interactions :

-OMS : diminution potentielle de l'absorption des médicaments pris par voie orale du fait d'une accélération du temps de transit intestinal.

-HMPC-OMS : l'hypokaliémie (résultant d'une utilisation prolongée de l'écorce de cascara) peut accroître les effets des digitaliques cardiotoniques (ex. : Digoxine) et des antiarythmiques (ex. : Quinidine).

-HMPC-OMS : l'utilisation concomitante avec des diurétiques, des adrénocorticoïdes et avec des produits à base de racine de réglisse (*Glycyrrhiza glabra* L.) peut augmenter les pertes en potassium (K⁺).

➤ Effet(s) indésirable(s) :

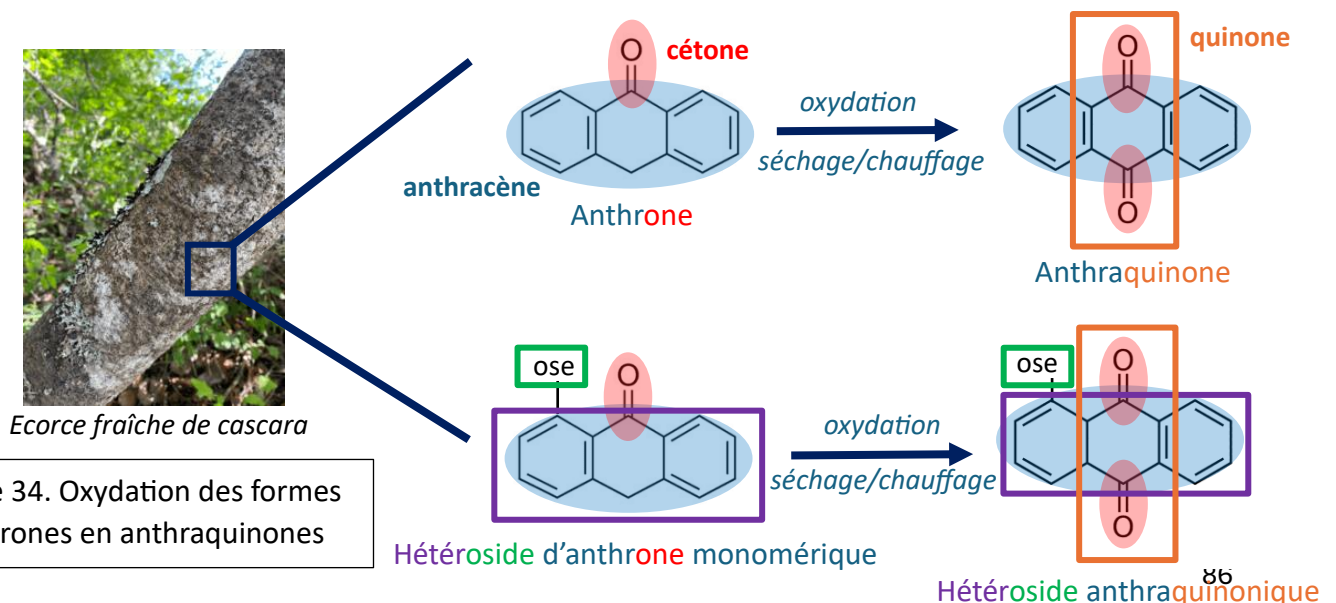
- A dose normale :
 - HMPC : hypersensibilité (prurit, urticaire, exanthème local ou général).
 - HMPC-OMS : coloration orangée des urines sans conséquence pour la santé.
 - HMPC-OMS : douleurs et spasmes abdominaux, selles liquides (réduction posologie nécessaire).
- Surdosage :
 - HMPC-OMS : douleurs abdominales et diarrhée sévère conduisant à des pertes en eau et en électrolytes (réhydratation par voie orale ou IV, mesure de la kaliémie particulièrement chez les personnes âgées).
- Usage prolongé :
 - HMPC-OMS : trouble de l'équilibre hydroélectrolytique (hypokaliémie et hypocalcémie), albuminurie et hématurie.
 - OMS : acidose métabolique (pH sang veineux < 7,35), malabsorption des nutriments, perte de poids, faiblesse et hypotension orthostatique (baisse passagère de la pression artérielle due à l'insuffisance des mécanismes compensant le déplacement de sang dû à la gravité lors du passage de la position horizontale à la position verticale, surtout après un alitement de longue durée) surtout chez les patients âgés, aldostérisme secondaire (hypersécrétion d'aldostérone conduisant à une rétention excessive de sodium ou hypernatrémie, et à une déplétion en potassium ou hypokaliémie) , stéatorrhée (selles grasses) et pertes protéiques avec hypoalbuminémie.
 - HMPC-OMS : mélanose colique (*pseudomelanosis coli*) correspondant à une pigmentation brun foncé de la muqueuse colique signe d'une consommation chronique de laxatifs à base de dérivés hydroxyanthracéniques (sans conséquence clinique et réversible à l'arrêt de la prise), dépendance aux laxatifs en lien avec des lésions potentielles des plexus nerveux coliques (réseau de neurones situé dans la paroi du côlon) conduisant à une atonie colique.
 - HMPC : hépatite toxique.

F. Bases scientifiques d'utilisation

Nous nous limiterons ici à l'étude de l'emploi de l'écorce de cascara en cas de constipation occasionnelle.

Selon le rapport d'évaluation de l'HMPC de 2020, les essais cliniques récents concernant l'écorce de *Rhamnus purshiana* DC. sont inexistants. Aucune étude clinique évaluant l'efficacité de l'écorce de cascara en cas de constipation occasionnelle n'est disponible. Ainsi, l'usage bien établi du cascara en cas de constipation se base sur des données pharmacologiques, des opinions et rapports d'experts ainsi que sur une expérience clinique importante (43). Par ailleurs, les données cliniques et pharmacologiques obtenues chez d'autres plantes à dérivés hydroxyanthracéniques notamment le séné (*Senna alexandrina* Mill.) et l'aloë vera (*Aloe vera* L.) sont considérées comme étant transposables au cascara et donc à même de soutenir l'usage bien établi. La monographie de l'OMS ne mentionne également aucune étude chez l'Homme impliquant le cascara.

Malgré l'absence d'étude clinique, les molécules impliquées dans l'effet laxatif sont connues ainsi que leur mécanisme d'action (44). L'écorce de la plante fraîche contient des anthrones libres et des hétérosides d'anthrone monomériques. Ces derniers sont responsables d'effets indésirables notamment émétique et purgatif. L'écorce de cascara doit ainsi être séchée à température ambiante pendant au moins 1 an ou chauffée. Cela a pour objectif d'oxyder les anthrones libres en anthraquinones et les hétérosides d'anthrone monomériques en hétérosides anthraquinoniques (figure 34). Ces composés oxydés sont dépourvus des effets indésirables des composés réduits.



Les composés actifs sont donc des dérivés hydroxyanthracéniques. 60 à 70 % correspondent à des cascarosides car spécifiques de l'écorce de cascara, 10 à 30 % sont des aloïnes (présentes également dans le genre *Aloe*) et des chrysaloines et enfin 10 à 20 % sont un mélange d'O-hétérosides anthraquinoniques et d'anthraquinones libres. La structure des principaux dérivés hydroxyanthracéniques est présentée ci-dessous (figure 35) (42).

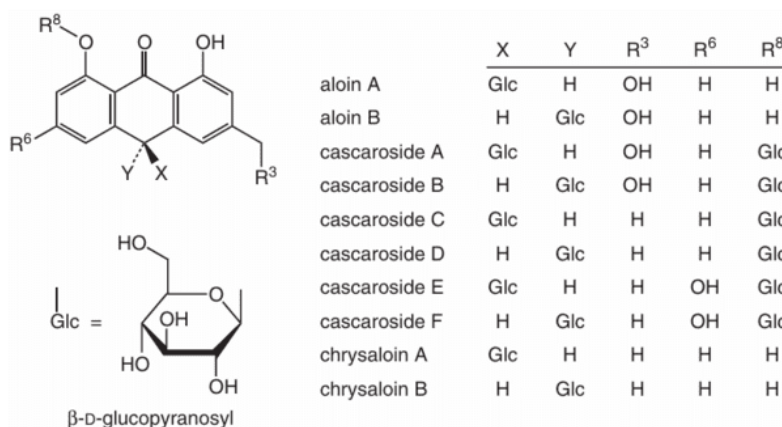


Figure 35. Structure des dérivés hydroxyanthracéniques de *Rhamnus purshiana* DC. (d'après la monographie de l'OMS, 2002)

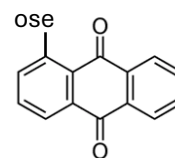
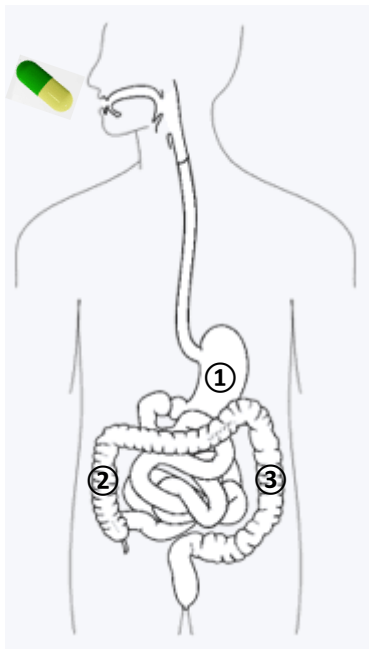
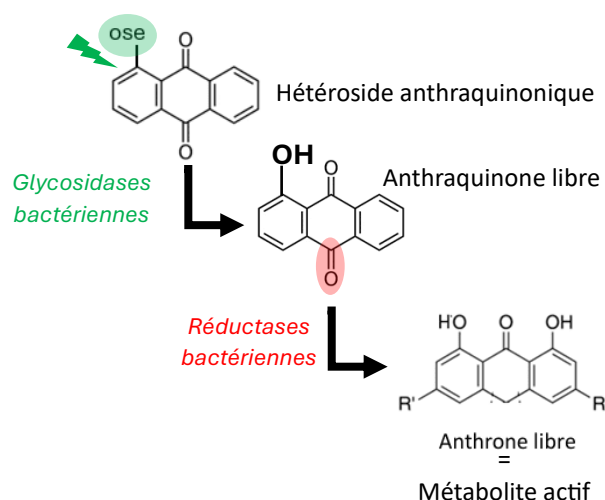
Après administration par voie orale, les dérivés hydroxyanthracéniques oxydés ne sont ni absorbés ni dégradés au niveau du système digestif haut (cavité buccale, œsophage, estomac et duodénum). Ils transitent ainsi jusqu'au côlon sans subir aucune modification. Au niveau colique, ces derniers sont hydrolysés par les glycosidases de la flore bactérienne puis réduits en anthrones correspondant aux métabolites actifs. Selon le rapport d'évaluation de l'HMPC, l'émodin-9-anthrone est le métabolite le plus important produit par la flore colique. Les dérivés hydroxyanthracéniques hydrolysés et réduits sont partiellement absorbés au niveau de la muqueuse colique. Ils provoquent en premier lieu une stimulation du péristaltisme colique induisant une réduction du temps de transit et donc une diminution de l'absorption d'eau à partir des selles. Deuxièmement, ils induisent une inhibition de la pompe Na⁺/K⁺ ATPase présente au niveau du pôle basal des entérocytes du côlon. En temps normal, ces pompes permettent le transport du potassium (K⁺) du sang vers l'entérocyte et le transport du sodium (Na⁺) de l'entérocyte vers le sang grâce à l'énergie de l'ATP (Adénosine Triphosphate). Le blocage de cette pompe induit alors une inhibition de la résorption du sodium (Na⁺) et donc de l'eau ainsi qu'une augmentation de la sécrétion de potassium (K⁺) (effet anti-absorbant). Par ailleurs, une augmentation de la perméabilité des jonctions serrées (jonctions entre les

cellules animales empêchant le liquide extracellulaire de passer entre deux cellules) ainsi qu'une stimulation de la sécrétion d'eau et d'électrolytes dans le lumen du côlon (effet sécrétagogue) sont également provoquées par les dérivés hydroxyanthracéniques hydrolysés et réduits.

① Hétéroside anthraquinonique

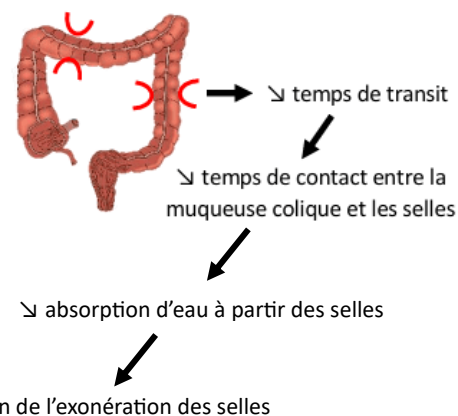
Gélule à base d'écorce séchée de cascara

② Transformation des hétérosides anthraquinoniques en anthrones libres (métabolites actifs)

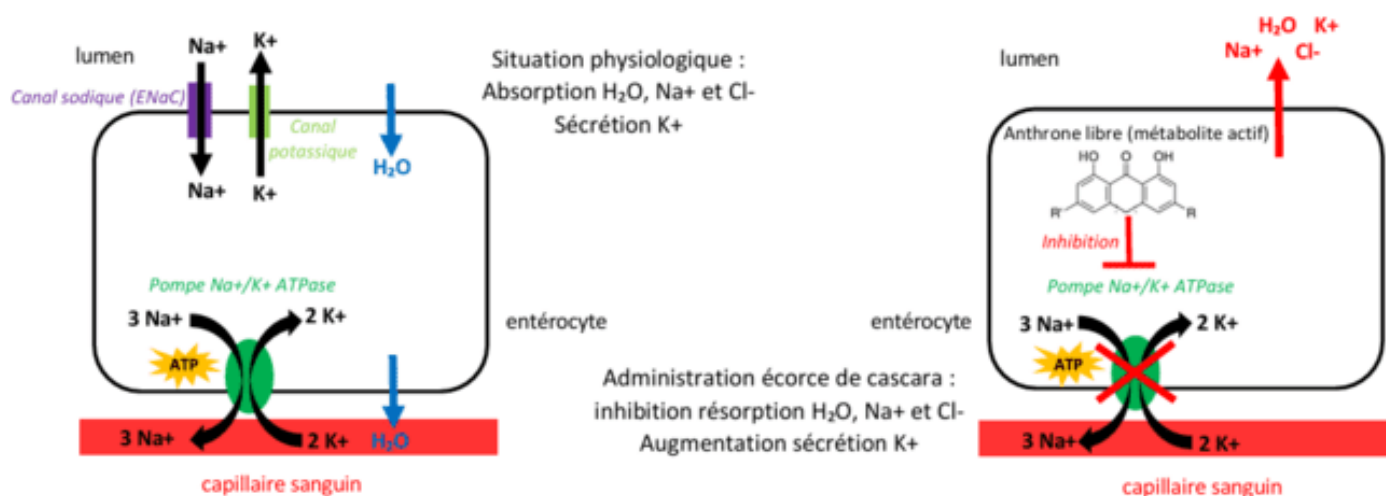


③ Mécanismes d'action

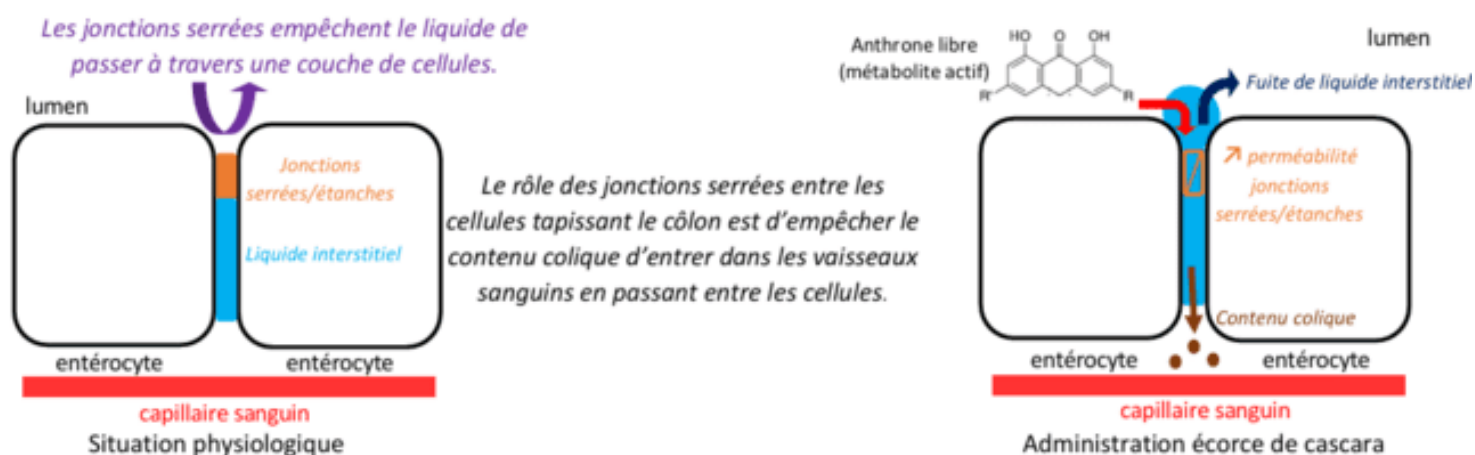
➤ Stimulation du péristaltisme colique



➤ Blocage de la pompe Na^+/K^+ ATPase des entérocytes (effet anti-absorbant)



- Augmentation perméabilité des jonctions serrées (effet sécrétagogue)



Remarque : En augmentant la perméabilité des jonctions serrées, les dérivés hydroxyanthracéniques induisent une fuite de liquide interstitiel dans la lumière colique, ce qui accroît l'hydratation des selles. Néanmoins, cela peut aussi causer une entrée du contenu colique et notamment de micro-organismes entre les cellules jusqu'au capillaire sanguin. Cette considération atteste du fait que les laxatifs à base d'écorce de cascara sont à manier avec précaution.

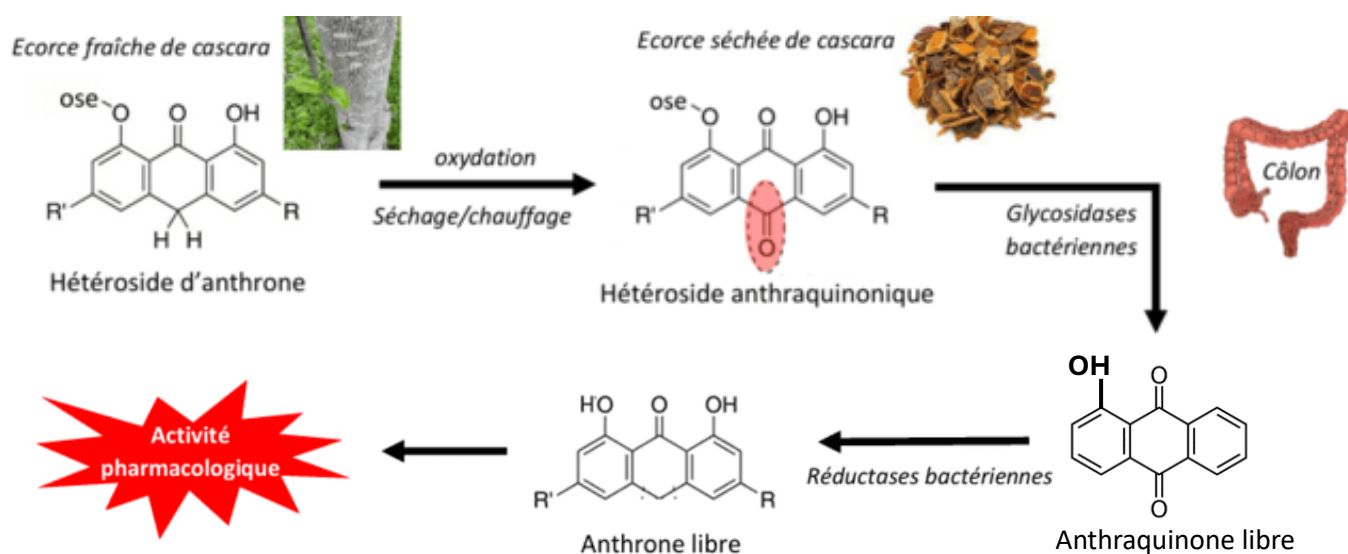


Figure 36. Résumé des transformations des dérivés hydroxyanthracéniques de l'écorce fraîche jusqu'au côlon

G. Produits disponibles au Brésil

① CASCARA SAGRADA HERBARIUM® (45)	② CASCARA SAGRADA® (46)
	
LABORATOIRE	
Herbarium laboratório botânico LTDA	Bionatus laboratório botânico LTDA
COMPOSITION (pour une unité)	
75 mg d'extrait sec de <i>Rhamnus purshiana</i> DC. ≈ 12 mg de cascaroside A	380 mg d'extrait sec de <i>Rhamnus purshiana</i> DC. ≈ 7,6 mg de cascaroside A
INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)	
Constipation occasionnelle	Constipation et/ou constipation occasionnelle
POSOLOGIE	
2 gel/j en milieu d'après-midi ou avant de dormir	3 gel/j au moment du couché
REMARQUE(S)	
Durée maximale d'utilisation : 1 semaine	Médicament toujours présent sur le site internet du laboratoire. Néanmoins, la date d'autorisation du produit est expirée (06/2016).

Depuis 2009, l'écorce de cascara fait partie des médicaments de phytothérapie dont les notices à destination des patients et des professionnels de santé doivent être standardisées. Cette obligation a pour objectif d'améliorer la sécurité d'emploi de ces médicaments en contraignant les laboratoires à indiquer les informations jugées primordiales.

Sur la base de données de l'ANVISA, 43 médicaments à base de *Rhamnus purshiana* DC. sont répertoriés (47). Seulement deux ont une autorisation de commercialisation encore valable. On constate ainsi que la quasi-totalité des laboratoires n'ont pas souhaité un renouvellement de leur autorisation. Les raisons ayant conduit à cet arrêt massif des produits à base de cascara au Brésil ne sont pas clairement identifiées. Plusieurs hypothèses peuvent être émises : succès commercial mitigé car absence de tradition ancienne d'utilisation, plantes utilisées en cas de constipation plus connues disponibles. Sur ce dernier point, on peut citer le séné (*Senna*

alexandrina Mill.) dont 31 produits sont actuellement disponibles sur le marché brésilien selon la base de données de l'ANVISA.

H. Score phytothérapeutique

(1) Usage traditionnel répandu au Brésil ? NON (0 pt)

Aucun usage traditionnel de l'écorce de cascara n'est répertorié au Brésil. En revanche, en Amérique du Nord, son emploi par les peuples autochtones est relativement bien documenté.

(2) Espèce cultivée au Brésil ? NON (0 pt)

Espèce absente du continent sud-américain. Une culture étendue du cascara au Brésil apparaît difficilement envisageable en raison des différences climatiques importantes par rapport à son aire d'origine. En effet, le cascara se développe sous un climat tempéré humide sans saison sèche et à été frais caractéristique de la côte nord-ouest des Etats-Unis et du Canada. La seule région brésilienne disposant d'un climat se rapprochant correspond à la région du Sud comprenant les états suivants : Rio Grande do Sul, Santa Catarina et Paraná ainsi que le littoral de l'Etat de São Paulo. Ces régions sont caractérisées par un climat tempéré humide sans saison sèche et à été chaud.

(3) Activité biologique démontrée *in vitro* / *in vivo* chez l'animal ? OUI (1 pt)

Les essais *in vitro* et *in vivo* chez l'animal concernant l'écorce de cascara sont relativement limités. On peut citer l'étude d'Angelo (1993) attestant d'un effet laxatif à la fois de l'extrait standardisé de cascara (contenant 40 % de cascarosides A, B, C et D) mais également de certaines molécules prises séparément (aloïne, aloé-émodyne et aloé-émodyne anthrone) administrés directement dans la lumière colique de plusieurs chiens. La seule variation concerne le délai de défécation significativement accru pour l'extrait standardisé de cascara et pour l'aloïne nécessitant une hydrolyse par les glycosidases bactériennes coliques afin d'être biologiquement actifs.

(4) Molécules actives identifiées ? OUI (1 pt)

Les dérivés hydroxyanthracéniques ont clairement été identifiés comme étant les molécules responsables de l'effet laxatif de l'écorce de cascara.

(5) Efficacité clinique démontrée ? OUI (1 pt)

Aucune étude clinique n'est disponible concernant l'écorce de cascara utilisée seule ou en association en cas de constipation. Néanmoins, son efficacité est largement acceptée sur la base de données pharmacologiques, d'opinions d'experts et de retours d'expérience.

(6) Intérêt thérapeutique ? OUI et NON (0,5 pt)

L'intérêt thérapeutique de l'écorce de *Rhamnus purshiana* DC. est discutable. D'un côté, son efficacité en cas de constipation est avérée induisant une défécation dans les 6 à 8 heures selon l'OMS et dans les 8 à 12 heures selon l'EMA. Néanmoins, cette efficacité est accompagnée de nombreuses restrictions et points d'attention. Tout d'abord, les laxatifs stimulants dont fait partie le cascara ne sont pas à employer en 1^{ère} intention. Les règles hygiéno-diététiques (alimentation riche en fibres, hydratation suffisante, activité physique...etc.) ainsi que les laxatifs de lest et osmotiques sont à conseiller en premier lieu. Par ailleurs, de nombreuses situations cliniques contre-indiquent son utilisation : obstruction intestinale, sténose, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique), douleurs abdominales d'origine inconnue, etc. De plus, l'élimination accrue de potassium peut potentialiser l'action de certains traitements : digitaliques cardiotoniques (ex. : Digoxine), antiarythmiques (ex. : quinidine), diurétiques, adrénocorticoïdes, médicaments à base de racine de réglisse (plante induisant également une perte accrue de potassium). Ainsi, les médicaments à base d'écorce de cascara apparaissent efficaces mais d'emploi délicat d'autant plus qu'ils sont disponibles sans ordonnance. Le pharmacien joue ainsi un rôle particulièrement important face à une demande d'écorce de cascara et doit questionner le patient afin d'écarter toute situation clinique et/ou médicamenteuse à risque.

(7) Sécurité d'emploi ? OUI (1 pt)

L'utilisation de l'écorce de cascara au cours de la grossesse et de l'allaitement est contre-indiquée à cause de plusieurs incertitudes. Tout d'abord, des effets génotoxique et cancérigène des dérivés hydroxyanthracéniques (notamment de l'aloé-émodyne et de l'émodyne) ne sont

pas à exclure. Par ailleurs, la stimulation du péristaltisme colique pourrait s'étendre aux muscles utérins pouvant provoquer une fausse couche. Enfin, certains essais sur l'animal suggèrent un passage transplacentaire faible de certains métabolites actifs. Concernant l'allaitement, l'excrétion dans le lait de métabolites comme la rhéine (produite par la rhubarbe et le séné) en faibles quantités est attestée.

Un surdosage n'est pas sans conséquence caractérisé par des douleurs abdominales, une diarrhée sévère avec pertes en eau et en électrolytes importantes.

L'usage chronique n'est pas non plus sans danger. Il peut aboutir à des modifications anatomopathologiques irréversibles du côlon notamment des lésions des plexus nerveux coliques entraînant une atonie colique d'où une dépendance aux laxatifs stimulants avec nécessité d'augmenter les doses. Ainsi, l'usage sur le long terme doit être absolument proscrit.

(8) Espèce répertoriée dans la :

- Pharmacopée Européenne ? OUI (1 pt)
- Pharmacopée Américaine ? OUI (1 pt)
- Pharmacopée Japonaise ? NON (0 pt)

Score total : 6,5/10

I. Conclusion

Employée de manière traditionnelle par les peuples autochtones d'Amérique du Nord, l'écorce de cascara est mentionnée assez tardivement en médecine occidentale (fin du XIX^{ème} siècle). Son intégration dans la liste RENAME peut être sujet à controverse. En effet, absente à l'état naturel du continent sud-américain, celle-ci ne bénéficie pas d'un usage ancien en médecine populaire brésilienne. Par ailleurs, son acclimatation apparaît difficile du fait des différences climatiques par rapport à son aire d'origine hormis potentiellement dans la région Sud. Ces deux freins sont compensés par une efficacité clinique avérée en cas de constipation occasionnelle. Cette efficacité s'accompagne cependant de nombreuses restrictions et points d'attention que les professionnels de santé doivent prendre en compte, d'autant que ces produits sont disponibles sans ordonnance. L'offre thérapeutique actuelle est relativement limitée avec seulement deux produits disponibles sur le marché brésilien ; de nombreux

laboratoires n'ayant pas souhaité renouveler la commercialisation de leur produit. Cela peut traduire le fait que l'emploi de l'écorce de cascara n'est toujours pas intégré dans les pratiques médicales courantes mais également que d'autres plantes ayant des activités thérapeutiques similaires sont privilégiées, comme le séné (*Senna alexandrina* Mill.) avec plus de 30 produits disponibles.

A. Nomenclature botanique

Harpagophytum procumbens est une espèce végétale appartenant à la famille botanique des *Pedaliaceae*. Selon la base de données des jardins botaniques royaux de Kew en Angleterre, cette famille comprend 11 genres pour un total de 79 espèces (48). Le genre *Harpagophytum* est composé uniquement des deux espèces suivantes : *Harpagophytum procumbens* et *Harpagophytum zeyheri* (49). Le terme d'*harpagophytum* est issu du latin *harpago* signifiant harpon ou grappin qui lui-même provient du grec ancien *hárpax* désignant le rapace et du grec *phuton* pour la plante ou le végétal. Ce nom a été donné en référence aux longs crochets portés par ses fruits secs auxquels s'accrochent les animaux. Les espèces de ce genre sont communément désignées sous le terme de « griffe du diable » car s'attachant aux bêtes, les fruits de l'harpagophyton induisent une danse endiablée des animaux.

Harpagophytum procumbens présente deux sous-espèces :

-*H. procumbens* ssp. ***procumbens***

-*H. procumbens* ssp. ***transvaalense***

Harpagophytum zeyheri présente trois sous-espèces :

-*H. zeyheri* ssp. ***zeyheri***

-*H. zeyheri* ssp. ***schijffii***

-*H. zeyheri* ssp. ***sublobatum***

Ces deux espèces et leurs cinq sous-espèces sont endémiques de l'Afrique australe (figure 37) (49). Pour la suite de notre travail, nous considérons les deux espèces de manière indistincte sauf mention du cas contraire.



Figure 37. Aire de distribution mondiale du genre *Harpagophytum*

B. Description botanique (50)

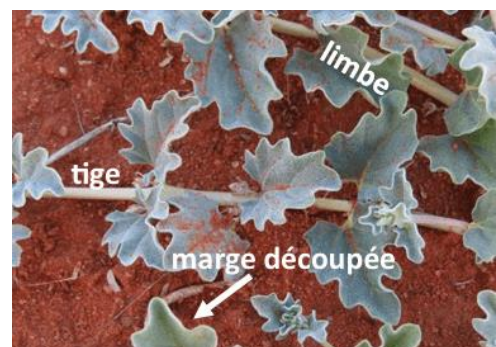
- Aspect général (figure 38) : plante herbacée vivace à tiges annuelles rampantes et rayonnantes pouvant atteindre 1,5 à 2 m de long prenant naissance à partir d'un tubercule primaire persistant nommé « tubercule mère » par les récolteurs.



Figure 38. Tiges rayonnantes à partir d'un point central

- Feuilles (figure 39) : feuilles simples, opposées ou alternes, de couleur bleu vert munies de poils granuleux. Le limbe est très découpé avec plusieurs lobes généralement pennatilobé. La feuille mesure jusqu'à 65 mm de long pour 40 mm de large. Le pétiole mesure de 30 à 45 mm de long.

Figure 39. Feuilles d'harpagophyton



Remarque : Une distinction entre les deux espèces d'harpagophyton peut être faite au niveau de la dimension des feuilles. En effet, *H. zeyheri* possède des feuilles présentant un limbe et un pétiole de taille réduite par rapport à *H. procumbens*.

- Fleurs (figure 40) : chaque feuille possède une fleur unique à son aisselle remarquable par sa dimension. La corolle présente des pétales soudés de couleur rose clair à pourpre d'un diamètre de 25 à 40 mm. Le tube, mesurant de 50 à 60 mm de long, tire sur le jaune à l'intérieur et sur le rose pâle à l'extérieur.

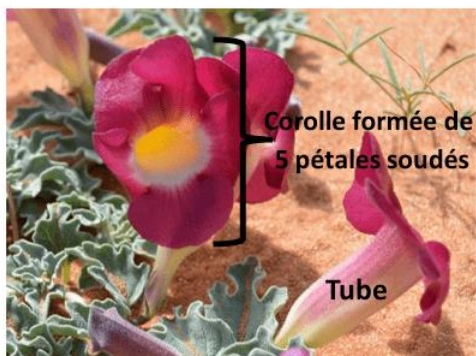


Figure 40. Fleurs d'harpagophyton

- Fruits (figures 41A et 41B) : Les fruits des deux espèces d'harpagophyton correspondent à des capsules ligneuses munies de crochets acérés. Du fait de leurs différences, ils permettent une distinction assez aisée entre les deux espèces.



Figure 41A. Fruit d'*Harpagophytum procumbens*
(Fruit avec 4 rangées de bras portant des épines recourbées. La longueur du bras le plus long dépasse la largeur de la capsule proprement dite. Le diamètre total du fruit peut atteindre 15 cm.)

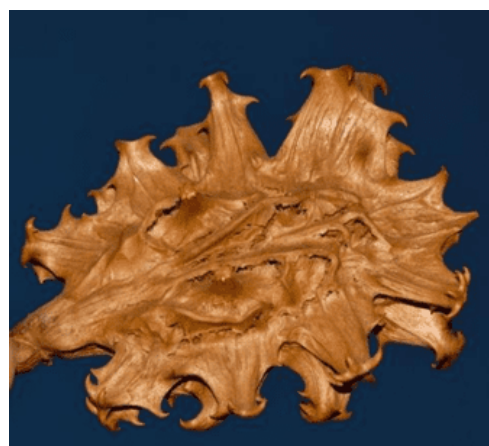
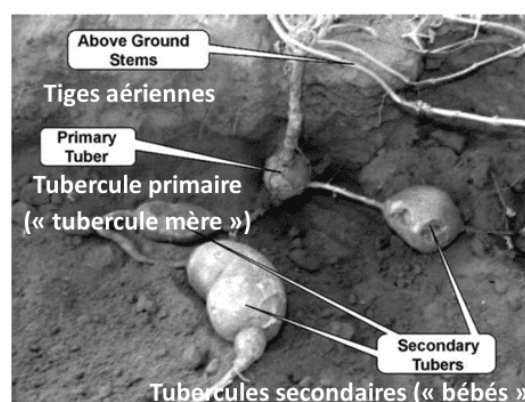


Figure 41B. Fruit d'*Harpagophytum zeyheri*
(Fruit avec 4 rangées de bras légèrement courbés portant des épines. La longueur du bras le plus long ne dépasse pas la largeur de la capsule proprement dite. Le diamètre total du fruit peut atteindre 10 cm.)

Par ailleurs, pour chaque fruit, les nombreuses graines sont disposées en rangées de 2 ou 4 dans chaque locule selon l'espèce. Les 2 rangées sont caractéristiques de l'espèce *H. zeyheri* tandis que les 4 rangées sont spécifiques d'*H. procumbens*.

- Partie souterraine (figure 42) (51) : Elle se compose en premier lieu d'une racine principale s'enfonçant dans le sol jusqu'à 2 m de profondeur. Cette dernière est dépourvue d'amertume et ne peut en aucun cas être utilisée dans la drogue. De cette racine principale, prennent naissance des racines secondaires présentant des protubérances dénommées tubercules secondaires. Ces derniers mesurent 4 à 25 cm de long pour un diamètre allant jusqu'à 6 cm et un poids de 500 g. Les tubercules secondaires constituent la drogue utilisée en phytothérapie.

Figure 42. Photographie d'un plant d'*Harpagophytum procumbens* excavé dévoilant le tubercule primaire d'où émergent les tiges aériennes. Trois tubercules secondaires sont distingués ; ils sont connectés au tubercule primaire via des racines charnues.



Une fois récoltés, les tubercules secondaires sont coupés en rondelles et séchés au Soleil (figure 43). Cela constitue la drogue végétale. Il est à noter qu'à cette étape, les deux espèces d'harpagophyton ne sont plus distinguables visuellement.



Figure 43. Tubercules secondaires d'harpagophyton coupés en rondelles et séchés constituant la drogue végétale utilisée.

C. Répartition géographique (figure 44) (52)

Le genre *Harpagophytum* est endémique d'Afrique australe. Ces régions sont situées entre 15° et 30° de latitude et correspondent aux pays suivants : Namibie, Botswana, Afrique du Sud, Angola et dans une moindre mesure Zambie, Zimbabwe et Mozambique.

L'harpagophyton se développe préférentiellement dans les sols sablonneux rouges du désert de Kalahari situé entre le Botswana, la Namibie et l'Afrique du Sud. Les précipitations annuelles y sont faibles (160 à 500 mm/an). Il est à noter que chacune des deux espèces et leurs sous-espèces respectives occupent des zones géographiques distinctes. A la frontière entre ces zones, des processus d'hybridation ont lieu.

De plus, il est le plus souvent retrouvé dans les régions où la couverture herbeuse est inférieure à 20-25 % correspondant à des zones ouvertes, piétinées et surpâturées. Sa densité, à savoir le nombre de plants par hectare, est très variable selon la typologie du milieu allant de 5-7 plants à 1200 plants par hectare à certains endroits.

De nombreuses adaptations permettent à l'harpagophyton de se développer sous un climat aride :

- Les tubercules secondaires stockent de grande quantité d'eau permettant à la plante de survivre lors des longues périodes de sécheresse. Par ailleurs, ils synthétisent du stachyose (oligoside) apportant de l'énergie à la plante.
- La racine principale pouvant atteindre 2 m permet de capter l'eau en profondeur.
- Les feuilles sont recouvertes de poils appelés trichomes assurant une plus grande réflectance des rayons solaires et abaissant ainsi la température des feuilles et réduisant les pertes d'eau.
- Les tiges aériennes disparaissent au cours de l'hiver ou lors des saisons sèches ne laissant subsister que les parties souterraines. Ces dernières réémergent après les premières pluies.
- Les graines ont un haut degré de dormance et restent viables pendant près de 20 ans. Ces dernières sont contenues dans des capsules ligneuses très résistantes dispersées par les animaux (zoochorie) ou par le vent du désert (anémochorie).

Légende :

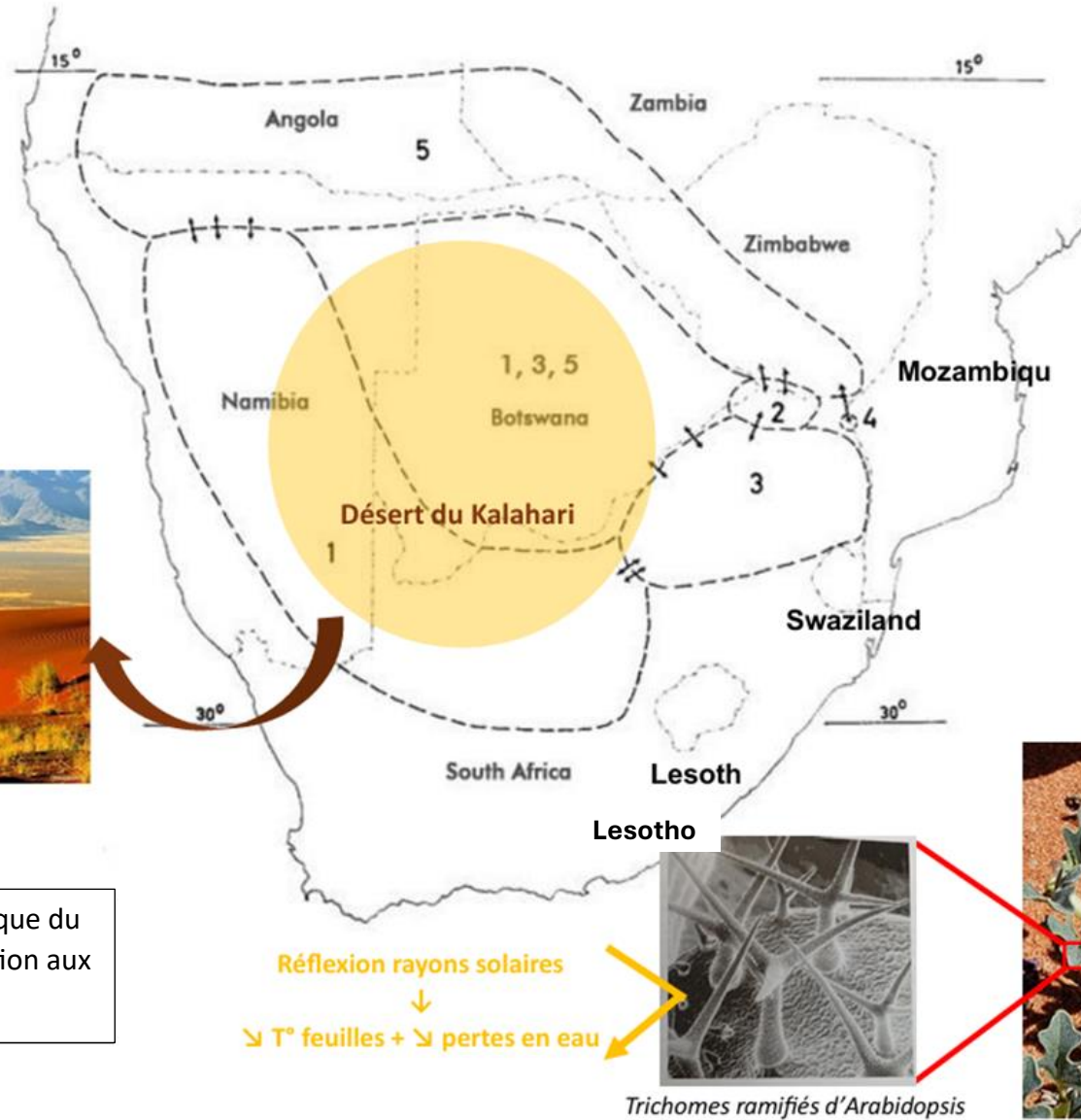
Harpagophytum procumbens :

- ① *H. procumbens* ssp. *procumbens*
- ② *H. procumbens* ssp. *transvaalense*

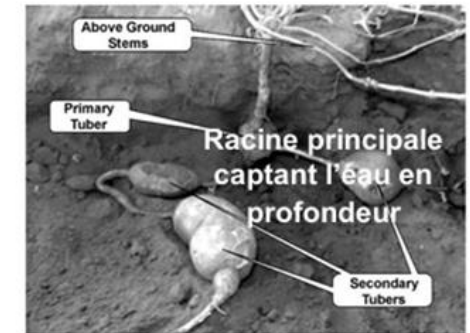
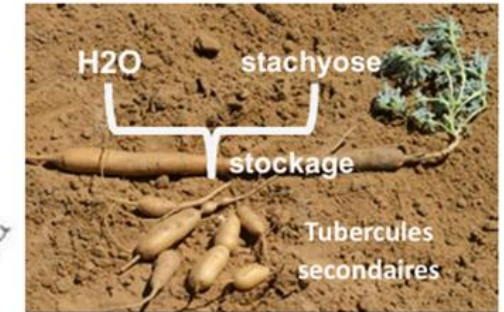
Harpagophytum zeyheri :

- ③ *H. zeyheri* ssp. *zeyheri*
- ④ *H. zeyheri* ssp. *schijffii*
- ⑤ *H. zeyheri* ssp. *sublobatum*

↔ Hybridation



Adaptations à la sécheresse de l'harpagophyton



Coloration argentée des feuilles ↔ présence de trichomes (poils écailleux pluricellulaires en forme de champignons)

Figure 44. Répartition géographique du genre *Harpagophytum* et adaptation aux conditions désertiques

D. Historique d'utilisation (53)

Les peuples indigènes d'Afrique australe utilisent depuis des centaines d'années l'harpagophyton pour ses vertus thérapeutiques. La connaissance de cette plante par les Européens est beaucoup plus tardive et on doit selon la légende au marchand Allemand G.H. Mehnert la découverte de cette plante. En effet, il aurait été témoin de la guérison miraculeuse d'un guerrier local grâce à l'harpagophyton. Le chaman ne voulant pas révéler son secret, G.H. Mehnert utilisa son chien d'arrêt pour débusquer cette fameuse plante. Cette histoire doit être prise avec précaution car une certaine dose de romantisme y a été ajouté au fil des décennies. Les premières études pharmacologiques ont été menées par le professeur B. Zorn dans les années 1950 en Allemagne, au sein de l'université de Jena, à la suite de l'importation des premiers tubercules.

Traditionnellement, l'harpagophyton est utilisé sous des formes variées : infusion, décoction, teinture, poudre et extrait. En plus de son utilisation par voie topique pour traiter l'arthrose et la douleur, il est employé par les communautés locales au cours de diverses affections : dyspepsie, fièvre, maladies du sang, infections urinaires, douleurs du post-partum, entorses, plaies, ulcères, furoncles, etc.

Un fait important est que l'usage varie parfois selon la communauté considérée. Ainsi, pour le peuple Topnaar originaire de Namibie, le tubercule secondaire séché et réduit en poudre est donné aux femmes enceintes à raison de 250 mg 3 fois par jour pour soulager les douleurs. Il est poursuivi à doses plus faibles après la naissance. Il est également utilisé sous forme de pommade et appliqué sur l'abdomen de la femme enceinte en cas d'accouchement difficile. En revanche, selon les membres de la tribu San vivant à Molapo (Afrique du Sud), l'harpagophyton ne doit pas être pris pendant la grossesse car, selon-eux, il pourrait induire un avortement ou une augmentation de la mortalité. L'harpagophyton est employé uniquement au moment de l'accouchement pour faciliter le travail et soulager les douleurs. A la différence des San de Molapo, les San de Ghanzi (Botswana) envisagent l'utilisation de l'harpagophyton au cours de la grossesse mais uniquement à faibles doses. Cependant, son emploi pour faciliter le travail et pour soulager les douleurs apparaît identique. Enfin, les San de D'Kar (Botswana) utilisent la griffe du diable au cours des derniers mois de grossesse pour aider le fœtus à se positionner correctement avant l'accouchement, c'est-à-dire en

présentation céphalique, tête en avant. Il est ainsi intéressant de noter que l'usage traditionnel n'est pas uniforme et varie selon le peuple considéré mais également au sein d'une même tribu selon la localisation géographique de ses membres.

E. Indications officielles

1. Formulaire de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne 2^{ème} édition (54)

La monographie brésilienne inclut les deux espèces du genre *Harpagophytum* (*H. procumbens* et *H. zeyheri*) sans distinction. Le nom populaire est *garra-do-diabo* correspondant à notre griffe du diable en français.

Les formes galéniques sont variées comprenant la préparation extemporanée, la teinture, l'extrait fluide, la gélule contenant la drogue végétale et enfin la gélule ou le comprimé contenant un dérivé. Ces dernières ainsi que leurs indications thérapeutiques et posologies sont résumées dans le tableau ci-dessous. Les deux grandes indications thérapeutiques correspondent au soulagement des douleurs articulaires mineures (①) et le traitement symptomatique des troubles gastro-intestinaux légers (distension abdominale et flatulences) (②).

➤ Préparation extemporanée :

-Racine 4,5 g pour 500 mL d'eau : 500 mL de macérât divisé en 3 prises par jour (①)

-Racine 1,5 g pour 250 mL d'eau : 250 mL de macérât divisé en 3 prises par jour (②)

La préparation s'effectue en versant une quantité donnée (250 ou 500 mL) d'eau bouillante sur la drogue végétale puis en laissant macérer à température ambiante pendant 8 heures. Après cette période, la drogue végétale est retirée et le liquide obtenu divisé en 3 parties.

➤ Teinture hydro-alcoolique :

-Racine 20 g pour 100 mL d'alcool à 25 % : 0,5 à 1 mL de teinture diluée dans 50 mL d'eau 3x/j (dose maximale journalière : 3 mL) (①)

➤ Extrait fluide :

-Racine 100 g pour 100 mL d'alcool à 30 % : 1,03 g d'extrait fluide dilué dans 50 mL d'eau 1x/j (①)

➤ Gélule contenant la drogue végétale :

-Racine 435 mg pour 1 gélule : 1 gélule 3x/j (①)

La drogue végétale utilisée est séchée puis réduite en poudre. Il est recommandé d'utiliser une gélule gastro résistante.

➤ Gélule ou comprimé contenant un dérivé :

-Extrait sec aqueux de racine 200 à 400 mg pour 1 gélule ou comprimé : 1 gel ou cp 2 à 3 x/j, dose journalière 600-800 mg (①).

-Extrait sec hydro-alcoolique de racine 480 mg pour 1 gélule ou comprimé : 1 gel ou cp 2x/j, dose maximale journalière 960 mg (②).

-Extrait sec hydro-alcoolique de racine 100 mg pour 1 gélule ou comprimé : 1 gel ou cp 3x/j, dose maximale journalière 300 mg (②).

-Extrait sec hydro-alcoolique de racine 45 mg pour 1 gélule ou comprimé : 1 gel ou cp 2x/j, dose maximale journalière 90 mg (①).

-Extrait sec aqueux de racine 100 à 1200 mg pour 1 gélule ou comprimé :
pour les douleurs articulaires : 1 gel/1cp 2 à 3x/j dose maximale journalière 2,4 g
pour les troubles digestifs : 1 gel/1cp 2 à 3x/j dose maximale journalière 300 mg

-Extrait sec hydro-alcoolique de racine 400 à 800 mg pour 1 gélule ou comprimé : 1 gel/1cp 2 à 4 x/j, dose journalière 800 mg-1,6 g (①).

-Extrait sec hydro-alcoolique de racine 140 à 280 mg pour 1 gélule ou comprimé : 1 gel/1cp 3x/j dose journalière 420-840 mg (②).

-Extrait sec hydro-alcoolique de racine 300 à 900 mg pour 1 gélule ou comprimé : 1 gel/1cp 2 à 3x/j dose journalière 600 mg-2,7 g (①).

-Extrait mou de racine 240 mg pour 1 gélule ou comprimé : 1 gel/j (①②).

Il est recommandé d'utiliser une gélule ou un comprimé gastro-résistant.

L'usage de l'harpagophyton est réservé aux adultes et plus précisément aux personnes âgées de plus de 18 ans. Son emploi est contre-indiqué en cas de grossesse, d'allaitement, d'ulcères

gastriques ou duodénaux et de maladies cardiovasculaires. L'extrait fluide est en plus contre-indiqué chez les alcooliques et les diabétiques. Enfin, les personnes présentant une hypersensibilité aux diterpènes, iridoïdes et phénylpropanoïdes ne doivent pas consommer de l'harpagophyton.

Concernant les durées d'emploi, elles sont fixées à 4 semaines maximum pour le soulagement des douleurs articulaires et 2 semaines maximum pour le traitement des troubles digestifs légers.

Pour les personnes souffrant de calculs biliaires, un médecin doit être consulté avant utilisation. Si la douleur articulaire s'accompagne d'un œdème, d'un érythème ou de fièvre, une consultation médicale est requise.

L'harpagophyton est responsable d'un certain nombre d'effets indésirables notamment digestifs (diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales), nerveux (céphalées, vertiges) et allergiques (rash cutané, urticaire et œdème facial). Un cas de purpura a été rapporté lors de son utilisation concomitante avec la warfarine.

2. Mémento de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne 1^{ère} édition (55)

Dans ce mémento de phytothérapie, la monographie traite les deux espèces d'harpagophyton (*H. procumbens* et *H. zeyheri*). Elle limite leur indication thérapeutique au soulagement des douleurs articulaires modérées et de la lombalgie aiguë. La durée d'utilisation maximale est diminuée à 2 semaines.

L'emploi de l'harpagophyton est ici contre-indiqué chez les patients présentant des calculs biliaires. En revanche, la présence d'un ulcère gastrique ou duodéal, d'un syndrome de l'intestin irritable ou d'une lithiase biliaire est considérée comme une précaution d'emploi et non comme une contre-indication. Par ailleurs, *H. procumbens* doit être administré avec précaution en cas de troubles cardiovasculaires. On mentionne ici une espèce en particulier et non les deux de manière indistincte comme dans la monographie ci-dessus. Aucune justification n'est apportée concernant cette précaution d'emploi.

Concernant les formes galéniques, la gélule ou le comprimé contiennent un extrait sec standardisé (30 à 100 mg d'harpagoside ou 45 à 145 mg d'iridoïdes totaux exprimés en harpagoside).

La monographie mentionne les principales classes de composés retrouvées dans l'harpagophyton : iridoïdes, glucosides, coumarines, flavonoïdes, phénylpropanoïdes, triterpènes et diterpènes.

Enfin, elle indique que cette plante est disponible sans prescription médicale.

3. Monographie de l'HMPC (56)

La monographie de l'HMPC est très similaire à la monographie brésilienne, cette dernière s'en étant largement inspirée. Les utilisations thérapeutiques de l'harpagophyton sont considérées comme traditionnelles. Au niveau de la sphère digestive, il a été ajouté une indication pour la perte temporaire d'appétit. A l'inverse, aucune mention de contre-indication en cas de troubles cardiovasculaires n'est évoquée.

4. Monographie de l'OMS (57)

Cette monographie aborde uniquement l'espèce *Harpagophytum procumbens*.

Elle distingue 3 types d'indication thérapeutique :

➤ Utilisations validées par des études cliniques :

traitement de la douleur associée à des affections rhumatismales

➤ Utilisations décrites dans des Pharmacopées et documents de référence :

traitement de la perte d'appétit et des troubles dyspeptiques, traitement de soutien du rhumatisme dégénératif, douleur arthrosique et tendinite

➤ Utilisations décrites en médecine traditionnelle :

traitement des allergies, des furoncles, du diabète, des troubles hépatiques et des plaies

Les posologies mentionnées par l'OMS sont les suivantes :

- Perte d'appétit (dose journalière) : 1,5 g de racine en décoction ou 3 mL de teinture (1 : 10, 25 % éthanol)
- Douleur liée à l'arthrose ou la tendinite (dose journalière) : 1,5 à 3 g de racine en décoction 3x/j ou 1 à 3 g de racine ou équivalent en extrait aqueux ou hydroalcoolique

F. Bases scientifiques d'utilisation (58)

Les tubercules secondaires de l'harpagophyton contiennent de nombreux composants dont les plus intéressants d'un point de vue pharmacologique appartiennent à la classe des iridoïdes. Leur structure chimique de base correspond à un monoterpène cyclopentanoïde formé d'un noyau cyclopentane accolé à un noyau alpha-pyrone (figure 45). La scission du noyau cyclopentane conduit à la formation d'un groupe chimique très proche des iridoïdes appelé les séco-iridoïdes.

Figure 45. Structure chimique de base des iridoïdes : le monoterpène cyclopentanoïde



Les iridoïdes présentent des substituants variés et ont tous une double liaison en 3-4. La plupart sont des glucosides et sont alors nommés glucosides iridoïques. L'harpagophyton contient notamment les iridoïdes suivants : harpagoside, harpagide et procumbine. Ces derniers font partis des iridoïdes non substitués en position 4 (figure 46).

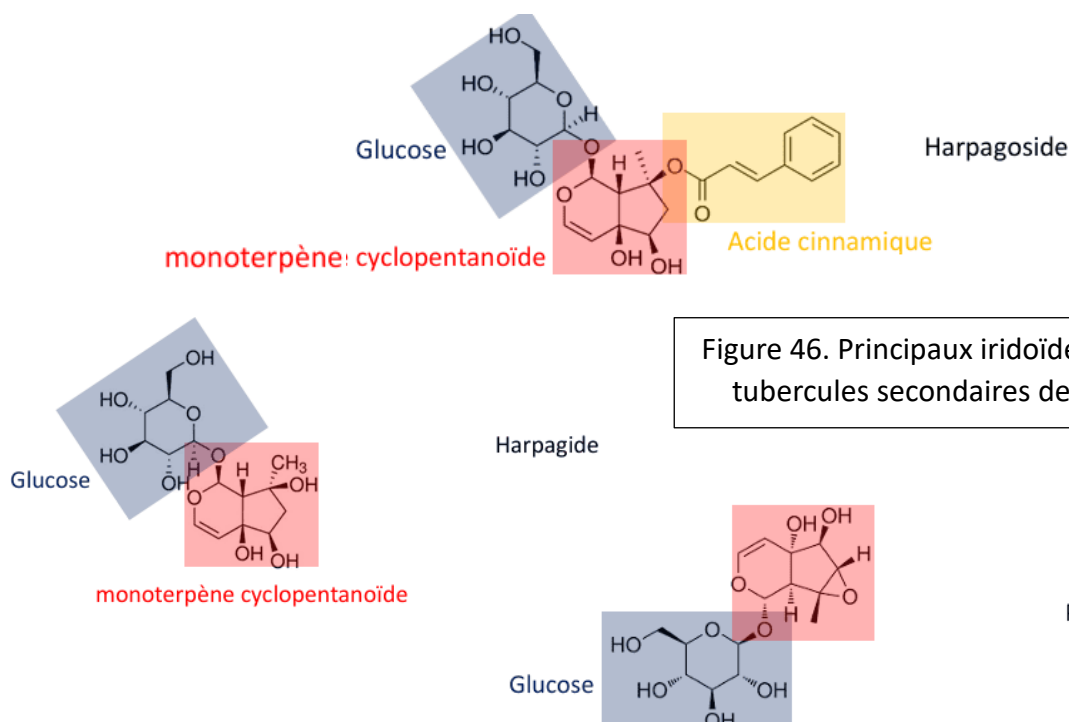


Figure 46. Principaux iridoïdes présents dans les tubercules secondaires de l'harpagophyton

L'harpagoside correspond à l'ester cinnamique de l'harpagide. La procumbine diffère de l'harpagide par un OH en plus en position 7. Elle a été isolée dès 1964 à partir des tubercules secondaires de l'harpagophyton.

Les quantités d'iridoïdes retrouvées sont plus importantes au niveau des tubercules secondaires par rapport au tubercule primaire et par rapport aux parties aériennes. Par ailleurs, plusieurs études ont démontré que ces quantités sont variables selon l'espèce, la sous-espèce et l'hybride considéré. De plus, ces dernières varient en fonction des conditions environnementales, du moment de la récolte et de localisation géographique.

La quantité d'harpagoside est généralement inférieure chez *H. zeyheri* (0 à 3 %) par rapport à *H. procumbens* (0 à 4 %). Les hydrides ont montré les taux les plus élevés pour la plupart des composants clés excepté l'harpagoside. Par le passé, *H. procumbens* était considéré comme plus efficace que *H. zeyheri* du fait de sa teneur plus importante en harpagoside possédant ainsi une valeur commerciale supérieure. Néanmoins, à l'heure actuelle, les deux espèces sont considérées comme équivalentes car l'activité d'une plante résulte de l'ensemble de ses composés.

L'harpagoside est utilisé comme standard avec une teneur minimale de 1,2 % pour la drogue desséchée selon la Pharmacopée Européenne (59).

Les études pré-cliniques *in vitro* et *in vivo* concernant l'harpagophyton sont nombreuses. Elles ont permis de mettre en évidence notamment ses propriétés anti-inflammatoire et analgésique. Ces deux activités pharmacologiques sont particulièrement intéressantes car l'inflammation et la douleur sont impliquées dans de nombreux états pathologiques comme l'atteste le tableau ci-dessous (tableau 11).

Tableau 11. Propriétés anti-inflammatoire et analgésique de l'harpagophyton et maladies associées

Name of the Disease	Disease Symptoms or Complications	Part(s) Used	Biological Effects of Devil's Claw	Compound Constitutes	Reference
Alzheimer's disease	Loss of memory and cognitive judgment	Dried roots	Anti-Alzheimer effect	Verbascoside derivatives	[98]
		Dried roots	Management of the clinical symptoms related to ad, inflamed tissues	Harpagoside	[99]
		Roots	Anti-inflammatory activity	Phenylethanoid glycoside	[62]
Rheumatoid arthritis	Pain associated with joints, back, or muscles. Joints are tension, swelling, tenderness, or weakness	Harpagoside compound	Anti-inflammatory activity	Harpagoside	[61]
		Roots	Antiarthritic effects, anti-inflammatory activity	Harpagoside	[38]
		Harpagoside compound	Anti-inflammatory activity	Harpagoside	[61]
		Harpagoside compound	Antirheumatic effects, pain reliever, anti-inflammatory activity	Harpagoside,	[100]

Osteoporosis	Lowered bone pain, height loss and muscle spasms.	Roots	Anti-inflammatory activity	Harpagoside	[101]
		Plant material	Anti-osteoporotic activity	Harpagide	[102]
		Plant material	Anti-osteoporotic activity	Harpagoside	[103]
		Harpagoside compound	Anti-inflammatory	Harpagoside	[73]
Diabetes	Injury to the large blood vessels of the heart, brain and legs	Roots	Anti-inflammatory, antioxidant, analgesic	Unidentified	[20]
		Roots	Pain reduction and function	Unidentified	[90]
		Roots	Anti-inflammatory and antirheumatic properties	Harpagoside	[19]
Obesity	Overweight, exhaustion, pot belly, or breathe heavily	Roots	Suppress appetite	Iridoid glycosides	[104]
Psoriasis	Hives, dryness, flakiness, peeling, redness	Roots	Anti-inflammatory	Phenylethanoid glycosides verbascoside	[51]

Les études cliniques sont beaucoup moins nombreuses et généralement de qualité assez faible. La base de données Cochrane a établi une revue de la littérature concernant le traitement des douleurs lombaires par les plantes médicinales et notamment l'harpagophyton. Selon cette méta-analyse, des doses journalières d'harpagophyton contenant 50 à 100 mg d'harpagoside pourraient être plus efficaces qu'un placebo pour l'amélioration à court terme de la douleur et la réduction du recours aux médicaments. Le niveau de preuve est néanmoins considéré comme faible. Une autre étude impliquant 88 participants a conclu à l'équivalence en termes d'efficacité de l'harpagophyton par rapport à l'administration quotidienne de 12,5 mg de Rofécoxib (anti-inflammatoire). Le niveau de preuve est encore plus bas, considéré comme de très faible qualité (60).

G. Produits disponibles au Brésil

Plusieurs remarques peuvent être formulées concernant les produits à base d'harpagophyton disponibles au Brésil.

Tout d'abord, les huit produits répertoriés ont comme unique indication thérapeutique les douleurs rhumatismales. L'indication thérapeutique concernant les troubles gastro-intestinaux légers mentionnée dans la 2^{ème} édition du Formulaire de Phytothérapie n'a été reprise dans aucun de ces produits. Une des raisons potentielles est la présence d'un nombre important de produits de phytothérapie disponibles sur le marché brésilien consacrés à la sphère digestive. A l'inverse, les médicaments à base de plantes indiqués pour le soulagement des douleurs articulaires sont beaucoup moins nombreux d'où l'intérêt pour les laboratoires pharmaceutiques de mettre en avant uniquement les propriétés antalgique et anti-inflammatoire de l'harpagophyton.

Par ailleurs, les formes galéniques employées sont relativement homogènes d'un produit à l'autre. Sur les 8 produits décrits, 7 sont sous forme de comprimé et 1 sous forme de gélule.

La liste RENAME établit que la dose journalière d'harpagoside doit être comprise entre 30 et 100 mg et entre 45 et 150 mg lorsque l'on prend comme référence les iridoïdes totaux exprimés en harpagoside. Si l'on considère le premier intervalle, tous les produits apportent une quantité journalière suffisante en harpagoside (figure 47). Il est à noter néanmoins que REUMALIV® fournit une quantité nettement inférieure en harpagoside par rapport aux autres produits. Le second intervalle est applicable uniquement au produit GARRA DO DIABO® du laboratoire Herbarium. Ce dernier apporte une quantité d'iridoïdes totaux exprimés en harpagoside inférieure aux quantités recommandées, respectivement 20 à 30 mg chez l'adulte et 10 à 22,5 mg chez la personne âgée.

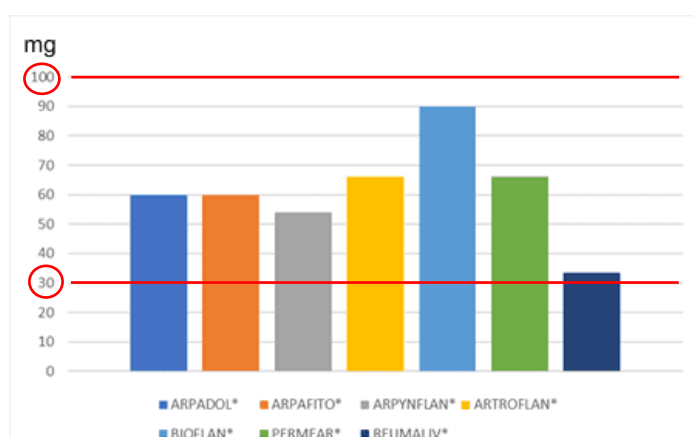


Figure 47. Quantité journalière d'harpagoside (mg/j) apportée par les produits à base d'harpagophyton commercialisés au Brésil

Concernant l'espèce utilisée, certains laboratoires ne mentionnent que *H. procumbens* tandis que d'autres évoquent les deux espèces. Comme évoqué précédemment, *H. procumbens* et *H. zeyheri* sont utilisés de manière indistincte, étant considérés comme équivalents au niveau de l'efficacité thérapeutique. La partie utilisée est désignée sous le terme imprécis de « racine », certains laboratoires sont plus précis et mentionnent la « racine secondaire ». Le terme exact pour la drogue utilisée est celui de tubercule secondaire (voir partie sur la description botanique).

La durée d'emploi n'est pas mentionnée pour la moitié des produits. Elle varie de 4 semaines à 2-3 mois pour les autres. Cette dernière durée de 2 à 3 mois peut être considérée comme longue, étant donné les recommandations du Formulaire de Phytothérapie 2^{ème} édition et du

Memento de Phytothérapie 1^{ère} édition limitant son usage respectivement à 4 semaines et 2 semaines en cas de douleurs articulaires mineures.

Les laboratoires à la différence des monographies officielles mentionnent de nombreuses interactions médicamenteuses potentielles avec :

- les médicaments antiarythmiques et ceux modulant la pression artérielle en raison de l'effet antiarythmique de l'harpagophyton.
- les médicaments diminuant l'acidité gastrique (anti-acides, IPP, anti-H2) en raison de l'augmentation de l'acidité gastrique induite par l'harpagophyton.
- les antidiabétiques à cause de son effet hypoglycémiant potentiel.
- les anticoagulants du fait d'une augmentation du risque hémorragique.
- les médicaments métabolisés par certains cytochromes (2C19, 2C9, 3A4).

Dans le tableau suivant, les produits disponibles au Brésil ainsi que les conditions de leur utilisation sont présentés (tableau 11).

Tableau 11. Produits à base d'harpagophyton commercialisés au Brésil
--

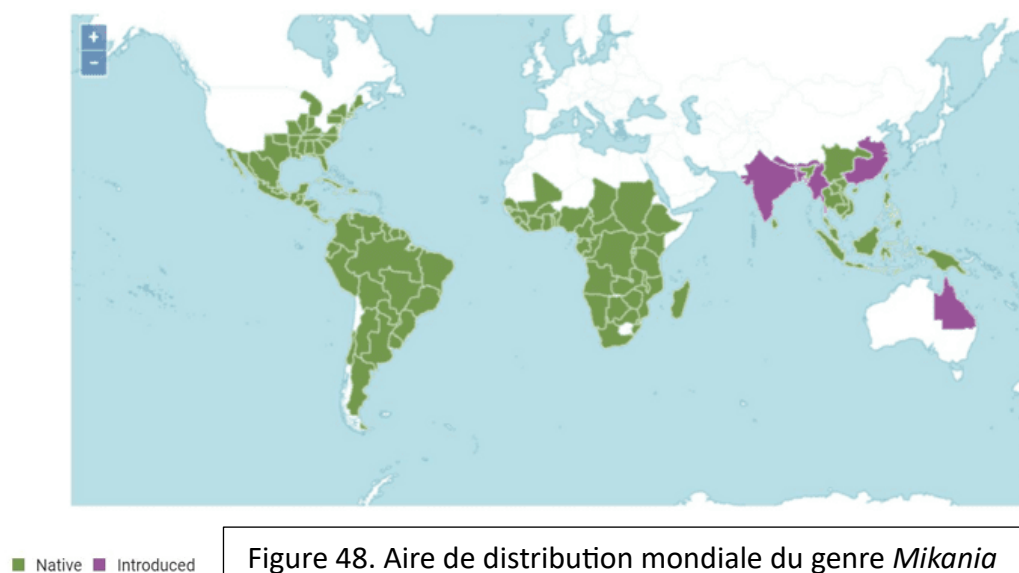
<u>PRODUIT</u>	<u>LABORATOIRE</u>	<u>COMPOSITION</u>	<u>INDICATION(S)</u> <u>THERAPEUTIQUE(S)</u>	<u>POSOLOGIE</u>	<u>REMARQUE(S)</u>
① GARRA DO DIABO HERBARIUM* 	Herbarium laboratório botânico S.A.	Pour 1 comprimé : 200 mg d'extrait sec d'<i>Harpagophytum</i> <i>procumbens</i> ≈ 10 mg d'iridoïdes totaux calculés sous forme d'harpagoside	Traitement des maladies rhumatismales et des troubles dégénératifs de l'appareil locomoteur tels que l'arthrite et l'arthrose Traitement des douleurs lombaires	1 cp 2 à 3x/j Rq : patients âgés : ½ ou ¾ de la dose recommandée pour les adultes	-Mode d'action du médicament : anti-inflammatoire, anti- rhumatismal et analgésique, inhibition de la synthèse des prostaglandines se formant au cours du processus inflammatoire. -CI : côlon irritable -IM : interaction possible avec les médicaments utilisés pour le traitement des troubles cardiaques (antiarythmiques et médicaments hypotenseurs / hypertenseurs)
② ARPADOL* 	Apsen Farmacêutica S/A	Pour 1 comprimé : 400 mg d'extrait sec 5% d'<i>Harpagophytum</i> <i>procumbens</i> ≈ 20 mg d'harpagoside	Traitement des affections rhumatismales telles que l'arthrite et l'arthrose Traitement des douleurs lombaires et musculaires Traitement des autres douleurs affectant les os et les articulations	1 cp 3x/j (toutes les 8 heures) après les repas	-IM : interaction possible avec les antiarythmiques et antihypertenseurs. Interaction possible avec les antidiabétiques en raison de l'effet hypoglycémiant potentiel de l'harpagophyton. Interaction possible avec les médicaments métabolisés par le cytochrome 2C19 (oméprazole, lansoprazole, pantoprazole, diazépam...etc.), cytochrome 2C9 (diclofénac, ibuprofène, amitryptiline...etc.) et cytochrome 3A4 (lovastatine, kétoconazole...etc.). Diminution de l'efficacité des antiacides, des IPP et des anti-H2 car l'harpagophyton peut augmenter l'acidité gastrique.

③ ARPAFITO* 	Geolab industria farmacêutica S/A	Pour 1 comprimé : 470 mg d'extrait sec 4,25% d'<i>H. procumbens</i> et d'<i>H. zeyheri</i> ≈ 20 mg d'harpagoside	Soulagement des douleurs articulaires modérées et des lombalgies aiguës	1 cp 3x/j (toutes les 8 heures)	-Durée d'utilisation recommandée : 1 mois. -EI : céphalées, acouphènes, anorexie, agueusie et dans de rares cas un effet laxatif à l'initiation du traitement disparaissant au bout de 2 à 3 jours d'utilisation.
④ ARPYNFLAN* 	Natulab Laboratório SA	Pour 1 comprimé : 450 mg d'extrait sec d'<i>Harpagophytum</i> <i>procumbens</i> ≈ 18 mg d'harpagoside	Traitement des affections rhumatismales s'accompagnant de douleur comme l'arthrite, l'arthrose et la lombalgie (mal de dos)	1 cp 3x/j	-Durée d'utilisation recommandée : 2 à 3 mois. -L'emploi de doses élevées chez les personnes sensibles peut induire des troubles digestifs légers (diarrhée, nausées, douleurs gastriques). -Selon le laboratoire, aux doses recommandées, il n'y a pas d'interactions médicamenteuses connues.
⑤ ARTROFLAN* 	Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.	Pour 1 comprimé : 150 mg d'extrait sec d'<i>Harpagophytum</i> <i>procumbens</i> ≈ 33 mg d'harpagoside	Soulagement des douleurs articulaires modérées et de la lombalgie aiguë	2 cp 1x/j	-Durée d'utilisation recommandée : 4 semaines -IM : utilisation concomitante avec les anticoagulants à éviter en raison d'une augmentation du risque de saignement.

⑥ BIOFLAN* 	Myralis Indústria Farmacêutica Ltda	Pour 1 comprimé : 150 mg d'extrait sec d'<i>H. procumbens</i> et/ou d'<i>H. zeyheri</i> ≈ 30 mg d'harpagoside	Soulagement des douleurs articulaires modérées et de la lombalgie aiguë	1 cp 2 à 3x/j (ou selon prescription médicale)	-Les patients souffrant de rhinite allergique et/ou d'asthme ainsi que ceux présentant des réactions allergiques aux anti-inflammatoires (acide acétylsalicylique, diclofénac, indométacine...etc.) ne doivent pas utiliser ce produit. -En début de traitement, une conjonctivite, une rhinite ainsi que des symptômes respiratoires peuvent apparaître.
⑦ PERMEAR* 	Marjan Indústria e Comércio Ltda	Pour 1 comprimé : 300 mg d'extrait sec d'<i>Harpagophytum</i> <i>procumbens</i> ≈ 66 mg d'harpagoside	Soulagement des douleurs articulaires modérées et de la lombalgie aiguë (l'usage de l'harpagophyton permet souvent de réduire les doses de corticostéroïdes et d'AINS nécessaires pour soulager les troubles de l'appareil locomoteur)	1 cp 1x/j (après les repas)	-L'extrait total d'harpagophyton possède une activité plus importante que l'extrait d'harpagoside isolé car de nombreux composés agissent en synergie avec l'harpagoside pour exercer leurs activités thérapeutiques. -Effet antiarythmique de l'harpagophyton expliquant son interaction potentielle avec les antiarythmiques.
⑧ REUMALIV* 	Laboratório Vitalab Ltda	Pour 1 gélule : 350 mg d'extrait sec d'<i>Harpagophytum</i> <i>procumbens</i> ≈ 5,6 mg d'harpagoside	Traitement des processus inflammatoires articulaires comme l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde	2 gélules 3x/j	-Durée d'utilisation recommandée : 2 à 3 mois

A. Nomenclature botanique

L'espèce *Mikania glomerata* Spreng. (guaco en français) a été décrite pour la première fois en 1826 par le botaniste et médecin prussien Kurt Sprengel (1766-1833). Quelques années auparavant (1804), Carl Ludwig Willdenow (1765-1812) créa le genre *Mikania* en l'honneur du professeur Joseph Gottfried Mikan (1743-1814), botaniste austro-tchèque. Selon la base de données des jardins botaniques royaux de Kew (Royaume-Uni), le genre *Mikania* rassemble près de 450 espèces réparties principalement dans les régions tropicales et subtropicales des Amériques, d'Afrique et d'Asie (61). Au Brésil, environ 171 espèces ont été décrites dont près de 150 sont endémiques (62).



B. Description botanique (63)

Mikania glomerata est une liane tropicale. Sa tige peut être striée ou glabre avec une phyllotaxie opposée. On peut noter l'absence de stipule interpétiole. La feuille simple présente un limbe lancéolé/triangulaire et une marge entière. La base du limbe est cordée. Son apex a une forme aigue. Les deux faces du limbe sont glabres. Sa nervation est qualifiée d'actinodrome avec 3 à 5 veines basales. Sa texture est chartacée/subcoriacée (figure 49).

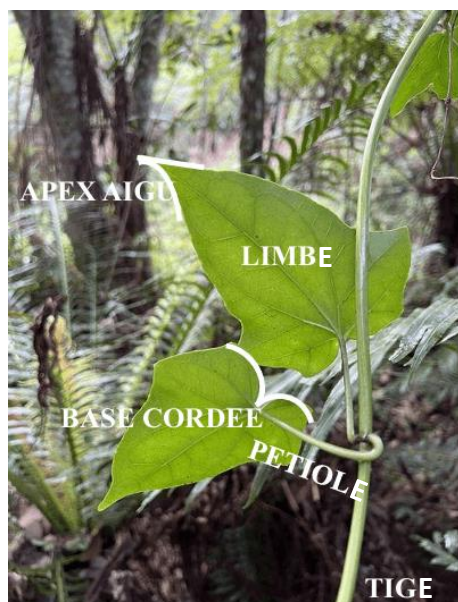


Figure 49. *Mikania glomerata* : aspect général

L'inflorescence est une panicule désignant une inflorescence ramifiée complexe. Elle se rapproche d'un glomérule, c'est-à-dire une inflorescence de type cyme, très dense, irrégulière et d'aspect globulaire, formée de fleurs sessiles (figure 50).



Figure 50. Inflorescence de *Mikania glomerata*



C. Répartition botanique (64)

Mikania glomerata est naturellement présente au Brésil et plus particulièrement le long de la façade Atlantique au sein de la *mata atlântica* (forêt atlantique). En Amérique du Sud, elle est également retrouvée au Paraguay et dans le Nord-Est de l'Argentine. Cette plante est par

ailleurs décrite en Amérique Centrale dans les états du Honduras, du Guatemala et du Salvador.

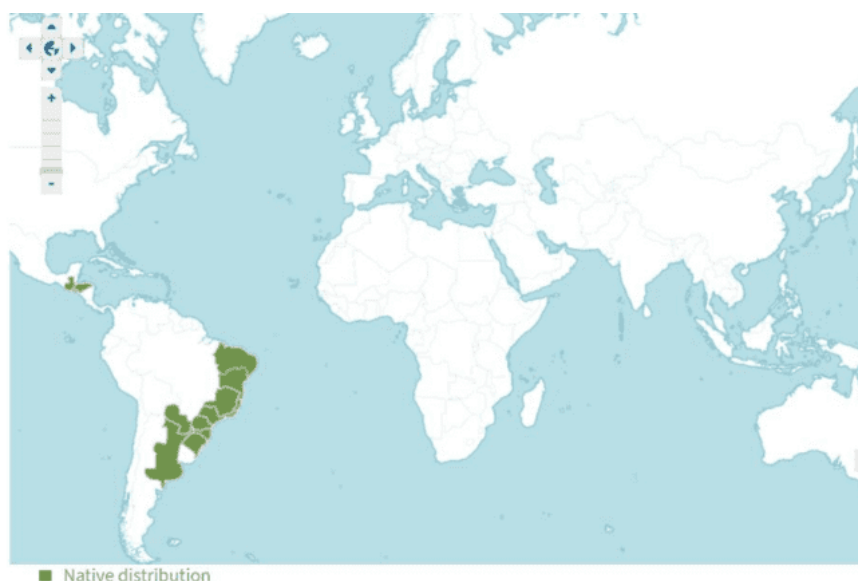


Figure 51. Aire de distribution mondiale de *Mikania glomerata*

D. Historique d'utilisation

Mikania glomerata est désignée au Brésil et plus largement en Amérique du Sud sous le terme « *guaco* ». Néanmoins, ce nom vernaculaire n'est pas spécifique et regroupe en réalité plusieurs espèces du genre *Mikania* et notamment *Mikania laevigata*. Ces deux espèces étant très proches du point de vue botanique, elles sont utilisées de manière indistincte dans les préparations thérapeutiques traditionnelles.

Le « *guaco* » a tout d'abord été employé par les habitants de l'Amazonie pour soigner les morsures de serpents. Cette première indication traditionnelle fait appelle à plusieurs sortes de préparations à la fois par voie orale et par voie locale. Une infusion de feuilles de guaco pouvait être prise oralement ainsi que l'application des feuilles directement sur la blessure. Le jus obtenu à partir de la tige pouvait lui aussi être appliqué sur la morsure. D'autres tribus amazoniennes broyaient les feuilles avant de les appliquer sur la lésion et préparaient des décoctions à base de feuilles et/ou de tiges. Une croyance indigène prétendait que si l'on écrasait des feuilles fraîches de « *guaco* », l'odeur épicée dégagée permettait d'éloigner les serpents des habitations. Toutes ces raisons ont conduit cette plante à prendre les noms d'herbe aux serpents « *snake-herb* » et de liane aux serpents « *snake-vine* ». Une remarque

intéressante concerne ici la théorie de la signature. En effet, le port lianescent et l'aspect des feuilles du *guaco* peuvent évoquer le corps et la tête du serpent (65). En Guyane Française, les populations créoles utilisent l'espèce *Mikania guaco* pour se protéger des morsures de serpent en se basant sur la théorie de la signature. Selon la tradition, l'absorption de cette plante avec du tafia (eau-de-vie de canne à sucre) conduisait à avoir en soit l'émanation du serpent, ce qui permettait de se prémunir de ses morsures (66).

De nos jours, le *guaco* est traditionnellement employé pour guérir tous les types de troubles respiratoires. Ces derniers comprennent l'asthme, les bronchites, les laryngites, les refroidissements, la grippe et la toux quel que soit son origine. Ces indications sont en lien avec les propriétés bronchodilatatrice, expectorante et antitussive du *guaco*. En 1870, un remède dénommé *Opodeldoc de Guaco* est commercialisé au Brésil à base de feuilles et de tiges de *guaco* (figure 52) (67). Il est considéré comme un produit miracle pour traiter les bronchites, les toux mais également les rhumatismes. Les Brésiliens en ont fait un remède maison en faisant bouillir des feuilles de *guaco* dans un sirop épicé. Par ailleurs, la plante et ce fameux sirop sont commercialisés et distribués gratuitement par le ministère de la santé brésilien pour traiter les problèmes respiratoires comme l'asthme, les bronchites et la toux.

OPODELDOC DE GUACO

Inventado e preparado
POR
A. G. DE ARAUJO PENNA

PRESCRITO PELOS MEDICOS, COMO PODEROSO E HEROICO REMEDIO DE APLICACAO TOPICA CONTRA O Rheumatismo Agudo e Chronico, Neuralgias, Queimaduras, Tumores, etc.

A composicao que com este nome foi approvada pela junta central de hygiene publica em 9 de Junho de 1875, e cuja venda foi autorizada pela portaria do ministerio do imperio, de 14 de Junho do mesmo anno, e preparada por A. G. de Araujo Penna, estabelecido com laboratorio pharmaceutico á rua da Quitanda n. 47, e authenticada com a sua marca de commercio, devidamente registrada no meritissimo tribunal do commercio desta corte, em 28 de Agosto proximo findo.

O OPODELDOC DE GUACO do annunciante é preparado com o maior cuidado e escrupulo, e está conhecido desde muito tempo como poderoso remedio contra o rheumatismo, queimaduras, neuralgias, etc. Sua formula é segredo que o autor a ninguem revelou.

Entre os numerosos attestados de distintos medicos e de pessoas curadas pelo emprego do OPODELDOC DE GUACO destaca o annunciante alguns que fazem certo quanto affirma sobreo remedio de sua composicao, preconizado hoje a tal ponto, que se tem posto em concorrencia outras preparacoes sob o mesmo nome, quer manipuladas aqui, quer vindas do estrangeiro, as quaes são grosseiras e fraudulentas imitacoes, que não se devem confundir com o OPODELDOC DE GUACO, composicao e invencao de A. G. de Araujo Penna, cujos frascos octogonos de 60 grammas trazem a marca abaixo estampada na uniao da cinta que cobre o frasco, no fundo deste

Na exposicao internacional, do Chile, de 1875, obteve o annunciante dous premios pela sua composicao do OPODELDOC DE GUACO, na exposicao nacional do mesmo anno obteve outro premio e na exposicao de Philadelphía foi o precioso remedio premiado com uma medalha de honra!

Tal é o merecimento do OPODELDOC DE GUACO que em todas as exposicoes tem sido devidamente apreciado.

Para evitar as grosseiras e fraudulentas imitacoes, o annunciante previne aos seus freguezes e em geral ao respeitavel publico que todos os productos manipulados ou vendidos no laboratorio do annunciante levam a sua marca, e contra quem della abusar se protesta usar das accoes civeis e crimes, autorizadas pelo decreto n. 2,682 de 23 de Outubro de 1875.

CAUTELLA! CAUTELLA! com os falsificadores!

Prudence! Prudence! avec les faussaires!

Inventé et préparé par A. G. DE ARAUJO PENNA

1) Indications thérapeutiques : application topique contre les rhumatismes aigus et chroniques, névralgies, brûlures, tumeurs, etc.

2) Autorisations :

→ Composition approuvée par le conseil central d'hygiène publique le 9 juin 1875

→ Vente autorisée par ordonnance du ministère impérial le 14 juin 1875

→ Enregistrement auprès du tribunal de commerce le 28 août 1875

3) Rappel des indications thérapeutiques et du secret de la formule de l'*Opodeldoc de guaco*

4) Mise en garde contre l'existence de contrefaçons du fait du prestige du produit. Rappel que ce dernier est conditionné uniquement dans un flacon octogonal de 60 grammes portant un bandeau où il est inscrit « OPODELDOC DE GUACO, composicao e invencao de A. G. de Araujo Penna »

5) Distinctions :

→ 2 prix à l'exposition internationale du Chili de 1875 pour sa composition

→ 1 prix à l'exposition nationale de 1875

→ 1 médaille d'honneur à l'exposition de Philadelphie

6) Rappel des risques de contrefaçons et des actions en justice que le laboratoire pourrait mettre en œuvre

Attestam a eficacia do OPODELDOC DE GUACO os Exms.Srs.:

Dr. D. de Azeredo Coutinho Duque Estrada.	Barão da Lagôa.
Dr. José Muniz Cordeiro Gitahy, 1º cirurgião do hospital militar.	José Ribeiro de Barros (presidente da camara municipal de Brotas).
Dr. Liberato de Castro Carreira.	Coronel Antonio Carneiro Leão.
Dr. Marcellino Pinto Ribeiro Duarte.	Bernardino José Coelho.
Dr. Cassiano Bernardo de Noronha Gonzaga.	Maximo Innocencio Furtado de Mendonça.
Dr. Januario José da Silva (de Ubatuba).	Antonio Fernandes da Costa Guimarães.
Dr. João Lopes de Araujo.	Jeronymo Moreira da Rocha Brito.
Dr. José Lopes Trovão.	Leonel Alves da Silva.
Dr. José Rodrigues dos Santos.	Bento de Araujo Pereira.
Dr. Ildefonso Simões Lopes.	Francisco Domingos Machado.
Dr. João do Nascimento Guedes.	José Antonio Barbosa de Siqueira.
Dr. José Antonio Nogueira de Barros.	Ovidio Saraiva de Carvalho.
Dr. Ernesto de Souza Oliveira Coutinho.	Balthazar de Almeida Arruda.
Dr. Dr. Germano Francisco de Oliveira.	Francisco Foster Vidal.
Dr. Candido Borges Monteiro.	Benedicto José de Oliveira Junior (Rio Claro).
Dr. Braz Dias da Matta.	Daniel José Camargo (Taubaté).
João Pinto Drumond (pharmaceutico).	

7) Personnes attestant de l'efficacité de l'*Opodeldoc de guaco*

Figure 52. Article publicitaire pour l'*Opodeldoc de guaco* (extrait du journal de l'après-midi du lundi 5 mars 1877, *JORNAL DA TARDE – Segunda-feira 5 de Março de 1877*)

Concernant les indications thérapeutiques, on peut noter qu'il n'est fait mention nulle part de l'utilisation de l'*Opodeldoc de guaco* pour traiter les troubles respiratoires. Il est possible que cette indication ne soit pas encore connue à l'époque ou que cette publicité souhaite attirer l'attention sur les autres bénéfices thérapeutiques moins connus que possède cette préparation notamment par voie locale. Par ailleurs, certaines indications apparaissent plutôt vagues notamment celle concernant le traitement des tumeurs. De plus, aucune posologie n'est indiquée, laissant cela à l'appréciation du corps médical. Dans cette publicité, aucune précision n'est apportée concernant la plante utilisée hormis le terme *guaco*. Enfin, les personnes attestant de l'efficacité de l'*Opodeldoc de guaco* ne sont pas toutes issues du monde médical. En effet, dans cette liste, on trouve le maire de la ville de Brotas, le colonel Antonio Carneiro Leão ou encore un moine bénédictin José de Oliveira Junior. On peut se montrer réservoir quant à l'avis de ces personnes sur l'efficacité de l'*Opodeldoc de guaco* ; cet avis se basant vraisemblablement sur une expérience personnelle et non sur des faits scientifiques ou encore sur une rémunération probable du laboratoire.

E. Indications officielles

1. Formulaire de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne 1^{ère} édition

Mikania glomerata fait l'objet d'une monographie assez succincte pour la préparation extemporanée. Cette dernière consiste en une infusion de 3 g de feuilles séchées dans 150 mL

d'eau à prendre 2 fois par jour. L'indication retenue est « expectorante », ce qui correspond plutôt à une propriété thérapeutique. Au niveau des précautions d'emploi, cette préparation ne doit pas être utilisée chez les personnes sous anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Par ailleurs, son utilisation pourrait interférer avec la coagulation sanguine. Enfin, l'emploi de doses supérieures à celles recommandées peut induire des vomissements et de la diarrhée. L'usage est limité aux personnes de 12 ans et plus (68).

Il est à noter que *Mikania laevigata* bénéficie elle aussi d'une monographie strictement identique à celle de *Mikania glomerata* concernant la préparation extemporanée (69).

Ces deux plantes sont rassemblées au niveau de la monographie « teinture hydroalcoolique ». Celle-ci se compose de 20 g de feuilles séchées pour 100 mL d'alcool à 70 %. L'indication retenue est ici « expectorante » pour une posologie de 2 à 7 mL diluée dans 75 mL d'eau 3 fois par jour. Concernant les précautions d'emploi, il est conseillé aux femmes enceintes et allaitantes, aux alcooliques, aux diabétiques et aux enfants de moins de 2 ans de ne pas consommer cette teinture. Son usage est réservé aux personnes de 12 ans et plus (70).

La dernière monographie a pour objet le sirop à base de *Mikania glomerata* ou de *Mikania laevigata* (71). Il est à noter que ce sirop est le seul présent dans le Formulaire de Phytothérapie. Celui-ci peut être préparé de deux façons différentes soit en utilisant une teinture de *guaco* à 20 % ou un extrait fluide. La base du sirop fait lui aussi l'objet d'une monographie pour sa préparation. Il se compose de 85 g de saccharose pour 100 mL d'eau. Ce sirop est employé comme expectorant. Les posologies sont variables selon l'âge : enfants de 3 à 7 ans : 2,5 mL 2 fois par jour ; enfants de 8 à 12 ans : 2,5 mL 3 fois par jour et chez les plus de 12 ans : 5 mL 3 fois par jour. Contrairement aux autres monographies, une durée d'emploi est ici mentionnée. En cas d'affections respiratoires aiguës, une durée de 7 jours de traitement est recommandée. Cette durée est de 2 semaines si l'affection est chronique. Les contre-indications du sirop sont les suivantes : diabète, femme enceinte, femme allaitante et enfants de moins de 2 ans. A noter que la prise d'anticoagulants fait également partie ici des contre-indications.

2. Premier supplément au Formulaire de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne 1^{ère} édition (72)

Dans ce supplément, les deux espèces *Mikania glomerata* et *Mikania laevigata* font l'objet d'une monographie commune ayant pour titre « *TINTURA DE Mikania glomerata* Spreng. *E TINTURA DE Mikania laevigata* Sch.Bip. ex Baker ». Comme le titre l'indique, il est question d'une teinture composée de 10 g de feuilles pour 100 mL d'alcool à 70 %. Celle-ci est utilisée comme aide au traitement symptomatique des affections respiratoires s'accompagnant d'une toux productive. Cela correspond à une véritable indication thérapeutique et contraste avec la monographie de la 1^{ère} édition du Formulaire de Phytothérapie qui ne mentionnait que le terme « expectorant ». La posologie est de 1 à 3 mL de teinture diluée dans 50 mL d'eau à raison de 3 fois par jour.

Concernant les précautions d'emploi, l'usage est limité à l'adulte sans précision sur l'âge. En raison de la présence d'alcool dans la formule, l'utilisation est déconseillée chez les femmes enceintes et allaitantes, les alcooliques et les diabétiques. Elle ne doit pas être utilisée chez les personnes présentant une hypersensibilité à l'un des composants de la formule. On retrouve le fait que les personnes sous AINS doivent s'abstenir de prendre cette préparation et que la coagulation sanguine peut être modifiée. Enfin, un surdosage peut induire diarrhées et vomissements.

3. Formulaire de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne 2^{ème} édition

Les deux espèces sont à nouveau séparées dans des monographies distinctes. Deux préparations sont mentionnées dans celle de *Mikania glomerata* (73). La première correspond à l'infusion ou la décoction de feuilles dans 150 mL d'eau. Par rapport à la 1^{ère} édition, la quantité nécessaire de feuilles est légèrement modifiée avec un intervalle de 2 à 3 g au lieu des 3 g exactes dans l'édition précédente. La deuxième préparation correspond à la teinture hydroalcoolique sans modification par rapport au premier supplément. Ces deux formulations partagent la même indication thérapeutique : soulagement symptomatique des troubles productifs des voies aériennes supérieures. La posologie pour l'infusion ou la décoction est légèrement augmentée par rapport à la 1^{ère} édition passant de 150 mL 2 fois par jour à 150 mL 3 fois par jour. La posologie de la teinture reste, quant à elle, identique.

Les précautions d'emploi sont ici plus détaillées avec de nouveaux éléments. On retrouve les contre-indications déjà mentionnées dans la 1^{ère} édition et dans le 1^{er} supplément : hypersensibilité à l'un des composants de la formule, femme enceinte, femme allaitante, personnes âgées de moins de 18 ans, alcooliques et diabétiques spécifiquement pour la teinture hydroalcoolique. Concernant les médicaments, une précision est apportée quant à la contre-indication de l'usage concomitant avec les anticoagulants. En effet, la présence de coumarines dans le *guaco* pourrait potentialiser l'effet anticoagulant et antagoniser l'effet de la vitamine K. De même, l'utilisation avec les antibiotiques est déconseillée en raison d'interactions cliniquement significatives. L'emploi de doses supérieures à celles recommandées mais également un usage prolongé peut induire des troubles digestifs (vomissements, diarrhée) et une tachycardie. Une durée maximale de 15 jours d'utilisation est fixée avec une possibilité de répéter les cures à condition de respecter un intervalle libre de 5 jours.

Concernant *Mikania laevigata*, trois préparations sont décrites (73) : la préparation extemporanée, la teinture et le sirop. La préparation extemporanée correspond à la décoction de 0,4 à 0,6 g de feuilles sèches et broyées dans 150 mL d'eau durant 5 minutes. La teinture se compose de 10 à 20 g de feuilles pour 100 mL d'alcool à 70 %. Enfin, le sirop se prépare avec 10 mL de teinture de guaco à 20 % (DER 1:5) complété avec la base du sirop (eau et saccharose) pour atteindre un volume final de 100 mL.

Ces trois préparations ont la même indication thérapeutique à savoir le soulagement symptomatique des affections productives des voies aériennes supérieures. La décoction et la teinture sont réservées à l'adulte. Un emploi à partir de 12 ans est autorisé pour le sirop.

Les posologies recommandées sont les suivantes : 150 mL de décoction 2 à 3 fois par jour, 1 à 3 mL de teinture diluée dans 50 mL d'eau 3 fois par jour et 15 mL de sirop 3 fois par jour. En cas d'affections respiratoires aiguës, un traitement de 7 jours est recommandé contre 2 semaines si le trouble est chronique.

Les précautions d'emploi et contre-indications sont identiques à celles mentionnées pour *Mikania glomerata*.

F. Bases scientifiques d'utilisation

Mikania glomerata et *Mikania laevigata* ont fait l'objet de nombreuses études précliniques *in vitro* et *in vivo* attestant de diverses propriétés pharmacologiques. Ces études et leurs résultats ont notamment été rassemblés dans le guide « *Informações Sistematizadas da Relação Nacional de Plantas Medicinais de interesse ao SUS Mikania glomerata Spreng., Asteraceae – Guaco* » (Informations systématisées de la liste nationale des plantes médicinales présentant un intérêt pour le SUS *Mikania glomerata* Spreng., Asteraceae – Guaco) sous la forme de plusieurs tableaux (74). Les études *in vitro* démontrent des activités anti-ophidienne et antimicrobienne du *guaco*, quant aux études *in vivo*, elles attestent d'activité antitussive, anti-inflammatoire, analgésique, anti-ophidienne, antibactérienne et anti-diarrhéique.

Ce même guide présente deux études cliniques de phase I ayant pour but d'évaluer la sécurité d'emploi de sirop contenant notamment *Mikania glomerata*.

La première étude concerne le sirop Calmatoss® composé des plantes et substances suivantes : *Mikania glomerata*, *Grindelia robusta*, *Copaifera officinales*, *Myroxylon toluifera*, *Nasturtium officinale*, miel et propolis. 24 volontaires sains ont été recrutés pour évaluer la sécurité d'emploi de ce produit. Pour se faire, 15 mL de sirop leur a été administré 4 fois par jour pendant 21 jours. Des prises de sang ont été effectuées chaque semaine et 7 jours après la dernière administration. Aucun paramètre biologique n'a varié de manière significative. Par ailleurs, les effets indésirables rapportés étaient rares et tous considérés comme bénins. Ainsi, aucun signe de toxicité n'est apparu au cours de cette étude.

La seconde étude porte également sur un sirop composé de plusieurs plantes médicinales, le Saratosse®. Ce dernier est une association de *Mikania glomerata*, *Mentha piperita*, *Eucalyptus globulus*, *Copaifera multijuga*, miel et propolis. Pour tester sa sécurité d'emploi, 26 volontaires sains ont reçu 15 mL de ce sirop 4 fois par jour pendant 28 jours. A intervalle régulier, les participants ont été soumis à des examens biologiques et cliniques ne révélant aucune toxicité de ce produit.

Au niveau de la base de données Cochrane, trois essais cliniques sont répertoriés dont deux accessibles. La première étude disponible concerne l'évaluation de la sécurité d'emploi de deux solutions buvables, l'une à base de *Mikania glomerata* et l'autre à base de *Mikania*

Laevigata (75). 24 volontaires sains ont été inclus et séparés en deux groupes. Chacun des deux groupes s'est vu administrer pendant une période de 14 jours l'un des deux sirops selon la posologie suivante : 15 mL 2 fois par jour pendant 7 jours puis 30 mL 2 fois par jours les 7 derniers jours. Au bout des 14 jours, un intervalle d'une semaine sans traitement a été respecté afin d'assurer l'élimination du produit de l'organisme. A l'issue de cette période, les deux groupes ont été inversés ; chaque groupe recevant l'autre sirop selon le même protocole. Après chaque semaine de traitement, les participants se sont vu remettre un questionnaire afin de répertorier leurs effets indésirables. Par ailleurs, une mesure de la pression artérielle ainsi qu'une analyse de sang hebdomadaire ont été effectuées. Au niveau des effets indésirables rapportés, la quasi-totalité ont été classés comme mineurs et sans lien avec le produit administré. Concernant la pression artérielle et les résultats des examens biologiques, aucune variation significative n'a été mise en évidence. Ainsi, cette étude conclut à une sécurité d'emploi aux doses administrées de ces deux sirops à base de *guaco*.

La seconde étude concerne l'efficacité des bains de bouche à base de *guaco* (*Mikania glomerata* et *Mikania laevigata*) pour la désinfection des brosses à dent chez les enfants d'âge préscolaire testés positifs à *Streptococcus mutans* (76). Cette bactérie est associée aux caries sévères du jeune enfant induisant la perte des dents de lait, des abcès et des douleurs. La meilleure prévention consiste en un brossage régulier des dents associé à un dentifrice afin d'éliminer le biofilm. Néanmoins, les brosses à dent après utilisation peuvent potentiellement être contaminées par diverses bactéries, virus et parasites et devenir ainsi des sources de contamination. Pour éviter que ces dernières deviennent des réservoirs de microorganismes, une désinfection fréquente s'avère nécessaire. Le bain de bouche à base de chlorhexidine 0,12 % est considéré comme étant le plus efficace. Par ailleurs, des produits à base de plantes ont également montré un certain intérêt pour le maintien d'une bonne hygiène bucco-dentaire. *Mikania glomerata* et *Mikania laevigata* présentent une activité antibactérienne non négligeable notamment sur les bactéries impliquées dans le développement des caries (*S. mutans* et *S. sobrinus*). Au cours de l'étude, quatre solutions ont été testées : eau, chlorhexidine 0,12 %, extrait éthanolique de *M. glomerata* 2,5 % et extrait éthanolique de *M. laevigata* 2,5 % pour la désinfection des brosses à dent appartenant à des enfants âgés de 2 à 5 ans. La chlorhexidine est considérée comme le contrôle positif et l'eau comme le contrôle négatif. Les solutions à base de *guaco* se sont révélées efficaces pour réduire la contamination à *Streptococcus mutans* des brosses à dent. Par ailleurs, le bain de bouche à base de *Mikania*

glomerata est apparu aussi efficace que la solution à base de chlorhexidine 0,12 % sans ses inconvénients (coloration de la dentition et de la langue, augmentation du tartre, modification du goût, sensation de brûlure et d'irritation buccale). Ainsi, les solutions à base de *guaco* pourraient représenter une alternative naturelle intéressante pour la désinfection des brosses à dent chez les jeunes enfants.

La troisième étude mentionnée sur Cochrane concerne l'évaluation de l'effet bronchodilatateur du sirop de *guaco* (77). Malheureusement, l'article complet n'est pas disponible mais uniquement son résumé. Les auteurs ont comparé l'effet bronchodilatateur du sirop de *guaco* par rapport au salbutamol et à un placebo chez 50 volontaires. Il en est ressorti qu'aucun effet bronchodilatateur du sirop de *guaco* n'a été observé.

G. Produits disponibles au Brésil

Plusieurs remarques peuvent être émises concernant les différentes spécialités à base de *Mikania glomerata* commercialisées au Brésil.

Tout d'abord, il faut noter le nombre important de spécialités disponibles (17 au total). Cela est dû au fait que ces dernières sont remboursées par le système de santé brésilien.

Sur les 17 spécialités, 14 contiennent uniquement l'espèce *Mikania glomerata*, une contient un mélange des espèces *Mikania glomerata* et *Mikania laevigata* et 2 sont une association de *Mikania glomerata* avec d'autres plantes.

La forme galénique « sirop » avec ou sans sucre est la seule commercialisée avec des volumes variables selon le fabricant. A noter que certains volumes, notamment les plus importants, sont disponibles uniquement à l'hôpital.

Concernant l'indication thérapeutique, elle est plus ou moins semblable entre les spécialités, à savoir le traitement des affections des voies respiratoires, certains laboratoires étant plus exhaustifs que d'autres.

Au niveau de l'âge minimum d'utilisation, les spécialités diffèrent des monographies détaillées précédemment. En effet, dans le Formulaire de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne 1^{ère} édition, le sirop de *guaco* est utilisable à partir de 3 ans. Cet âge est relevé à 12 ans dans

la 2^{ème} édition du Formulaire de Phytothérapie pour le sirop à base de *Mikania laevigata*. Quant aux spécialités, elles autorisent dans leur majorité l'emploi du sirop dès l'âge de 2 ans.

Les posologies sont variables selon les spécialités ; certaines laissant cela à l'appréciation du médecin notamment pour les jeunes enfants. La durée maximale d'emploi est globalement homogène : 7 jours en cas d'affections aiguës et 14 jours en cas d'affections chroniques ; certains étant plus restrictifs limitant la durée à 5 jours et d'autres plus larges allant jusqu'à 21 jours.

Selon les documents officiels, l'efficacité de *Mikania glomerata* est conditionnée à la présence de coumarine ; la dose journalière absorbée devant être comprise entre 0,5 et 5 mg. Tous les sirops étudiés permettent d'apporter une dose journalière comprise dans cet intervalle, ce qui témoigne de la qualité des spécialités. Néanmoins, des disparités sont à signaler avec des sirops apportant une quantité de coumarine juste au-dessus de la borne inférieure de l'intervalle (Xarope de guaco® de *Herbarium*, Expectrat® de *Cazi química farmacêutica indústria e comércio Ltda*) et d'autres à l'inverse apportant une quantité juste en-dessous de la borne supérieure (Guaco edulito® de *Herbarium*, Guaconat® de *Pharmascience indústria farmacêutica S.A.* et Apiguaco® de *Apis flora industrial e comercial Ltda*) (Figure 53).

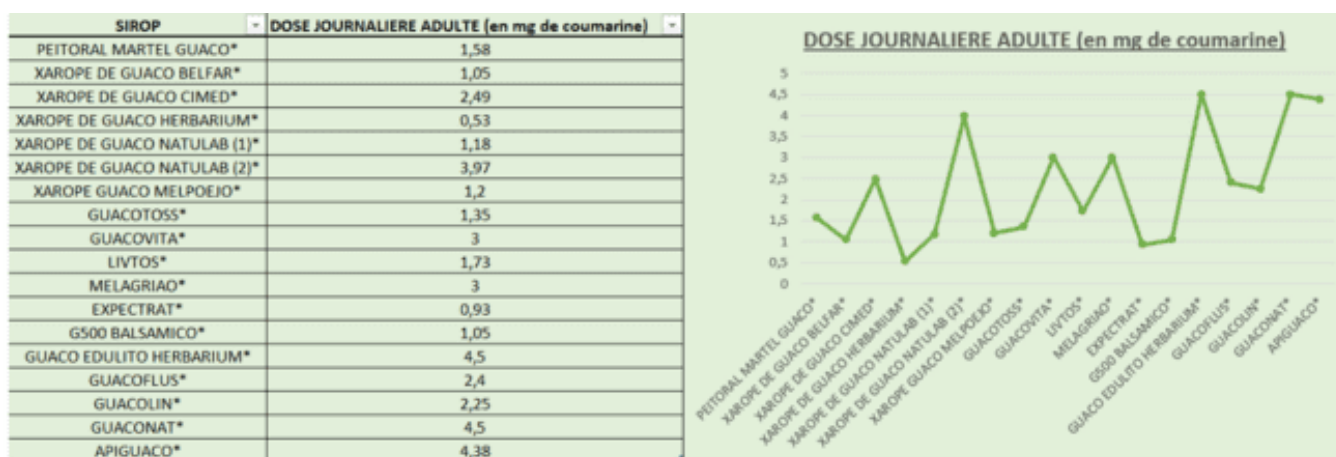


Figure 53. Tableau et graphique représentant les doses journalières exprimées en mg de coumarine apportées par les sirops à base de *Mikania glomerata* commercialisés au Brésil

Au niveau des interactions médicamenteuses, la quasi-totalité des laboratoires évoquent l'interaction avec les anticoagulants (notamment la warfarine). En effet, l'apport de coumarine

pourrait potentialiser l'effet anticoagulant et antagoniser l'activité de la vitamine K, d'où un risque hémorragique accru.

Par ailleurs, une interaction avec une autre plante est aussi largement mentionnée. Cette plante correspond à *Tabebuia avellanedae* (syn. *Handroanthus impetiginosum*) communément nommée par les Brésiliens *Ipê-roxo*, « *roxo* » signifiant violet en référence à la couleur de ses fleurs. L'écorce interne de cet arbre tropical est utilisée depuis plusieurs siècles pour ses nombreuses vertus thérapeutiques. La molécule la plus étudiée est le lapachol, dérivé de la naphtoquinone. Les saponosides présents dans le guaco pourraient augmenter l'absorption du lapachol et potentiellement sa toxicité (figure 54).

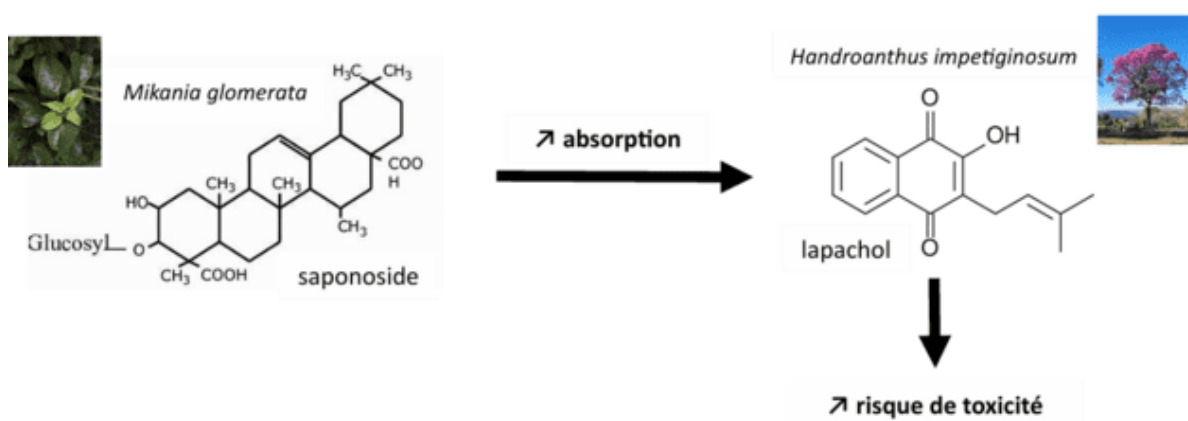


Figure 54. Interaction entre *Mikania glomerata* et *Handroanthus impetiginosum*

Certaines interactions médicamenteuses évoquées dans la dernier Formulaire de Phytothérapie n'ont pas été reprises par les fabricants, notamment l'interaction avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou encore avec les antibiotiques.

Dans le tableau suivant, les produits disponibles au Brésil ainsi que les conditions de leur utilisation sont présentés (tableau 12).

Tableau 12. Produits à base de guaco commercialisés au Brésil

PRODUIT	LABORATOIRE	COMPOSITION	INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)	POSOLOGIE	REMARQUE(S)
① PEITORAL MARTEL GUACO* 	Kley Hertz Farmacêutica S.A.	Pour 1 ml : 0,08 ml d'extrait fluide de feuilles de <i>Mikania glomerata</i> Spreng. (guaco) ≈ 0,0352 mg de coumarine	Traitement des maladies des voies respiratoires en aidant à lutter contre la toux et en facilitant l'élimination des sécrétions	Adulte et enfant > 6 ans : 15 ml 3x/j Enfant de 2 à 6 ans : selon prescription médicale Dose maximale journalière : 142 ml Durée maximale : 7 j	Contre-indications : hypersensibilité, patients présentant des anomalies de la coagulation sanguine, patients présentant des troubles hépatiques chroniques, enfant < 2 ans, femmes enceintes et allaitantes Ce produit induit des malformations fœtales au cours de la grossesse.
② XAROPE DE GUACO BELFAR* 	Belfar Ltda	Pour 1 ml : 0,0583 ml d'extrait fluide de feuilles de <i>Mikania glomerata</i> Spreng. (guaco) ≈ 0,035 mg de coumarine	Auxiliaire pour le traitement des affections des voies respiratoires en tant qu'expectorant et bronchodilatateur	Adulte : 10 ml 3x/j (toutes les 8 heures) Enfant > 2 ans : 5 ml 3x/j (toutes les 8 heures) Durée maximale : -Affection aiguë : 7 j -Affection chronique : 14 j	Précautions : toxicité possible si usage prolongé en cas de troubles hépatiques, ne pas administrer en cas d'affections respiratoires chroniques non diagnostiquées (tuberculose et cancer devant être écartés) Effets indésirables : augmentation de la tension artérielle, augmentation de la fréquence cardiaque (doses élevées), troubles digestifs
③ XAROPE DE GUACO CIMED* 	Cimed industria S. A.	Pour 1 ml : 117,6 mg* d'extrait fluide hydroalcoolique de <i>Mikania glomerata</i> Spreng. et de <i>Mikania laevigata</i> Schultz. Bip. ex. Baker ≈ 0,0831 mg +/- 15% de coumarine	Auxiliaire pour le traitement des affections des voies respiratoires (toux persistante, toux avec expectoration et enrouement)	Adulte : 10 ml toutes les 8 heures Enfant > 5 ans : 5 ml toutes les 8 heures Enfant de 2 à 5 ans : 3,5 ml toutes les 12 heures	

		*80% (94,08 mg) de <i>M. laevigata</i> / 20% (23,52 mg) de <i>M. glomerata</i>		Dose maximale journalière : 52 ml Durée maximale : -Affection aiguë : 21 j -Affection chronique : réévaluation par le médecin	
④ XAROPE DE GUACO HERBARIUM* 	Herbarium laboratório botânico S. A.	Pour 5 ml : 0,5 ml d'extrait hydroalcoolique de <i>Mikania glomerata</i> ≈ 0,175 mg de coumarine	Auxiliaire pour le traitement des affections des voies respiratoires (toux persistante et toux avec expectoration)	Adulte : 5 ml 3x/j (toutes les 8 heures) Enfant > 5 ans : 2,5 ml 3x/j (toutes les 8 heures) Enfant de 2 à 5 ans : 2,5 ml 2 x/j (toutes les 12 heures) Durée maximale : -Affection aiguë : 7 j -Affection chronique : 14 j	Contre-indication : diabète (présence de saccharose) Agiter avant emploi
⑤ XAROPE DE GUACO NATULAB* 	Natulab laboratório S. A.	2 concentrations : 1) Pour 1 ml : 35 mg d'extrait fluide de feuilles de <i>Mikania glomerata</i> Spreng. ≈ 0,02625 mg de coumarine 2) Pour 1 ml : 117,6 mg d'extrait fluide de feuilles de <i>Mikania glomerata</i> Spreng. ≈ 0,0882 mg de coumarine	Traitement des maladies des voies respiratoires en favorisant la relaxation des muscles lisses bronchiques, en aidant à l'élimination des sécrétions bronchiques et en luttant contre la toux	1) 35 mg/ml : Adulte : 15 ml 3x/j Enfant > 2 ans : 15 ml 2x/j 2) 117,6 mg/ml : Adulte : 15 ml 3x/j Enfant > 5 ans : 7 ml 3x/j Enfant de 2 à 5 ans : 5 ml 3x/j	Disponibilité du sirop concentré à 35 mg/ml en ville mais également à l'hôpital avec des volumes différents : -Ville : 100 ml -Hôpital : 100, 120 ou 150 ml Précautions : ne pas associer avec l'alcool

⑥ XAROPE GUACO MELPOEJO * 	Laboratório Melpoejo Ltda.	Pour 1 ml : 0,1 ml d'extrait fluide de <i>Mikania glomerata</i> Sprengel $\approx 0,054$ à $0,066$ mg de coumarine	Indiqué comme bronchodilatateur et expectorant	Adulte : 5 ml 4x/j (toutes les 6 heures) Enfant de 7 à 12 ans : 2,5 ml 6x/j (toutes les 4 heures) Enfant de 3 à 6 ans : 2,5 ml 4x/j (toutes les 6 heures) Quantité maximale Adulte : 20 ml/j Enfant de 7 à 12 ans : 15 ml/j Enfant de 3 à 6 ans : 10 ml/j Durée maximale Affections aiguës : 7 j Affections chroniques : 14 j	Contre-indication : hémophilie Interactions médicamenteuses : anticoagulants (héparine sodique, warfarine sodique, énoxaparine sodique)
⑦ GUACOTOSS* 	IFAL Indústria e Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.	Pour 1 ml : 0,05 ml d'extrait fluide de <i>Mikania glomerata</i> Sprengl. (guaco) $\approx 0,03$ mg de coumarine	Traitement des maladies des voies respiratoires avec une action bronchodilatatrice et expectorante	Adulte et enfant > 12 ans : 15 ml 3x/j Enfant > 2 ans : 10 ml 3x/j Dose maximale journalière : 142 ml Durée maximale : 7 j	
⑧ GUACOVITA* 	Laboratório Vitalab Ltda.	Pour 1 ml : 0,00833 ml d'extrait fluide de <i>Mikania glomerata</i> Spreng. $\approx 0,025$ mg de coumarine + 5 autres plantes (<i>Nasturtium officinale</i>, <i>Polygala senega</i>,	Indiqué comme antitussif et expectorant	Administration toutes les 3 heures quel que soit l'âge Adulte : 15 ml Enfant de 7 à 12 ans : 7,5 ml Enfant de 3 à 6 ans : 5 ml Enfant de 2 à 3 ans : 2,5 ml Durée maximale : 5 j	Contre-indication : ulcères gastriques et intestinaux, maladie inflammatoire rénale

		<i>Myroxylon balsamum</i> , <i>Cephaelis ipecacuanha</i> , <i>Aconitum napellus</i>)			
⑨ LIVTÓS* 	Vidora farmacêutica Ltda.	Pour 1 ml : 0,08 ml d'extrait fluide de feuilles de <i>Mikania glomerata</i> ≈ 0,0576 mg de coumarine	Aide au soulagement des maladies des voies respiratoires	Adulte et enfant > 12 ans : 10 ml 3x/j Enfant de 5 à 11 ans : 5 ml 3x/j Enfant de 2 à 5 ans : 5 ml 2x/j Durée maximale : 7 j	
⑩ MELAGRIÃO* 	Laboratório catarinense	Pour 1 ml : 0,00833 ml d'extrait fluide hydroalcoolique de feuilles de <i>Mikania glomerata</i> (guaco) ≈ 0,025 mg de coumarine + 2 autres plantes (<i>Glinus oppositifolius</i>, <i>Cephaelis ipecacuanha</i>)	Traitement des maladies des voies respiratoires en facilitant la relaxation des muscles lisses bronchiques, l'élimination des sécrétions bronchiques et en luttant contre la toux (sèche ou productive)	Adulte et enfant > 12 ans (> 40 kg) : 15 ml toutes les 3 heures (8 doses max/j) Enfant de 6 à 12 ans (20 à 40 kg) : 7,5 ml toutes les 3 heures (8 doses max/j) Enfant de 2 à 6 ans (10 à 20 kg) : 5 ml toutes les 4 heures (6 doses max/j)	Contre-indications : hypothyroïdie, problèmes cardiaques, hypotension artérielle Ne pas utiliser en cas de toux chronique causée par l'asthme, le tabagisme, la bronchite chronique ou par un emphysème ou si la toux s'accompagne d'un excès de mucus important
⑪ EXPECTRAT* 	Cazi química farmacêutica indústria e comércio Ltda.	Pour 1 ml : 0,083 ml d'extrait fluide de <i>Mikania glomerata</i> (guaco) ≈ 0,06225 mg de coumarine	Aide au traitement des affections des voies respiratoires comme la toux persistante ou avec expectoration	Adulte : 5 ml 3x/j Durée maximale Affections aiguës : 7 j Affections chroniques : 14 j	

12) G500 BALSÂMICO* 	Laboratório Catarinense Ltda.	Pour 1 ml : 0,0117 ml d'extrait fluide de <i>Mikania glomerata</i> (guaco) ≈ 0,035 mg de coumarine	Aide au traitement des affections des voies respiratoires	Adulte et enfant > 12 ans : 5 ml 4 à 8x/j Enfant de 5 à 12 ans : 2,5 ml 4x/j Enfant de 2 à 5 ans : 2,5 ml 3x/j	
13) GUACO EDULITO HERBARIUM* 	Herbarium laboratório botânico S.A.	Pour 1 ml : 81,5 mg d'extrait concentré de <i>Mikania glomerata</i> ≈ 0,3 mg de coumarine	Aide au traitement des affections des voies respiratoires (toux persistante, toux avec expectoration et enrouement)	Adulte : 5 ml 3x/j (toutes les 8 heures) Enfant > 5 ans : 2,5 ml 3x/j (toutes les 8 heures) Enfant de 2 à 5 ans : 2,5 ml 2x/j (toutes les 12 heures) Dose maximale journalière : 16 ml Durée maximale : Affections aiguës : 7 j Affections chroniques : 14 j	
14) GUACOFUS* 	Airela indústria farmacêutica Ltda.	Pour 1 ml : 0,1 ml de teinture de feuilles de <i>Mikania glomerata</i> Spreng ≈ 0,08 mg de coumarine	Traitement des affections des voies respiratoires (expectorant et bronchodilatateur)	Adulte : 5 à 15 ml 3 à 4x/j (toutes les 6 ou 8 heures) ≈ 1,2 à 4,8 mg de coumarine/j Enfant > 2 ans : 5 ml 3x/j (toutes les 8 heures ou selon prescription médicale) ≈ 1,2 mg de coumarine/j	

15 GUACOLIN* 	Kress industrial farmoquímica Ltda.	Pour 1 ml : 0,0833 ml d'extrait fluide de <i>Mikania glomerata</i> (guaco) ≈ 0,05 mg de coumarine	Indiqué comme expectorant (aide à l'élimination des sécrétions bronchiques) et bronchodilatateur (dilatation des bronches)	Adulte : 15 ml toutes les 8 heures Enfant de 7 à 12 ans : 7,5 ml toutes les 8 heures Enfants de 3 à 6 ans : 5 ml toutes les 8 heures	
16 GUACONAT* 	Pharmascience indústria farmacêutica S.A.	Pour 1 ml : 0,0325 ml d'extrait fluide de feuilles de <i>Mikania glomerata</i> Spreng. (guaco) ≈ 0,1 mg de coumarine	Traitement des maladies des voies respiratoires	Adulte : 15 ml toutes les 8 heures Enfant de 6 à 12 ans : 5 ml toutes les 8 heures Enfants < 6 ans : selon prescription médicale Durée maximale : 7 j	
17 APIGUACO* 	Apis flora industrial e comercial Ltda.	Pour 1 ml : 0,1 g d'extrait de <i>Mikania glomerata</i> ≈ 0,146 mg de coumarine	Solution expectorante aidant à éliminer les mucosités en cas de toux persistante. Activité bronchodilatatrice soulageant les spasmes bronchiques en cas de crise d'asthme, de bronchite chronique et d'emphysème	Adulte : 10 ml 3 x/j (toutes les 8 heures) ≈ 4,38 mg de coumarine/j Enfant > 2 ans : 0,5 ml/kg/j divisé en 3 prises espacées de 8 heures Durée maximale : Affections aiguës : 7 j Affections chroniques : 14 j	Contre-indications : hypersensibilité aux autres plantes de la famille des <i>Asteraceae</i>

H. Score phytothérapeutique

(1) Usage traditionnel répandu au Brésil ? OUI (1 pt)

Usage ancien par les tribus amazoniennes notamment comme plante alexitère. De nos jours, le *guaco* est largement employé au Brésil pour soigner les troubles des voies respiratoires.

(2) Espèce cultivée au Brésil ? OUI (1 pt)

Espèce non endémique du Brésil native des états brésiliens suivants :

-Etats du sud : Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Paraná

-Etats du sud-est : Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo, Espírito Santo

-Etats du nord-est : Bahia



(3) Activité biologique démontrée *in vitro* / *in vivo* chez l'animal ? OUI (1 pt)

- Activités démontrées *in vitro* : anti-ophidienne, antimicrobienne, anti-IMAO.
- Activités démontrées *in vivo* : antitussive, anti-inflammatoire, anti-allergique, analgésique, anti-ophidienne, antibactérienne, anti-diarrhéique.

(4) Molécules actives identifiées ? OUI (1 pt)

La coumarine est considérée comme l'une des principales molécules supportant l'activité du *guaco*. D'autres molécules pourraient également être associées à l'activité thérapeutique de la plante : l'acide coumarinique, l'acide chlorogénique, l'acide kaurénoïque et l'acide dicaféylquinique.

(5) Efficacité clinique démontrée ? Données insuffisantes / absence de données (0,5 pt)

Les études cliniques sont trop peu nombreuses pour attester de l'efficacité de *Mikania glomerata*. En effet, la base de données Cochrane ne rapporte que deux études cliniques. L'une décrite précédemment concerne l'efficacité de bains de bouche à base de *guaco* pour la désinfection des brosses à dent ; cet usage n'étant pas traditionnel et aucun bain de bouche à

base de *guaco* n'est commercialisé au Brésil. La seconde étude concerne l'évaluation de l'effet bronchodilatateur du sirop de *guaco* qui s'est révélé équivalent au placebo.

(6) Intérêt thérapeutique ? OUI (1 pt)

Les sirops à base de *guaco* présentent un intérêt pour traiter les maladies des voies respiratoires impactant chaque année des millions de personne. Ces dernières sont généralement bénignes et leur guérison spontanée, ainsi les sirops de *guaco* sont une alternative intéressante aux molécules de synthèse.

(7) Sécurité d'emploi ? Données insuffisantes / absence de données (0,5 pt)

L'étude clinique s'intéressant à la sécurité d'emploi du *guaco* chez des volontaires sains a conclu que les sirops à base de *Mikania glomerata* et *Mikania laevigata* sont sûrs pour l'Homme : aucun paramètre biologique n'étant significativement altéré et les effets indésirables rapportés étant tous bénins et/ou sans lien avec le produit testé.

Par ailleurs, dans les monographies et les notices, l'emploi prolongé ou l'ingestion de doses supérieures à celles recommandées n'a induit que des troubles digestifs (vomissements, diarrhées) et de la tachycardie.

Néanmoins, pour s'assurer de la sécurité d'emploi du *guaco*, des études cliniques complémentaires apparaissent nécessaires avec un nombre de sujets inclus plus important et des durées d'emploi plus longues.

(8) Espèce répertoriée dans la :

- Pharmacopée Européenne ? NON (0 pt)
- Pharmacopée Américaine ? NON (0 pt)
- Pharmacopée Japonaise ? NON (0 pt)

Score total : 6/10

I. Conclusion

Liane tropicale d'Amérique du Sud, le *guaco* est connu depuis des temps anciens par les tribus amazoniennes pour guérir les morsures de serpent mais également éloigner ces derniers des habitations. Le nom *guaco* rassemble en réalité deux espèces très proches d'un point de vue botanique (*Mikania glomerata* et *Mikania laevigata*), ces dernières étant utilisées de manière indistincte. Au XIX^{ème} siècle, le sirop « *Opodeldoc de guaco* » considéré comme une véritable panacée fait la renommée de la plante. De nos jours, le *guaco* est exclusivement employé pour traiter les troubles des voies respiratoires sous la forme de sirop. Etant remboursés par le système de santé brésilien, un nombre conséquent de sirops sont commercialisés (17) avec des apports journaliers en coumarine variables, cette dernière étant considérée comme responsable d'une part importante de l'activité thérapeutique. Il est à noter que l'usage médicinal de cette plante est spécifique du continent sud-américain et totalement absent en Europe comme aux Etats-Unis. De futures études cliniques sont néanmoins nécessaires pour confirmer l'efficacité thérapeutique du *guaco* et sa sécurité d'emploi.

A. Nomenclature botanique

La famille botanique des *Lamiaceae* comporte près de 200 genres pour quelques 6000 espèces. Parmi ces dernières, on trouve de nombreuses plantes aromatiques : lavandes, sauges, thym, scutellaires, basilics, patchouli et les menthes (78).

Le genre *Mentha* tire son nom du Grec *mínthê* ou *míntha* en référence à la nymphe Mínthê, amante du dieu des enfers Hadès. Perséphone, son épouse, en apprenant la nouvelle, piétina Mínthê et la transforma en herbe aromatique. Le terme *piperita* vient du latin *piper* signifiant poivre en référence à la saveur épicée de cette menthe (79).

Comme l'indique le « x », *Mentha x piperita*, la menthe poivrée en français, est issue d'une hybridation spontanée entre deux espèces de menthe (hybridation interspécifique), à savoir la menthe verte (*Mentha spicata* L.) et la menthe aquatique (*Mentha aquatica* L.) (figure 55) (80). Cette espèce hybride a été décrite pour la première fois en Angleterre dans le comté de Mitcham, près de Londres, par le botaniste John Ray (1627-1705) en 1696 dans sa 2nde édition du *Synopsis methodica stirpium Britannicarum*. Une deuxième description a été faite par Carl von Linné (1707-1778) au cours de la 1^{ère} moitié du XVIII^{ème} siècle.

Selon la base de données des jardins botaniques royaux de Kew, le genre *Mentha* comporte 24 espèces et 15 hybrides (81). Ces espèces sont regroupées en section pour en faciliter la détermination (figure 56). À noter que la nomenclature des menthes est rendue difficile du fait de la facilité d'hybridation conduisant à des caractères botaniques variables.

Au niveau géographique, les menthes sont présentes sur tous les continents témoignant de leur capacité d'adaptation à des climats variables (figure 57) (81). Néanmoins, elles s'épanouissent préférentiellement dans les zones humides des régions tempérées.

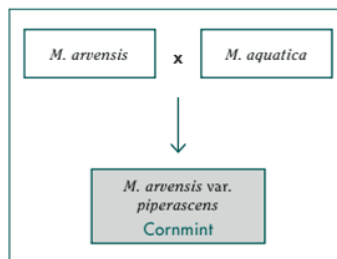
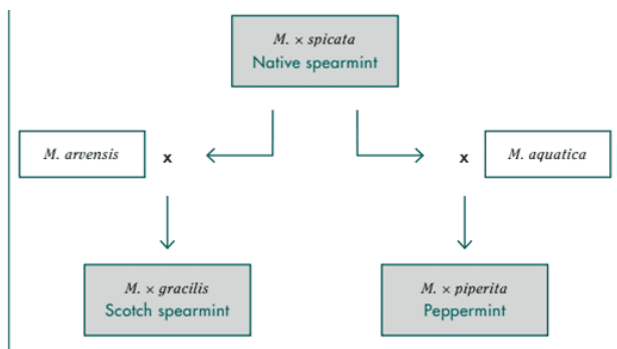


Figure 55. Origine génétique des hybrides les plus cultivés. A noter que *Mentha x piperita* est issue de l'hybridation entre la menthe verte (*Mentha spicata*) et la menthe aquatique (*Mentha aquatica*)

1. SECTION PULEGIUM (MILL.) LAM. DC. <u>AUCUN STOLON</u>	2. SECTION TUBULOSAE (BRIQ.) TUCKER. <u>AUCUN STOLON</u> <u>FEUILLE ENTIÈRE</u>	3. SECTION ERIODONTES BENTH. IN. DC.	4. SECTION MENTHA
<i>M. grandiflora</i> Benth. <i>M. pulegium</i> L. <i>M. requienii</i> Benth.	<i>M. diemenica</i> Spreng. <i>M. repens</i> (Hook f.) Briq.	<i>M. australis</i> R.Br. <i>M. cervina</i> L. <i>M. gattefossesi</i> Maire <i>M. laxiflora</i> Benth. <i>M. saturoioides</i> R. Br.	<i>M. aquatica</i> L. <i>M. arvensis</i> L. <i>M. canadensis</i> L. <i>M. dahurica</i> Fisch. <i>M. japonica</i> (Miq.) Mak. <i>M. longifolia</i> (L.) L. <i>M. spicata</i> L. <i>M. suaveolens</i> Ehrh.

Figure 56. Sections du genre *Mentha* (d'après A. O. TUCKER et R. NAZCI) (stolon : tige grêle rampante pouvant s'enraciner au niveau des nœuds et donner une nouvelle plante)

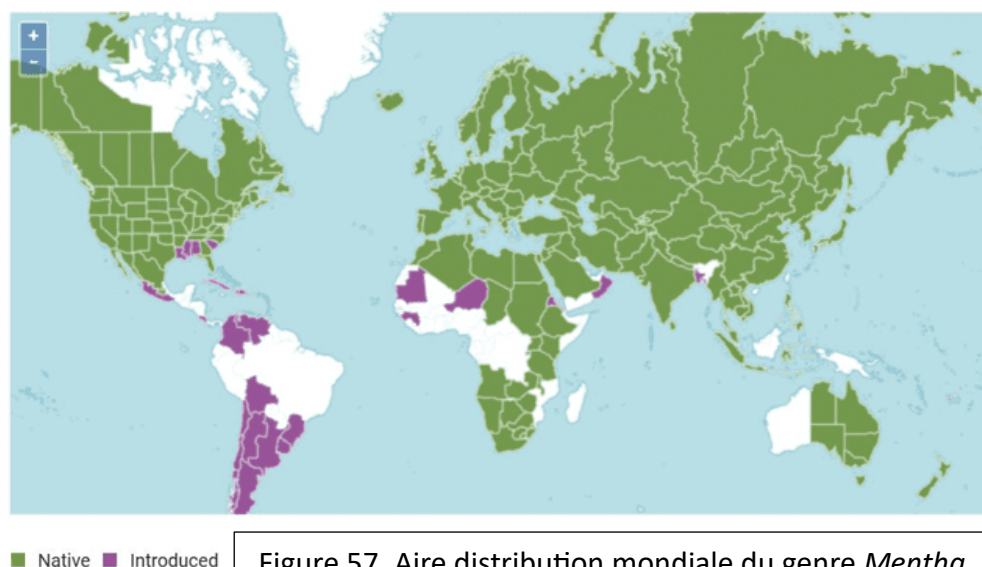


Figure 57. Aire distribution mondiale du genre *Mentha*

B. Description botanique

Les plantes de la famille des *Lamiaceae* présentent des caractéristiques botaniques communes facilitant leur identification (82).

- Plante herbacée ou ligneuse sous forme d'arbrisseau ou de sous-arbrisseau (figure 58) :



Figure 58. La menthe poivrée est une plante herbacée, c'est-à-dire ayant la consistance molle et souple de l'herbe

- Tige carrée ou quadrangulaire (figure 59) :

Figure 59. La tige est munie de 4 angles renforcée par un tissu de soutien appelé collenchyme



- Feuille simple opposée décussée (figures 60 et 61) :



Figure 60. Feuille non composée, non ramifiée

Figure 61. Feuilles disposées deux par deux, face à face. Chaque paire est disposée à 90 degrés par rapport à celle qui la précède.



- Inflorescence sous forme de cyme fréquemment condensée en glomérule simulant autour de la tige un verticille de fleurs (figure 62) :

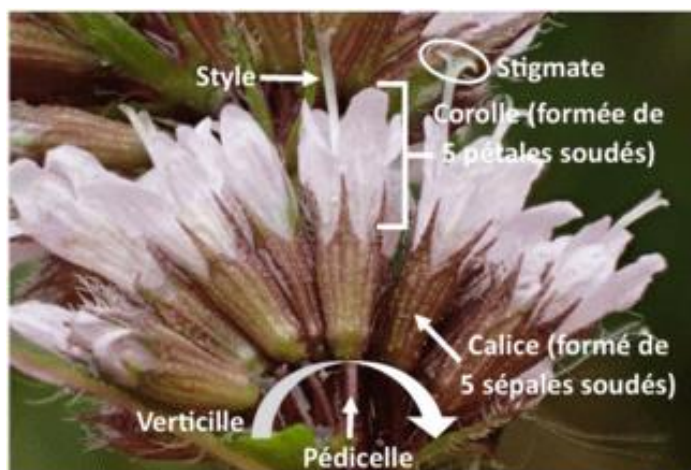


Figure 62. Inflorescence de *Mentha x piperita*

Cyme : inflorescence formée d'un axe principal qui porte une fleur terminale d'où partent un ou plusieurs axes secondaires, également terminés par une fleur et qui se ramifient à leur tour. Ce processus se répète généralement plusieurs fois.

Glomérule : inflorescences d'aspect globuleux formées de fleurs sessiles (sans pédicelle) ou subsessiles (à pédicelle très court) étroitement rapprochées et simulant autour de la tige un verticille de fleurs (elles se situent au même niveau sur la tige, en opposition).

- Anatomie de la fleur (figure 63) :



La floraison a lieu de **juillet à septembre**. Les fruits sont des **tétrakènes** pour la plupart **non fertiles**.



Pétales ① + ② : lèvre supérieure
Pétales ③ + ④ + ⑤ : lèvre inférieure
↓
Fleur **bilabée** (à 2 lèvres)

Figure 63. Description de la fleur de *Mentha x piperita*

Les fleurs de la famille des *Lamiaceae* sont dites zygomorphes, c'est-à-dire ne présentant qu'un seul plan de symétrie. A l'inverse, les fleurs actinomorphes sont symétriques en tous points. On ne peut y définir ni haut ni bas, ni partie gauche ni partie droite. Bien que faisant partie de la famille des *Lamiaceae*, les menthes présentent une corolle plus régulière, presque symétrique, on parle d'une tendance à l'actinomorphie (figures 64 et 65)



Figure 64. Fleur de lamier blanc (*Lamium album* L.) (genre type de la famille des *Lamiaceae*)

Fleur **zygomorphe**
(symétrie **bilatérale**)



Figure 65. Fleur de menthe poivrée (*Mentha x piperita*)

Fleur **zygomorphe** à tendance **actinomorphique**
(symétrie **bilatérale** devenant **radiale**)

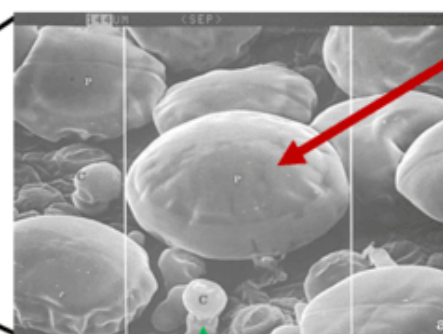
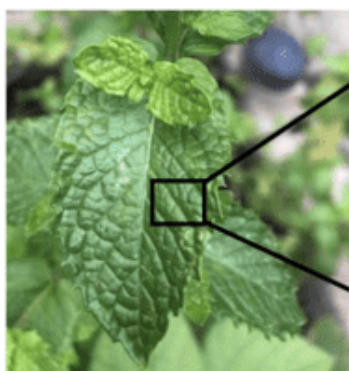
Autres caractéristiques botaniques :

- Couleur pourpre des tiges et des feuilles (figure 66) :



Figure 66. Teinte pourpre du limbe et de la tige de *Mentha x piperita*

- Trichomes glandulaires peltés et capités à la surface de l'épiderme foliaire (figure 67) (83) :



Trichome pelté

Structures de synthèse
et de sécrétion de
l'huile essentielle

Trichome capité

Trichome **capité** : 1 cellule basale + 1 cellule de pied + 1 cellule sécrétrice
Trichome **pelté** : 1 cellule basale + 1 cellule de pied + 8 cellules sécrétrices

Figure 67. Trichomes de *Mentha x piperita*

- Multiplication végétative via des stolons souterrains (drageons) (figure 68) :



Figure 68. Stolons souterrains de *Mentha x piperita*

C. Répartition géographique (84)

A l'image du genre *Mentha*, la menthe poivrée est largement distribuée à travers le globe. Originnaire d'Europe et du Proche-Orient, *Mentha x piperita* a été introduite dans de nombreuses autres régions (Amériques, Afrique du Nord, Asie, Océanie) témoignant d'une grande capacité d'adaptation.

Au Brésil, la menthe poivrée est uniquement présente dans les états du Sud et du Sud-Est (Santa Catarina, Paraná, São Paulo) (figure 69).

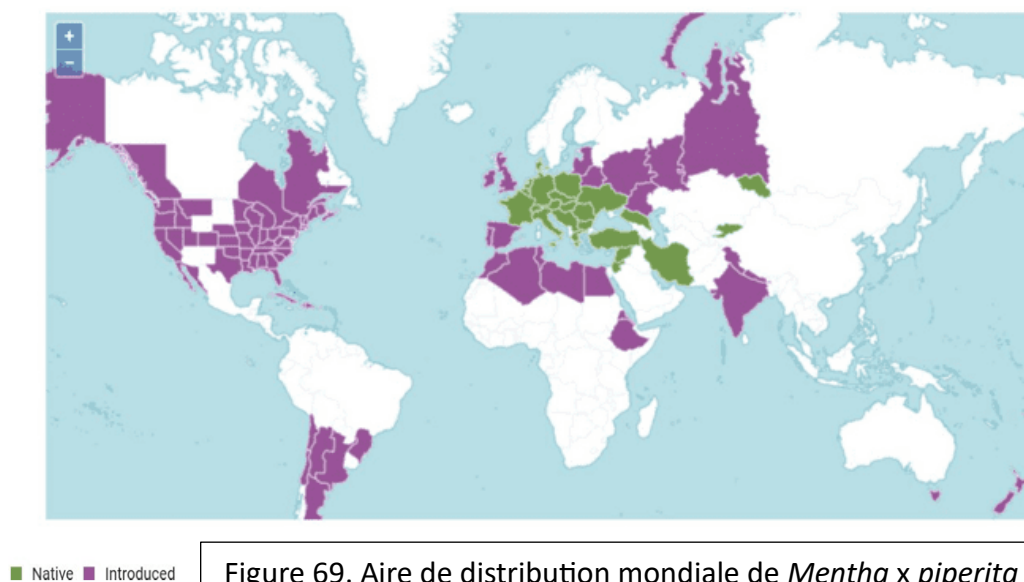


Figure 69. Aire de distribution mondiale de *Mentha x piperita*

D. Historique d'utilisation

La menthe poivrée bénéficie d'un usage traditionnel très ancien et répandu à travers le monde. Cultivée par les Egyptiens, ses feuilles séchées ont été retrouvées dans certaines pyramides. Elle est connue en Asie et plus particulièrement en Chine sous le terme de « *Bo He* » pour soigner la grippe, les maux de tête, les yeux rouges, la fièvre et les maux de gorge.

Une revue de la littérature s'intéressant aux usages traditionnels de la menthe poivrée réalisée en 2020 par Ganesan Mahendran et Laiq-Ur Rahman a établi un tableau résumant ses utilisations (Tableau 13) (85). On constate la diversité des pays qui en font usage passant de l'Italie au Mexique. La partie utilisée correspond majoritairement à la feuille. Les principaux modes de préparation sont l'infusion et la décoction.

Tableau 13. Usages traditionnels de *Mentha x piperita* d'après Mahendran G, Rahman L-U.

Local name	Traditional uses	Part used	Mode of preparation	Country	References
Nane	Food	Leaves	Tea and eaten dry	Turkey	Uysal, Onar, Karabacak, and Çelik (2010)
Hortela	Wound healing (external use).	Leaves	Juice	Brazil	Di Stasi et al. (2002)
	Topical use as analgesic	Leaves	Macerate in water		
	Parasitic worms, diarrhea, bronchitis, Bellyache, cough and sedative	Leaves	Infusion		
	Appetite stimulant for children	Leaves	Fresh		
	For expulsion of parasitic worms	Seed	Decoction		
	Edible as condiment	Leaves	Fresh		
Naenaye fefeli	Food digestion	Aerial parts	Boiled	Iran	Ahmadipour et al. (2016)
Mint	Carminative (stomach upset)	Leaves	Decoction	Cameroon	Jiofack et al. (2010)
Na'na	Anxiety	Leaves	Decoction	Egypt	Abou Zid and Mohamed (2011)
	Colic in gastrointestinal tract	Leaves	Decoction		
Pitoma nana Paprena	Increased digestion	Aerial parts	Tea	Bosnia and Herzegovina	Sarić-Kundalić et al. (2010)
Pitoma nana, Paprena metvica	Digestive disorders, gastritis, flatulence and rheumatism.	Leaves	-	Bosnia and Herzegovina	Sarić-Kundalić et al. (2011)
Pitoma nana	Anxiety, insomnia and stomach disorders	Herb	Infusion and spice	Serbia	Savikin et al. (2013)
Nane	Nausea and appetizer	Leaves	Decoction		
	Gall bladder ailments	Leaves	Decoction		
	Cough, flu, cold and pharyngitis	Leaves	Decoction	Turkey	Ugulu, Baslar, Yorek, and Dogan (2009)
Toronçil	Gastro-intestinal afflictions	Aerial parts	Decoction	Eastern Cuba	Cano and Volpato (2004)
	Anti-septic and anti-infective; vermifuge	Leaves	Fresh juice	Brazil	Duarte et al. (2005)
Nane	Stomachache and cough	Aerial parts	Decoction	Turkey	Güler, Kümüştekin, and Ugurlu (2015)
Naana fefeli khalvash	Flatulence, inflammation, dyspepsia, jaundice, throat infections, diaphoretic, diuretic reconstituent and stomach tonic	Aerial parts	Decoction	Iran	Naghbi, Mosaddegh, Motamed, and Ghorbani (2005)
Nana pitoma	Colds, stomach problems and diabetes	Aerial parts	Tea	Serbia	Jarić et al. (2015)
Hierba Buena	Rheumatism, headache, Diarrhea and dizziness	Leaves	Infusion		
	Stomach ache and Vermifuge	Whole plant	Infusion/Oral	Mexico	Juárez-Vázquez Mdel et al. (2013)
Dyosmos	Common cold, diuretic, and spasmolytic	Leaves	-	Greece	Karousou, Balta, Hanlidou, and Kokkini (2007)
Menta	Hypotension dyspepsia, liver disorders, stomach disorders calmative, headache, migraine and nervous tonic	Leaves	Infusion	Cyprus	Karousou and Deirmentzoglou (2011)
	Common cold	Leaves	Inhalation of vapours		

Local name	Traditional uses	Part used	Mode of preparation	Country	References
Ljutiva menta	Choleretic spasmolytic, anti-septic, anaesthetic	Leaves oil	Infusion	Bulgaria	Leporatti and Ivancheva (2003)
Menta	Choleretic, spasmolytic, anti-septic, anaesthetic, digestive refreshing, balsamic, hepatoprotective and jaundice	Leaves and flowering tops	Infusion and tincture	Italy	Leporatti and Ivancheva (2003)
	Stomach-ache, backache and toothache	-	Oil	Jordan	Lev and Amar (2002)
Hortelao Piperita Pimenta	Pain, neuralgia, nervousness, palpitations. Headache and migraine, digestion and stomach ache, scabies and renal and biliary calculus; urinary tract diseases	Leave and flowers	Green or shadow dried leaves and flowering tops	Portugal	Neves, Matos, Moutinho, Queiroz, and Gomes (2009)
Podina	Easy digestion acidity	Leaves	Power	Pakistan	Rahman et al. (2016)
	Infectious bowel diseases	Leaves	Fresh maceration	Mexico	Vera-Ku et al. (2010)
Vilayati pudina	Nausea, flatulence, stomach-ache rheumatism neuralgia and analgesic	Aerial parts	Infusion/decoction	London	Sandhu and Heinrich (2005)
Omuja	Repellents against housefly	Leaf, stem, and root	Smash fresh leaves/stem/roots, boil to obtain aqueous extract which is sprayed inside the house, or burn fresh leaves, stem, and roots to generate smoke	Uganda	Baana, Angwech, and Malinga (2018)

A travers ce tableau, on constate que la menthe poivrée bénéficie de plusieurs usages traditionnels au Brésil. Ces derniers ont été répertoriés en premier lieu par Di Stasi *et al.* (2002) dans un article portant sur l'usage des plantes médicinales au sein de la forêt tropicale atlantique brésilienne ou *Mata Atlântica* (86). L'étude a été menée dans la région de Vale do Ribeira située dans le sud de l'Etat de São Paulo et plus précisément dans les villes suivantes : Eldorado, Jacupiranga et Sete Barras (figure 70).



Figure 70. Zones de collecte des données ethnobotaniques d'après Di Stasi *et al.* (2002)

Les données ont été collectées à partir d'interview menées chez des habitants de ces trois villes. Par ailleurs, des membres locaux appartenant à dix communautés rurales ont également été interrogés. Au total, ce sont 200 personnes qui ont été incluses dans l'étude selon l'un des deux critères suivants :

- 1) Personne vivant dans la région depuis plus de 10 ans et utilisant les plantes médicinales comme thérapeutique principale.
- 2) Personne identifiée comme « extracteur » de plante médicinale ou guérisseur traditionnel (sorcier, chaman ou autre).

Les données ont été recueillies pendant 4 ans par 7 chercheurs.

Au total, ce sont 114 plantes médicinales qui ont été identifiées appartenant à 50 familles et 99 genres. La famille des *Lamiaceae* dont fait partie la menthe poivrée apparaît être la deuxième famille botanique la plus représentée avec un total de 12 espèces.

Sur les 200 personnes interrogées, 41,2 % mentionnent la menthe poivrée dans leurs pratiques soit la deuxième plante la plus citée après la camomille sauvage (*Matricaria chamomilla* L.).

Les propriétés et indications thérapeutiques rapportées sont les suivantes : cicatrisante (usage externe), antalgique topique, vermifuge, anti-diarrhéique, antispasmodique, antitussive, sédative, stimulante de l'appétit pour les enfants. Par ailleurs, elle est mentionnée en cuisine en tant que condiment.

La feuille représente la partie la plus utilisée pour les préparations. Ces dernières sont variées : jus frais, macérât aqueux, infusion, décoction et plante fraîche.

Dans cette région, la menthe poivrée est cultivée pour servir à la fois de plante médicinale et d'aliment.

Au sein de la forêt amazonienne, l'infusion de feuilles prise 3 fois par jour est indiquée en cas de maux d'estomac chez les enfants, de coliques abdominales et de tétanos.

E. Indications officielles

1. Formulaire de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne 1^{ère} édition

Deux monographies concernant la menthe poivrée sont disponibles dans ce formulaire. La première monographie est une préparation extemporanée sous forme d'infusion : 1,5 g de feuilles et de sommités fleuries séchées pour 150 mL d'eau (87). La durée d'infusion

recommandée est de 10 minutes. Elle est indiquée comme antispasmodique et antiflatulent. La posologie est de 150 mL 2 à 4 fois par jour chez les plus de 12 ans. Cette préparation est contre indiquée en cas de calculs biliaires, d'obstruction des voies biliaires, de troubles hépatiques sévères et au cours de l'allaitement.

La seconde monographie concerne la teinture alcoolique de menthe poivrée (88). Cette dernière se compose de 20 g de feuilles séchées pour 100 mL d'alcool à 45 %. Elle possède les propriétés thérapeutiques suivantes : antidyspeptique, antiflatulent et antispasmodique. Au-dessus de 12 ans, 60 à 120 gouttes (2 à 3 mL) de teinture diluées dans 75 mL d'eau 3 fois par jour est la posologie conseillée. La teinture est contre-indiquée en cas de grossesse, d'allaitement, chez les enfants de moins de 2 ans, les alcooliques, les diabétiques et les personnes souffrant de lithiase urinaire. Par ailleurs, en cas de traitement par simvastatine ou félodipine, son utilisation n'est pas recommandée. En effet, l'huile essentielle de menthe poivrée augmente la biodisponibilité de la félodipine et de la simvastatine et donc potentiellement leur toxicité en étant un inhibiteur réversible du cytochrome 3A4.

2. Premier Supplément au Formulaire de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne 1^{ère} édition

Ce supplément contient deux monographies. La première concernant la teinture de menthe poivrée reprend en partie les informations contenues dans la 1^{ère} édition avec quelques ajouts et modifications (89) . Tout d'abord, un titre alcoolique à 70 % a été ajouté en plus de celui à 45 %. La quantité de feuilles séchées reste de 20 g pour les deux titres alcooliques. L'indication thérapeutique reste similaire : aide à soulager les symptômes dyspeptiques et antiflatulent. La posologie est de 2 à 3 mL de teinture diluée dans 50 mL d'eau 3 fois par jour. L'usage est réservé aux adultes sans préciser d'âge limite. Au niveau des contre-indications, la lithiase biliaire a été ajoutée ainsi que l'hypersensibilité. De plus, les personnes souffrant de reflux gastro-œsophagien peuvent voir leurs symptômes s'aggraver lors de l'utilisation de la préparation. Enfin, si les symptômes persistent plus de 2 semaines ou s'aggravent, un médecin doit être consulté.

La seconde monographie a pour objet la gélule à base d'huile essentielle de menthe poivrée (90). Cette dernière se compose de 0,2 mL d'huile essentielle des parties aériennes fraîches et fleuries de menthe poivrée. L'indication thérapeutique est relativement détaillée : aide au

traitement symptomatique des spasmes digestifs légers, des flatulences et des douleurs abdominales notamment chez les personnes souffrant du syndrome du côlon irritable. C'est la première fois qu'une pathologie précise est évoquée dans une monographie concernant la menthe poivrée. L'usage est limité aux adultes et aux enfants de plus de 8 ans. De 8 à 12 ans, 1 gélule 3 fois par jour 30 minutes avant chaque repas. Pour les plus de 12 ans, 1 à 2 gélules 3 fois par jour 30 minutes avant chaque repas. Les contre-indications sont les suivantes : troubles hépatiques, cholangite, achlorhydrie, calculs biliaires et tout autre désordre biliaire. Des interactions médicamenteuses sont possibles notamment avec les médicaments métabolisés par les sous-types de cytochromes 3A : ciclosporine et nifédipine. En effet, en inhibant la métabolisation de ces médicaments, l'huile essentielle de menthe poivrée peut induire une augmentation des effets indésirables de ces derniers. Par ailleurs, la menthe poivrée peut augmenter les effets des inhibiteurs des canaux calciques et des hypotenseurs chronotropes négatifs. Cette gélule est aussi à utiliser avec prudence chez les personnes souffrant d'hernie hiatale, de calculs rénaux et de reflux gastro-œsophagien. Un surdosage en menthe poivrée peut induire des lésions hépatiques, une néphrite interstitielle et une insuffisance rénale aigüe. Enfin, l'absorption concomitante d'aliments, d'anti-acides, d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et d'anti-H2 peut causer une libération précoce du contenu de la gélule en raison d'une élévation du pH gastrique et provoquer une dyspepsie. Les effets indésirables classiquement rapportés sont les suivants : douleurs périanales, nausées, vomissements et douleurs abdominales.

3. Formulaire de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne 2^{ème} édition

Dans cette seconde édition, la gélule à base d'huile essentielle de menthe poivrée a été exclue. La préparation extemporanée comporte ici deux formules se distinguant par la quantité de feuilles séchées à infuser : 1,5 à 3 g ou 1 à 2 g pour 100 à 150 mL d'eau. La composition de la teinture reste identique par rapport au premier supplément. Ces différentes formules (tableau 14) présentent la même indication thérapeutique à savoir le soulagement des symptômes dyspeptiques tels que les flatulences (91).

Tableau 14. Formules à base de menthe poivrée issues du Formulaire de
Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne 2^{ème} édition

<u>Formule</u>	<u>Posologie</u>	<u>Age</u>
Préparation extemporanée		
Feuille 1,5 à 3 g Eau 100 à 150 ml	3 fois par jour	Adulte
Feuille 1 à 2 g Eau 100 à 150 ml	3 fois par jour	Adulte et enfant > 4 ans
Teinture		
Feuille 20 g Alcool 45 % qsp 100 ml	2 à 3 ml de teinture dans 50 ml d'eau 3 fois par jour	Adulte
Feuille 20 g Alcool 70 % qsp 100 ml	2 à 3 ml de teinture dans 50 ml d'eau 3 fois par jour	Adulte

Concernant les contre-indications et précautions d'emploi, les éléments suivants ont été ajoutés :

- Les personnes souffrant de reflux gastro-œsophagien doivent éviter d'utiliser les préparations à base de *Mentha x piperita* car cela peut induire une aggravation de leurs symptômes avec notamment une irritation de la muqueuse gastrique, une stomatite, une œsophagite sévère, une diarrhée, une pancréatite et une aggravation des brûlures d'estomac.
- Les personnes présentant une hypersensibilité aux dérivés salicylés et ayant eu un asthme induit par l'aspirine doivent utiliser ce produit avec prudence.
- Les personnes sensibles peuvent ressentir une irritabilité et une insomnie paradoxale suite à la prise de menthe poivrée.
- Des études récentes démontrent que la menthe poivrée peut induire une diminution de la production de lait maternel.
- Interaction possible avec les oestroprogestatifs dont elle potentialise les effets.
- Possible réduction de l'absorption du fer.

4. Monographies de l'HMPC

a) *European Union herbal monograph on Mentha x piperita L., folium (92)*

La monographie européenne concernant la feuille de menthe poivrée est similaire dans son ensemble à la monographie brésilienne. Son usage est considéré comme traditionnel par l'HMPC pour le soulagement symptomatique des troubles digestifs à type de dyspepsie et de flatulence.

Les préparations galéniques sont identiques à savoir la feuille séchée de menthe poivrée pour l'infusion et la teinture hydroalcoolique (45 ou 70 %).

Au niveau des contre-indications, on retrouve l'hypersensibilité aux préparations à base de menthe poivrée mais aussi l'hypersensibilité au menthol.

Les précautions d'emploi sont également équivalentes à savoir les personnes souffrant de brûlures d'estomac car les préparations à base de menthe poivrée peuvent les aggraver, les personnes ayant des calculs biliaires ou tout autre trouble biliaire et enfin les enfants de moins de 4 ans du fait du manque d'étude.

L'augmentation des remontées acides est le seul effet indésirable mentionné.

b) *European Union herbal monograph on Mentha x piperita L.,
aetheroleum (93)*

Partie	Usage bien établie « <i>Well-established use</i> »	Usage traditionnel « <i>Traditional use</i> »
Indications thérapeutiques	① Soulagement symptomatique des spasmes mineurs du tube digestif, des flatulences et des douleurs abdominales notamment chez les patients atteints du syndrome du côlon irritable ② Soulagement symptomatique des céphalées de tension légères	① Soulagement des symptômes de la toux et du rhume ② Soulagement symptomatique de la douleur musculaire localisée ③ Soulagement symptomatique des états prurigineux localisés sur peau intacte
Posologie et méthode d'administration	Indication ① (gélule gastro-résistante) Adolescents, adultes et personnes âgées 0,6 à 1,2 ml /j divisé en 2 ou 3 prises Enfants de 8 à 11 ans 0,6 ml/j divisé en 3 prises Indication ② (préparation liquide ou semi-solide contenant 10 % d'éthanol) 1 application pouvant être répétée 2 fois à 15 min d'intervalle	Indication ① (inhalation) Adolescents, adultes et personnes âgées 0,08 à 0,16 ml d'huile essentielle jusqu'à 3x/j (0,08 à 0,48 ml/j) Indication ① (voie orale ou oromuqueuse) Adolescents, adultes et personnes âgées 0,08 à 0,12 ml d'huile essentielle 3 à 4x/j (0,24 à 0,48 ml/j) Indication ① (voie cutanée) Adolescents, adultes et personnes âgées Pommades nasales 1 à 5 % jusqu'à 3x/j Indications ① ② ③ (voie cutanée et transdermique) Adultes et personnes âgées Préparations huileuses ou semi-solides 5 à 20% Préparations hydro-alcooliques 5 à 10 % Jusqu'à 3x/j Adolescents Préparations semi-solides 5 à 15% Préparations hydro-alcooliques 3 à 6% Jusqu'à 3x/j

		Enfants de 4 à 11 ans Préparations semi-solides 2 à 10% Préparations hydro-alcooliques 2 à 4% Jusqu'à 3x/j
Durée d'utilisation	Indication ① Généralement 1 à 2 semaines (maximum 3 mois si les symptômes sont persistants) Indication ② Aucune durée d'emploi mentionnée	Indications ② ③ Pas d'usage continue pendant plus de 2 semaines Indications ① ② ③ Si les symptômes persistent plus de 2 semaines durant l'usage du produit, un médecin ou un professionnel de santé qualifié doit être consulté.
Méthode d'administration	Indication ① 30 minutes avant les repas et avaler en entier Indication ② Appliquer sur le front et les tempes	Indication ① -Inhalation : addition d'huile essentielle à l'eau chaude et inhalation des vapeurs -Voie orale ou oromuqueuse : pastilles ou spray oral -Voie cutanée et transdermique : application d'une fine couche sur la poitrine ou sur le dos ou autour des narines Indications ② ③ -Voie cutanée et transdermique : Application d'une fine couche sur la zone concernée
Contre-indications	Hypersensibilité à l'huile essentielle de menthe poivrée ou au menthol (indications ① ②) Patients souffrant de troubles hépatiques, cholangite, achlorhydrie, calculs biliaires et tout autre trouble biliaire (indication ①)	Hypersensibilité à l'huile essentielle de menthe poivrée ou au menthol Enfants < 2 ans car le menthol peut induire une apnée réflexe et un laryngospasme Enfants ayant des antécédents de convulsions (fébriles ou non) (Indications ① ② ③)
Points d'attention et précautions d'emploi	Indication ① -La gélule gastro-résistante doit être avalée en entier sans être écrasée ni mâchée car une libération prématurée de l'huile essentielle peut potentiellement induire une irritation locale de la bouche et de l'œsophage. -Les patients souffrant de remontées acides ou d'une hernie hiatale peuvent présenter une exacerbation de leurs symptômes après la prise de menthe poivrée. Dans ce cas, le traitement doit être arrêté. Indication ②	Indication ① Voie orale et oromuqueuse : - Les patients souffrant de remontées acides ou d'une hernie hiatale peuvent présenter une exacerbation de leurs symptômes après la prise de menthe poivrée. Dans ce cas, le traitement doit être arrêté. -L'huile essentielle de menthe poivrée doit être employée avec précaution en cas d'inflammation et d'ulcération du tractus digestif. -Les patients présentant des calculs biliaires ou tout autre trouble biliaire doivent être vigilants lors de l'emploi de cette huile essentielle. Indications ① ② ③

	-Bien se laver les mains après application pour éviter une irritation oculaire	Voie cutanée et transdermique -Bien se laver les mains après application pour éviter une irritation oculaire -Ne pas appliquer sur une peau lésée
Interactions	L'absorption d'aliments ou d'anti-acides simultanément peut induire une libération précoce du contenu de la gélule. Cela concerne également les médicaments induisant une diminution de l'acidité gastrique (anti-H2, IPP) pouvant provoquer une dissolution prématurée de l'enrobage gastro-résistant.	
Fertilité, grossesse et allaitement	Utilisation au cours de la grossesse et de l'allaitement non recommandé Absence de données concernant l'excrétion dans le lait maternel des composés de l'huile essentielle de menthe poivrée	
Effets indésirables	Indication ① Urine et selles avec une odeur de menthe Dysurie et inflammation du gland Réactions allergiques au menthol avec céphalées, bradycardie, tremblement musculaire, ataxie, choc anaphylactique et éruption cutanée érythémateuse Remontées acides, brûlure périanale, vision trouble, xérostomie, nausées et vomissements Indication ② Réactions d'hypersensibilité avec éruption cutanée, dermatite de contact, irritation oculaire (ces réactions sont généralement légères et transitoires)	Indication ① -Inhalation : apnée, broncho- et laryngo-constriction chez les patients hypersensibles -Voie orale et oromuqueuse : réactions allergiques au menthol avec céphalées, bradycardie, tremblement musculaire, ataxie, choc anaphylactique et éruption cutanée érythémateuse Indications ① ② ③ -Voie cutanée et transdermique : réactions d'hypersensibilité avec éruption cutanée, dermatite de contact, irritation oculaire (ces réactions sont généralement légères et transitoires) Irritation de la peau et de la muqueuse nasale possible après une application locale
Surdosage	Indication ① Symptômes gastro-intestinaux sévères, diarrhées, ulcération rectale, convulsions, perte de conscience, apnée, nausées, troubles du rythme cardiaque, ataxie et autres troubles du système nerveux central (probablement en lien avec la présence de menthol) Indication ② Aucun cas de surdosage rapporté	Indication ① -Inhalation : vertiges, confusion, faiblesse musculaire, nausées et vision double -Voie orale et oromuqueuse : Symptômes gastro-intestinaux sévères, diarrhées, ulcération rectale, convulsions, perte de conscience, apnée, nausées, troubles du rythme cardiaque, ataxie et autres troubles du système nerveux central (probablement en lien avec la présence de menthol) Indications ① ② ③ (voie cutanée/transdermique) : aucun cas de surdosage

5. Monographie de l'ESCOP (*European Scientific Cooperative On Phytotherapy*) *Mentha piperitae folium – Peppermint Leaf* (94)

La monographie de l'ESCOP commence par une définition de la drogue utilisée. Celle-ci correspond aux feuilles séchées entières ou coupées de l'espèce *Mentha x piperita*. La drogue entière doit contenir au minimum 12 mL/kg d'huile essentielle. Ce seuil est abaissé à 9 mL/kg pour la drogue coupée.

La seconde partie évoque les principaux composants de l'huile essentielle avec en premier lieu le menthol.

Concernant l'indication thérapeutique, l'ESCOP évoque uniquement son usage pour le traitement symptomatique des troubles digestifs notamment la dyspepsie, les flatulences et la gastrite.

La voie d'administration est la voie orale sous forme d'infusion ou de teinture hydroalcoolique. Les posologies sont les suivantes :

- Infusion : -adultes et personnes âgées : 1,5 à 3 g pour 150 mL d'eau 3x/j
-enfants et adolescents de 10 à 16 ans : 3 à 6 g/j
-enfants de 4 à 10 ans : 3 à 5 g/j
- Teinture (1:5, éthanol 45 %) : -adultes et personnes âgées : 2 à 3 mL 3x/j

Aucune durée maximale d'emploi n'est évoquée ici. Il est uniquement mentionné que la persistance ou l'aggravation des symptômes doit conduire à une consultation médicale.

L'hypersensibilité à la menthe poivrée ou au menthol est la seule contre-indication selon l'ESCOP. Aucun effet indésirable ni surdosage n'est rapporté.

Le reste de la monographie concerne les propriétés pharmacologiques de la menthe poivrée.

6. Monographies de l'OMS

a) *Folium Menthae Piperitae* (95)

Cette monographie concerne les feuilles séchées de *Mentha x piperita*. L'indication retenue est celle de la sphère digestive à savoir le traitement symptomatique de la dyspepsie, des flatulences et des coliques intestinales. On y évoque également les nombreuses indications en médecine populaire : emménagogue, vermifuge, sédative, antalgique, antiémétique, anti-diarrhéique, etc.

Les feuilles séchées sont utilisées en infusion ou en teinture (DER 1:5, éthanol 45 %). Les posologies recommandées par l'OMS sont les suivantes :

- Infusion (adulte) : 1,5 à 3 g pour 150 mL d'eau 3x/j entre les repas (laisser infuser 10 min)
- Teinture (adulte) : 2 à 3 mL 3x/j

Les patients souffrant de calculs biliaires ne doivent pas utiliser les feuilles de menthe poivrée à moins d'être sous surveillance médicale.

b) *Aetheroleum Menthae Piperitae* (95)

L'OMS traite ici de l'huile essentielle de menthe poivrée. Elle distingue les indications selon trois niveaux de preuve :

- Utilisations étayées par des données cliniques :
 - traitement symptomatique du syndrome du côlon irritable et des troubles digestives (flatulences et gastrite)
 - traitement des myalgies et céphalées
- Utilisations décrites dans les Pharmacopées et systèmes de médecine traditionnelle :
 - traitement symptomatique de la toux et du rhume
- Utilisations décrites en médecine populaire non étayées par des données expérimentales ou cliniques :
 - traitement de la dysenterie, du diabète, des dysménorrhées, de la fièvre, de la jaunisse et des troubles urinaires

Les posologies, précautions d'emploi et contre-indications sont relativement similaires à celles mentionnées dans la monographie de l'HMPC.

F. Bases scientifiques d'utilisation

Les études pré-cliniques *in vitro* et *in vivo* concernant la menthe poivrée sont nombreuses et ont permis d'attester des propriétés pharmacologiques suivantes : anti-inflammatoire, antibactérien, antiviral, anti-oxydant, anti-cancéreux, etc. (85).

Ces propriétés sont dues essentiellement aux composants présents dans l'huile essentielle de menthe poivrée. Cette dernière se compose en grande partie de terpènes avec 52 % de monoterpènes et 9 % de sesquiterpènes. Le menthol est le principal monoterpène (35 à 60 %) suivi du limonène, du néomenthol, de l'isomenthone, du 1,8-cinéole (eucalyptol), du menthofurane, du menthyl-acétate et du menthone.

Concernant les études cliniques, celles-ci sont beaucoup moins nombreuses et incluent un nombre de sujets relativement faible. La plupart évaluent l'intérêt de la menthe poivrée au niveau de la sphère digestive. Il a été démontré que l'huile essentielle de menthe poivrée induit une ouverture du pylore, modifie l'activité de transport des entérocytes en inhibant l'absorption du glucose et relaxe les muscles lisses du tractus gastro-intestinal. Toutes ces propriétés sont bénéfiques pour soulager les symptômes du syndrome du côlon irritable et de la dyspepsie. Par ailleurs, le menthol agit comme un inhibiteur calcique induisant alors une relaxation du muscle lisse du tractus digestif (96).

De plus, il a été prouvé que l'huile essentielle de menthe poivrée soulage les symptômes de l'indigestion en relaxant le sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) et en accélérant la vidange de l'estomac.

Cette capacité à inhiber les spasmes digestifs est mise en pratique lors des coloscopies pour une meilleure visualisation des parois intestinales.

G. Produits disponibles au Brésil

Les quatre produits recensés à base de menthe poivrée par l'ANVISA ne sont plus commercialisés actuellement.

H. Score phytothérapeutique

(1) Usage traditionnel répandu au Brésil ? OUI (1 pt)

La menthe poivrée, notamment ses feuilles, présente de nombreux usages traditionnels au Brésil sous des formes variées : infusion, décoction, jus frais, etc.

(2) Espèce cultivée au Brésil ? OUI (1 pt)

Espèce non endémique du Brésil naturellement présente dans les zones anthropisées.

(3) Activité biologique démontrée *in vitro* / *in vivo* chez l'animal ? OUI (1 pt)

Nombreuses activités biologiques démontrées *in vitro* / *in vivo* chez l'animal notamment antibactérienne, antifongique, antioxydante, antivirale, anti-inflammatoire, analgésique, antidiabétique.

(4) Molécules actives identifiées ? OUI (1 pt)

Les molécules présentes dans les feuilles de menthe poivrée sont divisées en deux grands groupes selon qu'elles composent ou non l'huile essentielle. 26 molécules ont été identifiées dans cette dernière et sont responsables d'une grande part de l'activité thérapeutique.

(5) Efficacité clinique démontrée ? Données insuffisantes / absence de données (0,5 pt)

La menthe poivrée et notamment son huile essentielle bénéficie d'études cliniques démontrant une certaine activité sur la sphère digestive. Néanmoins, le faible nombre d'études et de sujets inclus ne permet pas d'établir de certitude quant à son efficacité.

(6) Intérêt thérapeutique ? OUI (1 pt)

L'intérêt thérapeutique de la menthe poivrée apparaît comme certain pour soulager des maux du quotidien comme les spasmes digestifs, les flatulences, les céphalées de tension, etc.

(7) Sécurité d'emploi ? Données insuffisantes / absence de données (0,5 pt)

Les études toxicologiques menées *in vitro* et *in vivo* chez l'animal sont considérées comme rassurantes. Néanmoins, des données complémentaires sont nécessaires pour s'assurer de sa sécurité d'emploi chez l'Homme.

(8) Espèce répertoriée dans la :

- Pharmacopée Européenne ? OUI (1 pt)
- Pharmacopée Américaine ? OUI (1 pt)
- Pharmacopée Japonaise ? OUI (1 pt)

Score total : 9/10

I. Conclusion

Appartenant à la famille des *Lamiaceae*, la menthe poivrée (*Mentha x piperita* L.) est réputée à travers le monde comme plante aromatique employée dans diverses industries (alimentaire, cosmétique, agronomique). Présente dans les Etats du Sud et du Sud-Est brésiliens ainsi que dans les régions anthropisées, la menthe poivrée est largement employée pour guérir des maux divers allant des troubles digestifs à la cicatrisation des plaies. Les Formulaires de Phytothérapie 1^{ère} et 2^{ème} édition mentionnent uniquement l'utilisation de la menthe poivrée pour soulager les troubles digestifs avec une indication plus précise chez les personnes souffrant du syndrome du côlon irritable. Par comparaison, la monographie de l'HMPC évoque, quant à elle, des indications ne se limitant pas à la sphère digestive. On peut citer notamment les céphalées de tension, la toux, le rhume, les douleurs musculaires localisées, les démangeaisons. Les contre-indications, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses, étant assez nombreuses, méritent l'attention des professionnels de santé. Au Brésil, il est à noter qu'aucun médicament à base de menthe poivrée n'est actuellement commercialisé. Enfin, concernant les bases scientifiques d'utilisation, les études cliniques existent notamment sur le rôle de la menthe poivrée au niveau des troubles digestifs. Néanmoins, des études complémentaires apparaissent indispensables pour confirmer ses indications et assurer sa sécurité d'emploi.

A. Nomenclature botanique

Le genre *Plantago* comprend 244 espèces selon la base de données *Plants of the World Online* des jardins botaniques royaux de Kew (Royaume-Uni) répartis sur l'ensemble des continents (figure 80) (97). L'étymologie du genre provient du latin *planta* signifiant « plante des pieds » et *ago* « je pousse » en référence à la forme des feuilles planes et larges de certaines espèces évoquant la plante des pieds. Le terme *ovata* vient également du latin et signifie « ovale, qui a la forme d'un œuf » en lien avec la forme de ses graines (98).

L'espèce *Plantago ovata* présente de nombreux synonymes et notamment *Plantago ispaghul* Roxb. L'ispaghul correspond également au nom vernaculaire de *Plantago ovata* mais désigne également la graine et le tégument de la graine. Il est à noter que les termes « ispaghul » et « psyllium » sont parfois employés sans distinction alors qu'ils désignent des espèces différentes. *Plantago afra* L. et *Plantago indica* L. correspondent au psyllium.

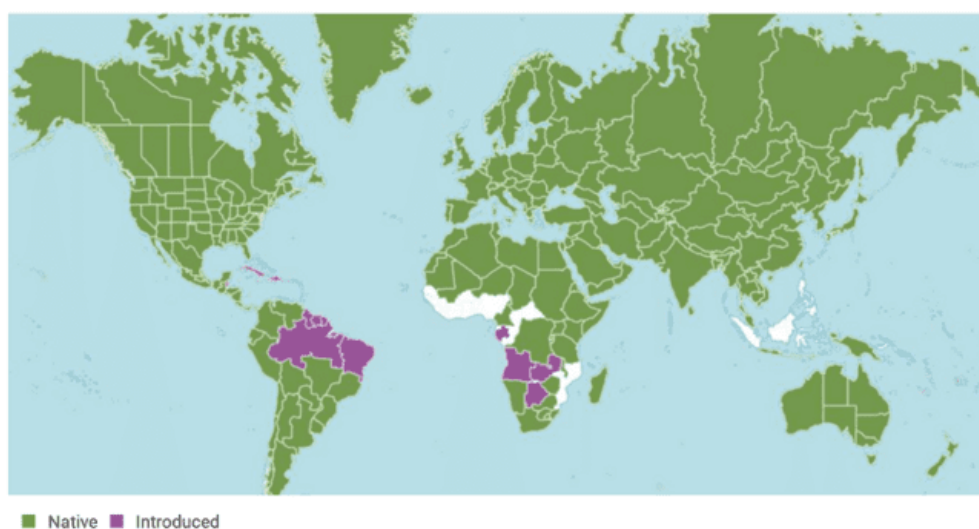


Figure 71. Aire de distribution mondiale du genre *Plantago*

B. Description botanique (99)

Plantago ovata, ispaghul en français, est une plante herbacée annuelle à tige courte munie d'une racine pivotante rigide (figure 72). Les feuilles sont disposées en rosette et de forme

linéaire (3 à 15 cm de long pour 1 à 6 mm de large). Le limbe présentant 3 nervures est densément couvert de poils laineux. La hampe florale de 1 à 9 cm de long porte une inflorescence en épi cylindrique court devenant ovoïde à maturité densément fleurie (figure 73). La floraison a lieu en mai-juin. Le fruit est une pyxide (fruit sec déhiscent) de 4 à 5 mm s'ouvrant par le milieu et contenant 2 graines. Cette dernière est ovale, lisse et de couleur brun jaunâtre à beige rosé. Sa face convexe possède une tache brun clair (figure 74). La fructification a lieu en juin-juillet.



Figure 72. *Plantago ovata* Forssk. dans son milieu naturel



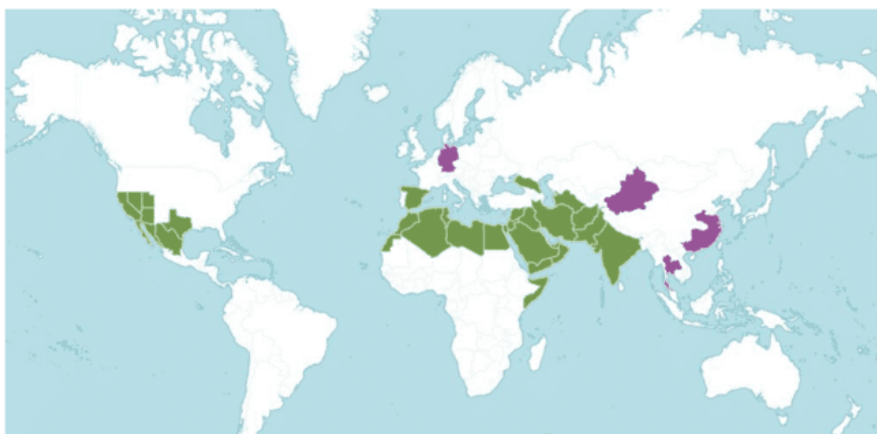
Figure 73. Inflorescence en épi de *Plantago ovata* Forssk.

Figure 74. Graines de *Plantago ovata* Forssk.



C. Répartition géographique (100)

Plantago ovata s'épanouit dans les régions désertiques de l'hémisphère nord en particulier les Etats-Unis et le nord du Mexique, le Maghreb, le Proche et Moyen-Orient jusqu'en Inde (figure 75). D'ailleurs, ce pays est actuellement le principal producteur de graines d'ispaghul.



D.

Figure 75. Aire de distribution mondiale de *Plantago ovata* Forssk.

L'ispaghul était déjà utilisé par les Egyptiens dans le but de réguler le transit il y a plusieurs millénaires. En Chine et surtout en Inde, la plante reste d'usage courant pour traiter la constipation mais également pour prendre en charge la diarrhée et les troubles hémorroïdaires.

Une étude menée sur l'utilisation traditionnelle des plantes médicinales dans le district de Lakki Marwat au Pakistan atteste de l'importance de l'ispaghul dans les soins de santé primaires. Plus de 80 % des Pakistanais utilisent les plantes pour se soigner, d'autant plus dans les régions agricoles du pays comme le district de Lakki Marwat. Ce dernier est caractérisé par une population essentiellement rurale (90,4 %) ayant un faible taux d'alphabétisation et un manque d'infrastructures de santé modernes.

Des interviews ont été réalisées auprès de 78 guérisseurs locaux et des groupes de discussion ont été mis en place entre les fermiers et les personnes âgées. Le but de ces échanges était de rassembler les éléments suivants : nom vernaculaire, origine, période de floraison, usages thérapeutiques, voie d'administration, méthodes de préparation et parties utilisées.

Il en ressort que l'ispaghul (*Plantago ovata*) présente la valeur d'utilisation (*use value* UV) la plus élevée avec un score de 0,98. Cette valeur d'utilisation allant de 0 à 1 témoigne de l'importance d'une plante pour la population locale. Elle se calcule selon la formule suivante :

$$UV_i = \frac{\sum U_i}{n_i} \quad \begin{array}{l} \text{Nombre d'emploi rapporté pour chaque interview pour une espèce donnée} \\ \text{Nombre total d'interview} \end{array}$$

Ainsi, avec un score de 0,98, cela signifie que l'ispaghul a été mentionné dans la quasi-totalité des 78 interviews menées entre décembre 2013 et avril 2014 témoignant de son importance thérapeutique.

De plus, l'ispaghul obtient un niveau de fidélité (*fidelity level* FI) de 100 % pour la prévention des maladies cardiovasculaires. Cela signifie que l'ispaghul est mentionné systématiquement par les guérisseurs locaux dès qu'il est question des troubles cardiovasculaires.

Au-delà de la prévention cardiovasculaire, l'ispaghul est traditionnellement employé comme purgatif après le repas, anti-diarrhéique avant le repas, antispasmodique et antifatulent. Par ailleurs, elle sert également de fourrage.

Les graines d'ispaghul sont trempées dans de l'eau ou du lait froid jusqu'à ce qu'un mucilage se forme puis du sucre est ajouté pour améliorer le goût de la préparation.

Il est à noter qu'aucune étude spécifique au Brésil n'a été trouvée concernant l'ispaghul (*Plantago ovata*).

E. Indications officielles

1. Sources brésiliennes

Aucune source officielle brésilienne ne mentionne l'ispaghul alors que ce dernier est présent dans la liste RENAME (tableau 15) (102).

Tableau 15 . *Plantago ovata* Forssk. (ispaghul) extrait de la liste RENAME

Denominação Comum Brasileira (DCB)	Concentração/ Composição	Forma farmacêutica	Componente de financiamento da Assistência Farmacêutica	Código ATC
plantago (<i>Plantago ovata</i> Forssk.)	3 a 30 g (dose diária)	pó para dispersão oral	Básico	HA06AC 9001*
	3 a 30 g (dose diária)	granulado simples	Básico	HA06AC 9001*
	3 a 30 g (dose diária)	pó efervescente	Básico	HA06AC 9001*

Selon la liste RENAME, la dose journalière recommandée d'ispaghul est comprise entre 3 et 30 g. Trois formes galéniques sont disponibles : poudre pour suspension buvable, granulés et poudre effervescente. L'ispaghul comme les autres plantes fait partie de la composante de base de l'assistance pharmaceutique (*Componente Básico da Assistência Farmacêutica*, CBAF) destinée à gérer les médicaments traitant les principaux problèmes de santé de la population brésilienne. L'ispaghul possède son code HATC (*Herbal ATC*).

2. Monographies de l'HMPC

a) *Community herbal monograph on Plantago ovata Forssk., semen (103)*

La graine d'ispaghul bénéficie d'un usage bien établi (*well-established use*) :

- Formes pharmaceutiques (voie orale) :
 - Graines mûres séchées
 - Substance végétale en poudre
- Indications thérapeutiques :
 - 1) Traitement de la constipation
 - 2) Situations pour lesquelles une défécation facilitée avec selles molles est souhaitée (ex : défécation douloureuse après chirurgie rectale ou anale, fissures anales, hémorroïdes)
- Posologie :
 - Adultes, personnes âgées, adolescents : 8 à 40 g (dose journalière) en 2 ou 3 prises
 - Enfants de 6 à 12 ans : 4 à 25 g (dose journalière) en 2 ou 3 prises
- Durée d'emploi : si la constipation n'est pas résolue au bout de 3 jours, un médecin ou un pharmacien doit être consulté.
- Méthode d'administration :
 - Un apport suffisant de liquide (eau, lait, jus de fruit) doit accompagner la prise de graines d'ispaghul (30 mL d'eau pour 1 g de substance).
 - Les graines d'ispaghul peuvent être mélangées directement avec un liquide puis avalées ou directement avalées en s'assurant qu'une quantité suffisante de liquide est absorbée par la suite.
 - Le produit doit être pris au cours de la journée à distance des autres médicaments (30 min à 1 heure avant ou après) et pas immédiatement avant le coucher.L'effet thérapeutique se produit 12 à 24 heures plus tard.

Remarque : au cours de la préparation du produit pour administration, l'inhalation de la poudre doit être évitée afin de minimiser le risque de sensibilisation.

➤ Contre-indications :

- Hypersensibilité à la substance active.
- Patients présentant un changement soudain du transit persistant depuis plus de 2 semaines.
- Hémorragie rectale non diagnostiquée et absence de défécation après l'utilisation d'un laxatif.
- Patients souffrant de spasmes anormaux du tractus gastro-intestinal, de maladies de l'œsophage et du cardia, de blocage intestinal (iléus) existant ou potentiel, de paralysie de l'intestin ou de mégacôlon.
- Patients présentant des difficultés pour avaler ou des troubles au niveau de la gorge.

➤ Précautions d'emploi et points d'attention :

- Usage non recommandé chez l'enfant de moins de 6 ans en raison de données insuffisantes concernant l'efficacité.
- Les laxatifs de lest doivent être utilisés en 1^{ère} intention si les changements nutritionnels ne sont pas suffisants
- Une quantité suffisante de liquide doit toujours être prise (30 mL pour 1 g de substance)
- Les graines d'ispaghul ne doivent pas être utilisées chez les patients présentant une impaction fécale ou les symptômes suivants : douleurs abdominales, nausées et vomissements. L'avis d'un médecin est alors nécessaire car ces symptômes peuvent être le signe d'un blocage intestinal (iléus) potentiel ou existant.
- En cas d'apparition de douleurs abdominales ou d'irrégularité des selles, l'usage des graines d'ispaghul doit être arrêté et un médecin doit être consulté.
- Lorsqu'ils sont pris avec un apport hydrique insuffisant, les laxatifs de lest peuvent provoquer une obstruction de la gorge et de l'œsophage, avec un risque d'étouffement et d'occlusion intestinale. Les manifestations peuvent être les suivantes : douleur thoracique, vomissements, difficulté pour avaler ou pour respirer.

-Le traitement des patients déficients intellectuels et/ou âgés nécessitent une supervision médicale

-Dans le but de réduire le risque d'obstruction gastro-intestinale (iléus), une surveillance médicale est nécessaire chez les patients prenant simultanément des médicaments connus pour ralentir le transit digestif (ex : opioïdes).

➤ Points d'attention concernant les réactions d'hypersensibilité (poudre) :

-Les individus en contact fréquent avec la poudre de graine ou de tégument d'ispaghul (professionnels de santé, aidants) peuvent développer une sensibilisation à cause de l'inhalation, cela est d'autant plus probable chez les individus atopiques. Cette sensibilisation conduit généralement à des réactions d'hypersensibilité potentiellement graves.

-Il est recommandé d'évaluer cliniquement la sensibilisation des individus à risque et si nécessaire via la réalisation de tests diagnostiques spécifiques.

-En cas de sensibilisation prouvée conduisant à des réactions d'hypersensibilité, l'exposition au produit doit être immédiatement stoppée et évitée dans le futur.

➤ Interactions médicamenteuses :

-L'absorption digestive des médicaments et notamment des minéraux, des vitamines (B12), des glycosides cardiaques, des dérivés de la coumarine, de la carbamazépine et du lithium peut être retardée en cas d'administration simultanée avec l'ispaghul. Pour cette raison, un intervalle de 30 min à 1 heure doit être respecté entre l'administration d'ispaghul et des autres médicaments.

-Les patients diabétiques doivent utiliser les graines d'ispaghul uniquement sous supervision médicale car un ajustement du traitement antidiabétique peut s'avérer nécessaire.

-L'utilisation concomitante des graines d'ispaghul avec les hormones thyroïdiennes nécessitent également une surveillance médicale en raison du possible ajustement des apports en hormones.

➤ Fertilité, grossesse et allaitement :

-Il n'existe pas de données sur l'utilisation des graines d'ispaghul mais des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation du tégument des graines d'ispaghul chez les femmes enceintes.

-L'utilisation des graines d'ispaghul peut être envisagée durant la grossesse et l'allaitement si nécessaire et si le changement des habitudes alimentaires n'a pas été suffisant.

-Les laxatifs de lest sont à utiliser en première intention en cas de grossesse ou d'allaitement.

➤ Effets indésirables :

-Flatulences (disparition généralement spontanée au cours du traitement).

-Distension abdominale, risque d'obstruction intestinale ou œsophagienne, impaction fécale (notamment si apport insuffisant en liquide).

-Réactions d'hypersensibilité (rhinite, conjonctivite, bronchospasme et dans certains cas anaphylaxie).

-Symptômes cutanés (exanthème, prurit).

➤ Surdosage :

-Le surdosage peut provoquer un inconfort abdominal, des flatulences et une obstruction intestinale. Le traitement est symptomatique et un apport hydrique suffisant doit être maintenu.

b) *Community herbal monograph on Plantago ovata Forssk., seminis tegumentum (104)*

La monographie de l'HMPC concernant le tégument de la graine d'ispaghul est similaire à celle de la graine d'ispaghul. Certaines particularités sont néanmoins à mentionner.

Le tégument bénéficie d'une troisième indication thérapeutique. Cette dernière correspond à l'augmentation de l'apport quotidien en fibres chez les patients souffrant de constipation prédominante dans le cadre d'un syndrome du côlon irritable et comme adjuvant au régime alimentaire chez les patients souffrant d'hypercholestérolémie.

Pour cette indication, la posologie est de 7 à 20 g par jour en 1 à 3 prises. L'usage chez l'enfant de moins de 12 ans est non recommandé.

L'usage de l'ispaghul dans le cadre d'une hypercholestérolémie nécessite une surveillance médicale.

3. Monographie de l'OMS *Semen Plantaginis* (105)

La monographie de l'OMS inclut les espèces suivantes sans distinction : *Plantago afra* L., *Plantago indica* L., *Plantago ovata* Forssk. et *Plantago asiatica* L.

Les formes d'utilisation mentionnées sont les graines, la poudre et les granules.

L'OMS distingue trois catégories d'indication thérapeutique selon le niveau de preuve scientifique :

- Utilisations démontrées par des preuves cliniques :
 - constipation chronique
 - constipation aiguë en lien avec une maladie ou à cause de la grossesse
 - syndrome du côlon irritable
 - constipation liée à un ulcère duodénal ou des diverticules
 - ramollissement des selles chez les patients souffrant d'hémorroïdes ou ayant subi une chirurgie anorectale
- Utilisations décrites dans les Pharmacopées et systèmes de médecine traditionnelle :
 - traitement symptomatique de courte durée de la diarrhée
- Utilisations décrites en médecine populaire (non démontrées scientifiquement) :
 - expectorant et antitussif
 - agent antibactérien
 - diurétique
 - traitement des affections rhumatismales et goutteuses
 - tuméfaction des glandes
 - bronchite

La dose moyenne recommandée est de 7,5 g dans 240 mL d'eau ou de jus 1 à 3 fois par jour selon la réponse individuelle. La dose recommandée pour l'enfant de 6 à 12 ans est la moitié de celle de l'adulte. Pour les enfants de moins de 6 ans, un médecin doit être consulté.

Un verre supplémentaire est recommandé après l'ingestion du produit afin d'obtenir une réponse optimale. Un usage continu sur 2 ou 3 jours est nécessaire pour obtenir un effet laxatif maximal.

4. Monographies de l'ESCOP *Plantaginis ovatae semen* (106) et *Plantaginis ovatae testa* (107)

➤ Indications thérapeutiques :

- Traitement de la constipation occasionnelle.
- Situations pour lesquelles une défécation facilitée avec selles molles est désirée (ex : fissures anales, hémorroïdes, chirurgie anale ou rectale, grossesse).
- Situations nécessitant une augmentation des apports journaliers en fibres (ex : syndrome du côlon irritable).
- Traitement symptomatique de la diarrhée de cause variée.
- Adjuvant d'un régime pauvre en graisses dans le cadre du traitement d'une hypercholestérolémie légère à modérée (tégument uniquement).

➤ Posologies (adultes et enfants > 12 ans) :

- Laxatif : 7 à 30 g par jour (graine) / 4 à 20 g par jour (tégument) en 2 ou 3 prises.
- En cas de diarrhée : 20 à 40 g par jour en 2 ou 3 prises (graine).
- Hypercholestérolémie : 10 g par jour en 2 ou 3 prises (tégument)

Remarque : la posologie de l'enfant de 6 à 12 ans est la moitié de celle de l'adulte.

➤ Méthode d'administration :

- Importance d'un apport suffisant en liquide : 150 ml d'eau fraîche pour 5 g .
- Remuer vigoureusement et avaler le plus rapidement possible tout en maintenant par la suite un apport hydrique adéquat.
- Prendre de préférence au moment des repas à distance du coucher.

-Tous les autres médicaments doivent être pris 30 à 60 minutes avant afin d'éviter un retard d'absorption.

- Durée d'utilisation : en cas de diarrhée, un avis médical doit être demandé si les symptômes persistent plus de 3 jours afin d'établir un diagnostic précis.
- Contre-indications :
 - Enfants < 6 ans.
 - Hypersensibilité connue.
 - Impaction fécale, symptômes abdominaux non diagnostiqués, changement soudain du transit persistant depuis plus de 2 semaines, saignement rectal, incapacité à déféquer après l'usage d'un laxatif, spasmes anormaux du tractus gastro-intestinal, obstruction intestinale potentielle ou existante (iléus), maladies de l'œsophage ou du cardia, mégacôlon, diabète difficilement contrôlé.
- Interactions médicamenteuses :
 - L'absorption de minéraux (calcium, fer, lithium, zinc), vitamines (B12), glycosides cardiaques et dérivés de la coumarine peut être retardée en présence d'ispaghul. C'est pour cette raison que les autres médicaments doivent être pris à distance de la prise d'ispaghul (30 à 60 min avant). Par ailleurs, en cas de diabète insulino-dépendant, il peut s'avérer nécessaire de réduire les doses d'insuline.
- Grossesse et allaitement :

Aucune restriction : un risque n'est pas attendu puisque les composants de l'ispaghul ne sont pas absorbés et ne présentent donc pas d'effets systémiques.
- Effets indésirables :
 - Flatulences (disparaissant généralement avec la poursuite du traitement).
 - Distension abdominale, risque d'obstruction de l'œsophage ou de l'intestin et d'impaction fécale (notamment si l'ispaghul est absorbée avec une quantité insuffisante de liquide).
 - Risque de réaction allergique (notamment en cas d'inhalation du produit).

- Surdosage : Inconfort abdominal, flatulences voire une obstruction intestinale (traitement symptomatique et maintien d'un apport hydrique suffisant).

F. Bases scientifiques d'utilisation (108)

L'ispaghul fait partie des laxatifs mécaniques dits « de lest ». Sa graine et plus particulièrement son tégument est riche en polysaccharides hétérogènes. Les liaisons osidiques majoritairement de type β empêchent leur hydrolyse par les bactéries du milieu intestinal et donc leur résorption.

Les polysaccharides de la graine d'ispaghul sont dénommés mucilages. Sa chaîne principale correspond à un xylane dans lequel le D-xylose est majoritaire (63,6 %) côtoyant sans régularité apparente du L-arabinose (20,4 %) et de l' α -D-galacturonyl (1 $\rightarrow$) -L-rhamnose. Par ailleurs, le mucilage de l'ispaghul est considéré comme acide du fait de sa richesse en acide galacturonique.

Une fois avalés, les mucilages de l'ispaghul retiennent une quantité importante d'eau dans le côlon. En effet, ces derniers peuvent absorber jusqu'à 40 fois leur poids en eau. Cela induit alors une augmentation du volume des selles provoquant une stimulation du péristaltisme intestinal et facilitant ainsi leur exonération. Par ailleurs, les polysaccharides forment une couche lubrifiante facilitant le transit intestinal.

Il est à noter que la teneur en mucilage de l'ispaghul est la plus importante comparée aux autres espèces du genre *Plantago* avec jusqu'à 30 % de polysaccharides localisés essentiellement dans le tégument.

G. Produits disponibles au Brésil

Dans le tableau suivant, les produits disponibles au Brésil ainsi que les conditions de leur utilisation sont présentés (Tableau 16).

Tableau 16. Produits à base d'ispaghul commercialisés au Brésil

<u>PRODUIT</u>	<u>LABORATOIRE</u>	<u>COMPOSITION</u> (pour 1 unité)	<u>INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)</u>	<u>POSOLOGIE</u>	<u>REMARQUE(S)</u>
① AGIOLAX* 	Viatriis farmaceutica do Brasil Ltda	Pour 1 g de granulés : -520 mg de graine d'ispaghul (<i>Plantago ovata</i>) -22 mg de tégument de graine d'ispaghul (<i>Plantago ovata</i>) -68 à 123 mg de fruit de séné (<i>Senna alexandrina</i> Mill.) ≈ 3 mg de dérivés hydroxyanthracéniques exprimés en sennoside B	Traitement de la constipation intestinale	Adultes et enfants > 12 ans : 1 cuillère à café (5g) de préférence à la fin du repas du soir avec une quantité suffisante de liquide (250 ml de thé ou d'eau) Dose journalière max : deux cuillères à café (10 g)	-La prise de ce médicament 2 à 3 fois par semaine est généralement suffisante -Ne pas excéder 1 semaine de traitement -Association d'un laxatif stimulant (<i>Senna alexandrina</i> Mill.) et d'un laxatif de lest (<i>Plantago ovata</i> Forssk.)
② FIBIRAX PLANT* 	EMS S/A	Pour 1 sachet de 5 g : 3,5 g de poudre effervescente d'ispaghul (<i>Plantago ovata</i>)	Traitement de la constipation occasionnelle	Adultes et enfants > 12 ans : 1 sachet 1 à 3 x/j Enfants de 6 à 12 ans : ½ sachet 1 à 3x/j	
③ FIBREMS* 	EMS SIGMA PHARMA Ltda	Pour 1 sachet de 5 g de poudre effervescente : 3,5 g de tégument de graine d'ispaghul (<i>Plantago ovata</i>)	Traitement de la constipation et de la diarrhée Traitement adjuvant pour réduire la glycémie et la cholestérolémie (en retenant les glucides et les lipides provenant de l'alimentation) Compléter l'apport quotidien en fibres	Adultes et enfants > 12 ans : 1 sachet 1 à 3x/j Enfants de 6 à 12 ans : ½ sachet 1 à 3x/j	

④ METAMUCIL* 	Procter & Gamble do Brasil Ltda	Pour 1 portion (5,85 g) : 3,40 g de tégument de graine d'ispaghul (<i>Plantago ovata</i>)	Traitement de la constipation intestinale et régulation du transit notamment en cas de diarrhée Réduction de la cholestérolémie et de la glycémie post-prandiale Compléter l'apport quotidien en fibres	Adultes et enfants > 12 ans : 1 sachet dans 240 ml d'eau 1 à 3x/j Enfants de 6 à 12 ans : ½ sachet dans 240 ml d'eau (débuter par 1 sachet/j puis augmenter progressivement à 3 sachets/j si nécessaire) Enfants < 6 ans : sur avis médical	-Prendre à distance des autres médicaments (2h avant ou 2h après) pour prévenir une diminution de leur absorption -Ne pas administrer avec des antidiarrhéiques ou des médicaments ralentissant le transit intestinal (loperamide, opiacés) car risque d'occlusion intestinal
⑤ PLANTABEN*   1- Esvaziar o conteúdo do envelope em um copo.  2- Completar o copo com 150 ml de água fria.  3- Mexer vigorosamente até que a mistura fique uniforme.  4- Após finalizar a efervescência, tomar imediatamente.	Viartis farmaceutica do Brasil Ltda Mode d'emploi	Pour 1 sachet de 5 g : 3,5 g de tégument de graine d'ispaghul (<i>Plantago ovata</i>)	Traitement des affections se caractérisant par une alternance d'épisodes diarrhéiques et de constipation (intestin irritable, diverticules) Traitement de la constipation chronique ou occasionnelle suite à une opération chirurgicale, un changement de régime alimentaire, un voyage, un alitement prolongé ou un usage abusif de laxatifs puissants Traitement de la diarrhée d'origine fonctionnelle et adjuvant en cas de maladie de Crohn	Adultes et enfants > 12 ans : 1 sachet 1 à 3x/j Enfants de 6 à 12 ans : ½ sachet 1 à 3x/j	

			Réduction de la glycémie et de la cholestérolémie Adjuvant pour le soulagement des hémorroïdes, fissures et abcès anaux Régulation de l'évacuation des selles chez les patients porteurs d'anus artificiel (colostomie)		
⑥ PLANTALYVE* 	Geolab indústria farmacêutica S/A	Pour 1 sachet de 5 g : 3,5 g de tégument de la graine d'ispaghul (<i>Plantago ovata</i>)	Traitement de la constipation et de la diarrhée d'origine variée (régulateur du transit) Situations pour lesquelles une défécation facilitée est nécessaire : fissure anale, hémorroïdes, chirurgie anorectale Situations pour lesquelles une augmentation des apports quotidiens en fibres est bénéfique (syndrome de l'intestin irritable) Traitement de l'hypercholestérolémie légère à modérée	Adultes : 1 sachet dans 100 à 150 ml d'eau 1 à 3x/j Enfants de 6 à 12 ans : ½ sachet dans 50 à 75 ml d'eau 1 à 3x/j	-Effet laxatif maximal au bout de 2 à 3 jours -Dose journalière maximale : Adulte : 6 sachets Enfants de 6 à 12 ans : 1,5 sachet

H. Score phytothérapeutique

(1) Usage traditionnel répandu au Brésil ? NON (0 pt)

L'usage traditionnel de l'ispaghul au Brésil n'apparaît pas répandu. En effet, aucun article scientifique mentionnant son usage ancien par la population brésilienne n'a été retrouvé dans les bases de données. Cela est certainement dû au fait que l'ispaghul se développe essentiellement dans les régions sèches de l'hémisphère nord et qu'une adaptation au climat brésilien apparaît difficilement réalisable.

(2) Espèce cultivée au Brésil ? NON (0 pt)

Espèce absente du territoire brésilien.

(3) Activité biologique démontrée *in vitro* / *in vivo* chez l'animal ? OUI (1 pt)

In vitro, il a été démontré que le tégument de la graine d'ispaghul après fermentation anaérobie avec des colonies bactériennes a été capable d'induire une apoptose des cellules cancéreuses colorectales.

Chez l'animal, une amélioration du profil lipidique suite à un régime riche en ispaghul a été constaté versus placebo.

(4) Molécules actives identifiées ? OUI (1 pt)

Les principales molécules actives correspondent à des mucilages. Ces derniers sont des macromolécules polysaccharidiques solubles très peu fermentescibles (*in vitro* 72 % de résidus non fermentables). Ces molécules sont capables d'absorber jusqu'à 40 fois leur propre poids en eau induisant une hydratation des selles et facilitant ainsi leur exonération.

Les autres molécules identifiées sont des iridoïdes, des stérols, des alcaloïdes, des triterpènes, des protéines, des lipides ainsi que des hydrocarbures.

(5) Efficacité clinique démontrée ? OUI (1 pt)

L'efficacité de l'ispaghul pour traiter la constipation chronique fonctionnelle a été démontrée dans plusieurs études. Par ailleurs, la consistance des selles, la facilité à la défécation et le transit intestinal ont été significativement améliorés chez les patients souffrant d'hémorroïdes. De plus, chez ceux ayant subi une hémorroïdectomie, la douleur a été significativement diminuée par rapport au groupe placebo.

(6) Intérêt thérapeutique ? OUI (1 pt)

Au-delà de son intérêt pour réguler le transit intestinal notamment en cas de constipation ou de diarrhée, l'ispaghul apparaît particulièrement intéressant du fait de ses propriétés métaboliques. En effet, il pourrait avoir un intérêt chez les patients souffrant de syndrome métabolique en régulant la satiété, en diminuant la glycémie post-prandiale et en améliorant le profil lipidique.

(7) Sécurité d'emploi ? OUI (1 pt)

L'ispaghul apparaît comme une plante sûre d'utilisation à condition de respecter ses modalités d'administration.

Au niveau des effets indésirables, des flatulences peuvent être rapportées disparaissant généralement avec la poursuite du traitement. Ces dernières sont limitées par l'augmentation progressive des doses.

Un surdosage en ispaghul conduit seulement à un inconfort abdominal, des flatulences et dans de rares cas à une obstruction intestinale.

L'emploi au cours de la grossesse et l'allaitement est envisageable du fait que l'ispaghul n'étant pas absorbé n'exerce aucun effet systémique.

(8) Espèce répertoriée dans la :

- Pharmacopée Européenne ? OUI (1 pt)
- Pharmacopée Américaine ? OUI (1 pt)
- Pharmacopée Japonaise ? OUI (1 pt)

Score total : 8/10

I. Conclusion

Cultivé principalement dans le sous-continent indien, l'ispaghul est reconnu à travers le monde pour ses bienfaits au niveau du tube digestif. Au Brésil, il est présent dans la liste RENAME 2024 comme étant une plante essentielle accessible gratuitement via la composante de base de l'assistance pharmaceutique. Actuellement, six spécialités pharmaceutiques à base d'ispaghul sont disponibles dont l'une combinée avec un laxatif stimulant, le séné (Agiolax®). Cette plante très largement connue pour lutter contre la constipation mérite toute notre attention en raison de ses propriétés métaboliques souvent méconnues, d'autant plus dans un contexte où la prévalence de l'obésité au Brésil ne cesse de croître. Avec près de 30 % de la population adulte obèse, l'ispaghul constitue une réponse thérapeutique simple en diminuant la glycémie post-prandiale, en améliorant le profil lipidique et en aidant à perdre ou à stabiliser le poids via une sensation de satiété. Dépourvu d'effet indésirable grave, l'ispaghul représente donc une alternative naturelle et abordable comparé aux analogues du GLP-1 pour lutter contre le surpoids et l'obésité, véritable épidémie des temps modernes. Des études cliniques complémentaires apparaissent nécessaires pour s'assurer de l'efficacité de l'ispaghul notamment dans le cadre du syndrome métabolique.

A. Nomenclature botanique

Le genre *Salix* comprend près de 470 espèces réparties sur tous les continents avec une préférence pour les régions tempérées et froides des deux hémisphères et en particulier une nette prépondérance pour celui du Nord (109). En ajoutant les peupliers du genre *Populus*, ils forment la grande famille des *Salicaceae*. Ces espèces correspondent à des arbres, arbustes ou arbrisseaux. Il est à noter que peu d'entre eux appartiennent à la flore tropicale.

Le terme « *Salix* » signifie en latin « saule, osier » et provient lui-même de la racine celtique « *Sal* » (proche de) et « *Lis* » (eau) mettant en avant la prédilection de ces espèces pour les zones humides. Le terme latin « *alba* » signifie blanc en référence à la couleur des rameaux (110).

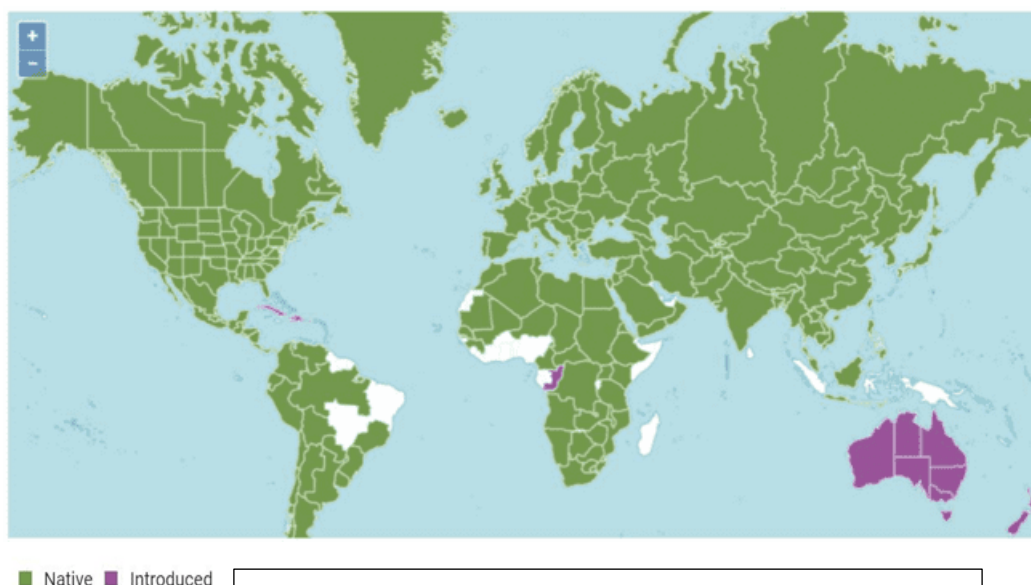


Figure 76. Aire de distribution mondiale du genre *Salix*

B. Description botanique (111)

Aspect général (figure 77)

Salix alba, saule blanc en français, est un arbre pouvant atteindre jusqu'à 25 m de hauteur présentant une cime ample formée de nombreux rameaux dressés. La coloration blanc-

argentée de ses feuilles permet à l'observateur de le distinguer facilement des autres espèces de saule. D'une croissance rapide sur sol humide mais non gorgé d'eau en permanence, le saule blanc a une longévité estimée à 120 ans, ce qui est relativement court par rapport à d'autres espèces d'arbre.



Figure 77. Saule blanc (*Salix alba* L.) au bord de l'eau

Caractéristiques foliaires

- Caduque : se dit d'un organe, foliaire ou non, se détachant de manière saisonnière ou précoce. (figure 78)



Figure 78. Feuilles caduques de saule blanc (*Salix alba* L.)

- Alterne : qualifie des feuilles attachées isolément, une par nœud, sur la tige, l'orientation variant en général de feuille à feuille, ou des étamines fixées entre les pétales (figure 79)



Figure 79. Feuilles alternes de saule blanc (*Salix alba* L.)

- Lancéolée : en forme de fer de lance, allongé et pointu, la partie la plus large se trouvant plus près de la base (sens variable selon les auteurs) (figure 80).



Figure 80. Feuilles lancéolées de saule blanc (*Salix alba* L.)

La teinte argentée présente notamment sur la face inférieure de la feuille est due à de fines soies courtes donnant un aspect soyeux au limbe.

Des stipules rudimentaires et caduques en forme de languette sont disposées à la base des pétioles des feuilles (figure 81).

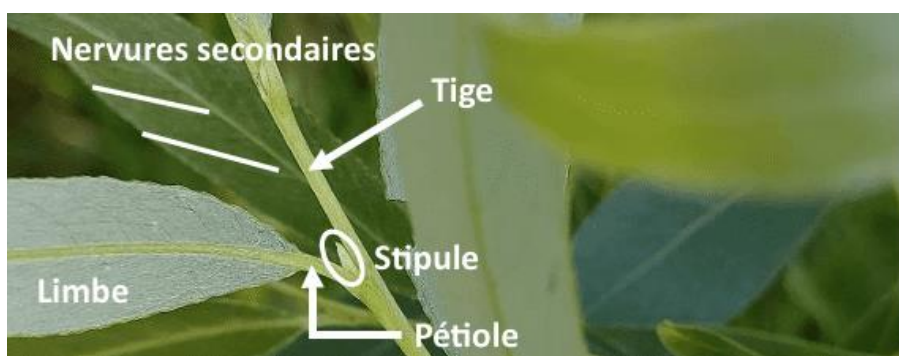


Figure 81. Rameau de saule blanc (*Salix alba* L.)

Inflorescences

Le saule blanc est une plante dioïque, c'est-à-dire que chaque arbre porte des fleurs d'un seul sexe, soit mâles, soit femelles. Les inflorescences sont désignées sous le terme « chaton » et correspondent plus particulièrement à une inflorescence de fleurs simples serrées et dans notre cas unisexuées.

Les chatons mâles portent un grand nombre de fleurs chacune à deux étamines libres (figure 82). Les chatons femelles sont composés de fleurs pistillées dont l'ovaire se transforme en capsule à deux valves (figure 83). Les fleurs mâles et femelles sont précédées d'un nectaire

correspondant à une glande sécrétant du nectar. Il est à noter que les fleurs mâles et femelles sont dépourvues de pétales et de sépales.

La floraison et la feuillaison se déroulent à la même période entre avril et mai



Figure 82. Chatons mâles de saule blanc



Figure 83. Chatons femelles de saule blanc

Fruit et graine

Le fruit correspond à une capsule allongée se fendant par deux valves (figure 84) et libérant de nombreuses graines dotées de poils soyeux assurant leur dispersion anémochore (figure 85).



Figure 84. Fruits du saule blanc

Figure 85. Graines soyeuses du saule blanc



L'écorce du saule blanc est gris terne avec de nombreuses fissures longitudinales (figure 86)



Figure 86. Ecorce du saule blanc

C. Répartition géographique

Salix alba L. est une espèce originaire d'Eurasie s'épanouissant dans les régions tempérées et froides ayant des sols relativement humides (figure 87) (112).

Elle a été introduite par la suite dans de très nombreux pays notamment aux Etats-Unis à partir du XVIIIème siècle par les colons européens. Son développement rapide par rapport aux autres espèces et sa capacité d'adaptation ont conduit le saule blanc à être considéré comme une espèce exotique envahissante. En effet, selon la base de données GBIF, le saule blanc est reconnu comme envahissant dans les 12 pays suivants : USA, Royaume-Uni, Australie, Danemark, Irlande, Norvège, Lettonie, Argentine, Chili, Libye, Eswatini et Yémen (113).

Au Brésil, le saule blanc est présent dans un seul état : le Paraná. Sa culture a lieu dans des espaces anthropisés où la végétation d'origine a été perturbée ou détruite témoignant du caractère pionnier de l'espèce.

Selon la base de données *Flora E Funga Do Brasil*, un total de 7 espèces appartenant au genre *Salix* sont présentes sur le territoire brésilien ; aucune n'étant endémique (figure 88) (114). Ce nombre est relativement faible comparé à la trentaine d'espèces réparties en Europe.

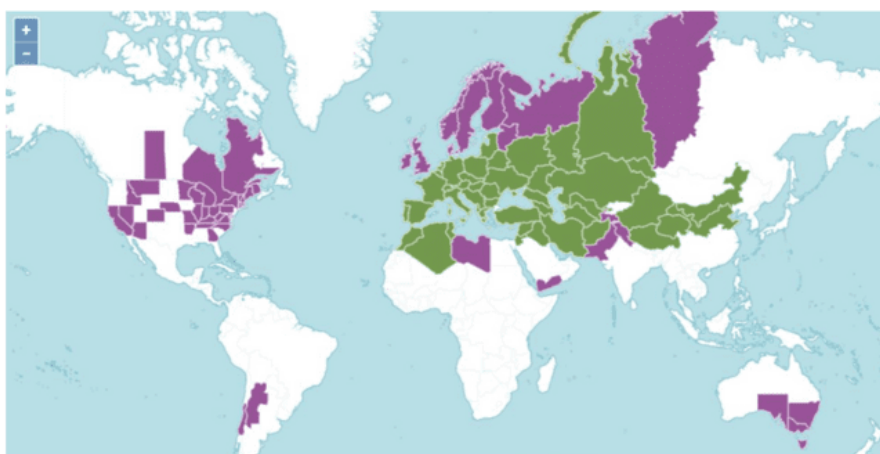


Figure 87. Aire de distribution mondiale du saule blanc (*Salix alba* L.)

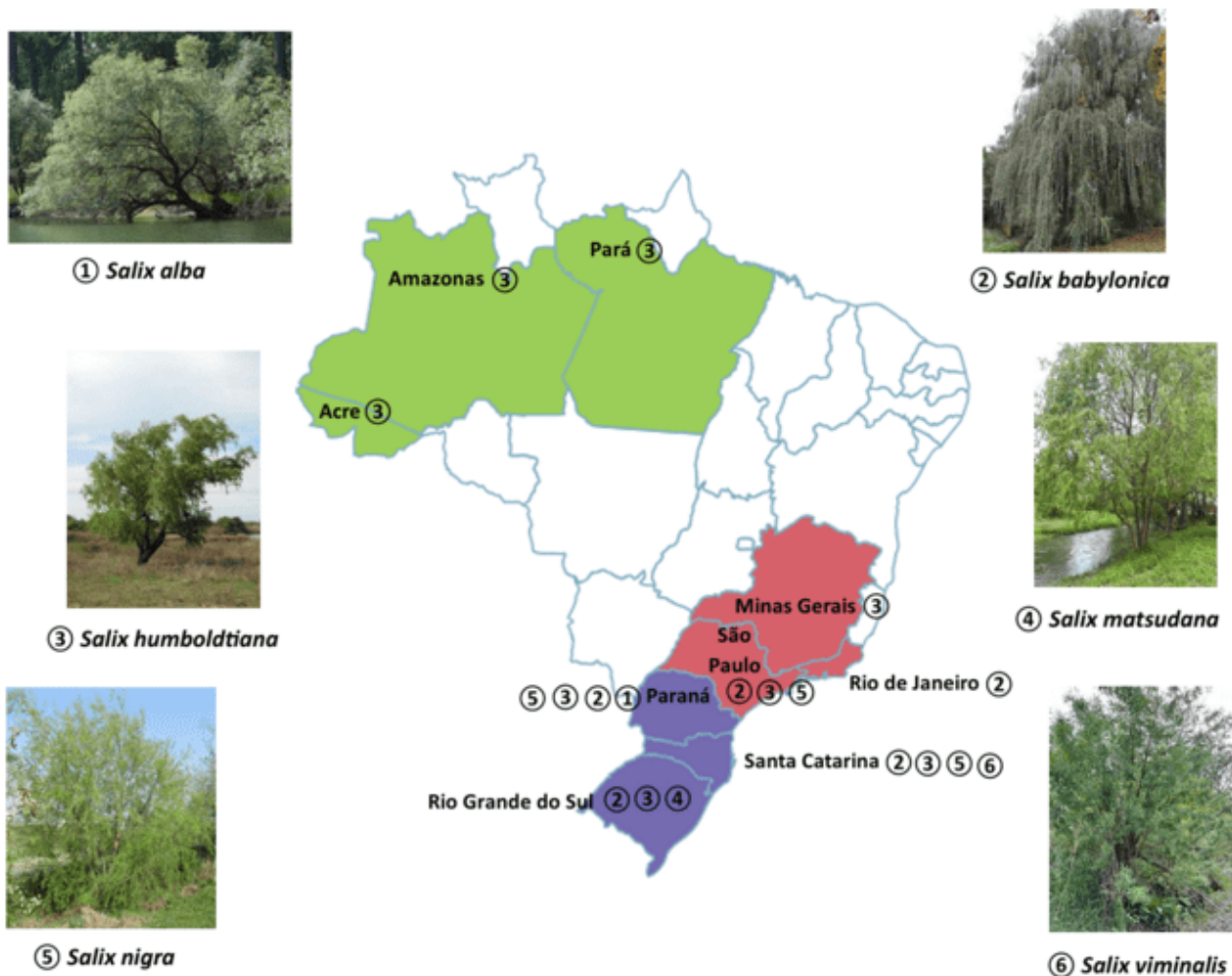


Figure 88. Aire de distribution brésilienne des espèces du genre *Salix*

D'après la carte ci-dessus, on constate que la majorité des espèces du genre *Salix* sont réparties dans les Etats du sud : Rio Grande do Sul, Santa Catarina et Paraná. Ces Etats présentent un climat subtropical humide correspondant à une zone climatique tempérée caractérisée par des étés chauds et humides et des hivers frais à très doux. Ce climat est le plus compatible à la croissance des espèces du genre *Salix* contrairement au climat équatorial de la forêt amazonienne.

D. Historique d'utilisation

Les premières traces écrites de l'utilisation du saule en thérapeutique remontent à l'Egypte pharaonique et aux Assyriens de la période sumérienne. Ainsi, au sein du papyrus d'Ebers daté du XVIème siècle avant J.-C., il est fait mention de la prise de tisanes à base de feuilles de saule afin de combattre certains états inflammatoires.

Dans le corpus hippocratique, le saule est utilisé en fumigation vaginale pour favoriser l'expulsion du sang hors de l'utérus (figure 89).

glands, et appliquer. Fumigation expulsive, capable aussi de faire sortir du sang hors de la matrice : mettre des feuilles de saule sur le feu et fumiger ; on fera asseoir la femme et on la laissera jusqu'à ce que la vapeur entre dans la matrice. Du

Figure 89. Extrait des maladies des femmes, livre premier, traduit dans « Œuvres complètes d'Hippocrate : traduction nouvelle avec le texte grec en regard, collationné sur les manuscrits et toutes les éditions, accompagnée d'une introduction de commentaires médicaux, de variantes et de notes philologiques, suivie d'une table générale des matières. » Tome 8 / par É. Littré 1839-1861

Dioscoride dans son œuvre *Matière médicale* datant du I^{er} siècle après J.-C. attribue au saule blanc diverses indications thérapeutiques. Il aurait une action antalgique notamment en cas de douleurs auriculaires : « *Le suc [du saule] provenant des feuilles ou de l'écorce, mêlé avec du miel rosat et de l'écorce de grenade, est utilisé contre les douleurs d'oreilles.* ». Une action antigoutteuse est également rapportée (115).

Dans son *Histoire naturelle*, Pline l'Ancien (23-79) détaille les nombreuses vertus et préparations possibles à base de saule. En effet, ces dernières sont au nombre de huit allant du fruit immature aux cendres de l'écorce des rameaux mêlées au suc, administrées par voie orale ou locale. Concernant les pathologies traitées, elles sont là aussi très diverses. On peut en répertorier près de douze (figure 90) (116).

XXXVII. (ix.) Le fruit du saule, avant de mûrir, se garnit de fils aussi déliés que ceux de l'araignée. Si on le recueille auparavant, il est bon pour l'hémoptysie. La cendre de l'écorce des premiers rameaux, délayée dans de l'eau, guérit les cors et les durillons aux pieds; elle efface les taches du visage, et plus efficacement si l'on y mêle le suc même de l'arbre. Le saule fournit trois suc différents : l'un exsude de l'arbre même, à la façon des gommes; l'autre distille de la plaie faite au saule quand il est en fleur, par une incision à l'écorce, large de trois doigts; celui-ci est bon pour dissiper les humeurs qui obscurcissent les yeux, ainsi que pour épaissir ce qui a besoin d'être épaissi, pour provoquer les urines et pour faire aboutir tous les dépôts. Le troisième coule des branches coupées avec la serpe. Chacun de ces suc, chauffé avec de l'huile rosat dans une écorce de grenade, s'instille dans les oreilles. Les feuilles, cuites et pilées avec de la cire, forment un topique employé au même usage, et dont on se sert aussi pour la goutte. L'écorce et les feuilles, bouillies dans du vin, constituent

une fomentation très-utile aux nerfs. La fleur, pilée avec les feuilles, guérit les dartres furfuracées de la face. Les feuilles, pilées et prises en boisson, tempèrent les feux de l'amour et les éteignent complètement, si l'on fait souvent usage de cette préparation. La graine du saule noir d'Amérique, avec de la litharge à poids égal, est un dépilatoire; on s'en frotte à la sortie du bain.

Figure 90. Extrait de « Histoire naturelle de Pline : avec la traduction en français. Tome 2 / par M. É. Littré »

■ Préparations à base de saule
■ Indications thérapeutiques

Plus tardivement, au XVII^{ème} siècle, dans son *Dictionnaire universel des drogues simples*, Nicolas Lémery (1645-1715), apothicaire du Grand-Prévost puis médecin de l'Académie royale de sciences, consacre un passage à la description des espèces du genre *Salix* et leur emploi respectif. Une sous-partie est consacrée à leurs vertus (figure 91) (117).

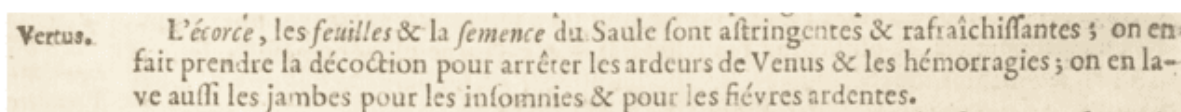


Figure 91. Extrait du *Dictionnaire universel des drogues simples* de Nicolas Lémery (1645-1715) consacré aux vertus du saule

Le 25 avril 1763 devant la *Royal Society of Medecine*, le révérend Edward Stone présente son « Rapport sur le succès de l'écorce de saule dans le traitement des fièvres » (« *An account of the success of the bark of the willow in the cure of agues* ») (figure 92) (118). Ce dernier est considéré comme la première communication scientifique relative au saule. Le révérend débute son rapport en insistant sur l'astringence du saule et sa capacité à guérir les fièvres et les troubles intermittents. L'intuition du révérend quant à la capacité de cette plante à traiter les fièvres lui vient de deux observations, la première étant son goût très amer lui rappelant celui de l'écorce des Jésuites considéré à l'époque comme le meilleur fébrifuge (ndlr : ici on parle probablement de l'écorce de quinquina). La seconde observation est à rapprocher de la théorie des signatures. En effet, le saule s'épanouissant dans les endroits humides et froids propices aux fièvres, son utilisation ne peut que guérir celles-ci. Pour confirmer son intuition, le révérend administra alors de la poudre d'écorce séchée en décoction à la posologie de 20 graines (environ 1 g) toutes les quatre heures à une cinquantaine de personnes. Le traitement ne connut presque aucun échec.

[195]

XXXII. *An Account of the Success of the Bark of the Willow in the Cure of Agues. In a Letter to the Right Honourable George Earl of Macclesfield, President of R. S. from the Rev. Mr. Edmund Stone, of Chipping-Norton in Oxfordshire.*

My Lord,

Read June 2d, 1763. **A**Mong the many useful discoveries, which this age hath made, there are very few which, better deserve the attention of the public than what I am going to lay before your Lordship.

There is a bark of an English tree, which I have found by experience to be a powerful astringent, and very efficacious in curing aguish and intermitting disorders.

About six years ago, I accidentally tasted it, and was surpris'd at its extraordinary bitterness; which immediately rais'd me a suspicion of its having the properties of the Peruvian bark. As this tree delights in a moist or wet soil, where agues chiefly abound, the general maxim, that many natural maladies carry their cures along with them, or that their remedies lie not far from their causes, was so very apposite to this particular case, that I could not help applying it; and that this might be the intention of Providence here, I must own had some little weight with me.

The excessive plenty of this bark furnish'd me, in my speculative disquisitions upon it, with an argument

Figure 92. Première page du « Rapport sur le succès de l'écorce de saule dans le traitement des fièvres » (« *An account of the success of the bark of the willow in the cure of agues* ») du révérend Edward Stone au comte de Macclesfield le 25 avril 1763. (A noter une erreur dans le prénom du révérend qui n'est pas Edmund mais bien Edward).

La découverte du principe actif du saule appelé au départ salicine semble être le fait des pharmaciens italiens Fontana et Brugnatelli travaillant sur l'écorce entre 1826 et 1829. Mais c'est au pharmacien Pierre Joseph Leroux que l'on doit en 1829 l'isolement de quantités importantes de cristaux solubles de salicine pure. Ce composé correspond à un hétéroside associant le glucose et l'alcool salicylique ou saligénine. Il est dénommé actuellement salicoside (figure 93) (119).

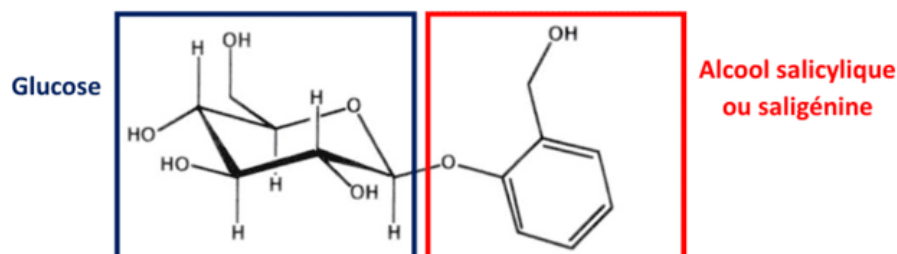
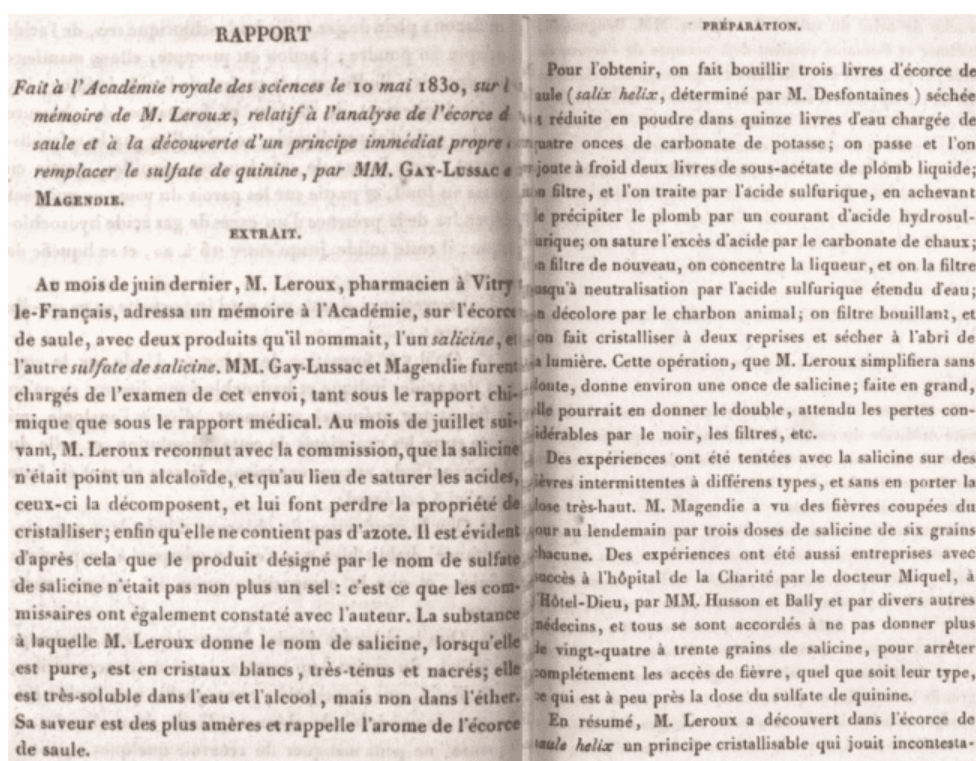


Figure 93. Structure de la salicine / salicoside

Pierre Joseph Leroux confie en vue d'essai deux flacons à un médecin de l'hôpital militaire d'Arras. Les résultats sur les fièvres intermittentes sont jugés prometteurs. Suite à cela, Monsieur Leroux décida de transmettre son mémoire à l'Académie royal des sciences « *relatif à l'analyse de l'écorce de saule et à la découverte d'un principe immédiat propre à remplacer le sulfate de quinine* » pour évaluation. Le rapport de l'Académie du 10 mai 1830 élaboré par Louis-Joseph Gay-Lussac (1783-1855) et François Magendie (1783-1855) conclut à l'efficacité de la salicine comme fébrifuge et atteste de la qualité de l'extraction et de l'isolement de la salicine par Pierre Joseph Leroux (figure 94) (120).



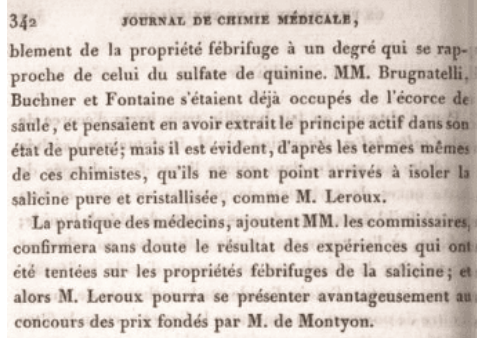


Figure 94. Rapport de l'Académie royale des science en date du 10 mai 1830 sur le mémoire de M. Leroux, *relatif à l'analyse de l'écorce de saule et à la découverte d'un principe immédiat propre à remplacer le sulfate de quinine*, par MM. Gay Lussac et Magendie.

L'histoire du saule et notamment de la salicine ne s'arrête pas là. Nous ne détaillerons pas ici les grandes étapes ayant abouties à la commercialisation par la firme Bayer de l'aspirine ou acide acétylsalicylique au tournant du XXème siècle. En effet, notre travail se limite ici aux substances naturelles et non aux composés obtenus par hémisynthèse. Ci-dessous, un tableau résumant les dates clés ayant conduit au développement de l'aspirine (tableau 17) (121).

Tableau 17. Dates clés ayant abouti au développement de l'aspirine ou acide acétylsalicylique

Period	Figure in the field	Clinical/chemical perspective
4000 BC	Assyrians	Used the extract of willow leaves for painful musculoskeletal joint pain conditions as well as antipyretic drug (Jack, 1997; Vane and Botting, 2003)
3500 BC	Sumerian	Described the use of willow leaves for various ailments such as antipyretic drug (Jack, 1997; Vane and Botting, 1998)
1300 BC	Egyptians	Used willow leaves for joint pain and for the relief of pain and inflammation associated with wounds and antipyretic drug (Jack, 1997; Vane and Botting, 1998; Nunn, 1996)
605 BC	Babylonians	Used the willow tree for treatment for fever, pain and inflammation (Chevallier, 1996)
500 BC	Chinese healers	Remedy for various illness (Riddle, 1999)
400 BC	Hippocrates, a Greek Physician	Relieve pain in childbirth and for fever (Riddle, 1999)
0100 AC	Dioscorides, a Greek Physician	Reduce inflammation (De Materia Medica Libri Quinque) (Wells, 2003)
1763	Edward Stone, an Oxfordshire Reverend	Carried the first clinical trial of willow bark and used willow powder to treat ague (Stone, 1763).
1828	Johann Buchner, Professor of Pharmacology, University of Munich	Extracted and purified salicin* from willow bark (Vane and Botting, 1992)
1829	Henri Leroux, a French Pharmacist	Improved the purification process and obtained salicin in crystalline form for the first time (Rainsford, 1984)
1830	Gay-Lussac and Magendie	They showed that salicin was non-nitrogenous compound (Vane and Botting, 1992)
1838	Raffaele Piria, Italian Chemist	Resolved the chemical structure of salicin as a glucosidic salicyl alcohol. Then oxidized salicyl alcohol into salicylic acid (Piria, 1838)
1852	Gerland H.	First to prepare salicylic acid (Gerland, 1852)
1853	Charles von Gerhardt, Professor of Chemistry at Montpellier University	Gave evidence that salicylic acid structure comprises phenol and carboxylic group. He also developed acetylsalicylic acid, or aspirin (Von Gerhardt, 1853; Vane and Botting, 1992)
1859/1860	Hermann Kolbe and E. Lautemann a German Chemists at Marburg University	Discovered the chemical structure of salicyl alcohol and synthesised salicylic acid (Kolbe and Lautemann, 1860)
1874	Hermann Kolbe and E. Lautemann a German Chemists at Marburg University	Industrial scale production of salicylic acid and end of willow powder era use as remedy (Kolbe, 1874)
1876	Thomas MacLagan, a Scottish Physician	Tried willow extract powder on himself before administration of a patient with acute rheumatism (Vane and Botting, 1992)
1893	Felix Hoffman	Synthesised aspirin by acetylating the hydroxyl group of salicylic acid at the ortho position (Sneader, 2000)
1971	Sir John Vane, a British Pharmacologist	He proved the anticoagulant properties of aspirin by blocking the biosynthesis of prostaglandin, the pain messengers. He suggested that aspirin may reduce the risk of cardiovascular disease which led to use low-dose aspirin as a preventative measure in various cardiac conditions (Vane, 1971; Vane and Botting, 1992, 1998)

E. Indications officielles

1. Formulaire de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne 1^{ère} édition *Salix alba* L. (122)

Cette première monographie concernant le saule blanc est incluse dans la section des préparations extemporanées. La partie utilisée correspond à l'écorce de tige séchée. Trois grammes sont bouillis dans 150 mL d'eau pendant 5 minutes. Cette décoction présente des propriétés anti-inflammatoire et antipyrétique. Elle est indiquée en cas de grippe et de rhume à partir de 12 ans à raison de 150 mL 2 à 3 fois par jour. Il est mentionné de ne pas l'utiliser chez les individus sous traitements anticoagulants, anti-acides, corticostéroïdes et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Par ailleurs, elle n'est pas indiquée chez les personnes souffrant de troubles gastro-intestinaux et d'hypersensibilité à l'acide salicylique. L'emploi chez la femme enceinte et le jeune enfant n'est pas recommandé.

2. Premier Supplément au Formulaire de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne 1^{ère} édition *CÁPSULA COM Salix* [várias espécies incluindo *S. purpurea* L., *S. daphnoides* Vill., *S. fragilis* L.] (123)

Dans ce premier supplément, l'espèce *Salix alba* L. n'est plus mentionnée, ni sa préparation extemporanée sans que les raisons soient détaillées.

A la place, la monographie concernant le genre *Salix* cite les trois espèces suivantes : *Salix purpurea* L., *Salix daphnoides* Vill. et *Salix fragilis* L. Le titre de la monographie peut induire un doute. En effet, logiquement, si celle-ci concerne le genre *Salix* alors *Salix alba* L. est nécessairement inclus. Néanmoins, pourquoi ne pas l'avoir clairement indiqué d'autant plus qu'il faisait partie de la 1^{ère} édition du Formulaire de Phytothérapie à la différence des trois espèces ici présentes.

Chaque gélule contient 390 mg d'extrait sec hydroalcoolique (éthanol à 70 %) d'écorce (DER 8-14:1). Ce dernier est standardisé à 15 % de salicine totale.

L'indication n'est plus la grippe ni le rhume mais les douleurs lombaires aiguës à raison de 1 à 2 gélules par prise 2 fois par jour sans dépasser 4 gélules par jour. La durée d'utilisation ne doit pas excéder 4 semaines. Par ailleurs, dans les précautions d'emploi, un médecin doit être

consulté à la fois si l'usage se prolonge mais également si les symptômes ne s'améliorent pas au cours de la 1^{ère} semaine de traitement.

L'usage est réservé à l'adulte de plus de 18 ans et non plus à partir de 12 ans. Cette limite est justifiée par le risque de syndrome de Reye caractérisé par des troubles digestifs et neurologiques graves dans un contexte d'infection virale (grippe, varicelle) et faisant suite à la prise de dérivés salicylés.

Des contre-indications d'emploi sont ajoutées : femme allaitante, hypersensibilité aux AINS, antécédent d'angio œdème, de bronchospasme ou d'urticaire suite à la prise de salicylés ou d'AINS, asthme induit par les salicylés, ulcère gastrique, déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, insuffisance rénale ou hépatique sévère et troubles de la coagulation.

Des réactions allergiques se manifestant par un rash cutané, un prurit, un urticaire, un asthme, un exanthème et des troubles digestifs à type de nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, dyspepsie peuvent survenir et doivent amener à interrompre le traitement.

3. Formulaire de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne 2^{ème} édition *Salix* [*várias espécies incluindo S. purpurea* L., *S. daphnoides* Vill., *S. fragilis* L.] (124)

Cette monographie s'inspire largement de celle adoptée par l'HMPC, le 31 janvier 2017.

6 préparations y sont décrites :

Formule	Composition et quantité	Mode de préparation	Indication thérapeutique	Posologie
INFUSION	Ecorce de tige 1 à 3 g q.s.p 150 ml d'eau	Infuser 5 min	① Traitement symptomatique des douleurs articulaires légères	150 ml 3x/j
DECOCTION	Ecorce de tige 4 g q.s.p 200 ml d'eau	Décoction 15 min sous couvercle. Filtrer et boire chaud.		200 ml 3x/j après repas
TEINTURE	Ecorce de tige 20 g q.s.p 100 ml d'éthanol à 25 % DER 1 : 5	Utilisation de conservateurs recommandée en raison du faible titre alcoolique		15 à 24 ml dilué dans 50 ml d'eau 1x/j
EXTRAIT FLUIDE	Ecorce de tige 100 g q.s.p 100 ml d'éthanol à 25 % DER 1 : 1		② Traitement symptomatique de la fièvre associée au rhume	1 à 3 ml dilué dans 50 ml d'eau 3x/j
GELULE	Extrait sec aqueux de l'écorce 600 mg q.s.p 1 gélule DER 8-20 : 1			1 gélule 2x/j
	Extrait sec aqueux de l'écorce 480 mg q.s.p. 1 gélule DER 16-23 : 1			1 gélule 2x/j

Concernant les précautions d'emploi, des éléments ont été ajoutés par rapport au Premier Supplément de la 1^{ère} édition. L'usage est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité aux espèces du genre *Salix*. Des durées d'emploi sont précisées selon l'indication : maximum 4 semaines en cas de douleurs articulaires, 3 jours en cas de fièvre associée à un rhume, 1 journée en cas de céphalées. On peut remarquer que cette dernière indication thérapeutique n'est pas mentionnée dans la rubrique « indications » mais uniquement dans les précautions d'emploi. On peut supposer qu'il s'agit d'un oubli de la part des auteurs. Par ailleurs, si la fièvre excède 39°C s'accompagnant de maux de tête, un médecin doit être consulté. La contre-indication chez la femme enceinte ou allaitante est justifiée par le fait que les dérivés salicylés ont la capacité de franchir la barrière placentaire et d'être excrétés dans le lait maternel. Enfin, concernant les interactions médicamenteuses, il est fait mention d'une potentialisation des effets des anticoagulants notamment les dérivés coumariniques.

4. Monographie de l'HMPC European Union herbal monograph on *Salix* [various species including *S. purpurea* L., *S. daphnoides* Vill., *S. fragilis* L.], cortex (125)

Comme évoqué précédemment, la monographie du Formulaire de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne 2^{ème} édition se base en grande partie sur la monographie de l'HMPC. Néanmoins, certaines différences peuvent être mises en évidence.

Tout d'abord, l'HMPC établit une distinction entre un usage bien établi « *well-established use* » et un usage traditionnel « *traditional use* », ce que ne fait pas la monographie brésilienne qui inclut toutes les indications dans une seule et même catégorie. Cet usage est considéré comme bien établi uniquement pour le traitement de courte durée des douleurs lombaires. En revanche, il est considéré comme traditionnel pour tous les autres emplois : douleurs articulaires légères, fièvre associée au rhume et céphalées. A noter ici que les maux de tête apparaissent clairement dans la rubrique des indications thérapeutiques. Tous ces usages sont repris dans la monographie brésilienne sauf l'utilisation en cas de douleurs lombaires ainsi que la préparation qui lui est associée (extrait sec hydroalcoolique d'écorce, éthanol à 70 %). Cet usage et la préparation en lien étaient mentionnés dans le 1^{er} supplément à la 1^{ère} édition (2018) mais ont disparu dans la 2^{nde} édition de 2021. Cela est d'autant plus étonnant de supprimer cet usage car étant le seul considéré par l'HMPC comme bien établi. On peut se

demander s'il s'agit d'un oubli de la part des auteurs ou d'une réelle volonté d'écarter cet emploi.

Concernant les contre-indications, l'HMPC établit une nuance pour la femme enceinte. A partir du 3^{ème} trimestre de grossesse, le saule est contre-indiqué alors qu'il est simplement non recommandé au cours des deux premiers trimestres.

Enfin, dans les précautions d'emploi, l'HMPC rappelle le fait que ce produit ne doit pas être utilisé en cas de crise d'arthrose, cette affection nécessitant en premier lieu un avis médical.

5. German Commission E Monographs (1984) White Willow bark (126)

La monographie allemande détaille la matière première utilisée. Elle correspond à l'écorce des branches âgées de 2 à 3 ans et récoltées au début du printemps. L'écorce séchée doit contenir au moins 1 % de dérivés salicylés calculés sous forme de salicine.

Les indications thérapeutiques sont similaires : maladies s'accompagnant de fièvre, douleurs rhumatismales et céphalées.

La posologie journalière moyenne (sans avis médical) est comprise entre 60 et 120 mg de salicine.

6. Monographie de l'OMS Cortex Salicis (127)

La monographie de l'OMS en plus des indications détaillées ci-dessus complètent par trois autres emplois décrits en médecine traditionnelle : par voie orale pour la constipation et l'incontinence urinaire et par voie externe pour le traitement des verrues.

La posologie journalière moyenne (sans avis médical) pour les sujets âgés de 12 ans et plus se situe entre 120 et 240 mg de salicine répartie en deux doses.

F. Résumé

Excepté la monographie du Formulaire de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne 1^{ère} édition, toutes les autres considèrent le genre *Salix* dans son ensemble et non uniquement

l'espèce *Salix alba* L. Les propriétés anti inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques sont mises à profit dans diverses indications disposant de niveaux de preuve plus ou moins solide : douleurs lombaires, douleurs articulaires, fièvre accompagnée d'un rhume, céphalées mais aussi constipation, incontinence urinaire et les verrues. Au vu des nombreuses précautions d'emploi et contre-indications mentionnées dans l'ensemble des monographies étudiées, il apparaît judicieux que les préparations à base de saule fassent l'objet d'un conseil systématique de la part d'un professionnel de santé.

G. Bases scientifiques d'utilisation

En ce qui concerne les données scientifiques, nous nous appuyons principalement sur deux documents, à savoir une revue systématique élaborée par l'organisation à but non lucratif Cochrane et intitulée « *Herbal medicine for low-back pain (Review)* » (128) et le rapport final d'évaluation de l'HMPC intitulé « *Assessment report on Salix [various species including S. purpurea L., S. daphnoides Vill., S. fragilis L.], cortex* » (129).

Le premier document a pour objectif d'évaluer l'efficacité de plusieurs plantes dans un contexte de douleurs lombaires et notamment le saule blanc. Deux études comptant au total 261 patients ont été rassemblées. Elles ont pour but de comparer l'efficacité sur les douleurs lombaires d'une dose journalière faible (120 mg) et élevée (240 mg) de salicine par rapport à un placebo. La dose journalière élevée en salicine induit une réduction significative du score de douleur EVA (Echelle Visuelle Analogique) par rapport à une dose journalière faible et au placebo. Le niveau de preuve est de qualité modérée. Une autre étude rassemblant 228 patients a comparé l'efficacité du rofécoxib (dose journalière de 12,5 mg) à l'extrait de saule blanc. Il en ressort que les deux produits sont similaires en termes d'efficacité et d'effets indésirables. Néanmoins, cette conclusion doit être prise avec précaution car le niveau de preuve est considéré comme très faible.

La revue Cochrane conclut que le saule blanc semble réduire la douleur de manière plus importante qu'un placebo tout en mettant en avant la nécessité de mener des essais cliniques supplémentaires afin de confirmer l'efficacité du saule blanc en cas douleurs lombaires.

Au niveau européen, le rapport de l'HMPC met en évidence les lacunes des essais cliniques disponibles : nombre de patients inclus faible, durée des essais court, utilisation simultanée

d'autres traitements antalgiques, caractérisation et description des extraits de saule utilisés insuffisantes, etc. Malgré ces faiblesses méthodologiques, l'HMPC conclut à l'efficacité supérieure d'une dose journalière de 240 mg de salicine par rapport à un placebo en cas de douleur lombaire aiguë. Une consultation médicale s'impose en l'absence d'amélioration ou en cas d'aggravation lors de la première semaine.

Tout comme la revue Cochrane, l'HMPC insiste sur l'importance de disposer à l'avenir d'essais cliniques de qualité méthodologique supérieure afin d'aboutir à des conclusions aux niveaux de preuve plus élevés.

H. Produits disponibles au Brésil

Le tableau suivant rassemble les produits disponibles au Brésil contenant du saule blanc ainsi que les conditions de leur utilisation (tableau 18).

Tableau 18. Produits à base de saule blanc commercialisés au Brésil

PRODUIT	LABORATOIRE	COMPOSITION (pour 1 unité)	INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)	POSOLOGIE	REMARQUE(S)
① CALMAN*  	Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda	→ Pour 1 comprimé : -100 mg d'extrait sec des parties aériennes de <i>Passiflora incarnata</i> à 0,2 % (≈ 0,2 mg de flavonoïdes totaux exprimés sous forme de vitexine) -30 mg d'extrait sec des parties aériennes de <i>Crataegus rhipidophylla</i> à 3,0 % (≈ 0,9 mg de flavonoïdes totaux exprimés sous forme d'hypéroside) -100 mg d'extrait sec de l'écorce de <i>Salix alba</i> à 1,5 % (≈ 1,5 mg de salicine) → Pour 1 ml de solution : -0,10 ml d'extrait fluide des parties aériennes de <i>Passiflora incarnata</i> à 0,04% (≈ 0,04 mg de flavonoïdes totaux exprimés sous forme de vitexine) -0,07 ml d'alcoolat des parties aériennes de <i>Crataegus rhipidophylla</i> à 0,24 % (≈ 0,168 mg de flavonoïdes totaux exprimés sous forme d'hypéroside) -50 mg d'extrait mou d'écorce de <i>Salix alba</i> à 0,3 % (≈ 0,15 mg de salicine)	-Traitement symptomatique de l'anxiété légère -Traitement symptomatique de l'irritabilité -Facilite l'endormissement -Traitement symptomatique des manifestations cardiaques temporaires d'origine nerveuse (ex : palpitations cardiaques en lien avec l'anxiété légère)	20 ml 1 x/j 1 à 2 cp 1 à 2 x/j 15 à 20 ml 1 à 2x/j 1 à 2 cp 1 à 2x/j 15 à 20 ml 1 à 2x/j 1 à 2 cp 1 à 2x/j Absence de données dans la notice	Aucune durée d'utilisation mentionnée CI en cas d'hypersensibilité au latex (réaction croisée avec la passiflore) CI < 18 ans Pas d'utilisation concomitante avec des produits sédatifs et alcool (potentialisation de l'effet sédatif) Interrompre au moins 2 semaines avant une intervention chirurgicale en raison du risque augmenté de saignement et de potentialisation de l'effet sédatif des médicaments péri-opératoires
② GALENOGAL ELIXIR* 	Kley Hertz Farmacêutica S.A.	→ Pour 15 ml de solution (≈1 cuillère à soupe) : -600 mg d'extrait sec de l'écorce de <i>Salix alba</i> 5 à 6% (≈ 30 (5%) à 36 mg (6%) de salicine)	Antipyrétique Anti-inflammatoire Antalgique	15 ml (1 cuillère à soupe) 3 x/j ≈ 90 à 108 mg de salicine/j	Aucune durée d'utilisation mentionnée CI < 12 ans, diabète, suspicion de dengue

③ MARACUJÁ CONCENTRIX* 	Legrand Pharma Indústria Farmacêutica Ltda	→Pour 5 ml de solution (≈1 cuillère à café) : -0,5 ml d'extrait fluide des parties aériennes de <i>Passiflora incarnata</i> à 0,36 %-0,44 % de flavonoïdes totaux exprimés sous forme de vitexine (≈ 1,8 mg à 2,2 mg de vitexine) -0,35 ml d'alcoolat des parties aériennes de <i>Crataegus oxyacantha</i> à 0,007 % de flavonoïdes totaux exprimés sous forme de vitexine-2-O-rhamnoside (≈ 0,0245 mg de vitexine-2-O-rhamnoside) -250 mg d'extrait mou de l'écorce de <i>Salix alba</i> à 1,4 % de salicine (≈ 3,5 mg de salicine)	Traitement symptomatique de l'anxiété légère et de l'insomnie	Nourrisson : ½ cuillère à café (2,5 ml) 1 à 2x/j Enfants de 2 à 5 ans : 1 cuillère à café (5 ml) 1 à 2 x/j Enfants > 5 ans : 2 cuillères à café (10 ml) 1 à 2 x/j Adultes : 3 à 4 cuillère à café (15 à 20 ml) 1 à 2x/j	Utilisation possible en pédiatrie Aucune durée d'utilisation mentionnée Interactions médicamenteuses entre <i>Crataegus oxyacantha</i> et les digitaliques (digoxine, digitaline) Eviter l'utilisation concomitante de dérivés de l'acide acétylsalicylique ou d'anticoagulants en raison de la présence de <i>Salix alba</i> Potentialisation de l'action des IMAO en cas de prise de doses excessives de <i>Passiflora incarnata</i>
④ PASALIX* 	Marjan Indústria e Comércio Ltda	→Pour 1 comprimé : -100 mg d'extrait sec des parties aériennes de <i>Passiflora incarnata</i> (≈ 0,240 mg à 0,360 mg d'isovitexine) -30 mg d'extrait sec des parties aériennes de <i>Crataegus rhipidophylla</i> (≈ 0,160 à 0,240 mg d'hypéroside) -100 mg d'extrait sec de l'écorce de <i>Salix alba</i> (≈ 1,5 à 2 mg de salicine)	Traitement de l'anxiété et de l'insomnie	1 à 2 cp 1 à 2 x/j	Aucune durée d'utilisation mentionnée CI < 12 ans Interaction potentielle entre <i>Passiflora incarnata</i> contenant des coumarines et les anticoagulants (ex : warfarine) sans que les études soient concluantes

⑤ SERENUS*



Biolab Sanus
Farmacêutica
Ltda

→Pour 1 comprimé :
-13,334 mg d'extrait sec de *Passiflora incarnata* (≈ 0,2 mg de flavonoïdes)
-8,33 mg d'extrait sec de *Crataegus oxyacantha* (≈ 0,15 mg de flavonoïdes)
-10 mg d'extrait sec de *Salix alba* (≈ 1,5 mg de salicine)

Traitement de l'anxiété et
des troubles du sommeil

1 à 2 cp 1 à 2x/j

CI < 2 ans

D'après le tableau ci-dessus, cinq produits ayant le statut de médicament traditionnel de phytothérapie et contenant du saule blanc sont actuellement disponibles sur le marché brésilien.

Sur ces cinq produits, un seul contient uniquement du saule blanc (Galenogal elixir®) (130) ; les autres étant une association de saule blanc, de passiflore et d'aubépine. Cette association est indiquée en cas d'anxiété légère, de troubles du sommeil, d'irritabilité et de manifestations cardiaques temporaires d'origine nerveuse. Si la passiflore et l'aubépine sont traditionnellement utilisées dans ces indications, on peut s'interroger sur le rôle du saule blanc dans cette combinaison. En effet, d'après les monographies étudiées précédemment, il n'est jamais fait mention de propriétés anxiolytique, sédative de la part de l'écorce de saule blanc. On peut donc se demander quelle est la plus-value du saule blanc dans cette association en sachant que ce dernier induit un certain nombre de précautions d'emploi, de contre-indications et d'effets indésirables non négligeables.

Si l'on étudie les notices de chaque produit, la justification de l'emploi du saule blanc est peu étayée. Concernant la notice du produit Calman® (131), les trois plantes sont considérées sans distinction comme ayant un effet sur le système nerveux central induisant un effet sédatif léger, prolongeant la période de sommeil et agissant en cas d'anxiété légère, d'insomnie et d'irritabilité. Afin d'obtenir plus de précision, un mail au laboratoire Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda commercialisant ce produit a été envoyé. La réponse du laboratoire est loin d'être satisfaisante, ce dernier ne faisant que reprendre la notice du produit. Par ailleurs, il ajoute que les données supplémentaires concernant les ingrédients actifs sont confidentielles et ne peuvent donc être communiquées.

La notice du produit Maracujá Concentrix® (132) du laboratoire Legrand Pharma Indústria Farmacêutica Ltda considère également les trois plantes dans leur ensemble et évoque seulement un effet sédatif. Le laboratoire Marjan Indústria e Comércio Ltda via son produit Pasalix® (133) mentionne l'effet sédatif et anxiolytique de la passiflore. Concernant l'aubépine et le saule blanc, il évoque sans plus de précision une capacité à inhiber la liaison aux récepteurs de la sérotonine dans le cerveau ce qui expliquerait les propriétés anxiolytique et sédative de ces deux plantes. Enfin, la notice du produit Serenus® (134) commercialisé par le

laboratoire Biolab Sanus Farmacêutica Ltda distingue les propriétés calmantes de la passiflore et de l'aubépine et la capacité à réduire l'excitation nerveuse de l'extrait de saule blanc.

D'après la base de données Cochrane, un seul essai clinique étudiant l'effet de l'association passiflore, aubépine et saule blanc sur l'anxiété légère à modérée a été mené. Ce dernier a été mis en œuvre par le la laboratoire Marjan Indústria e Comércio Ltda et avait pour but de comparer l'efficacité de l'association précédente par rapport à la valériane (*Valeriana officinalis* L.) chez 150 patients souffrant d'anxiété légère à modérée sur une période de six semaines. Les résultats de l'étude n'ont jamais été publiés.

Le produit Galenogal elixir® du laboratoire Kley Hertz Farmacêutica S.A. est le seul dont l'indication se rapproche des monographies officielles. Néanmoins, dans la notice, le laboratoire se contente d'évoquer les propriétés anti-inflammatoire, antipyrétique et antalgique du saule blanc sans donner de véritable indication thérapeutique comme celles qui sont retrouvées dans les monographies officielles (douleurs articulaires, fièvre associée au rhume...etc.). Par ailleurs, il est à noter que le laboratoire mentionne un véritable mécanisme d'action de l'extrait de saule blanc expliquant ses propriétés thérapeutiques.

Au niveau des doses de salicine administrées par jour, nous pouvons comparer uniquement le produit Galenogal elixir® avec les documents officiels car ayant des indications similaires. En suivant la notice du produit, la dose journalière de salicine est comprise entre 90 et 108 mg, ce qui est en adéquation avec les recommandations officielles (liste RENAME : 60 à 240 mg de salicine/j, OMS : 120 à 240 mg/j, Commission E allemande : 60 à 120 mg/j). Pour les médicaments ayant une indication en cas d'anxiété légère, de troubles du sommeil, d'irritabilité, de palpitations cardiaques, les doses de salicine journalières sont beaucoup plus faibles allant de 2,25 mg à 28 mg.

Concernant les populations ciblées, elles varient également selon les produits et sont parfois discutables. Concernant le produit Calman®, comprimé et solution buvable, il est réservé aux adultes de plus de 18 ans. A l'inverse, les produits Pasalix® et Galenogal elixir® sont autorisés dès 12 ans. Cette limite d'âge est encore abaissée avec le médicament Serenus®, qui peut être utilisé chez l'enfant dès l'âge de 2 ans. Etant donné qu'il se présente sous forme de comprimé, l'âge limite de 2 ans n'est pas adapté en raison du risque de fausse route et en sachant qu'il est recommandé d'attendre au moins l'âge de 6 ans pour donner des comprimés ou gélules.

Enfin, le produit Maracujá Concentrix® est utilisable dès la naissance. Cette possibilité peut laisser perplexe. En effet, l'automédication chez le nourrisson doit être réduite au minimum en privilégiant une consultation médicale. Par ailleurs, ce produit contient de l'alcool à un taux non négligeable compris entre 12,24 % et 16 %.

I. Score phytothérapeutique

(1) Usage traditionnel répandu au Brésil ? NON (0 pt)

Le saule blanc (*Salix alba* L.) n'est pas un arbre poussant naturellement au Brésil. Un usage traditionnel relativement ancien est donc inenvisageable. Par ailleurs, son aire de distribution est limitée à un seul Etat (Paraná), ce qui rend peu probable un usage répandu.

(2) Espèce cultivée au Brésil ? OUI (1 pt)

Espèce non endémique du Brésil présente dans les Etats brésiliens suivants :

-Etats du sud : Paraná



(3) Activité biologique démontrée *in vitro* / *in vivo* chez l'animal ? OUI (1 pt)

D'après le rapport final d'évaluation de l'HMPC, le saule blanc présente des activités anti-inflammatoires, antalgiques et antipyrétiques. Par ailleurs, il aurait des propriétés antitumorales, antioxydantes et vasoprotectrices. Sa capacité à inhiber la croissance tumorale et l'angiogenèse ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques.

(4) Molécules actives identifiées ? OUI (1 pt)

La salicine ainsi que ses dérivés (salicortine, 2'-O-acetylsalicortine, trémulacine) sont les composés les plus caractéristiques du saule blanc. Les autres composés sont représentés par les flavonoïdes, les tanins condensés et les catéchines. La salicine est probablement le composé ayant l'activité anti-inflammatoire la plus importante. Néanmoins, il a été suggéré que l'ensemble des composants identifiés jouerait un rôle dans cette activité.

(5) Efficacité clinique démontrée ? OUI et NON (0,5 pt)

En ce qui concerne les indications thérapeutiques officielles (douleurs lombaires, douleurs articulaires modérées, fièvre associée au rhume, céphalées), il existe des données cliniques démontrant une certaine efficacité. Cela est attesté par le fait que l'HMPC considère comme usage bien établi (*well-established use*) l'emploi du saule en cas de douleurs lombaires. De même, l'OMS considère son utilisation en cas de fièvre, de douleur et d'affection rhumatismale légère comme se basant sur des données cliniques.

En revanche, les indications du saule en association avec la passiflore et l'aubépine en cas d'anxiété, de troubles mineurs du sommeil, d'irritabilité ou encore de palpitations cardiaques n'ont a priori pas de fondement scientifique solide.

(6) Intérêt thérapeutique ? OUI et NON (0,5 pt)

L'intérêt thérapeutique du saule pour ses propriétés antalgique, antipyrétique et anti-inflammatoire semble avéré. En effet, les douleurs articulaires et lombaires, la fièvre associée au rhume ainsi que les céphalées représentent des pathologies très fréquentes au sein de la population générale. Ainsi, l'écorce de saule blanc pourrait représenter une bonne option thérapeutique à condition que des médicaments de phytothérapie soit disponibles en pharmacie. Or, on a vu précédemment qu'il n'existe actuellement qu'un seul médicament de phytothérapie à base de saule indiqué comme antalgique, anti-inflammatoire et antipyrétique (Galenogal elixir®).

A l'inverse, l'intérêt thérapeutique du saule blanc au niveau du système nerveux central semble faible voir nul. En effet, aucune étude clinique ne démontre un intérêt de l'écorce de saule en cas d'anxiété, d'insomnie, d'irritabilité ou de palpitations cardiaques.

(7) Sécurité d'emploi ? OUI (1 pt)

Au cours des essais cliniques, les effets indésirables des extraits d'écorce de saule blanc chez l'adulte se sont révélés bénins à type de réaction allergique et de troubles digestifs (dyspepsie, vomissements, brûlures d'estomac, diarrhée).

(8) Espèce répertoriée dans la :

- Pharmacopée Européenne ? OUI (1 pt)

- Pharmacopée Américaine ? OUI (1 pt)
- Pharmacopée Japonaise ? NON (0 pt)

Score total : 7/10

J. Conclusion

Plante utilisée depuis la nuit des temps pour ses propriétés antalgique, antipyrétique et anti-inflammatoire, il a fallu attendre le XIX^{ème} siècle pour mettre en évidence l'un des principaux composés actifs du saule blanc (*Salix alba* L.), à savoir la salicine. Originaire d'Eurasie et poussant sous des climats tempérés à froids, le saule blanc a été introduit dans de nombreux pays dont le Brésil où il est présent dans l'état du Paraná. Inclus dans la 1^{ère} édition du Formulaire de Phytothérapie brésilien, il est officiellement indiqué comme traitement symptomatique des douleurs articulaires légères et de la fièvre associée au rhume. Paradoxalement, la majorité des médicaments de phytothérapie contenant de l'écorce de saule sont indiqués en association avec la passiflore et l'aubépine dans le traitement de l'anxiété légère, des troubles mineurs du sommeil, de l'irritabilité et des palpitations cardiaques d'origine nerveuse. Cependant, aucun document officiel ni étude scientifique n'atteste d'une quelconque efficacité de ce dernier dans les affections citées précédemment. Cela est d'autant plus regrettable qu'il bénéficie d'un niveau de preuve relativement satisfaisant pour le traitement des douleurs lombaires. Enfin, il est important d'insister sur la nécessité d'un conseil pharmaceutique lors de la dispensation d'un produit à base d'extrait de saule blanc. En effet, ce dernier peut présenter un certain nombre d'effets indésirables, de contre-indications, de précautions d'emploi et d'interactions médicamenteuses apparentés à l'aspirine (acide acétylsalicylique) et aux AINS.

A. Nomenclature botanique

L'espèce *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Schult.) D.C. a été décrite pour la 1^{ère} fois en 1830. Le genre *Uncaria* correspond à des lianes situées dans les tropiques ; la plupart étant paléotropicales c'est-à-dire regroupées dans la zone intertropicale de l'Ancien Monde (Asie, Afrique et Pacifique) (figure 95). Ce genre compte une trentaine d'espèces dont 29 en Asie du Sud-Est, trois en Afrique et deux en Amérique du Sud (*Uncaria tomentosa* et *Uncaria guianensis*) (135).

Le terme *Uncaria* est issu du latin *uncus* signifiant « griffe », « crochet » ou encore « ongle ». Ce terme fait référence aux stipules en forme d'épine recourbée retrouvées chez ces lianes (136).

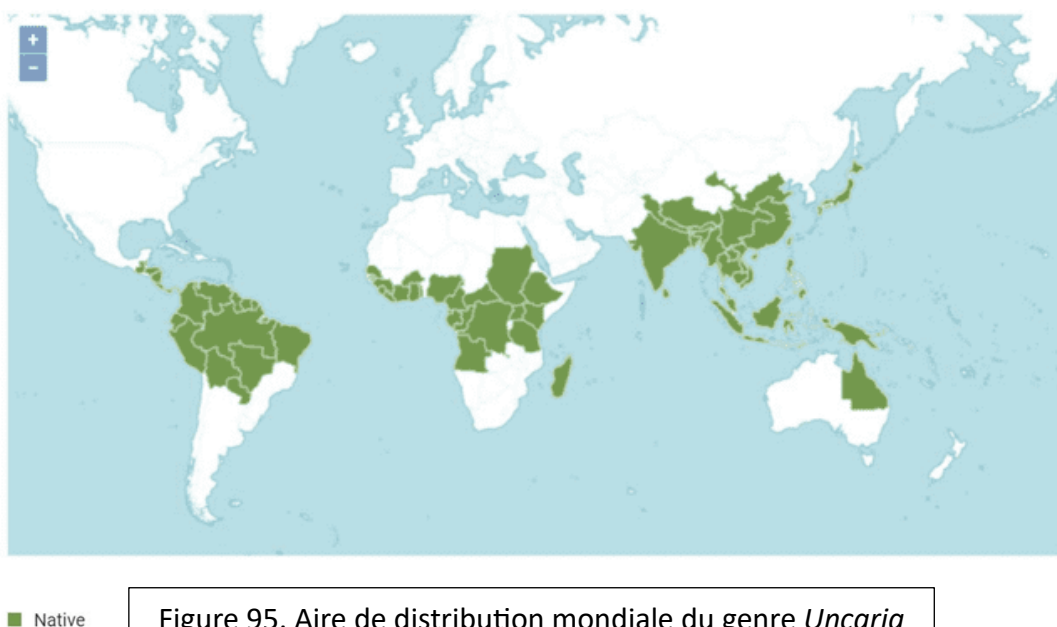


Figure 95. Aire de distribution mondiale du genre *Uncaria*

B. Description botanique (137)

Uncaria tomentosa présente un aspect arbustif ou de liane grimpant à la canopée et pouvant atteindre jusqu'à 35 mètres de longueur.

Les feuilles sont simples, opposées de forme elliptique à elliptique-oblongue. Leur longueur est de 7 à 15 cm et leur largeur de 4 à 9 cm. L'apex est légèrement acuminé. La base est de forme tronquée à légèrement cordée ou arrondie. Les feuilles sont papyracées, c'est-à-dire

ayant l'aspect ou la consistance du papier. Chaque feuille comporte 5 à 10 paires de nervures secondaires légèrement brochidodromes. Les stipules interpétiolaires (environ 1 cm de long pour 1,2 cm de large à la base) sont persistantes, ligulées, arrondies à obtuses. La tige est quadrangulaire et légèrement pubérulente (Figure 96).

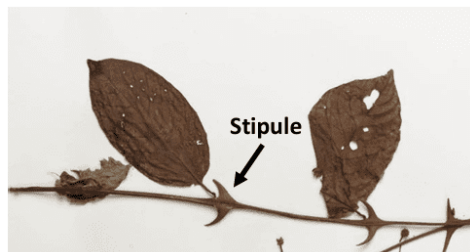
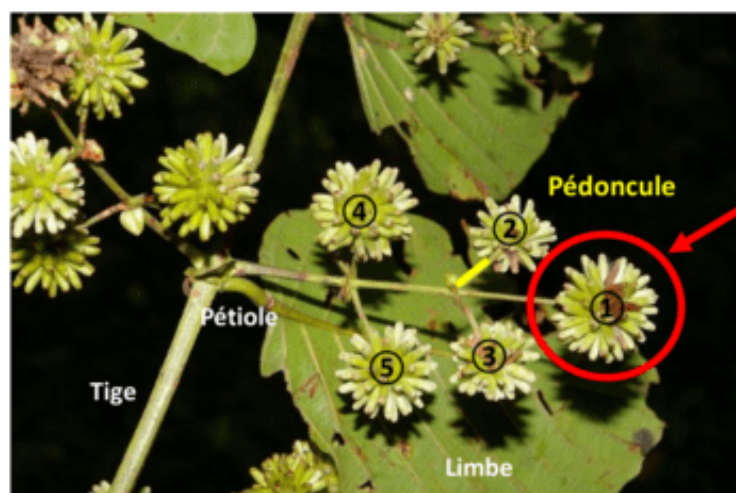


Figure 96. Feuilles d'*Uncaria tomentosa*



Les inflorescences sont des capitules globuleux regroupés au nombre de trois à cinq. Chaque capitule mesure de 15 à 25 mm de diamètre. Les pédoncules dépourvus de bractée ont une longueur comprise entre 1 et 7 cm (figure 97).



Capitule globuleux

Figure 97. Inflorescences d'*Uncaria tomentosa*

Les fleurs sont hermaphrodites et sessiles. La corolle est infundibuliforme (en forme d'entonnoir) de couleur crème à jaune voire orange (figure 98). Cette dernière mesure de 6 à 12 mm de long et est composée de 5 pétales soudés (gamopétales). La floraison se déroule au mois de septembre.

Figure 98. Capitule floral d'*Uncaria tomentosa*



Le fruit se présente sous la forme d'un fruit sec déhiscent de type capsule de forme ellipsoïde. Cette capsule mesure 4 à 8 mm de long pour 2,5 à 7 mm de large. La déhiscence est longitudinale septicide, c'est-à-dire se déroulant le long des cloisons intercarpellaires et libérant de nombreuses graines. La fructification et la maturation des fruits a lieu d'octobre à novembre.

L'écorce est de couleur brun à brun foncé présentant des fissures longitudinales bien marquées (figure 99). Sa texture est plutôt fibreuse.

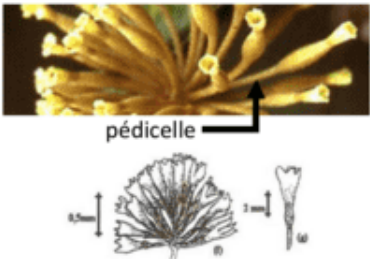


Figure 99. Ecorce d'*Uncaria tomentosa*

C. Risque de confusion (138)

L'espèce *Uncaria tomentosa* peut être facilement confondu avec une autre liane tropicale ayant une aire de répartition géographique similaire : *Uncaria guianensis*. Néanmoins, certains caractères botaniques permettent leur distinction (tableau 19). Il est à noter qu'*Uncaria guianensis* a également des emplois en médecine traditionnelle mais semble d'un intérêt moindre.

Tableau 19. Principales différences botaniques entre *Uncaria tomentosa* et *Uncaria guianensis* (selon Obregon Vilches 1997)

Caractéristiques botaniques	<i>Uncaria tomentosa</i>	<i>Uncaria guianensis</i>
Port (aspect extérieur)	Arbuste grimpant	Arbuste grimpant ou rampant
Epines adultes (stipules)	Orientées vers le bas non recourbées 	Recourbées comme des cornes de bœuf 
Consistance du limbe	Membraneux	Coriace
Couleur du limbe	Jaune à vert opaque	Vert foncé brillant
Nombre de nervures	7 à 10	8 à 9
Fleurs	sessiles 	Pédicellées 
Corolle	glabre	pileuse

D. Répartition géographique

Uncaria tomentosa tout comme *Uncaria guianensis* sont distribués dans de nombreux pays d'Amérique du Sud et Centrale : Bolivie, Brésil, Colombie, Pérou, Costa Rica, Panama, Equateur, Guatemala, Nicaragua, Guyane Française...etc. (139) (140)

Au sein du Brésil, Il est à noter que l'espèce *Uncaria tomentosa* présent une aire de répartition plus restreinte qu'*Uncaria guianensis*. En effet, *Uncaria tomentosa* est présent uniquement dans les états du Nord correspondant à la forêt amazonienne (Acre, Amazonas, Pará, Rondônia) et un état du Centre-Ouest (Mato Grosso) (141). *Uncaria guianensis* en plus des états cités précédemment est également observé dans les 3 autres états du Nord (Roraima, Amapá, Tocantins), les 2 autres états du Centre-Ouest (Mato Grosso do Sul et Goiás) et enfin un état du Nord-Est, le Maranhão (142). Par ailleurs, à la différence d'*Uncaria tomentosa* qui est cantonné à la forêt amazonienne, *Uncaria guianensis* s'épanouit également dans le *Cerrado* correspondant à la savane brésilienne.

Au niveau de l'altitude, il est admis qu'*Uncaria tomentosa* croit à des hauteurs plus élevées (800 à 2500 m) qu'*Uncaria guianensis* (0 à 1000 m).

Concernant la densité, *Uncaria tomentosa* est caractérisé par sa faible densité par hectare contre la possibilité de trouver de fortes concentrations d'*Uncaria guianensis* à certains endroits.



Figure 100. Aires de distribution brésilienne d'*Uncaria tomentosa* (A) et d'*Uncaria guianensis* (B)

Vert → états du Nord (Acre, Rondônia, Amazonas, Pará, Roraima, Amapá, Tocantins)

Jaune → états du Centre-Ouest (Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Goiás)

Orange → états du Nord-Est (Maranhão)

E. Historique d'utilisation (143)

Utilisé depuis plus de 2000 ans par les peuples autochtones d'Amazonie et notamment les Asháninka, *Uncaria tomentosa* possède de nombreux noms vernaculaires généralement en lien avec la morphologie de ses stipules : « *Uña de gato* » en Espagnol, « *Unha-de-gato* » en Portugais (griffe de chat ou *cat's claw* en Anglais), « *espera-ai* », « *garabato* », « *garabato amarillo* », « *saventaro* » ou encore « *life-giving vine of Peru* ». Il est à noter cependant que le nom vernaculaire le plus répandu « *Uña de gato* » / « *Unha-de-gato* » n'est pas spécifique de l'espèce *Uncaria tomentosa* et peut désigner dans la région amazonienne jusqu'à 20 espèces différentes appartenant à au moins 12 familles botaniques distinctes.

L'usage le plus ancien a été rapporté au sein de la tribu des Asháninka, ces derniers vivant entre le Pérou et le Brésil. *Uncaria tomentosa* représente l'une des plantes les plus importantes de leur Pharmacopée comme l'atteste l'emploi exclusif par les prêtres de la tribu pour réguler la communication entre les dimensions physique et spirituelle des individus.

La partie traditionnellement utilisée de la plante correspond à l'écorce provenant des racines ou des tiges généralement sous forme d'un extrait aqueux. *Uncaria tomentosa* peut être employé seul ou combiné avec d'autres plantes médicinales (ex : *Maytenus krukovichii*, *Endopleura uchi*).

Ses indications thérapeutiques traditionnelles sont très nombreuses ne montrant pas vraiment de cohérence, allant par exemple de l'asthme à la contraception (figure 113). Selon l'affection traitée, les concentrations de l'extrait aqueux ainsi que les posologies sont très variables. Dans un but contraceptif, 6 kg d'écorce sont bouillis dans 1 L d'eau puis progressivement évaporé pour n'obtenir que 250 cl. Cette préparation est ensuite filtrée puis consommée durant la période menstruelle sur 3 mois consécutifs dans le but d'éviter une grossesse pour les 3 ou 4 années suivantes. Concernant l'indication pour « dissoudre les tumeurs », la concentration de l'extrait aqueux est moindre avec 0,5 kg d'écorce bouillie dans 5 L d'eau pendant 30 minutes.

Traditionnellement, *Uncaria tomentosa* est contre-indiqué durant la grossesse, l'allaitement et chez l'enfant.

Uncaria guianensis désigné par les mêmes noms vernaculaires qu'*Uncaria tomentosa* d'où les risques de confusion est également employé en thérapeutique par les communautés péruviennes. Néanmoins, ses indications sont plus restreintes (figure 101) et il est considéré comme moins puissant.

Figure 101. Usages traditionnels d'*Uncaria tomentosa* et d'*Uncaria guianensis* (d'après Jones, 1995)

Usos tradicionais (JONES, 1995)	
<i>Uncaria tomentosa</i>	<i>Uncaria guianensis</i>
Abscesso	Câncer do trato urinário feminino
Artrite	Cirrose
Asma	Contracepção
Câncer	Diabetes
Contracepção	Desintéria
Efeitos colaterais de quimioterapia	Feridas
Febres	Gastrite
Feridas	Gonorréia
Fraqueza	Inflamações
Hemorragias	Problemas intestinais
Inflamações	Reumatismo
Inflamações no trato urinário	Tumores
Irregularidades menstruais	Úlcera gástrica
Limpeza dos rins	
Prevenção de doenças	
Purificação da pele	
Purificação do sangue	
Reumatismo	
Como revigorante	
Úlcera gástrica	

Par ailleurs, il est précisé qu'au niveau digestif ces deux lianes peuvent avoir un intérêt en cas de maladie de Crohn, de diverticulite, de syndrome du côlon irritable, de colite, d'hémorroïdes, de parasites intestinaux et pour améliorer la flore digestive. De plus, *Uncaria tomentosa* peut également être utile en cas d'arthrite, de bursite, de rhumatisme, d'herpès génital et zostérien, de candidoses systémiques, de lupus, de fatigue chronique, d'intoxication environnementale et comme traitement additionnel en cas de dépression et d'infection par le VIH.

L'association d'*Uncaria tomentosa* avec *Endopleura Uchi* (*Uxi jaune*) est recommandée en cas de fibromes et de kystes utérins.

Ces nombreuses indications peuvent laisser perplexe quant à la simple capacité diagnostique de ces populations autochtones et à l'efficacité réelle de la plante à soigner des pathologies pour certaines graves.

F. Indications officielles

Uncaria tomentosa est absent de la 1^{ère} édition du Formulaire de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne datant de 2011. Il est néanmoins présent dans la 1^{ère} édition du Mémento de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne de 2016 ainsi que dans le 1^{er} supplément à la 1^{ère} édition du Formulaire de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne

de 2018. En revanche, il est exclu de la 2^{ème} édition du Formulaire de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne datant de 2021. Les raisons de l'exclusion ne sont pas évoquées dans le Formulaire.

1. Mémento de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne 1^{ère} édition
Uncaria tomentosa (Willd. DC.) (144)

Ce mémento comme le Formulaire de Phytothérapie est composé d'un ensemble de monographies dont l'une concerne *Uncaria tomentosa*. On retrouve les noms vernaculaires mentionnés ci-dessus avec également le nom populaire « *jupindá* ». La partie utilisée est l'écorce. L'indication thérapeutique correspond plutôt ici à une propriété thérapeutique : effet anti-inflammatoire. On retrouve les contre-indications en cas de grossesse et d'allaitement. Par contre, il n'est pas mentionné d'âge en dessous duquel la plante ne peut pas être utilisée. Par ailleurs, cette plante doit être employée avec précaution pour les patients devant subir une greffe à cause de son effet immunostimulant. Pour les effets indésirables, il est fait état d'une augmentation du risque hémorragique en lien avec sa capacité à potentialiser l'action des anticoagulants. Concernant les interactions médicamenteuses, une surveillance médicale est recommandée en cas d'utilisation concomitante avec des médicaments métabolisés par les enzymes du CYP 450 (ex : warfarine, œstrogènes, théophylline). Les formes pharmaceutiques utilisables sont diverses : gélule et comprimé contenant l'extrait sec, décoction et extrait fluide. Chaque gélule doit contenir entre 300 et 500 mg d'extrait sec. Les posologies recommandées sont variables selon la forme galénique mais vont généralement de 1 à 3 prises par jour. La durée d'utilisation ne doit pas excéder 8 semaines. Pour obtenir ce produit, la prescription médicale n'est pas nécessaire.

2. 1^{er} supplément au Formulaire de Phytothérapie de la Pharmacopée
Brésilienne 1^{ère} édition *CÁPSULA COM Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. &
Schult.) DC. (145)

Dans ce 1^{er} supplément, la monographie d'*Uncaria tomentosa* ne concerne plus que la forme gélule. Par rapport au mémento, la quantité d'extrait sec par gélule est diminuée passant de 300-500 mg à 100 mg. Des précisions sont apportées quant à la matière première qui correspond à l'écorce interne de la tige ou de la racine. L'extrait doit par ailleurs être standardisé pour contenir 0,9 mg d'alkaloïdes oxindoles pentacycliques. Il est indiqué qu'il ne

faut pas utilisé les extraits contenant des alcaloïdes oxindoles tétracycliques. L'usage est réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans. L'indication thérapeutique est plus précise puisqu'elle correspond au traitement symptomatique des douleurs articulaires et musculaires aiguës grâce à son action anti-inflammatoire. A l'inverse du mémento, aucune durée maximale d'emploi n'est rapportée. La posologie est de 2 à 3 gélules par jour. L'utilisation est toujours contre indiquée chez la femme enceinte et allaitante. Une précision est donnée sur la raison pour laquelle il faut être vigilant en cas de prise concomitante avec les médicaments métabolisés par les CYP 450. En effet, cette plante serait un inhibiteur de ces dernières. Les effets indésirables suivant sont mentionnés : fatigue, fièvre, diarrhée et constipation. On retrouve la contre-indication chez les personnes ayant reçu ou en attente de greffe et également celles sous immunosuppresseurs.

3. Monographie de l'OMS (2007) Cortex Uncariae (146)

Dans cette monographie, la partie utilisée correspond à l'écorce séchée de la tige. Les usages en thérapeutique sont classés en 3 catégories selon le niveau de preuve :

- Usages démontrés par des études cliniques : aucun.
- Usages décrits dans des Pharmacopées et documents de référence : traitement symptomatique de l'arthrite, du rhumatisme et des ulcères gastriques.
- Usages décrits en médecine traditionnelle : traitement des abcès, asthme, fièvre, infections urinaires, infections virales, blessures et en tant qu'emménagogue.

La posologie est d'une gélule ou d'un comprimé contenant 300 à 500 mg d'extrait sec 2 à 3 fois par jour. Aucune durée maximale d'utilisation n'est mentionnée.

Aucun effet indésirable n'a été rapporté. *Uncaria tomentosa* est contre-indiqué en cas de grossesse et non recommandé en cas d'allaitement et chez l'enfant de moins de 12 ans.

Concernant les interactions médicamenteuses, on retrouve sa capacité d'inhibition des enzymes du CYP 450.

Rapport final d'évaluation d'*Uncaria tomentosa* HMPC 2015 « *Assessment report on Uncaria tomentosa* (Willd. ex Schult.) DC., *cortex Final* » (147)

Ce rapport conclut à l'impossibilité d'établir une monographie européenne en raison d'un manque de données concernant son utilisation médicale depuis au moins 30 ans hors de l'Union Européenne. Ce critère doit regrouper de nombreux éléments dont la partie de plante utilisée, la forme pharmaceutique, l'indication et la posologie. En revanche, il est à noter que le second critère correspondant à une utilisation médicale depuis au moins 15 ans au sein de l'Union Européenne est respecté. En effet, des préparations contenant de l'écorce de tige pulvérisée sont disponibles depuis 1998 en Espagne et depuis 2000 en Hongrie. Dans ce dernier état, un extrait alcoolique est également commercialisé depuis 2001.

G. Résumé

Uncaria tomentosa est une plante suscitant un intérêt réel de la part des instances officielles mais également des interrogations. Au Brésil, elle est absente de la 1^{ère} édition du Formulaire de Phytothérapie (2011) mais ajoutée dans le 1^{er} supplément (2018) avant d'être exclue de la 2^{ème} édition de ce même Formulaire (2021). Cette inscription au Formulaire puis disparition atteste bien des doutes qu'ont les autorités sanitaires brésiliennes sur son réel intérêt en thérapeutique. Au niveau européen, *Uncaria tomentosa* a fait l'objet d'un vrai travail de synthèse de la part de la HMPC aboutissant à un rapport final de plus de 60 pages. Ce dernier conclut à un manque de données précises concernant son emploi hors de l'Union Européenne depuis au moins 30 ans et donc à l'impossibilité d'établir une monographie. Enfin, au niveau mondial, l'OMS a publié en 2007 une monographie concernant *Uncaria tomentosa* mais en mentionnant bien le fait qu'aucune indication thérapeutique basée sur des études cliniques n'a été démontrée.

H. Bases scientifiques d'utilisation

Dans cette partie, nous nous intéresserons plutôt aux composés actifs isolés et à leurs propriétés.

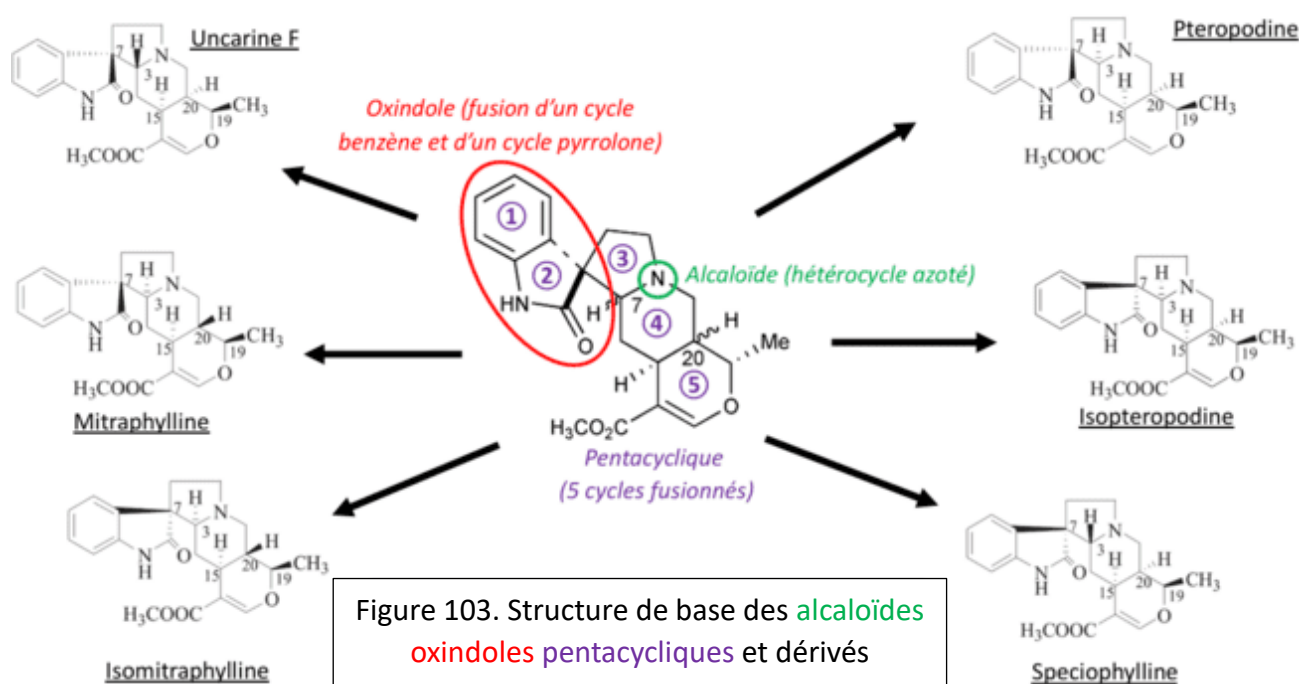
La phytochimie du genre *Uncaria* a fait l'objet de recherche dès le début du XX^{ème} siècle avec en 1928 l'isolement de la rhynchophylline, composé caractéristique du genre. A l'heure actuelle près de 150 molécules ont été identifiées. Avec près de 50 composés appartenant à des classes diverses, *Uncaria tomentosa* présente la phytochimie la plus complexe du genre (figure 102) (148).

Figure 102. Composés identifiés à partir d'*Uncaria tomentosa* (toutes parties de plante) (d'après Gonzales et Valerio, 2006)

Oxindole alkaloids	Pentacyclic: Formosanine (uncarine B), Pteropodine (uncarine C), Isopteropodine (uncarine E), Speciophylline (uncarine D), Speciophylline N-oxide, Uncarine F N-oxide, Mitraphylline, Isomitraphylline. Tetracyclic: Rhynchophylline, Rhynchophylline N-oxide, Isorhynchophylline, Isorhynchophylline N-oxide, Rotundifoline, Isorotundifoline, Corynoxine, Isocorynoxine
Indole alkaloids	Pentacyclic: Akuammigine, Tetrahydroalstonine, Isoajmalicine. Tetracyclic: Hirsutine, Hirsutine N-oxide, Dihydrocorynantheine, Hirsuteine, Corynantheine
Quinovic acid glycosides	Approximately 9 compounds (e.g. quinovic acid (28-1)-b-D-glucopyranosyl ester
Pyroquinovic acid glycosides	Tomentoside A, Tomentoside B
Organic acids	Oleanolic acid
Proanthocyanidines	(-)-Epicatechin, cinchonain 1a, cinchonain 1b
Sterols	β -Sitosterol, stigmasterol, campesterol
Triterpenes	Ursolic acid derivatives, oleanan-type triterpenes, cincholic acid glycosides

Parmi tous ces composés, les alcaloïdes apparaissent comme étant les plus importants. La majorité ont été découvert avant 1978. Au sein de l'espèce *Uncaria tomentosa* sont distingués deux grands groupes d'alcaloïdes, d'un côté les alcaloïdes oxindoles pentacycliques (*Pentacyclic Oxindole Alkaloids POAs*) et de l'autre les alcaloïdes oxindoles tétracycliques (*Tetracyclic Oxindole Alkaloids TAOs*) (149).

Les alcaloïdes oxindoles pentacycliques sont notamment représentés par les composés suivant : pteropodine, isopteropodine, speciophylline, uncarine F, mitraphylline, isomitraphylline (figure 103).



Les alcaloïdes oxindoles tétracycliques sont eux représentés par les composés suivant : rhynchophylline, isorhynchophylline, corynoxéine et isocorynoxéine (figure 104).

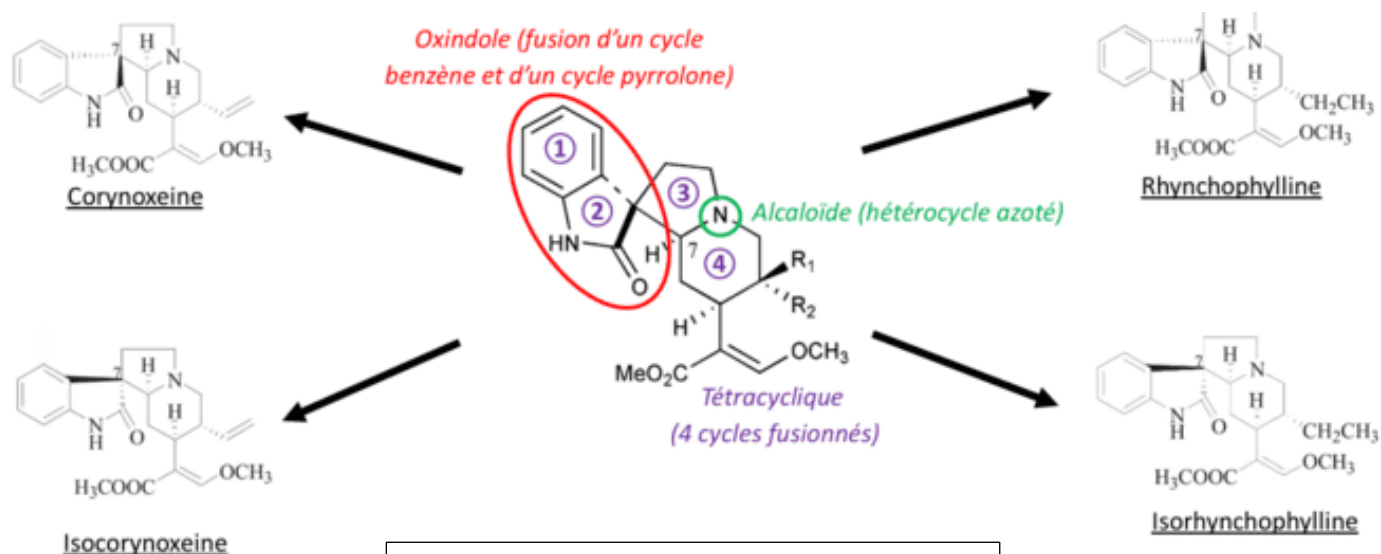


Figure 104. Structure de base des alcaloïdes oxindoles tétracycliques et dérivés

Une notion importante à évoquer ici est celle de chimiotype ou chémotype. Ce dernier correspond à une variante biochimique au sein d'une espèce. Concernant *Uncaria tomentosa*, il existe deux chimiotypes principaux en lien avec les alcaloïdes présentés ci-dessus (150). Le premier chimiotype est dominé par les alcaloïdes oxindoles pentacycliques alors que le deuxième voit les alcaloïdes oxindoles tétracycliques devenir majoritaires. Ces deux chimiotypes sont strictement similaires d'un point de vue botanique. Chaque plante présente un chimiotype à un moment donné, ce dernier pouvant évoluer selon les conditions environnementales.

Le chimiotype « POAs » est le seul intéressant pour la thérapeutique. En effet, ce sont les alcaloïdes oxindoles pentacycliques qui sont responsables d'une part importante de l'activité biologique de la plante et notamment ses propriétés immunostimulantes. A l'inverse, le chimiotype « TOAs » est à éviter en raison de l'action antagoniste des alcaloïdes oxindoles tétracycliques inhibant alors l'action immunostimulante des POAs.

Cette notion de chimiotype n'a pas été prise en compte par la majorité des fabricants. Ainsi, la plupart des produits commercialisés contiennent un mélange de ces deux groupes d'alcaloïdes.

Il est à noter que les prêtres Asháninka sont en mesure de distinguer les deux chimiotypes sans qu'aucune explication scientifique puisse être trouvée. En effet, l'analyse des lianes récoltées par les prêtres a montré une prédominance des alcaloïdes oxindoles pentacycliques.

Quel que soit le chimiotype considéré, la teneur en alcaloïdes d'une plante à l'autre peut varier considérablement. En effet, d'après Laus et Keplinger, la teneur totale en alcaloïdes de l'écorce de racine séchée varie de 0,036 à 3,83 %. Ces variations sont dépendantes de nombreux facteurs : âge de la plante, période de récolte, conditions climatiques.

Ces alcaloïdes ne sont pas retrouvés uniquement dans l'écorce des racines et des tiges. Ils sont également distribués au niveau des fleurs et des feuilles avec des teneurs non négligeables.

I. Produits disponibles au Brésil

Un seul produit contenant de l'*Uncaria tomentosa* et ayant le statut de médicament est disponible au Brésil : Imunomax® (151) commercialisé par *Herbarium laboratório botânico LTDA* (figure 105).

*Imunomax** se présente sous la forme d'un gel contenant 50 mg d'extrait standardisé d'écorce pour 1 g de gel soit l'équivalent de 0,037 mg d'alcaloïdes oxindoliques calculés sous forme de mitraphylline.

Ce gel est indiqué dans le traitement de l'Herpès simplex de l'adulte à raison de trois applications par jour toutes les huit heures. Aucune durée maximale d'utilisation n'est mentionnée.

Dans la notice d'utilisation, le laboratoire évoque les propriétés anti-inflammatoire et analgésique du produit améliorant ainsi l'aspect de la zone traitée et réduisant les démangeaisons et la douleur caractéristiques de l'herpès labial. On peut alors se douter que ce produit est plus un traitement symptomatique car ne possédant pas d'activité antivirale véritablement démontrée. Aucun effet indésirable spécifique n'a été rapporté.



Figure 105. Emballage du produit *Imunomax** et logo du laboratoire

herbarium

J. Score phytothérapeutique

(1) Usage traditionnel répandu au Brésil ? OUI et NON (0,5pt)

L'usage traditionnel est attesté depuis près de 2000 ans par les peuples de l'Amazonie notamment les Asháninka. Cependant, hormis l'Amazonie, l'emploi de cette liane tropicale apparaît marginal dans les autres régions brésiliennes. Ainsi, l'usage traditionnel existe bel et bien au Brésil mais ne peut être qualifié de répandu sur l'ensemble du territoire.

(2) Espèce cultivée au Brésil ? OUI (1pt)

Espèce non endémique du Brésil présente/cultivée dans les états brésiliens suivant :

-états du nord : Acre, Amazonas, Pará, Rondônia

-états du centre-ouest : Mato Grosso



Il est à noter qu'il existe une surexploitation de la ressource naturelle, les plus grosses lianes se trouvant au cœur de la forêt amazonienne. La récolte de l'écorce des racines et des tiges est très préjudiciable pour l'espèce car entraînant sa disparition. Néanmoins, des alternatives peuvent être trouvées comme privilégier la récolte des feuilles permettant une préservation des individus et d'autant plus que ces dernières contiennent des teneurs en alcaloïdes non négligeables. Cette raréfaction de l'espèce *Uncaria tomentosa* à l'état naturel entraîne un report sur l'espèce la plus proche *Uncaria guianensis* d'autant que cette liane est présente de manière plus abondante. Néanmoins, ces propriétés thérapeutiques sont considérées comme moindres. Ainsi, l'adultération des produits censés contenir exclusivement l'espèce *Uncaria tomentosa* est fréquente.

(3) Activité biologique démontrée *in vitro* / *in vivo* chez l'animal ? OUI et NON (0,5pt)

Les études *in vitro* et *in vivo* concernant *Uncaria tomentosa* sont relativement nombreuses portant sur des activités biologiques diverses : antibactérien, antifongique, antivirale, antioxydant...etc. Néanmoins, selon le rapport final d'évaluation de l'HMPC, il existe un manque de caractérisation de la matière première testée. En effet, sur les 35 études

rassemblées, 19 mentionnent juste le terme « écorce » sans préciser s'il s'agit de l'écorce issue des racines ou des tiges. 7 études ne mentionnent même pas la partie de plante utilisée. Ainsi, ce manque de précision concernant la matière première ne permet pas de tirer de conclusions certaines. Enfin, certaines de ces études ont utilisé des produits déjà commercialisés sans pour autant les décrire avec précision.

(4) Molécules actives identifiées ? OUI (1pt)

Comme évoqué plus haut, de nombreuses molécules ont été identifiées très tôt au sein du genre *Uncaria* et en particulier dans l'espèce *Uncaria tomentosa*. L'intérêt des scientifiques s'est d'abord porté sur les alcaloïdes. Cependant, actuellement, on considère que les activités biologiques mises en évidence ne reposent pas uniquement sur ces derniers mais sont le fait de l'action de l'ensemble des composés.

(5) Efficacité clinique démontrée ? Données insuffisantes / absence de données (0 pt)

Le rapport final d'évaluation de l'HMPC est indécis quant à l'efficacité clinique de cette plante. La conclusion s'appuie sur 12 études cliniques analysant l'effet d'*Uncaria tomentosa* dans des contextes pathologiques divers : cancer colorectal, cancer du sein, VIH, Alzheimer, polyarthrite rhumatoïde, herpes labial...etc. Le rapport souligne le manque de solidité des études cliniques de par l'absence de vrai groupe contrôle, de limites concernant la randomisation et l'aveuglement et d'effectif insuffisant. Par ailleurs, d'une étude à l'autre, les posologies utilisées et le profil des patients inclus sont très hétérogènes rendant toute tentative de comparaison impossible. De plus, certains patients prenaient en parallèle d'autres médicaments rendant alors les résultats difficilement interprétables. L'effet immunostimulant a été étudié au cours de 5 essais cliniques. Deux de ces études ont montré un effet significatif de la plante dans le soulagement des symptômes en lien avec la polyarthrite rhumatoïde. Néanmoins, du fait de la petite taille des groupes de patient, d'autres études cliniques seront nécessaires pour conclure à l'efficacité réelle d'*Uncaria tomentosa* dans le traitement symptomatique de la polyarthrite rhumatoïde. Les autres études menées sur sa capacité à réparer l'ADN ou encore concernant la maladie d'Alzheimer se sont révélées non concluantes.

Concernant l'herpès labial, une étude clinique contrôlée randomisée en double aveugle a été menée (152). Elle a comparé l'efficacité du produit *Imunomax** commercialisé par le

laboratoire Herbarium par rapport à la molécule de référence, l'Aciclovir. Globalement, les deux produits apparaissent similaires en termes d'efficacité. Néanmoins, *Imunomax** aurait une efficacité supérieure concernant l'intensité des symptômes ressentis par les patients les deux premiers jours de traitement comparé à l'Aciclovir. Les chercheurs pointent le fait que l'*Imunomax** agirait plutôt comme un anti-inflammatoire et limiterait alors le risque d'apparition de résistance virale notamment en cas d'usage prolongé.

Une limite de l'étude correspond au fait que les patients étaient à domicile. Chaque fois qu'ils présentaient une poussée d'herpès labial, ils devaient en informer le centre de recherche qui les orientait alors vers un dermatologue. Cette auto-surveillance peut induire des variations dans les délais de prise en charge en lien avec la capacité de détection plus ou moins précoce par les patients du début d'une poussée d'herpès labial. Par ailleurs, il n'est pas garanti qu'aucune auto-médication ne soit faite par les patients.

Au niveau de l'article en lui-même, on note une absence d'annotation au niveau des axes des graphiques rendant leur compréhension difficile (figure 106).

En dernier lieu, l'article a été financé par le laboratoire lui-même ce qui peut poser question quant à l'indépendance des chercheurs et donc à l'objectivité des résultats publiés.

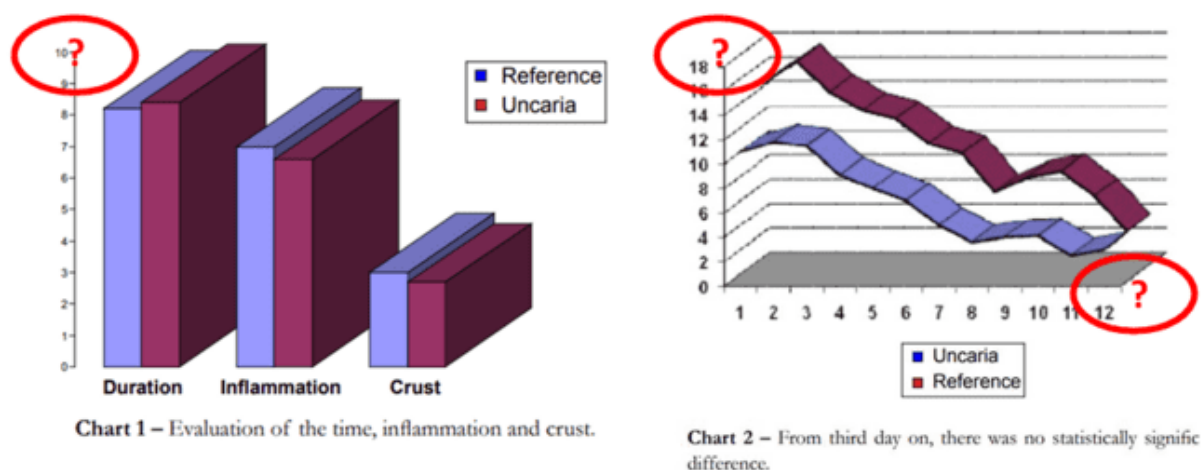


Figure 106. Graphiques issus de l'article « *Uncaria tomentosa* in the Treatment of the Herpes Labialis: Randomized Double-Blind Trial » (Caldas et al)

(6) Intérêt thérapeutique ? Données insuffisantes / absence de données (0pt)

Un seul produit est actuellement disponible sur le marché brésilien, l'*Imunomax** utilisé par voie locale en cas d'herpès labial. Une étude atteste de son efficacité équivalente à l'Aciclovir. Du fait du manque d'essai clinique de qualité, l'intérêt thérapeutique d'*Uncaria tomentosa* apparaît pour le moment limité dans les autres indications.

(7) Sécurité d'emploi ? OUI (1pt)

Seulement des effets indésirables peu nombreux et d'intensité légère ont été rapportés au cours des essais cliniques.

Un cas unique d'interaction médicamenteuse a été constaté lors de la co-administration avec des médicaments métabolisés par le CYP 3A4.

La sécurité d'emploi chez la femme enceinte, la femme allaitante et chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'a pas été établie.

(8) Espèce répertoriée dans la :

- Pharmacopée Européenne ? NON (0pt)
- Pharmacopée Américaine ? NON (0pt)
- Pharmacopée Japonaise ? NON (0pt)

Score total : 4/10

K. Conclusion

Liane tropicale amazonienne utilisée depuis des millénaires par les peuples autochtones et reconnaissable par ses stipules en forme de griffe de chat, *Uncaria tomentosa* a fait l'objet très tôt de recherche scientifique approfondie. Doté de nombreuses indications thérapeutiques traditionnelles sans véritable cohérence, il suscite des interrogations de la part des autorités sanitaires brésiliennes comme l'atteste son inclusion puis exclusion du Formulaire de Phytothérapie de la Pharmacopée Brésilienne. Les indications officielles sont beaucoup plus restrictives évoquant un intérêt potentiel dans les douleurs musculaires et articulaires aiguës grâce à son action anti inflammatoire. Un effet immunostimulant a également été mis en

évidence. Ses propriétés thérapeutiques sont dues aux nombreux composés présents notamment les alcaloïdes issus de l'écorce des racines et des tiges. Ces derniers permettent de distinguer deux chimiotypes dont l'un seul est utile en thérapeutique. Cette notion de chémotype n'est pour l'instant que peu prise en compte par les fabricants alors qu'elle apparaît essentielle pour garantir l'efficacité des produits commercialisés. *Imunomax** est le seul produit disponible sur le marché brésilien et indiqué en cas d'herpès labial. Il est à noter que cette indication n'est mentionnée que par la monographie de l'OMS de 2007. Enfin, *Uncaria tomentosa* a fait l'objet d'un extractivisme conduisant à la raréfaction de la ressource et de ce fait à l'adultération des produits par une liane très proche mais d'efficacité moindre, *Uncaria guianensis*.

L'analyse des scores phytothérapeutiques suggère que des études complémentaires sont nécessaires pour l'ensemble des plantes étudiées, aucune d'entre elles n'obtenant un score de 10/10. Néanmoins, des groupes se distinguent. Le premier groupe correspond aux plantes médicinales connues depuis longtemps en Europe pour leurs vertus thérapeutiques et présentant des scores phytothérapeutiques élevés : la menthe poivrée (9/10), l'ispaghul (8/10) et le saule blanc (7/10). Le second groupe est composé de plantes médicinales également bien documentées en Europe mais dont les scores phytothérapeutiques sont plus faibles : le cascara (6,5/10) et l'artichaut (6/10). Enfin, le dernier groupe rassemble des espèces endémiques du Brésil et/ou beaucoup moins connues en Europe avec des scores phytothérapeutiques globalement faibles : l'uña de gato (4/10), le faux poivrier (5,5/10) et le guaco (6/10). De ces résultats, on peut en conclure la nécessité de poursuivre les recherches en phytothérapie en se concentrant particulièrement sur les espèces végétales originaires des pays du Sud notamment ici le Brésil. Cette recherche est rendue urgente en raison du changement climatique et de la déforestation continue de la forêt amazonienne d'autant plus que certaines espèces sont représentées par un nombre très faible d'individus (moins de 1000 pour certains arbres amazoniens) (153).

1. Jouy A, Foucauld BD. Dictionnaire illustre de botanique - 2ème édition. 2e édition. Mèze: BIOTOPE; 2019. 472 p.
2. RELAÇÃO NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS RENAME 2024. MINISTÉRIO DA SAÚDE; 2024 p. 1-24.
3. RELAÇÃO NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS RENAME 2024. MINISTÉRIO DA SAÚDE; 2024 p. 25-123.
4. RELAÇÃO NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS RENAME 2024. MINISTÉRIO DA SAÚDE; 2024 p. 23.
5. RELAÇÃO NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS RENAME 2024. MINISTÉRIO DA SAÚDE; 2024 p. 119-22.
6. RELAÇÃO NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS RENAME 2024. MINISTÉRIO DA SAÚDE; 2024 p. 123-225.
7. MINISTERIO DA SAUDE. PORTARIA Nº886, DE 20 DE ABRIL DE 2010. avr 20, 2010.
8. Gomes CF, Pinheiro FJ, Gomes IF. 2 DIÁRIO OFICIAL DO ESTADO SÉRIE 3 ANO II Nº005 FORTALEZA, 08 DE JANEIRO DE 2010. 2010;8-10.
9. Barros NF de. Modelagem Farmácias Vivas-Jardins Terapêuticos: para implantação em serviços de Atenção Primária à Saúde no SUS. Recife, PE: ObservaPICS - Observatório Nacional de Saberes e Práticas Tradicionais, Integrativas e Complementares em Saúde; 2021. 70-74 p.
10. Saúde M da. Catálogo da Exposição Comemorativa dos 15 anos da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2023. 25-31 p.
11. Plants of the World Online [Internet]. [cité 3 avr 2025]. Cynara L. | Plants of the World Online | Kew Science. Disponible sur: <http://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:8514-1>
12. WIKLUND A. The genus Cynara L. (Asteraceae-Cardueae). 1990;75-123.
13. Foury C. Propos sur l'origine de l'artichaut et du cardon. Journal d'agriculture traditionnelle et de botanique appliquée. 39ème année, bulletin nº1. 1997;133-47.
14. Perez J, Reat A. Food as Medicine Update Artichoke (*Cynara cardunculus* ssp. *scolymus* Asteraceae) and Cardoon (*C. cardunculus* var. *altilis*). ABC Diet Intern. 2013;
15. Brinckmann J, Williams M. Artichoke *Cynara cardunculus* (syn. *C. scolymus*) Family : Asteraceae. :6-14.
16. Iwu MM. Handbook of African Medicinal Plants, Second Edition. CRC Press; 1993. 458 p.
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Formulário de Fitoterápicos 2ª edição - versão RDC 952 (2ª Errata). In 2021. p. 73-6.

18. final-european-union-herbal-monograph-cynara-cardunculus-l-syn-cynara-scolymus-l-folium_en.pdf [Internet]. [cité 3 avr 2025]. Disponible sur:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-cynara-cardunculus-l-syn-cynara-scolymus-l-folium_en.pdf
19. World Health Organization,  diteur. WHO monographs on selected medicinal plants. Vol. Volume 4. Geneva: World Health Organization; 1999. 100-115 p.
20. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). final-assessment-report-cynara-cardunculus-l-syn-cynara-scolymus-l-folium_en.pdf. In 2018. p. 42-5.
21. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). final-assessment-report-cynara-cardunculus-l-syn-cynara-scolymus-l-folium_en.pdf. In 2018. p. 40-2.
22. Ayuso P, Quizhpe J, Rosell M de los  , Pe alver R, Nieto G. Bioactive Compounds, Health Benefits and Food Applications of Artichoke (*Cynara scolymus* L.) and Artichoke By-Products: A Review. *Appl Sci.* janv 2024;14(11):4940.
23. Wider B, Pittler MH, Thompson-Coon J, Ernst E. Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolaemia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 [cité 4 avr 2025];(5). Disponible sur: <https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd003335.pub4>
24. Plants of the World Online [Internet]. [cité 4 avr 2025]. *Schinus* L. | Plants of the World Online | Kew Science. Disponible sur:
<http://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:1905-1>
25. Baldini R, Pignotti L. Giuseppe Raddi (1770–1829): an Italian and Florentine naturalist, pioneer on Brazilian territory, his contribution to the knowledge of the Neotropical Flora and his legacy to the biodiversity of the third millennium. *Webbia*. 14 mars 2018;73:1-19.
26. informacoes_sistematizadas_relacao_schinus_raddi.pdf [Internet]. [cité 4 avr 2025]. Disponible sur:
https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/informacoes_sistematizadas_relacao_schinus_raddi.pdf
27. Flora e Funga do Brasil [Internet]. [cité 4 avr 2025]. Disponible sur:
https://floradobrasil.jbrj.gov.br/consulta/?grupo=6&familia=null&genero=Schinus&especie=terebinthifolia&autor=&nomeVernaculo=&nomeCompleto=&formaVida=null&substrato=null&ocorreBrasil=QUALQUER&ocorrencia=OCORRE&endemismo=TODO&origem=TODO®iao=QUALQUER&ilhaOceanica=32767&estado=QUALQUER&domFitogeograficos=QUALQUER&vegetacao=TODO&mostrarAte=SUBESP_VAR&opcoesBusca=TODO_OS_NOMES&loginUsuario=Visitante&senhaUsuario=&contexto=consulta-publica&pagina=1#CondicaoTaxonCP
28. Rojas-Sandoval J, Acevedo-Rodríguez P. *Schinus terebinthifolius* (Brazilian pepper tree) [Internet]. 2014 [cit  4 avr 2025]. p. 49031. Disponible sur:
<http://www.cabidigitallibrary.org/doi/10.1079/cabicompendium.49031>
29. Taylor L. Brazilian Peppertree. *Heal Power Rainfor Herbs*. 2005;7.
30. Ag ncia Nacional de Vigil ncia Sanitária ANVISA. *Schinus terebinthifolius* Raddi. In: *Formulário de Fitoterápicos 1  edição*. 2011. p. 61.

31. Search | Cochrane Library [Internet]. [cit  4 avr 2025]. Disponible sur:
https://www.cochranelibrary.com/search?p_p_id=scolarissearchresultsportlet_WAR_scolarissearchresults&p_p_lifecycle=0&_scolarissearchresultsportlet_WAR_scolarissearchresults_searchType=basic&_scolarissearchresultsportlet_WAR_scolarissearchresults_searchBy=1&_scolarissearchresultsportlet_WAR_scolarissearchresults_searchText=%22Schinus+terebinthifolius%22
32. Randomized clinical trial comparing the efficacy of the vaginal use of metronidazole with a Brazilian pepper tree (Schinus) extract for the treatment of bacterial vaginosis | Cochrane Library [Internet]. [cité 4 avr 2025]. Disponible sur: <https://www-cochranelibrary-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/central/doi/10.1002/central/CN-00845095/full?highlightAbstract=schinus%7Cterebinthifolius>
33. A Randomized Clinical Trial of Schinus terebinthifolius Mouthwash to Treat Biofilm-Induced Gingivitis | Cochrane Library [Internet]. [cité 4 avr 2025]. Disponible sur: <https://www-cochranelibrary-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/central/doi/10.1002/central/CN-02135822/full?highlightAbstract=schinus%7Cterebinthifolius>
34. kios.pdf [Internet]. [cité 4 avr 2025]. Disponible sur:
<https://www.hebron.com.br/uploads/produto/bulas/kios.pdf>
35. kronel-gel.pdf [Internet]. [cité 4 avr 2025]. Disponible sur:
<https://www.hebron.com.br/uploads/produto/bulas/kronel-gel.pdf>
36. Plants of the World Online [Internet]. [cité 4 avr 2025]. Rhamnus L. | Plants of the World Online | Kew Science. Disponible sur:
<http://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:30006159-2>
37. Govaerts R. World Checklist of Vascular Plants (WCVP) –Version 12. [Internet]. Board of Trustees of the Royal Botanic Gardens, Kew; 2023 [cité 4 avr 2025]. Disponible sur:
<https://kew.iro.bl.uk/concern/datasets/32f77ea6-0f7b-4b2d-b7b3-173ed4ca2d6a?locale=en>
38. Plants of the World Online [Internet]. [cité 4 avr 2025]. Frangula purshiana (DC.) A.Gray ex J.G.Cooper | Plants of the World Online | Kew Science. Disponible sur:
<http://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:30426867-2>
39. Bundy JH. Cascara Sagrado. New Preparations. 15 janv 1878;
40. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. CAPSULA COM Frangula purshiana (DC.) A. Gray. In: Formulário de Fitoterápicos 1  edi  o_Primeiro_Suplemento (1). 2018. p. 121.
41. final-european-union-herbal-monograph-rhamnus-purshiana-dc-cortex-revision-1_en.pdf [Internet]. [cité 4 avr 2025]. Disponible sur:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-rhamnus-purshiana-dc-cortex-revision-1_en.pdf
42. World Health Organisation. Cortex Rhamni Purshianae. In: WHO monographs selected medicinal plants volume 2. Genève; 1999. p. 259-68.
43. final-assessment-report-rhamnus-purshiana-dc-cortex-revision-1_en.pdf [Internet]. [cité 4 avr 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-rhamnus-purshiana-dc-cortex-revision-1_en.pdf

44. Substances d'origine naturelle agissant sur le système digestif - Pharmacognosie - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 4 avr 2025]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294743108000206>
45. bula-cáscara-sagrada-herbarium.pdf [Internet]. [cité 4 avr 2025]. Disponible sur: <https://herbarium.com.br/en/wp-content/uploads/sites/4/2019/09/bula-c%C3%A1scara-sagrada-herbarium.pdf>
46. Bula-Cascara-Sagrada-Bionatus-Paciente-Consulta-Remedios.pdf [Internet]. [cité 4 avr 2025]. Disponible sur: https://uploads.consultaremedios.com.br/drug_leaflet/Bula-Cascara-Sagrada-Bionatus-Paciente-Consulta-Remedios.pdf
47. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. [cité 4 avr 2025]. Disponible sur: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=18981&substanciaDescricao=RHAMNUS%20PURSHIANA%20DC>.
48. Plants of the World Online [Internet]. [cité 4 avr 2025]. Pedaliaceae R.Br. | Plants of the World Online | Kew Science. Disponible sur: <http://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:77126681-1>
49. Plants of the World Online [Internet]. [cité 4 avr 2025]. Harpagophytum DC. ex Meisn. | Plants of the World Online | Kew Science. Disponible sur: <http://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:31837-1>
50. Govaerts R. World Checklist of Vascular Plants (WCV) –Version 12. [Internet]. Board of Trustees of the Royal Botanic Gardens, Kew; 2023 [cité 4 avr 2025]. Disponible sur: <https://kew.iro.bl.uk/concern/datasets/32f77ea6-0f7b-4b2d-b7b3-173ed4ca2d6a?locale=en>
51. Stewart KM, Cole D. The commercial harvest of devil's claw (*Harpagophytum* spp.) in southern Africa: The devil's in the details. *J Ethnopharmacol.* sept 2005;100(3):225-36.
52. Brendler T. From Bush Medicine to Modern Phytopharmaceutical: A Bibliographic Review of Devil's Claw (*Harpagophytum* spp.). *Pharmaceuticals.* août 2021;14(8):726.
53. Mncwangi N, Chen W, Mulaudzi N, Vermaak I, Viljoen A. *Harpagophytum procumbens*. In: *The South African Herbal Pharmacopoeia* [Internet]. Elsevier; 2023 [cité 4 avr 2025]. p. 211-46. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323997942000076>
54. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. *Harpagophytum procumbens* DC. ex Meisn. e/ou *Harpagophytum zeyheri* Decne. In: *Formulário de Fitoterápicos 2ª edição - versão RDC 952 (2ª Errata)*. Brasília; 2021. p. 102-7.
55. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. *Harpagophytum procumbens* DC. e *Harpagophytum zeyheri* Ihlenf. et H. Hartmann. In: *Memento Fitoterápico 1ª edição*.pdf. Brasília; 2016. p. 51-3.
56. European Union herbal monograph on *Harpagophytum procumbens* DC. and/or *Harpagophytum zeyheri* Decne., radix.
57. World Health Organisation. *Radix Harpagophyti*. In: *WHO monographs on selected medicinal plants volume 3*. Geneva; 2007. p. 182-93.

58. Menghini L, Recinella L, Leone S, Chiavaroli A, Cicala C, Brunetti L, et al. Devil's claw (*Harpagophytum procumbens*) and chronic inflammatory diseases: A concise overview on preclinical and clinical data. *Phytother Res.* sept 2019;33(9):2152-62.
59. Harpagophyton (racine d') - European Pharmacopoeia 11.8 [Internet]. [cité 4 avr 2025]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/11-8/content/11-8/1095F.htm?highlight=on&terms%5B%5D=d%E2%80%99harpagophytum&terms%5B%5D=harpagophytum>
60. Oltean H, Robbins C, Tulder MW van, Berman BM, Bombardier C, Gagnier JJ. Herbal medicine for low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014 [cité 4 avr 2025];(12). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004504.pub4/full?highlight=Abstract=harpagophytum>
61. Plants of the World Online [Internet]. [cité 4 avr 2025]. *Mikania Willd.* | Plants of the World Online | Kew Science. Disponible sur: <http://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:331774-2>
62. Flora e Funga do Brasil [Internet]. [cité 4 avr 2025]. Disponible sur: https://reflora.jbrj.gov.br/consulta/?grupo=6&familia=null&genero=mikania&especie=&autor=&nomeVernaculo=&nomeCompleto=&formaVida=null&substrato=null&ocorreBrasil=QUALQUER&ocorrencia=OCORRE&endemismo=TODO&origem=TODO®iao=QUALQUER&ilhaOceanica=32767&estado=QUALQUER&domFitogeograficos=QUALQUER&vegetacao=TODO&mostrarAte=SUBESP_VAR&opcoesBusca=TODO_OS_NOMES&loginUsuario=Visitante&senhaUsuario=&contexto=consulta-publica&pagina=1#CondicaoTaxonCP
63. Govaerts R. World Checklist of Vascular Plants (WCVP) –Version 12. [Internet]. Board of Trustees of the Royal Botanic Gardens, Kew; 2023 [cité 4 avr 2025]. Disponible sur: <https://kew.iro.bl.uk/concern/datasets/32f77ea6-0f7b-4b2d-b7b3-173ed4ca2d6a?locale=en>
64. Plants of the World Online [Internet]. [cité 4 avr 2025]. *Mikania glomerata* Spreng. | Plants of the World Online | Kew Science. Disponible sur: <http://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:160918-2>
65. Napimoga MH, Yatsuda R. Scientific evidence for *Mikania laevigata* and *Mikania glomerata* as a pharmacological tool. *J Pharm Pharmacol.* 1 juill 2010;62(7):809-20.
66. Grenand P, Jacquemin H, Moretti C. Pharmacopées traditionnelles en Guyane : Créoles, Wayãpi, Palikur [Internet]. IRD Éditions; 2018 [cité 4 avr 2025]. Disponible sur: <https://univ.scholarvox.com/catalog/book/docid/88876594?searchterm=phytoth%C3%A9rapie>
67. Jornal da Tarde : Folha Política e Noticiosa (RJ) - 1877 a 1878 - DocReader Web [Internet]. [cité 4 avr 2025]. Disponible sur: <https://memoria.bn.gov.br/DocReader/DocReader.aspx?bib=748919&pesq=opodeldoc%20de%20guaco&pasta=ano%20187&hf=memoria.bn.gov.br&pagfis=4>
68. Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA. *Mikania glomerata* Sprengel. In: *Formulário de Fitoterápicos 1ª edição*. Brasília; 2011. p. 43.
69. Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA. *Mikania laevigata* Schultz Bip. ex Baker. In: *Formulário de Fitoterápicos 1ª edição*. Brasília; 2011. p. 44.

70. Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA. TINTURA DE *Mikania glomerata* Sprengel E TINTURA DE *M. laevigata* Schultz Bip. ex Baker. In: Formulário de Fitoterápicos 1ª edição. Brasília; 2011. p. 84-5.
71. Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA. XAROPE DE *Mikania glomerata* Sprengel E XAROPE DE *M. laevigata* Schultz Bip. In: Formulário de Fitoterápicos 1ª edição. Brasília; 2011. p. 121.
72. Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA. TINTURA DE *Mikania glomerata* Spreng. E TINTURA DE *Mikania laevigata* Sch.Bip. ex Baker. In: Formulário de Fitoterápicos 1ª edição_Primeiro_Suplemento (1). Brasília; 2018. p. 64-5.
73. Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA. *Mikania laevigata* Sch.Bip. ex Baker. In: Formulário de Fitoterápicos 2ª edição - versão RDC 952 (2ª Errata). Brasília; 2021. p. 134-6.
74. Saúde M da. Informações Sistematizadas da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS: *Mikania Glomerata* Spreng., Asteraceae - Guaco. Ms; 2018.
75. Bertol G, Cobre ADF, Campos ML, Pontarolo R. Safety evaluation of *Mikania glomerata* and *Mikania laevigata* in healthy volunteers: A randomized, open label and multiple dose phase I clinical trial. *J Ethnopharmacol.* janv 2024;318:117018.
76. Lessa FCR, Grillo CHB, Pinto FE, Lorençon BB, Martins JDL, Bertolucci SKV, et al. Efficacy of guaco mouthwashes (*Mikania glomerata* and *Mikania laevigata*) on the disinfection of toothbrushes. *Rev Bras Farmacogn.* déc 2012;22:1330-7.
77. Garcia CG, Leonart LP, Lenzi L, Bertol G, Gasparetto JC, Barros JA, et al. Evaluation of the Bronchodilator Effect of Guaco Syrup: a Randomized, Double-blind, Crossover Clinical Trial. *Rev Bras Farmacogn.* 1 févr 2020;30(1):111-7.
78. 081- Cours - Lamiaceae - hd.pdf [Internet]. [cité 4 avr 2025]. Disponible sur: <https://gilwro.fr/PDF/081-%20Cours%20-%20Lamiaceae%20-%20hd.pdf>
79. P-Mentha_x_piperita_L.-200515.pdf [Internet]. [cité 4 avr 2025]. Disponible sur: https://www.myrtea-formations.com/modules/aromatheque/Fichiers_pdf/Monographies_longues/P-Mentha_x_piperita_L.-200515.pdf
80. JdF630_1l.pdf [Internet]. [cité 4 avr 2025]. Disponible sur: https://www.jardinsdefrance.org/wp-content/uploads/jdf-medias/images/JdF630/JdF630_1l.pdf
81. Plants of the World Online [Internet]. [cité 4 avr 2025]. *Mentha* L. | Plants of the World Online | Kew Science. Disponible sur: <http://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:30016176-2>
82. Les Lamiacées. Univ Bordeaux; 2018.
83. Berta G, Dela Pierre M, Maffei M. Nuclear morphology and DNA content in the glandular trichomes of peppermint (*Mentha* × *piperita* L.). *Protoplasma.* 1 sept 1993;175(3):85-92.
84. Plants of the World Online [Internet]. [cité 4 avr 2025]. *Mentha* × *piperita* L. | Plants of the World Online | Kew Science. Disponible sur: <http://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:450969-1>

85. Mahendran G, Rahman LU. Ethnomedicinal, phytochemical and pharmacological updates on Peppermint (*Mentha x piperita* L.)-A review. *Phytother Res.* sept 2020;34(9):2088-139.
86. Di Stasi LC, Oliveira GP, Carvalhaes MA, Queiroz-Junior M, Tien OS, Kakinami SH, et al. Medicinal plants popularly used in the Brazilian Tropical Atlantic Forest. *FITOTERAPIA.* févr 2002;73(1):69-91.
87. Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA. *Mentha x piperita* L. In: *Formulário de Fitoterápicos 1ª edição.* Brasília; 2011. p. 42.
88. Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA. *TINTURA DE Mentha x piperita* L. In: *Formulário de Fitoterápicos 1ª edição.* Brasília; 2011. p. 82-3.
89. Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA. *TINTURA DE Mentha x piperita* L. In: *Formulário de Fitoterápicos 1ª edição_Primeiro_Suplemento (1).* Brasília; 2018. p. 62-3.
90. Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA. *CAPSULA COM Mentha x piperita* L. In: *Formulário de Fitoterápicos 1ª edição_Primeiro_Suplemento (1).* Brasília; 2018. p. 136-7.
91. Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA. *Mentha x piperita* L. (folha). In: *Formulário de Fitoterápicos 2ª edição - versão RDC 952 (2ª Errata).* Brasília; 2021. p. 128-31.
92. european-union-herbal-monograph-mentha-x-piperita-l-folium-revision-1_en.pdf [Internet]. [cité 4 avr 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/european-union-herbal-monograph-mentha-x-piperita-l-folium-revision-1_en.pdf
93. european-union-herbal-monograph-mentha-x-piperita-l-aetheroleum-revision-1_en.pdf [Internet]. [cité 4 avr 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/european-union-herbal-monograph-mentha-x-piperita-l-aetheroleum-revision-1_en.pdf
94. *Menthae piperitae folium* (Peppermint leaf) [Internet]. ESCOP. [cité 4 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.escop.com/downloads/menthae-piperitae-folium-peppermint-leaf/>
95. World Health Organisation. *Aetheroleum Menthae Piperitae*. In: *WHO monographs selected medicinal plants volume 2.* Geneva; 2002. p. 188-98.
96. assessment-report-mentha-x-piperita-l-folium-and-aetheroleum-revision-1_en.pdf [Internet]. [cité 4 avr 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/assessment-report-mentha-x-piperita-l-folium-and-aetheroleum-revision-1_en.pdf
97. Plants of the World Online [Internet]. [cité 6 avr 2025]. *Plantago* L. | Plants of the World Online | Kew Science. Disponible sur: <http://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:30001135-2>
98. *Plantago ovata*. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Plantago_ovata&oldid=215148652

99. Govaerts R. World Checklist of Vascular Plants (WCVP) –Version 12. [Internet]. Board of Trustees of the Royal Botanic Gardens, Kew; 2023 [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: <https://kew.iro.bl.uk/concern/datasets/32f77ea6-0f7b-4b2d-b7b3-173ed4ca2d6a?locale=en>
100. Plants of the World Online [Internet]. [cité 6 avr 2025]. *Plantago ovata* Forssk. | Plants of the World Online | Kew Science. Disponible sur: <http://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:685486-1>
101. Ullah S, Rashid Khan M, Ali Shah N, Afzal Shah S, Majid M, Asad Farooq M. Ethnomedicinal plant use value in the Lakki Marwat District of Pakistan. *J Ethnopharmacol.* d c 2014;158:412-22.
102. Ministério da Saúde. H*: Fitoterápicos. In: *RELAÇÃO NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS RENAME 2024*. Brasília; 2024. p. 121.
103. Community herbal monograph on *Plantago ovata* Forssk., semen.
104. Community herbal monograph on *Plantago ovata* Forssk., seminis tegumentum.
105. World Health Organization. Semen Plantaginis. In: *WHO monographs on selected medicinal plants volume 1*. Geneva: 202-212; 1999.
106. Plantaginis ovatae semen (Ispaghula seed) [Internet]. ESCOP. [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.escop.com/downloads/plantaginis-ovatae-semen-ispaghula-seed-escop-2020/>
107. Plantaginis ovatae testa (Ispaghula husk) [Internet]. ESCOP. [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.escop.com/downloads/ispaghula/>
108. Bouteffnouchet S. Polysaccharides laxatifs mécaniques, « de lest ». In: *Pharmacognosie Obtention et propriétés des substances actives médicamenteuses d'origine naturelle*. Elsevier Masson. 2020. p. 433-5. (les cours de L2-M2 Pharma).
109. Plants of the World Online [Internet]. [cité 6 avr 2025]. *Salix L.* | Plants of the World Online | Kew Science. Disponible sur: <http://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:325916-2>
110. saules.pdf [Internet]. [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: <https://bjb-bessans.fr/wp-content/uploads/2021/10/saules.pdf>
111. Govaerts R. World Checklist of Vascular Plants (WCVP) –Version 12. [Internet]. Board of Trustees of the Royal Botanic Gardens, Kew; 2023 [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: <https://kew.iro.bl.uk/concern/datasets/32f77ea6-0f7b-4b2d-b7b3-173ed4ca2d6a?locale=en>
112. Plants of the World Online [Internet]. [cit  6 avr 2025]. *Salix alba L.* | Plants of the World Online | Kew Science. Disponible sur: <http://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:776974-1>
113. *Salix Alba L.* [Internet]. [cit  6 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.gbif.org/fr/species/5372513>
114. Flora e Funga do Brasil [Internet]. [cit  6 avr 2025]. Disponible sur: <https://reflora.jbrj.gov.br/consulta/?grupo=6&familia=null&genero=salix&especie=&autor=&nomeVernaculo=&nomeCompleto=&formaVida=null&substrato=null&ocorreBrasil=QUALQUE>

R&ocorrecencia=OCORRE&endemismo=TODO&origem=TODO®iao=QUALQUER&ilhaOceânica=32767&estado=QUALQUER&domFitoGeograficos=QUALQUER&vegetacao=TODO&mostrarAte=SUBESP_VAR&opcoesBusca=TODO_OS_NOMES&loginUsuario=Visitante&senhaUsuario=&contexto=consulta-publica&pagina=1#CondicaoTaxonCP

115. texte D (00 00) A du. Les six livres de Pedacion Dioscoride d'Anazarbe de la matière médicinale , translatez de latin en francoys... [Internet]. 1559 [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k96067706>
116. texte P l'Ancien (0023 0079) A du, Littré É (1801 1881) A du texte. Histoire naturelle de Pline : avec la traduction en français. Tome 2 / par M. É. Littré,... [Internet]. 1877 [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k282082c>
117. Lemery N (1645 1715) A du texte. Dictionnaire universel des drogues simples , contenant leurs noms, origine, choix, principes, vertus, etimologie ; & ce qu'il y a de particulier dans les animaux, dans les végétaux, & dans les minéraux : ouvrage dépendant de la Pharmacopée universelle : par feu Monsieur Lemery,... Troisième edition, revûe, corrigée, & beaucoup augmentée. Avec des figures en taille-douce. [Internet]. 1733 [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k9667536f>
118. XXXII. An account of the success of the bark of the willow in the cure of agues. In a letter to the Right Honourable George Earl of Macclesfield, President of R. S. from the Rev. Mr. Edward Stone, of Chipping-Norton in Oxfordshire [Internet]. [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: <https://royalsocietypublishing.org/doi/epdf/10.1098/rstl.1763.0033>
119. Lafont O. Du saule à l'aspirine. Rev Hist Pharm. 2007;94(354):209-16.
120. texte S de chimie médicale (France) A du. Gallica. 1830 [cité 6 avr 2025]. Journal de chimie médicale, de pharmacie et de toxicologie / rédigé par MM. Chevallier, Fée, Guibourt, Julia Fontenelle, Laugier, Orfila, Payen, Gabriel Pelletan, Lassaigne, Ach. Richard, Robinet, Segalas d'Etchepare. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k9692557w>
121. Mahdi J. Medicinal potential of willow: A chemical perspective of aspirin discovery. J Saudi Chem Soc. 1 juill 2010;14:317-22.
122. Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA. Salix alba L. In: Formulário de Fitoterápicos 1ª edição. Brasília; 2011. p. 58.
123. Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA. CÁPSULA COM Salix [várias espécies incluindo S. purpurea L., S. daphnoides Vill., S. fragilis L.]. In: Formulário de Fitoterápicos 1ª edição_Primeiro_Suplemento (1). Brasília; 2018. p. 138-9.
124. Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA. Salix [várias espécies incluindo S. purpurea L., S. daphnoides Vill., S. fragilis L.]. In: Formulário de Fitoterápicos 2ª edição - versão RDC 952 (2ª Errata). Brasília; 2021. p. 179-82.
125. European Union herbal monograph on Salix [various species including S. purpurea L., S. daphnoides Vill., S. fragilis L.], cortex.
126. White Willow bark (Salicis cortex) [Internet]. 2022 [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.heilpflanzen-welt.de/commission-e-0376/>
127. World Health Organization. Cortex Salicis. In Geneva; 2009. p. 309-22. (WHO monographs on selected medicinal plants volume 4; vol. volume 4).

128. Oltean H, Robbins C, Tulder MW van, Berman BM, Bombardier C, Gagnier JJ. Herbal medicine for low-back pain. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2014 [cité 6 avr 2025];(12). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004504.pub4/full?highlight=Abstract=alba%7Csalix>
129. Assessment report on Salix [various species including *S. purpurea* L., *S. daphnoides* Vill., *S. fragilis* L.], cortex.
130. Galenogal_Bula_Paciente.pdf [Internet]. [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: https://www.hertzfarma.com.br/wp-content/uploads/2020/01/Galenogal_Bula_Paciente.pdf
131. BULA-COMPRIMIDOS.pdf [Internet]. [cit   6 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.calman.com.br/BULA-COMPRIMIDOS.pdf>
132. MaracujaConcentrix.pdf [Internet]. [cit   6 avr 2025]. Disponible sur: https://img.drogasil.com.br/raiadrogasil_bula/MaracujaConcentrix.pdf
133. Bula-Pasalix-Paciente-Consulta-Remedios.pdf [Internet]. [cit   6 avr 2025]. Disponible sur: https://uploads.consultaremedios.com.br/drug_leaflet/Bula-Pasalix-Paciente-Consulta-Remedios.pdf?1677854773
134. serenous.pdf [Internet]. [cit   6 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.saudedireta.com.br/catinc/drugs/bulas/serenus.pdf>
135. Plants of the World Online [Internet]. [cit   6 avr 2025]. *Uncaria* Schreb. | Plants of the World Online | Kew Science. Disponible sur: <http://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:327895-2>
136. *Uncaria tomentosa*. In: Wikip  dia [Internet]. 2025 [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Uncaria_tomentosa&oldid=224303908
137. Govaerts R. World Checklist of Vascular Plants (WCVP) –Version 12. [Internet]. Board of Trustees of the Royal Botanic Gardens, Kew; 2023 [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: <https://kew.iro.bl.uk/concern/datasets/32f77ea6-0f7b-4b2d-b7b3-173ed4ca2d6a?locale=en>
138. Gattuso M, Di Sapio O, Gattuso S, Li Pereyra E. Morphoanatomical studies of *Uncaria tomentosa* and *Uncaria guianensis* bark and leaves. *Phytomedicine*. 1 janv 2004;11(2):213-23.
139. Plants of the World Online [Internet]. [cité 6 avr 2025]. *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Schult.) DC. | Plants of the World Online | Kew Science. Disponible sur: <http://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:768322-1>
140. Plants of the World Online [Internet]. [cité 6 avr 2025]. *Uncaria guianensis* (Aubl.) J.F.Gmel. | Plants of the World Online | Kew Science. Disponible sur: <http://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:768250-1>
141. Flora e Funga do Brasil [Internet]. [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: <https://reflora.jbrj.gov.br/consulta/?grupo=6&familia=null&genero=uncaria&especie=tomentosa&autor=&nomeVernaculo=&nomeCompleto=&formaVida=null&substrato=null&ocorreBrasil=QUALQUER&ocorrencia=OCORRE&endemismo=TODO&origem=TODO®iao=QUALQUER&ilhaOceanica=32767&estado=QUALQUER&domFitogeograficos=QUALQUER&vegeta>

cao=TODO&mostrarAte=SUBESP_VAR&opcoesBusca=TODO_OS_NOMES&loginUsuario=Visitante&senhaUsuario=&contexto=consulta-publica&pagina=1#CondicaoTaxonCP

142. Flora e Funga do Brasil [Internet]. [cité 6 avr 2025]. Disponible sur:
https://reflora.jbrj.gov.br/consulta/?grupo=6&familia=null&genero=uncaria&especie=guianensis&autor=&nomeVernaculo=&nomeCompleto=&formaVida=null&substrato=null&ocorreBrasil=QUALQUER&ocorrencia=OCORRE&endemismo=TODO&origem=TODO®iao=QUALQUER&ilhaOceanica=32767&estado=QUALQUER&domFitogeograficos=QUALQUER&vegetacao=TODO&mostrarAte=SUBESP_VAR&opcoesBusca=TODO_OS_NOMES&loginUsuario=Visitante&senhaUsuario=&contexto=consulta-publica&pagina=1#CondicaoTaxonCP
143. Valente L. Unha-de-gato [*Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. e *Uncaria guianensis* (Aubl.) Gmel.]: Um Panorama Sobre seus Aspectos mais Relevantes. *Rev Fitos*. 1 juin 2006;2:48-58.
144. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. *Uncaria tomentosa* (Willd. DC.). In: *Memento Fitoterapico 1  ed  o*. Brasília; 2016. p. 104-6.
145. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. CÁPSULA COM *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC. In: *Formulário de Fitoterápicos 1  ed  o_Primeiro_Suplemento (1)*. Brasília; 2018. p. 151-2.
146. World Health Organization. *Cortex Uncariae*. In: *WHO monographs on selected medicinal plants Volume 3*. Geneva; 2007. p. 349-58.
147. Assessment report on *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Schult.) DC., cortex.
148. Valerio LG, Gonzales GF. Toxicological aspects of the South American herbs cat's claw (*Uncaria tomentosa*) and Maca (*Lepidium meyenii*) : a critical synopsis. *Toxicol Rev*. 2005;24(1):11-35.
149. Laus G, Br ssner D, Keplinger K. Alkaloids of peruvian *Uncaria tomentosa*. *Phytochemistry*. 1 juin 1997;45(4):855-60.
150. Condori Penaloza EM, Kaiser S, de Resende PE, Pittol V, Carvalho AR, Ortega GG. CHEMICAL COMPOSITION VARIABILITY IN THE *Uncaria tomentosa* (cat's claw) WILD POPULATION. *QUIMICA NOVA*. mars 2015;38(3):378-86.
151. Bula-Imunomax-Paciente-Consulta-Remedios.pdf [Internet]. [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: https://uploads.consultaremedios.com.br/drug_leaflet/Bula-Imunomax-Paciente-Consulta-Remedios.pdf
152. Caldas L, Olej B, Slomp Junior H, Tim teo M, Velarde LG, Duarte H, et al. *Uncaria tomentosa* in the treatment of the herpes labialis: randomized doouble-blind trial. *DST - J Bras Doen as Sex Transm*. 18 août 2010;22:57-9.
153. Le Tourneau FM. *L'Amazonie Histoire, géographie, environnement*. PARIS: CNRS EDITIONS; 2019. 524 p.

Nom : ADANT

Prénom : ANTOINE

Titre de la thèse : Aperçu et analyse critique de la section H (Fitoterápicos) de la liste RENAME 2024 (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais) du Brésil

Mots-clés : Phytothérapie, Brésil, RENAME, botanique, médecine traditionnelle, ANVISA, section H* : fitoterápicos

Résumé :

La section « H* : *Fitoterápicos* » de la liste RENAME rassemble 12 plantes médicinales remboursées par le système de santé brésilien. L'objectif est d'établir un aperçu pour chaque plante comprenant les éléments suivants : nomenclature botanique, description botanique, répartition géographique, historique d'utilisation, indications officielles, bases scientifiques d'utilisation, produits disponibles au Brésil. Par ailleurs, un score phytothérapeutique élaboré à partir de tous ces éléments permet d'apprécier la valeur scientifique de chaque plante.

The « H: Fitoterápicos » section of the RENAME list brings together 12 medicinal plants reimbursed by the Brazilian health system. The aim is to provide an overview for each plant, including the following information: botanical nomenclature, botanical description, geographical distribution, history of use, official indications, scientific basis for use, products available in Brazil. In addition, a phytotherapeutic score compiled from all these elements is used to assess the scientific value of each plant.*

Membres du jury :

Président et directeur de thèse :

SAHPAZ Sevser, Professeur de pharmacognosie, UFR3S-Pharmacie, Université de Lille

Membre extérieur :

GRZESKIEWICZ Benoit, Docteur en Pharmacie, titulaire de la Pharmacie Babylone à Villeneuve d'Ascq (59491)

LEMAHIEU Sophie, Docteur en Pharmacie, adjointe à la Pharmacie V2 à Villeneuve d'Ascq (59491)