

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2021

THESES 2021/TOU3/2089

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

MURAT Marjorie

PRISE EN CHARGE DES PATHOLOGIES DE GYNECOLOGIE MEDICALE
NON CANCEREUSES PAR LA PHYTOTHERAPIE ET L'AROMATHERAPIE A
L'OFFICINE

Le 04 novembre 2021

Directrice de thèse : Dr VANSTEELANDT Marieke

JURY

Président : Pr CUSSAC Daniel
1^{er} assesseur : Dr VANSTEELANDT Marieke
2^{ème} assesseur : Dr COSTENOBEL Elodie

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul
Sabatier au 1er octobre 2020

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERA EVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit pharmaceutique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
----------------------------	----------------------

Remerciements

A ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Marieke Vansteelandt,

Maître de Conférence des Universités, Pharma-DEV (UMR 152 IRD-UPS), Université Paul Sabatier – Toulouse III

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté d'encadrer ce travail de thèse. Je suis honorée d'avoir pu bénéficier de votre expertise. Merci pour l'intérêt que vous avez porté à mon sujet et vos conseils précieux. Veuillez trouver ici le témoignage de mon estime et de ma reconnaissance.

A mon président de jury,

Monsieur le Professeur Daniel Cussac,

Vice-Doyen de la faculté de sciences pharmaceutiques de Toulouse

Professeur des Universités, chef du service de Physiologie Humaine, INSERM U1297 - Equipe : Cardiometabolic remodeling: mechanisms and microenvironment,

Je souhaite vous remercier sincèrement d'avoir pris le temps de présider ce jury et ce malgré la charge de travail que vous confèrent vos nombreuses fonctions. Je vous prie d'accepter l'expression de toute ma considération et de mon respect le plus profond.

Au membre de mon jury,

Madame le Docteur Elodie Costenobel,

Pharmacienne d'officine

Merci pour tes conseils et ton accompagnement pendant mon stage. Je suis très reconnaissante que nos chemins se soient croisés, tant sur le plan personnel que professionnel. Je tiens à te remercier très chaleureusement d'avoir accepté de participer au jury.

A ma famille,

Merci pour votre présence et votre soutien indéfectible pendant ces longues années d'études. Je n'aurais jamais réussi à arriver où je suis aujourd'hui sans vous. Je suis très reconnaissante des valeurs que vous m'avez transmises. J'espère que la personne que je suis en train de devenir vous rend fière. Et mention spéciale pour mon père, réquisitionné pour effectuer les nombreuses relectures de cette thèse, bien trop longue à son goût.

A mes amies,

Charlotte, merci pour ta joie de vivre et ton enthousiasme qui égayent ma vie depuis nos 15 ans. J'admire ton intelligence et ta perspicacité mais par-dessus tout, je suis reconnaissante de ta capacité à toujours m'accepter telle que je suis.

Laura et Marion, mes plus belles rencontres de PACES, merci d'avoir rendu les moments difficiles plus jolis avec votre bonne humeur et vos gâteaux. Presque dix ans que l'on se connaît, je compte bien continuer !

Camille, Camille, Eloïse, Elsa, Pauline, Perrine, Sophie, merci pour ces beaux souvenirs pendant ces années d'études. J'espère que nos week-ends filles continueront pendant de nombreuses années.

Marie et Marine, merci pour votre amitié et vos bons conseils pendant la rédaction de cette thèse. Nos aventures nous amènent peut-être à différents coins du monde mais je vous souhaite de toujours entretenir ce lien qui nous unit.

Alicia, et dire que tout a commencé par une montre ! Merci pour ta patience et ta présence tout au long de ces années d'études. J'ai hâte que nos voyages recommencent !

Je souhaite également remercier l'ensemble du personnel enseignant de la Faculté de Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier pour toutes les connaissances qu'ils m'ont transmises pendant mes années d'études.

A toutes les personnes qui m'ont encouragée de près ou de loin durant la rédaction de cette thèse et durant mes études, je vous en remercie. Je n'oublierai pas votre bienveillance.

Table des matières :

Remerciements	2
Table des matières.....	4
Table des illustrations :.....	8
Liste des abréviations, classées par ordre alphabétique :.....	9
Introduction :	10
1. La phytothérapie :.....	13
1.1. La phytothérapie :.....	13
1.1.1. Définition des produits de santé à base de plantes :.....	13
1.1.1.1. Plantes médicinales :	13
1.1.1.2. Produits de santé :	15
1.1.2. Activité biologique :	17
1.1.2.1. Mécanismes d'action :.....	17
1.1.2.2. Molécules actives :.....	18
1.1.2.2.1. Les métabolites primaires :	18
1.1.2.2.2. Les métabolites secondaires :.....	19
1.1.2.3. Preuves d'efficacité :	24
1.1.3. Précautions d'emploi :	25
1.1.3.1. Effets indésirables :	25
1.1.3.2. Étude des interactions médicament – plante :.....	26
1.1.3.3. Usage des plantes dans des populations fragiles :	28
1.2. L'aromathérapie :.....	29
1.2.1. Définition et pharmacognosie :.....	29
1.2.1.1. Éléments de définition :	29
1.2.1.2. Chimie des huiles essentielles :	30
1.2.2. Précautions d'usage :.....	32
1.2.2.1. Effets indésirables et conduite à tenir :.....	32
1.2.2.2. Interactions médicamenteuses :.....	33
1.2.2.3. Populations particulières :	35
1.2.3. Les huiles essentielles en pratique :.....	35

1.2.3.1.	Efficacité :.....	35
1.2.3.2.	Mode d'application :	36
1.2.3.3.	Certifications :.....	38
1.3.	Production et mise sur le marché :.....	38
1.3.1.	Qualité et reproductibilité des produits :.....	38
1.3.1.1.	Problèmes :.....	38
1.3.1.2.	Facteurs internes :.....	39
1.3.1.3.	Facteurs externes :.....	39
1.3.1.4.	Les Pharmacopées :	40
1.3.2.	Enregistrements des produits de santé à base de plantes :.....	41
1.3.2.1.	Enregistrements en Europe :.....	41
1.3.2.2.	Statut des médicaments :.....	43
1.3.2.3.	Statut des compléments alimentaires :.....	43
1.3.2.4.	Particularités réglementaires des huiles essentielles :	44
2.	La gynécologie médicale :.....	45
2.1.	Aménorrhées :	46
2.1.1.	Syndrome des ovaires polykystiques :	47
2.1.1.1.	Physiopathologie :.....	47
2.1.1.2.	Recommandations :	48
2.1.1.3.	Phytothérapie :	49
2.1.1.3.1.	Méthodes de recherches bibliographiques :.....	49
2.1.1.3.2.	Dérégulations hormonales et menstruelles :	55
2.1.1.3.3.	Hyperandrogénie :.....	56
2.1.1.3.4.	Syndrome métabolique :	57
2.1.1.3.5.	Monographies de l'EMA :.....	58
2.1.1.3.6.	Conclusion :	59
2.1.2.	Aménorrhées fonctionnelles secondaires :.....	60
2.2.	Dysménorrhées :.....	61
2.2.1.	Physiopathologie :.....	61
2.2.2.	Recommandations :	62
2.2.3.	Phytothérapie :.....	63

2.2.3.1. Méthodes de recherches bibliographiques :	63
2.2.3.2. Aromathérapie :	66
2.2.3.3. Phytothérapie :	67
2.2.3.4. Monographies de l'EMA :	67
2.2.3.5. Conclusion :	68
2.3. Syndrome prémenstruel :	68
2.3.1. Physiopathologie :	68
2.3.2. Recommandations :	69
2.3.3. Phytothérapie :	70
2.3.3.1. Méthodes de recherches bibliographiques :	70
2.3.3.2. Phytothérapie :	73
2.3.3.3. Aromathérapie :	74
2.3.3.4. Monographies de l'EMA :	75
2.3.3.5. Conclusion :	76
2.4. Ménopause :	77
2.4.1. Physiologie de la ménopause :	77
2.4.2. Recommandations :	78
2.4.3. Phytothérapie :	82
2.4.3.1. Méthodes de recherches bibliographiques :	82
2.4.3.2. Les phytoœstrogènes :	82
2.4.3.3. Plantes sans phytoœstrogènes :	84
2.4.3.4. Aromathérapie :	86
2.4.3.5. Monographies de l'EMA :	86
2.4.3.6. Conclusion.....	87
2.5. Infections uro-génitales :	87
2.5.1. Infections urinaires :	87
2.5.1.1. Physiopathologie :	87
2.5.1.2. Recommandations :	89
2.5.1.3. Phytothérapie :	89
2.5.1.3.1. Méthodes de recherches bibliographiques :	89
2.5.1.3.2. Phytothérapie :	91

2.5.1.3.3. Monographie de l'EMA :.....	92
2.5.1.3.4. Conclusion :	93
2.5.2. Leucorrhées :	94
2.5.2.1. Physiopathologie et prise en charge :	94
2.5.2.2. Phytothérapie :	96
2.5.2.2.1. Méthodes de recherches bibliographiques :.....	96
2.5.2.2.2. Phytothérapie et aromathérapie :.....	96
2.5.2.2.3. Monographie de l'EMA :.....	97
2.5.2.2.4. Conclusion :	97
3. Application à l'officine :.....	98
3.1. Fiches générales sur la phytothérapie et les huiles essentielles :.....	99
3.2. Fiches pour répondre aux problématiques de gynécologie médicale :	103
Conclusion :	109
Annexes :	112
A. Liste des plantes citées, classées par ordre alphabétique :.....	112
B. Liste des huiles essentielles qui pourraient avoir des propriétés « oestrogen-like » :.....	115
C. Utilisation de la base de données Hédrine :.....	116
Bibliographie :	117

Table des illustrations :

Tableau 1 : Types de molécules appartenant à la famille des composés phénoliques retrouvées chez les végétaux et leurs intérêts pharmacologiques (23),(13).....	22
Tableau 2 : Principales interactions décrites dans la littérature concernant <i>Hypericum perforatum</i> ou l'un de ses composants (26) (27)	27
Tableau 3 : Propriétés cliniques des composants d'huiles essentielles selon leur structure chimique (33),(36),(23)	31
Tableau 4 : Effets indésirables et potentielles interactions médicamenteuses pharmacodynamiques des huiles essentielles selon leur classe chimique (33),(36)	34
Tableau 5 : Essais cliniques de phytothérapie et d'aromathérapie menés dans le cadre du syndrome des ovaires polykystiques	51
Tableau 6 : Essais cliniques de phytothérapie et d'aromathérapie menés dans le cadre des dysménorrhées	64
Tableau 7 : Essais cliniques de phytothérapie et d'aromathérapie menés dans le cadre du syndrome prémenstruel	72
Tableau 8 : Liste des molécules et principes associés recommandés pour le traitement hormonal substitutif de la ménopause en fonction des voies d'application (48),(111).....	80
Tableau 9 : Essais cliniques de phytothérapie et d'aromathérapie menés dans le cadre des cystites de la femme	91
Tableau 10 : Symptomatologie des leucorrhées pathologiques et prise en charge (48)	95
Tableau 11 : Annexe A - Liste des plantes citées, classées par ordre alphabétique.....	112
Figure 1 : Schéma des voies anaboliques des métabolites secondaires dans le règne végétal (23)	20
Figure 2 : Annexe B : Liste des huiles essentielles qui pourraient présenter des propriétés "oestrogen-like" issue de la publication de Buckle Jane, PhD, RN (36).	115
Figure 3 : Annexe C : Protocole pour réaliser une recherche sur la base de données Hédrine	116

Liste des abréviations, classées par ordre alphabétique :

AB : Agriculture biologique

acétyl-CoA : acétyl coenzyme A

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ATP : Adénosine Tri Phosphate

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

COX : cyclo-oxygénase

CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

CYP : Cytochrome P450

DER : Rapport d'extraction (Drug Extract Ratio)

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

DIU : Dispositif intra-utérin

EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments (European Food Safety Agency)

EMA : Agence européenne du médicament (European Medicines Agency)

FSH : Hormone folliculo-stimulante (Follicle Stimulating Hormone)

GABA : acide γ -aminobutyrique (Gamma-AminoButyric Acid)

GnRH : Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (Gonadotropin Releasing Hormone)

HAS : Haute Autorité de Santé

HDL : Lipoprotéine de haute densité (High Density Lipoprotein)

HMPC : Comité des produits médicinaux à base de plantes (Committee on Herbal Medicinal Product)

HOMI-IR : Modèle d'évaluation de l'homéostasie pour la résistance à l'insuline (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance)

IMC : Indice de Masse Corporelle

INCA : Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires

LDL : Lipoprotéine de basse densité (Low Density Protein)

LH : Hormone lutéinisante (Luteinizing Hormone)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Oto-Laryngo-Pharyngé

PAC : Proanthocyanidines

P-gp : Protéine glyqué P

SHBG : Globuline liant les hormones sexuelles (Sex Hormone Binding Globulin)

UV : Ultra-violet

Introduction :

En tant que spécialiste des produits de santé, le pharmacien d'officine joue un rôle essentiel de conseil auprès de ses patients. Sa formation initiale se concentre majoritairement sur les spécialités pharmaceutiques dont les principes actifs isolés peuvent être d'origine synthétique, semi-synthétique ou naturelle. Cependant il est aussi formé dans le domaine de la botanique et de la prise en charge des pathologies par les plantes. Ainsi, depuis la suppression du diplôme d'herboriste en 1941, (1) il est devenu le référent des produits de santé à base de plantes. Dès lors, il est le seul en capacité de vendre les plantes n'appartenant pas à la liste des plantes en vente libre. (2) L'étendue de ses connaissances sur les plantes médicinales mais aussi sur les médicaments lui permet donc d'assurer une dispensation avec un conseil adapté et sécurisé pour le patient, au sein de son officine.

De plus, il existe une certaine méfiance des patients vis-à-vis des principes actifs de médicaments dits « conventionnels » à cause, entre autres, de leurs effets indésirables ou de certains scandales médiatiques qui ont terni la réputation de ces spécialités pharmaceutiques. En effet, en 2011, vingt pour cent des français associaient le mot médicament au mot « danger » et vingt-quatre pour cent au mot « souffrance ». Par opposition, la phytothérapie profite d'une bonne image auprès de la patientèle puisque soixante-cinq pour cent des français déclarent « avoir confiance en la phytothérapie » et quarante-cinq pour cent annoncent « avoir recours à des médicaments à base de plantes pour se soigner ». (3) Il est donc du devoir du pharmacien d'avoir des connaissances solides et de continuer à se former sur ces produits de santé à base de plantes afin qu'il puisse naviguer entre toutes leurs subtilités.

La phytothérapie se définit par l'usage de plantes sous différentes formes, telles que des poudres ou des extraits, à des fins thérapeutiques. La phytothérapie traditionnelle, celle des usages ancestraux et empiriques, se distingue de la phytothérapie rationnelle, basée sur l'extraction de principes actifs. (4) Cette dernière se base sur l'analyse biochimique et pharmacologique des différents composés d'une plante pour en expliquer l'efficacité et la toxicité clinique d'une plante. Elle se rapproche de la démarche scientifique réalisée pour les spécialités pharmaceutiques

de synthèse. L'aromathérapie appartient aussi au domaine de la phytothérapie. En effet, il s'agit de l'usage de plantes sous forme d'huile essentielle à des fins médicales.(5) Bien que l'aromathérapie soit une branche de la phytothérapie, nous distinguerons ces deux termes tout au long de cette thèse.

L'efficacité de la phytothérapie reste l'interrogation centrale si l'on souhaite réaliser un conseil pertinent pour le patient. Si les connaissances acquises par usage empirique sont considérables, toutes ces informations n'ont pas été validées par des essais cliniques de qualité, c'est-à-dire contrôlés, randomisés, avec des populations comparables et en double aveugle. Par conséquent, de nombreuses phytopréparations sont légalement classées comme compléments alimentaires. Ainsi, pour obtenir l'autorisation de vente, le laboratoire n'est pas tenu à prouver l'efficacité mais seulement l'innocuité du produit. Néanmoins, les vertus de la phytothérapie ne sont pas à négliger. Des essais cliniques ont permis de prouver formellement l'efficacité de certaines plantes, comme le millepertuis. (6) De plus, une synergie d'action des composés d'une plante dans les phytopréparations a été mise en évidence. Elle surpasse la somme des effets des composés seuls. (7) Enfin, nous pouvons nous interroger sur la reproductibilité de la composition des produits de santé à base de plantes. En effet, une variabilité des composants biochimiques qualitativement et quantitativement est possible selon le lieu et les méthodes de culture et selon les méthodes d'extraction. (8) La standardisation des pratiques, grâce à l'usage de monographies entre autres, présente un fort intérêt pour assurer la reproductibilité des phytopréparations. Par conséquent, nous pouvons entrevoir l'intérêt de maîtriser les filières de production, celles d'analyse et la législation des produits à base de plantes afin d'apprécier au mieux leur qualité. En aiguisant ainsi leur esprit critique, pharmaciens et prescripteurs, seront à même de proposer des solutions adaptées et de qualité à leurs patients.

Malgré de nombreux avantages, la phytothérapie dispose de peu de place dans les recommandations officielles des sociétés savantes. Le domaine de la gynécologie-obstétrique n'en fait pas exception. Les hormonothérapies sont la principale solution médicamenteuse, associées le plus souvent à des traitements symptomatiques. Malheureusement, les médicaments à base d'hormones présentent un profil d'effets indésirables très larges et imprédictibles, en raison de la haute variabilité interindividuelle de ces traitements. De plus, certains risques pour la santé des patientes sont majorés lors d'un usage à long terme. Ces deux facteurs entraînent parfois une diminution de l'adhésion des patientes aux traitements. (9)

Pour certaines pathologies aiguës, la phytothérapie reste une des rares options sans ordonnance à la disposition du pharmacien. Si la phytothérapie n'a pas la prétention de se soustraire à un traitement par spécialités pharmaceutiques allopathiques et un suivi médical, elle représente une option thérapeutique intéressante en vue d'améliorer le confort des patientes. La phytothérapie doit être utilisée avec beaucoup de précautions pour les femmes enceintes ou traitées pour des cancers. Cependant pour les patientes souffrant d'affections gynécologiques aiguës ou chroniques, toute l'équipe officinale est en capacité de la proposer, à l'occasion d'un conseil associé à une ordonnance ou en tant que traitement seul.

Ces pathologies relèvent de la gynécologie médicale. En effet, le Collège de Gynécologie Médicale se définit comme étant des professionnels réunis pour « promouvoir la contraception, lutter contre les maladies sexuellement transmissibles, diminuer les actes chirurgicaux mutilants [...], en même temps qu'ils ont développé la prise en charge médicale des troubles gynécologiques de l'après-cinquantaine » et accompagner les patientes dans leurs affections gynécologiques du quotidien. (10) Nous avons aussi décidé d'aborder la question des cystites. Bien qu'il ne s'agisse pas de gynécologie médicale à proprement parler, cette affection de la sphère uro-génitale touche de nombreuses femmes au cours de leur vie. C'est une pathologie très fréquemment rencontrée par le pharmacien au comptoir. Ainsi, il semble intéressant de faire un examen de la littérature scientifique concernant l'état actuel des connaissances au sujet de l'usage des plantes pour ces différentes pathologies.

Nous pouvons donc nous demander dans quelle mesure le pharmacien d'officine peut-il proposer la phytothérapie comme réponse aux troubles relevant de la gynécologie médicale non cancéreux ?

Pour répondre à cette interrogation, nous étudierons d'abord les caractéristiques d'un produit de phytothérapie et d'aromathérapie de qualité et quelles sont les recommandations d'utilisation d'un produit de santé à base de plantes. Puis nous rechercherons quelles sont les pathologies de gynécologie médicale pour lesquelles ces produits peuvent être une solution. Enfin, nous établirons un guide simple d'usage pour permettre à tout le personnel de l'officine de comprendre la phytothérapie et de proposer ces solutions aux patientes.

1. La phytothérapie :

La phytothérapie et l'aromathérapie connaissent un regain de popularité dans les pays occidentaux, (11) grâce à une efficacité souvent appuyée par la science (12) et une grande accessibilité. Cela encourage de nombreux patients à l'automédication. (8) Or ces produits de santé exposent parfois à des risques, notamment par un manque d'exigence lors de la production, en fonction de l'état de santé des patients ou dans le cas d'une interaction avec d'autres médicaments. (8) Le pharmacien a donc un rôle d'expert des produits de santé à base de plantes à jouer. Ses connaissances des médicaments allopathiques et des drogues végétales lui permettront d'assurer une délivrance en toute sécurité. En outre, le circuit pharmaceutique français et européen offre une assurance de qualité non négligeable, grâce à de nombreux référentiels réglementaires. (11) De plus, les produits de santé à base de plantes apportent des opportunités intéressantes pour réaliser un conseil associé à une ordonnance. Par conséquent, le pharmacien et son équipe officinale ont tout intérêt à comprendre la phytothérapie et l'aromathérapie afin de les conseiller le plus justement possible, de renforcer la relation de confiance entre le patient et le pharmacien et d'offrir un service de qualité.

En **annexe A**, vous trouverez une liste des plantes décrites tout au long de cette partie avec leur nom botanique, selon la nomenclature binomiale, leur famille, leur nom vernaculaire français et leur nom vernaculaire anglais.

1.1. La phytothérapie :

1.1.1. Définition des produits de santé à base de plantes :

1.1.1.1. *Plantes médicinales* :

L'usage de plantes à des fins thérapeutiques est une pratique ancestrale, décrite au sein de toutes les civilisations humaines. Grâce à des moyens technologiques de plus en plus précis, la pharmacognosie, l'étude des principes actifs présents dans les plantes et autres matières du vivant, a permis de démontrer les raisons de l'efficacité

de ces traitements empiriques. De nombreux produits de santé à base de plantes ont été développés à partir de ces informations. (13)

D'après la Pharmacopée Européenne, les produits de santé à base de plantes proviennent exclusivement de plantes ou de préparations de plantes, définies par leur nom botanique suivant la classification binomiale. Il est possible de distinguer plusieurs catégories.

La première correspond aux plantes ou parties de plantes entières non transformées, appelées drogues végétales. La Pharmacopée Européenne les définit comme «des plantes ou parties de plantes entières, fragmentées ou brisées, utilisées en l'état, soit le plus souvent sous forme desséchée, soit à l'état frais. [...] Les drogues végétales doivent être définies avec précision par la dénomination scientifique botanique selon le système binomial (genre, espèce, variété, auteur). » Celles-ci peuvent simplement se présenter sous forme de poudre ou de copeaux. (14)

Les préparations à base de drogues végétales sont obtenues « en soumettant les drogues végétales à des traitements tels que l'extraction, la distillation, l'expression, le fractionnement, la purification, la concentration ou la fermentation. Ce sont, par exemple, des extraits, des huiles essentielles, des jus d'expression, des exsudats ayant subi un traitement, ou des drogues végétales ayant subi une opération de réduction de taille pour des applications spécifiques (par exemple, divisées pour des tisanes ou pulvérisées pour une encapsulation). » Les drogues végétales sont mises dans une forme galénique spécifique pour faciliter la prise comme des gélules ou comprimés par exemple. (11),(15),(16)

Les extraits de drogues végétales sont d'après la Pharmacopée Européenne, «des préparations liquides (préparations liquides obtenues par extraction), semi-solides (extraits mous et oléorésines) ou solides (extraits secs) obtenues à partir de drogues végétales [...] à l'aide de solvants appropriés. Un extrait est essentiellement défini par la qualité de la drogue végétale dont il est issu, le procédé de production utilisé (solvant(s) d'extraction, procédé de traitement, etc.) et par ses spécifications.»

L'objectif est d'extraire les composés actifs de la plante par différentes méthodes physiques ou chimiques. Bien que cette pratique trouve ses origines dans la tradition, elle reste toujours d'actualité. La complexité de ces méthodes varie des plus simples, comme les tisanes et les infusions, aux plus élaborées. Pour réaliser une extraction la plus précise et efficace, le choix du solvant est une étape

essentielle. Ainsi, il est important de choisir un solvant d'extraction le plus adapté aux caractéristiques chimiques des molécules d'intérêts, comme leur polarité par exemple. Le produit d'extraction sera solide, liquide ou visqueux. En général, il existe un ratio de 5 :1 entre la quantité de plante de départ et la quantité d'extrait sec obtenue. Cet extrait peut ensuite être mis sous différentes formes galéniques pour en faciliter l'administration. (13)

La Pharmacopée Européenne distingue plusieurs types d'extraits :

- Extraits titrés : « extraits dont un ou plusieurs constituants avec une activité thérapeutique connue ont une teneur définie. L'ajustement du titre est effectué par addition d'excipients inertes ou par mélange de plusieurs lots de l'extrait. »
- Extraits quantifiés : « extraits ajustés dont la teneur d'un ou plusieurs marqueurs actifs est maintenue dans un intervalle limité. L'ajustement est effectué par mélange de plusieurs lots de l'extrait. »
- Autres extraits : « extraits non ajustés avec une teneur définie en constituants. Pour les besoins du contrôle, un ou plusieurs des constituants sont utilisés comme marqueurs analytiques. La monographie de l'extrait indique une teneur minimale pour ces marqueurs. »

Enfin, il est possible de réaliser des mélanges de plantes afin de profiter de l'ensemble de leurs bienfaits respectifs. Il s'agit d'une pratique très répandue dans les médecines traditionnelles chinoises ou indiennes. Mais cela implique une majoration des risques d'interaction ou d'effet indésirable. (17)

1.1.1.2. *Produits de santé :*

Les catégories de produit de santé sont définies par le code de la santé publique, à l'exception des compléments alimentaires. Aucun chapitre n'est spécifiquement dédié aux produits de santé à base de plantes. Mais chacune de ces classes peut être composée de plantes en respect des exigences légales. Quatre principales nous intéressent : les médicaments, les dispositifs médicaux, les cosmétiques et les compléments alimentaires.

Le médicament à base de plantes est défini par l'article L.5121-1 du Code de la Santé Publique comme « tout médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de

plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ». Par conséquent, il se doit de répondre à la définition du médicament, donnée à l'article L. 5111-1 du Code de la Santé Publique : « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales [médicament par présentation], ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques [médicament par fonction]. ».

Parmi les médicaments, les spécialités pharmaceutiques, préparées à l'avance, présentées sous un conditionnement particulier et caractérisées par une dénomination spéciale, sont à distinguer des préparations magistrales ou officinales. Celles-ci sont des préparations extemporanées nominatives dans le premier cas ou préparées sur place et destinées à être vendues directement aux patients de la pharmacie pour le second. (18),(19) La ou les substances végétales responsables de l'activité prendront l'une des formes vues précédemment : un extrait ou simplement des drogues végétales. La mise sur le marché français d'un médicament à base de plantes dépend de la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou d'un enregistrement par l'ANSM. (20)

Les dispositifs médicaux sont définis par l'article L. 5211-1 du Code de la Santé Publique : « On entend par dispositif médical tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. [...] ». Ainsi, l'action de plantes dans des dispositifs médicaux, si elle est pharmacologique, doit être secondaire au mécanisme d'action du produit. Par exemple, un sirop contre la toux sèche et grasse peut posséder des actifs naturels à base de thym. Mais, s'agissant d'un dispositif médical, l'action sur la toux est mécanique, en favorisant l'hydratation du mucus pour faciliter l'expectoration et en formant un film protecteur sur la muqueuse irritée. Le rôle antiseptique du thym reste accessoire au mode d'action.

Quant aux « phytocosmétiques », ils répondent à la définition des cosmétiques donnée à l'article L. 5131-1 du Code de la Santé Publique : « On entend par produit cosmétique toute substance ou préparation destinée à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain, notamment l'épiderme, les systèmes pileux et capillaires, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes, ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles ». Par conséquent, ils sont eux aussi dépourvus de toute visée thérapeutique.

Les produits à base de plantes sont commercialisés comme des compléments alimentaires dès lors qu'ils ne répondent pas à la définition des médicaments et qu'ils satisfont à toutes les exigences imposées par la législation européenne sur les compléments alimentaires, notamment celles de la directive européenne 2002/46/CE concernant les compléments alimentaires transposée en droit français par le décret n° 2006-352 du 20 mars 2006. Elle définit les compléments alimentaires comme « les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés [...]» .

1.1.2. *Activité biologique :*

1.1.2.1. *Mécanismes d'action :*

À la différence des médicaments allopathiques, les produits de phytothérapie contiennent de nombreuses molécules qui peuvent agir de multiples façons : certaines auront une action agoniste, d'autres complémentaire ou bien antagoniste. Dans de nombreux cas, les constituants responsables de l'activité sont inconnus, rendant la possibilité d'une confirmation de la qualité pharmaceutique difficile. (21)

De plus, un organisme végétal se doit d'être considéré dans son ensemble pour en comprendre les propriétés pharmacologiques. Une même plante peut contenir, par exemple, des flavonoïdes qui agiront comme anti-oxydants et veinotoniques, des quinones antibactériennes et antifongiques et certaines substances diurétiques pour augmenter l'élimination des toxines. (13) Des expérimentations détaillées comparant l'action de composants isolés *versus* celle d'extraits de plantes entières ont démontré

que certaines plantes présentent des propriétés cliniques que ses composants isolés ne disposent pas. Cela explique en partie le concept de synergie. (22)

L'évolution de la technologie a entraîné la découverte et l'étude d'une multitude de molécules actives. Une plante est composée de deux types de métabolites : les primaires et les secondaires. Les métabolites primaires sont des produits issus de voies anaboliques indispensables à la croissance, au développement et à la reproduction d'un organisme. Pour les plantes, cela comprend des voies métaboliques telles que la photosynthèse, la production d'ATP et toutes les réactions chimiques permettant la survie de l'organisme. Ils comprennent, entre autres, les glucides, les lipides et les acides aminés ainsi que les peptides et protéines.

En parallèle, les métabolites secondaires participent aussi à la vie de la plante. Néanmoins ils possèdent différents rôles tels que la défense contre les prédateurs, la pollinisation, la communication ou encore la structure de la plante. Ces molécules, aussi appelées métabolites spécialisés, comportent une grande diversité structurale très intéressante pour la différenciation taxonomique ou biochimique des espèces au sein du règne végétal. Cette richesse moléculaire est aussi une opportunité pour la découverte et le développement de nouveaux médicaments car ces composés se révèlent très souvent être responsables de l'activité de la plante. (13)

1.1.2.2. Molécules actives :

1.1.2.2.1. Les métabolites primaires :

Certains métabolites primaires présentent une activité pharmacologique. En effet, les oses simples, tels que le glucose ou le fructose, produits par photosynthèse peuvent s'embrancher afin de produire des oligosaccharides. Il est même possible de former des polysaccharides, macromolécules constituées d'une succession de monosaccharides. Ces polysaccharides peuvent être homogènes ou hétérogènes. Bien que minime, certains glucides ont une application clinique réelle. Par exemple, les gommes et mucilages sont fréquemment utilisés dans le traitement de la constipation. Certains sucres simples s'additionnent à des molécules diverses et forment des hétérosides. Il existe de nombreux hétérosides dans le règne végétal tels que les flavonoïdes ou les saponosides, par exemple. Cependant, ceux-ci seront détaillés selon leur partie non glucidique puisqu'elle est souvent la raison de l'activité pharmacologique.

Certains lipides, métabolites primaires, possèdent également une activité pharmacologique. L'acide gamma linoléique, par exemple, est un précurseur des prostaglandines et du thromboxanes. Cela lui confère des propriétés anti-inflammatoires. (23), (13)

1.1.2.2.2. Les métabolites secondaires :

Les métabolites secondaires sont une source très importante de molécules pharmacologiques actives. Il est possible de les classer en trois grandes catégories : les composés phénoliques, les alcaloïdes et le groupe des terpénoïdes et stéroïdes. Ci-dessous se trouve un schéma récapitulant les différentes voies de synthèse des métabolites secondaires.

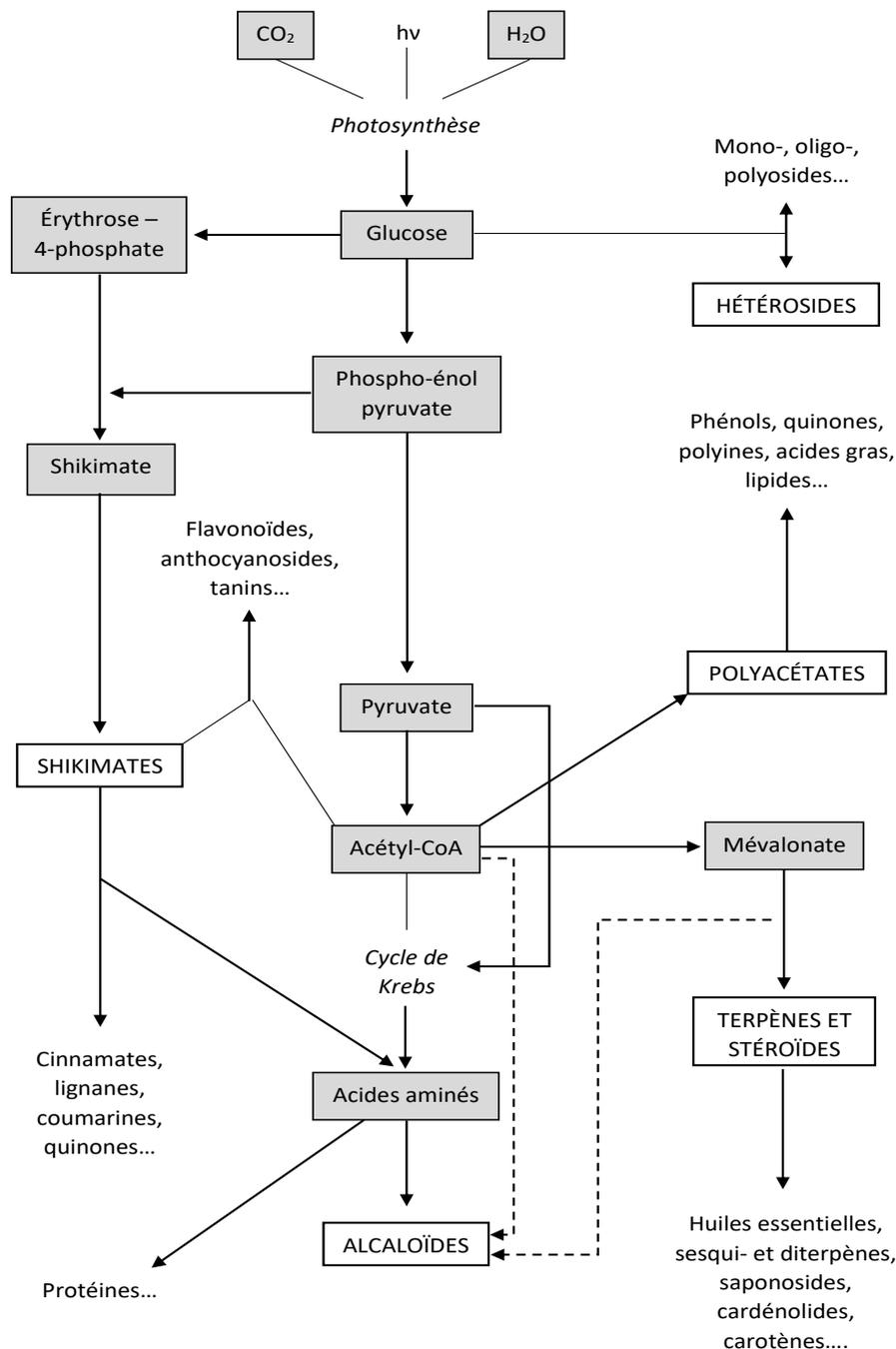


Figure 1 : Schéma des voies anaboliques des métabolites secondaires dans le règne végétal (23)

Les composés phénoliques sont « des dérivés non azotés dont le ou les cycles aromatiques sont principalement issus du métabolisme de l'acide shikimique ou/et de celui des polyacétates ». Leur synthèse peut donc se dérouler selon deux voies différentes. La première correspond à une cascade métabolique passant par l'acide shikimique comme précurseur. Des oses sont transformés en de nombreux acides aminés aromatiques dont la L-tyrosine ou le L-phénylalanine. Ils seront métabolisés par désamination en acide cinnamique et en de très nombreux dérivés tels que les lignanes, les coumarines et les quinones. La seconde est une voie qui part de l'acétyl-CoA et conduit à des polyacétates. Une cyclisation de ces derniers crée le

plus souvent des composés polycycliques, comme les quinones ou les polyines. Les flavonoïdes peuvent être issus des deux voies. (23)

Ci-dessus un tableau récapitulant les différentes familles de molécules classées comme des composés phénoliques.

Tableau 1 : Types de molécules appartenant à la famille des composés phénoliques retrouvées chez les végétaux et leurs intérêts pharmacologiques (23),(13)

Famille moléculaire	Voie de biosynthèse	Intérêt pharmacologique
Acide phénols et phénols simples	Shikimate	Intérêt mal connu : anti inflammatoire pour l'acide salicylique, présent dans le saule blanc
Coumarines et furocoumarines	Shikimate	Limité : l'esculoside, présent dans le marronnier d'Inde est un veinotonique et vasculoprotecteur
Lignanes et néolignanes	Shikimate	<ul style="list-style-type: none"> - Propriétés cytotoxiques : l'étoposide dérive de la podophyllotoxine, trouvée dans certaines espèces de <i>Podophyllum</i> - Propriétés hépatoprotectrices de la silybine, issue du chardon-marie, - Action oestrogénique démontrée de la sécoisolaricirésinol diglucoside <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>, retrouvée dans les graines de lin
Flavonoïdes	Mixte	<p>Riche en composés divers, ils possèdent notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des propriétés veinotoniques, comme le rutoside du marronnier d'Inde, et anti-oxydantes, notamment les catéchines présentes dans le thé vert, bien démontrées - les isoflavones ont une action œstrogénique bien connue, par exemple, la génistéine trouvée dans le soja
Tanins	Shikimate	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-diarrhéique dû à l'astringence, propriété connue de la salicaire contenant des ellagitanins - Anti-oxydant, comme les procyanidines présentes dans le cacao issu de la fève du cacaoyer
Quinones	Polyacétates	<ul style="list-style-type: none"> - Propriétés antibactériennes et antifongiques des naphtoquinones, comme le lapachol retrouvé dans le teck - action laxative des plantes à hétérosides hydroxyanthracéniques comme le séné, la bourdaine et le cascara
<p><u>Plantes citées et leurs noms botaniques</u> : Bourdaine (<i>Frangula alnus</i>), Chardon-Marie (<i>Silybum marianum</i>), Cacaoyer (<i>Theobroma cacao</i>), Cascara (<i>Rhamnus purshiana</i>), Lin (<i>Linum usitatissimum</i>), Marronnier d'Inde (<i>Aesculus hippocastanum</i>), Salicaire (<i>Lythrum salicaria</i>), Saule blanc (<i>Salix alba</i>), Séné (<i>Cassia angustifolia</i>), Soja (<i>Glycine max</i>), Teck (<i>Tectona grandis</i>) Thé (<i>Camellia Sinensis</i>)</p>		

Le deuxième regroupe les alcaloïdes. Bien qu'il soit difficile de placer des frontières précises sur ce groupe de molécules variées aux nombreuses propriétés pharmacologiques, les alcaloïdes peuvent être définis comme des « composés organiques d'origine naturelle, le plus souvent végétale, azotés, plus ou moins basiques, de distribution restreinte, et doués à faible dose de propriétés pharmacologiques ». De nombreux auteurs définissent les alcaloïdes vrais comme étant des alcaloïdes formés à partir d'acide aminé et dont l'atome d'azote est compris dans un système hétérocyclique. Ils les séparent des pseudo-alcaloïdes, qui ne sont pas dérivés d'acides aminés, et des proto-alcaloïdes, qui sont des amines simples dont l'atome d'azote n'est pas compris dans le système hétérocyclique.

L'action pharmacologique fait partie intégrante de la définition des alcaloïdes. Ces molécules possèdent des applications cliniques nombreuses et variées. Certaines sont connues pour leurs qualités de dépresseurs du système nerveux central comme la morphine ou la scopolamine alors que d'autres auront une action stimulante comme la caféine. La vinblastine et la vincristine sont des alcaloïdes issus de la pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus* – famille des Apocynaceae) aux propriétés cytotoxiques bien reconnues. Cependant, la plupart de ces exemples ne rentrent pas dans la définition même de la phytothérapie puisque les plantes ne sont que les matières premières pour l'extraction des molécules d'intérêt. (23),(13)

La troisième catégorie de molécules actives regroupe les terpénoïdes et les stéroïdes. Ces molécules sont toutes considérées comme formées par l'assemblage d'un nombre entier d'unités pentacarbonées ramifiées du 2-méthylbutadiène ou isoprène. Selon le squelette isoprénique et les atomes qui composent la molécule, il est possible de les classer en plusieurs catégories :

- Les monoterpènes sont composés sur la base de deux unités isopréniques. Il existe trois types de monoterpènes : les réguliers, retrouvés en grande quantité dans les huiles essentielles, les irréguliers, dont font partie la famille des pyréthrinés, des insecticides et les iridoïdes, connus pour leurs propriétés anti-inflammatoires.
- Les sesquiterpènes comprennent trois unités isopréniques. Ces composés se retrouvent en grande partie dans les huiles essentielles et présentent, entre autres, des propriétés antibactériennes, antifongiques et anti-inflammatoires. Parmi les sesquiterpènes, sont retrouvées les lactones

sesquiterpéniques, aux propriétés antibactériennes, antifongiques et cytotoxiques.

- Les diterpènes, composés en C₂₀ sur la base de quatre unités isopréniques, sont surtout connus pour les propriétés cytotoxiques, notamment avec l'exemple des paclitaxel, docétaxel et dérivés présents dans l'if (*Taxus baccata* – famille des Taxaceae). Le gattilier (*Vitex agnus castus* – famille des Verbenaceae) possède aussi un diterpène capable d'inhiber *in vitro* la sécrétion de prolactine.
- Les triterpènes, composés en C₃₀ et les stéroïdes sont regroupés dans une même catégorie à cause de leur similarité de structure, bien que leur biosynthèse diffère. De ce fait, il est possible de rapprocher les saponosides, les phytostérols ou bien les glycosides cardiotoniques de la famille des stéroïdes.

(23), (13)

1.1.2.3. Preuves d'efficacité :

Une des questions primordiales qui se pose lorsqu'un pharmacien conseille de la phytothérapie est celle de l'efficacité. Les connaissances traditionnelles des plantes médicinales reposent sur des siècles d'usage au sein de différentes ethnies dans le monde entier. (13) Cette compilation de savoirs empiriques a permis d'accumuler de nombreuses données cliniques. Mais, il est légitime de se demander si l'efficacité supposée par la pratique traditionnelle peut être prouvée lors d'essais cliniques.

Malheureusement, le niveau de preuves rationnelles de l'efficacité des produits de santé à base de plantes est encore insuffisant. La qualité des essais cliniques reste très variable. Certains possèdent une excellente construction mais d'autres font preuve de biais importants. Les problèmes les plus fréquents des essais cliniques sont des échantillons de patients peu nombreux ou une durée d'étude très courte. De plus se pose la question de la comparabilité des extraits d'une plante utilisés dans les différents essais. (11),(21)

Malgré cela, des essais cliniques ont permis de démontrer l'efficacité de certains traitements de phytothérapie. Par exemple, de nombreux essais cliniques ont démontré que le millepertuis sous forme d'extrait sec a une efficacité équivalente à

celle des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sur les symptômes dépressifs légers à modérés. (24), (25), (6)

1.1.3. Précautions d'emploi :

Les produits de phytothérapie demandent une approche globale de la santé du patient afin de s'assurer d'une balance bénéfices/risques favorable. Les préparations à base de plantes peuvent entraîner des effets indésirables mais aussi des interactions médicamenteuses. De plus, certaines populations, comme les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants et les personnes âgées, peuvent être plus exposées à ces risques. S'il est difficile de réaliser une revue exhaustive, un pharmacien doit savoir qu'elles sont les situations qui doivent l'alerter et celles pour lesquelles l'utilisation de plantes est déconseillée.

1.1.3.1. *Effets indésirables :*

La popularité grandissante des produits de santé à base de plantes a entraîné une augmentation des effets indésirables recensés pour ces produits. Ils sont souvent prévisibles, dus à un surdosage, à des allergies ou à un problème de qualité du produit. (8) Selon la HAS, les événements indésirables graves sont des « événements inattendus au regard de l'état de santé et de la pathologie de la personne et dont les conséquences sont le décès, la mise en jeu du pronostic vital, la survenue probable d'un déficit fonctionnel permanent, y compris une anomalie ou une malformation congénitale ». Dans le cas des produits de phytothérapie, des notifications d'insuffisances rénales, d'insuffisances hépatiques et de chocs anaphylactiques ont été faites. Bien que graves, ces événements ne sont pas fréquents.(8)

En France, le pharmacien a pour obligation de déclarer tout effet indésirable d'un médicament au centre régional de pharmacovigilance dont il dépend ou à l'ANSM. Concernant, les nombreux produits à base de plantes classés comme compléments alimentaires, le pharmacien doit faire une déclaration à la Nutrivigilance, service qui dépend de l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, l'ANSES.

1.1.3.2. Étude des interactions médicament – plante :

Les interactions pharmacodynamiques sont à distinguer des interactions pharmacocinétiques. Les premières découlent d'une perturbation des mécanismes d'action entraînant des effets agonistes, antagonistes ou synergiques. Les secondes entraînent une altération du devenir du médicament dans le corps en agissant sur son absorption, sa distribution, son métabolisme ou son élimination. Lorsqu'elles sont cliniquement significatives, ces modifications causent un surdosage ou un sous-dosage, néfaste à l'efficacité ou majorant la toxicité du médicament. Ces mécanismes doivent être finement surveillés dans le cas de médicaments à marge thérapeutique étroite, comme le lithium ou la warfarine. La variabilité des composants en fonction du mode de culture ou de la partie de la plante utilisée représente l'une des difficultés posées par les interactions plante-médicament. De plus, comme il est courant d'associer plusieurs plantes, cela rend encore plus difficile l'attribution d'un effet à une herbe médicinale en particulier.(26)

L'attention du pharmacien et la recherche de ces interactions sont d'autant plus importantes que les patients peuvent avoir recours à ces thérapeutiques et n'en parle pas à leur médecin lors de la prescription de leurs traitements habituels. (8) Cette absence de notification au soignant peut être défavorable en contribuant à l'abandon d'un traitement médicamenteux ayant stabilisé la maladie. Il est par ailleurs frappant de constater que, dans un grand nombre de cas, les plantes médicinales sont utilisées en concomitance avec des traitements allopathiques. (26) De plus, les médecins ne sont pas formés au cours de leurs études à la phytothérapie et donc ne sont pas toujours au fait de certaines interactions. (11) La vigilance du pharmacien est donc d'une importance primordiale.

Néanmoins, l'étude des interactions pharmacocinétiques plante-médicament se heurte souvent à la surinterprétation de données mécanistiques obtenues *in vitro* ou *in vivo* chez l'animal. Heureusement, des données cliniques humaines, plus significatives, existent. Elles rapportent des cas d'interaction médicament – plante, souvent appuyées par des données *in vitro* expliquant un mécanisme d'action. (26),(27) Un pharmacien a tout intérêt à connaître en détail les interactions des deux plantes suivantes car elles ont un impact clinique important.

Un premier exemple concerne le millepertuis (*Hypericum perforatum* – famille des Clusiaceae), indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs légers à modérés, il est la plante la plus fréquemment citée dans la littérature décrivant une interaction plante-médicament impactant les paramètres pharmacocinétiques du médicament. (26) Les principaux résultats sont synthétisés dans le Tableau 1. Les discussions sur le mécanisme de l'interaction mentionnent le plus souvent la double induction de CYP 3A4, surtout au niveau intestinal et de la protéine glyquée P (P-gp). Certaines de ces interactions ont un retentissement clinique non négligeable. Par exemple, des cas d'ovulation sous contraception oestroprogestative ou de syndrome de sevrage sous méthadone ont été rapportés. De plus, le millepertuis possède des propriétés d'inhibiteur de la recapture de la sérotonine. Par conséquent, la prise concomitante de millepertuis et de traitements sérotoninergiques comme les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, mixtes ou tricycliques ou encore comme les triptans est déconseillée. Il s'agit là d'une interaction pharmacodynamique. (28)

Tableau 2 : Principales interactions décrites dans la littérature concernant *Hypericum perforatum* ou l'un de ses composants (26) (27)

Médicament	Conséquences sur les paramètres pharmacocinétiques
Alprazolam	↓AUC, ↓t _{1/2}
Atorvastatine, Simvastatine	↓AUC
Contraception oestroprogestative	↓ concentration plasmatique, ↓t _{1/2} ethnyloestradiol, ↑ clairance noréthistérone,
Ciclosporine	↓AUC, ↓concentration plasmatiques, ↓ Cmax, ↑ de la clairance
Digoxine	↓AUC, ↓ Cmax
Féxofénadine	↓AUC, ↑ de la clairance
Finastéride	↓AUC, ↓t _{1/2} , ↓ Cmax
Gliclazide	↓AUC, ↓t _{1/2}
Imatinib	↓AUC, ↓t _{1/2} , ↓ Cmax, ↑ de la clairance
Ivabradine	↓AUC, ↓ Cmax
Méthadone	↓ concentrations plasmatiques
Midazolam	↓AUC, ↓t _{1/2} , ↑ de la clairance
Nifédipine	↓AUC,
Oméprazole	↓AUC, ↓Cmax
Tacrolimus	↓AUC, ↑ de la clairance

Vérapamil	↓AUC, ↓Cmax
Warfarine	↓AUC, ↓t _{1/2} , ↓ Cmax
<i>Abréviations : AUC : aire sous la courbe, Cmax : concentration maximale, t_{1/2} : demi vie d'élimination</i>	

Un deuxième exemple est le ginkgo (*Ginkgo biloba* – famille des Ginkgoaceae), dont la littérature recense un certain niveau de preuve concernant ses propriétés d'anti-agrégation plaquettaire. (27) Cette activité entraîne une action synergique avec les médicaments qui fluidifient le sang comme les anti-coagulants ou les anti-agrégants plaquettaires. Cela peut provoquer des hémorragies ou des hématomes.(27) De plus, des études ont démontré une diminution des taux d'oméprazole et de tolbutamide dans la circulation générale par induction respectivement du CYP 2C19 et du CYP 2C9.(26) Si ces interactions ne sont pas aussi bien décrites que dans le cas de l'*Hypericum perforatum*, il est nécessaire de faire preuve de prudence lors de la délivrance de ginkgo.(27) Cette plante est souvent prise pour entretenir les performances cognitives chez les personnes âgées. Le fort taux de polymédication dans cette population et les fonctions épuratives parfois réduites des personnes âgées doit inciter le pharmacien à faire preuve de prudence lors de la délivrance.

1.1.3.3. Usage des plantes dans des populations fragiles :

La phytothérapie est perçue, à tort, par le grand public, comme sûre et exempte d'effets indésirables. Néanmoins, nous avons vu que la réalité est plus nuancée. Certaines populations, plus fragiles, ont un risque majoré de subir des effets indésirables, particulièrement les personnes âgées, les enfants et les femmes enceintes ou allaitantes.

L'usage des plantes chez la femme enceinte n'est pas à bannir dans sa totalité. Certaines plantes, comme le gingembre (*Zingiber officinale* – famille des Zingiberaceae) utilisé pour lutter contre les nausées matinales, disposent de données rassurantes qui permettent un usage sûr chez la femme enceinte. (29) Cependant, faute de données cliniques, de nombreuses plantes médicinales ne sont pas recommandées. Il est important pour le pharmacien de vérifier l'existence de données rassurantes, et pas seulement l'inexistence d'informations sur la toxicité. La même prudence s'applique pour les femmes allaitantes.

La population pédiatrique représente, elle aussi, une catégorie à risque. Le recours aux traitements à base de plantes est fréquent car ceux-ci sont considérés, parfois à tort, comme sans danger. (30) Certaines plantes peuvent être utilisées chez les enfants mais il est recommandé de conseiller des produits qui ont été étudiés chez l'enfant ou chez l'adolescent. En général, la phytothérapie est à éviter en dessous d'un an. Au-delà, il est préférable d'utiliser des formes galéniques adaptées aux capacités de l'enfant. (31)

Enfin, les personnes âgées sont plus susceptibles de prendre plusieurs médicaments allopathiques, augmentant le risque d'interactions médicament-plante. En parallèle, leurs organes d'épuration sont moins performants. Il est notamment important de s'assurer de la bonne fonction rénale et hépatique avant de délivrer une plante. Enfin, pour les personnes souffrant de troubles cognitifs, il est nécessaire de prendre en compte le risque de confusion entre les traitements pris par le patient.

1.2. L'aromathérapie :

1.2.1. Définition et pharmacognosie :

1.2.1.1. *Éléments de définition :*

Les huiles essentielles sont définies par la Pharmacopée Européenne comme un «produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par un procédé mécanique approprié sans chauffage. Une huile essentielle est le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition. Selon la monographie, la matière première végétale peut être fraîche, flétrie, sèche, entière, contusée ou pulvérisée.». (32)

Lors de la distillation à la vapeur, deux produits sont formés : les huiles essentielles et les hydrolats aromatiques. Ces derniers correspondent à l'eau de distillation après extraction des huiles. Il ne reste alors qu'une fraction inférieure à cinq pour cent des molécules aromatiques. (33)

Lors de l'extraction par procédé mécanique, l'huile est obtenue sans chauffage. Elle est alors appelée huile essentielle « d'expression à froid ». Cela concerne généralement les fruits du genre *Citrus* et implique l'extraction de l'huile essentielle à

partir du péricarpe grâce à une séparation des composés par un procédé physique. (34)

L'essence d'une plante est à différencier de l'huile essentielle. La première correspond aux sécrétions végétales naturelles synthétisées par la plante. Elles permettent d'attirer les insectes pollinisateurs ou, au contraire, de repousser des prédateurs. L'huile essentielle est le produit résultant de l'extraction d'une essence par un processus comme la distillation. La difficulté consiste à récupérer une essence la moins altérée possible. Malgré tout, un certain nombre de ses constituants va subir des transformations moléculaires, tels que des hydrolyses ou des réarrangements moléculaires, du fait des mécanismes d'extraction. Ces modifications font qu'une huile essentielle et une essence peuvent être différentes chimiquement bien qu'elles soient de la même origine. (33)

De plus, selon la Pharmacopée Européenne, les huiles essentielles peuvent subir un traitement ultérieur. Elles seront alors désignées comme étant déterpénées, désesquiterpénées, rectifiées ou privées de «X» molécules. (32)

L'aromathérapie correspond à l'utilisation des huiles essentielles extraites des plantes afin de traiter différentes pathologies. Elles sont administrables par inhalation, par voie topique ou orale mais aussi par voie rectale ou vaginale. (5)

1.2.1.2. Chimie des huiles essentielles :

Une huile essentielle est composée en moyenne de vingt à soixante composants à différentes teneurs. Seulement deux ou trois sont présents entre vingt et soixante-dix pour cent. Le reste sont à l'état de traces. Le profil chimique d'une huile peut varier selon les conditions de culture ou du type d'extrait. (35) Le chémotypage des huiles est un outil intéressant face à cette variabilité. Le concept de chémotype permet de distinguer des huiles essentielles issues de plantes de la même espèce mais dont la composition chimique diffère. (33)

Les essences renferment des métabolites secondaires. Face à la grande diversité des composés chimiques, une revue complète et exhaustive de toutes les molécules et leur activité est impossible à réaliser. Bien que les composants majeurs d'une huile soient un facteur prédictif de son activité, chaque molécule est susceptible de

contribuer à l'activité et de la moduler, peu importe sa teneur. De plus, un effet synergique est possible entre plusieurs molécules.

Cependant, il est possible de décrire des propriétés communes à l'intérieur des principales familles chimiques. (36) Chaque famille de molécules peut contenir un groupement fonctionnel accroché à une chaîne carbonée simple. Selon le type de groupement fonctionnel, cela déterminera les propriétés chimiques caractéristiques.

Ci-dessous un tableau résumant les propriétés cliniques selon leurs structures chimiques avec des exemples de molécules.

Tableau 3 : Propriétés cliniques des composants d'huiles essentielles selon leur structure chimique (33),(36),(23)

Classe chimique		Propriétés	Exemple de molécules
Terpènes	Monoterpènes simples	Toniques, antiseptiques, immunostimulants, décongestionnants	D-limonène
	Sesquiterpènes	Bactéricides, anti-inflammatoires	β -caryophyllène
	Monoterpènes associés à un phénol	Anti-infectieuses très puissantes, stimulantes	Carvacrol, thymol, eugénol
	Monoterpénols	Anti-infectieuses puissantes	Géranol, linalol
	Sesquiterpénols	Veinotoniques, œstrogènes-like	Cédrol
	Diterpénols	Oestrogènes-like	Sclaréol
	Aldéhydes terpéniques	Calmantes, anti-inflammatoires, antivirales	Géranial, néral
	Cétones terpéniques	Propriétés multiples et différentes selon les huiles : mucolytiques, antiparasitaires, cholagogues	Camphre, menthone, carvone, italdione
	Esters terpéniques	Antispasmodiques, calmantes	Benzoate de benzyle, formiate de citronnelle, formiate de géranyle, acétate de linalyle, acétate de menthyle
Oxydes terpéniques	Expectorantes	1,8-cinéole	
Composés aromatiques	Phénols	Anti-infectieuses très puissantes, stimulantes	Eugénol
	Aldéhydes aromatiques	Anti-infectieuses puissantes	Cinnaldéhydes
	Phénol méthyl éthers	Antispasmodiques puissantes, antalgiques	Estragole, anéthole, β asarone
	Lactones	Mucolytiques très puissantes	Alantolactone, santalolactone,

	Coumarines	Sédatives, anti-coagulantes	
	Furanocoumarines		Psoralène, angélicine, impérorine
	Phtalides	Stimulants hépatiques et pancréatiques, antiparasitaires	ligustilide, sédanolide, butylphtalide

1.2.2. Précautions d'usage :

1.2.2.1. Effets indésirables et conduite à tenir :

Les intoxications aiguës graves restent relativement rares. Elles sont souvent liées à l'ingestion accidentelle d'huiles essentielles par de jeunes enfants. Cependant, les huiles essentielles ne sont pas dénuées de toxicité et il incombe au pharmacien de délivrer ces produits de façon raisonnable et avec des conseils adaptés.

La toxicité cutanée est un des principaux effets indésirables des huiles essentielles. Elle se présente sous plusieurs formes.

Certaines huiles sont dermocaustiques. Lors de la première utilisation, elles causent une brûlure, plus ou moins grave. Les huiles contenant des phénols sont les plus dermocaustiques, suivies par celles composées d'aldéhydes aromatiques. Elles sont à éviter en utilisation topique. Les familles des monoterpènes et des sesquiterpènes sont aussi dermocaustiques mais leur toxicité cutanée est moins importante que les phénols ou les aldéhydes aromatiques. Par conséquent, elles peuvent être utilisées par voie cutanée si elles sont diluées dans de l'huile végétale. Si le patient développe une toxicité cutanée, il faut diluer immédiatement l'huile essentielle avec une huile végétale puis rincer à l'eau tiède.

Deuxièmement, quelques huiles essentielles, en particulier celles renfermant des lactones, peuvent entraîner des réactions cutanées retardées par des mécanismes d'allergies. Il est donc nécessaire d'éviter tout contact avec ces huiles une fois l'allergie déclarée. Le risque augmente avec l'utilisation d'une huile essentielle non diluée. Par précaution, il est recommandé de vérifier l'absence de réaction cutanée avant tout usage d'huile essentielle. Pour cela, il suffit de mettre une goutte dans le pli du coude. Aucune rougeur ne doit apparaître dans les quinze minutes pour déclarer une absence de réaction.

Enfin, les furanocoumarines entraînent une phototoxicité. Cela se manifeste par une inflammation suivie d'ampoules, de brûlures et de pigmentations. L'exposition solaire est déconseillée dans les huit heures suivant l'utilisation de l'huile essentielle. (36)

L'ingestion par voie orale expose le patient à certains risques. Certaines huiles essentielles sont neurotoxiques. Les enfants sont particulièrement susceptibles face à ce risque. Plusieurs cas de crise convulsive ou d'ataraxie, menant parfois au décès ont été rapportés. (36) Cette toxicité provient d'une démyélinisation par action lipolytique des huiles cétoniques. Les lactones sont aussi responsables d'une neurotoxicité. Cependant leur faible concentration dans les huiles diminue le risque. (33) Par voie orale, les huiles essentielles sont majoritairement évacuées par voie rénale. Des cas d'insuffisance rénale causée par des huiles essentielles ont été rapportés lors d'ingestion de doses élevées ou aux âges extrêmes de la vie. Des cas d'hépatotoxicité ont également été rapportés. Cependant, les patients possédaient certains facteurs aggravants comme une insuffisance hépatique alcoolique ou un déficit métabolique préexistant. De plus, dans certains cas, le patient utilisait une huile phénolique en chronique. Or l'usage d'huiles essentielles en continu n'est pas recommandé sur le long terme. Il est préférable de faire des cures de dix jours au maximum.(33),(36)

Enfin, les huiles essentielles sont à utiliser avec précaution lorsque le patient présente certaines pathologies. Les huiles contenant des molécules œstrogène-like tel que les sesquiterpénols et les diterpénols sont à éviter lorsqu'il existe un antécédent de cancer hormono-dépendant. Une liste de ces huiles essentielles se trouve en **annexe B**. De plus, certaines huiles abaissent le seuil épiléptogène. Par conséquent, elles sont contre indiquées aux patients souffrant d'épilepsie. Nous pouvons citer les esters sous forme d'acétate ou les cétones, épiléptogènes à haute dose. Enfin, certaines huiles expectorantes, notamment celles contenant du 1,8 cinéole sont déconseillées pour les patients asthmatiques car elles entraînent des spasmes bronchiques.(33),(36)

1.2.2.2. *Interactions médicamenteuses :*

Les huiles essentielles peuvent engendrer des interactions avec certains médicaments.

D'un point de vue pharmacodynamique, les huiles essentielles contenant des coumarines possèdent des propriétés anti-coagulantes. La prise de ces dernières est donc à proscrire en cas de traitement anti-coagulant. Cette précaution est particulièrement valable pour la famille des anti-vitamine K, médicaments à marge thérapeutique étroite. De plus, il est intéressant de se poser la question d'une interaction entre les traitements hormonaux substitutifs, prescrits lors de la ménopause, et les molécules œstrogen-like des huiles essentielles. L'activité pharmacologique des thérapies substitutives est bien supérieure à celle des huiles essentielles et, à ce jour, aucun effet clinique n'a été démontré pour cette interaction.

Les huiles essentielles peuvent aussi modifier le devenir du médicament dans le corps. Ainsi, certaines huiles essentielles peuvent augmenter la vitesse d'absorption par voie cutanée de certains médicaments. Il est donc préférable d'utiliser les huiles et les médicaments sur des parties du corps différentes. (36)

Tableau 4 : Effets indésirables et potentielles interactions médicamenteuses pharmacodynamiques des huiles essentielles selon leur classe chimique (33),(36)

Classe chimique		Effets indésirables	Interactions médicamenteuses
Terpènes	Monoterpènes simples	Dermocaustiques moyens	
	Sesquiterpènes	Dermocaustiques faibles	
	Monoterpènes associés à un phénol	Hépatotoxiques puissants, dermocaustiques puissants	
	Monoterpénols	Hépatotoxiques, dermocaustiques	
	Sesquiterpénols		Œstrogen-like
	Diterpénols		Œstrogen-like
	Aldéhydes terpéniques	Irritants sur les muqueuses	
	Cétones terpéniques	Abortives, Neurotoxiques, épileptogènes, hépatotoxiques	
	Esters terpéniques	Epileptogènes	
	Oxydes terpéniques	Stimulants de l'arbre bronchique	
Composés aromatiques	Phénol méthyl éthers	Abortives, neurotoxiques à haute dose	
	Aldéhydes aromatiques	Dermocaustiques forts	

	Lactones	Allergisantes, neurotoxiques à haute dose	
	Coumarines		Anti-coagulants
	Furanocoumarines	Phototoxiques	
	Phtalides	Bien tolérées	

1.2.2.3. Populations particulières :

Tout comme la phytothérapie, l'aromathérapie exige certaines précautions d'usage lorsqu'il s'agit des populations les plus fragiles.

Certaines huiles essentielles possèdent des molécules abortives, notamment les molécules de la famille des éthers comme l'apiol, l'anéthol, mais aussi certaines de la famille des cétones : le camphre et le pinocamphre, la thujone ainsi que le méthyl salicylate.(33),(36) Elles seront contre-indiquées pendant la grossesse. Par principe de précaution, l'utilisation des huiles essentielles en général n'est pas recommandée, voire contre-indiquée chez la femme enceinte. Il en va de même pour la femme allaitante.(31)

Les enfants présentent des sensibilités spécifiques aux huiles essentielles. Ainsi, en Europe, elles sont contre-indiquées en dessous de l'âge de trente mois. (31) Ils sont particulièrement exposés face aux risques de neurotoxicité notamment lors de l'utilisation des huiles essentielles à base de cétones ou de lactones. Ces dernières sont donc contre-indiquées chez les enfants. (36)

Les personnes âgées sont aussi une population fragile, à cause entre autres, d'une diminution de leurs capacités d'élimination. Il conviendra de s'assurer d'une bonne fonction hépatique et rénale avant toute délivrance. Enfin, l'application topique chez les personnes âgées doit être faite en respectant scrupuleusement les doses. En effet, avec l'âge, l'intégrité de la peau et sa fonction de barrière perdent en qualité. Cela augmentera l'absorption des produits et donc le risque de survenue d'effet indésirable.(36)

1.2.3. Les huiles essentielles en pratique :

1.2.3.1. Efficacité :

Tout comme la phytothérapie, le manque d'informations fiables et comparables apportées par des essais de qualité fait ombre à la réputation des huiles essentielles. Cependant, les études *in vitro* et chez l'animal montrent certaines pistes pour expliquer l'efficacité remarquée en pratique. (37) Des essais cliniques avec des résultats positifs par rapport au placebo existent néanmoins. Ainsi dans leur article *Aromatherapy : a systematic review*, Cooke & Ernst ont observé les résultats d'essais cliniques contrôlés et randomisés indépendants d'autres études et portant sur l'efficacité générale des huiles essentielles. Ils ont sélectionné six études répondant à leurs critères. Au total, cinq études ont suggéré un effet des huiles essentielles supérieur à celui du placebo. Néanmoins ils ont relevé de nombreuses imperfections dans la méthodologie des études, entraînant une baisse de la fiabilité et de la qualité de celles-ci. Dans l'ensemble, des études de qualité ont démontré l'effet antibactérien de l'huile essentielle d'arbre à thé mais il existe peu de données significatives pour les autres huiles essentielles.(37) Ainsi tout comme les produits de phytothérapie, le manque d'études cliniques de qualité est à déplorer pour l'aromathérapie.

Il est à noter que l'approche américaine est très différente de la française. Les anglo-saxons s'orientent davantage vers un usage pour lutter contre des symptômes généraux de type anxiété ou insomnie, en privilégiant les massages et l'inhalation. Leur usage des huiles essentielles pour traiter des maladies infectieuses ou d'autres pathologies aiguës est moindre.(36) Il s'agit donc d'un biais à prendre en compte sur le type d'études trouvables dans la littérature.

1.2.3.2. Mode d'application :

Il existe plusieurs voies d'administration des huiles essentielles.

L'application topique est intéressante pour les problèmes musculaires et les pathologies cutanées mais aussi pour des symptômes plus généraux tels que l'anxiété. Cette voie, très simple à utiliser, permet d'éviter les effets de la digestion sur les huiles essentielles, tels que des modifications chimiques dues aux différents pH du tractus digestif ou un effet de premier passage hépatique. Cependant, l'application topique présente deux risques majeurs : la dermocausticité de certaines huiles et le risque d'allergie. La quantité d'huile essentielle absorbée sur la peau dépend de plusieurs facteurs : le niveau de dilution, le volume de peau couvert, la

quantité d'huile appliquée, la zone d'application et sa température. En particulier, l'intégrité de la peau joue un facteur primordial dans l'absorption de l'huile essentielle. Une peau endommagée augmentera l'absorption de l'huile, au risque de majorer l'apparition d'effets indésirables. Il existe plusieurs conseils facilement applicables par le patient pour une utilisation optimale des huiles essentielles par voie topique. D'abord, leur application en concomitance à des médicaments topiques se fera toujours sur des parties du corps différentes. Ensuite, pour diminuer les risques d'allergies, il est préférable de toujours utiliser un vecteur comme une huile végétale et de réaliser un test d'allergie au préalable au niveau du coude. (36)

Facile à mettre en œuvre, la prise d'huiles essentielles par voie orale est intéressante pour son action générale. En général, la dose recommandée est de 0,05 à 0,5mL par vingt-quatre heures, soit une à dix gouttes. En moyenne, vingt gouttes correspondent à un millilitre. Les huiles peuvent être administrées dans un vecteur solide de type capsule ou gélule. Il est aussi possible de prendre les huiles essentielles diluées dans une cuillère de miel ou d'huile végétale. A noter que les huiles phénolées sont hépatotoxiques. En conséquence, elles sont toujours à prendre avec un hépatoprotecteur comme l'huile essentielle de citron. La prise d'huiles essentielles par voie orale peut entraîner un pyrosis. Il est donc recommandé de les prendre au moment des repas ou d'utiliser des gélules gastro-résistantes. (33),(36)

La voie pulmonaire est une voie avantageuse pour traiter des pathologies *in situ*, comme les infections ORL, ou générales, telles que l'anxiété ou les insomnies grâce à un passage de la barrière hémato-encéphalique. Cette méthode présente une grande rapidité d'absorption. A l'officine, le pharmacien a la possibilité de recommander plusieurs modes d'administration pour la voie pulmonaire. A l'aide d'un inhalateur ou d'une casserole d'eau chaude, le patient peut réaliser des inhalations humides d'huile essentielle pendant dix minutes. Il est aussi possible de faire des inhalations sèches en disposant quelques gouttes sur un mouchoir pour les respirer. Enfin, les diffusions atmosphériques sont utiles pour assainir l'environnement grâce aux propriétés antimicrobiennes. Certaines huiles calmantes se diffusent le soir ou au moment du coucher pour améliorer la qualité du sommeil et diminuer l'anxiété. Toutes les huiles essentielles ne sont pas utilisables par voie pulmonaire. Les huiles phénolées et à aldéhydes aromatiques sont irritantes pour l'arbre bronchique et les muqueuses. De plus, certaines huiles peuvent entraîner des spasmes bronchiques. Il

est donc déconseillé de les diffuser en présence de personnes asthmatiques. (33),(36)

Enfin, il est possible d'utiliser les huiles pour un mode d'action local. Par exemple, des ovules afin de traiter une infection vaginale ou des suppositoires pour une utilisation rectale. Les précautions d'usage seront les mêmes que celles par voie orale et par voie topique. (36)

1.2.3.3. Certifications :

Le chémotypage des huiles essentielles est un paramètre important pour définir l'action et l'efficacité de l'huile. En effet, deux huiles provenant d'une même plante n'auront pas la même activité en fonction des molécules présentes. C'est pour cela que certains industriels ont apposé sur leurs produits des certifications auto-attribuées. Ils veulent assurer aux consommateurs que leurs produits sont fiables et de qualité. Ils promettent souvent une agriculture raisonnée ou une composition chimique contrôlée. S'il n'est pas à douter du sérieux des laboratoires, ces labels ne sont pas validés par des autorités indépendantes. Dans le cas de l'agriculture biologique, seuls les produits labellisés AB (Agriculture Biologique) ou Eurofeuille respectent un cahier des charges contrôlé par un organisme de certification agréé. Cependant, ces appellations ne s'appliquent pas aux produits cosmétiques. Il est donc important pour le pharmacien de comprendre les limites de ces labels afin de conseiller le patient vers un produit de qualité. Bien qu'ils soient en premier lieu des outils marketing, les labels auto apposés restent une indication du sérieux du laboratoire et de sa volonté de produire une huile qualitative. Cependant, les monographies de la Pharmacopée demeurent les référentiels qualités opposables pour les huiles essentielles. (33)

1.3. Production et mise sur le marché :

1.3.1. Qualité et reproductibilité des produits :

1.3.1.1. Problèmes :

Les préparations à base de plantes peuvent présenter de nombreuses sources de variabilité portant atteinte à leur qualité. Malgré un début d'harmonisation

internationale des pratiques, une hétérogénéité des régulations demeure.(11) Ce manque de rigueur entraîne deux grandes conséquences : un produit fini de mauvaise qualité ou un lot de plantes contaminé.(15)

Il est possible de classer les événements pouvant altérer la qualité des produits en deux catégories : les facteurs internes et externes.

1.3.1.2. Facteurs internes :

Les facteurs internes sont ceux inhérents à la plante. Les préparations à base de plantes diffèrent des spécialités pharmaceutiques allopathiques par le mélange de molécules qui les composent. La composition qualitative et quantitative de chaque drogue ou extrait peut être influencée par les méthodes de culture ou de collecte ainsi que les conditions climatiques ou d'altitude, l'usage d'engrais ou de pesticides. (11) De plus, le processus d'extraction peut également dénaturer la combinaison moléculaire originelle.

Afin de limiter cette variabilité, l'OMS a publié un guide de « Good Agricultural and Collection practice ». De nombreux pays ont, eux aussi, mis en place des recommandations nationales afin d'harmoniser les pratiques de culture et collecte. Enfin, les industriels peuvent aussi diminuer le risque de variabilité en mélangeant deux lots de plantes destinés à une même production ou en utilisant des extraits standardisés. (15)

1.3.1.3. Facteurs externes :

Les facteurs externes sont ceux qui dépendent d'une modification du fait de l'action humaine. Il existe trois grands risques qui peuvent amener à une diminution de la qualité du produit fini : la contamination, l'adultération, et le mauvais étiquetage. Cela entraîne de sérieux risques pour la santé du patient.

Les contaminants les plus susceptibles d'être retrouvés dans un produit de phytothérapie sont les métaux lourds, les pesticides ou une contamination microbiologique.

La falsification, toujours frauduleuse, correspond à l'ajout d'un produit de moindre valeur à un autre produit. Puis, il est vendu ou donné pour ce qu'il n'est pas. Dans le pire des cas, l'adultérant est toxique. Cette pratique est illégale mais elle est facilitée par un manque de régulation ou de contrôle des autorités. Heureusement, la législation européenne exige un certain niveau de contrôle pour qu'un produit soit importé ou mis sur le marché.

La mauvaise identification d'une plante, contrairement à l'adultération, n'est pas intentionnelle. Elle peut arriver à cause d'un mauvais étiquetage ou d'une confusion de deux plantes similaires. Il s'agit d'une erreur humaine.

Ces trois risques peuvent être réduits par l'implémentation de réglementations strictes et de contrôles sévères de la qualité, depuis la culture de la plante à la mise en vente.(15)

1.3.1.4. Les Pharmacopées :

La Pharmacopée définit les critères de pureté pour la fabrication des médicaments à usage humain ou vétérinaire. Cela concerne aussi bien les produits ou les préparations finis que les matières premières et les contenants. De plus, elle regroupe les méthodes d'analyse pour assurer un contrôle de la qualité optimale.

La Pharmacopée est un texte réglementaire. Elle fait autorité pour toute substance ou formule y figurant et elle constitue un référentiel opposable. Elle est organisée sous forme de monographie. (38) La Pharmacopée européenne est le texte de référence mais elle peut être complétée par certains pays, comme la France, par des textes et monographies issus de leur pharmacopée nationale. (39)

Dans le cadre des produits de santé à base de plantes, plusieurs monographies peuvent être intéressantes. Dans le chapitre des monographies générales, se trouvent les définitions des drogues végétales, des préparations à base de drogues végétales, des extraits de drogues végétales ainsi que des préparations pour tisanes et pour tisanes instantanées. De plus, la section des drogues végétales et préparations à base de drogues végétales regroupe trois cent dix-huit monographies de plantes. Ces dernières comportent des tests d'identification de la matière première et de dosage des molécules actives ou marqueurs propres à chaque espèce végétale. (38)

1.3.2. Enregistrements des produits de santé à base de plantes :

Comme vu précédemment, les drogues végétales se trouvent dans de nombreux produits : des médicaments, des compléments alimentaires, des cosmétiques ou encore des dispositifs médicaux. Chacune de ces catégories répond à des objectifs différents. En conséquence, le niveau d'exigence des demandes pour leur mise sur le marché diffèrera avec un plus haut niveau d'exigence réclamé pour les médicaments en termes de preuves d'efficacité et de sûreté. La mise sur le marché d'un médicament demande un investissement financier et humain conséquent pour les entreprises. La commercialisation d'un complément alimentaire est administrativement bien plus simple car aucune preuve d'efficacité n'est nécessaire. Mais la législation entourant le médicament représente un atout pour le patient puisqu'elle lui assure un produit efficace, de qualité et sûr. C'est pour cela qu'il peut être intéressant pour les pharmaciens d'officine de comprendre les subtilités réglementaires des produits qu'ils vendent afin de pouvoir les conseiller au mieux.

1.3.2.1. *Enregistrements en Europe :*

Afin de mettre leur produit sur le marché européen, les fabricants de médicaments à base de plantes doivent faire une demande auprès de l'EMA ou des agences nationales compétentes. Pour cela, il existe trois procédures distinctes en fonction des types d'usage :

- Usage traditionnel : Il s'agit d'une simple autorisation. Cela correspond aux produits dont les plantes sont utilisées comme plantes médicinales depuis au moins trente ans, dont quinze dans l'Union Européenne. Le fabricant n'a pas à réaliser d'essais cliniques tant qu'il existe une quantité suffisante de données bibliographiques démontrant une efficacité plausible et un usage sûr.

- Usage bien établi : Pour obtenir une autorisation de mise sur le marché dans cette catégorie, il est nécessaire d'apporter un certain niveau de preuves bibliographiques établissant que les substances actives des médicaments ont un usage médical bien établi dans l'Union Européenne depuis au moins dix ans, avec une efficacité reconnue par des essais cliniques et un niveau de sécurité acceptable.
- Procédure mixte : Les données de sécurité et d'efficacité sont issues du développement de l'entreprise ou d'une combinaison de ses propres études et de données bibliographiques

Néanmoins, un dossier de qualité complet est exigé pour toute soumission, peu importe le statut de cette demande. (40)

Le comité des produits médicinaux à base de plantes (Committee on Herbal Medicinal Product - HMPC) émet des avis scientifiques sur les produits à base de plantes au nom de l'agence du médicament européen (EMA). Cela donne aux industriels et aux autorités nationales compétentes un point de référence lors des demandes de mise sur le marché ou de publicités au sein des pays de l'Union Européenne.

L'HMPC travaille pour établir des standards européens à appliquer lors des procédures nationales. Premièrement, elle rédige des monographies recensant les usages thérapeutiques et sûrs des médicaments à base de plantes que ce soit pour les usages traditionnels ou bien établis. Ces monographies sont très intéressantes pour les pharmaciens d'officine puisqu'elles contiennent pour chaque drogue végétale des informations sur les indications thérapeutiques, les doses nécessaires pour permettre une action pharmacologique ainsi que les effets indésirables possibles et les précautions d'emploi. Elles peuvent être au sujet d'une plante ou bien d'une combinaison d'espèces de plantes avec un même objectif thérapeutique. Nous pouvons citer comme exemple la monographie sur les espèces sédatives ou bien celle sur les espèces diurétiques. (41),(42) Ces monographies ne sont pas à confondre avec celles de la pharmacopée européenne qui recensent les critères de qualité requis pour les matières premières. Ensuite, l'HMPC rédige une liste de préparations à base de plantes reconnues pour leur usage traditionnel. Si les fabricants décident de commercialiser un produit à base de plantes compris dans cette liste, il n'a pas à redémontrer l'usage sûr et traditionnel. (43)

1.3.2.2. *Statut des médicaments :*

Toute préparation à base de plantes répondant aux exigences réglementaires d'un médicament doit obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée par l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament (ANSM). En France, les procédures de demande de mise sur le marché sont équivalentes à celles européennes dans le cadre des efforts d'harmonisation des législations entre les différents pays membres de l'Union Européenne. Ainsi, nous retrouvons les mêmes conditions pour les médicaments à usage traditionnel ou bien établi.(44)

En complément, deux listes ont été établies au sein de la pharmacopée française en fonction de la balance bénéfices/risques des plantes médicinales utilisées traditionnellement :

- Liste A : « Plantes médicinales utilisées traditionnellement » - Elle comporte quatre cent soixante-huit plantes dont une partie est libérée du monopole pharmaceutique, en application des décrets n° 2008-839 et 2008-841 du 22 août 2008.
- Liste B : « Plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu » (45)

En France, depuis l'application du décret n° 2008-641 du 30 juin 2008 relatif aux médicaments disponibles en libre accès dans les officines de pharmacie, un certain nombre de médicaments non soumis à prescription médicale et non remboursables peuvent être disposés devant les comptoirs des pharmacies en libre accès au public. L'ensemble des spécialités allopathiques, homéopathiques et phytothérapiques concernées ainsi que les indications acceptées pour une présentation devant le comptoir sont inscrites sur des listes publiées par l'ANSM.

1.3.2.3. *Statut des compléments alimentaires :*

La consommation de compléments alimentaires connaît une forte croissance ces dernières années. Les études INCA, réalisées par l'ANSES tous les sept ans, fournissent à un temps donné une photographie des habitudes de consommation alimentaire de la population française métropolitaine. Les résultats d'INCA 3, menée en 2014-2015, comparés à ceux d'INCA 2, réalisée en 2006-2007, mettent en évidence une augmentation de la consommation de compléments alimentaires et de médicaments sources de nutriments. Elle passe de vingt à vingt-neuf pour cent chez les adultes entre les deux études. (46)

Les agences responsables de cette catégorie de produits sont la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (la DGCCRF) et l'agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) avec son homologue européen, l'autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA).

La législation ne réclame pas d'autorisation particulière pour commercialiser des compléments alimentaires. Cependant, ils font l'objet d'une déclaration auprès de la DGCCRF. Les plantes admises dans les compléments alimentaires sont celles dont l'usage est reconnu comme étant traditionnel en alimentation humaine selon l'article 7 du décret n°2006-352. La DGCCRF a mis au point une compilation indicative des plantes, autres que les algues, les lichens et les champignons, pouvant être admises dans les compléments alimentaires afin d'aider les industriels dans leurs procédures déclaratives. De plus, en application du décret n° 2008-839 du 20 août 2008, ils ne peuvent pas renfermer de plantes médicinales appartenant à la liste B publiée dans la Pharmacopée Française.

En aucun cas un complément alimentaire ne doit répondre à la définition d'un médicament, que ce soit par fonction, lorsque les principes actifs sont connus pour avoir une action thérapeutique à cette dose, ou par présentation, en le présentant comme possédant des propriétés thérapeutiques. Ainsi, les compléments alimentaires sont dépourvus d'indication thérapeutique. Mais ils sont autorisés à revendiquer des « allégations santé ». Celles-ci sont évaluées au niveau européen par l'EFSA par le biais d'une liste régulièrement mise à jour. Le contrôle de l'utilisation de ces allégations revient aux autorités nationales.(47)

1.3.2.4. Particularités réglementaires des huiles essentielles :

Certaines spécialités pharmaceutiques à base d'huiles essentielles répondent à la définition du médicament à base de plantes, selon l'article L.5121-1 du Code de la Santé Publique : « tout médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ou une association d'une ou de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ». Par conséquent, elles doivent être conformes à la réglementation en vigueur régissant les médicaments à base de plantes.

Le Code de la Santé Publique stipule dans l'article L. 4211-1 que « la vente au détail et toute dispensation au public des huiles essentielles dont la liste est fixée par décret, ainsi que leurs dilutions et préparations ne constituant ni des produits cosmétiques, ni des produits à usage ménager, ni des denrées ou boissons alimentaires appartiennent au monopole pharmaceutique ». L'article D.4211-13 du Code de la Santé Publique précise les dénominations vernaculaires et botaniques des plantes dont elles proviennent, pour les huiles essentielles faisant l'objet de restrictions de délivrance et d'autorisation de vente.

À la suite de notre étude des avantages et des limites de la phytothérapie et des huiles essentielles, nous pouvons maintenant nous intéresser à leurs applications concrètes dans le domaine de la gynécologie médicale.

2. La gynécologie médicale :

La gynécologie médicale regroupe de nombreuses pathologies. Cependant, le pharmacien dispose d'une faible marge de manœuvre pour nombre d'entre elles. Une sélection de six pathologies a été réalisée afin de proposer des réponses concrètes à ces problèmes : les aménorrhées, et notamment le syndrome des ovaires polykystiques, les dysménorrhées, le syndrome prémenstruel, la ménopause, les cystites et les leucorrhées. En aucun cas, le rôle du pharmacien est de diagnostiquer et de prescrire un traitement pour la plupart de ces pathologies. Malgré tout, il peut ouvrir le dialogue avec sa patiente et son médecin. Cette discussion ne

peut avoir lieu que si le pharmacien, grâce à ses connaissances en phytothérapie, peut apporter des preuves solides et fiables de l'efficacité et de la tolérance de ces produits.

C'est dans cette optique que nous avons réalisé un examen de la littérature scientifique concernant l'état actuel des connaissances au sujet de l'usage des plantes dans le domaine de la gynécologie médicale. Les revues systématiques et les méta-analyses ont été étudiées en priorité. Les études chez l'animal ou *in vitro* ont été exclues de la recherche puisque leur niveau de preuve reste faible. Les informations des essais cliniques étudiés ont été regroupées dans des tableaux. Cependant, il est à noter que le niveau d'information était assez pauvre dans de nombreux cas. Beaucoup d'études ne précisaient ni l'espèce de la plante ni la forme utilisée. Elles se contentaient le plus souvent de nommer la plante par son nom vernaculaire et d'indiquer la posologie utilisée. Malgré ces défauts méthodologiques, nous avons décidé d'inclure ces études dans notre revue bibliographique. Cependant, pour pallier à ce manque de qualité, nous avons aussi réalisé une recherche pour chaque plante citée parmi les monographies HMPC de l'EMA afin de vérifier l'existence de drogues végétales ou de préparations à base de plantes dont la composition et la posologie ont été validées.

En **annexe A**, vous trouverez une liste des plantes décrites tout au long de cette partie avec leur nom botanique, leur nom vernaculaire français et leur nom vernaculaire anglais.

2.1. Aménorrhées :

Les règles, ou menstruations, correspondent à la perte de sang d'origine utérine par voie vaginale. À la fin d'un cycle menstruel, lorsqu'il n'y a pas eu de nidation, la chute du taux de progestérone provoque la desquamation de l'endomètre. Ce délitement de la paroi utérine est à l'origine des règles. La présence de menstruations régulières est le signe du bon fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien ainsi que de l'intégrité des voies génitales.

Une anomalie du cycle menstruel est très souvent le fait d'un défaut d'ovulation. On distingue :

- L'aménorrhée qui est l'absence de menstruations. Elle est physiologique en cas de grossesse, d'allaitement ou de ménopause. L'aménorrhée primaire est définie comme une absence de règles après l'âge de quinze ans avec développement normal des caractères sexuels secondaires. L'aménorrhée secondaire correspond à un arrêt des cycles pendant plus de trois mois chez une femme antérieurement réglée.
- L'oligospanioménorrhée qui comprend des cycles de plus de quarante-cinq jours avec en général des menstruations de faible abondance.
- Les cycles courts, de moins de vingt-cinq jours
- Les cycles longs, entre trente-cinq et quarante-cinq jours
- Les spottings qui sont des pertes quasi quotidiennes de faibles quantités de sang d'origine génitale.

Les étiologies d'une aménorrhée peuvent être nombreuses : par exemple, une anomalie utérovaginale empêchant l'écoulement du sang, un cancer ou bien les chimiothérapies et radiothérapie. (48) Toute patiente déclarant un de ces symptômes doit être redirigée en premier lieu vers un médecin.

La phytothérapie possède difficilement une place pour certaines de ces pathologies. Cependant nous pouvons nous interroger sur son intérêt dans le syndrome des ovaires polykystiques ainsi que pour les aménorrhées liées à un défaut d'apports lipidiques alimentaires ou à une pratique sportive très intense.

2.1.1. Syndrome des ovaires polykystiques :

2.1.1.1. *Physiopathologie :*

Le syndrome des ovaires polykystiques est la cause la plus fréquente d'anovulation chez la femme puisque cinq à dix pour cent des femmes en âge de procréer en sont affectées. Il s'agit d'une hyperandrogénie due à l'augmentation de la sécrétion des androgènes ovariens. A ce jour, les mécanismes physiopathologiques ne sont pas entièrement expliqués. Il semblerait qu'il existe un facteur génétique puisque les antécédents familiaux d'aménorrhées inexpliquées ou de syndrome des ovaires polykystiques sont fréquents chez les femmes diagnostiquées. Cependant, l'environnement joue un rôle fondamental sur le développement et l'expression clinique des symptômes.

Selon la conférence de consensus de Rotterdam de 2003, le diagnostic repose sur la présence de deux sur trois des critères suivants :

- Une oligo-ovulation voire une anovulation signalée par des cycles longs de plus de trente-cinq jours.
- Une hyperandrogénie clinique avec des symptômes tels que l'hirsutisme, l'acné ou une alopecie androgénique. Elle peut aussi être observée lors de mesures biologiques par une élévation de la testostérone totale et/ou de la delta-androstènedione
- Un aspect échographique d'ovaires polymicrokystiques soit la présence d'au moins douze follicules de deux à neuf millimètres de diamètre dans chaque ovaire ou un volume ovarien supérieur à dix millilitres.

Bien que non inclus dans les critères de diagnostic, une insulino-résistance voire une hyperinsulinémie sont fréquemment constatées chez les femmes atteintes de syndrome des ovaires polykystiques. Cette dérégulation de la glycémie n'est pas un critère constant mais elle a tendance à aggraver l'hyperandrogénie. De plus, des comorbidités d'ordre psychologiques telles que de l'anxiété ou des épisodes dépressifs sont plus fréquemment retrouvées chez les femmes souffrant de ce syndrome que dans la population générale.

Les impacts à long terme sont variés : des difficultés à tomber enceinte et à mener la grossesse à terme ainsi qu'une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2. (48), (49), (50), (51)

2.1.1.2. Recommandations :

Le traitement du syndrome des ovaires polykystiques est uniquement symptomatique. Il repose d'abord sur une hygiène de vie adaptée, la prise éventuelle de certains médicaments et la surveillance des possibles complications. La prise en charge de l'infertilité se fera en fonction des besoins de la patiente.

La première ligne d'intervention, surtout pour les patientes en surpoids, est l'adoption d'un mode de vie sain grâce à un régime équilibré et de l'exercice physique régulier. La perte de poids résultant de ces modifications peut significativement améliorer l'hirsutisme ainsi que réguler le cycle menstruel. Les

régimes faibles en glucides n'ont pas montré d'efficacité supérieure à une restriction calorique pour améliorer l'hyperinsulinémie. (51)

La prise en charge médicamenteuse, pour les femmes sans désir d'enfant, se fait principalement par la prescription d'une contraception œstroprogestative. L'éthinylestradiol permet d'augmenter la Sex Hormon Binding Globulin (SHBG). Cela a pour conséquence une diminution de la biodisponibilité des androgènes ovariens et surrénaliens. Le progestatif, quant à lui, doit être choisi avec précaution. Certaines molécules possèdent des propriétés androgéniques alors que d'autres progestatifs auront un effet anti-androgénique. Ces derniers agissent comme des inhibiteurs directs de la 5-alpha réductase. Ainsi ils empêchent la conversion de la testostérone en 5-alpha dihydrotestostérone, la forme plus puissante de cette hormone. Par conséquent, il est préférable d'utiliser un progestatif de troisième ou quatrième génération, comme le désogestrel ou la drospirénone. Cependant, ils présentent une majoration du risque de thromboses veineuses profondes et peuvent être contraindiqués chez certaines patientes. (50), (51)

Si la pilule œstroprogestative n'a aucun effet ou n'est pas supportée par la patiente, le traitement repose sur un anti-androgène, en particulier l'acétate de cyprotérone. Cette molécule présente tout de même des effets indésirables non négligeables. En effet, en plus d'une augmentation des thromboses veineuses périphériques, il a été démontré qu'il majore le risque de survenue de méningiome, surtout si la prise se fait à forte dose et sur le long terme. (52)

La metformine a fait la preuve de son efficacité dans la prévention mais surtout dans la prise en charge des troubles métaboliques associés. L'utilisation de la metformine est proposée en complément des mesures hygiéno-diététiques chez toute femme dont l'IMC est supérieur à 25 kg/m² présentant un SOPK. (52),(53)

2.1.1.3. Phytothérapie :

2.1.1.3.1. Méthodes de recherches bibliographiques :

Une recherche sur la base de données PubMed a été menée le 7 avril 2021. Les mots clés MESH recherchés en associant le terme « polycystic ovarian syndrom » avec « phytotherapy » ou « herbal medicine » ou « herbal therapy » ou « essential oils » ou « aromatherapy ». La recherche a permis d'obtenir trente-sept références.

Trois articles traitant de produits issus de la médecine chinoise, une pratique médicinale pour laquelle les pharmaciens ne sont pas formés, ont été éliminés. Seuls les articles rédigés en anglais ou en français et accessibles dans leur intégralité ont été pris en compte. Ce critère a évincé une référence. Une étude ne concernait pas les femmes atteintes d'un syndrome des ovaires polykystiques et a été éliminée. Sur les trente-sept références de départ, dix-sept relataient des études faites *in vitro* ou chez l'animal. En conséquence, quinze articles publiés, dont trois revues systématiques, onze essais cliniques et un rapport de cas, ont été pris en compte.

De plus, les monographies HMPC de l'EMA des plantes citées dans cette partie ont été étudiées dans un second temps.

Enfin, il est important de noter que parmi les publications sélectionnées, la majorité comportent des défauts dans la qualité des essais cliniques étudiés, tels qu'un petit échantillon, l'absence de groupe contrôle ou le manque de double aveugle. De plus, une variabilité entre les extraits étudiés, par leurs dosages ou leurs compositions, complique la comparaison entre les études. Ces défauts rendent difficile l'établissement d'une opinion définitive. Ils peuvent aussi être la cause d'une hétérogénéité des résultats de différentes études pour une même plante. En outre, en France, aucun produit de phytothérapie ne détient d'autorisation de mise sur le marché dans l'indication « syndrome des ovaires polykystiques ». Néanmoins, des preuves d'efficacité ont été démontrées pour certaines plantes. Il en revient donc au pharmacien d'agir avec mesure et sagesse lors de son conseil.

Ci-dessous un tableau récapitulant les études cliniques sélectionnées par l'algorithme de recherche. Les revues systématiques et le rapport de cas ne sont pas reportés dans ce tableau.

Tableau 5 : Essais cliniques de phytothérapie et d'aromathérapie menés dans le cadre du syndrome des ovaires polykystiques

Référence de la publication	Plante ou mélange de plantes étudiés et dosages	Echantillon et contrôle	Durée	Résultats
Arentz et al, 2007 (54)	Mélange d'extraits de <i>Cinnamomum verum</i> , <i>Glycyrrhiza glabra</i> , <i>Hypericum perforatum</i> et <i>Paeonia lactiflora</i> (3 comprimés une fois par jour) et <i>Tribulus terrestris</i> (13,5g 3 fois par jour pendant 10 jours à partir du 5ème jour du cycle menstruel)	- N = 122 volontaires de 18 à 44 ans avec un SOPK diagnostiqué et un IMC supérieur ou égal à 24,5 - 2 bras randomisés, ouverts : modification du mode de vie ou modification du mode de vie + traitements aux herbes médicinales	3 mois	- Diminution à 43 jours en moyenne entre les menstruations ($p < 0,001$) - Diminution de l'insuline à jeun de -5,93 mUI/L ($p < 0,02$) - Diminution constatée sur la pilosité corporelle de - 2,93 points ($p = 0,02$)
Grant Paul, 2009 (55)	Thé à la menthe standardisé - 2 fois par jour	- N = 42 volontaires avec un SOPK diagnostiqué et un hirsutisme connu (moyenne d'âge 25,5 ans) randomisées en deux groupes avec un groupe contrôle : thé à la camomille 2 fois par jour	30 jours	- Diminution de la testostérone libre et totale ($p < 0,005$) - Augmentation de la LH et de la FSH ($p < 0,05$) - Evaluation subjective de l'hirsutisme améliorée dans le groupe thé à la menthe ($p < 0,05$) mais non significative selon l'échelle objective de Ferriman-Gallway ($p = 0,12$)

Swaroop et al., 2015 (56)	Extrait de <i>Trigonella foenum-graecum</i> enrichi à hauteur de 40% de saponines furostanoliques – 500 mg 2 fois par jour	- N = 50 volontaires de 18 à 45 ans, avec un IMC<42 - Essai ouvert, bras unique (pas de contrôle)	3 mois	Comparaison avec les valeurs de T=0 : - Augmentation de la LH à T= 3 mois (p=0,0045) - Augmentation de la FSH à T= 3 mois (p<0,001) - Diminution du nombre de kystes et amélioration dans la régularité des cycles mais non significatif (p-value non indiquée)
Mokaberinejad et al., 2019 (57)	Graines de fenouil – sachet de 5g infusé dans 200mL d'eau bouillante une fois par jour (+ massage par ventouse selon le protocole)	-N = 61 volontaires de 18 à 35 ans avec un diagnostic de SOPK - Contrôle positif : Metformine (500mg - 3 fois par jour) - Essai randomisé	6 mois	- A T= 6mois, diminution significative de la durée entre deux cycles (p-value non indiquée) et différence significative entre les deux groupes à T= 3 mois (p<0,001) mais pas à T= 6mois (p =0,42) - Diminution de l'IMC significative pour les deux groupes (p<0,001) mais plus marquée pour le groupe metformine
Shahin et Mohammed, 2014 (58)	<i>Cimicifuga racemosa</i> extrait sec du rhizome – 120 mg par jour (associé à du clomifène)	- N = 206 volontaires avec un SOPK diagnostiqué et sans traitement de stimulation ovulatoire - Contrôle : clomifène à 150 mg par jour - Essai randomisé, ouvert	Maximum trois cycles d'induction ovulatoire avec une période de deux mois de repos entre chaque cycle	Augmentation du nombre de grossesses par cycle pour le groupe CC + CR par rapport au CC seul (p<0,001)

Jalilian et al., 2013 (59)	Epiaire officinale contenant 0,63 mg/g de flavonoïdes – infusion d'un sachet de 5 g par jour	- N = 66 femmes randomisées – groupe contrôle : médoroxyprogesterone	3 mois	- Diminution significative de la testostérone (p=0,005) - Diminution significative des échographies anormales (p<0,05) et différence entre les deux groupes significative (p=0,0036) - Nombre d'effets indésirables dans le groupe Epiaire officinale > à celui du groupe médoroxyprogesterone (mais différence entre les deux non significative)
Kort et Lobo, 2014 (60)	Cannelle – 1500mg par jour en 3 prises	- N = 45 volontaires avec un SOPK diagnostiqué, randomisées en deux groupes dont un placebo - Essai en double aveugle	6 mois	- Augmentation significative du nombre de cycles par mois (p=0,0085) - Meilleure cyclicité menstruelle significative comparée aux valeurs de départ (p=0,0076) - Pas de modification significative de l'insulinorésistance ni des androgènes sanguins dans les deux groupes
Yun Ng et Ho, 2008 (61)	<i>Camellia sinensis</i> - infusion	- N = 34 volontaires obèses avec un SPOK diagnostiqué - Placebo - Essai randomisé	3 mois	Aucune différence dans la composition corporelle ni dans les profils hormonaux (testostérone, LH, FSH) par rapport au placebo
Haudum et al., 2020 (62)	Soja – 25 mg d'isoflavones à partir de boissons de soja 2 fois par jour pendant 3 jours	- N = 50 volontaires dont 25 femmes diagnostiquées avec un SOPK et 25 femmes métaboliquement saines comme contrôle	3 jours	- Amélioration significative de l'insulinorésistance mesurée par HOMA-IR (p<0,002) - Diminution significative de l'insuline à jeun (p<0,01)

Akdoğan et al., 2007 (63)	<i>Mentha spicata</i> – 5g infusés dans 250mL d'eau bouillante 2 fois par jours pendant 5 jours lors de la phase folliculaire	<ul style="list-style-type: none"> - N = 22 - Essai ouvert, à bras unique (pas de contrôle) 	5 jours	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution significative de la testostérone ($P < 0,005$) comparée aux valeurs de départ - Augmentation significative des taux de LH et de FSH ($p < 0,005$)
Wang et al., 2007 (64)	Extrait de cannelle 333mg trois fois par jour	<ul style="list-style-type: none"> - N = 15 femmes avec un SOPK diagnostiqué - Placebo : capsules neutres 3 fois par jour - Essai randomisé, double aveugle 	8 semaines	Amélioration significative ($p < 0,03$) de la sensibilité à l'insuline pour deux paramètres (HOMA-IR et Matsuda insulin resistance index) et diminution de la glycémie à jeun de 16,9 % ($p < 0,03$)

Abréviations : N= : taille de l'échantillon, SOPK : syndromes des ovaires polykystiques, IMC : Indice de Masse Corporelle, LH : Luteinizing Hormone, FSH : Follicle Stimulating Hormone, CC : clomifène, CR : Cimcifuga racemosa, HOMA-IR : Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance

2.1.1.3.2. Dérégulations hormonales et menstruelles :

De nombreux essais cliniques ont étudié l'impact des herbes médicinales sur les dérégulations menstruelles des femmes atteintes d'un syndrome des ovaires polykystiques. Pour cela, ils ont considéré certains paramètres biologiques comme la concentration sanguine de la FSH ou la LH ou bien des paramètres cliniques, comme le décompte de kystes ovariens, le nombre de cycles par mois ou la régularité de ceux-ci.

Certaines plantes semblent avoir un impact positif sur la régularité des menstruations et l'ovulation.

La première, le gattilier (*Vitex agnus-castus* – famille des Verbenaceae) a démontré une amélioration significative des irrégularités menstruelles au cours de trois essais cliniques contrôlés avec placebo (65) ainsi qu'une normalisation de la durée du cycle menstruel. (66).

L'actée à grappe (*Actaea racemosa* – famille des Ranunculaceae) a aussi démontré des effets positifs sur le cycle des femmes atteintes de syndromes des ovaires polykystiques. En effet, une augmentation significative du nombre de grossesses a été constatée dans deux études différentes lorsque l'actée à grappe était associée au clomifène, un analogue aux œstrogènes. Cette amélioration est même supérieure au nombre de grossesses déclarées dans le groupe prenant seulement du clomifène. (65),(58) Toujours en association avec le clomifène, elle permet une diminution significative de la LH et de la FSH ainsi qu'une réduction significative de trois jours de la durée de la phase folliculaire, comparée au clomifène seul. (66),(67) Son action serait due à une inhibition sélective des récepteurs alpha aux œstrogènes, bien qu'il ne soit pas considéré comme un phyto-œstrogène. (66) Cependant, il est important de noter que certaines publications récentes contredisent l'existence de cette action sur l'œstrogène. (23)

Plusieurs études ont également trouvé une efficacité pour le fenugrec (*Trigonella foenum-graecum* – famille des Fabaceae). Une amélioration de la fonction ovarienne et de la régularité menstruelle pour 71% des patientes de l'essai. (66) Une réduction de la taille des kystes a aussi été constatée mais elle était non significative. (56) Une augmentation significative de la LH et de la FSH a été constatée dans plusieurs

études, contrairement à l'actée à grappe. (56),(66) Il est à noter qu'une majoration de la LH est souvent observée dans les syndromes des ovaires polykystiques.

Enfin, différentes espèces de cannelle (*Cinnamomum spp* – famille des Lauraceae) ont fait l'objet de plusieurs essais avec des résultats hétérogènes. Trois publications n'ont pas précisé quelles espèces étaient utilisées. (60,64,67) Dans une revue, les espèces étudiées sont *Cinnamomum cassia et Cinnamomum zeylanicum* (66) Dans deux études, une amélioration significative de la régularité des menstruations a été mesurée. (60),(66) De plus, une diminution de l'hormone anti-müllérienne a été mise en évidence. Cette hormone possède souvent des taux supérieurs à la normale chez les femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques. Cependant, une étude n'a trouvé aucune amélioration de l'irrégularité des règles par rapport au placebo. (67) L'action de la cannelle sur le tissu ovarien proviendrait de son action anti-oxydante démontrée. (66)

Certaines plantes ont fait l'objet d'un nombre plus réduit d'études. Malgré cela, certains effets positifs ont été mis en évidence. La tribule terrestre (*Tribulus terrestris*) permettrait une augmentation significative de la FSH ainsi qu'une majoration du nombre d'ovulations supérieur à celui du clomifène. Cependant les études comportaient de nombreux biais : une des études était non contrôlée avec un faible nombre de participants sains et la seconde ne rapportait pas de données de base, ni de méthode pour la répartition des traitements entre les groupes. De plus, pour cette dernière, les données n'ont pas été analysées statistiquement. (65) Le fenouil (*Foeniculum vulgare* – famille des Apiaceae), associé à la technique de massage par ventouse (« dry cupping »), engendrerait une diminution significative de la durée d'un cycle. (57)

2.1.1.3.3. Hyperandrogénie :

L'hyperandrogénie se traduit de plusieurs façons dans le syndrome des ovaires polykystiques. Les plus fréquentes, et les plus étudiées, sont la présence d'une pilosité supérieure à la normale et une augmentation des paramètres biologiques comme la testostérone, libre ou totale.

Peu de plantes ont été évaluées dans le cadre de cette hyperandrogénie. Les essais cliniques se concentrent en grande majorité sur la menthe verte prise sous

forme d'infusion avec des résultats positifs et significatifs. Trois articles ont étudié spécifiquement *Mentha spicata* (famille des Lamiaceae). (63,66,67) Un article n'a pas mentionné l'espèce. (55) Elle entraînerait une diminution de la testostérone libre (63) et totale (67) ainsi qu'une amélioration subjective du degré d'hirsutisme selon les patientes. (55),(66) Cependant, ces résultats sont à prendre avec un certain recul puisque les études présentaient de nombreux défauts de qualité. De plus, l'estimation objective du degré d'hirsutisme, faite par un observateur externe selon l'échelle de Ferriman - Gallway, n'a pas donné de résultats significatifs.(55)

Une revue a étudié les effets de *Paeonia lactiflora* (famille des Paeoniaceae) et de *Glycyrrhiza malensis* sur la testostérone libre et totale. Il semblerait que le mélange des deux plantes diminuerait sa concentration sanguine. Ces résultats ont été significatifs pour une seule étude sur deux : l'échantillon de la seconde était trop faible pour la rendre significative. (65)

Une équipe de recherche a examiné l'efficacité d'un mélange de plantes contenant *Cinnamomum verum* (famille des Lauraceae), *Glycyrrhiza glabra* (famille des Fabaceae), *Hypericum perforatum* (famille des Clusiaceae) et *Paeonia lactiflora* (famille des Paeoniaceae) ainsi que *Tribulis terrestris* (famille des Zygophyllaceae) (54). Les patientes suivies ont déclaré une amélioration significative de leur qualité de vie en lien avec une réduction de leur pilosité corporelle.

Enfin, l'acné, moins fréquente dans ce syndrome, a été étudiée dans un essai. Une jeune femme de trente-cinq ans avec un syndrome des ovaires polykystiques, traitait son acné par doxycycline, trétinoïne et spironolactone. En mélangeant de l'huile essentielle de cèdre (*Juniperus virginiana* – famille des Cupressaceae) à sa crème de trétinoïne, ses papules inflammatoires se sont nettement atténuées. Ce résultat a été imputé à l'action antibactérienne de l'huile essentielle de cèdre. (68)

2.1.1.3.4. Syndrome métabolique :

La cannelle (*Cinnamomum spp* – famille des Lauraceae) est la principale plante étudiée dans le cadre des conséquences métaboliques du syndrome des ovaires polykystiques. Différentes espèces ont fait l'objet de plusieurs essais avec des résultats hétérogènes. Trois publications n'ont pas précisé quelles espèces étaient utilisées. (60,64,67) Dans une revue, les espèces étudiées sont *Cinnamomum cassia*

(65),(66) et *Cinnamomum zeylanicum* (66) Une étude a constaté une diminution significative de la glycémie à jeun. (66) Une meilleure sensibilité à l'insuline a été significativement démontrée par la mesure de deux index : le HOMI-IR et le Matsuda Insulin Resistance Index. (64),(65) De plus, une réduction significative du cholestérol de type LDL et une augmentation significative du cholestérol de type HDL ont été notées. (66) Cependant, un essai contredit ces résultats. En effet, dans leur étude, Kort and Lobo n'ont constaté aucune modification dans le groupe cannelle après un test de tolérance au glucose. De plus, une amélioration de la sensibilité à l'insuline a été mesurée mais elle était non significative. Il est à noter que l'espèce de cannelle utilisée n'est pas précisée dans cette étude. Cela peut influencer sur les résultats.(60) L'action hypoglycémique de la cannelle proviendrait d'une part de la stimulation de la synthèse du glycogène et d'autre part d'une activation des récepteurs à l'insuline, augmentant sa sensibilité. (66) A une dose de mille cinq cents milligrammes journaliers, certains effets indésirables ont été déclarés par les patientes, tels que des céphalées, des brûlures d'estomac, des nausées et des diarrhées.(60)

Bien qu'il ne s'agisse pas de phytothérapie à proprement parler, une étude sur l'impact d'une prise d'isoflavones issus du soja sur une très courte durée a mis en évidence une amélioration significative de l'HOMA-IR ainsi qu'une diminution significative de l'insulinémie et de la glycémie à jeun aussi. L'objectif principal de cette étude n'était pas l'effet du soja sur les paramètres biologiques liés à la glycémie. Cependant, un approfondissement de cette hypothèse à l'aide de nouvelles études pourrait se révéler intéressant.

2.1.1.3.5. Monographies de l'EMA :

Aucune des herbes médicinales citées ci-dessus ne possède de monographie de l'HMPC dans l'indication du syndrome des ovaires polykystiques. Cependant, certaines monographies existent pour ces plantes dans d'autres indications.

Le gattilier est décrit dans une monographie HMPC dans l'indication « traitement des symptômes prémenstruels » en usage bien établi. A cause du manque de données chez les moins de dix-huit ans, cette plante n'est pas recommandée pour les mineurs. Cette plante est aussi déconseillée chez les personnes ayant des antécédents de cancers hormonodépendants ou prenant des traitements agissant

sur le système dopaminergique. Des effets indésirables de type réactions allergiques, des dérèglements du cycle menstruel, ou troubles gastro-intestinaux, comme des douleurs abdominales et des nausées ont été rapportés selon une fréquence inconnue.(69)

La menthe verte (*Mentha spicata* - famille des Lamiaceae) ne possède pas de monographie.

Une monographie existe pour l'actée à grappe dans l'indication « produit de santé à base de plantes pour le soulagement des symptômes liés à la ménopause tels que les bouffées de chaleur ou les sueurs abondantes » pour un usage bien établi. Les effets indésirables rapportés sont une certaine hépatotoxicité, un risque d'allergie et des troubles gastro-intestinaux de fréquence inconnue. L'actée à grappe est déconseillée pour les patientes sous thérapie hormonale substitutive ou avec un antécédent de cancer hormonodépendant ainsi que pour celles présentant des signes d'hépatotoxicité. La durée maximale de traitement est de six mois sans avis médical. (70)

La cannelle possède une monographie dans l'indication « utilisée traditionnellement pour le traitement symptomatique des spasmes gastro-intestinaux légers notamment les ballonnements et flatulences » ainsi que « traditionnellement utilisée dans le traitement des diarrhées légères ». Cette monographie n'a rapporté aucun effet indésirable ni interaction médicamenteuse. La cannelle n'est pas recommandée pour les personnes de moins de dix-huit ans en raison d'un manque de données dans cette population. (71)

Une monographie est en cours de rédaction pour la tribule terrestre.

2.1.1.3.6. Conclusion :

La phytothérapie détient quelques réponses aux problématiques des femmes souffrant de syndrome des ovaires polykystiques. Le gattilier est l'option avec le plus de preuves pour aider à régulariser les menstruations alors que l'actée à grappe a été étudiée plus fréquemment chez des femmes souhaitant tomber enceintes. Dans le cas de l'hyperandrogénie, peu de plantes ont fait preuve d'une efficacité bien établie. La menthe se démarque mais la qualité des essais reste trop faible pour

émettre un avis définitif. Enfin pour les troubles métaboliques, la cannelle présente un certain niveau d'efficacité pour les patientes atteintes de syndrome des ovaires polykystiques.

Parmi toutes ces études, une seule a déclaré des effets indésirables supérieurs à la spécialité de référence. Il s'agit de l'épiaire officinale (*Stachys officinalis* – famille des Lamiaceae). Malgré cela, elle présentait des effets anti-androgéniques significatifs. Cependant, du fait de ces nombreux évènements, cette plante n'est pas recommandée sans une étude plus approfondie de son profil de toxicité. (59)

Enfin, toutes les études présentaient de nombreux défauts de qualité : faible échantillon, essais ouverts, à bras unique, sans contrôle etc... Ce manque est à prendre en compte dans l'appréciation des résultats de ces essais.

Il est à noter qu'un essai étudiant l'effet du thé vert chez les femmes obèses atteintes de syndrome des ovaires polykystiques n'a donné aucun résultat significatif. Cette absence de résultat est à prendre en compte, notamment pour les patientes ayant une demande autour de la perte de poids. (61),(67)

2.1.2. Aménorrhées fonctionnelles secondaires :

Ce type d'aménorrhée fonctionnelle est secondaire à une balance énergétique déséquilibrée par des apports nutritionnels insuffisants, en particulier les apports lipidiques, ou par de l'exercice physique intensif. Par exemple, les femmes sportives de haut niveau ont un risque trois fois plus élevé d'aménorrhée primaire ou secondaire. Dans ce cas, le pourcentage de masse grasse est bien plus bas que dans la population générale. Cela expliquerait cette absence de menstruations chez ces patientes.

L'aménorrhée dans ce cas est secondaire à une diminution de fréquence et d'amplitude des pics de sécrétion de Gn-RH, provoquant une baisse de sécrétion de FSH et de LH.

La prise en charge passe d'abord par un accompagnement psychologique et une rééducation alimentaire. Toute patiente se présentant avec ce type de symptômes doit être dirigée vers son médecin traitant. La prise en charge gynécologique consiste en une substitution hormonale pour éviter les effets à court terme

d'hypoestrogénie. Après recherche sur la base de recherche Pubmed, aucune publication n'a étudié l'utilisation de phytoœstrogènes ou de toute autre herbe médicinale dans ce type d'aménorrhée. De plus, du fait de l'absence de données bibliographiques, la délivrance de plantes revendiquées comme orexigènes n'est pas non plus recommandée. (72)

2.2. Dysménorrhées :

2.2.1. Physiopathologie :

La dysménorrhée primaire ou essentielle est l'ensemble des douleurs pelviennes qui accompagnent les règles. Ces douleurs surviennent dans les heures précédant ou suivant l'apparition des règles et durent en général vingt-quatre à quarante-huit heures. La dysménorrhée primaire est la plus fréquente. Elle débute à l'adolescence, dans les mois ou années suivant la ménarche. La dysménorrhée secondaire apparaît à distance de la puberté. Elle n'est généralement pas isolée et témoigne d'une pathologie gynécologique sous-jacente comme l'endométriose, l'adénomyose ou des malformations utéro vaginales.

Les dysménorrhées primaires sont dues en grande partie à une hypersécrétion de prostaglandines endométriales, agents utérotoniques et vasoconstricteurs. De plus, l'innervation utérine participe aussi au tableau physiopathologique. Cela expliquerait pourquoi de nombreuses patientes déclarent une régression des douleurs après une première grossesse menée à terme. En effet, des altérations du système nerveux utérin ont lieu lors du troisième trimestre.

La dysménorrhée essentielle est souvent accompagnée d'un cortège de symptômes neurologiques et digestifs. Les plus souvent associés sont l'asthénie, les céphalées, des nausées, parfois des vomissements, des diarrhées, des malaises et vertiges, une irritabilité, une certaine nervosité. La plupart de ces signes fonctionnels sont aussi liés à l'hypersécrétion de prostaglandines. (73)

2.2.2. Recommandations :

Les principaux traitements d'une dysménorrhée essentielle sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens et la contraception oestroprogestative. Ces traitements peuvent se combiner et l'arsenal thérapeutique est large. Les études les plus récentes mettent en valeur l'efficacité des traitements physiques qui peuvent aussi facilement s'associer aux traitements médicamenteux.

La contraception oestroprogestative dans le cas des dysménorrhées semble causer l'inhibition indirecte de la synthèse des prostaglandines endométriales. En effet, l'hypotrophie de l'endomètre et l'absence d'ovulation empêche l'endomètre d'effectuer sa fonction sécrétoire. Malgré le manque d'études bien conduites, une efficacité de pilules combinées dosées à vingt microgrammes d'éthinylestradiol par rapport au placebo a été démontrée.

L'efficacité des progestatifs macrodosés est connue de longue date. Cependant, ils peuvent être mal tolérés par la patiente. Un DIU au lévonorgestrel peut être une solution.

Les anti prostaglandines, en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens, sont devenus le traitement de référence. Ce sont des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines par l'inhibition de la cyclo-oxygénase. Ils présentent certains effets indésirables présents dans 10% des cas. Les authentiques complications digestives, cardiovasculaires ou rénales sont rares. En revanche des manifestations digestives telles que nausées, vomissements, gastralgies et diarrhées sont fréquentes. Des effets indésirables plus graves peuvent survenir comme des réactions immuno-allergiques sous forme de prurit, éruptions diverses, œdème de Quincke ont été rapportés ainsi que des manifestations hématologiques, notamment des cytopénies isolées, des agranulocytoses et des aplasies. De plus, les anti-inflammatoires interagissent avec de nombreux médicaments tels que les anti-vitamine K.

Les tocolytiques sont seulement des traitements symptomatiques car ils ne corrigent ni l'excès de prostaglandines ni ses conséquences systémiques. Cependant, ils peuvent atténuer l'hypercontractilité utérine et soulager la douleur

pelvienne. Les antispasmodiques sont des tocolytiques mineurs, mais sans effet secondaire sérieux. Ils sont un traitement d'appoint, parfois suffisant. (73)

2.2.3. Phytothérapie :

2.2.3.1. Méthodes de recherches bibliographiques :

Une recherche sur la base de données PubMed a été menée le 7 avril 2021. Les mots clés MESH recherchés en associant le terme « Dysmenorrhea » avec « phytotherapy » ou « herbal medicine » ou « essential oils » ou « aromatherapy ». La recherche a permis d'obtenir vingt-cinq références. Huit articles traitant de produits issus de la médecine chinoise ont été éliminés. Seuls les articles rédigés en anglais ou en français et accessibles dans leur intégralité ont été pris en compte. Ce critère a évincé une référence. Un article relatait des études faites *in vitro* ou chez l'animal. En conséquence, sur les vingt-six références de départ, seize articles publiés, dont neuf revues ou revues systématiques, une méta-analyse et six essais cliniques, ont été pris en compte.

De plus, les monographies HMPC de l'EMA des plantes citées dans cette partie ont été étudiées dans un second temps.

Enfin, il est important de noter que parmi les publications sélectionnées, la majorité comportent des défauts dans la qualité des essais cliniques étudiés, tels qu'un petit échantillon, l'absence de groupe contrôle ou le manque de double aveugle. De plus, une variabilité entre les extraits étudiés, dans leurs dosages ou leurs compositions, complique la comparaison entre études. Ces défauts rendent difficile l'établissement d'une opinion définitive. Ils peuvent aussi être la cause d'une hétérogénéité des résultats de différentes études pour une même plante. En outre, en France, aucun produit de phytothérapie ne détient d'autorisation de mise sur le marché dans l'indication de la « dysménorrhées ». Il en revient donc au pharmacien d'agir avec mesure et sagesse lors de son conseil.

Ci-dessous un tableau récapitulant les études cliniques sélectionnées par l'algorithme de recherche. Les revues systématiques et méta-analyses ne sont pas reportées dans ce tableau.

Tableau 6 : Essais cliniques de phytothérapie et d'aromathérapie menés dans le cadre des dysménorrhées

Référence de la publication	Plante ou mélange de plantes étudiés et dosages	Echantillon et contrôle	Durée	Résultats
Sadeghi Aval Shahr et al., 2015 (74)	HE de rose (<i>Rosa x damascena</i>) – Diluée à 4% dans de l'huile d'amande douce à appliquer en massage dans le sens horaire pendant 15 minutes	- N = 75 volontaires avec des douleurs menstruelles estimées supérieures à 5/10 - Randomisées en trois groupes : massage avec HE de rose ou massage avec huile d'amande ou massage seul	2 cycles menstruels	- 1 ^{er} cycle : réduction significative de la douleur pour le groupe le groupe HE et huile d'amande comparé à celui massage seul (p<0,005) - 2 nd cycle : réduction significative de la douleur pour le groupe le groupe HE comparé aux deux autres (p<0,001)
Ou et al., 2012 (75)	HE de lavande (<i>Lavandula angustifolia</i>), Sauge sclarée (<i>Salvia sclarea</i>), origan (<i>Origanum majorana</i>) – avec un ratio de 2 :1 :1, diluées à 3% dans de la crème de jojoba, 2g par jour appliquées en massage sur le bas ventre	- N = 48 volontaires avec douleurs menstruelles estimées >5/10 sur la VAS - Essai randomisé en double aveugle - Contrôle : crème de jojoba avec parfum de synthèse	1 cycle menstruel	- Echelle NRS : diminution significative de la douleur entre le données pré-intervention et post-intervention pour le jour 1 (p<0,001), 2 (p<0,001) et 3 (p<0,005) - Echelle VRS : diminution significative de la douleur entre le données pré-intervention et post-intervention pour le jour 1 (p<0,001), 2 (p<0,001) et 3 (p<0,005) et différence significative avec placebo en faveur du groupe HE au jour 2 et 3 (p<0,005)
Azima et al., 2015 (76)	Extrait de lavande dilué dans de l'huile d'olive à 10% - massage dans le sens horaire pendant 15 minutes	- N =120 volontaires avec des douleurs menstruelles notées sur la VAS - Essai randomisé, ouvert - Contrôle : aucune intervention	3 cycles menstruels	- Diminution significative de l'intensité en douleur pendant le 2 ^{ème} et 3 ^{ème} cycle (p<0,001) - Diminution significative de la durée des douleurs (p<0,001)

Uysal et al., 2016 (77)	Huile essentielle de rose – inhalation pendant 30 minutes dosée à 2% associée à une injection IM de diclofénac (AINS)	- N = 100 volontaires avec des dysménorrhées diagnostiquées. - Placebo : Diclofénac IM seul	30 minutes	- Diminution de la douleur pour le groupe HE entre les valeurs de départs et T=10min (p<0,001) et T= 10min et T=30 min (p<0,001) - Douleur inférieure à T= 30min pour le groupe HE par rapport au placebo (p<0,001)
Dehkordi et al., 2014 (78)	HE de lavande dans de l'huile de sésame (ratio 2 :1) – 3 gouttes dans les paumes de main et inhalation pendant 5 minutes toutes les 6h pendant les trois premiers jours des menstruations	- N = 96 volontaires avec des dysménorrhées légères à moyennes - Placebo : huile de sésame seule - Essai randomisé et en « triple aveugle »	2 cycles	- Pas d'association significative entre la durée des saignements et l'usage de lavande - Risque d'avoir des douleurs abdominales et dorsales 6, 8 fois supérieures dans le groupe placebo vs le HE (p<0,05) - Risque d'avoir des nausées, maux de tête, fatigue 12 fois supérieurs dans le groupe placebo vs HE (p<0,05)
Apay et al., 2012 (79)	Huile essentielle de lavande – 2mL en massage dans le sens horaire pendant 15minutes	- N= 44 volontaires avec des dysménorrhées et une VAS supérieure à 60 - Placebo : paraffine liquide en massage	3 cycles : - 1 ^{er} cycle : pas d'intervention - 2 ^{ème} cycle : HE ou placebo - 3 ^{ème} cycle : l'inverse	- Diminution de 31,25 points sur la VAS entre le cycle sans intervention et celui avec lavande p<0,001) - Diminution de 8,07 points sur la VAS entre le cycle sans intervention et le placebo (p<0,001) - Diminution de 23,18 points sur la VAS pour le groupe lavande comparé au groupe placebo (p<0,001)

Abréviations : HE : huile essentielle N= : taille de l'échantillon, VAS : visual analog scale, VRS : verbal rating scale, NRS : 10-point numeric rating scale, IM : intra-musculaire, AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

2.2.3.2. Aromathérapie :

Les articles relevés lors de cette recherche étaient majoritairement centrés autour de l'aromathérapie. Deux huiles essentielles se sont démarquées : la lavande et la rose, en particulier la rose de Damas. Il est important de noter que toutes les études n'ont pas précisé l'espèce de lavande ou de rose utilisée. Elles étaient seulement présentées comme « lavender oil » ou « rose oil ».

Le mode d'application le plus fréquemment étudié est le massage. Ce dernier entraîne déjà une réduction de la douleur sans aucune adjonction de produit. (80) Cependant, une méta analyse, menée sur six études, a conclu à une diminution de la douleur supérieure lorsque les huiles essentielles sont utilisées en plus d'un massage. (81) La prise d'huiles essentielles par inhalation présente aussi des effets positifs sur les douleurs menstruelles. (80)

La lavande, selon une revue menée par Song et al., possède un niveau de preuve plus satisfaisant en faveur d'une amélioration des crampes menstruelles. (80) Utilisée en massage, la lavande entraîne une diminution significative de l'intensité et de la durée de la douleur pendant les deuxièmes et troisièmes cycles étudiés. (76),(79) En inhalation, elle diminue aussi le risque de ressentir certains symptômes centraux tels que la fatigue, les nausées ou les céphalées. Cependant, elle ne permettrait pas la diminution des saignements menstruels. (78) Une étude a observé les effets d'un mélange d'huiles essentielles de lavande, de marjolaine et de sauge sclarée selon un ratio de 2 :1 :1. Par rapport aux valeurs de départ au cours des trois jours étudiés, elle a constaté une diminution significative de la douleur sur les deux échelles de mesures choisies. De plus, la douleur était significativement inférieure dans le groupe ayant reçu des huiles essentielles comparée à celle du placebo. Une analyse chimique de ce mélange a été effectuée. Les deux composants principaux étaient l'acétate de linalyle et le linalol avec respectivement 36,84% et 22,5%. Ces deux molécules possèdent des effets analgésiques et anti-inflammatoires prouvés lors d'essais cliniques chez l'humain. Le linalol agit comme un inhibiteur de la sécrétion de prostaglandines. (75) Il est intéressant de noter que la lavande seule semblerait avoir une meilleure efficacité par rapport à son utilisation dans un mélange. (81)

L'huile essentielle de rose a aussi manifesté des résultats intéressants. En effet, appliquée en massage, son utilisation a permis une réduction significative de la douleur comparée à un massage simple sans huile pendant le premier cycle étudié. Lors du second, la douleur ressentie était plus faible pour les patientes du groupe comprenant l'huile essentielle de rose que celles utilisant seulement de l'huile d'amande ou celles sans aucune huile de massage. (74) En inhalation, l'huile essentielle de rose a aussi entraîné une diminution significative de la douleur causée par des crampes menstruelles comparée aux données pré-intervention et au placebo. Il est à noter que les deux groupes ont reçu une injection d'anti inflammatoire non stéroïdien lors de cette expérience. (77) L'huile essentielle de rose possède des propriétés analgésiques et anti spasmodiques. L'activité synergique de ses composants permettrait une inhibition de la COX 1 et 2 et, en conséquence, une inhibition de la synthèse des prostaglandines. (80),(82)

2.2.3.3. *Phytothérapie :*

En dehors de l'aromathérapie, aucune herbe médicinale ne s'est démarquée dans les revues ou les essais étudiés. La revue Cochrane a estimé que, comparés à un placebo, l'aneth, la goyave et le fenouil présentent peu de preuves d'efficacité cohérentes et homogènes. Le fenugrec, le gingembre et la valériane montrent quelques preuves limitées d'efficacité par rapport à un placebo. Comparées aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, aucune preuve n'a été trouvée pour le fenouil, l'aneth, la goyave, la rhubarbe, la valériane. La rose de Damas a montré quelques preuves mais peu cohérentes. Enfin la camomille (*Matricaria chamomilla* – famille des Asteraceae) a donné des preuves limitées d'efficacité sur les douleurs menstruelles. (83) En outre, une revue sur le fenouil a conclu que celui-ci entraînait une augmentation des saignements menstruels. (84)

2.2.3.4. *Monographies de l'EMA :*

Une monographie pour la lavande (*Lavandula angustifolia* – famille des Lamiaceae) existe pour l'indication « soulagement des symptômes liés au stress et à la fatigue mentale » en usage traditionnel. La seule contre-indication précisée est

une hypersensibilité aux composants. Cette huile n'a pas été étudiée chez les moins de douze ans. (85)

La rose de Damas (*Rosa × damascena* – famille des Rosaceae) possède aussi sa propre monographie mais elle concerne les pétales séchés. Par conséquent, elle est difficilement applicable aux huiles essentielles. La seule contre-indication précisée est une hypersensibilité aux composants. (86)

2.2.3.5. Conclusion :

L'aromathérapie représente la réponse aux dysménorrhées la plus intéressante selon les données étudiées. L'usage d'huile essentielle de lavande ou de rose ont montré quelques preuves d'efficacité pour diminuer de manière significative les douleurs menstruelles. Les huiles essentielles sont à diluer dans un vecteur gras neutre comme l'huile d'amande douce.

Bien qu'il existe plus de preuves d'efficacité pour une application topique, l'utilisation de la lavande en inhalation présente quelques effets sur les douleurs pelviennes ainsi que sur des symptômes centraux tels que les nausées ou les maux de têtes. Cette piste peut être intéressante pour les patientes souffrant de maux satellites aux crampes utérines.

Il est à noter qu'une majorité des essais pris en compte étaient à haut risque de biais ou comportaient des imprécisions.

2.3. Syndrome prémenstruel :

2.3.1. Physiopathologie :

Le syndrome prémenstruel définit un ensemble de symptômes bénins caractérisés par leur cyclicité : ils apparaissent dans les jours qui précèdent les règles pour disparaître au début ou au cours des menstruations. Ils créent une vraie gêne fonctionnelle pour 30 à 40% des femmes menstruées. Ces manifestations peuvent toucher de nombreux appareils.

L'étiologie de ces symptômes reste assez mal connue. L'hyperœstrogénie relative, voire parfois absolue, serait l'élément fondateur du syndrome prémenstruel. Elle induit une hyperperméabilité capillaire qui favoriserait la constitution d'un œdème tissulaire interstitiel de différents organes. Cela explique, par exemple, l'existence de mastodynies, de céphalées ou de douleurs pelviennes. D'autres mécanismes comme des perturbations de la transmission sérotoninergique peuvent survenir suite à cet état d'hyperœstrogénie. Cela participe à la survenue des troubles neuropsychologiques. Les syndromes prémenstruels sont plus fréquents au cours des premiers cycles, souvent dysovulatoires et lors de la première phase de la péri ménopause, du fait d'un tableau d'«hyperstimulation endogène» des ovaires.

Il existe trois catégories principales de symptômes :

- Mammaires avec des mastodynies dont les seins sont douloureux et tendus à l'examen clinique.
- Abdominopelviens sous forme de ballonnements abdominaux plus ou moins prononcés, toujours gênants. Ils sont souvent associés à un trouble du transit avec parfois une prise de poids transitoire de trois à quatre kilogrammes au maximum.
- Neuropsychologiques, avec en particulier une irritabilité, une anxiété et syndrome dépressif d'intensité modérée ainsi que des céphalées.

Chez 1,3 à 1,5% des patientes, il existe une forme psychiatrique de syndrome prémenstruel appelée trouble dysphorique prémenstruel. Il correspond à la survenue de symptômes psychiatriques invalidants de manière cyclique. Ces femmes subissent une réelle altération de leur qualité de vie à cause de ces symptômes. Les signes psychiatriques peuvent être isolés ou associés aux signes mammaires et abdominopelviens. (48),(87)

2.3.2. Recommandations :

La première ligne thérapeutique comprend :

- Des mesures hygiéno-diététiques avec une réduction des excitants comme la caféine, la nicotine ou l'alcool.

- L'administration cyclique de macroprogestatifs à forte dose est éventuellement proposée pour atténuer le climat d'hyperœstrogénie relative. Le traitement est commencé deux à trois jours avant la date d'apparition habituelle des symptômes et jusqu'à la veille de la date présumée des règles. Certains macroprogestatifs peuvent être également administrés à des doses anti-gonadotropes pendant au moins vingt-et-un jours du cycle pour freiner les sécrétions des stéroïdes ovariens.
- En cas de mastodynies isolées, une application topique de progestérone peut être envisagée.
- Les œstroprogestatifs contraceptifs peuvent être pris en continu pour limiter les fluctuations hormonales endogènes à l'origine du climat d'hyperœstrogénie relative. Les combinaisons œstroprogestatives ne contenant pas plus de trente microgrammes d'éthinylestradiol ou des valérate d'œstradiol sont à privilégier.

Plus rarement, d'autres thérapeutiques sont proposées en seconde intention :

- Des diurétiques avec une action antagoniste à l'aldostérone peuvent être utilisés en cas d'œdèmes importants. La spironolactone est le plus fréquemment prescrit.
- Les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine ont fait preuve de leur efficacité sur les symptômes prémenstruels neuropsychologiques. Ils sont donc volontiers proposés comme traitement dans le trouble dysphorique prémenstruel. (48)

2.3.3. Phytothérapie :

2.3.3.1. Méthodes de recherches bibliographiques :

Une recherche sur la base de données PubMed a été menée le 7 avril 2021. Elle concernait les mots clés MESH associant le terme « premenstrual syndrome » avec « phytotherapy » ou « herbal medicine » ou « essential oils » ou « aromatherapy ». Elle a permis d'obtenir trente-cinq références. Un article traitant de produits issus de la médecine chinoise a été éliminé. Deux articles ne traitaient pas de produits de santé à base de plantes et ont donc été éliminés. Seuls les articles rédigés en anglais ou en français et accessibles dans leur intégralité ont été pris en compte. Ce

critère a évincé huit références. Un article ne portait pas sur le sujet étudié. Aucun ne relatait des études faites *in vitro* ou chez l'animal. En conséquence, sur les trente-sept références de départ, vingt-trois articles, dont vingt revues ou revues systématiques et trois essais cliniques, ont été pris en compte.

De plus, les monographies HMPC de l'EMA des plantes citées dans cette partie ont été étudiées dans un second temps.

Enfin, il est important de noter que parmi les publications sélectionnées, plusieurs essais cliniques étudiés comporte des défauts de méthodologie et de qualité tels qu'un petit échantillon, l'absence de groupe contrôle ou le manque de double aveugle. De plus, une variabilité entre les extraits étudiés, dans leurs dosages ou leurs compositions, complique la comparaison entre études. Ces défauts rendent difficile l'établissement d'une opinion définitive. En outre, en France, aucun produit de phytothérapie ne détient d'autorisation de mise sur le marché dans l'indication de la « syndrome prémenstruel ». Malgré cela, des preuves d'efficacité ont été démontrées pour certaines plantes. Il en revient donc au pharmacien d'agir avec mesure et sagesse lors de son conseil.

Ci-dessous un tableau récapitulant les études cliniques sélectionnées par l'algorithme de recherche. Les revues et revues systématiques ne sont pas reportées dans ce tableau.

Tableau 7 : Essais cliniques de phytothérapie et d'aromathérapie menés dans le cadre du syndrome prémenstruel

Référence de la publication	Plantes ou mélange de plantes étudiés et dosages	Echantillon et contrôle	Durée	Résultats
Heydari et al., 2018 (88)	- HE de Néroli (<i>Citrus aurantium</i>) 10 gouttes sur un coton en inhalation 2 fois par jour pendant 5 min, à faire pendant 7 jours avant les menstruations	- N= 66 volontaires avec un score du PSST supérieur à 20, correspondant à un SPM modéré à sévère - Placebo : inhalation d'amande douce	2 cycles	- Score SPM général : diminution significative dans le groupe HE comparé au groupe placebo à T=1 cycle (p<0,003) et T= 2 mois (p<0,001) - Score symptômes psychologiques : diminution significative dans le groupe HE comparé au groupe placebo à T=1 cycle (p<0,002) et T= 2 mois (p<0,003) - Score symptômes physiques et symptômes sociaux : diminution non significative
Uzunçakmak et Ayaz Alkaya, 2018 (89)	- HE de lavande en inhalation 3 gouttes dans 200mL d'eau chaude 1 fois par jour pendant les 10 jours avant les règles	- N=90 volontaires avec un score > à 110 sur une échelle de SPM et 5 symptômes tous les mois - Contrôle : pas d'intervention - Essai randomisé	2 cycles	- Lors des 3 entretiens de suivi : score de l'échelle SPM du groupe lavande est inférieur à celui du groupe placebo (p<0,005) - Score inférieur dans le groupe lavande comparé au placebo pour les domaines anxiété (p<0,001), dépression (p<0,001), nervosité (p=0,001), douleur, (p=0,016), œdèmes (p=0,010)
Heydari et al., 2018 (90)	- HE de <i>Rosa x damascena</i> à une concentration de 4% en inhalation de 5 minutes 2 fois par jour pendant 5 jours de la phase lutéale	- N= 66 volontaires avec un score du PSST supérieur à 20, correspondant à un SPM modéré à sévère Placebo : inhalation d'amande douce - Essai randomisé en « triple » aveugle	2 cycles	<u>Score SPM général</u> : Diminution significative entre T=0, T=1 mois et T=2 mois (p<0,001) et score inférieur dans le groupe HE comparé au groupe placebo à T=1 cycle p<0,003) et T= 2 mois (p<0,001) / <u>Score symptômes psychologiques</u> : Diminution significative entre T=0, T=1 mois et T=2 mois (p<0,001) et score inférieur dans le groupe HE comparé au groupe placebo à T=1 cycle p<0,001) et T= 2 mois (p<0,008) / <u>Score symptômes physiques</u> : Diminution significative entre T=0, T=1 mois et T=2 mois (p<0,001) et score inférieur dans le groupe HE comparé au groupe placebo à T=1 mois (p<0,031) et T= 2 mois (p<0,003) / <u>Score symptômes sociaux</u> : Diminution significative entre T=0, T=1 mois et T=2 mois (p<0,001) et score inférieur dans le groupe HE comparé au groupe placebo à T=1 mois (p<0,018) et T= 2 mois (p<0,001)

Abréviations : HE : Huile essentielle, SPM : syndrome prémenstruel , PSST : premenstrual syndrome screening tool

2.3.3.2. Phytothérapie :

De nombreuses revues et revues systématiques ont observé l'effet du gattilier (*Vitex agnus-castus* – famille des Verbenaceae) sur le syndrome prémenstruel. Bien que certaines études identiques soient présentes dans différentes revues, ces dernières concluent toutes à une amélioration significative d'au moins cinquante pour cent des symptômes généraux, physiques et psychologiques comparée au placebo. (91), (92), (93), (94), (95), (96), (97), (98), (99), (100), (101), (102), (103) En particulier, après trois mois d'utilisation, il entraîne une réduction significative de l'irritabilité, des céphalées, des altérations de l'humeur et des sensations de tension mammaire. (99),(100),(101),(103) Dans le cas des ballonnements, des œdèmes des extrémités ou de la rétention hydrique, les résultats sont inconsistants. (91) Certaines études ont démontré une supériorité de *Vitex agnus-castus* sur la pyridoxine, le magnésium et la vitamine B6. Cependant, ce comparatif est à prendre avec un certain recul puisqu'aucune preuve fiable d'efficacité n'a été établie pour ces traitements. (91),(94),(95)

Plusieurs revues ont comparé l'efficacité du gattilier, sous forme d'extrait, à celle de la fluoxétine, un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine, dans le cas des syndromes dysphoriques prémenstruels. Il ne semble pas qu'il soit d'une efficacité supérieure à celle de la fluoxétine. (91),(93),(92) Cependant, il présenterait une efficacité supérieure sur les symptômes physiques et moins d'effets indésirables. (91),(99) Ces études comparatives présentaient certains défauts de méthodologie, dont l'absence d'une analyse du pouvoir statistique et la faible durée de l'étude, possiblement incompatible avec le délai d'action de la fluoxétine.

Le gattilier se caractérise par la présence de flavonoïdes et de glycosides iridoïdes. Il possède de nombreux sites d'action. En effet, il s'agit d'un agoniste dopaminergique, notamment par liaison au récepteur D2 (97),(104) mais il possède aussi des propriétés d'agoniste opioïde. (98) L'action dopaminergique pourrait expliquer son efficacité dans le traitement du syndrome prémenstruel puisque cela entraîne une diminution de la sécrétion de la prolactine. Il posséderait aussi des molécules présentant une affinité pour les récepteurs à l'œstradiol bêta mais l'impact clinique n'est pas encore connu. (23) Le gattilier est intéressant puisque les effets secondaires semble être peu fréquents et de gravité légère. (91). La monographie

HMPC décrit des effets indésirables de type réactions allergiques, dérèglements du cycle menstruel ou troubles gastro-intestinaux, principalement des douleurs abdominales et des nausées selon une fréquence inconnue. (69)

Quelques études menées sur le millepertuis (*Hypericum perforatum* – famille des Clusiaceae) ont montré une réduction significative de 51% des scores mesurés sur le syndrome prémenstruel comparés au taux de départ. Elles ont aussi démontré une diminution d'au moins 50% de la sévérité des symptômes pour deux tiers des patientes. (104),(105) Étonnamment, il semblerait qu'il agisse plus sur les symptômes physiques comme les fringale et comportementaux tels que les maux de tête que sur ceux psychologiques. (97),(98) Cependant, d'autres revues ont rapporté une absence de preuve d'efficacité pour l'*Hypericum perforatum*. (102)

L'huile d'onagre (*Oenothera biennis* – famille des Onagraceae) a longtemps été recommandée pour soulager les désagréments liés au syndrome prémenstruel. En effet, un déficit lors du métabolisme de certains acides gras essentiels, présents dans l'huile d'onagre pourrait aussi être en cause dans ce trouble. (100) Cependant de nombreux essais ont été menés sans qu'aucune preuve d'efficacité ne soit établie. (98),(102),(106),(107)

2.3.3.3. Aromathérapie :

Trois essais cliniques, détaillés dans le tableau 7 , ont utilisé l'aromathérapie pour traiter les désagréments dus au syndrome prémenstruel. L'huile essentielle de néroli (*Citrus auranticum*) a présenté le moins d'effets intéressants puisqu'elle n'a pas permis une réduction significative des symptômes physiques et sociaux contrairement aux huiles essentielles de lavande (*Lavandula angustifolia* – famille des Lamiaceae) (88) et de rose de Damas (*Rosa × damascena* – famille des Rosaceae). Cette dernière a entraîné une réduction significative du score évaluant l'intensité du syndrome prémenstruel ainsi que des symptômes physiques, psychologiques et sociaux mesurés. (90) L'huile essentielle de lavande en inhalation a aussi présenté des résultats intéressants puisque le score mesuré dans cette étude est significativement inférieur à celui du placebo à chaque entretien de suivi. De plus, après analyse des résultats par symptôme, la lavande permet une

diminution significative de l'anxiété, de la dépression, de la nervosité, des douleurs et des gonflements supérieures au placebo. (89)

2.3.3.4. Monographies de l'EMA :

Le fruit du gattilier possède une monographie à l'EMA pour l'indication « traitement des symptômes prémenstruels » en usage bien établi. Elle est valable pour les extraits secs avec un DER de 6-12:1, réalisés avec un solvant alcoolique de 60% m/m pris par voie orale. La posologie est de 20mg d'extrait sec par jour. A cause du manque de données chez les moins de dix-huit ans, cette plante n'est pas recommandée pour les mineurs. Elle est aussi déconseillée pour les patients avec des antécédents de cancers hormonodépendants ou prenant des traitements qui agissent sur le système dopaminergique. Des effets indésirables de type réactions allergiques, dérèglements du cycle menstruel ou troubles gastro-intestinaux, principalement des douleurs abdominales et des nausées, ont été rapportés, selon une fréquence inconnue.(69)

Une monographie existe pour l'extrait de millepertuis (*Hypericum perforatum* – famille des Clusiaceae) en usage bien établi dans les indications suivantes : « produit de santé à base de plantes utilisé pour le traitement des épisodes dépressifs légers à modérés » et « produit de santé à base de plantes pour le traitement à court terme des symptômes dans les dépressions légères ». Il est contre-indiqué en cas de prise concomitante de contraception par voie orale, de cyclosporine, de tacrolimus, d'inhibiteurs de la protéase, d'irinotecan et de warfarin à cause d'interactions médicamenteuses ainsi qu'en cas d'hypersensibilité à cette plante. Il est aussi déconseillé de l'associer à d'autres traitements sérotoninergiques. Du fait de son action photo-sensibilisante, l'exposition intense aux UV est à éviter. Les effets indésirables rapportés sont des désordres gastro-intestinaux et des réactions allergiques. Le millepertuis n'est pas recommandé chez les moins de douze ans dû à un manque d'étude. (6)

Une monographie existe pour l'huile de graine d'onagre (*Oenothera biennis* – famille des Onagraceae) dans l'indication « produit de santé à base de plantes traditionnellement utilisé pour soulager les démangeaisons lors de sécheresses cutanées aiguës ou chroniques ». La durée maximale de traitement est de huit

semaines sans avis médical. La seule contre-indication précisée est une hypersensibilité aux composants. Cette huile n'est pas recommandée chez les moins de douze ans dû à un manque d'études.(108)

Une monographie pour la lavande (*Lavandula angustifolia* – famille des Lamiaceae) existe pour l'indication «soulagement des symptômes liés au stress et à la fatigue mentale » en usage traditionnel. Elle est contre-indiquée pour les personnes avec une hypersensibilité aux composants. Cette huile n'a pas été étudiée chez les moins de douze ans. (85)

La rose de Damas (*Rosa × damascena* – famille des Rosaceae) possède aussi sa propre monographie mais elle concerne les pétales séchés. Par conséquent, elle est difficilement applicable aux huiles essentielles. La seule contre-indication précisée est une hypersensibilité aux composants.(86)

Il n'existe pas de monographie pour le néroli.

2.3.3.5. Conclusion :

Le gattilier représente la réponse au syndrome prémenstruel la plus intéressante selon les données étudiées mais surtout parce qu'elle possède une monographie HMPC dans cette indication. De nombreuses études, dont certaines de bonne qualité, ont démontré une réelle efficacité sur les symptômes physiques, psychologiques, sociaux et comportementaux. Il semblerait qu'une durée d'utilisation d'au moins trois mois soit nécessaire afin d'avoir de bons résultats. Les patientes peuvent le prendre pendant une semaine avant la date présumée des règles sans diminuer son efficacité. (94),(93)

Du fait de résultats inconsistants et d'interactions médicamenteuses importantes, le millepertuis n'est pas recommandé. L'onagre n'a pas fait preuve d'une efficacité dans aucun des essais étudiés.

L'aromathérapie présente quelques résultats intéressants, notamment les huiles essentielles de rose et de lavande. Cependant des études supplémentaires sont nécessaires afin de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse.

2.4. Ménopause :

2.4.1. Physiologie de la ménopause :

La ménopause est le moment de la vie où le fonctionnement du cycle menstruel cesse. Lorsque le stock de follicules ovariens se tarie, cela entraîne une diminution de la sécrétion des hormones ovariennes, l'œstrogène et la progestérone. Le diagnostic se pose après douze mois d'aménorrhée, sans aucune cause pathologique ou traitement ayant une influence sur le stock d'ovocytes. Dans les premières phases, la longueur du cycle menstruel devient irrégulière et les concentrations en FSH augmentent en réponse à la chute des hormones ovariennes. Au fur et à mesure, les cycles s'allongent voire sautent jusqu'à ce qu'ils s'arrêtent tout comme l'ovulation.

La péri ménopause commence généralement chez les femmes âgées de quarante-cinq à cinquante ans et elle dure en moyenne quatre à cinq ans. Pour une ménopause considérée comme normale, le dernier cycle se déroule entre quarante et cinquante-huit ans. En amont, il s'agit d'une ménopause précoce.

Les symptômes de la ménopause sont nombreux et variables en intensité selon les femmes. Les plus fréquemment associés à cette période de la vie sont les dysfonctions vasomotrices et les sécheresses vaginales.

Les dysfonctions vasomotrices sont décrites comme des bouffées de chaleur ou des sueurs nocturnes. Il s'agit d'une sensation spontanée de chaleur souvent au niveau de la face, du cou et de la poitrine. Des sueurs, des palpitations et des sensations d'anxiété sont souvent associées. Elles durent en général moins de cinq minutes. Elles sont déclenchées par des conditions particulières comme un environnement chaud, certains aliments et boissons ou bien le stress. Leur mécanisme n'est pas encore totalement connu. La théorie la plus probable est que la diminution d'œstrogène cause une diminution des endorphines hypothalamiques. Cela entraîne le relargage de norépinephrine et de sérotonine qui vont diminuer le point de thermorégulation et déclencher une perte de chaleur inappropriée. (109)

Les sécheresses vaginales sont souvent décrites comme des démangeaisons. Elles sont la réponse physiologique à la faible concentration en œstrogène. Ainsi, le flux sanguin vaginal diminue et le pH vaginal devient basique. Ces sécheresses peuvent être très inconfortables pour la patiente jusqu'à causer des dyspareunies.

D'autres symptômes sont associés de façon plus irrégulière avec la ménopause tels que des changements d'humeur, une prise de poids, des troubles du sommeil, de l'incontinence urinaire, des dysfonctions sexuelles. Certains peuvent être causés par d'autres pathologies ou sont la conséquence des symptômes vasomoteurs ou des sécheresses vaginales. (109)

2.4.2. Recommandations :

En raison d'une augmentation du risque d'ostéoporose et de maladies cardiovasculaires après la ménopause, il est nécessaire de maintenir une bonne hygiène de vie. Ainsi il est recommandé d'adopter un régime varié et équilibré en limitant les apports en graisses saturées, en sel et en sucre. Il est important de maintenir une activité physique quotidienne. Enfin, l'alcool et la cigarette sont à éviter. Il est nécessaire d'accompagner la patiente dans ce genre de situation.

Afin de lutter contre des symptômes inhérents à la ménopause, il existe de nombreux traitements non hormonaux. Pour les symptômes vasomoteurs, l'homéopathie ou la phytothérapie représentent une solution de choix. En plus d'une potentielle efficacité inhérente au produit, l'effet placebo améliore les dérégulations vasomotrices dans cinquante pour cent des cas. Certains médicaments peuvent être prescrits tels que la clonidine, agoniste adrénergique α_2 ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Face aux désagréments causés par une sécheresse vaginale, des solutions locales sont utiles tels que des hydratants ou des lubrifiants. Ils sont à utiliser ponctuellement, en cas de besoin ou au moment de rapports sexuels.

Enfin, pour améliorer les symptômes de la ménopause, les traitements hormonaux sont une option très efficace. Leur prise se fait par voie orale ou topique. Malheureusement, leurs effets indésirables et leurs contre-indications ne sont pas à négliger. En effet, ils entraînent un sur-risque de cancer du sein, et d'accident

thromboembolique. Par conséquent, les antécédents de mastopathies, de troubles thromboemboliques ou d'affections cardio-vasculaires contre-indiquent le traitement. De plus, pour limiter le risque de cancer utérin, un progestatif doit toujours être associé aux œstrogènes pendant au moins douze jours par mois. Ils provoquent aussi des effets indésirables gynécologiques tels que des petits saignements ou bien l'accroissement d'un fibrome. Du fait de cette balance bénéfique/risque incertaine, ces traitements ne sont prescrits que lorsque les symptômes sont mal tolérés par la patiente. Le traitement doit être réévalué une fois par an. (48),(110),(111)

Ci-dessous une liste des molécules prescrites avec quelques exemples de princeps :

Tableau 8 : Liste des molécules et principes associés recommandés pour le traitement hormonal substitutif de la ménopause en fonction des voies d'application (48),(111)

Hormones → Œstrogènes			Hormones → Progestatifs		
Voie d'application ↓	Molécules	Exemples de principes	Voie d'application ↓	Molécules	Exemples de principes
Voie orale	17β-œstradiol	Estrofem®, Oromone®, Provames® Progynova®	Voie orale	Progestérone	Progestan®, Utrogestan®, Estima®
				Dydrogestérone	Duphaston® Climaston®
	Médrogestone	Colprone®			
Chlormadinone acétate	Lutéran®				
Promégestone	Surgestone®				
Nomégestrol acétate	Lutényl®				
Acétate de noréthistérone	Kliogest®, Novofemme®, Trisequens®, Activelle®				
Drospirénone	Angeliq®				
Diénogest	Climodiene®				
Cyprotérone acétate	Climène®				
Médroxyprogestérone acétate	Divina®, Duova®				
Voie percutanée (gels)	17β-œstradiol	Œstrodose®, Estréva®, Delidose®	Voie percutanée (gels)	-	-
Voie transdermique (patches)	17β-œstradiol	Dermestril®, Oesclim®, Thaïs®, Thaïsept®, Estrapatch®, Femsept®, Vivelledot®	Voie transdermique (patches)	Lévonorgestrel	Femseptcombi® Femseptevo®

Voie vaginale	Estriol	Blissel® gel, Gydrelle® crème, Physiogine® crème et ovule, Trophicrème® Florgynal® Trophigil®	Voie vaginale	-	-
	17β-œstradiol	Estring®			
	Promestriène	Colpotrophine® crème et ovule			

2.4.3. Phytothérapie :

2.4.3.1. Méthodes de recherches bibliographiques :

Une recherche sur la base de données PubMed a été menée le 7 avril 2021. La première concernait les mots clés MESH associant le terme « ménopause » avec « phytotherapy » ou « herbal medicine » ou « herbal therapy » ou « essential oils » ou « aromatherapy ». Seules les revues systématiques ont été sélectionnées. La recherche a permis d'obtenir trente références. Deux articles concernant exclusivement les traitements de médecine chinoise traditionnelle ont été mis de côté. Un article ne portait pas sur le sujet étudié. De plus, bien qu'aucune revue systématique concernant le houblon (*Humulus lupulus* – famille des Cannabaceae) n'ait été trouvée, une publication rapportant les résultats d'un essai clinique pour cette plante a été pris en compte. En effet, il s'agit d'une plante de plus en plus présente dans les rayons de phytothérapie en officine. Il est donc important d'en connaître ses propriétés.

De plus, les monographies HMPC de l'EMA des plantes citées dans cette partie ont été étudiées dans un second temps.

Enfin, il est important de noter que parmi les publications sélectionnées, la majorité comportent des défauts dans la qualité des essais cliniques étudiés, tels qu'un petit échantillon, l'absence de groupe contrôle ou le manque de double aveugle. De plus, une variabilité entre les extraits étudiés, dans leurs dosages ou leurs compositions, complique la comparaison entre études. Ces imperfections rendent difficile l'établissement d'une opinion définitive. Ils peuvent aussi être la cause d'une hétérogénéité des résultats de différentes études pour une même plante. En outre, en France, aucun produit de phytothérapie ne détient d'autorisation de mise sur le marché dans l'indication de la « ménopause ». Il en revient donc au pharmacien d'agir avec mesure et sagesse lors de son conseil.

2.4.3.2. Les phytoœstrogènes :

Comme vu précédemment, les lignanes et les isoflavones ont des propriétés œstrogéniques. Cependant, il semblerait que leur effet dépende de la quantité

d'œstrogène circulant. Ainsi, un effet anti-œstrogénique est à attendre lors d'une forte présence d'œstrogène circulant alors qu'en cas de déficit hormonal, les phytoœstrogènes auront un rôle œstrogénique. (112) Les isoflavones présentent une certaine sélectivité des récepteurs bêta aux œstrogènes. (112) Les phytoœstrogènes de type isoflavones tels que la daidzéine et la génistéine sont retrouvés dans le soja (*Glycine max* – famille des Fabaceae) et le trèfle des prés (*Trifolium pratense* – famille des Fabaceae). Les lignanes sont retrouvées dans les graines de lin (*Linum usitatissimum* – famille des Linaceae). De plus, bien qu'il ne soit pas remonté lors de notre recherche de revue systématique, le houblon (*Humulus lupulus* – famille des Cannabaceae) est aussi une plante avec un effet œstrogénique probable, grâce à la 8-prénylnaringénine, un flavonoïde prénylé. (113)

Les phytoœstrogènes les plus étudiés sont ceux issus du soja. Il existe une certaine hétérogénéité dans nos résultats. Trois revues concluent sur un effet positif significatif des phytoœstrogènes sur les symptômes vasomoteurs comme les bouffées de chaleur (114),(115),(116). Trois revues n'ont pas montré d'effets significatifs supérieurs au placebo. (112),(117,118). Cependant, une des études portait sur les graines de lin, connues pour leur richesse en lignanes. (118). Or l'effet œstrogénique des lignanes n'est que faiblement supérieur à celui du placebo. (112) Il apparaît donc que les graines de lin ne sont pas un premier choix lors du traitement des symptômes de la ménopause. Dans son livre, le Professeur Jean Bruneton, lui aussi, a relevé une grande disparité dans les résultats des essais cliniques. En outre, il explique que les études rapportant des effets positifs des phytoœstrogènes présentaient un niveau de preuve faible. Une revue menée exclusivement sur les études respectant la grille de recommandations émise par l'EMA sur la conduite des essais cliniques concernant les isoflavones n'a relevé que trois essais avec un effet significatif sur les quatorze étudiés. (23) Une revue a spécifiquement étudié l'effet des isoflavones issus du soja sur les sécheresses vaginales et les dyspareunies. Elle a conclu à des résultats positifs mais peu significatifs. La mauvaise qualité des études a influé sur les résultats de cette revue. (119) Malgré des données contradictoires, il ne semble pas que les isoflavonoïdes participent à la prévention de l'ostéoporose. (23)

Des revues ont aussi été menées sur le trèfle des prés avec des résultats positifs, notamment une réduction significative des bouffées de chaleur par rapport au placebo. (120),(121)

Une étude a relevé le fait que l'effet des phytoœstrogènes se développe dans le temps. Ainsi après 13,4 semaines de traitement, l'effet retrouvé est de 50% contre 80% à quarante-huit semaines. Il est à noter que cette étude était menée spécifiquement sur l'équol. Il s'agit d'un métabolite actif d'une isoflavone : la daidzéine. L'extrapolation de cette donnée aux produits de phytothérapie n'a pas été prouvée. (116)

Il semblerait que, parmi les isoflavones, les formes aglycones seraient mieux absorbées. Mais lors des préparations à base de plantes, il semblerait que la part d'isoflavones aglycones soit variable et dépende des conditions d'extraction. (120), (122)

Cependant, la HAS rappelle que les phytoœstrogènes, comme les dérivés de soja par exemple, n'ont pas été évalués par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et ne bénéficient pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Par conséquent, leur toxicité et leurs effets indésirables n'ont pas été évalués par les agences de santé françaises. (111) Certaines revues ont évalué les effets indésirables retrouvés. Aucune augmentation d'hyperplasie endométriale ni de cancer du sein ou endométrial n'a été mesurée. Aucune des revues n'a exploré la piste des maladies cardiovasculaires et de l'effet à long terme des phytoœstrogènes. Par mesure de précaution, et du fait de leur activité œstrogénique, nous pouvons appliquer les contre-indications et recommandations d'usage identiques à celles des traitements hormonaux substitutifs à base d'œstrogènes soit une contre-indication en cas d'antécédents de mastopathie, de troubles thromboemboliques ou d'affections cardio-vasculaires. La prise d'isoflavones est contre-indiquée pour les personnes souffrant d'hypothyroïdie. (23)

2.4.3.3. *Plantes sans phytoœstrogènes :*

L'actée à grappe (*Actaea racemosa* – famille des Ranunculaceae) est la plante la plus étudiée dans le cadre de la ménopause. Elle possède des triterpènes glycosides en grande majorité mais aucune molécule considérée comme phytoœstrogène. Certaines études ont démontré un effet œstrogénique. Cependant les études les plus récentes ne montrent aucun effet sur les taux sériques de LH, FSH, prolactine ou estradiol ni aucune manifestation œstrogénique chez le rat. Il semblerait

cependant qu'elle présente des propriétés sérotoninergiques et une action modulatrice des récepteurs GABA-A évaluée *in vitro*. (23)

Les deux revues systématiques étudiées ont conclu à une efficacité sur les symptômes vasomoteurs de femmes ménopausées supérieure au placebo. Il semblerait toutefois que les effets sur les symptômes vasomoteurs soient inférieurs à ceux des thérapies hormonales substitutives. (123),(124). Un seul article n'a noté aucune différence significative par rapport au placebo lorsque l'actée à grappe est utilisée en monothérapie. (125) Dans sa propre revue, Pr Bruneton fait état d'une forte hétérogénéité des méthodologies et des préparations étudiées rendant une interprétation des résultats difficile. La revue Cochrane conclut qu'il n'y a pas de différence significative entre le traitement et le placebo pour la fréquence des bouffées de chaleur sur les trois essais pris en compte. Les autres symptômes de la ménopause n'ont pas pu être analysés du fait de la qualité des essais. (23)

Concernant les effets indésirables, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a relevé des cas d'hépatotoxicité en lien probable avec l'actée à grappe. Bien que ce lien de causalité ait été mis en cause par une méta-analyse (125), il existe un risque potentiel, surtout si le produit a été mélangé avec une espèce de *Cimicifuga* asiatique. (126). De plus, une revue des effets indésirables montre des données plutôt rassurantes quant à l'impact à long terme. Ainsi, après six mois de traitement, aucune modification de la densité tissulaire mammaire ni aucun phénomène d'épaississement endométrial n'ont été retrouvés. Au bout d'un an, aucun cas de cancer du sein ni de l'endomètre n'ont été déclaré. Pour les interactions médicamenteuses, il n'existe pas de données significatives chez l'animal ou l'humain. Quelques études *in vitro* montrent une interaction avec le docétaxel et le cisplatine mais sans confirmation clinique. (126)

Parmi les revues menées sur les symptômes climatériques, deux revues menées sur le ginseng (*Panax ginseng* – famille des Araliaceae) n'ont pas montré de preuves significatives d'efficacité. (127),(128) Deux autres revues ont été menées sur l'*Hypericum perforatum* avec des résultats significativement positifs. Bien que le millepertuis présente un effet supérieur au placebo en monothérapie (129), l'efficacité était particulièrement marquée lorsqu'il était en association avec l'actée à grappe. (125),(129)

Une revue étudiait l'effet de l'huile d'onagre sur les symptômes climatiques. Elle n'a démontré aucun effet significatif. (128) Aucune revue n'a été trouvée concernant le gattilier.

2.4.3.4. Aromathérapie :

La recherche a relevé une publication concernant les huiles essentielles. Elle se concentrait sur la lavande. Malgré des études de mauvaise qualité, elle permettrait, entre autres, une diminution significative des bouffées de chaleur par rapport au placebo ainsi qu'une amélioration de la qualité du sommeil. Il semblerait que les inhalations soient plus efficaces que les massages. (130)

2.4.3.5. Monographies de l'EMA :

Une monographie produite par le Comité on Herbal Medicin Products (HMPC) existe pour trois extraits secs d'actée à grappe. Le premier se caractérise par un DER 5-10:1. Son solvant d'extraction est l'éthanol 58%. La posologie est de 2,8mg deux fois par jour. Le deuxième se définit par un DER 4.5-8.5:1. Son solvant d'extraction est l'éthanol 60%. La posologie est de 6,5 mg une fois par jour. Le troisième est caractérisé par un DER 6-11:1. Son solvant d'extraction est le propan-2-ol 40%. La posologie est de 5mg par jour en une ou deux prises. Elle a été rédigée pour un usage bien établi dans l'indication « Produit de santé à base de plantes pour le soulagement des symptômes liés à la ménopause tels que les bouffées de chaleur ou les sueurs abondantes ». Les effets indésirables rapportés sont une certaine hépatotoxicité, un risque d'allergie et des troubles gastro-intestinaux de fréquence inconnue. L'actée à grappe est déconseillée pour les patientes sous thérapie hormonale substitutive ou avec un antécédent de cancer hormonodépendant. La durée maximale de traitement est de six mois sans avis médical. (70)

Une monographie existe pour le millepertuis en usage bien établi dans les indications suivantes : « Produit de santé à base de plantes utilisé pour traitement des épisodes dépressifs légers à modérés » et « Produit de santé à base de plantes pour le traitement à court terme des symptômes dans les dépressions légères ». Elle

est développée plus en profondeur dans la partie des monographies HMPC concernant le syndrome prémenstruel. (6)

Une monographie existe pour le houblon selon l'indication suivante : « Produit de santé à base de plantes utilisé traditionnellement pour le soulagement des symptômes légers de stress mental et pour aider à l'endormissement ». Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité aux composants. Aucun effet indésirable n'a été rapporté. Cette plante n'est pas recommandée chez les moins de douze ans dû à un manque d'études. (131)

Il n'existe pas de monographie pour le trèfle des prés. Celle concernant le soja est actuellement en cours de rédaction.

2.4.3.6. Conclusion

L'étude des plantes pour soigner les symptômes climateriques souffre d'une grande disparité dans la qualité des essais et leur méthodologie ainsi que dans les produits de phytothérapie étudiés. Cela amène à une grande hétérogénéité dans les résultats. Deux herbes médicinales semblent montrer quelques résultats positifs. Il s'agit de l'actée à grappe et du soja, grâce à ses isoflavones. La première plante possède une monographie de l'EMA dans l'indication « Produit de santé à base de plantes pour le soulagement des symptômes liés à la ménopause tels que les bouffées de chaleur ou les sueurs abondantes » pour un usage bien établi. Son profil d'effets indésirables à long terme semble être satisfaisant. Par conséquent, il semblerait que l'actée à grappe soit une option plus satisfaisante aux vues des données collectées. Cependant, il est important de rappeler que les symptômes vasomoteurs, comme les bouffées de chaleur ou les sueurs nocturnes, sont améliorés par la prise d'un traitement placebo dans cinquante pour cent des cas. (48)

2.5. Infections uro-génitales :

2.5.1. Infections urinaires :

2.5.1.1. *Physiopathologie :*

Les cystites sont des inflammations des voies génito-urinaires le plus souvent d'origine bactérienne. Les cystites aiguës surviennent plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes. Au cours de leur vie, environ 50% des femmes font au moins un épisode de cystite. On retrouve deux pics de fréquence : l'un au début de l'activité sexuelle et l'autre au moment de la post-ménopause. Il s'agit d'une affection très fréquente. Bien que bénigne dans la majorité des cas, elle peut entraîner un réel inconfort pour les patientes. Une étude américaine, basée sur les déclarations des patientes, a retrouvé une incidence annuelle de douze pour cent chez les femmes.

Les critères cliniques de diagnostic d'une cystite aiguë simple reposent sur la présence des symptômes suivants : pollakiurie, impériosité mictionnelle et brûlures mictionnelles. Il faut s'assurer cliniquement de l'absence de facteurs de risque de complication ou de pyélonéphrite aiguës, principalement signalée par une fébricule ou une lombalgie. Une consultation médicale est obligatoire pour les patients présentant des facteurs de risque de complication parmi les suivants :

- Anomalies organiques ou fonctionnelles de l'arbre urinaire
- Sexe masculin, du fait de la fréquence des anomalies anatomiques ou fonctionnelles sous-jacentes ;
- Grossesse ;
- Sujet âgé : patient de plus de soixante-quinze ans ou de plus de soixante-cinq ans avec au moins trois critères de fragilité selon les critères de Fried
- Immunodépression grave ;
- Insuffisance rénale chronique sévère

Les cystites aiguës sont principalement causées par des entérobactéries. *Escherichia coli* est la bactérie la plus souvent isolée avec 70 à 95% des cas. Elle est suivie par de *Proteus mirabilis* et *Klebsiella pneumoniae*, toutes deux avec 10% des cas et *Staphylococcus saprophyticus* dans 1 à 7 % des cas. La voie urogénitale est colonisée par voie ascendante. Les pathogènes endogènes responsables d'infections urinaires vont adhérer à l'épithélium des voies urinaires.

Différents facteurs favorisants sont retrouvés :

- Anatomie de l'arbre urogénital féminin ;
- Cycle menstruel : un pic de fréquence est observé entre le huitième et le quinzième jour du cycle.

- Grossesse
- Augmentation du pH vaginal lors de la ménopause
- Activité sexuelle ;
- Utilisation de spermicides ;
- Troubles du comportement mictionnel ;
- Diabète déséquilibré qui peut favoriser une neuropathie vésicale ;
- Anomalie organique ou fonctionnelle du tractus urinaire.

Une toilette inadaptée, la direction de l'essuyage, l'utilisation des déodorants, de douches vaginales et des sous-vêtements serrés ne semblent pas être des facteurs de risque prouvés mais sont classiquement admis. Les cystites récidivantes sont définies par la survenue d'au moins quatre épisodes pendant douze mois consécutifs. Ce cas de figure nécessite une consultation médicale pour explorer les causes potentielles de récurrence. (132)

2.5.1.2. *Recommandations :*

L'évolution spontanément favorable d'une cystite aiguë après simple cure de diurèse arrive dans 25 à 40% des cas.

Il est important de rappeler que les résistances bactériennes à certains antibiotiques fréquemment utilisés sont en augmentation. Le principal facteur de risque de résistance est l'exposition antérieure à ces molécules. Ainsi, une prise de bêtalactamines ou de quinolones dans les six mois précédant une infection urinaire augmente le risque de souche résistante.

Le traitement repose sur trois lignes d'antibiotiques probabilistes :

- La fosfomycine en dose unique en première intention ;
- Le pivmécillinam en deuxième intention pendant cinq jours ;
- Les fluronoquinolones en dose unique ou la nitrofurantoïnes pendant cinq jours en troisième intention. (132)

2.5.1.3. *Phytothérapie :*

2.5.1.3.1. Méthodes de recherches bibliographiques :

Deux recherches sur la base de données PubMed ont été menées le 7 avril 2021. La première concernait les mots clés MESH associant le terme « urinary tract infection » avec « phytotherapy » ou « herbal medicine » ou « volatile oils » ou « essential oils » ou « aromatherapy ». La seconde examinait les mots clés MESH associant le terme « cystitis » avec « phytotherapy » ou « essential oils ». Elles ont permis d'obtenir vingt-trois références. Seuls les articles rédigés en anglais ou en français et accessibles dans leur intégralité ont été pris en compte. Ce critère a évincé deux références. Trois articles ne portaient pas sur le sujet étudié. Quatre articles relataient des études faites *in vitro* ou chez l'animal. En conséquence, sur les vingt-trois références de départ, quatorze articles, dont treize revues ou revues systématiques et un essai clinique, ont été pris en compte.

De plus, les monographies HMPC de l'EMA des plantes citées dans cette partie ont été étudiées dans un second temps.

Enfin, il est important de noter que toutes les revues systématiques sélectionnées ont relevé des défauts dans la qualité des essais cliniques étudiés. De plus, une variabilité entre les extraits étudiés, par leurs dosages ou leurs compositions par exemple, rend difficile la comparaison entre études. L'hétérogénéité des résultats causée par ces défauts a rendu difficile l'établissement d'une opinion définitive des auteurs de revues. En outre, en France, aucun produit de phytothérapie ne détient d'autorisation de mise sur le marché dans l'indication « traitement ou prévention de la cystite aigüe simple ». Il en revient donc au pharmacien d'agir avec mesure et sagesse lors de son conseil.

Ci-dessous un tableau récapitulatif de l'étude clinique sélectionnée par l'algorithme de recherche. Les revues systématiques ne sont pas reportées dans ce tableau.

Tableau 9 : Essais cliniques de phytothérapie et d'aromathérapie menés dans le cadre des cystites de la femme

Référence de la publication	Plante ou mélange de plantes étudiés et dosages	Echantillon et contrôle	Durée	Résultats
Albrecht et al., 2007 (133)	Racine de raifort (Armoracia rusticana) 80mg + Capucine (Tropaeolum majus) 200mg – 2 comprimés – 2 fois par jour pendant 90 jours	- N= 174 volontaires avec au moins 3 infections urinaires récurrentes dans les 6 derniers mois - Placebo - Essai randomisé, en double aveugle	90 jours de traitements + 90 jours d'observation post traitement	- En intention de traiter : pas de différence significative du nombre moyen d'infection urinaire à T = 90 jours et à T= 180 jours - En per protocol : Diminution significative du nombre de rechute comparé au placebo (p=0,039)

2.5.1.3.2. Phytothérapie :

La plupart des articles étudiaient l'efficacité de la canneberge (*Vaccinium macrocarpon* Aiton – famille des Ericaceae), fréquemment appelée par son nom anglais, le cranberry, dans les infections urinaires. De nombreuses données *in vitro* ont démontré que son fruit contenait des proanthocyanidines (PAC), métabolites de polyphénols. Ces molécules inhibent la liaison de la P-fimbriae des *E. coli* urinaires aux cellules épithéliales urinaires par des structures lectin-like spécifiques. Selon les données obtenues après études des bactériuries lors de prise de cranberry, il semblerait que le dosage minimal efficace en PAC soit trente-six milligrammes. (134),(135)

Malgré ces informations validées par de nombreuses études *in vitro*, les essais cliniques sur le sujet font preuve d'hétérogénéité entre leurs résultats. Celle-ci est particulièrement marquée lorsque l'on compare les résultats positifs d'une analyse générale de l'effet préventif du cranberry par rapport aux sous-groupes analysés, où l'effet n'est pas significatif comparé au placebo. Par exemple, dans cette revue systématique, le risque relatif pondéré général montre une diminution significative du

risque de rechute d'infection urinaire (wRR : 0,6750 avec un IC95% : 0,5516 – 0,7965 et une $p < 0,0001$). Cependant, les analyses pour les sous-groupes jeunes femmes, femmes âgées, femmes enceintes, patients avec un cancer cervical ou vésical ne présentent aucune réduction significative. (136) Un article s'est attardé sur cette hétérogénéité des résultats entre les différents essais. Il en a conclu que la grande variabilité des participants, qui vont de sain à atteint de maladies lourdes ainsi que la différence dans les profils, avec notamment des enfants, des personnes âgées ou bien des femmes enceintes, pouvait influencer. De plus, les modes d'évaluation et la durée des essais n'étaient pas identiques entre les études. Par conséquent la comparaison de certaines données s'en trouve compliquée.

La plus récente revue Cochrane, datée de 2012, pour l'usage de la canneberge dans la prévention des infections urinaires conclut que la canneberge ne diminue pas significativement le risque de rechute symptomatique des infections urinaires chez les femmes adultes et les personnes âgées. (135)

La revue Cochrane étudiant l'efficacité de la canneberge pour traiter les infections n'a pas pu être conclue faute d'essais cliniques existants sur le sujet. (137)

Lors de notre analyse, une étude concernant un mélange de raifort et de capucine n'a pas montré de résultat significatif en intention de traiter malgré des résultats significatifs positifs en *per protocol*. Devant le manque de données et les résultats de cette étude, il est difficile de recommander ces herbes médicinales pour prévenir la récurrence d'infection urinaire. (133)

2.5.1.3.3. Monographie de l'EMA :

Une monographie pour la canneberge est en cours de rédaction. Une version préliminaire est disponible à la consultation. Elle concerne les jus pressés à partir du fruit frais avec un DER de 1 : 0.6-0,9. L'indication retenue est « traditionnellement utilisé pour le soulagement des symptômes d'infections urinaires basses récurrentes d'intensité légère tels que des sensations de brûlures à la miction et/ou polyurie chez les femmes dont les étiologies graves ont été exclues par un médecin. » ou « traditionnellement utilisé pour la prévention des infections urinaires basses récurrentes chez les femmes dont les étiologies graves ont été exclues par un médecin ». La prise de canneberge est déconseillée chez les personnes avec une

insuffisance rénale ou des antécédents de calculs rénaux ainsi que chez les enfants de moins de dix-huit ans. La canneberge pourrait potentialiser l'effet de la warfarine et diminuer l'effet du tacrolimus. Les effets indésirables déclarés étaient principalement gastro-intestinaux avec des nausées et vomissements, des diarrhées, des constipations et des dyspepsies. Des rougeurs et des urticaires cutanés ont aussi été rapportés. En cas d'infection urinaire basse symptomatique, une amélioration des symptômes devrait être constatée dans les quatre jours de traitement. Au-delà, une consultation médicale est nécessaire. (138)

2.5.1.3.4. Conclusion :

Aux vues des données cliniques actuelles, il est difficile de conclure sur une réelle efficacité du cranberry pour prévenir les infections urinaires récurrentes.

Cependant, le dosage de trente-six milligrammes de PAC peut être obtenu utilisant des gélules ou en buvant du jus de cranberry. La première alternative permet une meilleure observance et nécessite des produits dont la concentration en produit actif est standardisée afin d'en assurer la qualité. La seconde option présente un schéma de prise plus contraignant. En effet, afin d'attendre et de maintenir le dosage minimal de polyphénols, il est nécessaire de boire un verre de cent cinquante millilitres de jus matin et soir tous les jours de l'année. Il est à noter qu'aucune information n'a été donnée sur la concentration en jus de cranberry nécessaire mais seulement sur le volume à boire. Il est donc difficile de conclure à une posologie minimale efficace avec ces données. La rédaction de la monographie du cranberry permettra certainement d'améliorer la qualité des produits présents sur le marché. Des reflux ont été déclarés par les patientes prenant le jus de cranberry. Certaines patientes incluses dans un essai ont abandonné le protocole du fait de ces effets indésirables. (139), (135)

Nous déplorons l'absence de résultats concernant l'aromathérapie lors de notre recherche.

2.5.2. Leucorrhées :

2.5.2.1. Physiopathologie et prise en charge :

Les leucorrhées pathologiques correspondent à des écoulements vaginaux anormaux en rapport avec une infection génitale, basse ou haute.

Le vagin est un écosystème dynamique où chaque femme possède de nombreux micro-organismes en équilibre. La flore dominante est le bacille de Döderlein : un lactobacille tapissant la muqueuse vaginale. Il transforme le glycogène, abondamment contenu dans les cellules vaginales et cervicales grâce à l'imprégnation œstrogénique, en acide lactique. Cet acide lactique explique le pH acide du vagin qui est un facteur protecteur de la pullulation microbienne.

Cette flore vaginale évolue selon :

- L'âge : il y a moins de bacilles de Döderlein avant la puberté et après la ménopause ;
- Le cycle : les aérobies diminuent avant et après les règles ;
- La contraception : en cas de DIU, on constate une augmentation des anaérobies.

Cette flore aéro-anaérobie équilibrée s'oppose à l'adhérence et à la colonisation des germes pathogènes dans le vagin. Il s'agit souvent des espèces anaérobies et des levures comme le *Candida albicans*.

Les causes infectieuses de leucorrhées peuvent être divisées en deux catégories : les pathogènes sexuellement transmissibles et ceux qui ne le sont pas. Parmi ces derniers, les mycoses et les vaginoses sont deux pathologies que le pharmacien est amené à souvent traiter au comptoir. Il est important pour lui de différencier les différents types de leucorrhées afin d'accompagner sa patiente au mieux.

Ci-dessous un tableau résumant les principaux types de pathologies entraînant des leucorrhées selon leurs symptômes et leurs modes de prise en charge. (48)

Tableau 10 : Symptomatologie des leucorrhées pathologiques et prise en charge (48)

Pathologie (Agent pathogène le plus fréquent)	Leucorrhées	Signes locaux	Signes associés	Traitement	Traitement du partenaire
Gonococcie (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)	Jaunes/ verdâtres, purulentes	-	Inflammation de l'urètre possible	Ceftriaxone 1g en IM	Oui - IST
Chlamydia (<i>Chlamydia trachomatis</i>)	Clares	Cervicite le plus souvent asymptomatique qui évolue en endométrite avec des métrorragies minimales et intermittentes.	Douleurs pelviennes associées à un syndrome infectieux, signes d'une salpingite aiguë.	En première intention et en l'absence d'infection haute : azithromycine 1g en prise unique En cas d'infection génitale haute : fluoroquinolones pendant 14 à 21 jours	Oui - IST
Trichomonose (<i>Trichomonas vaginalis</i>)	Verdâtres, spumeuses, abondantes	Prurit variable, brûlures mictionnelles	Odeur nauséabonde / de plâtre frais	Métronidazole 2g en dose unique ou 500mg en prise biquotidienne pendant 10jours	Oui - IST
Mycose (<i>Candida albicans</i>)	Blanches, grumeleuses, comme du lait caillé	Prurit très intense, dysurie fréquente	Inflammation de la vulve et de l'anus	Anti-fongiques imidazolés en ovule et crème pendant une semaine	Non si aucun signe clinique
Vaginose (<i>Gardella vaginalis</i> ou bactéries anaérobies)	Grisâtres, peu abondantes	Rare prurit ou irritation	Odeur de poisson pourri	Métronidazole 2g en dose unique ou 500mg en prise biquotidienne pendant 10jours	Non

Abréviations : IST : infections sexuellement transmissibles ; IM : intra-musculaire

2.5.2.2. *Phytothérapie* :

2.5.2.2.1. Méthodes de recherches bibliographiques :

Trois recherches sur la base de données PubMed ont été menées le 7 avril 2021. La première concernait les mots clés MESH associant le terme « leukorrhea » avec « phytotherapy » ou « herbal medicine » ou « essential oils » ou « aromatherapy ». La seconde examinait les mots clés MESH associant le terme « vaginal disease » avec « phytotherapy » ou « herbal medicine » ou « herbal therapy » ou « essential oils » ou « aromatherapy ». La dernière associait les termes MESH « bacterial vaginitides » avec « phytotherapy » ou « herbal medicine » ou « herbal therapy » ou « essential oils » ou « aromatherapy ». La recherche a permis d'obtenir vingt-quatre références. Seuls les articles rédigés en anglais ou en français et accessibles dans leur intégralité ont été pris en compte. Ce critère a évincé trois références. Quatorze articles relataient des études faites *in vitro* ou chez l'animal. Un article concernait les femmes enceintes, qui ne sont pas dans le sujet étudié. En conséquence, sur les vingt-quatre références de départ, six articles sous forme de revues ou de revues systématiques, ont été pris en compte.

De plus, les monographies HMPC de l'EMA des plantes citées dans cette partie ont été étudiées dans un second temps.

Enfin, il est important de noter qu'en France, aucun produit de phytothérapie ne détient d'autorisation de mise sur le marché pour traiter les infections vulvo-vaginales. Il en revient donc au pharmacien d'agir avec mesure et sagesse lors de son conseil.

2.5.2.2.2. Phytothérapie et aromathérapie :

Notre recherche a relevé très peu de données cliniques exploitables.

Dans un essai, cent vingt femmes diagnostiquées avec un vaginose bactérienne ont été randomisées en trois groupes. Le premier a été traité seulement par gel de métronidazole à 0,75% en application vaginale. Le second a reçu un mélange de gel de métronidazole 0,75% avec 2% d'huile essentielle de myrthe (*Myrtus communis* -

famille des Myrtaceae). Le troisième a été traité par un mélange de gel de métronidazole 0,75% avec 5% d'huile essentielle d'épinette-vinette (*Berberis vulgaris* – famille des Berberidaceae). Le traitement a duré cinq nuits et l'évaluation s'est fait cinq jours après la fin du traitement. Ces deux huiles essentielles ont montré une supériorité significative par rapport au métronidazole seul. De plus, aucune rechute n'a été relevée dans chacun des groupes prenant des huiles essentielles alors que 30% de rechutes ont eu lieu dans le groupe « métronidazole seul ». (140)

Ni le gel d'*Hypericum perforatum* dosé à 3% utilisé pendant un traitement de cinq jours ni la crème vaginale de *Calendula officinalis* (famille des Asteraceae) prise pendant sept jours n'ont démontré de différence significative par rapport au métronidazole à 0,75% en gel seul utilisé sur une même durée. Une diminution significative des rechutes pour le groupe traité par *Hypericum perforatum* a été notée trente jours après l'arrêt du traitement. (140)

L'activité antibactérienne et antifongique *in vitro* de l'huile essentielle d'arbre à thé (*Melaleuca alternifolia* – famille des Myrtaceae) a été décrite dans de nombreuses publications. Elles ont très bien démontré la sensibilité à cette huile essentielle des germes souvent présents dans les infections vaginales tels que *Candida albicans*, *Gardenella vaginalis* ou *Trichomonas vaginalis*. (141),(142) De plus, il a été prouvé que les lactobacilles, composants majeurs de la flore vaginale, étaient moins sensibles que les agents pathogènes visés. Malheureusement, notre recherche n'a révélé aucun article étudiant son effet lors d'essais cliniques. Il semblerait que l'effet indésirable principal de l'arbre à thé soit des dermatites de contact, selon un mécanisme allergique. (142)

2.5.2.2.3. Monographie de l'EMA :

Il n'existe pas de monographie pour l'épine-vinette, le myrte et l'arbre à thé.

2.5.2.2.4. Conclusion :

Le manque de données cliniques ne nous permet pas de conclure sur la supériorité d'une plante. Cependant, les huiles essentielles ont un effet intéressant lorsqu'elles sont utilisées en complément de traitements locaux, comme le

métronidazole. Il faudra préférer des textures grasses comme des crèmes ou des pommades afin de former un mélange homogène. Les données *in vitro* et mécanistiques de l'huile essentielle d'arbre à thé sont très prometteuses. Pourtant aucune donnée clinique n'a été trouvée lors de cette recherche. Il serait intéressant d'étudier les taux de rechute chez les patientes après un traitement par huile essentielle d'arbre à thé ou bien les modes d'application et les dosages les plus adaptés.

Maintenant que nous avons analysé les différentes études menées pour chacune de ces pathologies, nous pouvons réfléchir à l'application de ces informations à la pratique officinale.

3. Application à l'officine :

Le pharmacien d'officine, comme tout professionnel de santé, se doit de maintenir et d'actualiser ses connaissances et compétences, afin d'améliorer ses pratiques, et ce tout au long de sa carrière professionnelle. Afin de s'adapter au mieux aux exigences du métier, nous avons décidé de rédiger des fiches récapitulatives et pratiques avec les informations essentielles sur la phytothérapie et l'aromathérapie. Nous avons aussi rédigé une fiche pour chaque pathologie présentée dans cette thèse. L'objectif était de les rendre à la portée de toutes les personnes de l'équipe officinale, pour que l'information circule au mieux.

3.1. Fiches générales sur la phytothérapie et les huiles essentielles :

Les fiches réalisées au sujet de la phytothérapie et des huiles essentielles reprennent les informations pratiques nécessaires à la délivrance de ces produits. Ainsi, elles rappellent quelques éléments de définition mais elle insistent surtout sur les problématiques de toxicité, de contre-indication et de populations à risque. Un résumé des différents modes d'application a été réalisé pour les huiles essentielles.

Afin de compléter ses connaissances ou pour aider à la délivrance, il existe des ressources disponibles pour le pharmacien, listées à la fin de la fiche « Phytothérapie ». Les monographies HMPC, souvent détaillées dans cette thèse, sont un outil de référence dans le cadre des médicaments à base de plantes. Le site du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) recense les différents risques des médicaments, vaccins, radiations et dépendances, pendant la grossesse et l'allaitement. Quelques données sont disponibles au sujet des produits à base de plantes. La base de données Hédrine, accessible depuis le site du Thériaque, compile les informations à propos des interactions plante – médicament. En **annexe C** se trouve un protocole afin de faire une recherche sur cette base de données. Enfin, l'ouvrage du Professeur Jean Bruneton, *Pharmacognosie, Phytochimie, Plante médicinales (5^{ème} édition)* Lavoisier, renferme des informations non seulement sur la pharmacognosie mais aussi sur l'efficacité et toxicité de nombreuses plantes.

LA PHYTOTHÉRAPIE

DÉFINITION

Les produits de santé à base de plantes sont fabriqués exclusivement à partir de drogues végétales. Il peut s'agir de plantes utilisées en l'état ou de préparations de plantes, comme des extraits. Chaque plante utilisée est définie par son nom botanique suivant la classification binomiale.

QUELLE EFFICACITÉ?

Il existe de nombreuses plantes dont l'efficacité est prouvée. Cependant, beaucoup d'essais cliniques sont de pauvre qualité. Les préparations à base de plantes enregistrées comme compléments alimentaires n'ont pas besoin de prouver leur efficacité contrairement aux médicaments.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les effets indésirables

- Les produits de santé à base de plantes sont sûrs dans le cadre d'une utilisation conforme aux préconisations d'usage et dans une population en bonne santé et sans co-morbidités.
- Ils entraînent le plus souvent des effets indésirables prévisibles, dus à un surdosage, à des allergies ou à un problème de qualité du produit.
- Pour les déclarer, il faut s'adresser à l'ANSM dans le cas des médicaments ou à l'ANSES, pour les compléments alimentaires.

Les interactions plantes - médicaments

- Une interaction cliniquement significative peut entraîner un surdosage, majorant la toxicité du médicament ou un sous-dosage, néfaste à l'efficacité.
- Il est donc important de les rechercher lors de délivrance d'un produit à base de plantes.
- Attention au millepertuis (*Hypericum perforatum*), un inducteur enzymatique et au ginkgo (*Ginkgo biloba*), aux propriétés d'anti-agrégation plaquettaire.

Les populations à risque

- Pour les femmes enceintes et allaitantes, il est préférable d'éviter l'usage de produits de phytothérapie sauf pour quelques plantes bien documentées en demandant l'avis à un professionnel de santé.
- Pour les enfants, la phytothérapie est déconseillée en dessous de un an. Au delà, il est préférable d'utiliser des plantes validées pour les enfants et des formes galéniques adaptées.
- Pour les personnes âgées, il faut s'assurer de l'absence d'interaction avec d'autres médicaments, du fonctionnement des organes épurateurs et de la bonne compréhension du patient

DOCUMENTATION ET SITES UTILES

- Les monographies HMPC de l'EMA classées par plantes et indiquant les indications, posologies, précautions d'emploi, contre-indications et effets indésirables
- Pour les femmes enceintes : le CRAT
- Pour les interactions plantes - médicaments : Base de données Hédrine accessible depuis le site du Thériaque
- Pr Bruneton, Jean (2016) Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales (5ème ed.). Lavoisier.

LES HUILES ESSENTIELLES

DÉFINITION

L'huile essentielle est le produit résultant de l'extraction d'une essence par un processus comme la distillation. Elle est obtenue à partir d'une matière première végétale, botaniquement définie.

QUELLE EFFICACITÉ?

Tout comme la phytothérapie, le manque d'informations fiables et comparables apportées par des essais de qualité fait ombre à la réputation des huiles essentielles. Cependant, les études in vitro et chez l'animal montrent certaines pistes pour expliquer l'efficacité remarquée en pratique.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les interactions plantes - médicaments

- Attention aux huiles renfermant des coumarines, aux propriétés anti-coagulantes et à celles renfermant des molécules "oestrogen-like" comme l'anis, la sauge sclérée ou le fenouil.

Les populations à risque

- Pour les femmes enceintes et allaitantes, par principe de précaution, les huiles essentielles sont contre-indiquées. Certaines molécules sont abortives.
- Pour les enfants, l'aromathérapie est contre-indiquée en dessous de trente mois. Et avant 7 ans, il est préférable d'éviter les huiles à base de lactones ou de cétones à cause de leur neurotoxicité.
- Pour les personnes âgées, il faut s'assurer du fonctionnement des organes épurateurs et de la bonne compréhension du patient.

MODE D'APPLICATION

La voie cutanée

- Pour les problèmes musculaires et les pathologies cutanées mais aussi pour des symptômes plus généraux tels que l'anxiété.
- Il est préférable de l'appliquer diluée sur une peau saine, à distance d'autres médicaments topiques.

La voie orale

- La dose recommandée est de 0,05 à 0,5mL par vingt-quatre heures, soit dix gouttes maximum par jour, en cure de 10 jours maximum.
- Il est recommandé de les prendre diluées dans une cuillère de miel ou de d'huile végétale.
- Il est préférable de limiter leur prise au moment des repas ou d'utiliser des gélules gastro-résistantes, pour éviter l'apparition d'un pyrosis.

La voie pulmonaire

- Pour les pathologies in situ, comme les infections ORL, ou générales, telles que l'anxiété ou les insomnies.
- Deux techniques d'inhalation: inhalation humide, avec un récipient d'eau chaude pendant dix minutes ou inhalation sèche, à l'aide d'un mouchoir.
- Les diffusions atmosphériques sont utiles pour assainir l'environnement grâce aux propriétés antimicrobiennes. Elles sont à réaliser pendant 15 minutes dans une pièce bien ventilée.
- Les huiles phénolées et à aldéhydes aromatiques sont irritantes pour l'arbre bronchique et les muqueuses et ne doivent pas être diffusées.
- Certaines huiles peuvent entraîner des spasmes bronchiques. Il est déconseillé de les diffuser en présence de personnes asthmatiques.

TOXICITÉ DE HUILES ESSENTIELLES



Huiles essentielles de menthe poivrée (*Mentha × piperita*), carvi (*Carum carvi*), hélichryse italienne (*Helichrysum italicum*), laurier noble, (*Laurus nobilis*)

NEUROTOXICITÉ

Elle est souvent liée à l'ingestion accidentelle d'huiles essentielles par de jeunes enfants. Les huiles à base de lactones ou de cétones sont les plus neurotoxiques.

DERMOCAUSTICITÉ

Certaines huiles essentielles vont causer une brûlure, plus ou moins grave, lors de la première utilisation. Les plus dermocaustiques, comme les phénols ou les aldéhydes aromatiques, sont à éviter en application topique. Les autres huiles essentielles doivent être diluées dans un vecteur gras, comme une huile végétale.

Si le patient développe une toxicité cutanée, il faut diluer immédiatement l'huile essentielle avec une huile végétale puis rincer à l'eau tiède

Huiles essentielles de cannelle (*Cinnamomum cassia* ou *Cinnamomum verum*), origan (*Origanum vulgare*), thym à thymol (*Thymus zygis*), clou de girofle (*Syzygium aromaticum*), sarriette des montagnes (*Satureja montana*)



Toutes les huiles essentielles mais en particulier celles de laurier noble (*Laurus nobilis*), camomille romaine (*Chamaemelum nobile*), hélichryse italienne (*Helichrysum italicum*)

ALLERGIES CUTANÉES

Certaines huiles essentielles, notamment celles contenant des lactones, vont causer des réactions de type allergique. Le risque augmente avec l'utilisation d'huile essentielle non diluée. Il est recommandé de vérifier l'absence de réaction cutanée avant tout usage d'huile essentielle, en déposant une goutte dans le pli du coude. Aucune rougeur ne doit apparaître dans les quinze minutes pour déclarer une absence de réaction.

PHOTOTOXICITÉ

Les furanocoumarines sont phototoxiques. Cela se manifeste par une inflammation suivie d'ampoules, de brûlures et de pigmentations. L'exposition solaire est déconseillée dans les huit heures suivant l'utilisation de l'huile essentielle.

Huiles essentielles de citron (*Citrus limon*), bergamote (*Citrus bergamia*), Pamplemousse (*Citrus maxima*), orange amère (*Citrus aurantium*), orange (*Citrus sinensis*), céleri (*Apium graveolens*)



BON USAGE DES HUILES ESSENTIELLES

Les ranger dans un endroit sombre et tempéré, à l'écart des enfants

Réaliser un test d'allergie avant toute application cutanée

Toujours diluer une huile essentielle dans un vecteur gras, comme une huile végétale

3.2. Fiches pour répondre aux problématiques de gynécologie médicale :

Les fiches ont toutes été construites sur le même modèle. Chacune a pour thème une pathologie spécifique. Un rappel rapide sur la physiopathologie et les principaux symptômes rencontrés permettra de mieux comprendre le vécu de la patiente. Une partie réservée aux traitements recommandés offre une opportunité pour ouvrir la discussion lors de la dispensation d'une ordonnance afin de réaliser un conseil associé. Enfin, seules les plantes avec les résultats les plus probants sont présentées. Leurs effets indésirables et contre-indications sont précisés. Afin de permettre un conseil juste et transparent, le niveau de preuve pour chaque herbe médicinale est précisé.

SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES

PHYSIOPATHOLOGIE

Très fréquent, il s'agit d'une hyperandrogénie due à l'augmentation de la sécrétion des androgènes ovariens. Il se caractérise par trois symptômes : des cycles longs signes de dysovulation, un hirsutisme ou de l'acnée et des ovaires micropolykystiques et/ou un volume ovarien augmenté, tous deux visibles à l'échographie. Une résistance à l'insuline est souvent constatée. Les risques à long terme sont : des difficultés à tomber enceinte et à mener la grossesse à terme, un surrisque de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2.

TRAITEMENTS

- Un mode de vie sain grâce à un régime équilibré et de l'exercice physique régulier
- Une pilule contraceptive oestroprogestative pour les femmes sans désir d'enfant
- En cas d'intolérance, un anti androgène tel que l'acétate de cyprotérone

PHYTOTHÉRAPIE & AROMATHÉRAPIE

Le gattilier (*Vitex agnus-castus* - famille des Verbenaceae) - Phytothérapie

- Amélioration significative des irrégularités et normalisation de la durée du cycle menstruel
- Contre indiqué pour les personnes mineures ou avec des antécédents de cancer hormonodépendant ou prenant des traitements agissant sur le système dopaminergique
- Effets indésirables : réactions allergiques, troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales et nausées) ou des dérèglements du cycle menstruel

L'actée à grappe (*Actaea racemosa* - famille des Ranunculaceae) - Phytothérapie

- En association avec des traitements d'induction de l'ovulation, augmentation significative des grossesses
- Contre-indiquée en cas de thérapie hormonale substitutive, d'antécédent de cancer hormonodépendant ou de signes d'hépatotoxicité
- Effets indésirables : certaine hépatotoxicité, un risque d'allergie, des troubles gastro-intestinaux et des saignements vaginaux

La cannelle (*Cinnamomum spp* - famille des Lauraceae) - Phytothérapie

- Amélioration significative de la régularité des menstruations et de la sensibilité à l'insuline
- Déconseillée pour les personnes de moins de dix-huit ans
- Pas d'effets indésirables rapportés

NIVEAU DE PREUVE

Gattilier	
Actée à grappe	
Cannelle	

DYSMÉNORRHÉES

PHYSIOPATHOLOGIE

La dysménorrhée est l'ensemble des douleurs pelviennes qui surviennent dans les heures précédant ou suivant l'apparition des règles et durent en général vingt-quatre à quarante-huit heures. Elles sont souvent accompagnées d'un cortège de symptômes neurologiques et digestifs. Les dysménorrhées sont dues en grande partie à une hypersécrétion de prostaglandines endométriales.

TRAITEMENTS

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens
- Une pilule contraceptive oestroprogestative pour les femmes sans désir d'enfant
- Les anti spasmodiques ou tocolytiques mineurs comme traitement d'appoint mais parfois suffisant.

PHYTOTHÉRAPIE & AROMATHÉRAPIE

L'huile essentielle de lavande (*Lavandula angustifolia* - famille des Lamiaceae)

- Diminution significative de l'intensité et de la durée de la douleur
- Contre indiquée pour les personnes de moins de douze ans et en cas d'hypersensibilité aux composants

L'huile essentielle de rose de Damas (*Rosa x damascena* - famille des Rosaceae)

- Réduction significative des douleurs menstruelles
- Contre-indiquée en cas d'hypersensibilité aux composants

Mode d'application

En massage

- Amélioration de la douleur par action mécanique
- Huile essentielle à diluer dans un vecteur gras, type huile végétale

En inhalation

- Action sur les symptômes satellites : nausées, céphalées

NIVEAU DE PREUVE

Lavande



Rose de Damas



SYNDROME PRÉMENSTRUEL

PHYSIOPATHOLOGIE

Le syndrome prémenstruel définit un ensemble de symptômes bénins qui apparaissent dans les jours qui précèdent les règles pour disparaître au début ou au cours des menstruations. Il existe trois catégories principales de symptômes : des douleurs mammaires, des ballonnements abdominaux et une irritabilité voir même un tableau anxio-dépressif. Il existe une forme psychiatrique de syndrome prémenstruel appelée trouble dysphorique prémenstruel définie par le DSM-V.

TRAITEMENTS

- Un mode de vie sain grâce à un régime équilibré et de l'exercice physique régulier et une réduction des excitants
- Une pilule contraceptive oestroprogestative pour les femmes sans désir d'enfant
- Macroprogestatifs à forte dose : pendant quelques jours avant les règles ou 21 jours par mois
- Les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine

PHYTOTHÉRAPIE & AROMATHÉRAPIE

Le gattilier (*Vitex agnus-castus* - famille des *Verbenaceae*) - Phytothérapie sous forme d'extrait sec à partir du fruit

- Amélioration significative de l'irritabilité, des céphalées, des troubles de l'humeur et des tensions mammaires
- Contre indiqué pour les personnes mineures ou avec des antécédents de cancer hormonodépendants ou prenant des traitements agissant sur le système dopaminergique
- Effets indésirables : réactions allergiques, troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales et nausées) ou des dérèglements du cycle menstruel
- Les extraits secs validés par une monographie HMPC :
 - DER de 6-12:1, solvant d'extraction éthanol 60% m/m : la posologie quotidienne est de 20mg par voie orale

L'huile essentielle de lavande (*Lavandula angustifolia* - famille des *Lamiaceae*)

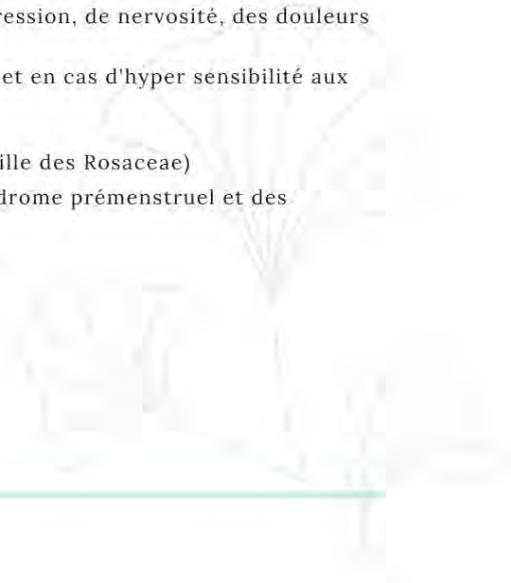
- En inhalation : diminution significative de l'anxiété, de dépression, de nervosité, des douleurs et des gonflements mammaires
- Contre indiquée pour les personnes de moins de douze ans et en cas d'hyper sensibilité aux composants

L'huile essentielle de rose de Damas (*Rosa x damascena* - famille des *Rosaceae*)

- Réduction significative du score évaluant l'intensité du syndrome prémenstruel et des symptômes physiques, psychologiques et sociaux
- Contre-indiquée en cas d'hypermensibilité aux composants

NIVEAU DE PREUVE

Gattilier	
Lavande	
Rose de Damas	



MÉNOPAUSE

PHYSIOPATHOLOGIE

Le fonctionnement du cycle menstruel cesse. Cela entraîne un tarissement du stock de follicules ovariens et une diminution de la sécrétion des hormones ovariennes, l'œstrogène et la progestérone. Les symptômes de la ménopause sont nombreux et variables. Les plus communs sont les dysfonctions vasomotrices, telles que les bouffées de chaleur et les sécheresses vaginales. D'autres symptômes moins fréquents sont des changements d'humeur, une prise de poids, des troubles du sommeil, de l'incontinence urinaire.

TRAITEMENTS

- Un mode de vie sain grâce à un régime équilibré et de l'exercice physique régulier et une réduction de l'alcool et de la cigarette
- Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause à base d'œstrogènes et/ou de progestatifs par voie orale, topiques ou transdermiques

PHYTOTHÉRAPIE & AROMATHÉRAPIE

L'actée à grappe (*Actea racemosa* - famille des Ranunculaceae) - Phytothérapie sous forme d'extrait sec à partir du rhizome

- Ce n'est pas un phyto-œstrogène
- Diminution des symptômes vasomoteurs tels que les bouffées de chaleurs ou les sueurs nocturnes
- Pas d'action relevée sur les sécheresses vaginales ou la perte de densité osseuse
- Contre-indiquée en cas de thérapie hormonale substitutive, d'antécédent de cancer hormonodépendant et des signes d'hépatotoxicité
- Effets indésirables : certaine hépatotoxicité, un risque d'allergie, des troubles gastro-intestinaux et des saignements vaginaux
- Les extraits secs validés par la monographie HMPC :
 - DER 5-10:1 - solvant d'extraction éthanol 58% - Posologie : 2,8mg deux fois par jour.
 - DER 4.5-8.5:1 solvant d'extraction éthanol 60% - Posologie : 6,5 mg une fois par jour
 - DER 6-11:1 - solvant d'extraction propan-2-ol 40% - Posologie : 5mg par jour en une ou deux prises

Les phyto-œstrogènes de soja (*Glycine max*- famille des Fabaceae) - Phytothérapie

- Réduction des symptômes vasomoteurs tels que bouffées de chaleurs ou sueurs nocturnes
- Pas d'efficacité prouvée sur les sécheresses vaginales et la perte de densité osseuse
- Délai d'action : il faut 13 semaines de traitement pour observer un effet de 50%
- Par précaution : contre indiqués en cas d'antécédents de mastopathie, d'hypothyroïdie, de troubles thromboemboliques ou d'affections cardio-vasculaires, de dyslipidémies, de prise de traitements hormonaux substitutifs

NIVEAU DE PREUVE

Actée à grappe 

Phyto-œstrogènes 

CYSTITES

PHYSIOPATHOLOGIE

Les cystites sont des inflammations des voies uro-génitales d'origine bactérienne, le plus souvent par *E. coli*. Les critères cliniques de diagnostic d'une cystite aiguë simple sont la présence de pollakiurie, d'impériosité mictionnelle et de brûlures mictionnelles.

TRAITEMENTS

- Une évolution spontanément favorable après simple cure de diurèse dans 25 à 40% des cas.
- Prise d'antibiotiques probabilistes : la fosfomycine en première intention, le pivmécillinam en deuxième intention et les fluronoquinolones ou de la nitrofurantoïne en troisième intention.

PHYTOTHÉRAPIE & AROMATHÉRAPIE

La canneberge (*Vaccinium macrocarpon* - famille des Ericaceae) - Phytothérapie

- PAC inhibent la liaison des *E. coli* urinaires aux cellules épithéliales urinaires
- La posologie minimale efficace est de 72mg par jour soit 34mg matin et soir
- Peu de résultats positifs cliniques pour la prévention et le traitement des cystites aiguës
- Contre-indiquée : en cas d'insuffisance rénale ou d'antécédents de calculs rénaux, chez les enfants de moins de dix-huit ans
- Potentialise l'effet de la warfarine et diminue l'effet du tacrolimus
- Effets indésirables : gastro-intestinaux avec des nausées et vomissements, des diarrhées, des constipations, et des dyspepsies

NIVEAU DE PREUVE

Canneberge

LEUCORRHÉES

PHYSIOPATHOLOGIE

Les causes infectieuses de leucorrhées peuvent être divisées en deux catégories : les pathogènes sexuellement transmissibles et ceux qui ne le sont pas. Parmi ces derniers, les infections les plus fréquentes sont les mycoses, causées par *C. albicans* et les vaginoses, souvent causées par *G.vaginalis*

TRAITEMENTS

- Selon la nature du pathogène, un traitement antibiotique ou anti-fongique adapté sera administré.

PHYTOTHÉRAPIE & AROMATHÉRAPIE

L'huile essentielle d'arbre à thé (*Melaleuca alternifolia* - famille des Myrtaceae)

- Action anti fongique et antibactérienne in vitro sur *Candida albicans*, *Gardenella vaginalis* et *Trichomonas vaginalis* mais aucune donnée clinique
- Effets indésirables : dermatite de contact allergique
- Contre-indication chez les enfants de moins de trente mois

NIVEAU DE PREUVE

Arbre à thé

Conclusion :

Les recherches menées tout au long de cette thèse avaient un double objectif. Le premier était d'offrir au pharmacien des informations claires et actuelles afin qu'il puisse avoir une vision globale de la phytothérapie et de l'aromathérapie dans le cadre de la gynécologie médicale.

En effet, ce marché est en plein essor. La formation de l'équipe officinale est majoritairement dispensée par les laboratoires eux-mêmes. Sans remettre en cause le sérieux des délégués médicaux et la qualité de leurs informations, il est important de pouvoir exercer son esprit critique afin de comprendre objectivement les avantages et les limites des produits de santé à base de plantes. Quelques éléments de pharmacognosie ont été développés dans cet intérêt. En effet, la compréhension du niveau moléculaire peut expliquer les propriétés cliniques de certaines plantes. Cela pourra permettre au pharmacien d'appréhender plus facilement les mécanismes d'action, parfois complexes, de ces produits.

De plus, la compréhension des défis posés par la réalisation d'un essai clinique peut donner une certaine perspective sur les bienfaits déclarés d'une phyto-préparation. Par exemple, il est intéressant de se demander si les bénéfices annoncés d'un produit se basent sur de vraies études cliniques ou bien sur les résultats d'études *in vitro*. Dans les deux cas, le niveau de preuve ne sera pas le même. En outre, la législation des produits de santé à base de plantes donne là aussi des indications quant au niveau de preuve des phyto-préparations.

Le second objectif était d'étudier l'usage de la phytothérapie et de l'aromathérapie dans le cas des pathologies non cancéreuses de gynécologie médicale. Concernant les affections que nous avons traitées, nous souhaitons apporter une réponse la plus objective et exhaustive possible. Cependant, il est possible de relever un certain nombre de limites dépendantes et indépendantes de notre méthode de travail.

Premièrement, la qualité des études a grandement restreint la possibilité d'émettre une opinion arrêtée. De nombreux défauts de méthodologie ont été relevés, en particulier, un échantillon de petite taille ou une durée d'étude trop courte. Quelques études faisaient preuve d'imprécision dans la description de leur protocole.

Par exemple, certains essais cliniques n'indiquaient pas l'espèce de la plante utilisée et les présentaient seulement selon leur nom d'usage. D'autres mentionnaient une réalisation en triple aveugle pour un produit odorant et son placebo sans odeur, en omettant de préciser la démarche suivie pour mettre en aveugle les participants. De plus, la comparaison entre les études s'est révélée difficile. En effet, la composition ou le dosage des extraits pour une même plante pouvaient varier entre les études, à l'exception de quelques essais utilisant des extraits standardisés. Par ailleurs, certaines études observaient l'activité d'un mélange de plantes sans étudier les effets de chaque drogue végétale séparément.

Secondement, les limites propres aux recherches bibliographiques menées sont multiples. En effet, celles-ci se concentraient sur une seule base de données et uniquement sur les publications disponibles en intégralité, en anglais ou en français. Cela a pu limiter l'accès à certaines publications de pays où l'usage de la phytothérapie est plus généralisé. De plus, l'absence d'une relecture des données extraites a pu créer des contresens, en particulier lorsque la publication était rédigée dans une langue étrangère.

Malgré ces difficultés, certaines plantes ont démontré des effets intéressants avec un certain niveau de preuve. Il est possible de citer le gattilier pour améliorer les dérèglements hormonaux causés par le syndrome des ovaires polykystiques ou pour soulager les symptômes liés au syndrome prémenstruel. A l'inverse, certaines plantes, pourtant reconnues auprès du public, ont eu des résultats plutôt décevants. C'est le cas de la canneberge pour traiter les cystites aiguës simples ou pour en prévenir les récurrences. Le soja a aussi montré des résultats mitigés dans le traitement des symptômes climactériques.

Malgré cela, cette thèse n'est pas réservée seulement aux pharmaciens. Elle essaie de répondre aux questions fréquentes que chaque membre de l'officine peut se poser lors d'un conseil : les modes d'applications, les effets indésirables etc... Il n'a pas été possible de déterminer les posologies minimales efficaces ou les modes d'application les plus adaptés pour chaque plante selon l'indication. Cependant, une attention particulière a été prêtée à toutes les informations potentiellement utiles lors d'un conseil au comptoir.

Ainsi, la dernière partie a été rédigée dans l'optique d'offrir à toute l'équipe officinale les informations essentielles pour réaliser un conseil. La pratique du

comptoir ne permet pas au pharmacien de réaliser des recherches bibliographiques approfondies pour chaque patient. Par conséquent, grâce à un support clair et simple d'usage, chaque membre de l'équipe, qu'il soit pharmacien, préparateur ou étudiant, peut trouver facilement et rapidement les réponses à ses questions.

Annexes :

A. Liste des plantes citées, classées par ordre alphabétique :

Tableau 11 : Annexe A - Liste des plantes citées, classées par ordre alphabétique

Nom botanique	Famille botanique	Nom vernaculaire français	Nom vernaculaire anglais
<i>Actaea racemosa</i> L.	Ranunculaceae	Actée à grappe	Black cohosh / Cimicifuga Racemosa
<i>Anethum graveolens</i> L.	Apiaceae	Aneth	Dill
<i>Berberis vulgaris</i> L.	Berberidaceae	Epine-vinette	Barberry root
<i>Calendula officinalis</i> L.	Asteraceae	Souci officinal	Common marigold
<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze	Theaceae	Thé vert	Green tea
<i>Catharanthus roseus</i> (L.) G. Don	Apocynaceae	Pervenche de Madagascar	Madagascar periwinkle
<i>Cinnamomum spp</i>	Lauraceae	Cannelle	Cinnamon
<i>Citrus aurantium</i> L. (blossom)	Rutaceae	Néroli	Neroli
<i>Ginkgo biloba</i> L.	Ginkgoaceae	Ginkgo	Ginkgo
<i>Glycine max</i> (L.) Merr.	Fabaceae	Soja	Soy
<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	Fabaceae	Réglisse	Liquorice
<i>Foeniculum vulgare</i> Mill.	Apiaceae	Fenouil	Fennel
<i>Hypericum Perforatum</i> L.	Clusiaceae	Millepertuis officinal	St John's wort

<i>Humulus lupulus</i> L.	Cannabaceae	Houblon	Hop
<i>Juniperus virginiana</i> L.	Cupressaceae	Cèdre	Red cedar
<i>Lavandula angustifolia</i> Mill.	Lamiaceae	Lavande	Lavender
<i>Linum usitatissimum</i> L.	Linaceae	Lin	Flaxseed
<i>Matricaria chamomilla</i> L.	Asteraceae	Camomille sauvage / matricaire camomille	Chamomile
<i>Melaleuca alternifolia</i> Cheel.	Myrtaceae	Arbre à thé	Tea tree
<i>Mentha spicata</i> L.	Lamiaceae	Menthe verte	Spearmint
<i>Myrtus communis</i> L.	Myrtaceae	Myrte commun	Myrthe
<i>Oenothera biennis</i> Linnaeus.	Onagraceae	Onagre	Evening primrose
<i>Paeonia lactiflora</i> Pall.	Paeoniaceae	Pivoine de Chine	Chinese Peony
<i>Panax ginseng</i> C.A. Mey.	Araliaceae	Ginseng	Ginseng
<i>Psidium guajava</i> L.	Myrtaceae	Goyave	Guava
<i>Rosa × damascena</i> Mill.	Rosaceae	Rose de Damas	Damask rose
<i>Salvia sclarea</i> L.	Lamiaceae	Sauge sclarée	Clary sage
<i>Stachys officinalis</i> (L.) Trevis.	Lamiaceae	Epiaire officinale	Wood Betony
<i>Taxus baccata</i> L.	Taxaceae	If commun	European yew / Commun yew
<i>Tribulis terrestris</i> L.	Zygophyllaceae	Tribule terrestre	

<i>Trifolium pratense</i> L.	Fabaceae	Trèfle violet/ trèfle des près	Red clover
<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.	Fabaceae	Fenugrec	Fenugreek
<i>Tropaeolum majus</i> L.	Tropaeolaceae	Capucine	Nasturtium
<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton	Ericaceae	Cranberry, airelle	Cranberry
<i>Valeriana officinalis</i> L.	Valerianaceae	Valériane	Valerian
<i>Vitex agnus-castus</i> L.	Verbenaceae	Gattilier	Chaste tree/Agnus castus fruit
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Zingiberaceae	Gingembre officinal	Ginger

B. Liste des huiles essentielles qui pourraient avoir des propriétés « oestrogen-like » :

Figure 2 : Annexe B : Liste des huiles essentielles qui pourraient présenter des propriétés "oestrogen-like" issue de la publication de Buckle Jane, PhD, RN (36)

Common Name	Essential Oil
Aniseed	<i>Pimpinella anisum</i>
Clary sage	<i>Salvia sclarea</i>
Fennel (bitter)	<i>Foeniculum vulgare</i> var. <i>amara</i>
Fennel (sweet)	<i>Foeniculum vulgare</i> var. <i>dulce</i>
Myrtle	<i>Myrtus communis</i>
Star anise	<i>Illicium verum</i>

C.Utilisation de la base de données Hédrine :

→ Pour réaliser une recherche par nom de plante :

Figure 3 : Annexe C : Protocole pour réaliser une recherche sur la base de données Hédrine

- **Comment chercher les interactions médicamenteuses avec la camomille allemande ?**

Page d'Accueil -> Rubrique Recherche PHYTO -> Mode plante.

- Sélectionnez la Camomille allemande (Matricaire) et appuyez sur « rechercher »

- Vous arrivez sur la page Hédrine de la Camomille allemande

	Effets	Intensité	Notes	Références
Case report (camomille allemande + ciclosporine) (CAS)	Evéné	forte	3 cas rapportés (voir addendum) : 1 adulte de 37 ans avait subi une greffe rénale, sous ciclosporine et camomille. Lors de la consommation de camomille (jus à 0,5-1 g de tisane), il a été nécessaire de diminuer les doses de ciclosporine à 1/3, puis à 1/4. L'ajout de jus de camomille au jus de tisane a été associé avec la baisse progressive de la camomille, à l'arrêt de la consommation de la camomille, à l'arrêt de la consommation de la camomille. L'absence des cas de CAS rapportés. L'augmentation de la concentration en ciclosporine après consommation de grande quantité de tisane de camomille (rapport le risque d'effets indésirables).	2005, Biomed Res Transp Med; 20(11): 2009-10
Case report : augmentation de l'INR (Camomille + warfarine) (CAS)	Evéné	forte	Case report : augmentation de l'INR avec pour conséquence une hémorragie sous warfarine associée à la consommation de camomille. Présence de divers médicaments dans les notes.	2002, Saunel et al. Revue de Pharm; 47(1): 35-37
CYP3A5 (PC)	inhibiteur	faible	Inhibition mise en évidence in vitro.	2005, Expert Opin Drug Saf; 4(2): 352-378
CYP1A2 (PC)	inhibiteur	faible	Des résultats préliminaires décrivent que la camomille allemande pourrait inhiber le cytochrome P450 1A2. Jusqu'à présent, cette interaction n'a pas été signalée chez l'homme.	2011, J Pharm Pharmacol; 63: 1323-9

Bibliographie :

1. Statut de l'herboristerie en France - Sénat [Internet]. [cité 25 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/questions/base/2010/qSEQ10020825S.html>
2. Décret n° 2008-841 du 22 août 2008 relatif à la vente au public des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée et modifiant l'article D. 4211-11 du code de la santé publique. 2008-841 août 22, 2008.
3. Etude observatoire du médicament LEEM [Internet]. [cité 16 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.tns-sofres.com/sites/default/files/2011.05.24-medicament.pdf>
4. Heinrich M, Williamson EM, Gibbons S, Barnes J, Prieto-Garcia J. Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy E-Book. Elsevier Health Sciences; 2017. 381 p.
5. Cooke B, Ernst E. Aromatherapy: a systematic review. Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract. juin 2000;50(455):493-6.
6. Committee on Herbal Medicinal Products. Community Herbal Monograph on *Hypericum perforatum* L., herba (Well-established medicinal use). 2009;7.
7. Yang Y, Zhang Z, Li S, Ye X, Li X, He K. Synergy effects of herb extracts: Pharmacokinetics and pharmacodynamic basis. Fitoterapia. 1 janv 2014;92:133-47.
8. Pharmacovigilance of herbal medicine. J Ethnopharmacol. 10 avr 2012;140(3):513-8.
9. Panay N. Progestogen intolerance and compliance with hormone replacement therapy in menopausal women. Hum Reprod Update. 1 mars 1997;3(2):159-71.
10. FNCGM - Fédération Nationale des Collèges de Gynécologie Médicale. Présentation de la FNCGM [Internet]. [cité 18 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.fncgm.com/qui-sommes-nous.html>
11. Fürst R, Zündorf I. Evidence-Based Phytotherapy in Europe: Where Do We Stand? Planta Med. août 2015;81(12-13):962-7.
12. Li F-S, Weng J-K. Demystifying traditional herbal medicine with modern approach. Nat Plants. 31 juill 2017;3:17109.
13. Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow. Mol Aspects Med. 1 févr 2006;27(1):1-93.
14. Drogues végétales - European Pharmacopoeia 10.5 [Internet]. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/home>
15. Zhang J, Wider B, Shang H, Li X, Ernst E. Quality of herbal medicines: challenges and solutions. Complement Ther Med. avr 2012;20(1-2):100-6.

16. Préparations à base de drogues... - European Pharmacopoeia 10.5 [Internet]. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/home>
17. Extraits de drogues végétales - European Pharmacopoeia 10.5 [Internet]. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/home>
18. Article L5111-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 2 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/>
19. Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/>
20. Article L5121-14-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 2 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/>
21. Loew D, Kaszkin M. Approaching the problem of bioequivalence of herbal medicinal products. *Phytother Res.* 1 déc 2002;16(8):705-11.
22. Ulrich-Merzenich G, Zeitler H, Jobst D, Panek D, Vetter H, Wagner H. Application of the “-Omic-” technologies in phytomedicine. *Phytomedicine.* 10 janv 2007;14(1):70-82.
23. Bruneton J. *Pharmacognosie, Phytochimique, Plantes médicinales.* 5ème ed. Lavoisier; 2016.
24. Gaster B, Holroyd J. St John's wort for depression: a systematic review. *Arch Intern Med.* 24 janv 2000;160(2):152-6.
25. Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 8 oct 2008;2008(4):CD000448.
26. Petitet F. Interactions pharmacocinétiques entre préparation à base de plantes et médicament: une revue de l'importance clinique. *Phytothérapie.* 1 juin 2012;10(3):170-82.
27. Posadzki P, Watson L, Ernst E. Herb-drug interactions: an overview of systematic reviews. *Br J Clin Pharmacol.* mars 2013;75(3):603-18.
28. Fanjas I, Mariotte A-M. *Millepertuis et interactions médicamenteuses.* Grenoble, France: Grenoble; 2001.
29. Marcus DM, Snodgrass WR. Do no harm: avoidance of herbal medicines during pregnancy. *Obstet Gynecol.* mai 2005;105(5 Pt 1):1119-22.
30. Lanski SL, Greenwald M, Perkins A, Simon HK. Herbal therapy use in a pediatric emergency department population: expect the unexpected. *Pediatrics.* mai 2003;111(5 Pt 1):981-5.
31. Dubled M. *La prise en charge naturelle des troubles de la grossesse et de la petite enfance: conseils à l'officine [Thèse d'exercice].* [2018-....., France]: Université de Lille; 2018.
32. Huiles essentielles - European Pharmacopoeia 10.5 [Internet]. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/home>

33. Deschepper R, Ollivier É. Variabilité de la composition des huiles essentielles et intérêt de la notion de chémotype en aromathérapie. France; 2017.
34. Essential oils - European Pharmacopoeia 10.4 [Internet]. [cité 30 mai 2021]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/home>
35. Bakkali F, Averbeck S, Averbeck D, Idaomar M. Biological effects of essential oils--a review. Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc. févr 2008;46(2):446-75.
36. Buckle J. Clinical Aromatherapy - E-Book: Essential Oils in Practice. Elsevier Health Sciences; 2014. 429 p.
37. Barnes J. Quality, efficacy and safety of complementary medicines: fashions, facts and the future. Part II: Efficacy and safety. Br J Clin Pharmacol. avr 2003;55(4):331-40.
38. I. Preface of the 10th Edition... - European Pharmacopoeia 10.5 [Internet]. [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/home>
39. Phramacopée française : préambule - ANSM [Internet]. [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/phramacopee-francaise-preambule>
40. European Medicines Agency. Herbal medicinal products [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/herbal-medicinal-products>
41. Committee on Herbal Medicinal Products. European Union herbal monograph on Species sedativae.
42. Committee on Herbal Medicinal Products. European Union herbal monograph on Species diureticae.
43. European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 29 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-herbal-medicinal-products-hmpc>
44. ANSM. Les médicaments à base de plantes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-a-base-de-plantes/Les-medicaments-a-base-de-plantes/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-a-base-de-plantes/Les-medicaments-a-base-de-plantes/(offset)/0)
45. Pharmacopée - Liste des plantes médicinales utilisées traditionnellement - ANSM [Internet]. [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/pharmacopee/liste-des-plantes-medicinales-utilisees-traditionnellement>
46. Les compléments alimentaires, nécessité d'une consommation éclairée | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 29 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr>

47. Allégations de santé «fonctionnelles génériques» au titre de l'article 13 [Internet]. Autorité européenne de sécurité des aliments. [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/general-function-health-claims-under-article-13>
48. Body G, Deffieux X, Deruelle P, Graesslin O, Huissoud C, Riethmuller D, et al. Gynécologie Obstétrique sous l'égide du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français et de la Conférence Nationale des PU-PH en gynécologie-obstétrique. 4th edition. Elsevier Health Sciences; 2018.
49. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol.* avr 2011;7(4):219-31.
50. Renate K. Meier, MS, MSN, WHNP-BC, SANE-A. Polycystic Ovary Syndrome. *Nurs Clin North Am.* 1 sept 2018;53(3):407-20.
51. Rasquin Leon LI, Anastasopoulou C, Mayrin JV. Polycystic Ovarian Disease. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
52. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1 sept 2018;89(3):251-68.
53. Geoffroy R. La Lettre de la Reproduction - Recommandations internationales 2018 concernant la prise en charge (hors infertilité) du syndrome des ovaires polykystiques : que retenir pour la pratique clinique ? [Internet]. [cité 26 juill 2021]. Disponible sur: http://www.sfendocrino.org/_newsletters/newsletter_reproduction_04.html#MAP1
54. Arentz S, Smith CA, Abbott J, Fahey P, Cheema BS, Bensoussan A. Combined Lifestyle and Herbal Medicine in Overweight Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Randomized Controlled Trial. *Phytother Res PTR.* sept 2017;31(9):1330-40.
55. Grant P. Spearmint herbal tea has significant anti-androgen effects in polycystic ovarian syndrome. A randomized controlled trial. *Phytother Res PTR.* févr 2010;24(2):186-8.
56. Swaroop A, Jaipuria AS, Gupta SK, Bagchi M, Kumar P, Preuss HG, et al. Efficacy of a Novel Fenugreek Seed Extract (*Trigonella foenum-graecum*, Furocyst) in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Int J Med Sci.* 2015;12(10):825-31.
57. Mokaberinejad R, Rampisheh Z, Aliasl J, Akhtari E. The comparison of fennel infusion plus dry cupping versus metformin in management of oligomenorrhoea in patients with polycystic ovary syndrome: a randomised clinical trial. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* juill 2019;39(5):652-8.
58. Shahin AY, Mohammed SA. Adding the phytoestrogen *Cimicifugae Racemosae* to clomiphene induction cycles with timed intercourse in polycystic ovary syndrome improves cycle outcomes and pregnancy rates - a randomized

- trial. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* juill 2014;30(7):505-10.
59. Jalilian N, Modarresi M, Rezaie M, Ghaderi L, Bozorgmanesh M. Phytotherapeutic management of polycystic ovary syndrome: role of aerial parts of wood betony (*Stachys lavandulifolia*). *Phytother Res PTR.* nov 2013;27(11):1708-13.
 60. Kort DH, Lobo RA. Preliminary evidence that cinnamon improves menstrual cyclicity in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* nov 2014;211(5):487.e1-6.
 61. Yu Ng EH, Ho PC. Polycystic ovary syndrome in asian women. *Semin Reprod Med.* janv 2008;26(1):14-21.
 62. Haudum C, Lindheim L, Ascani A, Trummer C, Horvath A, Münzker J, et al. Impact of Short-Term Isoflavone Intervention in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Patients on Microbiota Composition and Metagenomics. *Nutrients.* 1 juin 2020;12(6):E1622.
 63. Akdoğan M, Tamer MN, Cüre E, Cüre MC, Koroğlu BK, Delibaş N. Effect of spearmint (*Mentha spicata Labiatae*) teas on androgen levels in women with hirsutism. *Phytother Res PTR.* mai 2007;21(5):444-7.
 64. Wang JG, Anderson RA, Graham GM, Chu MC, Sauer MV, Guarnaccia MM, et al. The effect of cinnamon extract on insulin resistance parameters in polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Fertil Steril.* juill 2007;88(1):240-3.
 65. Arentz S, Abbott JA, Smith CA, Bensoussan A. Herbal medicine for the management of polycystic ovary syndrome (PCOS) and associated oligo/amenorrhoea and hyperandrogenism; a review of the laboratory evidence for effects with corroborative clinical findings. *BMC Complement Altern Med.* 18 déc 2014;14.
 66. Moini Jazani A, Nasimi Doost Azgomi H, Nasimi Doost Azgomi A, Nasimi Doost Azgomi R. A comprehensive review of clinical studies with herbal medicine on polycystic ovary syndrome (PCOS). *Daru J Fac Pharm Tehran Univ Med Sci.* déc 2019;27(2):863-77.
 67. Arentz S, Smith CA, Abbott J, Bensoussan A. Nutritional supplements and herbal medicines for women with polycystic ovary syndrome; a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Altern Med.* 25 nov 2017;17(1):500.
 68. Hassoun LA, Ornelas JN, Sivamani RK. Cedarwood Oil as Complementary Treatment in Refractory Acne. *J Altern Complement Med N Y N.* mars 2016;22(3):252-3.
 69. Committee on Herbal Medicinal Products. European Union herbal monograph on *Vitex agnus-castus L., fructus*. 27 mars 2018;8.
 70. Committee on Herbal Medicinal Products. European Union herbal monograph on *Cimicifuga racemosa (L.) Nutt.* 3 juill 2018;

71. Committee on Herbal Medicinal Products. Community herbal monograph on *Cinnamomum verum* J.S. Presl, cortex. :6.
72. Peigné M, Robin G, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Aménorrhées. *Gynécologie*. 1 janv 2015;30(1):1-16.
73. Fevre A, Burette J, Bonneau S, Derniaux E, Grasselin O. Disménorrhées. *Gynécologie*. 1 juill 2014;29(1):1-10.
74. Sadeghi Aval Shahr H, Saadat M, Kheirkhah M, Saadat E. The effect of self-aromatherapy massage of the abdomen on the primary dysmenorrhoea. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. mai 2015;35(4):382-5.
75. Ou M-C, Hsu T-F, Lai AC, Lin Y-T, Lin C-C. Pain relief assessment by aromatic essential oil massage on outpatients with primary dysmenorrhea: a randomized, double-blind clinical trial. *J Obstet Gynaecol Res*. mai 2012;38(5):817-22.
76. Azima S, Bakhshayesh HR, Kaviani M, Abbasnia K, Sayadi M. Comparison of the Effect of Massage Therapy and Isometric Exercises on Primary Dysmenorrhea: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. déc 2015;28(6):486-91.
77. Uysal M, Doğru HY, Sapmaz E, Tas U, Çakmak B, Ozsoy AZ, et al. Investigating the effect of rose essential oil in patients with primary dysmenorrhea. *Complement Ther Clin Pract*. août 2016;24:45-9.
78. Dehkordi ZR, Hosseini Baharanchi FS, Bekhradi R. Effect of lavender inhalation on the symptoms of primary dysmenorrhea and the amount of menstrual bleeding: A randomized clinical trial. *Complement Ther Med*. avr 2014;22(2):212-9.
79. Apay SE, Arslan S, Akpınar RB, Celebioglu A. Effect of aromatherapy massage on dysmenorrhea in Turkish students. *Pain Manag Nurs Off J Am Soc Pain Manag Nurses*. déc 2012;13(4):236-40.
80. Song J-A, Lee M-K, Min E, Kim M-E, Fike G, Hur M-H. Effects of aromatherapy on dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud*. août 2018;84:1-11.
81. Sut N, Kahyaoglu-Sut H. Effect of aromatherapy massage on pain in primary dysmenorrhea: A meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract*. mai 2017;27:5-10.
82. Pellow J, Nienhuis C. Medicinal plants for primary dysmenorrhoea: A systematic review. *Complement Ther Med*. avr 2018;37:13-26.
83. Pattanittum P, Kunyanone N, Brown J, Sangkomkham US, Barnes J, Seyfoddin V, et al. Dietary supplements for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(3).
84. Abdollahi NG, Mirghafourvand M, Mollazadeh S. The effects of fennel on menstrual bleeding: A systematic review and meta-analysis. *J Complement Integr Med*. 2 mars 2018;15(3).

85. Committee on Herbal Medicinal Products. European herbal monograph on *Lavandula angustifolia* Mill. (*L. officinalis* Chaix).
86. Committee on Herbal Medicinal Products. Community herbal monograph on *Rosa gallica* L., *Rosa centifolia* L., *Rosa damascena* Mill., flos. :6.
87. Hofmeister S, Bodden S. Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder. *Am Fam Physician*. 1 août 2016;94(3):236-40.
88. Heydari N, Abootalebi M, Jamalimoghadam N, Kasraeian M, Emamghoreishi M, Akbarzadeh M. Investigation of the effect of aromatherapy with *Citrus aurantium* blossom essential oil on premenstrual syndrome in university students: A clinical trial study. *Complement Ther Clin Pract*. août 2018;32:1-5.
89. Uzunçakmak T, Ayaz Alkaya S. Effect of aromatherapy on coping with premenstrual syndrome: A randomized controlled trial. *Complement Ther Med*. févr 2018;36:63-7.
90. Heydari N, Abootalebi M, Jamalimoghadam N, Kasraeian M, Emamghoreishi M, Akbarzaded M. Evaluation of aromatherapy with essential oils of *Rosa damascena* for the management of premenstrual syndrome. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. août 2018;142(2):156-61.
91. van Die MD, Burger HG, Teede HJ, Bone KM. *Vitex agnus-castus* extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta Med*. mai 2013;79(7):562-75.
92. Jang SH, Kim DI, Choi M-S. Effects and treatment methods of acupuncture and herbal medicine for premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder: systematic review. *BMC Complement Altern Med*. 10 janv 2014;14:11.
93. Cerqueira RO, Frey BN, Leclerc E, Brietzke E. *Vitex agnus castus* for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a systematic review. *Arch Womens Ment Health*. déc 2017;20(6):713-9.
94. Stute P, Bodmer C, Ehlert U, Eltbogen R, Ging A, Streuli I, et al. Interdisciplinary consensus on management of premenstrual disorders in Switzerland. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. mai 2017;33(5):342-8.
95. Chiamonte D, Ring M, Locke AB. Integrative Women's Health. *Med Clin North Am*. sept 2017;101(5):955-75.
96. Pearlstein T. Psychotropic medications and other non-hormonal treatments for premenstrual disorders. *Menopause Int*. juin 2012;18(2):60-4.
97. Dante G, Facchinetti F. Herbal treatments for alleviating premenstrual symptoms: a systematic review. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. mars 2011;32(1):42-51.
98. Freeman EW. Therapeutic management of premenstrual syndrome. *Expert Opin Pharmacother*. déc 2010;11(17):2879-89.

99. Appleton SM. Premenstrual Syndrome: Evidence-based Evaluation and Treatment. *Clin Obstet Gynecol.* mars 2018;61(1):52-61.
100. Campagne DM, Campagne G. The premenstrual syndrome revisited. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* janv 2007;130(1):4-17.
101. Dennehy CE. The use of herbs and dietary supplements in gynecology: an evidence-based review. *J Midwifery Womens Health.* déc 2006;51(6):402-9.
102. Zoorob RJ, Sidani M, Williams J, Grief SN. Women's health: selected topics. *Prim Care.* juin 2010;37(2):367-87.
103. Born L, Steiner M. Current management of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Curr Psychiatry Rep.* déc 2001;3(6):463-9.
104. Girman A, Lee R, Kligler B. An integrative medicine approach to premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* mai 2003;188(5 Suppl):S56-65.
105. Sidani M, Campbell J. Gynecology: select topics. *Prim Care.* juin 2002;29(2):297-321, vi.
106. Stevinson C, Ernst E. Complementary/alternative therapies for premenstrual syndrome: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol.* juill 2001;185(1):227-35.
107. Lloyd KB, Hornsby LB. Complementary and alternative medications for women's health issues. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.* nov 2009;24(5):589-608.
108. Committee on Herbal Medicinal Products. Community herbal monograph on *Oenothera biennis* L.; *Oenothera lamarckiana* L.
109. Heidi D Nelson, MD. Menopause. *The Lancet.* 1 mars 2008;371(9614):760-70.
110. Collège national de gynécologie et d'obstétrique français. Les traitements de la ménopause [Internet]. [cité 15 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.cngof.fr/menopause/333-les-traitements-de-la-menopause>
111. Les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 15 juin 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_272308/fr/les-traitements-hormonaux-substitutifs-de-la-menopause
112. Chen M-N, Lin C-C, Liu C-F. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric J Int Menopause Soc.* avr 2015;18(2):260-9.
113. The effect of Hop (*Humulus lupulus* L.) on early menopausal symptoms and hot flashes: A randomized placebo-controlled trial. *Complement Ther Clin Pract.* 1 mai 2016;23:130-5.
114. Sarri G, Pedder H, Dias S, Guo Y, Lumsden MA. Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care

- Excellence guideline on menopause. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* sept 2017;124(10):1514-23.
115. Franco OH, Chowdhury R, Troup J, Voortman T, Kunutsor S, Kavousi M, et al. Use of Plant-Based Therapies and Menopausal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 21 juin 2016;315(23):2554-63.
116. Daily JW, Ko B-S, Ryuk J, Liu M, Zhang W, Park S. Equol Decreases Hot Flashes in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Med Food.* févr 2019;22(2):127-39.
117. Krebs EE, Ensrud KE, MacDonald R, Wilt TJ. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. *Obstet Gynecol.* oct 2004;104(4):824-36.
118. Dew TP, Williamson G. Controlled flax interventions for the improvement of menopausal symptoms and postmenopausal bone health: a systematic review. *Menopause N Y N.* nov 2013;20(11):1207-15.
119. Ghazanfarpour M, Sadeghi R, Roudsari RL. The application of soy isoflavones for subjective symptoms and objective signs of vaginal atrophy in menopause: A systematic review of randomised controlled trials. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* 2016;36(2):160-71.
120. Myers SP, Vigar V. Effects of a standardised extract of *Trifolium pratense* (Promensil) at a dosage of 80mg in the treatment of menopausal hot flushes: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm.* 15 janv 2017;24:141-7.
121. Coon JT, Pittler MH, Ernst E. *Trifolium pratense* isoflavones in the treatment of menopausal hot flushes: a systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm.* févr 2007;14(2-3):153-9.
122. Lambert MNT, Hu LM, Jeppesen PB. A systematic review and meta-analysis of the effects of isoflavone formulations against estrogen-deficient bone resorption in peri- and postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* sept 2017;106(3):801-11.
123. Leach MJ, Moore V. Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.* 12 sept 2012;(9):CD007244.
124. Borrelli F, Ernst E. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) for menopausal symptoms: a systematic review of its efficacy. *Pharmacol Res.* juill 2008;58(1):8-14.
125. Laakmann E, Grajecki D, Doege K, zu Eulenburg C, Buhling KJ. Efficacy of *Cimicifuga racemosa*, *Hypericum perforatum* and *Agnus castus* in the treatment of climacteric complaints: a systematic review. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* sept 2012;28(9):703-9.
126. Borrelli F, Ernst E. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*): a systematic review of adverse events. *Am J Obstet Gynecol.* nov 2008;199(5):455-66.

127. Lee HW, Choi J, Lee Y, Kil K-J, Lee MS. Ginseng for managing menopausal woman's health: A systematic review of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. sept 2016;95(38):e4914.
128. Huntley AL, Ernst E. A systematic review of herbal medicinal products for the treatment of menopausal symptoms. *Menopause N Y N*. oct 2003;10(5):465-76.
129. Liu Y-R, Jiang Y-L, Huang R-Q, Yang J-Y, Xiao B-K, Dong J-X. Hypericum perforatum L. preparations for menopause: a meta-analysis of efficacy and safety. *Climacteric J Int Menopause Soc*. août 2014;17(4):325-35.
130. Salehi-Pourmehr H, Ostadrahimi A, Ebrahimpour-Mirzarezaei M, Farshbaf-Khalili A. Does aromatherapy with lavender affect physical and psychological symptoms of menopausal women? A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract*. mai 2020;39:101150.
131. Committee on Herbal Medicinal Products. Community herbal monograph on *Humulus lupulus L.*, flos. :7.
132. Bruyère F. Épidémiologie, diagnostic et traitement des cystites aiguës isolées ou récidivantes de l'adulte. *Urologie*. 1 avr 2018;32(2):1-12.
133. Albrecht U, Goos K-H, Schneider B. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a herbal medicinal product containing *Tropaeoli majoris herba* (Nasturtium) and *Armoraciae rusticanae radix* (Horseradish) for the prophylactic treatment of patients with chronically recurrent lower urinary tract infections. *Curr Med Res Opin*. oct 2007;23(10):2415-22.
134. Micali S, Isgro G, Bianchi G, Miceli N, Calapai G, Navarra M. Cranberry and recurrent cystitis: more than marketing? *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2014;54(8):1063-75.
135. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 [cité 5 mars 2021];(10). Disponible sur: <https://www-cochranelibrary-com-s.docadis.ups-tlse.fr/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001321.pub5/abstract>
136. Luís Â, Domingues F, Pereira L. Can Cranberries Contribute to Reduce the Incidence of Urinary Tract Infections? A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Clinical Trials. *J Urol*. sept 2017;198(3):614-21.
137. Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J. Cranberries for treating urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001322.
138. Committee on Herbal Medicinal Products. Draft - European Union herbal monograph on *Vaccinium macrocarpon Aiton, fructus* - First version. 2021;
139. Sen A. Recurrent cystitis in non-pregnant women. *Womens Health*. 2008;10.
140. Falconi-McCahill A. Bacterial Vaginosis: A Clinical Update with a Focus on Complementary and Alternative Therapies. *J Midwifery Womens Health*. sept 2019;64(5):578-91.

141. Palmeira-de-Oliveira R, Palmeira-de-Oliveira A, Martinez-de-Oliveira J. New strategies for local treatment of vaginal infections. *Adv Drug Deliv Rev.* 15 sept 2015;92:105-22.
142. Van Kessel K, Assefi N, Marrazzo J, Eckert L. Common complementary and alternative therapies for yeast vaginitis and bacterial vaginosis: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv.* mai 2003;58(5):351-8.

Prise en charge des pathologies de gynécologie médicale non cancéreuses par la phytothérapie et l'aromathérapie à l'officine

RESUME en français : Les pharmaciens d'officine sont les principaux professionnels de santé formés au conseil de produits de phytothérapie et d'aromathérapie auprès du patient. Du fait de l'évolution constante de ce domaine et de ses subtilités légales, nous avons récapitulé les principales caractéristiques qui définissent l'aromathérapie et la phytothérapie telles que leur chimie, leurs interactions et effets indésirables communs. Cela a ensuite permis d'analyser l'état actuel des connaissances concernant l'usage de la phytothérapie et de l'aromathérapie pour les pathologies de gynécologie médicale non cancéreuses telles que le syndrome des ovaires polykystiques, les dysménorrhées, le syndrome prémenstruel, la ménopause et les infections de la sphère uro-génitale. Enfin, pour aider le pharmacien dans sa pratique nous avons résumé ce contenu sous forme de fiches didactiques.

Title and abstract : Herbal drugs and non cancerous gynecological pathologies : a guide for community pharmacists

Amongst french healthcare professionals, community pharmacists are the only ones to receive a formal training in phytotherapy and aromatherapy during their university years. This is a rapidly evolving field with its own legal intricacies. To help pharmacists keeping up to date, we have summarized the main characteristics of phytotherapy and aromatherapy, like chemistry, common interactions and side effects. Then we have analyzed the current state of knowledge regarding phytotherapy and aromatherapy treatments used for non cancerous gynecological pathologies such as polycystic ovaries syndrome, dysmenorrheas, premenstrual syndrome, menopause, urogenital infections. Finally, to help community pharmacists providing suitable advice to patients, we have created practical sheets to summarize those informations.

DISCIPLINE administrative : Thèse d'exercice en sciences pharmaceutiques

MOTS-CLES : pharmacien d'officine, phytothérapie, aromathérapie, huiles essentielles, gynécologie médicale

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier - Toulouse III - Faculté des Sciences

Pharmaceutiques 35 chemin des Maraîchers - 31062 TOULOUSE CEDEX 9

Directeur de thèse (Nom et Prénom) : VANSTEELANDT Marieke