

# UNIVERSITE DE LIMOGES

## Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2014

THÈSE N°

### **APPORT DE LA PHYTOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DES SYMPTÔMES DE LA MENOPAUSE**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 12 décembre 2014

par

**Chloé GONZALES**

née le 16 juillet 1989, à Limoges

#### EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Professeur Michel Botineau..... Président de thèse

Docteur Françoise Marre-Fournier, MCU ..... Directrice de thèse

Docteur Laurent Durengue ..... Juge

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1<sup>er</sup> VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

**PROFESSEURS** :

<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>BOTINEAU</b> Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
<b>BUXERAUD</b> Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>DELAGE</b> Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
<b>DESMOULIERE</b> Alexis	PHYSIOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MAMBU</b> Lengo	PHARMACOGNOSIE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	BIOSTATISTIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACOTECHNIE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

**MOESCH** Christian HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT

**ROGEZ** Sylvie BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE

**SAINT-MARCOUX** Franck TOXICOLOGIE

**MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIEN HOSPITALIER DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES : (en détachement)**

**PICARD** Nicolas PHARMACOLOGIE

**MAITRES DE CONFERENCES :**

**BASLY** Jean-Philippe CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

**BEAUBRUN-GIRY** Karine PHARMACOTECHNIE

**BILLET** Fabrice PHYSIOLOGIE

**CALLISTE** Claude BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

**CLEDAT** Dominique CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

**COMBY** Francis CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

**COURTIOUX** Bertrand PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE

**DELEBASSEE** Sylvie MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE

<b>DEMIOT</b> Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
<b>FAGNERE</b> Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>JAMBUT</b> Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>LABROUSSE</b> Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>LEGER</b> David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MARRE-FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MERCIER</b> Aurélien	PARASITOLOGIE
<b>MILLOT</b> Marion	PHARMACOGNOSIE
<b>MOREAU</b> Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE IMMUNOLOGIE
<b>PASCAUD</b> Patric	PHARMACIE           GALENIQUE           - BIOMATERIAUX CERAMIQUES
<b>POUGET</b> Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>SIMON</b> Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>VIGNOLES</b> Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

**PROFESSEUR :**

**ROUMIEUX** Gwenhaël

ANGLAIS

**ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :**

**PARENT** Marianne

PHARMACOTECHNIE, PHARMACIE GALENIQUE

**VEDRENNE** Nicolas

CHIMIE ANALYTIQUE

**DETACHEMENT à compter du 1/09/2014 pour 2 ans**

**MARION-THORE** Sandrine

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

# REMERCIEMENTS

**Au Docteur Françoise Marre-Fournier** ; un grand merci d'avoir encadré cette thèse. Vous m'avez guidé dans mon travail et aidé à trouver des solutions pour avancer.

**Au Professeur Michel Botineau** ; merci d'avoir accepté de présider cette thèse. Vous vous êtes montré à l'écoute et disponible tout au long de sa réalisation. Je vous remercie donc sincèrement pour l'aide et le temps que vous m'avez accordés.

**Au Docteur Laurent Durengue** ; merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Ma vie professionnelle a débuté dans votre officine. J'ai eu la chance d'avoir franchi cette étape en étant encadrée par votre équipe compétente et dynamique qui m'a permis de progresser et de m'épanouir. Je remercie donc Romain, Cécile, Noémie et Jessica. Vous m'avez fait progresser tout au long de ces derniers mois. Romain, merci pour ta gentillesse et ta bonne humeur ; Cécile, merci pour ton dynamisme et tes recommandations constructives ; Noémie, merci pour ta joie de vivre et ton écoute ; Jessica, merci pour ta douceur et ta patience.

**À mes parents** ; un immense merci pour l'éducation et l'ouverture d'esprit que vous m'avez transmis. Vous avez grandement contribué à ma réussite. Merci de m'avoir toujours soutenue dans mes choix et de m'avoir permis de réaliser de longues études. Je vous aime fort.

**À mon petit frère** ; Théo, merci d'être présent dans les moments importants de ma vie. Tu es merveilleux et je souhaite que ta vie soit remplie de bonheur et de réussite. Je suis fière de toi et je t'aime énormément !

**À mes grands-parents** ; malgré la distance plus ou moins longue qui nous sépare, nous nous retrouvons toujours pour les moments primordiaux. Je vous aime tous très fort et j'ai une grande pensée pour mon grand-papa.

**À Tonton Alain, Tatie Michelle et Joël** ; je suis contente de vous avoir auprès de moi. Je suis fière de vous et aimerais vous voir encore plus souvent. Merci Joël pour toujours avoir su te rendre disponible.

**À ma cousine** ; Sylvie, après toute notre jeunesse passée ensemble puis 4 années en colocation, nos vies enfin trouvent des chemins différents. Malgré cela , je souhaite que l'on ne perde jamais notre complicité, ce lien si fort qui nous rassemble et cette joie à chaque fois que l'on se retrouve.

Je pense également à toute **ma famille de Montréal**. J'ai cependant la chance d'avoir près de moi ma Marraine. Tatïe, que tu aies fait tout ce chemin pour être présente en ce jour si particulier est le plus beau cadeau que tu aies pu me faire. Tu es merveilleuse et je suis fière d'être ta filleule.

**À mes ami(e)s** ; vous m'avez apporté tellement. Nous avons tous évolué durant ces années ; et oui, on est grands maintenant !! Je garde pour toujours des merveilleux souvenirs de tous les moments passés ensemble ainsi que de toutes nos folles vacances et sorties. Marine, Charline, Charlène, Mathilde, Marion et Laura : je vous aime fort les filles !!! C'est aussi le cas pour vous, les garçons : Ricou, Paul, Jean, Hugo, Titi, Thomas...

Merci également à toutes les personnes ayant contribué de près ou de loin à mon épanouissement durant cette période.

# SOMMAIRE

REMERCIEMENTS .....	7
SOMMAIRE .....	9
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	11
INTRODUCTION .....	13
1. La ménopause .....	14
1.1. Généralités.....	14
1.2. Les hormones stéroïdes.....	23
1.3. Quel bilan et quel suivi doit être réalisé à la ménopause ? .....	29
1.4. Les répercussions de la ménopause.....	31
2. Traitement hormonal de la ménopause .....	36
2.1. Les thérapeutiques hormonales .....	36
2.2. Contre-indications aux THM.....	46
2.3. Les bénéfices et risques du THM.....	47
2.4. Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique .....	53
3. Les phyto-œstrogènes.....	60
3.1. Définition des phyto-œstrogènes .....	60
3.2. Structure chimique .....	62
3.3. Biodisponibilité et mécanisme d'action.....	63
3.4. Effets des phyto-œstrogènes sur l'organisme.....	66
3.5. Intérêt des phyto-œstrogènes .....	68
4. Les plantes à activité œstrogénique .....	71
4.1. Le Soja.....	71
4.2. Trèfle des prés .....	82
4.3. Le Lin .....	85
4.4. Le kudzu .....	89
4.5. Le Houblon.....	93
4.6. L'Alfalfa .....	98
5. Plantes à activité non œstrogénique.....	102
5.1. La Sauge officinale.....	102
5.2. Le Cimicifuga .....	107
5.3. Le Gattilier.....	111
5.4. La Bourrache .....	115

5.5. Passiflore officinale .....	120
2.6. Valériane officinale.....	124
5.7. Mélisse.....	127
CONCLUSION.....	132
TABLE DES ANNEXES.....	139
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	153
TABLE DES MATIÈRES.....	169
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	172
TABLE DES TABLEAUX .....	174
SERMENT DE GALIEN .....	175

# LISTE DES ABRÉVIATIONS

- 17  $\beta$ -œstradiol : 17 bêta-œstradiol
- ADN: Acide desoxyribonucléique
- AJR : Apport journalier recommandé
- ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament
- ARN: Acide ribonucléique
- AVC : Accident Vasculaire Cérébral
- Cap. gyn. : Capsule gynécologique
- CBG : Corticosteroid Binding Globulin
- Cp. Pellic. : Comprimé pelliculé
- DMO : Densité minérale osseuse
- DNA : acide désoxyribonucléique
- E<sub>1</sub> : Œstrone
- EMA : European Medicines Agency
- ESCOPE : Coordination scientifique européenne en phytothérapie
- ESF : extrémité supérieure du fémur
- FSH : Follicle Stimulating Hormone (= Folliculo-stimuline)
- GLA : acide gamma-linolénique
- GnRH : Gonadotrophin Releasing Hormone (= Gonadoréline)
- HDL : High Density Lipoprotéins
- HE : Huile essentielle
- HPMC : hydroxypropyl methylcellulose
- IMC : Indice de masse corporelle
- LH : Hormone lutéinisante.
- LDL : Low Density Lipoprotéins
- MGEN : Mutuelle générale de l'Education Nationale
- MPA : Acétate de médroxyprogestérone

mRNA : acide ribonucléique messager

NADPH : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

NR : Non remboursé

OGM : Organisme génétiquement modifié

OMS : Organisation mondiale de la santé

PTH : parathormone

RE : Récepteur aux œstrogènes

SERM : Modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes

SHBG : Sex Hormon Binding Globulin

TA : Tension artérielle

THM : Traitement hormonal de la ménopause

VNR : Valeurs nutritionnelles de référence

# INTRODUCTION

Chaque année, les milliers de femmes qui rentrent dans le processus de la ménopause vont ressentir de nombreuses perturbations ; qu'elles soient physiques, psychiques ou métaboliques.

Pour traiter ces manifestations, les traitements hormonaux de la ménopause (THM) ont pendant longtemps été considérés comme une panacée aussi bien pour les médecins qui les prescrivait que pour les patientes qui ressentaient de très bons résultats. Cependant, depuis 2004, de nombreuses recherches ont révélé que ces traitements, bien qu'efficaces, pouvaient avoir des effets secondaires redoutables. L'ANSM a donc restreint les conditions d'utilisations, rendant le traitement accessible à un panel de femmes moins large. La recherche d'autres moyens pour soulager les symptômes de la ménopause s'est donc accentuée depuis ces dernières années.

De part un ré-engouement de la population pour revenir à des remèdes plus naturels, et l'inégalité des femmes face à ces perturbations, la question de leur traitement par les plantes s'est posée comme une alternative éventuelle au THM.

Le but de cette thèse sera donc, après avoir rappelé le processus de la ménopause et énuméré les thérapeutiques hormonales existantes avec les bénéfices et risques encourus, d'étudier les différentes possibilités qu'offre la phytothérapie. Il sera donc analysé les effets, l'efficacité et la sécurité d'emploi de certaines plantes quelles soient ou non à activité œstrogénique.

Le pharmacien pourra ainsi jouer son rôle pleinement que ce soit au niveau de l'orientation, du conseil ou de la prévention en rappelant notamment de la nécessité pour ces patientes d'une surveillance médicale régulière.

# 1. La ménopause

## 1.1. Généralités

L'arrêt des règles est précédé d'une période plus ou moins longue d'irrégularités menstruelles (qui va de quelques mois à plusieurs années). Des modifications hormonales vont s'étaler sur plusieurs années, alors même que les cycles menstruels sont encore réguliers. Les barrières entre les stades qui vont de l'activité génitale à la post-ménopause ne sont pas nettes mais nous allons les individualiser de façon schématique.[2]

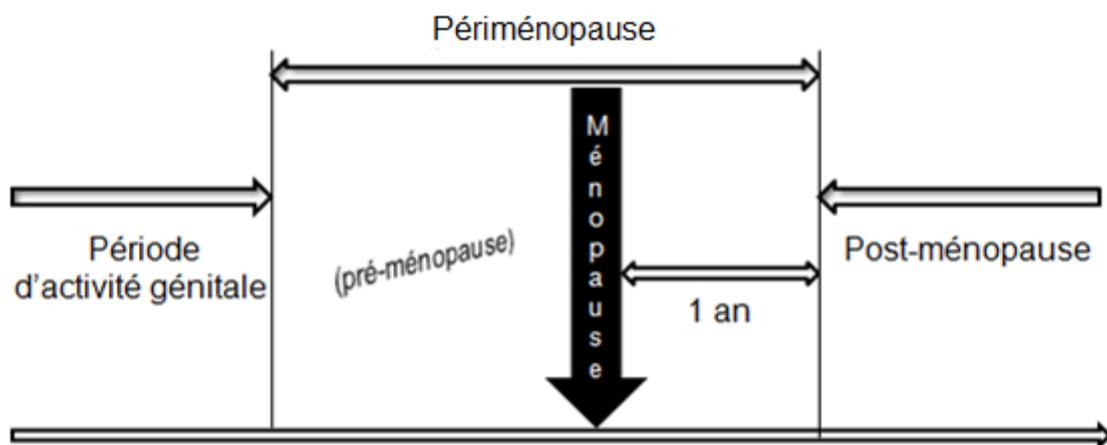


Figure 1 : Schématisation des différents stades chronologiques [2]

### 1.1.1. Définitions

#### 1.1.1.1. La ménopause

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

Cette définition est basée sur une période d'aménorrhée consécutive de 12 mois sans cause physiologique ou pathologique évidente. La ménopause « naturelle » est un phénomène physiologique. Il devient pathologique quand elle survient trop tôt chez une femme, c'est-à-dire avant l'âge de 40 ans : c'est ce que l'on appelle l'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) [25].

Le délai est donc fixé à un an mais peut être modulé selon l'âge de la femme, en l'allongeant, si elle est jeune de façon à ne pas méconnaître la possible reprise de la fonction ovarienne ou raccourci, si elle est en âge d'être ménopausée [2].

Ce repère des règles n'existe pas chez la femme hystérectomisée. Dans ce cas, on peut s'aider du test à la progestérone en sachant que le diagnostic de ménopause ne sera probable que lorsque le test est négatif au moins deux fois consécutivement. (Ce test consiste à administrer un progestatif pendant 10 jours).

Durant cette période de transition, les femmes présenteront des symptômes souvent gênants et une perte osseuse rapide.

### **1.1.1.2. La périménopause**

On appelle périménopause la période qui précède la ménopause, durant laquelle surviennent des manifestations cliniques et biologiques annonçant la ménopause ainsi que l'année qui suit l'arrêt des menstruations [2]. Elle peut débuter 5 ans avant la ménopause jusqu'à un an après les dernières règles [1]. C'est une période d'anarchie hormonale qui évolue vers des périodes de plus en plus longues et fréquentes d'hypo-œstrogénie.[2]

### **1.1.1.3. La préménopause**

La préménopause est souvent utilisée avec ambiguïté en France pour définir la période de transition [4]. Pour les auteurs anglo-saxons, ce terme définit la période d'activité de procréation, de la puberté à la ménopause. [3]

## **1.1.2. Avant la ménopause : le cycle menstruel**

La connaissance de la régulation du fonctionnement gonadique pendant la période de la vie reproductive permet de mieux comprendre les perturbations qui surviennent durant la péri et post-ménopause et, par la suite, de mieux appréhender les cibles d'action des thérapeutiques existantes.

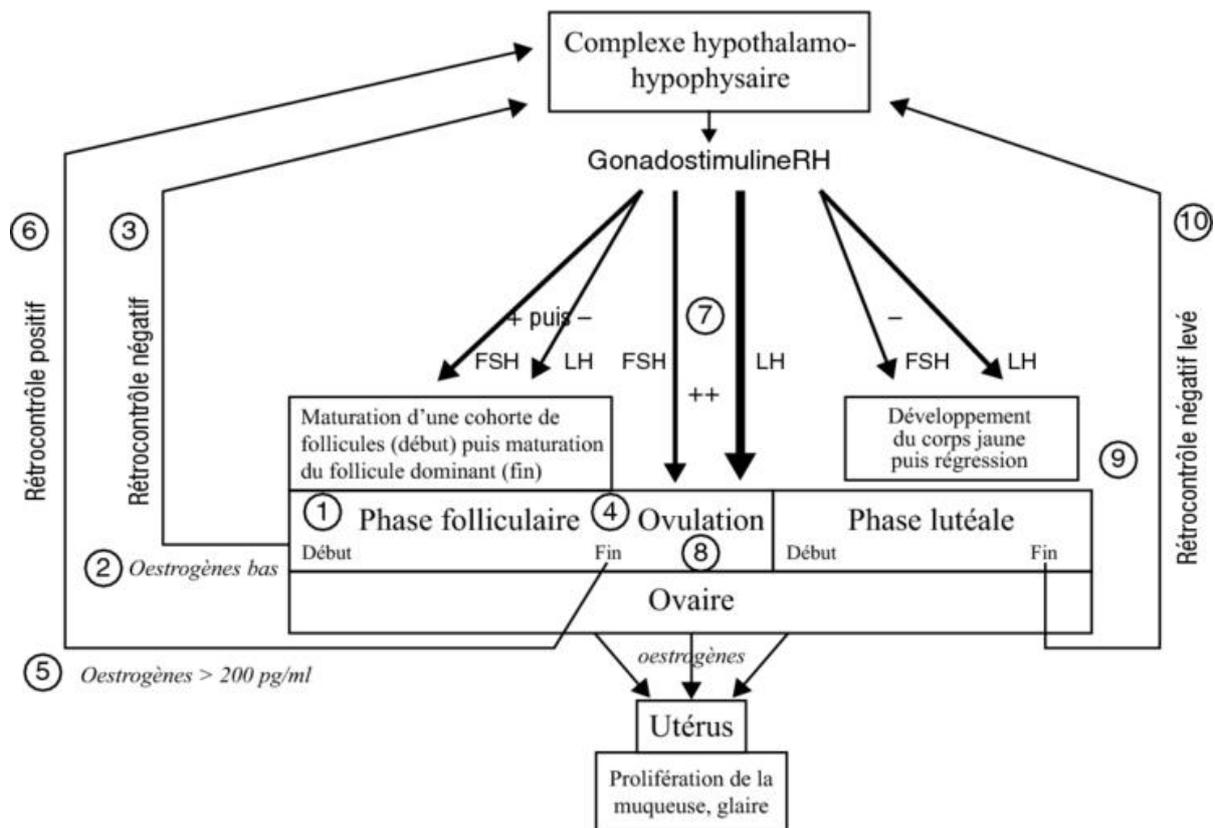


Figure 2 : Schéma-bilan du rôle des œstrogènes dans le fonctionnement utérin et dans la régulation du cycle ovarien [5]

Cette régulation passe par plusieurs étapes. On appelle cela la régulation hypothalamo-hypophyso-ovarienne [1].

Tout d'abord le fonctionnement hypophysaire ; il est sous le contrôle de la sécrétion pulsatile du GnRH (*gonadotrophin-releasing hormone*) qui permet la libération des deux gonadotrophines hypophysaires LH et FSH. Ces deux dernières vont réguler le fonctionnement ovarien et sont elles-mêmes sous la dépendance d'un rétrocontrôle négatif des stéroïdes sexuels (œstrogènes et progestérone). La sécrétion de FSH est aussi régulée par les inhibines produites par les cellules de la granulosa de l'ovaire.

Le GnRH est un petit peptide de 10 acides aminés qui est sécrété par l'hypothalamus selon une fréquence et une amplitude très précise qui vont varier au cours des grandes étapes de la vie reproductive. La régulation de la sécrétion de GnRH fait intervenir les stéroïdes sexuels, les gonadotrophines hypophysaires ainsi que plusieurs neurotransmetteurs comme les endorphines, la dopamine, les catécholamines....

Les stéroïdes sexuels sont produits par l'ovaire sous le contrôle de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires. On peut diviser schématiquement leur sécrétion cyclique au cours du cycle menstruel en trois phases :

La phase folliculaire :

C'est la première phase du cycle qui débute le 1<sup>er</sup> jour des règles et qui se termine au moment du pic ovulatoire. Sa durée varie entre 10 et 14 jours et aboutit au recrutement d'un follicule mature.

En tout début du cycle, la croissance folliculaire ① est dépendante de la FSH qui initie la stéroïdogenèse (surtout la production d'œstradiol) par les cellules de la granulosa.

L'œstradiol ② qui est produit à la fois par les cellules de la granulosa et résultant de l'aromatation des androgènes produite par les cellules de la thèque, sensibilise le follicule dominant à l'action de la FSH tout en exerçant un rétrocontrôle négatif ③ sur le système hypothalamo-hypophysaire. Ce rétrocontrôle négatif sur la FSH est à l'origine d'un arrêt de la croissance des follicules non recrutés. Seul le follicule dominant (qui est recruté dès le 5<sup>ème</sup> au 7<sup>ème</sup> jour du cycle) pourra poursuivre sa croissance ④ (du fait d'une expression augmentée des récepteurs à la FSH et d'une régulation locale auto/paracrine par différents facteurs de croissance). La sécrétion d'inhibine B par les cellules de la granulosa va également contribuer à la sécrétion de ce follicule dominant et l'augmentation de ses concentrations est à l'origine d'un rétrocontrôle négatif de la FSH.

L'augmentation progressive de l'œstradiolémie, lorsqu'elle atteint un seuil d'environ 200 pg/mL ⑤ (et à condition que ce seuil soit maintenu pendant au moins 50 heures) va être à l'origine de modifications du rétrocontrôle hypophysaire ⑥ . Il existe au-delà de ce seuil, une stimulation de la sécrétion de LH qui va aboutir au pic ovulatoire ⑦ .

L'ovulation ⑧ :

Elle survient classiquement en milieu de cycle même s'il existe de grandes variations entre les femmes, voire pour une même femme d'un cycle à l'autre. Le pic de LH qui survient environ 10 à 24 heures avant l'ovulation apparaît être le meilleur indicateur de sa survenue.

Il va être à l'origine d'une série d'évènements dont la résultante sera la libération d'un ovule prêt à être fécondé.

La phase lutéale ⑨ :

Cette phase est caractérisée par une augmentation de la production de progestérone par les cellules de la granulosa ainsi que de la thèque dès les trois premiers jours après l'ovulation. Une augmentation de l'angiogénèse provoquée par l'interaction de la LH et des facteurs de croissance produits par les cellules de la granulosa en cours de luteinisation, tel

le VEGF, constitue un des phénomènes marquants de la formation du corps jaune. Celui-ci ne constitue pas une entité fonctionnellement autonome et reste dépendant de la sécrétion des gonadotrophines (LH).

La progestérone atteint un pic de sécrétion environ 8 jours après le pic de LH (21<sup>ème</sup> jour du cycle). En l'absence de fécondation, le corps jaune décline rapidement, 9 à 11 jours après l'ovulation <sup>®</sup>. Les mécanismes sous-tendant cette régression restent non identifiés. Au cours d'un cycle normal, la durée de la phase lutéale est toujours proche de 14 jours bien qu'elle puisse être influencée par la durée de la croissance et de la maturation folliculaire.

Durant toute la phase lutéale, la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires LH et FSH reste basse en raison du rétrocontrôle négatif exercé par la progestérone, l'œstradiol et inhibine A.

### **1.1.3. Le vieillissement ovarien : évolution du capital folliculaire au cours de la vie**

Le stock de follicules ovariens est à son maximum chez le fœtus âgé de 5 à 7 mois, on en compte 5 à 7 millions. Puis il y a un déclin logarithmique du nombre de ces follicules jusqu'à la ménopause. A la naissance, le nombre de follicules est estimé à 2 millions et à la puberté le stock est diminué jusqu'à 300 000 [79].

On estime qu'à environ 37 ans, le nombre de follicules atteint le seuil de 25 000 et chez une femme de 50 ans, il y aurait 2000 à 5000 follicules ovariens. La ménopause se manifesterait alors quand le seuil de 1000 follicules ovariens serait atteint, vers l'âge de 51 ans en moyenne. Ainsi, l'ovaire post-ménopausique (donc après 12 mois d'aménorrhée) est essentiellement constitué d'un tissu conjonctif hyperplasié contenant quelques follicules qui sécrètent de l'œstradiol par exemple et qui vont disparaître progressivement après 12 à 24 mois d'aménorrhée [79].

Ce déclin est dû au phénomène d'atrésie folliculaire. Il est déterminé génétiquement et semble régié par les lois de l'apoptose [2].

Les signes de la mort cellulaire programmée ont été observés dans les ovocytes et dans les cellules de la granulosa (par exemple, modifications de la nature des mRNA et des protéines synthétisées, dégradation du DNA...).

L'apoptose sera régulée à la fois par des facteurs externes (hormones hypothalamo-hypophysaires) et internes à l'ovaire (avec les cytokines notamment). Cette régulation génétique se fait également par des facteurs épigénétiques environnementaux qui vont

moduler cette atrophie folliculaire : la multiparité, la gémellarité et l'allongement du cycle retardent la ménopause, probablement en diminuant le nombre de follicules " perdus " à la suite de l'ovulation . Enfin, la malnutrition, les radiations ionisantes, les radicaux libres et les produits de combustion des cigarettes comme les benzopyrènes favorisent l'atrophie folliculaire. On comprendra donc pourquoi les femmes qui fument peuvent avoir une ménopause qui survient 1 à 2 ans avant la moyenne [2].

L'âge moyen de la ménopause est génétiquement déterminé, mais certains facteurs peuvent l'influencer : il est avancé, dans certaines ethnies (méditerranéenne et noire), par l'intoxication tabagique et la malnutrition ; il est retardé par la grande multiparité et l'alcoolisme [49].

#### **1.1.4. Epidémiologie de la ménopause**

Plus de onze millions de femmes en France sont ménopausées [47] ; 3,5 millions ont entre 50 et 60 ans [4].

On estime qu'en France, environ 430000 femmes débutent leur ménopause chaque année [1].

Trois femmes ménopausées sur quatre souffriront d'un syndrome climatérique qui durera au moins 5 ans dans 50 % des cas [25].

L'âge médian de la ménopause naturelle dans la population européenne est compris entre 50 et 51 ans et demi et elle survient donc le plus souvent entre 48 et 52 ans [1]. Cependant, cet âge ne représente qu'une moyenne arithmétique qui recouvre une grande disparité car : environ 10 % des femmes sont ménopausées avant l'âge de 45 ans, 50 % le seront avant 50 ans et environ 90 à 95 % seront ménopausées à l'âge de 55 ans [1].

Lorsqu'une femme est ménopausée avant 40 ans, on parle de ménopause précoce et, après 55 ans, on parle de ménopause tardive. Dans les deux cas, la prise en charge médicale sera très souhaitable.

#### **1.1.5. Physiologie de la ménopause**

L'origine du phénomène est intimement liée au vieillissement ovarien et à sa répercussion sur l'axe hypothalamohypophysaire [25].

Nous distinguons deux phases successives : la périménopause (40–50 ans) et la ménopause installée.

La périménopause est marquée par une altération progressive et fluctuante des fonctions exocrine (ovulations inconstantes) et endocrine de l'ovaire (élévation du rapport FSH [*follicle stimulating hormone*]/17  $\beta$ -œstradiol).

Ce n'est que lorsque le capital folliculaire est franchement altéré et qu'aucun follicule n'entre plus en ovulation, que la carence en 17  $\beta$ -œstradiol est biologiquement visible, ainsi que l'élévation progressive de la LH (*luteinizing hormone*) [25].

De façon concomitante, la production de GnRH (*gonadotropin releasing hormone*) est stimulée par la levée du rétrocontrôle négatif exercé par les hormones synthétisées par les cellules de la granulosa (inhibine B et 17  $\beta$ -œstradiol) sur l'hypothalamus.

L'augmentation de l'amplitude et de la fréquence des pulses de GnRH majore l'élévation des gonadotrophines et en particulier de la LH. L'élévation des taux endogènes de GnRH et la perte du rétrocontrôle par les hormones ovariennes vont donc provoquer une multiplication par 10 du taux de FSH et par 3 du taux de LH, par rapport à ceux de la femme en période d'activité génitale [4].

Les taux de 17  $\beta$ -œstradiol chutent de façon importante, jusqu'à atteindre des taux inférieurs à ceux retrouvés chez l'homme de même âge. De même, la progestérone chute à une valeur de 1  $\mu\text{g/dl}$  dont l'origine est principalement surrénalienne.

Tableau I : Concentrations plasmatiques des hormones stéroïdes sexuels chez les femmes [4]

	Périménopause	Postménopause
Œstradiol (pg/ml)	50-300	15
Œstrone (pg/ml)	40-200	40
Delta4-androstènedione (ng/ml)	1,4	0,8
FSH (mUI/ml)	2-4	70-150
LH (mUI/ml)	2-4 (pic 40-80)	35-70

Après la ménopause, la sécrétion hormonale des stéroïdes sexuels persiste grâce à une sécrétion d'androgènes, en particulier de delta4-androstènedione, par les cellules de la thèque et surtout par la corticosurrénale. Cette hormone se transforme, par aromatisation dans le tissu grasseux périphérique, la peau ou le foie, en œstrone ( $E_1$ ). L'activité de l'aromatase augmente lors de la ménopause, mais également avec le poids (ceci explique pourquoi les personnes en surpoids seraient un peu moins sujettes à de forts troubles, notamment à de moindres bouffées de chaleur au moment de la ménopause, car leur résidu en œstrogènes sera plus élevé que chez d'autres femmes plus minces). Ce mécanisme compense la diminution des androgènes ovariens et surrénaliens. Ceci aboutit à une production importante d' $E_1$ , qui est, certes, un œstrogène faible, mais qui se transforme partiellement en  $17\beta$ -œstradiol dans divers tissus, tels ceux du sein ou de l'utérus, grâce à la sulfatase et à la  $17\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase. Cette conversion explique l'imprégnation œstrogénique parfois observée chez la femme ménopausée [4].

Sur le plan clinique, lorsque la ménopause est installée, on observe une impossibilité permanente de maturation folliculaire, ayant pour conséquence une anovulation constante et une aménorrhée définitive [25].

### **1.1.6. Signes cliniques de la ménopause**

La ménopause est précédée d'une phase transitoire qui représente les derniers stades de la fonction cyclique ovarienne avant l'installation définitive de la phase post-ménopausique.

Durant cette période on trouve une très grande variabilité de sécrétions au niveau hormonal avec des phases d'hyper et d'hypo-œstrogénie et parfois retour à des valeurs normales. Ceci rend les dosages ininterprétables et donc inutiles.

Le diagnostic doit être, avant tout, clinique et va se poser dans un contexte d'âge particulier (> 40 ans).

Dans un premier temps, les troubles menstruels avec parfois ménorragies et/ou métrorragies témoignent du caractère dysovulatoire ou anovulatoire des cycles. Ils sont accompagnés de troubles neuropsychiques et physiques prémenstruels variables mais qui augmentent progressivement : irritabilité, « sautes d'humeur », ballonnement abdominal, mastodynie. On observe souvent une prise de poids. Au niveau histologique, il peut y avoir l'apparition ou l'aggravation d'une mastopathie bénigne ainsi qu'une hyperplasie de l'endomètre avec méno-métrorragies. Des signes d'hyperandrogénie relative peuvent se rencontrer : séborrhée, chute de cheveux, augmentation de la pilosité [2].

Dans un deuxième temps, des signes de carence œstrogénique comme ceux que l'on rencontre en post-ménopause, apparaissent chez certaines femmes avant même l'arrêt des règles : bouffées de chaleur, sudations nocturnes, insomnie, asthénie, tendance dépressive, diminution de la libido, sécheresse vaginale. Au plan biologique, cette hypo-œstrogénie s'accompagne d'une élévation du cholestérol total et du LDL cholestérol. Il y a aussi une élévation du fibrinogène et du facteur VII (marqueurs du risque artériel). Il existe aussi à cette période d'hypo-œstrogénie relative, une perte osseuse nette, mais inférieure à celle observée en ménopause immédiate. Cette perte va s'étendre sur plusieurs années et va avoir des conséquences graves chez une femme au capital osseux déficient [2].

### **1.1.7. Diagnostic de la périménopause et de la ménopause**

Quelle que soit la symptomatologie, on ne peut parler de ménopause tant que persiste la sécrétion œstrogénique. On l'évaluera soit par la clinique, soit par la présence d'une glaire cervicale à l'examen du spéculum, soit par un test aux progestatifs [2].

Chez les femmes en aménorrhée, la survenue des règles à l'arrêt du progestatif témoigne de la persistance d'une sécrétion d'œstrogènes et de l'existence endométriale réceptive, elle ne sera donc pas encore en ménopause à proprement parlé.

La ménopause se traduit cliniquement par l'arrêt définitif des menstruations et l'absence de saignement après le test à la progestérone.

Du fait de la variation importante des taux de FSH qui traduit le « désordre hormonal » de cette période, les dosages hormonaux (notamment le dosage de la FSH en tout début de cycle) n'auront d'intérêt que dans le cadre du bilan d'une stérilité chez une personne ayant des troubles du cycle et ayant un désir de grossesse (quel que soit son âge et avant toute tentative thérapeutique).

## 1.2. Les hormones stéroïdes

### 1.2.1. Les œstrogènes

Il existe trois hormones naturelles principales : le 17  $\beta$ -œstradiol, qui constitue l'œstrogène de référence, l'œstrone et l'œstriol (ce dernier n'est produit en quantités significatives qu'au cours de la grossesse par le placenta).

#### 1.2.1.1. Structure chimique

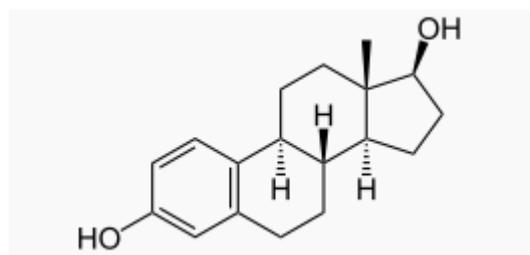


Figure 3 : Structure chimique de l'œstradiol [80]

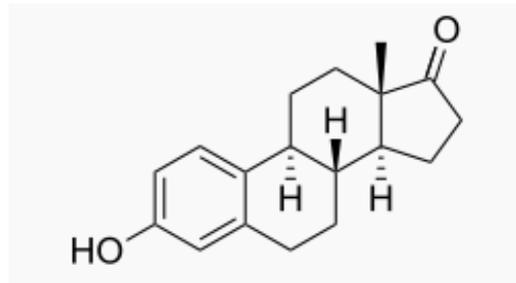


Figure 4 : Structure de l'œstrone [80]

### 1.2.1.2. Biosynthèse des œstrogènes naturels

La biosynthèse des œstrogènes s'effectue surtout dans les ovaires sous l'effet de la LH et de FSH. Mais d'autres organes comme le testicule (car l'homme aussi synthétise une certaine quantité d'œstrogènes), le tissu adipeux (c'est pourquoi les femmes plutôt rondes auront un peu moins de signes climatiques au moment de la ménopause que les personnes minces, car elles auront une quantité d'œstrogènes résiduelles plus importante), l'hypothalamus, le cerveau peuvent aussi en synthétiser [81].

Les œstrogènes dérivent du cholestérol et de la pregnénone qui sont transformés en androstènedione et testostérone, précurseurs directs des œstrogènes. La principale réaction enzymatique est la transformation de la testostérone et de l'androstènedione en œstradiol et œstrone sous l'influence d'une aromatasé constituée d'un cytochrome P-450 et d'une cytochrome réductase utilisant le NADPH comme réducteur. Cette enzyme est présente dans l'ovaire mais aussi dans le foie, les muscles, les follicules adipeux et certains tissus tumoraux comme les carcinomes mammaires [81].

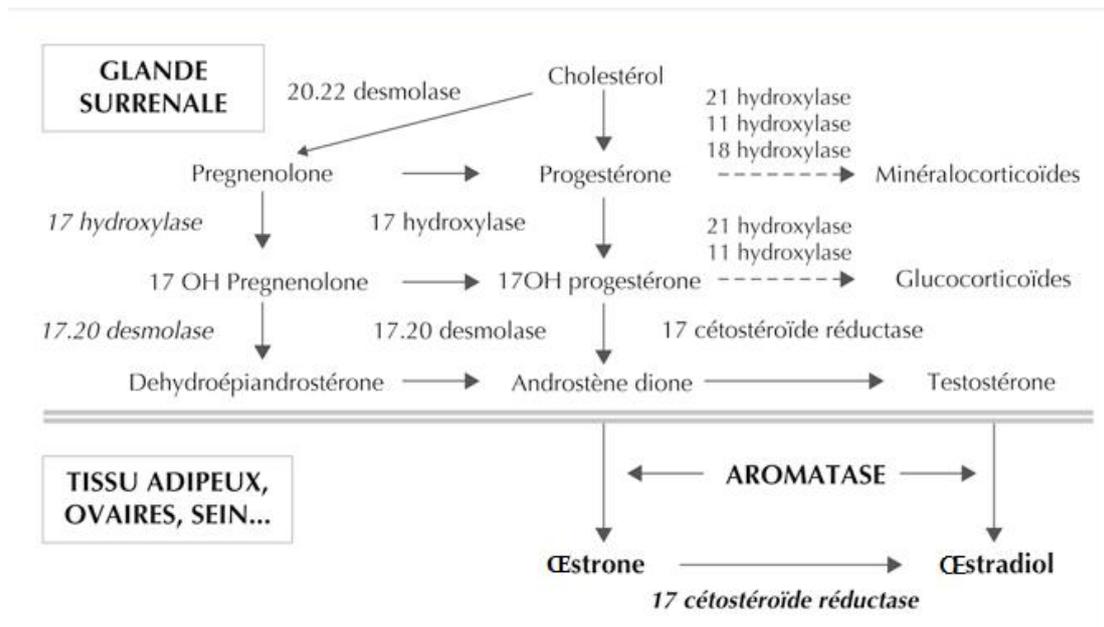


Figure 5 : Métabolisme des œstrogènes [82]

### 1.2.1.3. Distribution et mode d'action des œstrogènes naturels

Dans le sang et chez la femme, comme vu dans la partie sur le cycle menstruel, la concentration d'œstrogènes varie au cours du cycle.

Les œstrogènes circulent, dans le sang, liés à 99 % à une globuline spécifique appelée SHBG (Sex Hormon Binding Globulin) et à l'albumine. Seule la forme libre sera active. Dans les tissus, la forme non liée pénètre passivement dans les cellules puis dans le noyau où elle se fixe à un récepteur sur l'ADN. Ce récepteur est présent essentiellement dans les organes cibles (hypothalamus, hypophyse, sein, appareil génital). Cette fixation va conduire à l'expression de gènes par l'activation de l'ARN polymérase et de nombreuses protéines vont se retrouver exprimées. L'effet de la progestérone ne pourra se manifester que suite à une imprégnation œstrogénique préalable permettant l'expression de la progestérone. Cette notion est fondamentale lorsqu'en thérapeutique on induit un traitement progestatif chez une femme ménopausée car le progestatif ne pourra être actif que si on y associe un œstrogène (en préalable ou de façon simultanée) [54].

### 1.2.1.4. Les ligands des récepteurs des œstrogènes

Nous ne traitons que des agonistes dans cette partie puisque les antagonistes sont des bloqueurs compétitifs de la liaison du 17  $\beta$ -œstradiol sur son récepteur.

L'effet d'un œstrogène dépend des nombreux paramètres dont les données pharmacodynamiques qui elles, dépendent étroitement de l'affinité de l'œstrogène pour son récepteur. Plus l'affinité est forte et plus le temps de dissociation est long et donc plus le récepteur interagit avec l'ADN, ce qui induit un effet plus prolongé. En fonction du temps de rétention nucléaire on distingue donc :

- les œstrogènes forts (par exemple l'éthinylœstradiol, qui est un œstrogène stéroïdien de synthèse et qui entre dans la composition des contraceptifs oraux).

- les œstrogènes faibles dont le temps de rétention nucléaire est trop faible pour pouvoir induire une synthèse protéique significative. Cependant, il occupera le récepteur et empêchera l'action de 17  $\beta$ -œstradiol lui-même. Ceci explique certains effets paradoxaux obtenus en œstrogénothérapie comme l'induction d'un effet œstrogénique par administration à forte dose et répétée d'un œstrogène faible et l'obtention d'un effet antagoniste par blocage des effets du 17  $\beta$ -œstradiol par administration à dose plus faible et moins répétée d'un œstrogène faible (c'est le cas du tamoxifène qui agit comme un agoniste partiel) [54].

### **1.2.1.5. Les effets des œstrogènes sur l'organisme**

#### **1.2.1.5.1. Effets sur la sphère sexuelle**

A la puberté, les œstrogènes interviennent dans le développement des caractères sexuels primaires et secondaires (utérus, trompe, vagin, glande mammaire, seins) et modifient la morphologie générale avec répartition gynoïde du tissu adipeux et amincissement du derme [81]. (La répartition gynoïde est une répartition caractéristique des femmes, c'est lorsque l'excès de graisses est localisé dans la partie inférieure du corps, au niveau des fesses, des cuisses, des hanches et du bas du ventre).

Sous l'influence des œstrogènes, les petites lèvres se développent et se pigmentent. Lors de la puberté, les œstrogènes accélèrent la croissance. Leur effet sur la croissance étant probablement potentialisé par les androgènes [81].

Chez l'adulte, les œstrogènes agissent essentiellement sur l'appareil génital. Ils empêchent l'involution des caractères sexuels : après une ovariectomie bilatérale, l'atrophie de l'utérus, du vagin et des trompes est prévenue par l'administration d'œstrogènes qui tend à rétablir l'intégrité des organes sexuels et leur redonne un aspect normal.

→ Sur l'utérus : ils entraînent une multiplication cellulaire intense (mitoses de l'endomètre dont l'épaisseur augmente, ainsi d'une prolifération des cellules du myomètre avec augmentation de leur contractilité.

L'administration d'œstrogènes suivie de leur arrêt peut entraîner une menstruation dite « saignement de privation ».

→ Sur le col utérin : ils entraînent la sécrétion d'une glaire cervicale abondante et filante qui est favorable à la pénétration des spermatozoïdes dans l'utérus [81].

→ Sur le vagin : ils maintiennent la trophicité de la muqueuse et son hydratation tandis que les cellules superficielles deviennent éosinophiles et desquament. La réduction des œstrogènes après la ménopause entraîne l'atrophie de la muqueuse et son hypovascularisation [81].

→ Sur l'hypophyse : l'œstradiol freine la libération de gonadoréline (GnRH) et de FSH et participe à la régulation du cycle hormonal de la femme. Cependant, comme nous l'avons dit plus haut, au milieu du cycle, l'œstradiol, par effet de rétrocontrôle positif, favorise la sécrétion de LH par l'hypophyse. A la ménopause, lors de la diminution de la sécrétion ovarienne, il y a généralement une hyperstimulation hypophysaire.

#### **1.2.1.5.2. Effets métaboliques**

Les œstrogènes ont une activité anabolisante protéique qui demeure beaucoup plus faible que celle des androgènes, mais qui n'est cependant pas négligeable.

Les œstrogènes ont un effet positif sur la masse osseuse. Ils s'opposent au développement de l'ostéoporose car le 17  $\beta$ -œstradiol favorise l'action de la calcitonine et de la parathormone (effet indirect) et présente un effet direct en stimulant les ostéoblastes.

On considère que chez la femme avant la ménopause, ils réduisent la fréquence des accidents cardiovasculaires, coronaropathies et infarctus du myocarde. En effet le risque d'accident cardiovasculaire est plus faible chez la femme que chez l'homme avant la ménopause mais devient plus important après.

Le 17  $\beta$ -œstradiol modifie le profil lipidique vers un profil anti-athéromateux par une diminution des lipoprotéines LDL et une augmentation des HDL mais aussi par une vasodilatation, notamment par ouverture des canaux potassiques. (Par contre ce n'est pas le cas avec les œstrogènes stéroïdes synthétiques comme l'éthinylœstradiol qui a plutôt des effets pro-athérogènes).

Ils modifient la concentration sérique de certains facteurs de coagulation : ils diminuent celle du fibrinogène, facteur pro-coagulant, mais aussi celle de l'antithrombine et de la protéine S (joue un rôle dans la fibrinolyse) qui sont des facteurs anticoagulants [81].

## 1.2.2. Les progestatifs

### 1.2.2.1. Structure générale de la progestérone

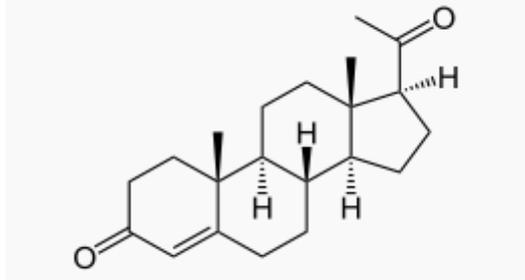


Figure 6 : Structure chimique de la progestérone [83]

Elle a une activité progestative, c'est-à-dire qu'elle est capable de provoquer au niveau de la physiologie animale, la formation de la dentelle utérine par un endomètre préalablement soumis aux œstrogènes et de maintenir la gestation chez une femelle gravide castrée. Cependant, la plupart des progestatifs synthétiques utilisés en thérapeutique ont perdu cette propriété [81] [53].

### 1.2.2.2. Biosynthèse de la progestérone

Sa synthèse se fait à partir du cholestérol, qui va être transformé en pregnénolone sous l'influence d'une desmolase. La pregnénolone donnera ensuite la progestérone par l'action d'une déshydrogénase et d'une isomérase [81].

En majorité, la progestérone est synthétisée par l'ovaire, puis en minorité, par les glandes surrénales et par le placenta au cours de la 2<sup>ème</sup> partie de la grossesse [53].

### 1.2.2.3. Les effets pharmacologiques de la progestérone

La progestérone agit sur des récepteurs nucléaires et modifie la transcription des gènes cibles. Elle n'a pas d'action de type œstrogénique, ni androgénique.

→ La fonction essentielle de la progestérone est de préparer l'utérus à la nidation puis au maintien de la gestation grâce à son activité lutéomimétique et anti-œstrogénique. Elle joue donc un rôle essentiel au niveau de l'endomètre où elle entraîne un arrêt des mitoses provoquées par les œstrogènes et l'apparition d'un aspect sécrétoire, dit « de dentelle utérine », avec les vacuoles remplies de glycogène. L'endomètre est de loin le tissu

le plus riche en récepteurs à la progestérone. Cependant c'est l'œstradiol qui stimule la synthèse du récepteur à la progestérone qui ne peut donc agir qu'en synergie avec les œstrogènes [53].

L'activité anti-œstrogénique fait intervenir différents mécanismes qui vont inhiber la synthèse des récepteurs de l'œstradiol et de son propre récepteur et stimuler une enzyme, la 17  $\beta$ -hydroxydeshydrogénase qui convertit l'œstradiol en œstrone, moins actif [53].

→ Au niveau du myomètre, elle a une action antagoniste vis-à-vis des œstrogènes se traduisant par une diminution de la contractilité utérine [81].

→ Au niveau du col utérin, elle supprime la glaire cervicale induite par les œstrogènes [81].

→ Au niveau des trompes, elle pourrait ralentir le transit de l'œuf [81].

→ Au niveau des seins, elle agit en synergie avec les œstrogènes et les hormones hypophysaires pour induire le développement des acini et inhiber, après une stimulation transitoire, les mitoses épithéliales provoquées par œstrogènes. [53]

→ La progestérone régule également la sécrétion hypophysaire en inhibant la sécrétion des gonadostimulines hypophysaires, mais les progestatifs de synthèse sont beaucoup plus efficaces qu'elle. Ils réduisent en réalité la fréquence des pics de sécrétion et augmentent leur amplitude.

→ Elle possède une action anti-minéralocorticoïde. En effet, la progestérone est natriurétique et va, en se liant au récepteur des minéralocorticoïdes, inhiber de façon compétitive, la liaison de l'aldostérone à son récepteur ; ce qui entraîne une diminution du sodium plasmatique par augmentation de son élimination urinaire. [53]

→ Enfin, au niveau du système nerveux central, elle provoque une action sédatrice en potentialisant l'effet du GABA sur le canal GABA<sub>A</sub> [53].

### **1.3. Quel bilan et quel suivi doit être réalisé à la ménopause ?**

Dans le cadre d'une consultation pour la ménopause, un bilan doit être réalisé pour évaluer l'état de santé de la patiente, ses facteurs de risque et éventuellement, la mise en place d'un traitement hormonal de la ménopause [4].

Tout d'abord, la patiente devra renseigner sur les antécédents personnels ou familiaux d'ordre métabolique, vasculaire, fracturaire ou carcinologique (au niveau des seins et de l'endomètre notamment).

Puis, l'examen physique, outre le poids et la tension artérielle, va permettre une vérification de l'état mammaire, utérin et ovarien. Cet examen est l'occasion de faire des frottis cervico-vaginaux qui sont à renouveler tous les 2 ans.

Si un traitement hormonal substitutif est envisagé, il est recommandé de faire une mammographie avant le début du traitement car l'existence d'un cancer est contre-indiqué avec ces traitements.

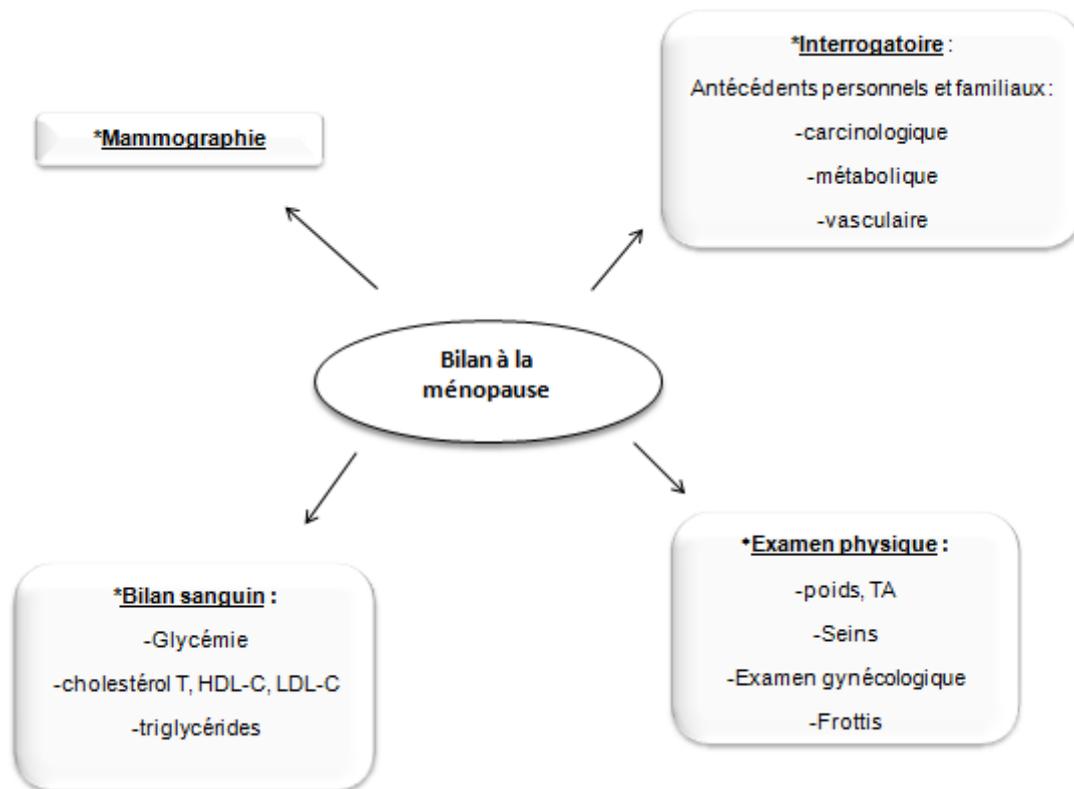


Figure 7 : Bilan réalisé à la ménopause [4]

En ce qui concerne le suivi, il devra être fait un examen clinique, gynécologique et mammaire tous les 6 mois ainsi qu'un frottis cervico-vaginal et une mammographie tous les 2 ans (ou à intervalles plus rapprochés si personnes « à risque »).

Les autres examens ne seront dictés que par des anomalies observées lors du bilan métabolique, pour évaluer l'efficacité d'un régime, d'un traitement, ou bien même en cas de décision de mise en place d'un THM et difficulté d'adapter les doses d'œstrogènes. Un dosage plasmatique d'œstradiol peut également être réalisé afin de confirmer ou non des signes cliniques de sur ou sous dosages (voir tableau II). Cependant, la fiabilité du dosage d'œstradiol plasmatique est très inférieure aux signes cliniques car les taux peuvent être très variables.

De même que la survenue de saignements en dehors des périodes d'interruption de traitement hormonal séquentiel, doit faire l'objet d'explorations : examen clinique, frottis, échographie pelvienne, et en cas de doute, hystérocopie, qui permet de visualiser l'endomètre et d'orienter la biopsie.

Tableau II : Evaluation clinique de l'imprégnation œstrogénique [4]

<b>Signes de surdosage en œstrogènes</b>	<b>Signes de sous dosage en œstrogènes</b>
<p>Tension douloureuse des seins</p> <p>Prise de poids</p> <p>Gonflement abdominal</p> <p>Jambes lourdes</p> <p>Nervosité, irritabilité</p>	<p>Persistance ou réapparition des bouffées de chaleur</p> <p>Fatigue</p> <p>Maux de tête</p> <p>Frilosité</p> <p>Manque de tonus, état dépressif</p> <p>Troubles urinaires</p> <p>Sécheresse vaginale</p>

## 1.4. Les répercussions de la ménopause

Les troubles liés à la carence œstrogénique peuvent être répartis en deux grandes catégories : les troubles climatiques et les risques d'ostéoporose (ces derniers seront développés par la suite).

Les troubles climatériques qui regroupent un ensemble de symptômes :

→ Des troubles vasomoteurs qui correspondent aux bouffées de chaleur, qui sont parfois invalidantes et s'accompagnent de sueurs. Ce trouble est très fréquent et se manifeste par une sensation de chaleur soudaine et intense s'accompagnant d'une transpiration, d'un rythme cardiaque élevé ainsi que de picotement dans tout le corps selon un temps qui varie entre 30 secondes et deux minutes à chaque épisode. Ceci est dû à des perturbations de la température de référence du corps, codée par les centres thermorégulateurs d'une région de l'hypothalamus qui entraînent des modifications neurovégétatives comme la sudation, une vasodilatation périphérique et des modifications comportementales permettant de refroidir l'organisme. Elles sont favorisées par l'émotion, le changement de température ou la période post-prandiale [25].

Le mécanisme physiopathologique des bouffées de chaleur n'est pas encore complètement élucidé. Cependant, la baisse de la production d'œstrogène semble provoquer un dérèglement du système hypothalamique de la thermorégulation par perturbation de neurotransmetteurs cérébraux tels que la noradrénaline, la sérotonine et la dopamine.

Il semble exister des facteurs qui les favorisent : un niveau socioéconomique bas, la minceur, l'intoxication alcoolique ou tabagique, un âge de ménopause supérieur à 52 ans, un antécédent de syndrome prémenstruel et la ménopause chirurgicale.

Les troubles vasomoteurs sont inconstants chez les femmes et leur fréquence varie de 40 à 80 % dans les mois suivant l'arrêt des menstruations.

L'étude PEPI est une étude américaine réalisée chez 875 femmes ménopausées de 45 à 64 ans, suivies pendant 3 ans, qui a recensé leurs symptômes fonctionnels. En voici les résultats [25] :

Tableau III : Symptômes observés chez les femmes ménopausées dans l'étude PEPI [25]

Symptômes	% femmes atteintes
Troubles vasomoteurs	46
Altérations cognitives et affectives	34
Anxiété	5
Prise de poids	32
Douleurs articulaires ou musculaires	48
Sensibilité mammaire	9

La fréquence des bouffées de chaleur tend néanmoins à diminuer avec les années suivant l'arrêt de menstruations [25] et à long terme, l'organisme s'habitue à la carence œstrogénique et au syndrome vasomoteur. Cependant, il existe toujours une carence œstrogénique et les signes se ressentent notamment sur le tissu cutané, le système nerveux central, le tissu osseux et le système cardiovasculaire.

→ Des troubles trophiques génito-urinaires (sécheresse vaginale, dyspareunie, voire incontinence urinaire). En effet, le vieillissement de la peau et des muqueuses induit par hypo-œstrogénie chez les femmes ménopausées est en relation directe avec l'existence de récepteurs aux œstrogènes au niveau du derme et notamment sur la vulve, mais aussi sur le vagin et la vessie [25]. Cela va induire une diminution progressive des fibres de collagène, ce qui va provoquer un amincissement et une perte d'élasticité des tissus. Au niveau cutané, cela se traduit souvent par une sécheresse diffuse, une accentuation des rides et un amincissement cutané lié à la perte des fibres de collagène.

De façon similaire, la vulve modifie son relief avec un amincissement des grandes et des petites lèvres et un rétrécissement de son orifice. La muqueuse vaginale s'amincit et devient sèche. L'ensemble de ces modifications entraîne souvent des dyspareunies, un prurit vulvovaginal ainsi qu'une augmentation de fréquence des vulvovaginites et altère la sexualité des femmes.

L'atrophie du système urinaire provoque des dysuries, des pollakiuries et des cystites à répétition.

Au niveau de la sexualité, beaucoup de femmes ressentent une diminution de la libido ainsi qu'une modification de la qualité des rapports.

→ Des troubles psychiques (anxiété, troubles de l'humeur, dépression, irritabilité, instabilité émotionnelle, insomnie, asthénie). Au niveau du psychisme, les symptômes dépressifs semblent plus reliés à des caractéristiques personnelles qu'à la ménopause proprement dite. En effet, les femmes qui anticipaient négativement la période ménopausique sont celles qui une fois la ménopause atteinte présentent un maximum de symptômes [2].

→ Des troubles métaboliques car les œstrogènes jouent un rôle dans la glycorégulation. Il se crée donc, à la ménopause, une diminution de la tolérance au glucose. Il y a également une altération du bilan lipidique avec une augmentation des taux sériques de triglycériques, de LDL et une diminution de HDL induisant un risque cardiovasculaire.

Tableau IV : Symptômes liés à la ménopause [84] [25]

<b>Troubles climatériques</b>	<b>Troubles vasomoteurs</b>	Bouffées de chaleur et sueurs nocturnes
	<b>Atrophie génitale</b>	Sécheresse vaginale et irritation, diminution de la libido, infection des voies urinaires, rapports sexuels douloureux
	<b>Symptômes psychologiques</b>	Dépression, irritabilité, anxiété, troubles de l'humeur
	<b>Modifications métaboliques</b>	Augmentation du LDL et cholestérol total
	<b>Troubles cognitifs</b>	Faculté de concentration diminuée, désorientation
	<b>Risques cardiovasculaires</b>	Hypertension et augmentation des risques de coronaropathie
	<b>Autres</b>	Insomnie/ troubles du sommeil, maux de tête, fatigue, chute des cheveux, problèmes digestifs, démangeaisons de la peau, amincissement cutané et perte d'élasticité des tissus
<b>Risques d'ostéoporose</b>	<b>Perte osseuse accrue</b>	Douleurs et faiblesse dans le bas du dos et au niveau du genou et augmentation des risques de fractures

## 2. Traitement hormonal de la ménopause

Le THM a vu le jour dans les années 1940 aux Etats-Unis. Le premier traitement apparu sur le marché correspond à des œstrogènes conjugués équins, commercialisé sous le nom de Premarin®, et administré par voie orale et encore prescrit de nos jours aux Etats-Unis [38]. En France, il a fallu attendre les années 1970 pour que des produits visant à réduire les symptômes climatiques n'arrivent sur le marché et très vite les pratiques françaises ont différées de celle des américains, tant au niveau des molécules que des voies d'administration [38].

### 2.1. Les thérapeutiques hormonales

En France, jusqu'en 2002, il était d'usage, en l'absence de contre-indication, de prescrire systématiquement un THM, sur une durée prolongée, dans le but de soulager les bouffées de chaleur et d'avoir un effet protecteur sur la masse osseuse et éventuellement sur le système cardiovasculaire [41]. De ce fait, environ 30 à 50 % des femmes ménopausées, soit 1,5 à 2,7 millions de femmes, recevaient un THM pendant au moins un an [41].

#### 2.1.1. Les œstrogènes et les progestatifs

##### 2.1.1.1. Les œstrogènes

Il existe plusieurs types d'œstrogènes : les œstrogènes conjugués équins (ECE) qui dérivent d'urines de jument, le 17  $\beta$ -œstradiol qui est un œstrogène naturel et un dérivé de ce dernier appelé le valérate d'œstradiol. Cependant, en France, les œstrogènes conjugués ne sont plus commercialisés [38] et l'œstrogène majoritairement utilisé est le 17  $\beta$ -œstradiol ; il est le plus souvent administré par voie parentérale (gel ou patch) [41].

Différentes voies d'administration existent: la voie orale, ou extradigestive (avec le gel, commercialisé dès les années 1970 ou le patch, arrivé à la fin des années 1980) [38].

Voici des tableaux regroupant les œstrogènes disponibles en France selon leur voie d'administration :

Tableau V : Œstrogènes utilisés par voie orale [9] [81]

SPECIALITE	DCI	FORME	DOSAGE
ESTREVA®	Œstradiol	Cp séc	1,5 mg
ESTROFEM®	Œstradiol	Cp pellic	1 ou 2 mg
OROMONE®	Œstradiol	Cp pellic	1 ou 2 mg
PROVAMES®	Œstradiol	Cp pellic	1 ou 2 mg
PROGYNOVA®	Valérate d'œstradiol	Cp enrobé	1 ou 2 mg

Ces produits sont tous indiqués dans les corrections de la carence œstrogénique de la femme ménopausée (mais aussi ovariectomisée ou hypogonadique). Ils vont donc agir au niveau des troubles vasomoteurs (bouffées vasomotrices), trophiques génito-urinaires (atrophie vulvo-vaginale, dyspareunie), des troubles psychiques (irritabilité, troubles de l'humeur) et troubles du sommeil et asthénie, dans le cadre d'un cycle artificiel en association avec un traitement progestatif. Mais ils jouent aussi un rôle dans la prévention de l'ostéoporose liée à la ménopause chez la femme ayant un risque accru de fracture et présentant soit une intolérance soit une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose (surtout avec les dosages à 2 mg par jour) [9].

Dans l'indication des symptômes de la ménopause, on devra toujours utiliser la dose minimale efficace et pendant la plus courte durée possible.

La posologie est de 1 comprimé par jour pendant les 21 premiers jours du mois avec des pauses thérapeutiques de 5 à 6 jours [9].

Chez une femme non hystérectomisée, un progestatif devra être ajouté environ 12 jours par mois pour s'opposer au développement d'une hyperplasie endométriale induite par l'œstrogène [9] [81].

En cas d'oubli, celui-ci doit être pris dans les 12 heures suivant l'heure habituelle de la prise.

Tableau VI : Œstrogènes par voie percutanée sous forme de dispositifs transdermiques (patches) [9] [81]

APPLICATION BIHEBDOMADAIRE		
SPECIALITE	DCI	DOSAGE
DERMESTRIL®	Œstradiol	25, 50 et 100 µg/24h
ESTRADERM TTS®	Œstradiol	25 µg/24h
OESCLIM®	Œstradiol	25-37,5-50 µg/24h
THAIS®	Œstradiol	25, 50 et 100 µg/24h
VIVELLEDOT®	Œstradiol	25-37,5-50-75 et 100 µg/24h
APPLICATION HEBDOMADAIRE		
SPECIALITE	DCI	DOSAGE
CLIMARA®	Œstradiol	50 µg/24h
DERMESTRIL SEPTEM®	Œstradiol	25, 50, 75 µg/24h
ESTRAPATCH®	Œstradiol	40, 60, 80 µg/24h
FEMSEPT®	Œstradiol	50, 75 et 100 µg/24h
TAIS SEPT®	Œstradiol	25, 50 et 75 µg/24h

Les patches sont à coller sur une zone du tronc sans pli (bas du dos, région lombaire, abdomen...) mais pas sur les seins [9].

On préconise la mise en place du traitement avec un patch à 50 µg d'œstradiol par 24h, puis d'adapter cette dose en fonction des signes d'hyper ou d'hypo-œstrogénie.

Tableau VII : Œstrogènes par voie percutanée sous forme de gels [9] [81]

SPECIALITE	DCI	DOSAGE
DELIDOSE®	Œstradiol	0,5 mg/0,5 g ou 1 mg/1 g
ESTREVA GEL®	Œstradiol	Délivre 0,5 mg par pression
OESTRODOSE®	Œstradiol	Délivre 0,75 mg par pression
OESTROGEL®	Œstradiol	Délivre 1,5 mg par réglette

Le gel est à appliquer sur une large surface comme les avant-bras ou les cuisses mais jamais sur les seins.

La posologie sera de 0,5 à 1,5 mg d'œstradiol/jour (jusqu'à 3 mg/jour si besoin) pendant 21 à 25 jours par mois.

Tous les œstrogènes par voie percutanée (donc les patches et les gels) sont à base de 17 β-œstradiol. Ils sont classiquement utilisés dans la correction des carences œstrogéniques et des symptômes de déficit en œstrogènes, notamment les bouffées de chaleur.

L'œstrogénothérapie percutanée est préférable par rapport à celle par voie orale car par voie orale il y a une résorption digestive avec inondation hépatique en œstrogènes, ce qui va induire des perturbations hépatiques augmentant le risque thrombo-embolique. Avec cette forme, on évite donc le premier passage hépatique, entraînant ainsi moins de risques vasculaires artériels et veineux qu'avec la voie orale [38].

Tableau VIII : Œstrogènes par voie vaginale [9] [81]

SPECIALITE	DCI	FORME	POSOLOGIE
COLPROTROPHINE®	Promestriène	Crème vaginale (Tube de 30 g)  Cap. gyn. 10 mg	1 à 2 applications/jour (crème) ou 1 cap. gyn.  2 à 3 fois/semaine en cures de 20 jours
COLPOSEPTINE®	Promestriène	Cp. gyn.10 mg  (+ Chlorquinaldol 200 mg)	1 cp. Gyn./jour en cures de 18 jours
TROPHIGIL®  FLORGYNAL®	Œstriol	Cap. gyn. 200 µg  (+ Progestérone 2 mg)	1 à 2 cap. gyn. 2 à 3 fois/semaine
GYDRELLE®  TROPHICREME®	Œstriol	Crème vaginale de 30 g avec applicateur délivrant 1 mg par dose	1 dose/jour pendant 2 à 3 semaines, puis 2 fois/semaine
PHYSIOGYNE®	Œstriol	Crème vaginale de 15 g avec applicateur délivrant 0,5 mg par dose  Ovules de 0,5 mg	1 ovule ou une dose/jour pendant 2 à 3 semaines puis 2 fois/semaine

Ces produits sont généralement indiqués dans les affections vulvo-vaginales dues au déficit œstrogénique de la post-ménopause naturelle ou chirurgicale :

-sècheresse vaginale et prurit vulvaire

- troubles atrophiques de la vulve, du vestibule ou de l'anneau vaginal
- atrophie vaginale
- retards de cicatrisation vulvo-vaginaux
- dyspareunie [9] [81]

### 2.1.1.2. Les progestatifs

Aux Etats-Unis, l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) (progestatif de synthèse) est le progestatif le plus utilisé, mais les effets métaboliques et vasculaires ne sont pas négligeable [41]. En France, c'est la progestérone naturelle qui est la molécule de référence depuis plusieurs années [38]. Il existe cependant de nombreuses molécules disponibles: soit la progestérone naturelle micronisée, soit son dérivé (dydrogestérone), soit des progestatifs de synthèse (dérivés prégnanes pour la chlormadinone, et dérivés norprégnanes avec le nomégestrol, la promégestone ou la médroxyprogestérone) [9].

Ils peuvent être prescrits par voie orale, vaginale ou percutanée.

Tableau IX : Progestatifs utilisés dans le traitement de la ménopause [9] [81]

SPECIALITE	DCI	FORME	DOSAGE
ESTIMA®	progestérone	capsule orale/vaginale	100 et 200 mg
PROGESTOGEL 1 %®	progestérone	percutanée	Tube de 80 g avec réglette pour mesurer la dose (2,5 g/mesure)
UTROGESTAN®	progestérone	capsule orale/vaginale	100 et 200 mg
DUPHASTON®	dydrogestérone	cp pellic	10 mg
LUTERAN®	chlormadinone	cp	2 et 5 mg

SURGESTONE®	promégestone	cp	0,125 mg, 0,25 mg et 0,50 mg
LUTENYL®	nomégestrol	Cp sécables	3,75 ou 5 mg
COLPRONE®	médrogestone	cp	5 mg

En ce qui concerne la progestérone naturelle par voie orale : elle est rapidement dégradée dans l'intestin et le foie. C'est grâce à un processus galénique, la micronisation, que son utilisation est devenue possible. Elle se lie dans le sang à l'albumine et à la transcortine (CBG) et sa demi-vie est de l'ordre de 5 min. La micronisation a donc amélioré la biodisponibilité mais celle-ci reste quand même médiocre, de l'ordre de 10%. L'absorption est augmentée par la prise concomitante d'aliments [53]. La voie vaginale permet d'éviter le métabolisme entéro-hépatique lors du premier passage hépatique et réduit les variations inter- et intra-individuelles. Enfin, la voie percutanée ne possède qu'une action locale [53]. En ce qui concerne les dérivés de la progestérone :

- la dydrogestérone (DUPHASTON®) résiste, par voie orale, à la dégradation hépatique et reproduit l'action de l'hormone naturelle sur l'endomètre mais a perdu son effet antiandrogène et antiminéralocorticoïde.

- la médrogestone (COLPRONE®) possède une puissante activité lutéomimétique très atrophiante sur l'endomètre [53].

- l'acétate de chlormadinone (Lutéran®) est un dérivé de l'acétate de 17-hydroxyprogestérone (cette molécule en elle-même n'a pas d'effet biologique et c'est l'estérification de radical hydroxy en C17 qui lui redonne ses propriétés progestatives) [53].

- les dérivés norpregnanes ont une puissance proche des dérivés norstéroïdes mais ils ne se lient pas au récepteur des androgènes. Leur demi-vie est longue (30 heures pour l'acétate de nomégestrol) permettant une prise quotidienne unique. Ils ont une très forte affinité pour le récepteur à la progestérone: 5 fois plus grande que la progestérone naturelle pour la promégestone, 2,5 fois pour l'acétate de nomégestrol [53].

Choix du schéma thérapeutique [53] :

→ Séquentiel : la durée de la séquence progestative doit être de 12 à 14 jours. Le progestatif est ajouté en fin de mois. L'œstrogène sera pris pendant 21 à 28 jours par mois. Ce traitement restaure artificiellement les règles à l'arrêt du traitement progestatif.

→ Combiné: ici, le progestatif est donné en même temps que l'œstrogène. L'intérêt est d'améliorer l'observance en supprimant la survenue de « règles ». Néanmoins des « spotting » sont fréquents au cours des six premiers mois de traitement.

### 2.1.1.3. Les associations

Cette association facilite la prise du THM mais les voies orales restent peu utilisées en France chez les femmes ménopausées physiologiquement (après 50 ans) en raison de l'augmentation du risque artériel et veineux de cette voie d'administration [38].

Ils sont utilisés en associations avec les œstrogènes pour minimiser le risque de pathologie endométriales [38]. Cependant, en cas de contre-indications aux œstrogènes, ils peuvent être utilisés seuls pour améliorer les bouffées de chaleur et les troubles du sommeil [39].

Tableau X : Associations d'œstroprogestatifs par voie orale [9] [81]

SPECIALITE	DCI	FORME
ACTIVEVELLE®	Œstradiol 1 mg + noréthistérone 0,5 mg (1)	28 cp avec association
ANGELIQ®	Œstradiol 1 mg + drospirénone 2 mg (2)	28 cp avec association
AVADENE®	Œstradiol 1 mg + gestodène 0,025 mg	16 cp (œstrogène) + 12 cp (association)
CLIMASTON 1 mg/5®	Œstradiol 1 mg + dydrogestérone 5 mg (1)	28 cp avec association

CLIMASTON 1 mg/10 ou 2 mg/10®	Œstradiol 1 ou 2 mg + dydrogestérone 10 mg (2)	14 cp (œstrogène) + 14 cp (association)
CLIMENE®	Œstradiol 2 mg + cyprotérone 1 mg (2)	11 cp (œstrogène) + 14 cp (association)
CLIMODIENE®	Œstradiol 2 mg + diénogest 2 mg (2)	28 cp avec association
DIVINA®	Œstradiol 2 mg + médroxyprogestérone 10 mg (2)	11 cp (œstrogène) + 10 cp (association)
DUOVA 1 mg/2,5 ou 1 mg/5 ou 2 mg/5 ®	Œstradiol 1 ou 2 mg + médroxyprogestérone 2,5 ou 5 mg	28 cp avec association
KLIOGEST®	Œstradiol 2 mg + noréthistérone 1 mg (1)	28 cp avec association
NAEMIS®	Œstradiol 1,5 mg + nomégestrol 3,75 mg (2)	10 cp (œstrogène) + 14 cp (association)
NOVOFEMME®	Œstradiol 1 mg + noréthistérone 1 mg (1)	12 cp (œstrogène) + 16 cp (association)
TRISEQUENS®	Œstradiol 2 mg + noréthistérone 1 mg (1)	12 cp (œstrogène) + 10 cp (association) + 6 cp (œstrogène)

(1) Progestatif de type norstéroïde ayant des effets androgéniques et métaboliques indésirables.

(2) Progestatifs intéressants car dépourvus d'effets androgéniques indésirables.

Tableau XI : Œstroprogestatifs par voie percutanée

SPECIALITE	DCI	FORME	DOSAGE
FEMSEPTCOMBI®	(œstradiol + lévonorgestrel)	Dispositif transdermique	2 patchs délivrant 50 µg d'œstradiol/24 h + 2 patchs délivrant 50 µg d'œstradiol/24 h avec 10 µg/24 h de lévonorgestrel
FEMSEPTTEVO®	(œstradiol + lévonorgestrel)	Dispositif transdermique	4 patchs délivrant 50 µg d'œstradiol/24 h + 10 µg/ 24h de lévonorgestrel

Ces deux patchs ont le même protocole d'utilisation ; il faudra coller 1 patch et le renouveler une fois par semaine en traitement continu.

### 2.1.2. Autres produits disponibles

- La tibolone LIVIAL®

Ce sont des comprimés à 2,5 mg à la posologie de 1 cp par jour.

C'est un stéroïde de synthèse à effet progestatif et dont deux métabolites hydroxylés après l'administration par voie orale (la 3 alpha-OH-tibolone et la 3 bêta-OH-tibolone) aux effets œstrogéniques vont contribuer à diminuer les bouffées de chaleur, la sécheresse vaginale, le tractus génito-utinaire et la perte osseuse post-ménopausique [9].

LIVIAL® est donc indiqué dans le traitement hormonal de la ménopause des symptômes de déficit en œstrogènes chez les femmes ménopausées depuis plus de 1 an.

L'étude de Hammar et al. a montré une nette amélioration de la prévalence et de la sévérité des bouffées de chaleur, des sueurs nocturnes, et de la sécheresse vaginale par la tibolone. Elle a aussi un effet favorable sur la densité minérale osseuse qu'elle augmente, notamment du rachis.

Cependant, la tibolone reste contre-indiquée en cas d'antécédent de cancer du sein compte tenu du manque de recul de son utilisation dans la population et son effet à long terme sur le risque de cancer du sein reste à préciser [49].

Les effets indésirables seront surtout la survenue de spottings, d'écoulements vaginaux, de mastodynies et des douleurs abdominales dans les premiers mois de traitements [9]. D'autres effets, comme des ballonnements, constipation, nausées, céphalées, acné, prise de poids..., peuvent survenir [9].

- Béta-alanine ABUFENE® cp 400 mg

C'est un médicament non remboursé

C'est un acide aminé pur qui agirait sur les phénomènes de vasodilatation périphérique et qui a un rôle inhibiteur non œstrogénique des bouffées de chaleur de la ménopause.

La posologie est de 1 à 2 comprimé par jour (jusqu'à 3 si nécessaire). Il peut être pris pendant 5 à 10 jours jusqu'à inhibition des bouffées de chaleur.

Le traitement sera renouvelé à chaque fois que nécessaire durant toute la période des troubles vasomoteurs cliniques, sans limitation de durée car aucun état d'accoutumance n'a été observé.

De très rares cas de paresthésies transitoires, situées le plus souvent dans les extrémités des membres, ont été signalés [9].

- Les phyto-œstrogènes

Utilisé chez les femmes en période de péri-ménopause et post-ménopause pour améliorer leur qualité de vie. Nous développerons ce thème dans la suite de cette thèse.

## 2.2. Contre-indications aux THM

Dans certains cas, l'initiation d'un traitement hormonal de la ménopause est contre-indiqué. Ceci s'appuie donc bien sur la nécessité de l'interrogatoire avant d'envisager ce traitement.

Il existe une contre-indication absolue de l'initiation du traitement par voie orale et percutanée chez les personnes qui ont [9] [81] :

- un cancer du sein connu ou suspecté ou antécédents de cancer du sein
- des tumeurs malignes œstrogénodépendantes connues ou suspectées (exemple : cancer de l'endomètre)

- un cancer de l'utérus ou de l'ovaire
- une hyperplasie endométriale non traitée
- un antécédent d'accident thrombo-embolique veineux idiopathique ou accident thromboembolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire)
- un accident thrombo-embolique artériel récent ou en évolution (exemple : angor, infarctus du myocarde)
- une affection hépatique sévère
- une hypersensibilité connue au principe actif ou à l'un des excipients
- un lupus

Avec l'utilisation d'une association œstroprogestative fixe par voie orale, le traitement est également contre-indiqué en cas d'antécédent thrombo-embolique veineux mais cette contre-indication est relative si le traitement se fait par voie percutanée [9].

En ce qui concerne le traitement avec des œstrogènes par voie vaginale : les contre-indications sont pour les personnes atteintes d'un cancer œstrogéno-dépendants évolutifs ou guéris et celles atteintes de métrorragies d'étiologie non diagnostiquée [9].

Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THM ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie.

Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an et le THM peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.

### 2.3. Les bénéfices et risques du THM

Pour évaluer les bénéfices et les risques de ce traitement, nous allons nous baser sur les résultats de plusieurs grandes études ; en voici les principales :

- la « Women Health Initiative » (WHI), grande étude américaine lancée en 1997 qui regroupe plus de 60000 femmes ménopausées non hystérectomisées âgées de 50 à 79 ans. Plusieurs groupes composent cette étude randomisée : un comprend plus de 16000 femmes et se base sur le traitement associant œstrogène conjugué équin et MPA, versus placebo, un autre regroupe 11000 femmes et est œstrogénique pur. Un troisième groupe vise à évaluer l'impact d'un régime alimentaire pauvre en graisse et riche en fibres sur l'incidence

du cancer du sein et du colon. Le dernier groupe évalue l'effet d'un apport en vitamine D et calcium sur la survenue de fractures.

En 2002, la partie œstroprogestative de l'étude est interrompue après 5,2 ans au lieu des huit et demi prévus à cause de la balance bénéfice/risque trop négative car les risques cardiovasculaire, thromboembolique et de cancer du sein sont augmentés dans le groupe de femmes traitées. En revanche, le bénéfice du THM dans la prévention du risque de fracture ostéoporotique, particulièrement celle de col fémoral est confirmée.

En 2004, le groupe œstrogénique est à son tour arrêté car conclut à une augmentation du risque d'AVC, sans sur-risque de maladies coronariennes ni de cancer du sein.

Cependant, l'étude comporte des biais, car l'étude incluait 30 % de femmes obèses avec un IMC > 30 kg.m<sup>-2</sup>, les femmes américaines ont un mode de vie différent du nôtre. 26 % d'entre elles avaient déjà pris un THM antérieurement et que, comme nous l'avons déjà dit plus haut, les molécules du THM utilisées ne sont pas les mêmes que celles utilisées en France [46].

- La « Million Women Study » (MWS) est une étude anglaise menée de 1996 à 2001 auprès de 1 084 110 femmes entre 50 et 64 ans et leurs résultats concordent avec ceux de la WHI. Cependant, les femmes ont été recrutées dans des centres de mammographies, il était donc probable que ces femmes soient plus à risque qu'une population moyenne [46].

- L' « étude Épidémiologique de l'Éducation Nationale » (E3N) est une étude française publiée en 2004. C'est une étude observationnelle prospective débutée en 1990 auprès de 69 647 femmes françaises de la MGEN ménopausées, nées entre 1925 et 1950 et n'ayant jamais reçu de THM jusqu'à un an avant leur inclusion dans la cohorte. Cette étude permet une analyse du risque de cancer du sein en fonction du type de THM.

- L' « ESTHER » est une étude cas-témoin qui évalue le risque thromboembolique veineux en fonction de la voie d'administration des œstrogènes et du type de progestatif en incluant des femmes françaises de 45 à 70 ans ayant déjà eu un épisode d'accident thromboembolique veineux idiopathique [46] [50].

### **2.3.1. Les bénéfiques**

- Sur la qualité de vie :

Le THM améliore le syndrome climatérique avec un effet net sur les troubles vasomoteurs, les douleurs musculo-tendineuses et la sécheresse vaginale [164].

- Sur la prévention de la perte osseuse et de l'ostéoporose post-ménopausique :

Il a été démontré que les œstrogènes administrés en début de ménopause prévenaient la perte osseuse post-ménopausique et qu'il s'agissait d'une prévention de la diminution du contenu minéral osseux et de l'altération de la structure osseuse [164].

- Sur le cancer du côlon :

Les études épidémiologiques sont en faveur d'un effet préventif du THM sur le cancer du côlon. L'étude WHI, confirme cet effet bénéfique avec une diminution de 40 % des cas sous traitement actif. Un résultat identique a été observé dans une autre étude avec une administration cutanée d'œstradiol [164].

- En ce qui concerne le diabète de type 2 :

Toutes les études concordent pour montrer que le THM prévient l'apparition du diabète de type 2 [164].

### **2.3.2. Les risques**

- En ce qui concerne le risque de cancer du sein :

Les résultats de l'étude MWS (Million Women Study) sur les traitements hormonaux de la ménopause, confirment et précisent les risques de cancer du sein associés à ces traitements.

Cette étude montre que le risque de survenue de cancer du sein, et que le risque de décès lié à ces cancers est plus important chez les femmes traitées que chez les femmes non traitées. Pour les femmes recevant un THM, ce risque est plus important chez les femmes traitées par une association œstroprogestative que chez les femmes recevant un traitement œstrogénique seul.

L'étude de cohorte française E3N, montre une absence d'augmentation de risque de l'association 17  $\beta$ -œstradiol transdermique et progestérone naturelle micronisée pour une durée de traitement de moins de 7 ans alors que toutes les autres combinaisons de traitement combiné œstroprogestatif augmentent de façon significative le risque de cancer du sein (risque multiplié par 1,4 et ce, quels que soient le mode d'administration (voie orale, transdermique) et la durée du traitement, même courte (deux ans) [52].

Il semble que le THM augmente surtout le risque chez des femmes ayant une densité mammaire élevée, sans doute car il y a plus de chance qu'il y préexiste une lésion infraclinique et que son diagnostic est plus difficile du fait de la densité élevée. En revanche, chez les femmes obèses, il n'y a pas de risque supplémentaire associé au THM [22].

Récemment, la Fédération Nationale des Collèges de Gynécologie Médicale (FNCGM) a présenté les résultats de l'étude MISSION (Ménopause : rISque de cancer du Sein, mOrbidité et prévaleNce) qui conclut à une absence d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes traitées par THM. Cependant, le groupe de travail de l'ANSM sur les études relatives aux THM considère que la méthodologie de cette étude de cohorte exposées/non exposées présente de nombreuses insuffisances et biais. En particulier, le nombre de patientes incluses est trop faible pour permettre la détection d'une augmentation du risque de cancer du sein et il existe un biais de sélection lié à la décision du prescripteur de traiter ou non sa patiente, en fonction notamment des facteurs de risque liés à ses antécédents médicaux. Le groupe a conclu que l'étude MISSION ne permettait en aucun cas de remettre en cause l'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes recevant un THM œstroprogestatif [50].

- En ce qui concerne le cancer de l'endomètre :

L'utilisation d'œstrogènes seuls augmente l'hyperplasie de l'endomètre et le risque de cancer. Ce risque augmente avec la durée du traitement. L'association d'un progestatif à l'œstrogène diminue le sur-risque en cas d'administration séquentielle et l'annule en cas de traitement continu. Le risque relatif de cancer de l'endomètre lié à la prise d'un THM (variation en fonction du type de produit utilisé et de la durée du traitement) est de 0,81 [0,49-1,36] [46] [52].

- En ce qui concerne le cancer de l'ovaire :

Les nouvelles données des cohortes MWS3 (Million women Study) et NIH-AARP Diet and Health Study4 (cohorte de retraités du National Institutes of Health) confirment l'augmentation du risque de cancer de l'ovaire chez les femmes traitées par THM, qu'il

s'agisse d'œstrogènes seuls ou d'associations œstroprogestatives, et ce, à partir de 5 ans [50]. En effet, l'étude suggère que le risque d'avoir un cancer de l'ovaire et d'en mourir serait de 20%, ce qui correspond à un cas supplémentaire de cancer de l'ovaire pour 2500 femmes traitées et un décès de plus pour 3300 utilisatrices. Le risque est le même quel que soit le type de THM et ce risque semblerait revenir à la normale quelques années après avoir arrêté le THM [52].

- En ce qui concerne le risque thromboembolique veineux :

L'étude ESTHER conclut à une absence de ce risque pour l'utilisation d'œstrogène par voie cutanée seul ou en association avec une progestérone micronisée ou dérivé pregnane. Elle confirme par ailleurs l'augmentation du risque thromboembolique veineux chez les femmes recevant un THM avec un œstrogène par voie orale [46] [52].

- En ce qui concerne le risque d'AVC :

Le risque d'accident vasculaire cérébral augmente avec les œstrogènes oraux seuls ou combinés à un progestatif (entre 6,5 % et 13,5 % des cas d'AVC imputables chez les femmes âgées de 40 et 65 ans entre 2000 et 2002 [50]).

- En ce qui concerne le risque cardiovasculaire :

Les études randomisées de prévention secondaire HERS I et II avaient montré que le THM, administré par voie orale, ne diminuait pas les risques cardiovasculaires chez les femmes coronariennes [52]. Les données de WHI confirment que le THM œstroprogestatif ne protège pas du risque d'accident coronaire et entraînerait même une augmentation du risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral au cours de la première année de traitement chez les femmes sans antécédents cardiovasculaires [50]. Cette augmentation du risque d'accident ischémique a été observée surtout chez des femmes de plus de 60 ans. Le même niveau de risque est retrouvé quelle que soit la nature du THM (œstrogènes seuls ou associations œstroprogestatives) [52].

L'augmentation du risque cardiovasculaire lié aux traitements hormonaux est d'autant plus marquée que les femmes présentent des facteurs de risque tels que l'obésité ou l'hypertension artérielle [51].

Cependant, les travaux de Clarkson *et al.* ont démontré une efficacité de la prévention de l'athérome coronaire quand les œstrogènes sont administrés à la ménopause et la perte des effets bénéfiques des œstrogènes si le traitement est débuté plusieurs

années après [14]. Mais ceci n'est vrai que si la progestérone associée à l'œstrogène est une progestérone naturelle car les études montrent un effet délétère sur le système artériel lors de l'association de la CEE par voie orale avec l'acétate de médroxyprogestérone (MPA).

Ces études ont eu un réel impact car depuis, moins de femmes sont traitées et les produits utilisés sont différents. En France, selon des publications récentes, « un peu moins de 17 % des femmes ménopausées débutent un traitement de ménopause alors qu'elles étaient 55,8 % pour celles récemment ménopausées dans les études de cohortes E3N et GAZEL (employées de l'EDF) et moins de 12 % des femmes de 55 à 60 ans le poursuivent selon la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés » [22].

Une enquête auprès de femmes médecins a montré qu'après la publication de l'étude WHI, le nombre de choix pour les associations libres d'œstrogènes et de progestatifs a augmenté par rapport aux associations œstroprogestatives fixes. Ceci est en partie dû à la plus grande variété de l'offre disponible des doses d'œstrogènes, des molécules et des schémas d'administration [40]. De plus, le type de traitement a été modifié : aujourd'hui, une plus forte proportion de femmes utilise de l'œstradiol par voie extradiestive (74,5 % contre 58,8 % avant la WHI) et 68 % de la progestérone micronisée contre 40,3 % avant la WHI [22]. Ces nouveaux profils thérapeutiques montrent que les risques décrits dans les essais de la WHI peuvent être réduits grâce à d'autres types de traitement.



Figure 8 : Evolution de la vente de THM en France [160]

## 2.4. Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique

L'ostéoporose est un enjeu majeur de santé publique, puisque nous estimons à 200 millions le nombre de personnes (hommes et femmes confondus) souffrant de cette pathologie dans le monde. Elle atteint jusqu'à 30% des femmes ménopausées en Europe [7]. En France, on compte plus de 150 000 fractures chaque année liée à l'ostéoporose et on estime le risque fracturaire global à environ 39% chez les femmes âgées de plus de 50 ans.

Selon la définition de l'OMS établit en 1994, l'ostéoporose est “ une maladie caractérisée par une faible masse osseuse et par une détérioration de la microarchitecture osseuse à l'origine d'une fragilité osseuse exposant à l'augmentation du risque de fracture ” [8]. C'est une maladie diffuse du squelette et la prise en charge précoce est impérative pour en limiter les complications. Les fractures ostéoporotiques les plus fréquentes sont celles de l'extrémité distale de l'avant-bras (du poignet); des vertèbres (tassement vertébral) et de l'extrémité supérieure du fémur (la hanche).

On classe l'ostéoporose comme primitive ; lorsqu'elle est la conséquence de différents états pathologiques ou physiologiques (comme ici avec la ménopause) ou comme secondaire lorsqu'elle fait suite à des traitements entraînant une déminéralisation osseuse.

L'ostéoporose post-ménopausique est la forme clinique la plus commune de l'ostéoporose primitive. Son déterminant physiopathologique essentiel est représenté par la carence œstrogénique qui apparaîtra lors de l'installation de la ménopause [7].

### 2.4.1. Mécanisme d'action

Tout au long de la vie, le tissu osseux va se renouveler, c'est ce que l'on appelle le remodelage osseux. L'œstradiol joue un effet indirect en favorisant l'action de la calcitonine et de la parathormone et présente un effet direct en stimulant les ostéoblastes.

En tant normal, il existe un équilibre parfait entre l'action des ostéoblastes qui solidifie l'os et des ostéoclastes qui le fragilisent par le biais de la résorption osseuse. Suite à la diminution des œstrogènes du fait de l'arrêt du fonctionnement des ovaires, cet équilibre entre les activités de résorption et de formation se perd. L'activité des ostéoclastes sera donc augmenté par rapport à l'activité des ostéoblastes. Ceci est un des déterminants majeurs de l'ostéoporose post-ménopausique.

## 2.4.2. Diagnostic

L'ostéodensitométrie par absorptiométrie biphotonique à rayons-X est la technique de référence pour estimer la résistance osseuse par la mesure du contenu minéral osseux et ainsi permettre un diagnostic précoce [111].

Le résultat s'interprète en T-score ; cela représente l'écart entre la densité osseuse mesurée et la densité osseuse théorique de l'adulte jeune de même sexe, au même site osseux. Il s'exprime en écart-type [111].

L'OMS définit quatre catégories pour le diagnostic de l'ostéoporose (voir tableau XII).

Tableau XII : Les quatre catégories établies par la mesure de la densité minérale osseuse par ostéodensitométrie [113]

T-score > -1	densité normale
$2,5 < \text{T-score} \leq -1$	ostéopénie
T-score $\leq -2,5$	ostéoporose
T-score $\leq -2,5$ avec une ou plusieurs fractures	ostéoporose sévère

La mesure se fait au niveau des vertèbres lombaires (sur la base d'au moins deux vertèbres adjacentes), du col du fémur ou de la hanche totale [111].

Chez une femme non fracturée, la décision thérapeutique sera basée sur le résultat de l'examen densitométrique dont la réalisation sera guidée par la recherche des facteurs cliniques de risque de fracture ou de chute. Si le T-score est inférieur ou égal à  $-3$ , la décision thérapeutique ne se discute pas (en effet, l'indication de traiter est dans ce cas évidente). S'il est supérieur à  $-3$ , elle dépendra du résultat du score FRAX<sup>®</sup> (voir figure 9).

L'indice FRAX (Fracture risk assessment) est un outil développé par l'OMS qui permet d'évaluer les probabilités à 10 ans de fracture ostéoporotique grave (hanche, vertèbre) et ainsi d'orienter la prise en charge thérapeutique.

Pays: **France** Nom/Identité:  [A propos des facteurs de risques](#) 

**Questionnaire :**

1. Âge (entre 40 et 90 ans) ou Date de Naissance  
 Âge :  Date de Naissance : A  M  J

2. Sexe  Masculin  Féminin

3. Poids (kg)

4. taille (cm)

5. Fracture Précédente  Non  Oui

6. Parent fracture de la hanche  Non  Oui

7. Actuellement Fumeur  Non  Oui

8. Glucocorticoïdes  Non  Oui

9. Polyarthrite rhumatoïde  Non  Oui

10. Ostéoporose secondaire  Non  Oui

11. Alcool 3 unités ou plus par jour  Non  Oui

12. DMO du Col Fémoral (g/cm<sup>2</sup>)  
 Choisissez DXA

Figure 9 : Calcul de la probabilité du risque de fracture sur 10 ans FRAX<sup>®</sup> [111]

Cependant, même si la mesure de la densité minérale osseuse permet de prédire le risque de fracture, elle ne reste qu'un des facteurs à prendre en compte parmi d'autres [113]. En effet, des facteurs indépendants de la masse osseuse contribuent très significativement à la survenue de la fracture de la hanche par exemple (voir annexe 1.2)

### 2.4.3. Les traitements

Le tarissement des sécrétions œstrogéniques à la ménopause et l'accélération de la perte osseuse sont des phénomènes liés, ce qui conduit, depuis plus de 30 ans à la prescription d'une œstrogénothérapie substitutive comme mode de prévention de l'ostéoporose post-ménopausique [6].

En effet, beaucoup d'essais thérapeutiques sur des groupes homogènes de patientes concordent pour démontrer qu'après 12 à 36 mois, l'instauration d'un THM à posologie efficace permet de stabiliser le contenu minéral osseux et souvent même de l'accroître [6].

Lors des premières années de l'installation de la ménopause, l'activité cellulaire osseuse et l'amplitude de la perte osseuse sont plus importantes qu'ultérieurement : cela peut expliquer que la posologie œstrogénique « efficace » au niveau osseux soit différente suivant l'ancienneté de la ménopause lors de l'instauration du THM [6].

Le traitement permettant d'obtenir un effet osseux optimal est de 2 mg d'17  $\beta$ -œstradiol par voie orale ou de 5  $\mu$ g par voie transdermique [7].

Cela va permettre de diminuer l'hyper-remodelage osseux et de préserver la microarchitecture osseuse.

Cependant, les recommandations actuelles limitent la prescription d'un traitement hormonal de la ménopause en première intention au traitement des troubles climatériques (bouffées de chaleur) avec retentissement sur la qualité de vie. Dans cette situation il est préconisé un THM à la dose minimale efficace, pour la durée la plus courte possible, avec réévaluation régulier du rapport bénéfice/risque. Pour la prévention de l'ostéoporose, le THM ne peut être indiqué que s'il existe des troubles climatériques ou chez une femme non symptomatique, en cas d'intolérance ou inefficacité des autres traitements de l'ostéoporose [7].

Puisqu'en assurant un apport œstrogénique médicamenteux lors de la ménopause, on réduit le risque de fracture, on peut se demander si l'utilisation de phyto-œstrogènes a le même effet. L'effet de ces derniers sur l'ostéoporose a été analysé sur le critère de risque de fracture. Les études cliniques menées sur les marqueurs du métabolisme osseux ne montrent pas de résultats convaincants. Aucune étude clinique ciblant l'impact des phyto-œstrogènes sur le risque de fracture n'est actuellement disponible. Sur la densité osseuse par contre, il semble que l'apport en phyto-œstrogènes permet d'éviter les processus de déminéralisation montrés dans les situations de carence œstrogénique [12]. Toutefois aucune étude à long terme n'est disponible. L'effet bénéfique sur la densité minérale osseuse observé dans certaines études cliniques doit être confirmé par davantage d'études de qualité.

Les autres molécules utilisées dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures sont [9] :

- Les SERM (selective estrogen receptor modulator), dont la molécule représentative est le raloxifène EVISTA® et OPTRUMA®. Ce sont des molécules non stéroïdiennes qui se lient aux récepteurs des œstrogènes et vont provoquer une diminution de la perte osseuse. Il agit comme un agoniste sur l'os mais pas sur l'utérus ou le sein. Leur effet a été démontré surtout dans la prévention des fractures vertébrales [7]. Il ne convient pas de donner ce traitement en cas de signes cliniques ménopausiques importants mais en revanche, il offre tout son intérêt chez les femmes pas ou peu symptomatiques ayant des facteurs de risque de cancer du sein car il est antagoniste des récepteurs du tissu mammaire [9]. La durée du traitement peut être portée à huit ans [111].

- Les biphosphonates : ce sont des molécules avec une forte affinité osseuse. Ce sont des inhibiteurs de la résorption osseuse. Leur efficacité est démontrée dans la diminution du risque de fracture vertébrale après quatre ans de traitement avec 50 % de diminution ainsi qu'au niveau de la prévention de la fracture de l'ESF. La durée du traitement recommandée pour les biphosphonates est de l'ordre de cinq à dix ans [111]. Il est recommandé une nouvelle évaluation du risque fracturaire à l'issue de cette séquence de traitement pour juger de la conduite à tenir ultérieure, en particulier chez les femmes à haut risque fracturaire. Contrairement aux autres traitements, l'arrêt des biphosphonates n'entraîne pas de perte osseuse immédiate.

Dans cette famille on retrouve l'acide alendronique FOSAMAX® cp et FOSAVANCE® (+ vitamine D3), l'acide étidronique DIDRONEL®, l'acide ibandronique BONVIVA® cp ou injectable, l'acide risédronique ACTONEL® cp et dans ACTONELCOMBI (+ calcium et cholécalférol) et l'acide zolédronique ACLASTA® sol pour perf.

- Le ranelate de strontium PROTELOS® (granulé pour suspension buvable) est un sel divalent qui se fixe sur l'hydroxyapatite. Il va augmenter la formation osseuse dans les cultures de tissus osseux et diminuer la résorption osseuse en réduisant la différenciation des ostéoclastes et leur activité de résorption. Son effet a été démontré dans la diminution des fractures vertébrales et de la hanche. Cependant, ce traitement augmenterait la survenue de complications thromboemboliques veineuses d'après les rapports de l'Agence européenne des médicaments de 2009 et ne doit donc pas être prescrit en cas d'antécédents personnels de maladie veineuse thrombogène [7]. Ses indications viennent d'être limitées par l'ANSM à une prescription de deuxième intention après les biphosphonates.

- Le tériparatide FORSTEO® (solution injectable en stylo prérempli à 20 µg/80 µL) est une parathormone recombinante humaine (la parathormone endogène est le principal régulateur du métabolisme phosphocalcique au niveau des os et du rein) et va agir au niveau de 3 sites pour maintenir le taux de calcium sérique :

-le tissu osseux avec libération du calcium de l'os

-le rein avec ré-absorption de calcium au niveau du néphron

-l'intestin grêle avec absorption de calcium et de phosphates par l'intermédiaire de la 1,35-dihydroxycholécalférol synthétisé au niveau du rein.

C'est un agent ostéoformateur capable de reconstruire la micro-architecture.

Lorsque la PTH est administrée de manière intermittente, elle stimule l'ostéof ormation. Elle diminue l'incidence des tassements vertébraux, mais également celle des fractures périphériques. La posologie est de 1 injection par jour et la durée recommandée du traitement est de 18 mois (durée maximum de 24 mois) avec une diminution rapide du gain densitométrique à l'arrêt du traitement. Il est donc préconisé un relais par biphosphonates après une séquence de 18 mois de téraparatide.

- Les anticorps anti-RANK ligand : le dénosumab PROLIA® est un anticorps monoclonal humain qui inhibe sélectivement l'activation du récepteur RANK à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs, réduisant la résorption osseuse [9]. Ce traitement délivré par voie injectable de manière semestrielle a une efficacité dans la diminution des fractures vertébrales chez les femmes ménopausées ostéoporotiques, avec une diminution de 68 % retrouvée dans l'étude Freedom lorsque le groupe traité est comparé au groupe placebo [7]. Il permet également une diminution de l'incidence des fractures non vertébrales, et notamment de celles de l'ESF [7].

- Les calcitonines sont des hormones calciotropes qui inhibent la résorption osseuse par action directe sur les ostéoclastes en inhibant leur activité mais ces molécules ne sont pas indiquées dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique mais plutôt dans la maladie de Paget et la perte osseuse aiguë suite à une immobilisation soudaine.

Quel que soit le traitement mis en place, il faudra toujours une supplémentation en calcium et vitamine D. Il est également indispensable de respecter quelques règles hygiéno-diététiques comme consommer 4 produits laitiers par jour, faire au moins 3 repas par jour dans négliger le petit déjeuner, ne pas sauter de repas, ne pas grignoter entre les repas, boire 1,5 L d'eau par jour, ne pas fumer, éviter les excès d'alcool, de café et de thé et enfin pratiquer une activité physique régulière comme par exemple 30 à 45 min de marche par jour [116].

Parmi les produits riches en calcium : le lait en contient 100 à 120 mg pour 100 ml, un yaourt en contient 150 mg, 100 g de fromage à pâte dure contient 1000 mg de calcium et 100g de fromage à pâte molle contient 400 mg de calcium. Les eaux les plus riches en calcium seront l'eau Talians avec 600 mg de calcium par litre, l'eau Vittel et Hépar avec 590 mg par litre d'eau. Par comparaison, l'eau du robinet (en fonction du degré calcaire) en contient 40 à 120 mg par litre [53].

Plus de onze millions de femmes sont ménopausées en France et, selon les nouvelles statistiques, sur les 400 000 femmes qui entrent en ménopause chaque année, seulement 17 % se verront prescrire un THM. Cependant, sur ces 17 % de femmes : une femme sur deux l'abandonnera en 24 mois, 20 à 30 % ne le commenceront pas, 10 % le prendront irrégulièrement et 20 % le prendront moins de 9 mois [16].

Pour le gros pourcentage de femmes restantes, certaines sollicitent les pharmaciens et les professionnels de santé qui pourront donner des informations sur les alternatives possibles. En effet, toutes les femmes ne ressentiront pas les mêmes symptômes et ils ne seront pas forcément de la même intensité, les besoins ne seront donc pas les mêmes en fonction de chacune.

## 3. Les phyto-œstrogènes

### 3.1. Définition des phyto-œstrogènes

Le terme phyto-œstrogène désigne un ensemble de molécules issues de plantes et possédant une structure chimique proche de celle du 17  $\beta$ -œstradiol et qui peuvent donc induire *in vivo* des effets similaires à ceux des œstrogènes animaux en se fixant sur les récepteurs des œstrogènes [13].

Ce terme n'indique pas une classe chimique particulière mais elle englobe tous les composés d'origine végétale avec une certaine forme œstrogénique observée.

Les études en cours ont pour but de déterminer si ces molécules (qui ont des effets similaires à ceux des hormones) pourraient représenter une alternative thérapeutique pour le traitement des symptômes de la ménopause.

On retrouve principalement trois grandes classes de phyto-œstrogènes qui appartiennent au vaste groupe des polyphénols [11] :

→ Les isoflavones que l'on retrouve essentiellement dans les graines de Soja et leur produits dérivés. Les deux principales isoflavones sont la génistéine et la daïdzéine. Les propriétés œstrogéniques des isoflavones ont été identifiées par des chimistes Australiens : Bradbury and White en 1951. Ce sont des flavonoïdes présentant une structure proche de celle de l'œstradiol. Ils possèdent le noyau flavone (enchaînement C6-C3-C6) (voir illustration 13) et on les retrouve essentiellement dans la grande famille des FABACEAE [69]. On trouve également les isoflavanes et les flavanones qui sont proches des isoflavones.

→ Les lignanes que l'on retrouve notamment dans les graines de Lin.

→ Les coumestanes, dont la molécule la plus importante est le coumestrol qui est retrouvé dans l'Alfalfa.

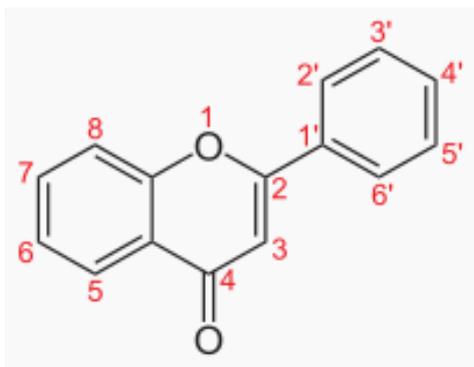


Figure 10 : Noyau flavone [117]

Pour être qualifié de tel, les phyto-œstrogènes devront bien sûr prouver une activité *in vivo* en démontrant des effets œstrogéniques (au niveau de l'utéroprolifération et de la cornification vaginale) ainsi que *in vitro* où les molécules seront dites œstrogéniques si les effets sont observés à des doses équivalentes aux concentrations plasmatiques observées par un apport alimentaire courant [12] [17].

Les phyto-œstrogènes sont environ 100 à 1000 fois moins puissants que l'œstradiol. Ces hormones seraient aussi nettement moins nocives et présenteraient même des propriétés protectrices là où les hormones classiques seraient dangereuses [10].

Les phyto-œstrogènes peuvent être apportés par l'alimentation ou sous forme de compléments alimentaires pour les plantes que l'on ne consomme pas en l'état.

Où les trouve-t-on ? Aujourd'hui, six cents plantes sont répertoriées comme possédant des effets œstrogéniques. Cependant, certaines sont connues traditionnellement pour leurs propriétés hormonales mais les connaissances n'ont pas toujours été scientifiquement vérifiées. Parmi elles, seules quelques unes, comme le Soja, ont réellement une action sur l'organisme. Le tableau ci-dessous montre des plantes qui possèdent des phyto-œstrogènes (et qui ont une activité œstrogénique avec un effet sur l'organisme). Nous développeront pour cette thèse : le Soja, le Trèfle rouge, le Houblon, le Kudzu et le Lin pour la partie sur les plantes à activité œstrogénique [12].

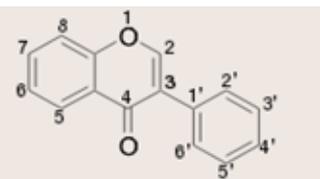
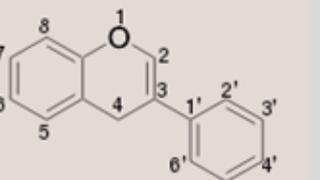
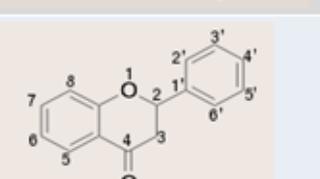
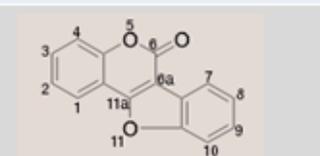
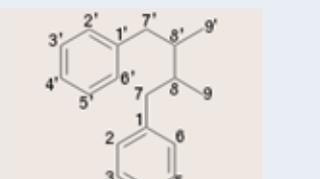
Tableau XIII : Molécules œstrogéniques et leurs sources [12]

Classe	Molécule		Plante source de la molécule
Isoflavones	Biochanine A	Génistéine	Soja et dérivés, haricots, trèfles, pois chiches, lentilles, arachides, orge, seigle, noix, trèfle rouge, kudzu, houblon
	Daidzéine	Glycitéine	
	Formonétine		
Isoflavanes	Glabrène	Glabridine	Réglisse
Flavanones	Naringénine	6-phénylnaringénine	Houblon
	8-phénylnaringénine	Xanthohumol	
	Isoxanthohumol		
Coumestranes	Coumestrol		Luzerne, pousses de soja (haricots mungos, <i>Vigna radiata</i> ), trèfles, épinards
Lignanes	Iso-larici-résinol	Matairésinol	Graines de lin, toumesol, seigle, sésame, courge, cerises, pommes, poires, carottes, fenouil, ail, céleri, oignons, thé, café, pin, bouleau, sapin
	Larici-résinol	Secoisolaricirésinol	

### 3.2. Structure chimique

Les molécules qui suivent sont présentées sous leurs formes aglycones.

Tableau XIV : Classification des œstrogènes avec leurs structures de base [12]

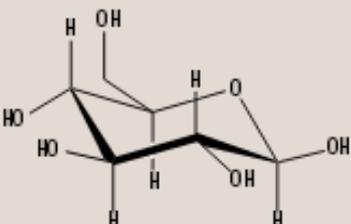
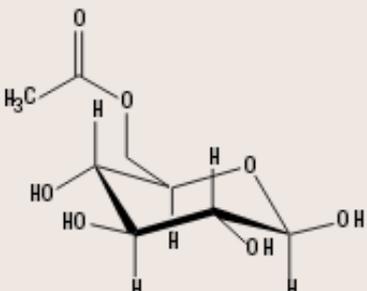
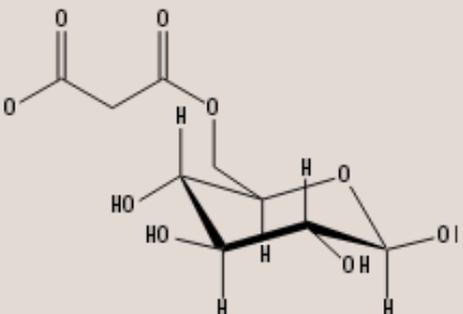
<b>Isoflavones</b> Biochanine A Daidzéine Génistéine Formonétine	
<b>Isoflavanes</b> Glabridine	
<b>Flavanones</b> 8-prénylnaringénine 6-prénylnaringénine Isoxanthohumol Xanthohumol	
<b>Coumestanes</b> Coumestrol	
<b>Lignanes</b> Isolaricirésinol Laricirésinol Matairésinol Sécoisolaricirésinol	

### 3.3. Biodisponibilité et mécanisme d'action

\* Biodisponibilité :

Les phyto-œstrogènes se trouvent souvent dans les plantes sous forme de glucosides ; c'est-à-dire qu'une molécule de glucose vient se fixer sur le groupement hydroxyle de l'isoflavone formant un complexe glucoside (on dit aussi que c'est une forme glycosylée). Souvent, notamment pour le Soja, le groupement glucose peut être estérifié avec un groupement acétyl ou malonyl [12].

Tableau XV : Isoflavones sous formes libres (aglycones) ou conjuguées [12]

Formes	Groupements	Molécules
<b>Aglycones</b>		Biochanine A Daidzéine Formonétine Génistéine Glycitéine
<b>Glucosides</b>		Daidzine Génistéine Glycitéine Ononine Sissotrine
<b>Acétylglucosides</b>		Acétyldaidzine Acétylgénistéine Acétylglycitéine
<b>Malonylglucosides</b>		Malonyldaidzine Malonylgénistéine Malonylglycitéine

Les phyto-œstrogènes sont donc intégrés sous forme glycosylée et seront déglycosylés pour être absorbés dans l'organisme et passeront dans le foie où ils subiront des étapes de détoxification par les enzymes de phase II. Par un cycle entérohépatique

similaire à celui des œstrogènes, ils pourront revenir dans le côlon. Ils seront éliminés par les urines et les fécès, où ils se trouvent majoritairement sous forme de glucuronides [17].

Il faut 6 à 8h pour que les phyto-œstrogènes atteignent la circulation sanguine [17].

Dans le cas d'ingestion réitérée, on observe un plateau cinétique qui indique la possibilité du maintien d'une certaine dose d'isoflavones dans le plasma et donc l'exposition des cellules. Lors de prises réitérées, la biodisponibilité des phyto-œstrogènes a été évaluée en effectuant des mesures ponctuelles lors d'administrations chroniques. Il en ressort, qu'une administration d'isoflavones de Soja répartie en deux prises (matin et soir par exemple) induit des taux circulants supérieurs à ceux qu'entraînerait une prise unique de la même quantité [12].

#### \* Mécanisme d'action

Comme nous l'avons vu, les phyto-œstrogènes ont une structure similaire à l'œstradiol. Chaque structure possède un noyau phénolique et hydroxyle. La distance entre ces deux groupements reste la même dans chaque molécule (voir figure 13) [12]. Grâce à cette similarité, les phyto-œstrogènes sont capables de se lier à des récepteurs aux œstrogènes. Il est donc possible de les associer aux groupes des modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes (SERMs). Ils se lient aux récepteurs aux œstrogènes (RE) avec une affinité inférieure que celle de l'œstradiol. Parmi tous les phyto-œstrogènes, les coumestranes et les isoflavones sont les meilleurs ligands sur les RE. En revanche les effets qui en résultent ne sont pas obligatoirement identiques à ceux de l'œstradiol [12].

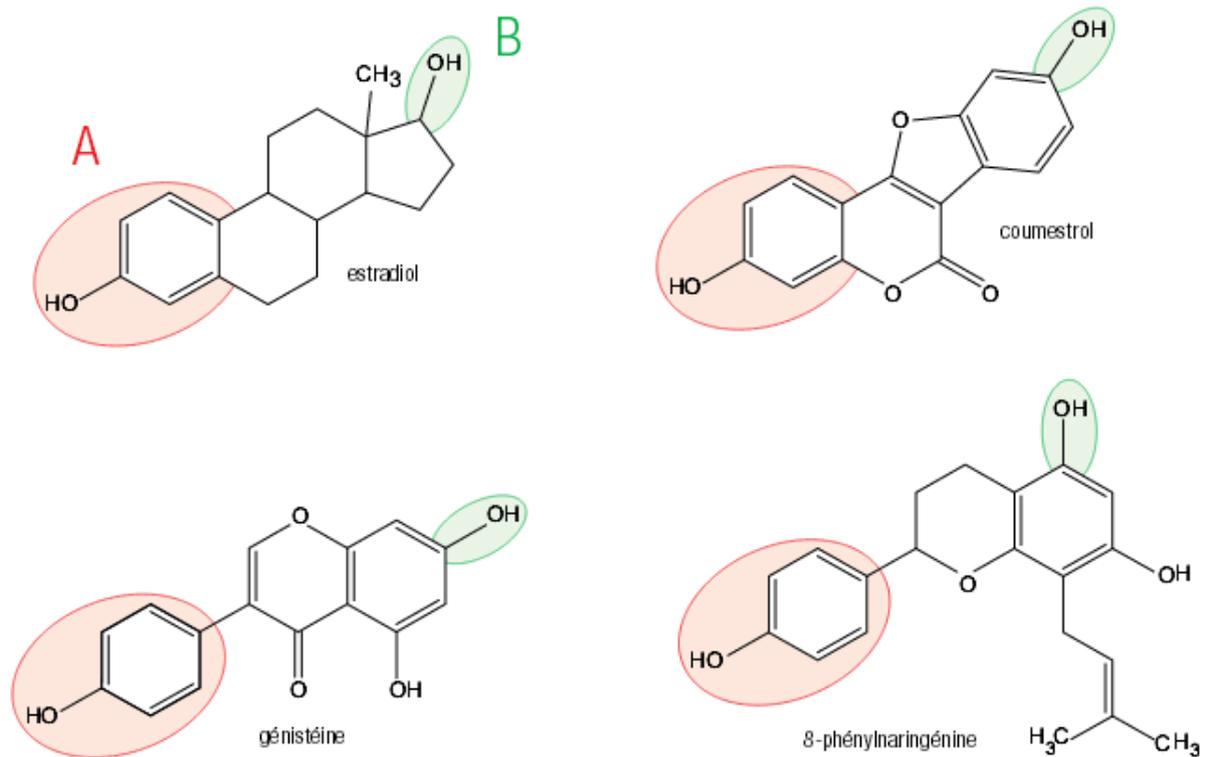


Figure 11 : Comparaison entre l'œstradiol et les phyto-œstrogènes [12]

On observe des effets génomiques et non génomiques :

Tout d'abord, les effets génomiques vont supposer une action sur la transcription des gènes pour exercer un effet biologique, d'où une action sur les récepteurs nucléaires œstrogéniques notamment. Sur les RE, les phyto-œstrogènes se lient avec une affinité différente pour les deux isoformes a et b. En effet, la génistéine et la daidzéine se lient préférentiellement aux REb. La génistéine a une affinité 21 fois supérieure pour les REb que pour les REa. D'après des études *in vitro* les phyto-œstrogènes, en l'absence d'œstrogènes (ce que l'on observe lorsque la ménopause est installée), lient les REs et induisent des effets biologiques. Le coumestrol présente la plus forte affinité pour le REa et la génistéine se lie préférentiellement au REb par rapport aux autres phyto-œstrogènes étudiés. Il semblerait donc qu'ils modulent l'activité transcriptionnelle des REs et auraient ainsi des effets œstrogéniques ou anti-œstrogéniques [12].

La conformation du RE lié aux œstrogènes paraît différente de celle du RE lié à l'œstradiol ; l'action biologique sera donc différente et la liaison préférentielle de la daidzéine et de la génistéine sur le REb induit plutôt des effets bénéfiques. En effet, le REa influence la

prolifération des cellules cancéreuses alors que le b posséderait un rôle anti-prolifératif en agissant comme un régulateur négatif de ERa [118].

Ils peuvent aussi agir sur d'autres fonctions nucléaires notamment l'action sur l'inhibition de topoisomérase II. A fortes doses (50 mg/kg/j), ils pourraient réduire les volumes des tumeurs de la vessie chez la souris en diminuant la croissance cellulaire et en augmentant l'apoptose [12].

D'autre part, des effets non génomiques supposent l'absence d'effet direct sur la transcription de gènes pour exercer un effet biologique. Les mécanismes seront de type biochimique. Il pourra y avoir une interaction avec les RE mais sans induire une activité de transcription. Par exemple une activité anti-oxydante [12].

#### \* Répartition tissulaire et fonctions des récepteurs aux œstrogènes

Les ERa et ERb sont présents dans un grand nombre d'organes et peuvent parfois être tous les deux présents en quantités équivalentes ou non. Parfois, dans certains tissus, les deux récepteurs aux œstrogènes peuvent être exprimés, mais dans des cellules différentes. Par exemple, ERa est essentiellement exprimé dans les organes génitaux féminins (utérus, cellules de la thèque des ovaires, glande mammaire), dans l'os, le foie et certaines régions du cerveau. L'ERb est principalement retrouvé dans le colon, les cellules de la granulosa des ovaires, la moelle épinière, les glandes salivaires et certaines régions du cerveau [118].

### 3.4. Effets des phyto-œstrogènes sur l'organisme

Sur la fonction hormonale : les effets sur les femmes ménopausées au niveau des bouffées de chaleur, les modifications de l'humeur, les troubles du sommeil, les états de fatigue, les douleurs musculaires et articulaires, la sécheresse des muqueuses et de la peau sont discordants. Cette discordance peut être attribuée en partie à la variabilité individuelle quant à la capacité de métabolisation des isoflavones [12]. Chez les femmes non ménopausées, les isoflavones de Soja peuvent modifier la durée du cycle et diminuer la sécrétion ovarienne d'œstradiol.

Sur la fonction cérébrale : comme vu précédemment, les récepteurs aux œstrogènes sont largement distribués dans le système nerveux central. Les phyto-œstrogènes ayant la capacité de se fixer sur ces récepteurs, l'hypothèse de leur capacité à exercer un effet sur le SNC et les fonctions cognitives a été posée. Il en ressort que les isoflavones de Soja auraient un effet favorable sur la mémorisation et l'humeur. Ils seraient aussi à l'origine d'une

amélioration de l'anxiété chez la femelle primate. Cependant, ces études sont insuffisantes en nombre [12].

Sur la fonction thyroïdienne : les phyto-œstrogènes interagissent avec le métabolisme de la glande thyroïde par interaction avec la TPO (peroxydase thyroïdienne) (qui sert à l'oxydation de l'iode et à la synthèse de T3 et T4). En effet, la génistéine, la daidzéine et la biochanine A inhibent *in vitro* la TPO [12]. Le principal risque de la consommation d'isoflavones pourrait être d'augmenter les besoins en hormones thyroïdiennes chez les patients hypothyroïdiens substitués ou freinés par thyroxine [124].

Sur les cancers : comme déjà indiqué précédemment, des observations épidémiologiques ont montrées des variations d'incidences de cancers dans les pays asiatiques, consommateurs de phyto-œstrogènes. Même si l'on ne peut attribuer cette différence qu'au seul fait du mode de consommation, il semblerait que les phyto-œstrogènes soient susceptibles de participer à la prévention des cancers lorsqu'ils sont consommés comme chez les asiatiques tout au long de la vie. Cependant, il est difficile de conclure sur le rôle spécifique des phyto-œstrogènes, que ce soit pour le cancer de l'endomètre, de l'ovaire, du côlon, de la thyroïde ou de la vessie [12].

Sur l'ostéoporose : l'apport en isoflavones de Soja permet d'éviter les processus de déminéralisation démontré dans des situations de carence œstrogénique (cas des études d'intervention chez la femme ménopausée et des données issues de l'expérimentation animale conduite sur rates ovariectomisées). Les doses quotidiennes testées sont de l'ordre de 50-100 mg. Toutefois, aucune information sur l'impact à long terme n'est disponible. Il ressort de l'ensemble de ces données une potentialité des phyto-œstrogènes pour la prise en charge de la femme ménopausée dans un objectif de prévention de l'ostéoporose. Toutefois, si l'expérimentation animale (majoritairement conduite chez la rate ovariectomisée), a fourni les preuves d'une certaine efficacité pour la prévention de la perte osseuse liée à la suppression de la synthèse des œstrogènes, les investigations chez l'Homme sont moins consensuelles. En conclusion, les phyto-œstrogènes ouvrent des perspectives intéressantes pour la prise en charge préventive de l'ostéoporose chez la femme ménopausée, mais le dossier scientifique doit être encore considérablement étoffé avant que l'on puisse affirmer leur efficacité [124].

En ce qui concerne le système cardiovasculaire, il n'existe pas de risque thromboembolique associé à la consommation de phyto-œstrogènes contrairement au risque observé avec le THM. Ils auraient même un effet favorable sur la tonicité vasculaire à des doses inférieures à 45 mg/j de génistéine, mais un effet inverse avec un apport de 118 mg/j d'isoflavones (dont 75 mg/j de génistéine) [124]. Un effet pro-inflammatoire est observé pour un apport de 73 mg/j d'isoflavones de Soja [17]. Ils ont une action anti-athérosclérotiques et

anti-thrombotiques car les isoflavones sont des polyphénols, donc antioxydants et ainsi, capables de diminuer l'oxydation des LDL. La génistéine et la daidzéine ont une activité anti-agrégante [12].

### **3.5. Intérêt des phyto-œstrogènes**

#### **3.5.1. Généralités**

Cet intérêt est venu de certaines constatations, notamment en comparant la population des femmes asiatiques avec celles des femmes occidentales ; en effet, les femmes asiatiques semblent plus protégées contre les bouffées de chaleur (l'impact est d'à peine 25 % chez les asiatiques, contre 85 % des Nord-Américaines et 75 % des Européennes). Il a également été observé que les cancers hormono-dépendants du sein et de l'utérus, ainsi que l'ostéoporose sont plus rares en Asie qu'en Occident [11].

La question de la répercussion des modes alimentaires s'est donc posée au vue de ces constatations au niveau de la santé dans ces populations [11].

Dès 1954, Bradbury et White détectent l'activité œstrogénique de 53 plantes et, en 1975, plus de 300 plantes sont décrites par Farnsworth. Puis, l'intérêt pour les plantes dites œstrogéniques n'a fait qu'augmenter et, il y a aujourd'hui, plus de 600 plantes ayant de telles potentialités qui sont répertoriées. Cependant, seules quelques dizaines d'entres-elles, contiennent suffisamment de phyto-œstrogènes biodisponibles.

De façon générale, aujourd'hui, selon l'Observatoire sociétal du médicament en 2011, 63% des Français font confiance à la phytothérapie, 45% disent y avoir recours et 35 % l'utilisent en complément de la médecine classique.

#### **3.5.2. Sondage**

Au cours d'un sondage (voir annexe 4) réalisé auprès de 60 femmes de 50 à 75 ans, j'ai pu établir certains pourcentages montrant le type de traitement et/ou les plantes utilisées par ces dernières :

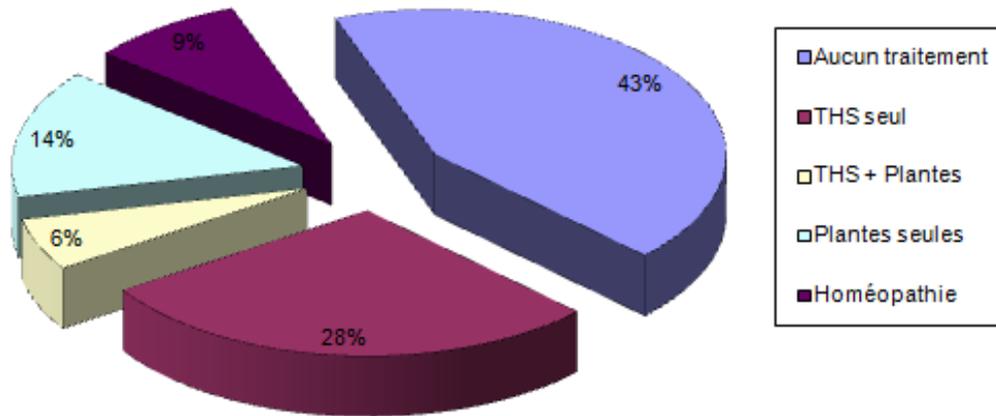


Figure 12 : Type de traitement utilisé par les femmes ménopausées questionnées durant le sondage

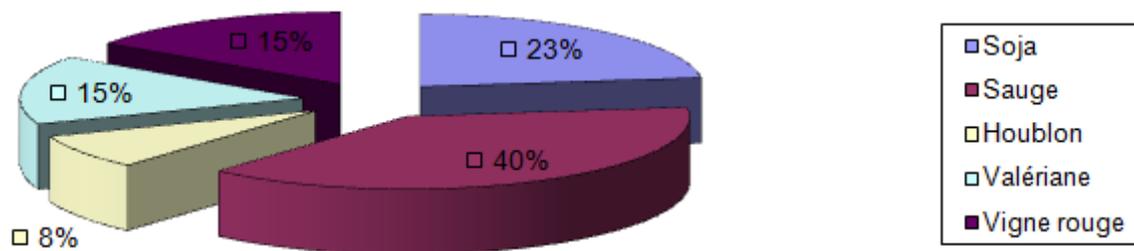


Figure 13 : Plantes utilisées par les femmes ménopausées questionnées durant le sondage

Ces femmes ont été soit questionné au hasard, soit lorsqu'elles venaient demander conseil pour des symptômes de la ménopause.

Les femmes interrogées utilisant des plantes pour soulager leurs symptômes sont majoritairement satisfaites des effets obtenues ; c'est-à-dire que leurs symptômes ont été nettement diminués après l'utilisation de produits à base de plantes.

Comme nous l'avons donc vu plus haut, différentes solutions existent pour traiter les symptômes de la ménopause. En effet, ces femmes peuvent se faire prescrire, après un examen médical, un THM comme nous l'avons vu précédemment, mais peuvent aussi avoir recours à la phytothérapie. Nous allons donc, pour la suite, séparer ces plantes en deux

catégories : celles à activité œstrogénique et celles à activité non œstrogénique. Nous analyserons ainsi sur quels symptômes chacune pourra jouer un rôle. Nous commencerons dans un premier temps par quelques plantes qui ont fait preuve de leur activité œstrogénique selon le rapport de l’Afssa en 2005. Il s’agit de Soja, du Trèfle, de la Luzerne, du Houblon, du Kudzu et du Lin.

## 4. Les plantes à activité œstrogénique

### 4.1. Le Soja

*Glycine max* (L.) Merr

FABACEAE

- Origine et caractères organoleptiques



Figure 14 : Gousse de *Glycine max* (L.) Merr. contenant les graines [119]

Cette plante est originaire de Chine ou sans doute d'Australie, mais on ne la connaît pas à l'état sauvage. Elle est arrivée en Europe au XVIIème siècle, et aux Etats-Unis vers 1980. Ce pays est aujourd'hui le premier producteur mondial de Soja. En France, on le cultive un peu dans le Sud-Ouest. Cette plante est très importante sur le plan économique (la production mondiale de Soja est estimée à plus de 260 millions de tonnes en 2010-2011 et les Etats-Unis, le Brésil et l'Argentine en assurent à eux seuls plus de 80 %, pour l'alimentation animale essentiellement [120]). De plus en plus de Sojas transgéniques apparaissent (celui-ci est déconseillé pour un usage médical) [75].

Le Soja utilisé dans l'alimentation humaine est le Soja jaune (*Glycine max*). C'est une légumineuse se présentant sous forme de graine. Il ne doit pas être confondu avec le Haricot mungo appelé Soja vert [*Vigna radiata* (L.) R. Wilczek], ces fameux « germes de Soja », improprement appelés « Soja » dans les rayons des supermarchés. Il s'agit d'une autre légumineuse, dont les caractéristiques sont différentes [120].

Le Soja est une plante annuelle herbacée qui peut atteindre 1 à 1,50 mètre de haut. Il porte des feuilles alternes trifoliées et velues. Les fleurs, blanches ou violettes, sont regroupées en grappes [69]. Le fruit est une gousse brune, aplatie et velue, renfermant 2 à 4 graines de la dimension d'un pois et de couleur variable.

#### - Composition chimique

La particularité du Soja est d'être très riche en protéines (43 % des constituants de la graine). Sa composition en acides aminés essentiels est comparable à celle des protéines de bœuf sauf en ce qui concerne la méthionine (sa concentration est divisée par deux dans le Soja) [17].

Le Soja est 3 à 5 fois plus riche en phyto-œstrogènes que les légumineuses des pays européens [17]. En effet, la graine de Soja est riche en isoflavones (génistéine, daidzéine, glycitéine) [69]. La graine contient également 18 % de lipides (acides gras insaturés et lécithines : phospholipides), 38 % de glucides et 4 % de minéraux avec du phosphore, du magnésium, du cuivre, du zinc et des vitamines E) [69] [120]. La lécithine est hypocholestérolémiante et améliore la mémoire. L'insaponifiable de l'huile contient des phytostérols (comme le stigmastérol et le sitostérol), il est commercialisé sous le nom de Piasclédine® et est utilisé dans l'arthrose, la sclérodémie et la pyorrhée alvéolo-dentaire.

Les « germes de Soja » de *Vigna radiata* contiennent eux-aussi un phyto-œstrogène qui est le coumestrol.

#### - Absorption et métabolisation

Dans l'intestin, les isoflavones vont être transformées en d'autres métabolites dont certains seraient plus actifs, tel que l'équol. Cette transformation est variable d'un individu à l'autre car elle est liée à la présence d'une flore intestinale et d'enzymes colocytaires particulières et chez les personnes capables de synthétiser l'équol. L'apport de daidzéine, précurseur de l'équol, serait responsable d'effets plus importants que chez les non-producteurs [17]. On considère qu'une femme sur trois ne répondra pas aux isoflavones (30

% des sujets environ ne sont pas suffisamment pourvus de ces enzymes), et dans ce cas, il sera inutile de continuer le traitement ou d'augmenter les doses [69].

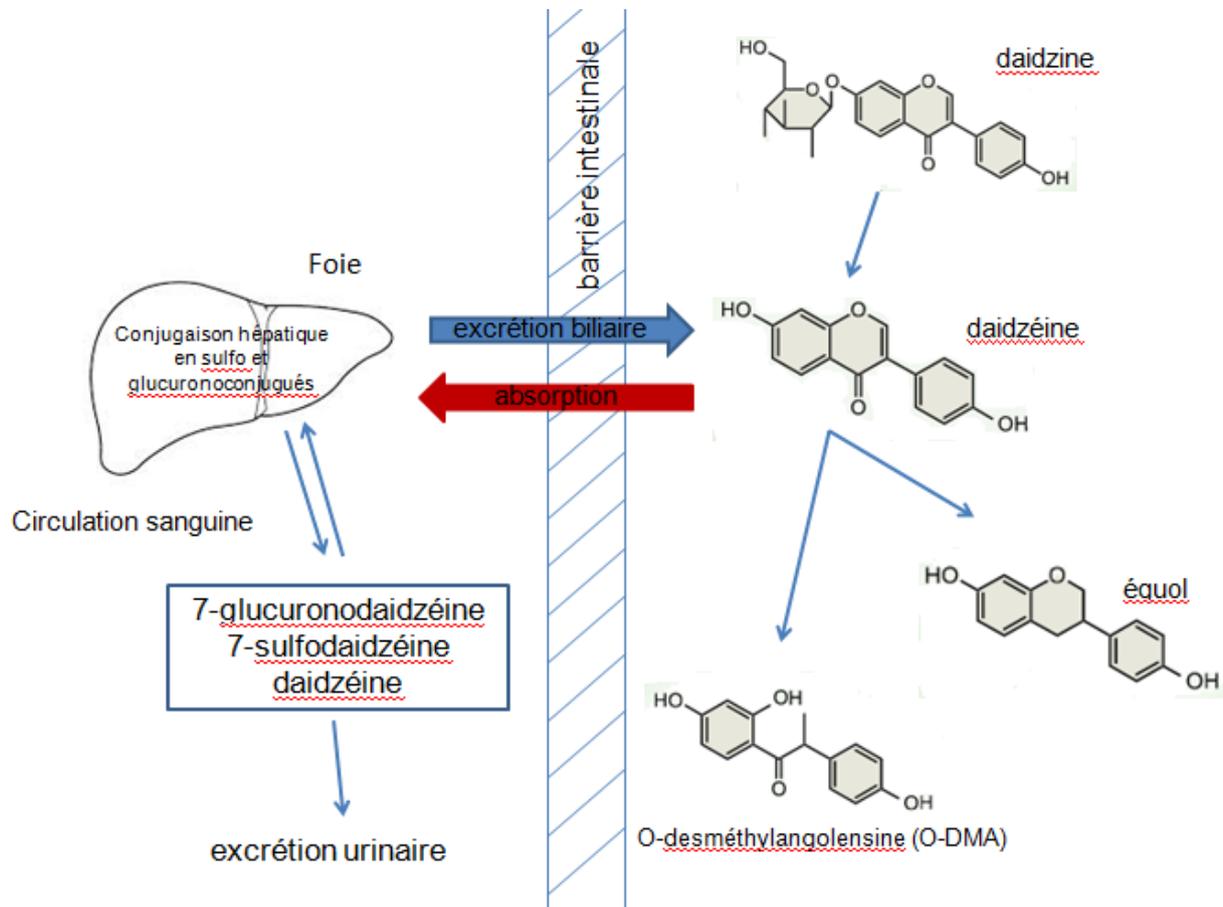


Figure 15 : Absorption et métabolisme de la daidzéine [12]

Cette figure illustre la métabolisation de la daidzéine. Après déglycosylation dans l'intestin, celle-ci subit une sulfoconjugaison et une glucuroconjugaison hépatique. Une partie de ces composés sera excrétée par voie urinaire. Une autre repassera dans l'intestin par excrétion biliaire. Ils seront ensuite réabsorbés ou transformés en métabolites (equol et O-DMA). Ceci décrit le cycle entérohépatique [12].

Comme nous l'avons vu précédemment, les isoflavones sous forme aglycone (trouvés par exemple dans les aliments au soja fermentés) sont plus biodisponibles que les formes glucosides [12]. La daidzéine et la génistéine, que l'on retrouve par décarboxylation et désésterification sont présents dans tous les produits dérivés du Soja.

## - Utilisations et propriétés

Certaines études montrent que la consommation de 35 à 80 mg d'isoflavones de Soja par jour permet de réduire la fréquence et l'intensité des bouffées de chaleur. On peut donc commencer par 35 mg d'isoflavones par jour [18]. Il faut attendre au moins 20 jours pour observer les premiers bénéfices, également pour ce qui concerne les modifications de l'humeur, les troubles du sommeil, les états de fatigue, les douleurs musculaires et articulaires.

Cependant, il n'y a pas de résultat probant au sujet d'une amélioration de la sécheresse vaginale lors de la consommation d'isoflavones de Soja. En effet, une étude randomisée en double aveugle avec un contrôle placebo sur 64 femmes post-ménopausée montre qu'à la dose de 114 mg d'isoflavones par jour pendant 3 mois, il n'y a pas de soulagement de la sécheresse vaginale [77]. Sur la prise de poids, une étude réalisée sur les souris femelles ovariectomisées montre qu'une prise régulière de génistéine peut induire une diminution du poids corporel ainsi que l'apoptose du tissu adipeux mais nous ne pouvons extrapoler ce résultat chez les femmes ménopausées d'autant plus que d'autres études montrent une absence d'effet bénéfique sur le poids corporel et la masse graisseuse [35].

La consommation de fibres de Soja (15 à 25 g/jour) entraînerait une diminution du cholestérol, du LDL-c et des triglycérides [78] mais les études ne sont pas encore suffisantes pour confirmer cela.

Il faut cependant rester très vigilants car il existe un risque iatrogène d'hyperœstrogénie chez les femmes associant un THM, des phyto-œstrogènes et qui consomment en plus des aliments à base de Soja [16] puisque nous avons vu que rien que la consommation quotidienne de plusieurs aliments à base de Soja peut entraîner une consommation d'isoflavones qui serait supérieure à celle des japonais. En effet, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments recommande de ne pas dépasser 1 mg d'isoflavones aglycones par kg et par jour [18].

De plus, l'ANSM et l'AFSSA ont mis en place une norme en ce qui concerne l'étiquetage : les compléments alimentaires doivent indiquer : « contient x mg de (molécules concernées, en équivalent aglycone pour les isoflavones), ne pas dépasser 1 mg par kilogramme de poids corporel par jour, déconseillé aux femmes ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein ». Les produits alimentaires doivent indiquer sur leur étiquetage : « contient x mg d'isoflavones, limiter la consommation à 1 mg/kg/jour, déconseillé aux enfants de moins de 3 ans » [18]

- Produits à base de soja et compléments alimentaires mis sur le marché

Selon le processus industriel mis en œuvre et la forme (glucoside ou génine), la teneur en isoflavones peut varier.

La population japonaise est la plus forte consommatrice de Soja. Celui-ci est consommé sous différentes formes :

→Graines cuites ou fermentées incluses traditionnellement des les plats

→Tonyu (lait de soja) qui est une boisson liquide (obtenue par pression de la graine)

→Tofu (obtenue par coagulation du tonyu)

→Miso et natto (formes de soja fermentés qui est incorporé dans des soupes ou des plats) [17].

→ Tempeh (fabriqué à partir de graines fermentées et a une consistance plus ferme que le tofu).

Les farines de soja, utilisées dans l'industrie agroalimentaire, sont des dérivés qui contiennent les quantités d'isoflavones les plus élevées (131-198 mg/100g) [12].

Tableau XVI : Teneurs en phyto-œstrogènes (forme aglycone) de produits issus du Soja, fermentés ou non [12]

Aliment	Isoflavones sous forme aglycone (mg/kg)	
	Génistéine	Daidzéine
Boisson au soja	0,037	0,034
Dessert au soja aux ferments vivants	0,17	0,17
“Lait” de soja (tonyu)	0,10	0,14
Miso	0,75	0,52
Sauce soja	0,04	0,05
Tempeh	0,43	0,30
Tofu	0,15	0,08

Source : Afssa, Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Sécurité et bénéfices des phytoestrogènes apportés par l'alimentation, recommandations, 2005.

L'apport moyen journalier en isoflavones (exprimé en génine) peut atteindre 45 mg chez certaines populations asiatiques (au Japon notamment) alors que la consommation d'un Français serait de moins de 1 mg par jour (à l'exception de certaines personnes ; soit

environ 1%, qui consomment des produits dérivés du soja comme du tofu, du tonyu et des desserts qui atteindraient un apport journalier de 15 mg) [13].

En effet les données disponibles nous montre qu'un verre de 150 ml de tonyu apporte entre 0,30 et 33 mg/j d'isoflavones et qu'un dessert au Soja de 125 g en apporte entre 8 et 76 mg. Ces chiffres sont très variables mais sont en moyenne respectivement de 10 mg et 44 mg/j [17].

Au niveau des compléments alimentaires, plusieurs produits sont disponibles sur le marché pour la ménopause ; en voici quelques exemples :

- Les laboratoires Forte Pharma ont développé Femme 24 Action Globale® qui contient des comprimés jour et nuit. Les comprimés jour contiennent un extrait de Soja (250 mg dont 25 mg d'isoflavones aglycones) et du Yam (*Dioscorea opposita* qui agit sur les sensations de gonflement par son action sur la rétention d'eau). Le comprimé devra être pris le matin au moment du petit-déjeuner. Les comprimés pour la nuit contiennent la même quantité d'extrait de Soja auquel s'ajoute le Houblon à la place du Yam. Le comprimé devra être pris le soir au moment du dîner [85] [86]. Les comprimés jour contiennent également du magnésium et de la vitamine B6 qui limite l'irritabilité. Ce complément alimentaire agira donc pour réduire les bouffées de chaleur, limiter l'irritabilité, réduire les sueurs nocturnes et favoriser le sommeil. Le calcium et la vitamine D3 contenu dans les comprimés nuit aidera à préserver le capital osseux.

- Les laboratoires ARKOPHARMA ont mis au point [88]:

PHYTO SOYA 17,5® mg conseillé lorsque les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes sont modérées (moins de 7 bouffées de chaleur par jour). La posologie est d'une gélule matin et d'une gélule le soir (mais peut être portée à 4 gélules par jour si les symptômes persistent). Chaque gélule contient un extrait de Soja sans OGM (175 mg) titré à 17,5 mg d'isoflavones (dont 8,5 mg de daidzéine). Le tout équivaut à 11 mg d'isoflavones aglycones [87].

PHYTO SOYA 35 mg® conseillé lorsque les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes sont intenses (plus de 7 bouffées de chaleur par jour). Chaque gélule contient 35 mg d'isoflavones de Soja. La posologie recommandée est d'une gélule matin et soir maximum. Chaque gélule contient un extrait de soja sans OGM (116,5 mg) titré à 35 mg d'isoflavones (dont 17,5 mg de daidzéine). Le tout équivaut à 22 mg d'isoflavones aglycones ; soit le double des gélules de Phyto Soya 17,5® [89].

PHYTO SOYA Omega 3®. Cette formule oméga+ repose sur un complexe nutritionnel qui associe des isoflavones de Soja (sans OGM) et des oméga-3 qui contribuent

au bon fonctionnement cardiaque et de la vitamine D3 qui favorise la minéralisation osseuse et qui contribue à la solidité des os ». Chaque capsule contient 35 mg d'isoflavones de Soja dont 17,5 mg de daidzéine et 150 mg d'oméga-3 provenant d'huile de poissons. Elles contiennent également chacune 2,5 µg de vitamine D3 qui correspond à 50 % des AJR). La posologie est d'une capsule matin et soir [90].

- Les laboratoires MERCK ont mis un complément alimentaire Evestrel® Jour Nuit. La posologie est de un comprimé le matin et un le soir. Le comprimé jaune Evestrel® Jour contient 37,5 mg d'isoflavones [99] (dont génistéine et conjugués 2/3 et daidzéine et conjugués 1/3) soit, 25 mg d'isoflavones aglycones et 50 µg de sélénium (qui agit sur la fatigue) et le comprimé bleu Nuit contient 25 mg d'isoflavones aglycones et 30 mg de magnésium (qui à une action pour trouver le sommeil) [91].

- Les laboratoires Iprad Santé commercialise Gydrelle Phyto Fort® qui contribue à « diminuer les désagréments de la ménopause » (bouffées de chaleurs, sueurs nocturnes, irritabilité notamment). La posologie sera de un comprimé par jour et il contient 90 mg d'extrait d'isoflavones de Soja qui sont sans OGM, ce qui équivaut à 58 mg d'isoflavones aglycones [92].

- Sojyam intensif 24h® des laboratoires Nutreov contient par comprimé : 160 mg de carbonate de calcium (soit 20 % des AJR), 60 mg d'isoflavones de Soja, 78,4 mg d'extrait de racine de Yam (*Dioscorea opposita*) (soit 12,5 mg de diosgénine) [100] et 5 µg de vitamine D3. La posologie est de un comprimé et « contribue à soulager les désagréments intenses de la ménopause 24 h sur 24 (bouffées de chaleur, irritabilité, sueurs nocturnes, problèmes de sommeil, gonflement de la silhouette...) ». Grâce au calcium et à la vitamine D, Sojyam® aide également à préserver le capital osseux [93].

Remarque par rapport au Yam ou Ignose de Chine (*Dioscorea opposita*) : cette plante n'est pas à classer dans les phyto-œstrogènes ni dans les plantes à effet de type progestérone. En effet, la racine contient de la diosgénine qui est une saponine stéroïdique servant à l'hémisynthèse des corticoïdes stéroïdiens et des œstro-progestatifs. Par voie chimique, la diosgénine peut se transformer en progestérone mais les scientifiques doutent que l'on puisse obtenir ce résultat par voie orale [124].

- Les laboratoires Thalgo propose Ménocéane®. La posologie est de deux gélules par jour. On peut aller jusqu'à trois par jour en cas de forts désagréments. Sa composition par gélule est un complexe breveté Calciomer 1 g (qui contient 282 mg de calcium avec 100 µg d'iode) et 125 mg d'extrait de soja dont 40 % d'isoflavones. D'après le laboratoire, ce complément alimentaire contribuerait à « réduire les signes de la ménopause et améliorer le métabolisme minceur » [167].

- Les laboratoires Inebios ont développé 3 compléments alimentaires (Prépause®, Sérépause® et Mamopause®) pour aider les femmes préménopausées et ménopausées à lutter contre l'ensemble des troubles qui y sont liés. Prépause® est recommandé pour les femmes en période de préménopause qui ont des cycles irréguliers, des douleurs mammaires et qui sont irritables. La posologie est de 2 comprimés par jour et ils sont composés notamment de Gatillier et d'Alchemille. Serepause® renferme 20 mg d'isoflavones de Soja associé à 50 mg de Gattilier, 20 mg d'Alchemille et 40 mg de Houblon par comprimé. Il contient également du zinc, du sélénium et des vitamines A, C et E qui sont anti-oxydant. Le chrome participe à la régulation du taux de glycémie, l'Artichaud et le fruit de Cassis participe à la circulation et à l'élimination, le confort articulaire est assuré avec la Reine des près et on y trouve des prébiotiques (Chicorée) et des probiotiques (*Lactobacillus acidophilus*) qui participent au bon fonctionnement du transit. Enfin on trouve du magnésium et de la vitamine B6 pour lutter contre la fatigue et le stress [94] [95]. Mamopause® contient notamment de la Mélisse et des Oméga 3 et 6 et sont indiqués pour les femmes qui ne souhaitent pas ou ne peuvent pas prendre de phyto-hormones.

Il existe aussi Serepause tisane® composé de feuilles de Sauge, de feuilles de Mélisse, d'arôme naturel mangue-vanille, de sommité fleurie d'Aubépine, de partie aérienne de Fumeterre et de cônes de Houblon pour aider à faire face aux manifestations désagréables qui apparaissent à la ménopause avec la Sauge agissant sur les sueurs nocturnes, le Houblon qui a des propriétés apaisantes et la Mélisse, l'Aubépine et la Fumetterre qui contribuent à améliorer les états de nervosité passagère [96]. Ce mélange de plantes ne contient pas de Soja.

- Biopause fort® des laboratoires Monin-Chanteaud sont des compléments alimentaires contenant par comprimé 300 mg de germe de soja sans, 81 mg de lactate de magnésium et 500 millions de germes *Lactobacillus acidophilus* et *Lactobacillus casei*. Le magnésium sera mieux absorbé grâce à ces probiotiques qui rééquilibreront la flore intestinale. La posologie sera de 1 comprimé matin et soir [98]. Il aidera à soulager les désagréments de la ménopause comme les bouffées de chaleur, les sueurs nocturnes, la fatigue et les troubles du sommeil.

- Ergyflavone® des laboratoires Nutergia sont des compléments alimentaires à base (par gélule) de 125 mg d'extrait de Soja dont 25 mg d'isoflavones, de 30 mg d'extrait de Sauge, de 30 mg d'extrait de Houblon, de 65 mg de calcium (soit 8 % des VNR), 2,4 mg de zinc (soit 24 % des VNR), 12,5 mg de sélénium (soit 22,5 % des VNR) et 5 mg de chrome qui aide au maintien de la glycémie (soit 12,5 % des VNR). La posologie est de 2 gélules par jour au cours des repas [97]. Le zinc participera au maintien d'une peau normale et luttera avec le sélénium contre le stress oxydatif.

• Gynalpha® est un complément alimentaire des laboratoires CDD qui est composé de 38 mg d'isoflavones de Soja (d'origine française sans OGM) dont 2/3 de génistéine et 1/3 de daidzéine. La posologie est de 1 gélule par jour et est destiné à diminuer les bouffées de chaleur et les troubles du sommeil liés à la ménopause [98].

Tableau XVII : Comparaison de la teneur en isoflavones de différents compléments alimentaires

Laboratoires	Produits	Teneur en isoflavones de Soja par unité	Teneur en isoflavones de Soja par prise journalière	Autres composés
Arkopharma	PhytoSoya 17,5 <sup>®</sup>	17,5 mg	35 mg voir 70 mg	
	PhytoSoya 35 <sup>®</sup>	35 mg	70 mg	
	PhytoSoya Oméga 3 <sup>®</sup>	35 mg	70 mg	Oméga 3 Vitamine D3
CDD	Gynalpha <sup>®</sup>	38 mg	38 mg	
Inebios	Sérépause <sup>®</sup>	20 mg	40 mg	<u>Plantes</u> : Gattilier, Alchemille, Houblon, Artichaud, Cassis, Reine des prés, Chicorée <u>Vitamines</u> : A, B6, C et E <u>Oligo-éléments</u> : sélénium, zinc, chrome, magnésium <u>Probiotiques</u> : <i>Lactobacillus acidophilus</i>
Iprad	Gydrelle Phyto Fort <sup>®</sup>	90 mg	90 mg	
Ménocéane	Thalgo <sup>®</sup>	50 mg	100 mg	Calcium Iode
Merck	Evestrel Jour Nuit <sup>®</sup>	37,5 mg	75 mg	Sélénium (Jour) Magnésium (Nuit)
Nutergia	Ergyflavone <sup>®</sup>	25 mg	50 mg	<u>Plantes</u> : Sauge, Houblon <u>Minéraux et oligo-éléments</u> : calcium, zinc, sélénium, chrome
Nutreov	Sojyam intensif 24h <sup>®</sup>	60 mg	60 mg	<u>Plante</u> : Yam Carbonate de calcium Vitamine D3

Cette liste est non exhaustive car nombreux autres produits sont disponibles sur le marché.

Tableau XVIII : Classement de différents produits à base de Soja en fonction des troubles qu'ils soulagent

Produits / Symptômes	Femme 24 action globale <sup>®</sup>	Phyto Soya <sup>®</sup>	Phyto Soya Oméga 3 <sup>®</sup>	Evestrel <sup>®</sup>	Gydrelle Phyto Fort <sup>®</sup>	Sojyam intensif 24h <sup>®</sup>	Ménocéa -ne <sup>®</sup>	Sérépause <sup>®</sup>	Biopause fort <sup>®</sup>	Ergyflavone <sup>®</sup>	Gynalpha <sup>®</sup>
Troubles vasomoteurs	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Irritabilité	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Troubles sommeil	●			●				●	●	●	●
Asthénie				●				●	●	●	
Troubles cutanés								●		●	
Douleurs mammaires								●			
Ostéoporose	●		●			●	●			●	
Prise de poids	●					●	●	●			
Cholestérol			●								
Glycémie								●		●	

<i>Glycine max</i> L.	<b>Soja</b>	FABACEAE
Activité œstrogénique: [isoflavones (daidzéine, génistéine) et entérolignanes]		
<u>Parties utilisées</u> : les graines		
<u>Indications</u> : <b>-Réduire les bouffées de chaleur</b> <b>-Réduire les troubles psychiques, tels que l'anxiété, l'irritabilité, l'insomnie</b> <b>-Prévenir l'ostéoporose chez les femmes ménopausées</b>		
<u>Exemples de produits disponibles pour traiter les symptômes de la ménopause</u> : →Phyto soya 17,5® (2 à 4 gélules par jour) →Ergyflavones® (2 gélules par jour) →Gydrelle phyto® (2 comprimé par jour)		

Figure 16 : Fiche récapitulative relative à l'utilisation du Soja pour la ménopause

## 4.2. Trèfle des prés

*Trifolium pratense* L.

FABACEAE

- Origine et caractères organoleptiques



Figure 17 : Inflorescence de *Trifolium pratense* L. [123]

Appelé aussi Trèfle rouge, c'est une plante vivace originaire d'Europe, d'Asie et du Nord de l'Afrique retrouvée dans les prairies et les terrains en friche. Elle est cultivée dans la plupart des endroits du monde qui ont un climat tempéré avec suffisamment de pluie [61].

Le Trèfle des prés présente une tige dressée et ramifiée qui peut atteindre de 40 à 75 cm de hauteur. Les feuilles sont formées de trois folioles [75], elle sont vertes et tachetées de blanc au milieu. Les fleurs serrées les unes sur les autres forment une grappe très compacte [75] porté sur une tige garnie de bractées foliacées. Les pétales sont rouge-violet et parfois blancs, ils forment une corolle allongée [61].

- Composition chimique

On utilise les sommités fleuries qui renferment plus d'une centaine de composés potentiellement actifs. On y retrouve des isoflavones dont la daidzéine, la génistéine, la formononétine, la biochanine. On y trouve aussi des tanins, des saponosides, des coumarines [61].

#### - Utilisations et propriétés

Récemment, les feuilles de Trèfle rouge ont été utilisées pour leurs teneurs en isoflavones dans le traitement des troubles hormonaux. L'activité agoniste vis-à-vis des récepteurs œstrogéniques a été démontré dans des études *in vitro* et *in vivo* (voir Annexe 2).

Une étude de 2011 avait pour objectif d'évaluer l'effet des isoflavones de Trèfle rouge sur les troubles vasomoteurs et généraux de la ménopause chez la femme post-ménopausée [15]. Cette étude portait sur cent neuf femmes ménopausées âgées de 40 ans ou plus assignées aléatoirement qui avaient reçu chacune soit deux capsules par jour contenant 80 mg d'isoflavones de *Trifolium pratense* et formaient le groupe A soit un placebo qui formaient un groupe B. L'étude a été réalisée sur 187 jours et les résultats ont montré que la supplémentation en isoflavones de Trèfle rouge avait une plus grande efficacité sur la diminution de la fréquence et de l'intensité des bouffées de chaleur par rapport au placebo chez les femmes post-ménopausées [15].

D'autre part, on confère aux sommités fleuries des vertus dépuratives, diurétiques, cholérétiques, expectorantes et antispasmodiques. Les infusions de sommités de Trèfle rouge sont donc traditionnellement utilisées contre la bronchite, la toux, l'enrouement et la diarrhée. Elles sont aussi utilisées en externe pour soulager les démangeaisons du psoriasis et de l'eczéma [125].

#### - Produits disponibles sur le marché pour la ménopause

ARKOGELULE Trèfle rouge\* est un complément alimentaire qui contient 100 mg d'extrait sec de Trèfle rouge par gélule riche en isoflavones aglycones mais nous ne connaissons pas la teneur en isoflavones aglycones de l'extrait [102].

<b>Trèfle des prés</b>	FABACEAE
<i>Trifolium pratense</i> L.	
Activité œstrogénique: (isoflavones dont daidzéine, génistéine, formononétine et biochanine A)	
<u>Parties utilisées</u> : les feuilles	
<u>Indications:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Troubles vasomoteurs de la ménopause</b></li> <li>● Bronchites, toux</li> <li>● Diarrhées</li> <li>● Démangeaisons dûes au psoriasis ou à l'eczéma</li> </ul>	
<u>Exemples de produits disponibles pour traiter les symptômes de la ménopause:</u>  → Arkogélules Trèfle rouge® des laboratoires Arkopharma → Tisanes	

Figure 18 : Fiche récapitulative relative à l'utilisation de Trèfle des prés pour la ménopause

### 4.3. Le Lin

*Linum usitatissimum* L.

LINACEAE

- Origine et caractères organoleptiques



Figure 19 : Graines de Lin [126]

Cette plante annuelle est issue probablement du bassin méditerranéen et est, de nos jours, cultivée un peu partout sous les climats tempérés et tropicaux [26]. On utilise depuis les temps les plus anciens l'espèce *usitatissimum* pour l'obtention des fibres textiles, de l'huile et des graines à usage médicinal [43].

*Linum usitatissimum* L. est une herbe annuelle dressée de 40 à 80 cm de haut, à feuilles simples, lancéolées, très étroites. Les fleurs sont bleues et solitaires et leurs épanouissement ne dure qu'une journée. Le fruit est une capsule à 10 loges uniséminées contenant chacune une graine aplatie, arrondie aux extrémités et à tégument externe brun luisant [75] [43].

- Composition chimique

La graine de Lin renferme environ 10 % de mucilages acides, qui sont des polysaccharides hétérogènes. Elle contient également une huile (environ 35 à 45 % de sa composition) riche en acides gras insaturés avec plus de 55 % d'acide linoléique (appelé « oméga-3 ») (en comparaison, le Soja en renferme environ 10 %) et environ 20 % d'acide linoléique (appelé « oméga-6 ») [75] [43]. Elle est aussi une source riche en lignanes, en

particulier du seco-isolariciresinol qui est convertible grâce aux bactéries coliques en entérolignanes (entérodiol et entérolactone) pour être absorbés par l'organisme [31].

#### - Utilisations et propriétés

Les graines de Lin sont inscrites à la onzième édition de la Pharmacopée française sur la liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement [141].

Les entérolignanes sont des phyto-œstrogènes pouvant être bénéfiques pour soulager les symptômes de la ménopause. Les essais menés à ce jour ont donné des résultats divergents. Par exemple, au cours d'une étude québécoise auprès de 179 femmes ménopausées, la consommation quotidienne de 40 g de graines de Lin durant un an n'a pas eu plus d'effet qu'un placebo sur la densité minérale osseuse, le profil lipidique et les symptômes de la ménopause [27]. Cependant, au cours d'un essai plus récent, mais de moindre envergure et de plus courte durée (30 sujets, 6 semaines), la prise de 40 g de graines de lin a nettement réduit la fréquence et l'intensité des bouffées de chaleur par rapport au placebo [28].

Des études tendent également à prouver qu'une alimentation riche en substances de ballast (fibres brutes) diminuerait l'apparition de cancer du côlon et du sein (effets anticancéreux prouvés chez le rat) ; en effet l'entérodiol et l'entérolactone (lignanes métabolisés par la flore intestinale à partir du séco-isolaricirésinol) ont une structure analogue au diéthylstilboestrol, mais à propriétés anti-œstrogéniques [43].

D'autre part, grâce à leurs mucilages acides, les graines gonflent dans l'eau et elles possèdent ainsi des propriétés laxatives ayant un effet de lest, exclusivement mécanique [75] [43]. L'EMA considère comme « bien établi » l'usage des graines de Lin pour le traitement de la constipation habituelle, ainsi que toutes les situations dans lesquelles une émission de selles molles est nécessaire ». En cas de gastrite ou d'entérite, préférer les graines moulues pour éviter d'aggraver l'irritation de l'intestin [71].

En usage externe, on utilise la poudre, dénommée « farine » de Lin, en cataplasmes émoullients qui sont réputés anti-inflammatoires et peuvent ainsi apaiser les irritations de la peau et les inflammations articulaires [71] [75].

#### - Contre-indications et effets indésirables

Il ne faut pas consommer de graines de Lin en cas d'occlusion intestinale [43].

Il peut y avoir des flatulences dues à la fermentation du mucilage contenu dans les graines. Le mucilage contenu dans les graines de Lin pourrait diminuer l'absorption de certains médicaments, il est donc préférable de les consommer deux heures avant ou après la prise de médicaments [26].

Ne pas utiliser en cas de troubles de la déglutition et avec une petite quantité d'eau pour éviter le gonflement prématuré au niveau de l'œsophage [43].

#### - Produits disponibles sur le marché pour la ménopause

L'huile de Lin peut se présenter en petit flacon opaque (car rancit facilement) ou sous forme de gélules à avaler [26].

- Arkogélules huile de Lin® des laboratoires Arkopharma est riche en oméga-3 d'origine végétale. Cela va améliorer les échanges cellulaires, en nourrissant le cerveau et fluidifiant les membranes. Le résultat sera une amélioration l'équilibre nerveux pour un meilleur bien-être émotionnel. Chaque gélule contient 513 mg d'huile de Lin (*Linum usitatissimum*) dont l'acide alpha-linolénique, des anti-oxygènes extrait de romarin et extrait riche en tocophérols. La posologie recommandée est de prendre une gélule matin, midi et soir, pendant les repas avec un grand verre d'eau [103].

- Ménophytea Bouffées de chaleur® des laboratoires Phythéa contient :

→ Des gélules Jour (pour 2 gélules) : 400 mg d'inuline de chicorée (prébiotique qui stimule la flore intestinale pour une meilleure conversion des précurseurs en actifs), 210 mg d'extrait sec de graines de Lin titré en lignanes, 100 mg d'extrait sec de cônes de Houblon titré en 8-prénylnaringénine.

→ Des gélules Nuit (pour 2 gélules) : 750 mg d'inuline de chicorée, 50 mg d'extrait sec de racines de Kudzu.

Ces deux extraits vont aider à réduire les bouffées de chaleur et les suées nocturnes. La posologie sera de 2 gélules vertes le matin et 2 gélules blanches le soir avec un grand verre d'eau. A utiliser pendant 3 mois sans interruption, mais peut être pris en continu toute l'année si besoin [104] [105].

- Femininabiane Méno'Confort® des laboratoires Pileje contient pour 2 gélules : 250 mg d'extrait de graines de Lin (qui contribue à diminuer le nombre, la fréquence et l'intensité des bouffées de chaleur), 280 mg d'huile de Bourrache (dont la richesse en GLA favorise la

souplesse et l'hydratation de la peau), 280 mg d'huile de graines de Cameline, 100 mg de L-tryptophane (qui contribue à la synthèse de sérotonine : neurotransmetteur qui joue un rôle sur la détente et qui limite aussi les pulsions vers le sucré). On retrouve également 1,4 mg de vitamines B6, 2,5 mg de vitamine B12, 200 mg de folates (vitamine B9) qui participe à la régulation de l'homocystéine et enfin 5 mg de vitamine D qui contribue au maintien d'une ossature normale [106].

<b>Lin</b>
<i>Linum usitissimum</i> L. <span style="float: right;"><i>LINACEAE</i></span>
<b>Activité œstrogénique</b> (lignanes dont le séco-isolaricirésinol)
<u>Partie utilisée</u> : la graine
<u>Indications</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Bouffées de chaleur</b></li> <li>● <b>Sueurs nocturnes</b></li>   <li>● Constipation</li> </ul>
<u>Exemples de produits disponibles pour traiter les troubles vasomoteurs</u> :  → Menophytéa Bouffées de chaleur® (2 gélules le matin et 2 le soir) → Feminabiane Méno'Confort® (2 gélules au coucher)

Figure 20 : Fiche récapitulative relative à l'utilisation du Lin pour la ménopause

## 4.4. Le kudzu

*Pueraria lobata* (Wild.) Ohwi

FABACEAE

- Origine et caractères organoleptiques



Figure 21 : Tubercules de *Pueraria lobata* (Wild.) Ohwi [127]

Cette liane vivace à pied ligneux est d'origine asiatique et elle a été introduite aux USA où elle envahit les autres plantes puisqu'elle est invasive (il vaut donc mieux éviter de l'introduire dans les jardins !). Elle est présente dans les zones humides et chaudes des régions subtropicales et tempérées. Elle peut mesurer jusqu'à 30m. Ses racines tubéreuses se développent très rapidement et fournissent une fécule riche en amidon pouvant mesurer jusqu'à 3 m de long et 18 cm de diamètre. Ses tiges ligneuses sont volubiles et peuvent s'enrouler autour d'arbres de plus de 20 m de haut. Les feuilles sont trifoliées et stipulées. Elles mesurent entre 8 et 20 cm de long et 5 à 19 cm de large. Le pétiole est long (de 10 à 20 cm) et le limbe est pubescent, en particulier à la face inférieure. Les folioles sont vertes, trilobées avec un lobe terminal en pointe. Les fleurs, de couleur bleue à pourpre, sont de type « papilionacées » et groupées en grappes compactes. Elles mesurent de 18 à 20 mm de long. Les gousses, produites après la floraison, sont brunâtres, aplaties, allongées et velues. Elles mesurent de 5 à 13 cm de long et de 7 à 12 mm de large. Ces gousses contiennent chacune entre 3 et 10 graines réniformes [60].

## - Composition chimique

Les principaux métabolites de cette plante sont des flavonoïdes. On les retrouve dans l'ensemble de la plante. Parmi eux, on retrouve les isoflavones en quantités importantes dans la racine sous forme aglycone (daïdzéine, génistéine, formononétine, biochanine A,...) ou glycosylée (daïdzine, génistine, puéarine,...) [69].

La puéarine est le composé le plus abondant dans la racine de la plante [29] et la daïdzine est également en quantité non négligeable.

Une autre espèce : le Kudzu Thaï (*Pueraria merifica*) contient dans sa racine un phyto-œstrogène unique et exclusif à cette plante : le miroestrol.

Dans les fleurs, on retrouve des coumestanes comme le coumestrol et le puéarol.

D'autres composés : des acides phénols comme les puérosides A et B, ainsi que les composés terpéniques comme les saponosides, qui ont des propriétés hépatoprotectrices, sont retrouvés dans la plante.

## - Utilisations et propriétés

Les racines de *Pueraria lobata* sont inscrites à la onzième édition de la Pharmacopée française sur la liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement en médecine chinoise [141].

Le Kudzu a fait preuve de son efficacité en ce qui concerne son activité œstrogénique. Il serait donc capable de provoquer une diminution des symptômes de la ménopause comme les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes. Il est également utilisé comme anti-infectieux et antispasmodique [128].

La puéarine aiderait à diminuer la consommation de tabac et d'alcool et on la retrouve parfois associée à la Valériane pour ses propriétés calmantes.

Les saponosides auraient des propriétés hépato-protectrices et préventives des lésions cellulaires [128].

Son utilisation alimentaire est également très importante. En Asie, on le consomme sous forme de bouillies, de galettes ou de tofus. L'usage alimentaire quotidien du Kudzu dans ces pays est la garantie de son innocuité jusqu'à ce jour, cependant son usage est contre-indiqué (comme toutes les plantes à activité œstrogénique) en cas de cancer du sein.

- Produits disponibles sur le marché pour la ménopause

- Aux États-Unis, le laboratoire Bionovo, spécialisé dans la recherche et le développement de thérapies innovantes pour la santé des femmes, est en cours de développement d'un médicament à base de plantes indiqué dans le traitement des bouffées de chaleur liées à la ménopause. Menerba® (MF101) est le résultat de l'association de 22 plantes (ou parties de plantes) utilisées en médecine traditionnelle chinoise, parmi lesquelles on trouve la racine de *Pueraria lobata*. Cette association agit comme un agoniste sélectif des récepteurs œstrogéniques  $\beta$ . Contrairement aux œstrogènes non sélectifs contenus dans les thérapies hormonales, Menerba® n'active pas le récepteur alpha des œstrogènes (ER $\alpha$ ) qui est connu pour être impliqué dans la formation de cancer du sein et de l'utérus. Après avoir reçu l'approbation de la Food and Drug Administration (FDA) au vu des résultats des essais cliniques de phases I et II, Menerba® est actuellement en phase IIIa aux États-Unis [30].

Tableau XIX : Composition de Menerba [60]

Pin Yin <sup>a</sup>	Botanical name <sup>b</sup>	Family <sup>b</sup>	Pharmaceutical name <sup>c</sup>	Daily dose, g <sup>d</sup>
Ban Zhi Lian	<i>Scutellaria barbata</i> D. Don	Lamiaceae	Herba Scutellaria Barbata	30
Shan Dou Gen	Sophorae Subprostratae or Tokinensis Gapnep	Leguminosae	Radix Sophora Subprostratae	15
Zhi Mu	<i>Anemarrhenae asphodeloides</i> Bunge	Liliaceae	Radix Anemarrhena	12
Hei Dou	<i>Glycine soja</i> Sieb. Et Zucc.	Leguminosae	Semen Glycine Sojae	20
Gan Cao	<i>Glycyrrhizae uralensis</i> Fisch.	Leguminosae	Radix Glycyrrhiza	8
Da Huang	<i>Rheum palmatum</i> L.	Polygonaceae	Rhizoma Rhei	8
Fu Xiao Mai	<i>Triticum sativum</i> L.	Gramineae	Fructus Triticis Levis	15
Huang Qi	<i>Astragalus membranaceus</i> Fisch. Bge. Var. mongolicus Bge.	Leguminosae	Radix Astragali	12
Sheng Di Huang	<i>Rehmannia glutinosa</i> Libosch.	Scrophulariaceae	Radix Rehmannia	12
Nu Zhen Zi	<i>Ligustrum lucidum</i> Ait.	Oleaceae	Fructus Ligustri Lucidi	15
Suan Zao Ren	<i>Ziziphus jujuba</i> Mill. Var spinosa Bunge Hu ex H.F. Chou	Rhamnaceae	Semen Zyziphi Spinozae	10
Lian Zi Xin	<i>Nelumbo nucifera</i> Gaertner	Nymphaeaceae	Plumula Nelumbinis	10
Fu Ling	<i>Poria cocos</i> Schw. Wolf	Polyporaceae	Poria Cocos	10
Ze Xie	<i>Alisma orientalis</i> Sam. Juzep.	Alismataceae	Rhizoma Alismatis	10
Mu Dan Pi	<i>Paeonia suffruticosa</i> Andr.	Ranunculaceae	Cortex Moutan Radicis	8
Shan Zhu Yu	<i>Cornus officinalis</i> Sieb. Et Zucc.	Cornaceae	Fructus Corni	10
Huai Niu Xi	<i>Achyranthes bidentata</i> Bl.	Amarathaceae	Radix Achyranthis	10
Mu Li	<i>Ostrea gigas</i> Thunberg	Osteridae	Concha Ostrea	12
Tian Men Dong	<i>Asparagus cochinchinensis</i> Lour. Merr.	Liliaceae	Radix Asparagi	12
Ge Gen	<i>Pueraria lobata</i> Willd. Ohwi	Leguminosae	Radix Pueraria	10
Bai Zhu	<i>Atractylodes macrocephala</i> Koidz	Compositae	Radix Atractylodis Macrocephala	10
Yin Yang Huo	<i>Epimedium brevicornum</i> Maxim.	Berberidaceae	Herba Epimedi	8

- Kudzu+® des laboratoires Phytofficine contient 250 mg de poudre de racine par gélule. La posologie est de une à deux gélules avant les trois principaux repas [144].

- *Pueraria lobata* sous forme d'extrait fluide : 60 gouttes dans un verre d'eau, 3 à six 6 par jour.

- *Pueraria lobata* sous forme d'extrait sec : 300 mg, 3 à 6 fois par jour.

- En ce qui concerne le Kudzu Thaï (*Pueraria mirifica*), la dose quotidienne maximale recommandée est de 2 mg d'extrait de poudre de racine par kg de poids corporel par jour.

<b>Kudzu</b>
<i>Pueraria lobata</i> (Wild.) Ohwi <span style="float: right;"><i>FABACEAE</i></span>
<b>Activité œstrogénique</b> (isoflavones dont daidzéine, daidzine, puéarine...)
<u>Partie utilisée</u> : la racine
<u>Indications</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Bouffées de chaleur</b></li> <li>• <b>Sueurs nocturnes</b></li> <li>• Anti-tabac et anti-alcool</li> </ul>
<u>Exemples de produits disponibles pour traiter les bouffées de chaleur</u> :  → Extrait fluide → Kudzu + (1 à 2 gélules 3 fois par jour)

Figure 22 : Fiche récapitulative relative à l'utilisation du Kudzu pour la ménopause

## 4.5. Le Houblon

*Humulus lupulus* L.

CANNABACEAE

- Origine et caractères organoleptiques



Figure 23 : Cônes de Houblon [129]

Le Houblon, *Humulus lupulus* L., est une plante dioïque faisant partie de la famille des CANNABACEAE qui n'est représentée que par deux genres : *Cannabis* et *Humulus*. Le genre *Humulus* contient trois espèces : *Humulus lupulus*, *Humulus japonicus* (celui que l'on nomme le Houblon doré) et *Humulus yunnanensis* (commercialisé à des fins ornementales). Celui qui nous intéressera donc pour cette partie est *Humulus lupulus* [44].

Cette plante fait partie de la flore spontanée européenne où elle cherche le bord des eaux. Elle a une odeur forte, aromatique et une saveur amère [26]. Elle est constituée d'un rhizome ayant une durée de vie entre 20 et 30 ans. Chaque année, sa racine vivace émet une nouvelle tige qui s'enroule autour des supports, se hisse jusqu'à 5 à 6 mètres, puis se flétrit à la fin de l'année [45]. Les feuilles du Houblon sont rudes au toucher et ressemblent beaucoup à celles de la vigne ; elles sont stipulées, possèdent de longs pétioles, sont grossièrement dentelées et nettement divisées en 3 à 7 lobes [43]. Les pieds mâles présentent des inflorescences comportant chacune quelques dizaines de fleurs en grappes de cymes [43]. Seules les inflorescences femelles de cette plante dioïque sont utilisées en médecine ainsi que la poussière dorée et résineuse qui les recouvre qui se nomme lupuline. Les fleurs femelles sont réunies en courts châtons formant des grappes allongées (cônes), composés de bractées foliacées à l'intérieur desquelles on trouve des glandes à lupuline

(translucides, de couleur jaune orangé et brillantes) [43]. Ce sont ces glandes qui produisent la lupuline appelée poudre dorée. La lupuline est un ensemble d'huiles et de résines [45].

Les « cônes » de Houblon ou strobiles sont vert jaunâtre, de 2 à 5 cm de long, pétiolés, ovoïdes et constitués de nombreuses bractées ovales jaune-vert, sessiles, superposées et imbriquées. Les bractées externes sont aplaties et symétriques ; les internes sont asymétriques à la base et présentent un repli entourant un fruit induvié (akène). Dans l'axe de chaque écaille, on trouve deux fleurs femelles entourées chacune par une bractéole ovoïde et oblique. C'est sur ces fragments de feuilles qu'apparaissent les glandes du Houblon appelées aussi poils glanduleux [43].

#### - Composition chimique

Les cônes femelles secs de Houblon sont composés de polyphénols (2 à 5 % de la mat. sèche), de lupuline composée de résines (12 à 25 % mat. sèche) et d'huiles essentielles (0,2 à 0,4 % de mat. sèche). Les résines totales sont responsables du pouvoir amérisant spécifique du Houblon et sont divisées dans l'industrie de la brasserie en deux sous groupes :

- les résines dures ; insolubles dans les hydrocarbures à faibles point d'ébullition, contenant les flavonoïdes qui sont surtout des hétérosides du quercétol et du kaempférol, dont le xanthohumol (une chalcone spécifique du Houblon qui représente 80 à 90% des flavonoïdes de la plante), d'autres prénylchalcones comme le xanthogalénol et des flavonones prénylées comme la 6-prénylnaringénine et la 8-prénylnaringénine étudiées notamment pour leurs effets œstrogéniques [43] [44]

- les résines molles appelées aussi « oléorésine » ; solubles dans les hydrocarbures à faible point d'ébullition et contenant les acides amers du Houblon alpha et bêta et des résines non caractéristiques [44]. Ces acides amers sont des dérivés du phloroglucinol (acylphloroglucides et substances amères). Les cônes en renferment de 15 à 30 % et la teneur varie entre 50 et 80 % dans les glandes de lupuline [43]. Le composé majeur des acides-alpha est l'humulone et les acides-bêta sont surtout composés de lupulone. [43].

Les huiles contenues dans les cônes et les glandes sont composées en majorité de mono- et sesqui-terpènes : myrcène, humulène, caryophyllène etc. et actuellement plus de 170 composés sont connus [43].

On trouve aussi des tanins, des protéines, des pectines, du fructose et du glucose.

## - Utilisations et propriétés

Les cônes de Houblon sont inscrits à la onzième édition de la Pharmacopée française sur la liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement [141].

La présence de composés œstrogéniques dans le Houblon (équivalent de 20 à 300 µg œstradiol/g) a d'abord été suggéré par Koch et Heim en 1953. Dans l'étude de Liu et al. (2001), l'activité œstrogénique d'extraits de Houblon méthanolique a été notamment démontré par la capacité de liaison aux deux récepteurs aux œstrogènes (les ERa et ERb) [130].

Pour élucider les effets œstrogéniques du Houblon, De Keukeleire, de l'université de Gand, démontre que le Houblon contient le plus fort des phyto-œstrogènes : la 8-prénylnaringénine (hopéine). Il montre aussi que l'hopéine est très œstrogénique. Cette haute activité œstrogénique a été confirmée dans différentes expérimentations animales. Par ailleurs, il isole une autre molécule : le xanthohumol qui est une chalcone. Ce dernier n'a pas d'effet œstrogénique, il possède un effet anti-oxydant et antiprolifératif et s'avère être une substance protectrice vis-à-vis du cancer du sein [43].

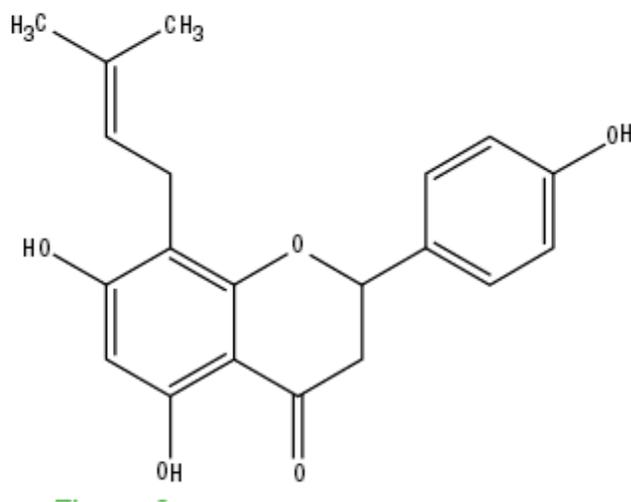


Figure 24 : Structure chimique du 8-prénylnaringénine [12]

Il possède également une activité sédatrice et une activité hypnogène qui, du point de vue pharmacologique, seraient dues aux acides alpha humulone (75 %), cohumulone, adhumulone et bêta (lupulone, colupulone) ainsi qu'au 2-méthyl-3-butène-2-ol (provient de la dégradation de certains principes amers après le stockage des cônes de façon prolongée [43]).

L'OMS considère le Houblon comme un traitement traditionnel de la tension nerveuse et des insomnies, ainsi que des troubles digestifs et de la perte d'appétit [71]. En effet, les infusions de cônes de Houblon sont employées comme stomachique pour stimuler l'appétit [43].

L'humulone est un principe actif amer présent dans la bière. Du point de vue pharmacologique, c'est un inhibiteur de l'angiogénèse ; elle peut donc avoir une activité dans des affections avec angiogénèse et en particulier dans la prolifération des tumeurs. C'est aussi un inducteur de l'apoptose, un anti-oxydant et un inhibiteur de la résorption osseuse.

Remarque : le Houblon est aussi une plante très allergisante. Il en découle une maladie professionnelle reconnue des personnes qui travaillent dans les houblonnières.

#### - Produits disponibles sur le marché pour la ménopause

- Arkogélules Houblon® des laboratoires Arkopharma contient pour chaque gélule 195 mg de poudre totale d'inflorescence femelle de Houblon (les cônes). C'est un médicament de phytothérapie traditionnellement utilisé pour réduire la nervosité des adultes et des enfants notamment en cas de troubles mineurs du sommeil et pour stimuler l'appétit [131]. La posologie pour les adultes est de deux gélules le soir pendant le repas et de deux gélules au coucher. Pour les enfants de plus de 12 ans, on recommande de prendre une gélule le soir au repas puis une au coucher [131].

- Granio+ Menopause Bouffées de chaleur Sueurs nocturnes sans hormone et sans Soja des laboratoires Granions est un complément alimentaire qui contient de l'extrait de Houblon LIFENOL®, marque déposée de Naturex, de l'extrait de Sésame (20 % sésamine). La posologie est de une gélule le matin. La composition par gélule est de 120 mg de Lifénol® avec 100 µg d'extrait de Houblon titré en 8-prénylnaringénine, de 120 mg d'extrait de Sésame titré à 24 mg de Sésamine (lignane de Sésame) [132].

- Elusanes Houblon® des laboratoires Naturactive utilisé contre les troubles du sommeil en particulier chez les femmes en période de ménopause et aussi pour son activité sédatrice en cas de nervosité et de stress. Chaque capsule contient 200 mg d'extrait sec de Houblon mais nous ne connaissons pas la teneur en phyto-œstrogènes. La posologie recommandée est de deux capsules le soir [133].

- Les laboratoires Nutreov propose Triolinum Jour Nuit® pour soulager les signes de la ménopause comme les bouffées de chaleur. Chaque gélule jour contient : 75 mg d'extrait de Houblon et 100 mg d'extrait de graines de Lin et 150 mg de lithothamne. Chaque gélule

nuit contient 25 mg de Houblon, 200 mg d'extrait de Mélisse, 20 mg d'extrait de graine de Lin et 75 mg de lithothamne. La posologie est de une gélule matin et soir [134].

- En infusion, à raison de 10 g de cônes séchés par litre d'eau bouillante. Contre l'anxiété, il est recommandé d'en prendre deux à trois tasses par jour et pour les troubles du sommeil de prendre une tasse dans l'heure qui précède le coucher [71].

- En teinture-mère ou extrait fluide : 50 à 100 gouttes le soir dans un verre d'eau dans les insomnies.

<b>Houblon</b>	
<i>Humulus lupulus</i> L.	CANNABACEAE
<b>Activité œstrogénique</b> (6 et 8-prénylnaringénine)	
<u>Parties utilisées</u> : les cônes femelles	
<u>Indications</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Bouffées de chaleur</b></li> <li>• <b>Sueurs nocturnes</b></li> <li>• <b>Troubles de sommeil</b></li> <li>• <b>Troubles de l'humeur</b></li> <li>• <b>Anxiété</b></li> <li>• Perte d'appétit</li> </ul>	
<u>Exemples de produits disponibles pour traiter ces symptômes de la ménopause</u> : → Arkogélules Houblon® (2 gélules au diner et 2 au coucher) → Granio+ Ménopause® (1 gélule le matin) → Elusanes Houblon® (2 capsules le soir) → Triolinum Jour Nuit® (1 gélule matin et soir)	

Figure 25 : Fiche récapitulative relative à l'utilisation du Houblon pour la ménopause

## 4.6. L'Alfalfa

*Medicago sativa* L.

FABACEAE

- Origine et caractères organoleptiques



Figure 26 : Tiges fleuries de *Medicago sativa* L. [137]

L'Alfalfa est souvent appelé Luzerne.

Originnaire de l'ouest de l'Asie, elle est présente sur tous les continents dans les régions tempérées. On la retrouve dans les prairies « artificielles » pour la nutrition animale.

C'est une plante herbacée vivace à tige dressée dès la base, rameuse et anguleuse, pouvant atteindre 60 à 70 cm de hauteur. Les feuilles sont alternes, pétiolées à 3 folioles oblongues, denticulées au sommet. Elles sont un peu échancrées au sommet avec un mucron vers le milieu de l'échancrure. Elles possèdent des stipules ovales-lancéolées, acuminées, dentées à la base. L'inflorescence est une grappe oblongue de fleurs violettes disposées sur des pédicelles plus courts que le tube du calice. Le pédoncule de l'inflorescence est plus long que la feuille. La fleur possède 5 sépales en tube, une couronne papilionacée, zygomorphe à cinq pièces d'environ 1 cm [68]. Le fruit est une gousse comme presque toujours chez les FABACEAE mais elle est arquée chez cette espèce [75].

#### - Composition chimique

Cette plante contient des isoflavones (génistéine, biochanine A), du coumestrol, de la stachydrine, des flavonoïdes comme le chrysoériol. Il contient aussi des composés phénoliques, des tanins, acides aminés et acides gras insaturés, des saponosides comme le glycoside de soyasapogénol, des phytostérols et des sels minéraux : calcium, potassium, silicium, phosphore, fer et vitamines A, B, C, D, K [69].

#### - Utilisations et propriétés

Elle présente de nombreuses propriétés : œstrogénique, revitalisante et reminéralisante du fait de sa richesse en silicium, hypocholestérolémiant du fait de la présence des saponosides [75] qui inhibent l'absorption intestinale du cholestérol en formant un complexe insoluble qui favorise son élimination fécale. Plusieurs études portent sur ses propriétés antidiabétiques et effet insuline-like [69].

L'Alfalfa est utilisée dans la ménopause contre les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes du fait de la présence de phyto-œstrogènes. Une étude portant sur des rats montre que l'effet œstrogénique de la Luzerne est dû notamment à la présence de coumestrol [70]. Elle est indiquée chez les femmes ménopausées asthéniques, déminéralisées, amaigries, et chez les femmes anémiées, par exemple dans la suite d'une préménopause marquée par des hémorragies génitales prolongées [69].

L'Alfalfa est utilisé traditionnellement en cas de cheveux ternes, fourchus et cassants et d'ongles cassants.

Enfin, rappelons que les polyphénols qui sont présents dans les tissus exposés à la lumière (feuilles, fleurs, écorce) ou dans l'épiderme de certains fruits ont des propriétés anti-oxydantes, de prévention du risque coronarien et cérébrovasculaire, du risque de cancers et d'autres maladies dégénératives. Ceci est valable pour certains flavonoïdes ubiquitaires dont le quercétol contenu en grande partie dans la Luzerne mais aussi dans l'épiderme des pommes, des myrtilles, des haricots verts, de la tomate...[69].

Remarque : La luzerne contient de la vitamine K. Il est donc important de veiller aux incompatibilités avec certains médicaments anticoagulants (antivitamine K).

- Produits disponibles sur le marché pour la ménopause

La Luzerne est proposée sous de multiples formes dans le commerce : feuilles séchées en vrac, en extrait liquide, en capsules contenant de la poudre séchée.

La teinture-mère se prend à raison de 20 à 30 gouttes le matin dans un verre d'eau. On peut aussi boire des infusions de feuilles de Luzerne séchées (5 à 10 g par tasse d'eau bouillante, 3 fois par jour).

<b>Luzerne</b> <i>Medicago sativa</i> L. <span style="float: right;">FABACEAE</span>
<b>Activité œstrogénique</b> (génistéine, biochanine A, coumestrol)
<u>Parties utilisées</u> : les feuilles
<u>Indications</u> : <ul style="list-style-type: none"><li>● <b>Bouffées de chaleur</b></li><li>● <b>Sueurs nocturnes</b></li><li>● <b>Asthénie</b></li><li>● Ongles et cheveux cassants</li></ul>
<u>Exemples de produits disponibles pour traiter les symptômes de la ménopause</u> : → Infusions de feuilles séchées (5 à 10 g par tasse d'eau, 3 fois par jour) → Teinture mère (20 à 30 gouttes le matin avec de l'eau)

Figure 27 : Fiche récapitulative relative à l'utilisation de l'Alfalfa pour la ménopause

Ces plantes à activité œstrogénique ont donc des effets sur l'organisme. Au niveau hormonal, de nombreuses études ont montré leurs effets sur le soulagement des bouffées de chaleur, des sueurs nocturnes, des troubles du sommeil, de l'irritabilité... Cependant, en 2005, l'ANSM concluait que l'effet d'une supplémentation en phyto-œstrogènes sur les bouffées de chaleur et la sécheresse vaginale était discret. En revanche, en ce qui concerne l'ostéoporose, une stabilisation de la diminution (et même une augmentation dans une étude) de la densité osseuse, ont été observées. Mais le seul critère de la densité osseuse ne suffit pas à affirmer un effet positif sur le risque d'ostéoporose. Il faudrait démontrer un effet sur le risque de fracture pour confirmer l'effet favorable des phyto-œstrogènes sur l'ostéoporose.

En ce qui concerne la sécurité des phyto-œstrogènes, l'utilisation historique du Soja notamment ne peut suffire tant est grande la diversité de ces composés. Il a été montré, en particulier lors d'études de génotoxicité, que certains composés pouvaient exercer un effet mutagène alors que d'autres s'opposaient à ce même effet. Cela tend à démontrer qu'un ensemble de composés actifs au sein d'une matrice « naturelle » peut conduire à des effets différents de ceux des principes actifs pris isolément [124].

En effet, l'existence, notamment, d'effet ambivalent de type œstrogénique ou anti-œstrogénique conduit à s'interroger sur les risques de consommation des phyto-œstrogènes dans des situations physiopathologiques particulières comme l'existence de tumeurs hormono-sensibles ou d'antécédents familiaux de cette nature. D'autres part, les interactions potentielles entre phyto-œstrogènes et hormones thyroïdiennes sont un autre motif d'interrogation qui doit justifier d'une attention toute particulière chez des sujets qui présenteraient des troubles de la fonction thyroïdienne [124].

De nombreuses questions sont encore sans réponse précise et l'utilisation des plantes à activité œstrogénique doit donc se faire avec prudence.

En ce qui concerne les bouffées de chaleur, il sera important de respecter des conseils hygiéno-diététiques. Cela ne les supprimera pas mais pourra réduire leur intensité et leur fréquence. Il faut donc éviter la consommation d'épices, de café, de thé et d'alcool. Maintenir une activité physique régulière pour limiter la prise de poids et stimuler le tissu osseux [84].

Il existe d'autres plantes à activité non œstrogénique qui peuvent être aussi utilisées pour traiter des troubles de la ménopause. Elles seront les bienvenues notamment chez ces femmes à risque de cancer ou ayant des problèmes de thyroïde. Nous parlerons de la Sauge, du Cimicifuga, du Gattilier, de la Bourrache, de la Passiflore, de la Valériane et de la Mélisse.

## 5. Plantes à activité non œstrogénique

Pour traiter les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes, la Sauge pourrait être une alternative lorsque les plantes à activité phyto-œstrogénique ne sont pas recommandées (par exemple en cas d'antécédents de cancer du sein). D'autres plantes vont avoir une action sur la sécheresse de la peau et des muqueuses ou sur la diminution de l'élasticité de la peau (comme la Bourrache par exemple), d'autres vont agir sur l'irritabilité, les troubles de l'humeur et les difficultés d'endormissement (comme la Valériane ou la Passiflore). Ces plantes permettent d'apporter des solutions aux femmes qui ressentent ces symptômes.

### 5.1. La Sauge officinale

*Salvia officinalis* L.

LAMIACEAE

- Origine et caractères organoleptiques



Figure 28 : Feuilles de *Salvia officinalis* L. [161]

Ce sous-arbrisseau mesure jusqu'à 70 cm de hauteur et pousse préférentiellement sur des sols calcaires comme dans les lieux arides du Midi mais on le retrouve également dans toute la partie occidentale du bassin méditerranéen. Beaucoup d'importations

proviennent des pays d'Europe du Sud-Est. La Sauge est également cultivée dans le monde entier car elle est reconnue comme plante condimentaire et médicinale [26].

C'est une plante vivace, très ramifiée dont les tiges forment des rameaux quadrangulaires dressés et velus qui portent des feuilles opposées, allongées, de couleur vert grisâtre, feutrées de poils blanc sur les deux faces et formant un réseau dense de nervures saillantes à la face inférieure [75]. La longueur des feuilles varie de 4 à 6 cm de long et mesure 2 cm de large. Elles sont pétiolées et ovales au sommet, les feuilles supérieures sont sessiles et ont l'extrémité plus aiguë. Les fleurs bleu-violacées, d'environ deux centimètres de long sont nettement bilabiées et groupées par trois en faux verticilles au sommet de la tige et forment un épi mobile. Les feuilles et les sommités fleuries dégagent une odeur aromatique caractéristique camphrée qui s'adoucit au séchage [26] [36].

#### - Constituants chimiques

Le genre *Salvia* est un des plus importants et des plus larges de la famille des Lamiacées et comprend environ 900 espèces répandues à travers le monde [34].

La feuille contient des flavonoïdes (1-3 %) dérivés de la lutéoline et de l'apigénine, ainsi que des glycosylflavones comme la vicénine-2. Elle renferme de nombreux triterpènes (comme l'acide ursolique et l'acide oléanolique). Elle contient également des diterpènes comme le carnosol (= picrosalvine), formés à partir de l'acide carnosolique lors du séchage et du stockage, le rosmanol, le safficinolide etc. Elle possède également des composés phénoliques (appelés aussi acides phénols) comme l'acide rosmarinique [43].

Le profil défini par la norme NF ISO 9909 (1999) pour l'huile essentielle (HE) de Sauge officinale est : alpha-thuyone, 18-43 % ; bêta-thuyone, 3-8,5 % ; camphre, 4,5-24,5 % ; cinéole, 5,5-13 % ; humulène, 0-12 % ; alpha-pinène, 1-6,5 % ; camphène, 1,5-7 % ; limonène, 0,5-3 %, linalol libre et estérifié, 1 % au maximum ; acétate de bornyle, 2,5 % au maximum [43]. L'HE de Sauge officinale contient donc une grande quantité de thuyone, une cétone très toxique (neurotoxique et abortive). Son utilisation doit donc être proscrite en usage interne [69].

#### - Utilisations et propriétés

Les feuilles de Sauge officinale sont inscrites à la onzième édition de la Pharmacopée française sur la liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement [141].

C'est une plante aromatique et médicinale largement utilisée soit à l'état naturel, soit sous forme d'extrait. Bien que retrouvée dans tous les répertoires de plantes à phyto-œstrogène, elle n'a pas fait preuve de son activité [124].

Au cours des années 1930, une série d'études menées démontre l'action antisudorifique de la Sauge. Une étude allemande, menée en 1989 auprès de 80 personnes souffrant de transpiration excessive, indique qu'un extrait aqueux sec (440 mg/jour) était aussi efficace qu'une infusion (4,5 g/jour) pour atténuer la sudation [121].

Il a été testé, dans une étude basée sur des extraits tirés de feuilles de *Salvia officinalis* L. et de *Medicago sativa* L. (Alfalfa), l'effet sur les bouffées de chaleur, les sueurs nocturnes, les palpitations et la fatigue chez 30 femmes ménopausées présentant ces symptômes. Les résultats ont montré que les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes avaient complètement disparues chez 20 femmes, quatre ont constaté une nette diminution des symptômes et les six autres ont ressenti une diminution des symptômes. L'étude a également montré que la concentration en œstradiol, LH, FSH et TSH reste inchangée avant et après 3 mois de traitement et que ces composés semblent avoir une légère action antidopaminergique, sans pour autant présenter d'effet secondaire [122].

Elle possède également des propriétés antispasmodiques, cholérétiques et antioxydantes [75].

Elle pourra donc aussi être utilisée :

- En usage externe, dans les états inflammatoires et antiseptiques des muqueuses buccales et pharyngées (grâce aux acides phénols [71]). En gargarisme ; soit avec la drogue coupée pour infusion, soit sous forme d'extraits alcooliques ou sous forme de distillat) [43].

- En usage interne, pour lutter contre les dyspepsies (grâce aux flavonoïdes ou aux essences [71]) et l'hypersécrétion sudorale sous les mêmes formes qu'en voie externe ou sous forme de jus de plante fraîche pressé [43]. Un essai suggère aussi que l'administration d'un extrait de Sauge équivalent environ à 1 g de Sauge par jour a légèrement amélioré les performances cognitives de patients souffrant de la maladie d'Alzheimer, mais ceci nécessite des approfondissements [33].

L'Agence européenne du médicament (EMA) reconnaît l'usage traditionnel de la feuille de Sauge dans le traitement symptomatique des petits problèmes digestifs (brûlures d'estomac, ballonnements), ainsi que dans celui de la transpiration excessive et, en application locale, dans celui des inflammations de la bouche, de la gorge et de la peau [64] [71].

#### - Produits disponibles sur le marché pour la ménopause

- Les laboratoires Nutreov propose Phytorigin®. Ce complément alimentaire est sans Soja. Il contient par gélule : 30 mg d'extrait sec de feuilles de Sauge (*Salvia officinalis*), 105 mg d'extrait sec de graine de Lin, de l'oxyde de magnésium, de la vitamine C, et de la vitamine B. La posologie est de une gélule par jour [101].

- La Sauge officinale existe aussi sous forme de tisanes comme par exemple sauge officinale Vitaflor® [43]. Il faudra laisser infuser pendant 5 à 10 min 1 à 3 g de feuilles séchées dans 150 ml d'eau bouillante. A prendre 3 fois par jour, utile pour lutter contre les bouffées de chaleur, les troubles digestifs, transpiration excessive ou 2,5 à 7,5 g de teinture ou 1,5 à 3 g d'extrait fluide [43]. Dans l'infusion, on retrouvera les flavonoïdes et les acides-phénols.

- Ergyflavone® des laboratoires Nutergia qui contient 30 mg d'extrait de Sauge par gélule ainsi que des extraits de Soja et de Houblon. Les gélules contiennent également du calcium, du zinc, du sélénium et du chrome [97].

- Ménostick Bouffées de chaleur® est l'association unique d'un extrait de Nénuphar, d'huile essentielle de sauge et de menthol pour une triple efficacité sur les bouffées de chaleur intempestives : anti-rougeurs, régulation de la transpiration et effet frais immédiat. C'est un stick qui s'utilise sur le décolleté dès les premiers signes de bouffées de chaleur.

- OENOBOL FEMME 45+ Menopause 3 en 1 des laboratoires Oenobol « aide à réduire les bouffées de chaleur chez les femmes ménopausées en diminuant les sueurs grâce à l'extrait de Sauge. Il contribue à un sommeil de qualité grâce à l'extrait de Mélisse et aide à maintenir une peau normale et donc en bonne santé grâce au zinc ». Chaque sachet contient 480 mg d'extrait de Mélisse, 281 mg d'extrait de feuilles de Sauge, 10 mg d'extrait de Lin, 5 mg de zinc et 10 mg de coenzyme Q10. La posologie est de un sachet par jour à diluer dans un verre d'eau au coucher [136].

#### - Précautions d'emploi

L'alpha et bêta-thuyone et le camphre sont à l'origine d'accidents se manifestants par des crises convulsives, survenus lors d'ingestion de trop fortes doses d'extraits alcooliques et d'huile essentielle pure [43]. La Sauge officinale ne devrait donc pas être utilisée chez les personnes souffrant d'épilepsie [71].

<b>Sauge officinale</b>
<i>Salvia officinalis</i> L. <span style="float: right;">LAMIACEAE</span>
Activité non œstrogénique (mécanisme non élucidé)
<u>Partie utilisée</u> : les feuilles
<u>Indications:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Transpiration excessive</b></li> <li>● <b>Bouffées de chaleur</b></li> <li>● <b>Sueurs nocturnes</b></li>   <li>● Soulager les maux de ventre et pour les digestions difficiles (ballonnements, flatulences)</li> <li>● Réduire les inflammations des muqueuses de la bouche, de la gorge et de la peau</li> </ul>
<u>Exemples</u> de produits disponibles pour traiter les symptômes de la ménopause: <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Tisanes avec 1 à 3 g de feuilles de <i>Salvia officinalis</i></li> <li>→ Gélules Ergyflanove® des laboratoires Nutergia</li> <li>→ Phytorigin® des laboratoires Nutreov</li> </ul>

Illustration 18 : Fiche récapitulative relative à l'utilisation de la Sauge officinale pour la ménopause

## 5.2. Le Cimicifuga

*Actaea racemosa* L.

RENONCULACEAE

- Origine et caractères organoleptiques

Son nom latin peut aussi être *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. et on la retrouve souvent sous le nom d'Actée à grappes [124].



Figure 29 : Parties aériennes de *Cimicifuga racemosa* L. [138]

La drogue, issue de récoltes à l'état sauvage, provient des terrains montagneux des Etats-Unis et du Canada, de l'Ontario jusqu'à la Géorgie et jusqu'au Missouri à l'Ouest [43] [57].

Cette plante pérenne herbacée, surnommée « Herbe aux punaises » peut atteindre 2,5 m de hauteur. Les tiges sont dressées et portent, à la partie supérieure, de grandes feuilles tripennées avec des folioles pointues fortement dentelées. Les fleurs sont blanches et disposées en longs racèmes étroits qui développent des follicules polyspermes de 5 à 10 mm de long après défloraison [43]. Le rhizome (partie utilisée) est brun foncé, peut atteindre 15 cm de longueur et 2 cm d'épaisseur. Il est cannelé longitudinalement, rugueux, fortement noueux, de forme irrégulière. De nombreuses cicatrices et des restes de tiges arrondies sont visibles à la partie supérieure. Un paquet de fines racines cannelées longitudinalement,

rouge-brun foncé, d'environ 3 mm d'épaisseur, forment un chevelu qui se détache facilement et qui apparaît en dessous [43].

#### - Composition chimique

Le *Cimicifuga* et notamment son rhizome contient des hétérosides triterpéniques [53] du type cycloartane et surtout du type 9,19-cycloarténol, dont la chaîne latérale peut s'oxyder, puis se cycliser par cétylation pour donner : actéine, cimicifugoside, acétylactéine, 27-déoxyactéine. Cette plante contient également des esters d'acides phénols comme l'acide fukinolique et l'acide cimicifugique. Il y a également des acides hydroxycinnamiques, de l'acide salicylique, des alcaloïdes comme la cytosine et la méthylcytosine, des tannins etc... [43]. Les isoflavones, biochanine et formononétine n'ont pas été retrouvées [124].

#### - Utilisations et propriétés

La partie souterraine du *Cimicifuga* (ou Actée à grappes) est inscrite à la onzième Pharmacopée française sur la liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement.

Autrefois, il était employé aux Etats-Unis par les tribus de l'Est contre les morsures de serpent, mais aussi comme sédatif, antirhumatismal et dans les troubles gynécologiques [43].

De nos jours, les extraits secs sont employés dans les manifestations de la ménopause, les troubles prémenstruels et la dysménorrhée [43].

On attribuait à l'Actée à grappes une activité œstrogénique (notamment due à la formononétine, aux esters des acides fukinolique et piscidique [43]) mais de récentes études ont montré qu'il n'y avait aucun effet hormonal. Cependant, des données ont démontré que cette plante agirait sur des récepteurs de la sérotonine comme un agoniste partiel [124] et que cela pourrait être la raison des atténuations des bouffées de chaleur ainsi que de l'amélioration de l'humeur. Des études sont menées par l'Allemagne depuis 1940 et les autorités de santé allemande ont approuvé que l'utilisation de 40 mg par jour d'Actée à grappes pendant six mois permettait d'observer une atténuation des bouffées de chaleur car de nombreux essais cliniques ont montrés des résultats positifs sur les symptômes vasomoteurs. Les essais montrent des résultats prometteurs sur l'atténuation des bouffées de chaleur et l'amélioration de l'humeur [57]. Ceci peut être utile pour les femmes qui ont ou ont eu un cancer du sein en raison de l'absence d'activité œstrogénique de cette plante mais de son efficacité probable.

L'EMA considère comme « bien établi », l'usage de l'Actée à grappes pour soulager les troubles mineurs de la ménopause : bouffées de chaleur et transpiration excessive et recommande un traitement d'une durée de trois mois maximum (contre six pour la Commission E). L'OMS quand à elle, considère comme « cliniquement prouvé » son usage dans le traitement des symptômes gênants de la ménopause : bouffées de chaleur, transpiration excessive, troubles du sommeil et irritabilité » et comme « traditionnel » son usage dans le syndrome prémenstruel et les règles irrégulières ou douloureuses [71].

Cependant, d'autres études doivent être réalisées pour préciser la dose optimale et la composition de l'extrait d'Actée à grappes pour évaluer l'efficacité en pratique et la sécurité à long terme [58].

#### - Effets secondaires

Divers cas ont été rapportés de toxicité hépatique. Cependant l'Actée à grappes ne contient pas de composés toxiques pour le foie. Ceci pourrait donc être dû à une contamination du produit final plutôt que de la toxicité de la plante elle-même. Six cas d'atteintes hépatiques graves ont été recensés par Santé Canada de janvier 2005 à mars 2009. Dans 3 des cas, il s'est avéré après analyse que le produit ne contenait pas d'Actée, mais bien des espèces apparentées . En effet, il ne faut pas confondre l'Actée à grappes (*Actaea racemosa*) avec l'Actée à grappes bleues (*Caulophyllum thalictoides*) ou blanches (*Actaea alba*) qui n'ont pas les mêmes propriétés et qui sont toutes les deux toxiques [59].

C'est pourquoi il faut toujours rester vigilant aux produits en regardant bien les étiquettes. La encore, le pharmacien aura son rôle à jouer.

En cas de prise de cette plante il faudra surveiller par précaution la survenue de signes comme une jaunisse, des douleurs, des maux de ventre, des nausées, vomissements, urine foncée, fatigue qui sont les signes d'un problème hépatique.

En résumé, cette plante est généralement bien tolérée, mais il semble néanmoins qu'à forte dose, une activité sur le système nerveux se manifeste, occasionnant des vomissements, des vertiges, des troubles oculaires et des maux de tête [43].

#### - Produits disponibles sur le marché pour la ménopause

- Décoction : porter à ébullition 40 mg de rhizomes séchés dans 150 ml d'eau et filtrer avant de boire.

- Teinture mère (à base de solution hydroalcoolique) : prendre 50 gouttes matin et soir [139].

- Yméa ménopause Jour et Nuit®. Complément alimentaire aidant à diminuer les désagréments de la ménopause comme les bouffées de chaleur et l'irritabilité le jour et les sueurs nocturnes et les difficultés d'endormissement la nuit. La posologie est de une gélule le matin et une gélule le soir. Chaque gélule jour contient, en ce qui concerne les drogues végétales, 10 mg d'extrait d'Actée à grappes, 188 mg d'extrait de Mélisse et 23,80 mg d'extrait de Rhodiola ainsi que 0,7 mg de vitamine B6. Chaque gélule nuit contient 10 mg d'extrait d'Actée à grappes, 120 g d'extrait de Valériane et 150 mg d'extrait de Passiflore [135].

<b>Cimifuga</b>
<i>Cimicifuga racemosa</i> L. <span style="float: right;">RENONCULACEAE</span>
<b>Activité non œstrogénique</b>
<u>Parties utilisées</u> : les parties souterraines
<u>Indications:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Bouffées de chaleur</b></li> <li>• <b>Sueurs nocturnes</b></li> <li>• <b>Troubles du sommeil</b></li> <li>• <b>Irritabilité</b></li> </ul>
<u>Exemples de produits disponibles pour traiter les symptômes de la ménopause:</u>  → Yméa Jour Nuit® (prendre une gélule matin et soir) → Décoction de 40 g de rhizomes séchés par jour → Teinture mère (prendre 50 gouttes matin et soir)

Figure 30 : Fiche récapitulative relative à l'utilisation du Cimicifuga pour la ménopause

### 5.3. Le Gattilier

*Vitex agnus-castus* L.

LAMIACEAE

- Origine et caractères organoleptiques



Figure 31 : Fruits de *Vitex agnus-castus* L. [140]

Il est originaire d'Asie, a été introduit en Europe occidentale dans les jardins médiévaux, et s'est ensuite répandu dans toute la région du bassin méditerranéen où il pousse aujourd'hui spontanément [75]. Il a été également naturalisé aux Etats-Unis. On le retrouve plutôt en terrains humides au bord des ruisseaux et cours d'eau à faible altitude. A l'état naturel en France, le Gattilier est plutôt rare ; on le cultive surtout à des fins ornementales [76].

Le Gattilier est un arbrisseau odorant, à feuillage léger, pouvant atteindre 5 mètres de haut. Une forte odeur aromatique rappelant celle du poivre s'exhale de toutes les parties de la plante après froissement. Les jeunes rameaux sont quadrangulaires et très souples. Les feuilles sont opposées, caduques, longuement pétiolées et sans stipules. Elles sont palmées et divisées en cinq à sept folioles lancéolées, mesurant 7 à 9 cm. Leur couleur est vert sombre sur la face supérieure et blanchâtre cotonneux sur la face inférieure. L'aspect du feuillage rappelle celui du chanvre. Les fleurs sont bleues, violettes ou rose pâle. Elles sont petites, nombreuses et regroupées en grappes. Le fruit est une drupe globuleuse, de couleur noir rougeâtre, de 3 à 5 cm de diamètre qui dépasse à peine du calice qui est persistant (il a

été souvent consommé en tant que poivre). Les fruits atteignent leur maturité à l'automne [76].

#### - Composition chimique

L'huile essentielle est présente dans les fruits et les sommités fleuries. Sa teneur varie de 0,10 à 1,8 % dans les fruits et de 0,20 à 1,40 % dans les sommités fleuries. Le Gattilier renferme également des iridoïdes (l'agnuside). Les composés phénoliques du Gattilier sont représentés par les tanins et les flavonoïdes (par exemple, la casticine) qui peuvent être libres ou liés à un sucre. Leur teneur est faible, de l'ordre de 0,05 à 0,07 %. Dans les fruits uniquement on trouve les diterpènes bicycliques de type labdane (rotundifurane par exemple) et clérodane [76].

#### - Utilisations et propriétés

Le Gattilier est inscrit à la onzième édition de la Pharmacopée française sur la liste A avec, comme parties à usage thérapeutique, les parties aériennes et les fruits de *Vitex agnus castus* L. [76].

Ses vertus médicinales sont connues depuis plus de 2000 ans mais c'est après avoir mis au point par une firme allemande, en 1943, un extrait de baies de Gattilier standardisé en agnuside, qui est un des composés caractéristiques de la plante qu'il fut adopté en Europe pour traiter la mastodynie. Durant les cinquante dernières années, les fruits du Gattilier ont largement été utilisés en Europe et surtout en Allemagne pour soigner certains troubles gynécologiques comme le syndrome prémenstruel, les douleurs mammaires cycliques, les irrégularités du cycle (dus à une sécrétion insuffisante de progestérone) et les saignements utérins anormaux [76]. En effet, les substances diterpéniques agissent sur l'hypophyse en stimulant les récepteurs sensibles à la dopamine. Cette stimulation réduirait la sécrétion d'une hormone, la prolactine, par l'hypophyse et augmenterait celle de la progestérone par les ovaires (corps jaune), régularisant ainsi les règles [71].

Le Gattilier est donc traditionnellement utilisé pour le syndrome prémenstruel mais son action serait plutôt du type agoniste des récepteurs de la progestérone et on le retrouve souvent classé comme plante possédant une activité de type progestagène [124].

L'EMA considère comme « traditionnel » l'usage du Gattilier pour « soulager les troubles mineurs du syndrome prémenstruel ». Elle recommande de ne pas l'utiliser sur plus de trois cycles consécutifs [71].

La Commission E du ministère de la Santé allemand reconnaît l'usage du Gattilier dans « les règles irrégulières, le syndrome prémenstruel et les douleurs des seins liées au cycle menstruel, sous contrôle d'un professionnel de santé ».

L'ESCOP en reconnaît l'usage « pour soulager le syndrome prémenstruel et les douleurs des seins associées au cycle menstruel, et dans la prise en charge des règles irrégulières ou absentes » [71].

Les sommités fleuries sont traditionnellement proposées comme emménagogue, sédatif et galactogènes (grâce aux flavonoïdes et aux iridoïdes) [75].

#### - Effets indésirables et contre-indications

Les effets indésirables du Gattilier sont des maux de tête, des vertiges, des troubles digestifs, de l'acné ou et des manifestations allergiques [71]. Son utilisation est contre-indiquée chez les personnes qui ont souffert d'un cancer du sein, ou s'il existe des prédispositions familiales. De plus, il est contre-indiqué chez les personnes souffrant de troubles de l'hypophyse, sauf sous supervision médicale. Enfin, prudence chez les femmes qui sont engagées dans un protocole de fécondation *in vitro* [71].

#### - Produits disponibles sur le marché pour la périménopause

- Prépause® des laboratoires Inebios qui est un complément alimentaire conçu pour soulager les femmes des symptômes de la pré-ménopause. Il contient du Gattilier, de l'Achemille et de l'Achillée qui vont compléter l'insuffisance en progestagènes, de la vitamine A, C et E, du sélénium, du zinc et du manganèse qui sont anti-oxydants, des prébiotiques et probiotiques qui vont agir sur le transit et l'assimilation, du magnésium et de la vitamine B6 qui vont agir sur le stress et la fatigue, du chrome qui va agir sur le métabolisme glucidique, du Cassis qui va agir sur la circulation, et de l'Artichaud et de la Reine des prés qui va agir sur l'élimination. La posologie est de un comprimé matin et soir.

- Extrait fluide : EPS Gattilier (extrait de plantes fraîches standardisés) est un complément alimentaire indiqué dans le syndrome prémenstruel avec les seins douloureux et des règles abondantes à la posologie de 5 ml une à deux fois par jour.

- Teinture mère : 30 à 40 gouttes, 1 à 2 fois, voir 3 fois/jour.

- Tisane : 1 cuillère à soupe par tasse, 2 à 4 tasses/jour en laissant infuser 15 minutes.

<b>Gattilier</b>
<i>Vitex agnus-castus</i> L. <span style="float: right;">LAMIACEAE</span>
Pas d'activité œstrogénique
<u>Partie utilisée</u> : les parties aériennes et les fruits
<u>Indications</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Syndrome prémenstruel</b></li> <li>• <b>Règles irrégulières</b></li> <li>• <b>Douleurs mammaires cycliques</b></li> </ul>
<u>Exemples</u> de produits disponibles pour traiter les troubles de la péri-ménopause <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Prépause® (1 gélule matin et soir)</li> <li>→ Tisanes (2 à 4 tasses par jour)</li> <li>→ Teinture mère: 30 à 40 gouttes, 1 à 2 fois par jour</li> </ul>

Figure 32 : Fiche récapitulative relative à l'utilisation du Gattilier pour la péri-ménopause

## 5.4. La Bourrache

*Borago officinalis* L.

BORAGINACEAE

- Origine et caractères organoleptiques [19], [13]



Figure 33 : Partie aérienne de *Borago officinalis* L. [142]

La Bourrache est une plante annuelle originaire du bassin méditerranéen, fréquente en France et en Europe dans les jardins, au bord des chemins. Elle est cultivée pour ses graines qui sont utilisées comme source d'huile à acides gras insaturés.

C'est une plante herbacée d'environ 50 cm de haut avec une tige creuse et ramifiée qui porte des feuilles sans stipules, alternes et ovales. Toutes les parties de la plante sont recouvertes de poils rudes. Les fleurs sont bleues et comportent 5 sépales velues, 5 pétales, 5 étamines à anthères noires et 2 carpelles. Les fruits sont des tétrakènes.

- Composition chimique de la graine [21], [19]

C'est la graine, qui, par première pression à froid, donne une huile riche en oméga-6. Si l'extraction a lieu en fin de saison (septembre/octobre), sa teneur est de l'ordre de 30 à 35 %. Elle possède des propriétés au niveau cutané. Cette huile est riche en acide gras saturés : environ 10 % d'acide palmitique et 4% d'acide stéarique mais surtout elle contient une majorité d'acide gras insaturés avec 30 à 40 % d'acide linoléique (oméga-6

« essentiel »), 15 à 20 % d'acide oléique et 18 à 25 % d'acide gamma-linolénique qui font partis de la famille des oméga-6..

Mais d'autres parties de la plante contiennent des alcaloïdes qui confèrent une toxicité aux espèces qui en contiennent, surtout si leur consommation est régulière. Cette toxicité (en particulier une action hépatotoxique et cancérogène) apparaît après l'oxydation, au niveau hépatique, en dérivés pyrroliques [75]. Les feuilles en contiennent de faible quantité : lycopsamine, 7-acétyl-lycopsamine, amabiline, supinine et des traces d'intermédiine et ses dérivés acétylés. C'est pourquoi il est déconseillé de consommer les feuilles de Bourrache de manière régulière et prolongée car la consommation de 4 tasses par jour peut apporter jusqu'à 64 µg d'alcaloïdes pyrrolizidiniques : c'est-à-dire 4 à 6 fois plus que la dose maximale tolérée. L'apport journalier ne doit être inférieur à 10 µg (en infusion) ou à 1 µg (extrait ou jus de plante) et l'utilisation doit être limitée dans le temps (pas plus de 4 à 6 semaines par an). Les fleurs et les graines concentrent un dérivé saturé non toxique : la thésinine.

#### - Utilisations et propriétés

Les fleurs de Bourrache sont inscrites à la onzième édition de la Pharmacopée française sur la liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement [141].

L'huile de Bourrache est notamment utilisée en cas de perte d'élasticité de l'épiderme pour améliorer sa souplesse et son hydratation, de dessèchement et de vieillissement prématuré de la peau (dans la prévention de l'apparition des rides). De plus, les carences en acides gras insaturés de la série des oméga-6 se manifestant par de la dermatite atopique, de l'eczéma, des démangeaisons. En cosmétologie, on la voit parfois préconisée pour renforcer les ongles cassants [63].

Les fleurs sont réputées pour posséder des propriétés émolliente, diurétique (elles sont riche en potassium [75]) , sudorifique et aussi traditionnellement utilisées au cours des affections bronchiques aiguës bénignes.

Remarque : Deux études en double aveugle ont montré que l'administration par voie orale de capsules d'huile de Bourrache correspondant à 1,4 g par jour d'acide gamma-linoléique (soit 6 g d'huile de Bourrache) pendant au moins 6 mois diminue les symptômes dans l'arthrite rhumatoïde de façon significative. Les mécanismes d'action sont encore mal connus mais ils agiraient sur les médiateurs de l'inflammation [20].

- Effets secondaires, contre-indications :

Les seuls effets secondaires signalés sont de rares nausées et en cas de fortes doses d'huile, cela peut provoquer, comme avec toutes huiles prises seules, des selles molles, des éructations et des ballonnements.

De part la présence l'alcaloïdes pyrrolizidiniques au niveau des feuilles, de la tige et des fleurs, la Bourrache est contre-indiquée chez la femme enceinte et chez les personnes ayant des problèmes hépatiques.

- Produits disponibles sur le marché pour la ménopause

La conservation de l'huile de Bourrache est très difficile, les capsules et les gélules scellées sous azote sont une excellente forme galénique pour empêcher la peroxydation.

- Manhae® est un complément alimentaire des laboratoires Nutrisante sont des capsules contenant des endophospholipides (oméga-3 marins), 135 mg d'huile de Bourrache dont 54 mg d'acide gamma-linolénique (oméga-6) , de la vitamine B9, du fer et des béta-carotènes. La posologie est de une à deux capsules par jour avec un verre d'eau [143].

- Bourrache Onagre+® est un complément alimentaire des laboratoires Phytofficine. L'huile d'Onagre « équilibrante et apaisante, favorise l'apaisement des troubles précédant les règles (rétention d'eau, sautes d'humeur...) L'huile de Bourrache aide à lutter contre le dessèchement de la peau. Elle favorise le maintien de la souplesse et de l'élasticité de l'épiderme ». La posologie est de un à deux capsules avant chacun des repas principaux. Pour 6 gélules on trouve 1500 mg d'huile de Bourrache dont 300 mg de GLA (acide gamma linoléique), 1500 mg d'huile d'Onagre dont 300 mg de GLA et 20 mg de vitamine E d'origine naturelle [145].

- Arkogélules Huile de Bourrache® des laboratoires Arkopharma, L'huile de Bourrache est traditionnellement utilisée pour favoriser l'hydratation de la peau et l'aider à conserver sa jeunesse, sa souplesse et son élasticité. La vitamine E, anti-oxydante, participe à la protection de la peau contre les effets des radicaux libres. La posologie est de une capsule trois fois par jour à prendre au moment des repas. La composition par capsule est : 500 mg d'huile de bourrache (*Borago officinalis*) dont 166,7 mg d'acide linoléique (oméga-6 « essentiel ») et 100 mg d'acide alpha-linolénique (oméga-3 « essentiel »), 10 mg de vitamine E [107].

- Elusanes Bourrache® des laboratoires Naturactive: une capsule matin et soir soit 1 g d'huile de bourrache dont 220 mg d'oméga-6 par jour à prendre avec un grand verre d'eau [108].

- Ménophytéa Hydratation Intime® des laboratoires Phytéa contient par capsule 450 mg d'un mélange d'huile de graines de Bourrache et d'huile de pépins de Cassis, 112 mg d'extrait de pépins de Raisin et 240 µg de vitamine A. La posologie est de deux capsules le matin et deux le soir sans interruption pendant 3 mois puis deux capsules par jour en période d'entretien. C'est un complément alimentaire qui va contribuer au maintien des muqueuses normales [109] [110].

Cependant, ne présentant pas de monographies à l'EMA sur la base de leur usage traditionnel, les huiles de bourrache (18 à 25 % d'acide gamma linoléique) ne peuvent pas entrer dans des phytomédicaments [64].

Remarque : L'huile d'Onagre *Oenothera biennis L*, originaire d'Amérique du Nord, [26] peut être utilisée: soit seule (Elusanes Onagre®, Arkogélules Huile d'Onagre®, PhytoOne Huile d'Onagre®, Bioléine® des laboratoires Nutergia) ou en association avec l'huile de Bourrache, contribue aussi à la souplesse et l'élasticité de la peau [63]. Par rapport aux autres huiles qui contiennent des acides linoléiques, l'huile de Bourrache et l'huile Onagre contiennent des acides gamma linoléique qui permettent la synthèse d'acide arachidonique, précurseurs des eicosanoïdes (prostaglanines, thromboxanes, leucotriènes) et va donc avoir une action antiinflammatoire [64]. L'Agence européenne du médicament (EMA) reconnaît l'usage traditionnel de l'huile de graines d'Onagre en cas d'inflammation mineure de la peau ou de sécheresse cutanée [64]. L'EMA recommande 2 g d'huile par prise (soit 200 mg d'acide gamma linoléique), deux à trois fois par jour afin de soulager les démangeaisons des peaux sèches [64]. Cependant, elle conseille de ne pas excéder 8 semaines d'utilisation et d'éviter l'usage avant l'âge de 12 ans car les études cliniques ne sont pas suffisantes pour avoir un usage bien établi [64].

Par voie interne, ces deux huiles sont donc commercialisée en France exclusivement sous la forme de compléments alimentaires, à effets physiologiques et non thérapeutiques.

En usage externe, ces huiles entrent dans la composition de crèmes émoullientes utilisées dans la prévention de la sécheresse cutanée des peaux atopiques (par exemples la gamme Exoméga® pour l'huile d'Onagre et la gamme Topialyse® pour l'huile de bourrache) [64].

<b>Bourrache</b>
<i>Borago officinalis</i> L. <span style="float: right;">BORAGINACEAE</span>
Activité non œstrogénique
<u>Parties utilisées</u> : les fleurs
<u>Indications</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Elasticité et souplesse de l'épiderme</b></li> <li>• <b>Sécheresse cutanée</b></li> <li>• Démangeaisons</li> </ul>
<u>Exemples de produits disponibles pour traiter les symptômes de la ménopause</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Manhae® (1 à 2 capsules par jour)</li> <li>→ Bourrache Onagre+® (1 à 2 capsules 3 fois/jour)</li> <li>→ Arkogélules Huile de Bourrache® (1 capsule 3 fois/jour)</li> </ul>

Figure 34 : Fiche récapitulative relative à l'utilisation de la Bourrache pour la ménopause

De plus, le pharmacien peut conseiller des produits à application locale (même si la patiente a un THM prescrit), permettant de limiter la sécheresse vaginale en lubrifiant la muqueuse (Mucogyne®, Saugella gel®, Replens®). Ces produits présentent une formulation permettant une action prolongée et sont à instaurer de façon progressive pour éviter les risques de prurit [84].

## 5.5. Passiflore officinale

*Passiflora incarnata* L.

PASSIFLORACEAE

- Origine et caractères organoleptiques



Figure 35 : Parties aériennes de Passiflore officinale [146].

Le genre *Passiflora* réunit environ 500 espèces que l'on retrouve surtout dans les régions tropicales ou chaudes de l'Amérique [65]. La Passiflore officinale est originaire du Sud des Etats-Unis et du Mexique [75].

Cette plante est un arbuste grimpant qui se fixe aux supports grâce à ses vrilles se développant à l'aisselle des feuilles [65]. La tige est creuse et ligneuse et peut atteindre plusieurs mètres de hauteur. Les feuilles sont alternes et profondément lobées [75]. Les fleurs sont de couleur blanc-violet et le périanthe est surmonté par des appendices corollins rayonnants, ici de couleur rouge incarnat [75] [43]. Le fruit est une capsule loculicide, jaune, de la taille d'un œuf. Il renferme une pulpe comestible un peu visqueuse, très rafraichissante et riche en vitamine C [26].

La drogue se présente sous forme de fragments de tiges fins, striés longitudinalement, arrondis et creux, de diamètre inférieur à 8 mm. Des vrilles axillaires fines et lisses, rondes, sont enroulées en tire-bouchon à leur extrémité. Ces fragments sont caractéristiques de la drogue coupée [43].

#### - Composition chimique [65] [43]

Les parties aériennes de Passiflore sont inscrites à la onzième édition de la Pharmacopée française sur la liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement [141].

Les flavonoïdes sont les principaux composants de *Passiflora incarnata* ; on y retrouve surtout des flavones C-glycosylées (l'isovitexine-2''-glucoside, la schaftoside, l'isoschaftoside, l'isoorientine-2''béta-D-glucoside, d'isoorientin...). La concentration la plus importante en flavonoïdes est retrouvée dans les feuilles [65].

On retrouve également des alcaloïdes à structure bêta-carboline de type harmane, harmanine en quantité très faible de l'ordre de 0,005 à 0,012 % selon le mode de culture [65].

D'autres constituants ont été rapportés comme le gamma-benzo-pyrine dérivé du maltol, des carbohydrates comme du raffinose, sucrose, D-glucose et D-fructose. On retrouve également une huile essentielle contenant de l'hexanole (1,4%), du linalole (3,2%), de l'alcool benzyle (4,1%), du carvone (8,1%), différents composants responsables de l'odeur légèrement aromatique (limonène, cumène, alpha-pinène, zizaène, zizanène) et vingt et un acides aminés libres et enfin un glucoside cyanogénétique nommé gynocardine [65].

#### - Utilisations et propriétés

Les parties aériennes séchées, fragmentées ou coupées, pouvant renfermer des fleurs ou des fruits sont inscrites à la Pharmacopée française sur la liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement [141] [43].

Cette plante est utilisée traditionnellement comme anxiolytique et sédatif [65]. L'OMS considère la Passiflore comme un sédatif léger efficace sur l'agitation nerveuse, les insomnies et l'anxiété. Et reconnaît également son efficacité sur les troubles gastro-intestinaux liés à l'anxiété. Elle mentionne également son usage dans le traitement des règles douloureuses, des névralgies et des palpitations d'origine nerveuse [71]. L'EMA considère comme traditionnellement établi son usage pour soulager les symptômes modérés de stress et les troubles du sommeil qui en découlent [71]. Cette activité serait due à la présence des flavonoïdes mais on ne le sait pas avec certitude puisqu'elle renferme de nombreux autres principes [75].

Remarque : de nombreuses espèces de *Passiflora* ont des fruits comestibles et *Passiflora edulis* fournit le « fruit de la passion » [75].

- Produits disponibles sur le marché pour la ménopause

- En infusion : 1 cuillère à café (environ 2 g de drogue) avec de l'eau bouillante.
- En tisanes :

→ Médiflor n°14 Troubles sommeil des laboratoires Merck est un mélange de plantes pour tisane. Elles sont composés de Valériane, Passiflore, Aubépine, Mélisse, Tilleur et de Biagaradier. La posologie dans la nervosité est de trois à cinq tasses par jour [147]. Dans les troubles du sommeil, il est recommandé le prendre une tasse à la fin du repas du soir puis une au coucher [147].

- Gélules et comprimés :

→ Arkogélules Passiflore® des laboratoires Arkopharma est traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique de la nervosité, notamment en cas de troubles légers du sommeil, et dans le traitement des palpitations chez l'adulte. Ce médicament contient pour chaque gélule 300 mg de poudre totale de Passiflore. La posologie est de deux gélules au dîner et deux gélules au coucher [149].

→ Elusanes Passiflore® des laboratoires Naturactive est un médicament utilisé dans le traitement symptomatique de la nervosité, notamment en cas de troubles légers du sommeil. Chaque gélule contient 200 mg d'extrait sec hydroalcoolique de Passiflore. La posologie est de une gélule matin et soir [150].

→ Euphytose® des laboratoires Bayer est un médicament contenant des extraits de plantes à visée sédatrice. Chaque comprimé contient 40 mg d'extrait sec hydroalcoolique de Passiflore, 50 mg d'extrait sec hydroalcoolique de Valériane, 10 mg d'extrait sec aqueux d'Aubépine et 10 mg d'extrait se de Ballote. La posologie recommandée pour les adultes dans les états anxieux est de un à deux comprimés, trois fois par jour et de un comprimé au dîner et un au coucher dans les troubles du sommeil [151].

- En teinture-mère à raison de 20 gouttes à diluer dans l'eau quatre fois par jour pour l'anxiété et l'insomnie [148].

Cette liste (comme les autres) est non exhaustive.

<b>Passiflore officinale</b> <i>Passiflora incarnata</i> L. <span style="float: right;">PASSIFLORACEAE</span>
<b>Activité non œstrogénique</b>
<u>Parties utilisées</u> : les parties aériennes
<u>Indications:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Troubles du sommeil</b></li> <li>• <b>Anxiété</b></li> <li>• <b>Agitation nerveuse</b></li> </ul>
<u>Exemples de produits disponibles pour traiter les symptômes de la ménopause:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Arkogélules Passiflore® (prendre 2 gélules au diner et au coucher)</li> <li>→ Elusanes Passiflore® (prendre 1 gélule matin et soir)</li> <li>→ Médiflor n° 14® (3 à 5 tasses par jour dans l'anxiété et 1 au diner et au coucher dans les troubles du sommeil)</li> </ul>

Figure 36 : Fiche récapitulative relative à l'utilisation de la Passiflore pour la ménopause

## 2.6. Valériane officinale

*Valeriana officinalis* L.

VALERIANACEAE

- Origine et caractères organoleptiques



Figure 37 : Parties aériennes de Valériane [152]

Originnaire d'Europe et d'Asie, la Valériane croît préférentiellement sur les sols argilosiliceux [43].

On la retrouve en Europe (sauf dans la région méditerranéenne) dans les prairies humides en lisières des bois, talus ombragés, fossés et jusqu'à 2000 mètres d'altitude [26].

La Valériane est une haute herbe vivace se perpétuant par des stolons souterrains [75]. Les feuilles sont en rosette à la base, et opposées sur la tige qui est creuse et cannelée [75]. Elle possède des feuilles pennées à 11-19 folioles toutes de même longueur [75]. Les fleurs sont blanches ou roses avec une corolle infundibuliforme à tube renflé, divisé en 5 lobes inégaux [43]. Elles sont disposées en cymes ombelliformes [75]. Le fruit est un akène surmonté d'une aigrette de soies plumeuses représentant les sépales persistants [43].

La drogue est constituée des rhizomes, des racines et des stolons. Le rhizome est gris-brun, de forme conique à cylindrique d'un diamètre de 3 cm environ. Il porte de longues

racines adventives en faisceau étalé qui le recouvre presque entièrement. Les racines gris clair à gris-brun, de 1 à 3 mm de diamètre sont en partie grossièrement ridées longitudinalement. Les stolons, gris-brun clair, d'apparence nodulaire, présentent des entre-nœuds striés longitudinalement, rarement présents dans la drogue [43].

#### - Composition chimique

Les racines renferment une essence aromatique riche en sesquiterpènes, dont l'acide valérénique et la valérénone, et en monoterpènes (camphène, l'alpha-pinène,...), l'acétate de bornyle qui est souvent le composé majeur. Elle contient aussi des iridoïdes : les valépotriates lorsque les racines sont séchées à moins de 40°C [62] [43].

#### - Utilisations et propriétés

Les parties souterraines sont inscrites à la onzième édition de la Pharmacopée française sur la liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement [43].

On attribue en usage interne et externe, différentes propriétés à la Valériane : adoucissante, calmante, dépurative, expectorante [26]. C'est également une plante aux propriétés sédative et relaxante [62] ; cela serait dû à la synergie de ses composants, notamment l'acide valérénique et les valépotriates [62]. La Valériane est donc particulièrement indiquée pour réduire l'activité nerveuse : anxiété, palpitations, tremblements... [62]. Et l'EMA considère scientifiquement bien établi, son usage pour soulager le tension nerveuse légère et les troubles du sommeil qui en découlent [71].

#### - Produits disponibles sur le marché pour la ménopause

- En tisane : laisser infuser 2 à 3 g de racine séchée pendant 5 à 10 min dans 150 ml d'eau bouillante et pour les troubles du sommeil, en prendre 1h avant le coucher et pour l'agitation nerveuse, en prendre jusqu'à cinq fois par jour.

- Arkogélules Valériane® est un médicament de phytothérapie traditionnellement utilisé pour réduire la nervosité, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil. Chaque gélule contient 350 mg de poudre totale. La posologie est de deux gélules le soir au dîner et deux au coucher [155].

- Elusanes Valériane® est un médicament de phytothérapie qui contient 200 mg d'extrait sec hydroalcoolique de racine de Valériane par gélule. La posologie est de deux gélules le soir [156].

- Spasmine® est un médicament de phytothérapie. Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des états neurotoniques, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil. Chaque comprimé est composé de 120 mg d'extrait sec hydroalcoolique de racine de Valériane et de 100 mg de poudre de sommité fleurie d'Aubépine. En cas de nervosité, la posologie est de un à deux comprimés, une à trois fois par jour et dans les troubles du sommeil, la posologie recommandée est de deux à quatre comprimés au coucher [154].

- Euphytose® que l'on a vu précédemment dans la partie sur la Passiflore.

<p><b>Valériane officinale</b>  <i>Valeriana officinalis</i> L. <span style="float: right;">VALERIANACEAE</span></p>
<p><b>Activité non œstrogénique</b></p>
<p><u>Parties utilisées</u> : les rhizomes</p>
<p><u>Indications</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Troubles du sommeil</b></li> <li>• <b>Tension nerveuse</b></li> </ul>
<p><u>Exemples</u> de produits disponibles pour traiter les symptômes de la ménopause:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Arkogélules Valériane® (prendre 2 gélules au diner et au coucher)</li> <li>→ Elusanes Valériane® (prendre 2 gélules le soir)</li> <li>→ Spasmine® (2 à 4 comprimés au coucher dans les troubles du sommeil ou 1 à 2 cp, 3 fois/jour dans les troubles anxieux)</li> </ul>

Figure 38 : Fiche récapitulative relative à l'utilisation de la Valériane pour la ménopause

## 5.7. Mélisse

*Melissa officinalis* L.

LAMIACEAE

- Origine et caractères organoleptiques



Figure 39 : Feuilles de Mélisse officinale [157]

Originaire de la région méditerranéenne orientale et d'Asie Occidentale, la Mélisse est aussi rencontrée dans le Midi de la France, en Europe Occidentale et en Espagne particulièrement dans les buissons, les lieux frais et ombragés [43] [26].

C'est une plante herbacée robuste qui se ramifie beaucoup formant de grosses touffes [75]. Les tiges dressées sont de section carrée. Les feuilles, sans stipules, sont opposées et décussées [75]. La nervure est fortement proéminente sur la face inférieure. Le bord de la feuille est crénelé et denté comme une scie. Les cymes de fleurs pâles, blanches ou maculées de rose mesurent environ 1 cm et ont un calice campanulé, pubescent, bilabié et sont regroupées en verticilles unilatéraux insérés à l'aisselle de la feuille. [43]

Les feuilles de la drogue sèche présentent une face supérieure de couleur vert foncé et sont plus clair sur la face inférieure. La fine nervure est proéminente sur la face inférieure. Le bord de la feuille est irrégulièrement crénelé. Après le froissement des feuilles, une odeur de citronnelle se dégage. [43]

#### - Composition chimique

La Mélisse contient une huile essentielle qui fait partie des plus précieuses car son rendement est très bas. En effet, les rendements rapportés dans les littératures varient de 0,05 à 0,4 % [66]. 78 composés sont décrits dans cette huile ; parmi eux on trouve des aldéhydes monoterpéniques comme le géraniol et le néral (leur mélange est nommé « citral »), et le citronellal qui sont présent entre 1 et 20 % et qui donne l'arôme caractéristique de citron. Le citral est en quantité largement majoritaire par rapport au citronellal souvent présent en quantité très faible. On y trouve d'autres composés terpéniques dont des acides phénols [75].

La composition et la qualité de l'huile essentielle de Mélisse ainsi que sa teneur dans la drogue varie en fonction de son origine, des conditions climatiques, du lieu de culture (ce qui permet l'existence de chimiotypes). Mais aussi en fonction de la période de récolte, des conditions de stockage et de l'obtention de la drogue.

#### - Utilisations et propriétés

Les feuilles et les sommités fleuries de Mélisse sont inscrites à la onzième édition de la Pharmacopée française sur la liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement [141]. Elles sont traditionnellement utilisées pour améliorer les fonctions digestives et les états de nervosité. Les préparations sont sédatives et spasmolytiques et sont employées dans les insomnies et les troubles gastro-intestinaux d'origine fonctionnelle. Ses propriétés sont reconnues par l'EMA et la Commission E, c'est pourquoi on l'utilise notamment pour l'anxiété de la ménopause et les troubles du sommeil.

L'huile essentielle se révèle avoir des propriétés antibactériennes, antifongiques et spasmolytique [75]. On lui confère également une activité antivirale intéressante notamment dans le traitement de l'herpès [75].

#### - Précautions d'emploi

L'extrait aqueux de Mélisse pourrait inhiber la TSH, une hormone stimulant la thyroïde. Les personnes souffrant de maladie de la thyroïde doivent utiliser la Mélisse avec prudence [75] [71].

- Produits disponibles sur le marché pour la ménopause

- En tisane : 1,5 à 4,5 g de feuilles de Mélisse à prendre deux à trois fois au cours de la journée [71]

- Médiflor n°14® qui associe un mélange de plantes à visée sédatrice comme vu plus haut.

- Arkogélules Mélisse® est un médicament de phytothérapie traditionnellement utilisé pour réduire la nervosité, notamment en cas de troubles du sommeil et pour faciliter la digestion et calmer les douleurs abdominales d'origine digestive. Chaque gélule contient 275 mg de poudre totale de feuille de Mélisse. La posologie est de une gélule matin, midi et soir (mais peut aller jusqu'à cinq gélules) [158].

- Ergycalm® des laboratoires Nutergia est un complément alimentaire qui contient pour 20 ml : 1440 mg en équivalent de plantes sèches d'Aubépine, 1120 mg en équivalent de plantes sèches de Ballote, 1120 mg en équivalent de plantes sèches de Mélisse, 100 mg de Magnésium (qui représente 27 % VNR) et 9 µg de Chrome (22 % VNR). La posologie recommandée est de une à deux dose(s)-bouchon par jour à mettre dans un demi verre d'eau en dehors des repas [159].

<b>Mélisse officinale</b> <i>Melissa officinalis</i> L. <span style="float: right;">LAMIACEAE</span>
<b>Activité non œstrogénique</b>
<u>Parties utilisées</u> : les feuilles et les sommités fleuries
<u>Indications</u> : <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Troubles du sommeil</b></li><li>• <b>Tension nerveuse</b></li><li>• Troubles digestifs liés au stress</li></ul>
<u>Exemples de produits disponibles pour traiter les symptômes de la ménopause</u> :  → Arkogélules Mélisse® (1 gélule 3 fois par jour) → Ergycalm® (1 à 2 dose(s)-bouchon) → Tisane de feuilles de Mélisse (2 à 3 fois par jour)

Figure 40 : Fiche récapitulative relative à l'utilisation de la Mélisse pour la ménopause

Pour les troubles du sommeil et la nervosité, les conseils hygiéno-diététiques jouent également un rôle très important. Il faut éviter une suralimentation au dîner (car la digestion sera plus longue) ou une sous-alimentation (qui risque de causer une sensation de faim). Eviter les substances excitantes comme le thé, le café ou l'alcool. Eviter le tabac. Eviter de faire des longues siestes la journée. Il faut s'assurer des conditions propices à un endormissement rapide et à un sommeil de bonne qualité en supprimant les nuisances sonores ou lumineuses et respecter des horaires de coucher et de lever réguliers [62].

Il est préférable de réserver l'exercice physique durant la journée, la consommation des produits laitiers le soir et une tisane sédative [62] qui pourra être composée, par exemple, de plantes citées ci-dessus, et se coucher seulement quand l'envie de dormir se fait sentir.

Une prise en charge psychologique peut parfois s'avérer nécessaire. Selon certains experts, les spécialités de phytothérapie à visée sédative peuvent représenter une alternative aux anxiolytiques et hypnotiques dans les formes mineures des troubles concernés [153].

Pour finir, voici un tableau reprenant toutes les plantes que l'on a vu en les classant selon les symptômes qu'elles pourraient soulager. Cette liste n'est pas exhaustive car il existe d'autres plantes qui peuvent réduire des symptômes comme par exemple le Ginseng qui peut être utilisé contre la fatigue.

Tableau XX : Récapitulatif des plantes que l'on peut utiliser en fonction des symptômes de la ménopause

Symptômes liés à la périménopause	Plantes à activité non œstrogénique
Règles irrégulières, douleurs des seins	Gattilier
Règles douloureuses	Passiflore

Symptômes liés à la ménopause	Plantes à activité œstrogénique pouvant être utilisées	Plantes à activité non œstrogénique pouvant être utilisées
Troubles vasomoteurs (Bouffées de chaleur et sueurs nocturnes)	Soja, Trèfle rouge, Lin, Kudzu, Houblon, Luzerne (Alfalfa),	Sauge, Cimicifuga
Troubles du sommeil	Soja, Houblon	Cimicifuga, Passiflore, Valériane
Irritabilité et troubles de l'humeur	Soja, Houblon	Cimicifuga, Passiflore, Valériane
Sécheresse des muqueuses et de la peau		Bourrache, Onagre
Perte de l'élasticité de la peau	Soja	Bourrache, Onagre
Troubles digestifs	Lin	Sauge, Passiflore, Mélisse
Asthénie	Luzerne (Alfalfa)	

## CONCLUSION

Un certain nombre d'études montre le potentiel thérapeutique de ces plantes. Cependant, les informations concernant la toxicité des molécules des plantes à activité œstrogénique manquent et nous pouvons nous interroger sur les effets à long terme de ces composés étant donné les résultats des études sur les traitements hormonaux de la ménopause.

La difficulté à comparer les études rend difficile de conclure sur l'efficacité des plantes à activité œstrogénique et sur leur innocuité en raison de la complexité des mécanismes mis en jeu, de la grande diversité de structures des phyto-œstrogènes et de la fixation préférentielle sur l'un ou l'autre des isoformes des récepteurs œstrogéniques.

De plus, comme nous l'avons vu, certaines plantes vont agir chez certaines femmes mais pas sur d'autres du fait de la sensibilité personnelle qui rentre en jeu. La phytothérapie peut cependant trouver sa place chez certaines femmes, à condition de l'utiliser avec prudence. Ainsi, chaque symptôme pourra être traité grâce aux plantes ou aux extraits de plantes trouvés dans les compléments alimentaires par exemple. Les plantes conseillées pourront être à activité œstrogénique ou non, selon les symptômes évoqués par la patiente.

Chacune est libre d'appréhender la ménopause à sa manière et choisir ou non d'essayer les traitements qui s'offrent à elle mais toujours en sollicitant l'avis d'un professionnel de santé qui l'interrogera sur son état de santé et qui lui rappellera entre autre la nécessité d'un suivi médical régulier. En effet, le THM permettait un suivi régulier lors de sa prescription et du fait de la réticence ou de l'impossibilité d'avoir accès à ce traitement, beaucoup de femmes sont moins suivies et les conséquences peuvent être lourdes.

D'autres alternatives qui n'ont pas été abordées dans cette thèse existent pour soulager ces symptômes. On peut énoncer l'homéopathie. En effet, certaines femmes voient leurs symptômes soulagés grâce à ce moyen de traitement.

## GLOSSAIRE

**Acini** : élément de forme arrondie constitutif des glandes à sécrétion externe dites « en grappes » (glandes salivaires, glandes cutanées sébacées et sudoripares, seins).

**Acuminé** : se dit d'un organe se terminant brusquement en pointe souple et effilée.

**Adventive** : se dit d'un organe végétal n'occupant pas sa position typique.

**Aigrette** : sorte de pinceau de poils ou de soies, plus ou moins ramifiés, surmontant les fruits de certaines espèces. Ce pinceau donnant prise au vent permet la dissémination des graines.

**Akène** : fruit sec qui ne s'ouvre pas spontanément.

**Aménorrhée** : absence de règles.

**Androgènes**: se dit d'une hormone naturelle ou médicamenteuse, comme la testostérone, qui provoque le développement des caractères sexuels masculins.

**Anthère** : terminaison renflée de l'étamine. Contient les cellules génératrices de grains de pollen qui formeront eux-mêmes les gamètes mâles.

**ARN polymérase** : enzyme permettant la synthèse de l'ARN à partir de quatre mononucléotides triphosphates, en présence d'une petite quantité d'ADN dont une chaîne sert de matrice.

**Ballast** : constitué essentiellement par des débris des fibres de cellulose des légumes verts et des fruits.

**Biais** : démarche qui engendre des erreurs dans les résultats d'une étude.

**Bractée** : feuille située à la base d'un pédoncule de fleur ou d'inflorescence.

**Bractéole** : petite bractée disposée le long d'un pédoncule ou à sa base.

**Caduque** : se dit du feuillage qui tombe à la fin de leurs fonctions, par opposition à persistant.

**Calcitonine** : hormone de la glande thyroïde qui abaisse la concentration sanguine du calcium et empêche le calcium osseux de retourner vers le sang.

**Capitule** : inflorescence constituée de nombreuses petites fleurs très serrées, situées côte à côte et portées par de très courts pédoncules insérés sur un vaste réceptacle commun.

**Carpelle** : organe femelle contenant les ovules.

**Châton** : inflorescence souple portant des fleurs simplifiées insérées à l'aisselle des bractées, sans périanthe (c'est-à-dire sans pétales ni sépales).

**Denticulé** : très finement denté.

**Diverticulite** : Inflammation d'un ou de plusieurs diverticules (cavité naturelle ou pathologique communiquant avec un organe creux)

**Dysuries** : difficulté à uriner.

**Endocrine** : se dit des hormones qui passent directement dans la circulation sanguine ainsi que des organes et des tissus qui produisent ces sécrétions.

**Etamine** : organe mâle de la fleur.

**Extrait fluide** : préparation liquide dont l'obtention repose sur l'utilisation d'un procédé d'extraction par de l'éthanol de titre adéquat ou par l'eau ou la dissolution d'un extrait sec ou mou par ces solvants.

**Extrait sec** : préparation solide, obtenue par évaporation du solvant ayant servi à leur production. Les extraits secs ont généralement une perte à la dessiccation ou une teneur en eau qui est au maximum de 5 % m/m.

**Exocrine** : glande qui déverse ses produits de sécrétion à la surface de la peau ou dans une cavité naturelle communiquant avec le milieu extérieur.

**Folioles** : division d'une feuille composée. Elle a son limbe propre, rattaché au pétiole principal par un pétiolule. On distingue les folioles des feuilles par l'absence de bourgeon axillaire à l'aisselle du pétiolule.

**Follicule** : fruit sec déhiscent, s'ouvrant à maturité par une seule fente longitudinale, se distinguant de la gousse qui a 2 fentes et de la silique qui a 4 fentes.

**Gonadotrophine** : hormone sécrétée par l'hypophyse qui stimule l'activité et la sécrétion hormonale des gonades (ovaires et testicules).

**Grappe** : inflorescence où les fleurs sont insérées par un court pédoncule le long de l'axe principal.

**HDL-cholestérol** : fraction du cholestérol sanguin transportée par des lipoprotéines de haute densité. C'est le « bon cholestérol ». Plus le taux de HDL-cholestérol est important, plus le risque d'athérosclérose est faible.

**Hyperplasie** : augmentation bénigne du volume d'un tissu par multiplication des cellules qui le constituent.

**Homocystéine** : acide aminé non protéinogène qui provient de l'alimentation. Un excès d'homocystéine dans le sang serait vraisemblablement un facteur de risque de maladie cardiovasculaire.

**Hormone calciotrope** : joue un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie calcique, la minéralisation et le remodelage osseux.

**Hormone stéroïde** : hormone dérivée des stérols, sécrétée par les glandes endocrines (corticosurrénales, glandes génitales [testicules et ovaires], placenta). On peut la classer en 3 grands groupes en fonction des squelettes de base : 1<sup>er</sup> le groupe de l'œstrane dont dérivent l'œstrone et les œstrogènes, 2<sup>nd</sup> le groupe de l'androstane, dont dérivent la testostérone et les androgènes, 3<sup>ème</sup> le groupe du pregnane, dont dérivent la progestérone, les progestatifs et les corticostéroïdes minéralocorticoïdes et glucocorticoïdes.

**Incidence** : nombre de nouveaux cas de maladie survenant pendant une période donnée.

**Inflorescence** : disposition des fleurs sur la tige d'une plante à fleur.

**Infundibuliforme** : se dit d'une corolle gamopétale en forme d'entonnoir.

**Lancéolé** : en forme de lance, effilé aux deux extrémités et plus large dans la partie médiane.

**LDL-cholestérol** : fraction du cholestérol sanguin transportée par des lipoprotéines de basse densité. C'est le « mauvais cholestérol ». Plus le taux est important, plus le risque d'athérosclérose est élevé.

**Ménorragies** : augmentation de l'abondance et de la durée des règles.

**Métrorragies** : saignement vaginal survenant en dehors des règles.

**Mucron** : petite pointe, presque imperceptible, qui termine un organe.

**Ostéoclaste** : cellule de l'os qui détruit le tissu osseux vieilli, avant sa reconstruction par les ostéoblastes.

**Ostéoblaste** : cellule osseuse peu différenciée, capable d'élaborer la matrice minéralisée avant de se transformer en ostéocyte.

**Palmé** : découpé en plusieurs segments disposés comme les doigts d'une main ouverte.

**Parathormone** : hormone sécrétée par les glandes parathyroïdes, qui assure la régulation de la répartition du calcium et du phosphore dans l'organisme.

**Pédicelle** : ramification d'un pédoncule reliant chaque fleur à l'axe commun de l'inflorescence.

**Pédoncule** : petite ramification de la tige se terminant par une fleur.

**Pétiole** : partie constitutive de la feuille portant le limbe.

**Plante bisannuelle** : plante qui accomplit son cycle de vie en deux années.

**Pollakiuries** : troubles caractérisés par des mictions fréquentes et peu abondantes.

**Porphyrie** : maladie héréditaire dans laquelle un déficit de diverses enzymes provoque une accumulation de porphyrines, donnant notamment des symptômes cutanés.

**Prébiotiques** : oligosaccharides ou polysaccharides à courte chaîne constitués de deux à vingt unités de sucre. Ils échappent à la digestion dans l'intestin grêle et sont des substrats potentiels pour l'hydrolyse et la fermentation par les bactéries intestinales.

**Prévalence** : rapport du nombre de cas d'un trouble morbide à l'effectif total d'une population, sans distinction entre les cas nouveaux et les cas anciens, à un moment ou pendant une période donnée.

**Racème** : synonyme de grappe ( inflorescence simple dont les fleurs sont disposées selon un certain ordre sur un axe commun).

**Risque absolu** : c'est le rapport du nombre de personnes malades sur le nombre de personnes non malades dans un groupe de personnes exposées au même facteur de risque.

**Risque relatif** : mesure statistique utilisée en épidémiologie mesurant le risque de survenue d'un événement dans un groupe par rapport à un autre.

**Sépale** : première enveloppe florale.

**Sommité fleurie** : partie supérieure d'une plante, où sont concentrées les fleurs, avec parfois quelques feuilles.

**Stipule** : organe de la feuille généralement rudimentaire et sessile, se développant à la naissance d'une vraie feuille.

**Stolon** : tige rampante aérienne ou souterraine, non gorgée de réserves, s'enracinant aux nœuds et multipliant la plante.

**Teinture-mère** : La teinture-mère est un procédé consistant à utiliser une plante fraîche qu'on laisse macérer plusieurs jours dans un mélange d'alcool. La solution hydro-alcoolique va extraire les composants végétaux et ainsi se charger en principes actifs (ceux de la plante utilisée).

**Tétrakène** : akène quadruple.

**Transcortine** : alpha-globuline qui possède une grande affinité pour lier le cortisol et l'aldostérone.

**Tubéreux** : se dit d'une plante qui porte des tubercules (renflement souterrain d'une tige ou d'une racine gorgé de matières de réserve).

**Verticille** : ensemble des ramifications secondaires apparaissant sur le même nœud de l'axe primaire d'un végétal.

**Vivace** : plante dont la période de végétation s'étend sur plusieurs années, même lorsque les parties souterraines subsistent seules en hiver.

**Zygomorphe** : se dit des fleurs qui ont un seul plan de symétrie, généralement vertical.

# ANNEXES

## TABLE DES ANNEXES

<b>Annexe 1. OSTEOPOROSE</b> .....	140
Annexe 1.1. Les facteurs de risque prédictifs de la masse osseuse, des fractures et facteurs de risque de chutes indépendants de la masse osseuse .....	140
Annexe 1.1.1 Les facteurs de risque prédictifs de la masse osseuse, de la perte osseuse et de fracture .....	140
Annexe 1.1.2 Les facteurs de risque de chute indépendants de la masse osseuse. ...	140
Annexe 1.2. Stratégies thérapeutiques dans l'ostéoporose post-ménopausique .....	141
Annexe 1.3. Apports journaliers recommandés en minéraux et oligoéléments. ....	142
<b>Annexe 2. Les phyto-œstrogènes</b> .....	143
Annexe 2.1. Sécurité et bénéfices des phyto-œstrogènes apportés par l'alimentation – Recommandations Afssa mars 2005 .....	143
<b>Annexe 3. Les français et la phytothérapie: un engouement</b> .....	147
Annexe 3.1. La phytothérapie .....	147
Annexe 3.2. Un marché en expansion .....	147
Annexe 3.3. Définitions.....	148
<b>Annexe 4. Sondage</b> .....	152

# **Annexe 1. OSTEOPOROSE**

## **Annexe 1.1. Les facteurs de risque prédictifs de la masse osseuse, des fractures et facteurs de risque de chutes indépendants de la masse osseuse**

### **Annexe 1.1.1 Les facteurs de risque prédictifs de la masse osseuse, de la perte osseuse et de fracture**

Ces facteurs de risque significativement associés à la perte osseuse ou à un accroissement du risque de fracture sont : l'âge, la race blanche ou asiatique, les antécédents personnels de fracture après 40-45 ans, les antécédents familiaux de fracture ou d'ostéoporose, une immobilisation prolongée ou l'inactivité physique, un IMC bas ( $< 19 \text{ kg/m}^2$ ) ou un faible poids ou une perte de poids, un déficit œstrogénique, la consommation de tabac et d'alcool, de faibles apports en calcium et en vitamine D et la prise de glucocorticoïdes au long cours [113].

Les facteurs de risque de DMO basse et les facteurs de risque de fracture sont identiques à l'exception des facteurs de risque de chute qui sont également des facteurs de risque de fracture [113].

### **Annexe 1.1.2 Les facteurs de risque de chute indépendants de la masse osseuse.**

Les facteurs de risques de chutes qui sont le plus souvent dus à une mauvaise acuité visuelle, une mobilité réduite ou l'inactivité physique, un environnement mal adapté (tout ce qui peut provoquer des chutes au domicile), une diminution de la force musculaire (difficulté à monter les escaliers), les traitements sédatifs ou affectant l'équilibre [113].



## Annexe 1.3. Apports journaliers recommandés en minéraux et oligoéléments.

Tableau XXI : Apports journaliers recommandés en vitamines [114]

Vitamine	A	B1	B2	B3	B5	B6	B8	B9	B12	C	D	E	K
AJR	800 µg	1,1 mg	1,4 mg	16 mg	6 mg	1,4 mg	50 µg	200 µg	2,5 µg	80 mg	5 µg	12 mg	75 µg

Tableau XXII : Apports journaliers recommandés en minéraux et oligoéléments [115]

Minéraux	Calcium	Chlore	Chrome	Fluorure	Phosphore	Fer	Iode
AJR	800 mg	800 mg	40 µg	3,5 mg	700 mg	14 mg	150 µg

Potassium	Cuivre	Magnésium	Manganèse	Molybdène	Sodium	Sélénium	Zinc
2000 mg	1 mg	375 mg	2 mg	50 µg	2,5 g	55 µg	10 mg

## Annexe 2. Les phyto-œstrogènes

### Annexe 2.1. Sécurité et bénéfices des phyto-œstrogènes apportés par l'alimentation – Recommandations Afssa mars 2005

#### Répertoire des phyto-œstrogènes :

Pour établir ce répertoire, les critères de sélection adoptés sont les suivants :

Tout d'abord, les phyto-œstrogènes sont des substances présentes naturellement dans les plantes ou issues du métabolisme dans l'organisme d'un précurseur végétal. Ces substances présentent une activité œstrogénique démontrée in vivo (utéroprolifération, cornification vaginale), selon les tests retenus par l'OCDE, et in vitro dans la condition suivante : les doses auxquelles des effets comparables à ceux de l'œstradiol sont observés lors des tests in vitro doivent être de l'ordre des taux circulants de phyto-œstrogènes observés lors des apports alimentaires traditionnels.

L'échelle suivante est ainsi appliquée :

1. les modèles in vitro utilisant des concentrations de l'ordre de 1000 fois plus fortes que celles de l'œstradiol sont acceptables.
2. en revanche, quand les molécules sont utilisées à des concentrations d'un ordre de grandeur 10 000 fois plus fortes, les modèles expérimentaux sont exclus car les conditions ne sont alors plus physiologiques

**Tableau 2a : Plantes ayant démontré leur activité estrogénique selon nos critères**

Plantes	Tests	Effets	Références
Fenouil <i>Foeniculum vulgare</i> Mill	<i>In vivo</i> +	Agoniste	Malini 1995, Albert-Puleo 1980
Houblon <i>Humulus lupulus</i> L.	<i>In vitro</i> + <i>In vivo</i> +	Agoniste	Coldham 2001, Dixon-Shanies 1999, Klein 2003, Liu 2001, Milligan 1999, Milligan 2000, Zava 1998
Kudzu <i>Pueraria lobata</i> L.	<i>In vitro</i> + <i>In vivo</i> +	Agoniste	Boué 2003, Hee-Yun 2003, Xiaou 2002
Lin <i>Linum usitatissimum</i> L.	<i>In vitro</i> + <i>In vivo</i> +	Agoniste	Kurzer 1997, Lampe 2003, Orcheson 1998
Luzerne ou Alfafa <i>Medicago sativa</i> L.	<i>In vitro</i> + <i>In vivo</i> +	Agoniste	Kurzer 1997, Liu 2001, Zava 1998
Réglisse <i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	<i>In vitro</i> ER+ <i>In vitro</i> PR + <i>In vivo</i> +	Agoniste  Inhibiteur tyrosinase	Hayashi, 2003, Liu 2001, Maggiolini 2002, Nerya 2003, Rafi 2000, Tamir 2001, Zava 1998
Soja <i>Glycine max</i> L. Merrill	<i>In vitro</i> + <i>In vivo</i> +	Agoniste	Klein 2003, Zava 1998, Baird 1995
Tréfle <i>Trifolium pratense</i> L.	<i>In vitro</i> + <i>In vivo</i> +	Agoniste	Burdette 2002, Dornstauder, 2003, Klein 2003, Liu et al, 2001; Milligan 1999, Zava 1998

**Tableau 2b : Plantes bénéficiant d'un usage historique pour des propriétés estrogéniques ou fréquemment citées dans la littérature pour cet effet mais n'ayant pas démontré leur activité estrogénique selon nos critères**

Remarque : certaines des plantes peuvent présenter un effet anti-estrogénique

Angélique <i>Angelica sinensis</i> Oliv.	<i>In vitro</i> +	?	Dixon-Shanies 1999, Liu 2001, Milligan 1999, Zava 1998
Cimicifuga <i>Cimicifuga racemosa</i> L. Nutt ou <i>Actea racemosa</i> L.	<i>In vitro</i> - <i>In vivo</i> -	Non Estrogénique SERM ? Antioestrogénique ? Antagoniste sérotonine	Burdette 2003, Jarry 2003; Klein 2003, Liu 2001, Wuttke, 2003; Zava 1998
Gattilier <i>Vitex agnus castus</i> L.	<i>In vitro</i> - <i>In vitro</i> +	?	Jarry 200 b, Klein 2003, Liu 2001
Ginseng <i>Panax ginseng</i> CA Meyer	Ginsenosides <i>In vitro</i> + <i>In vivo</i> +/-	?	Chan 2002, Lee 2003, Punnonen 1980
<i>Polygonum multiflorum</i> Thunb <i>Polygonum cuspidatum</i> Sieb. Zucc.	<i>In vitro</i> +	?	Cornwell 2004, Klein 2003
Sauge officinale <i>Salvia officinalis</i> L. Sauge d'Espagne <i>Salvia lavandulaefolia</i> Vahl.	<i>In vitro</i> +/-	Agoniste Non prouvé  Antagoniste dopamine	De Leo 1998, Perrey 2001, Perry 2001

### Légende des tableaux :

Dans les tableaux 1 et 2 :

- in vitro + signifie que la molécule ou l'extrait de plante a une affinité pour les récepteurs œstrogéniques, prouvée par des tests in vitro
- in vivo + signifie que la molécule ou l'extrait de plante testé chez l'animal induit une augmentation du poids de l'utérus et /ou une cornification du vagin
- in vivo - signifie que la molécule ou l'extrait de plante testé chez l'animal n'a pas d'effet sur l'utérus ou le vagin

Tableau XXIII : Les molécules œstrogéniques et leurs sources [124]:

<p><b>Isoflavonoïdes</b> Génistéine - daidzéine - biochanine A Formononétine – glycitéine</p> <p>7 O-glucosides et 7 O-glucosides acylés de génistéine - daidzéine - biochanine A formononétine – glycitéine</p> <p>8C-glucoside daidzéine = puerarine</p>	<p>Soja et dérivés Haricot - pois - pois chiche - lentilles - arachide - orge - seigle - noix Trèfle rouge - kudzu - houblon Thé - iris Astragalus</p>	<p>Bénnetau-Pelissero 2001, Boué Iberreta 2001, Oerter-Klein 2003, Kurger 1997, 2003, Coldham 2001, Cornwell Mazur 1998, Moneam 1988, Ososki 2003, Price 2004, Cos 2003, Davis 1999, 1985, Tham 1998, Xiaou 2002, Toda 1998 Duncan 2003, Fletcher 2003, Hee-Yun 2003, Committee on Toxicity of Chemicals in Food 2003</p>
<p><b>Isoflavanes - isoflavènes</b> Glabridine Glabréne</p>	<p>Réglisse</p>	<p>Tamir 2000, Tamir 2001</p>
<p><b>Flavanones</b> Naringénine - 8-prénylnaringénine 6, (1-1) diméthylallyl naringénine Isoxanthohumol Liquiritigénine</p>	<p>Houblon</p>	<p>Kitoaka 1998, Miyamoto 1998, Milligan 1999, Nerya 2002, Nomura 2002</p>
<p><b>Chalcones</b> Isoliquiritigénine Xanthohumol</p>	<p>Réglisse Houblon</p>	<p>Maggiolini 2002, Milligan 2000</p>
<p><b>Coumestanes</b> Coumestrol 4-méthoxy coumestrol</p>	<p>Alfalfa (luzerne) Pousses de soja ( <i>Vigna radiata</i> ) Trèfle Epinards</p>	<p>Cos, 2003, Cornwell 2004, Davis 1999, Kurzer 1997, Ososki 2003</p>
<p><b>Lignanes</b> Matairesinol Sécouolaricésinol Pinorésinol Syringarésinol Arcigénine Sésamine</p>	<p>Graines de lin - tournesol - seigle - sésame - céréales entières –courge . Fruits (cerises - pommes - poires) Légumes (carotte - fenouil - oignon - ail - céleri) Thé - café Sapin - pin – bouleau</p>	<p>Cornwell 2004, Cos 2003, Meagher 1996, Mellanen 1998, Orcheson 1998, Duncan 2003, Heinonen 2001, Osoki 1987, Slavin 1997, Tham 1998 Ibarreta 2001, Lampe 2003, Mazur 1998</p>
<p><b>Oestrone</b></p>	<p>Noyau de datte Graine de grenade</p>	<p>Cos 2003, Ososki 2003, Miksicek 1993, Moneam 1988, Van Elswijk 2004</p>
<p><b>Stilbènes</b> Rhaponticine Isothapontine Picéatanol</p>	<p>Rhubarbe Polygonum sp.</p>	<p>Cos 2003, Cornwell 2003, Gehm 1997, Kageura 2001, Turner 1999, Klinge 2003, Matsuda 2001</p>

## **Annexe 3. Les français et la phytothérapie: un engouement**

[Le pharmacien et les plantes. In : Ordre national des pharmaciens [en ligne]. Disponible sur « <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Publications-ordinales/Le-pharmacien-et-les-plantes> ». Consulté le 15 juillet 2014]

### **Annexe 3.1. La phytothérapie**

La phytothérapie, au sens large, est susceptible de regrouper plusieurs familles de produits qui n'ont pas tous les même caractéristiques : les plantes médicinales en vrac, les préparations pharmaceutiques, les médicaments à base de plantes fabriquées industriellement et les compléments alimentaires.

Les produits utilisés en phytothérapie sont reconnus et plébiscités par les patients comme les professionnels de santé mais leur activité et leur potentielle toxicité requièrent expertise et vigilance.

L'usage des plantes à des fins médicinales est une pratique ancestrale et culturelle qui a accompagné toutes les civilisations à travers les âges depuis l'époque néolithique. Les plantes médicinales ont constitué les premiers médicaments. Herboristes et pharmaciens, anciennement apothicaires, sont traditionnellement les moteurs de leur usage.

Après une régression marquée de leur utilisation au milieu du XXème siècle, liée notamment au développement de la chimie de synthèse, les plantes médicinales connaissent un regain d'intérêt significatif depuis une trentaine d'années. Cette tendance est marquée à la fois par un retour du grand public vers les médecines naturelles (qui n'a cessé de croître ces dernières années) et par un retour renouvelé de la recherche thérapeutique vers l'exploitation des substances d'origine végétale. La flore naturelle reste une source irremplaçable de substances bioactives, à l'origine de nouvelles percées thérapeutiques au service des patients.

### **Annexe 3.2. Un marché en expansion**

Le chiffre du marché mondial des médicaments à base de plantes en 2013 est de 33 milliards de dollars ; soit une croissance annuelle de 11 %.

Le marché européen des compléments alimentaires à base de plantes est de 2,1 milliard d'euros en 2012. Ceci représente 13 % des compléments alimentaires.

Il y a 350 000 espèces répertoriées dans le monde, ce qui représente un réservoir unique de molécules aux vertus thérapeutiques.

Il y a 546 plantes médicinales inscrites à la 11<sup>ème</sup> édition de la Pharmacopée française 11<sup>ème</sup> édition. Sur ces 546 plantes, 148 peuvent être vendues hors monopole pharmaceutique et 398 sont réservées aux pharmaciens.

La Pharmacopée est constituée de différentes monographies. Chaque monographie est un ensemble de spécifications qui définissent les caractéristiques qualitatives et quantitatives d'une substance en vue d'assurer une qualité optimale compatible avec les exigences de santé publique. Les normes de ce référentiel scientifique font autorité pour toute substance ou monographie figurant dans la Pharmacopée qui est régulièrement remise à jour.

En pratique, la Pharmacopée française rassemble deux listes de plantes médicinales :

- la liste A qui rassemble 416 plantes médicinales utilisées traditionnellement. Certaines d'entre elles sont toxiques, inutilisables en phytothérapie traditionnelle mais habituellement exploitées après dilution, notamment en homéopathie (ex : colchique). A l'inverse, certaines ont un usage plus banalisé (cosmétique, alimentaire, condimentaire).
- la liste B regroupe 130 plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparations et dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu. Ces plantes ne peuvent donc être exploitées en phytothérapie ou dans d'autres usages. Leur présence dans le monopole pharmaceutique permet néanmoins d'en éviter une exploitation annexe, risquée pour la santé publique.

### **Annexe 3.3. Définitions**

La phytothérapie se fonde sur l'utilisation de plantes, parties de plantes et formes dérivées de plantes, qui peuvent se présenter sous différents statuts à l'officine :

- les plantes et parties de plantes :

Les plantes médicinales « sont des drogues végétales qui peuvent être utilisées entières ou sous forme d'une partie de plante et qui possèdent des propriétés médicamenteuses ». Certaines peuvent parallèlement posséder des usages alimentaires, condimentaires ou cosmétiques. Le vente des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée est réservée aux pharmaciens (sous réserve de dérogation établie par décret, article L.4211-1 du CSP). Elles sont alors destinées à être utilisées selon un mode de préparation traditionnel, le plus souvent en infusion ou en décoction.

- les plantes dans les préparations officinales :

Depuis le 1<sup>er</sup> août 2013, une monographie « Mélanges pour tisanes pour préparations officinales » a été intégrée au Formulaire national. Elle donne aux pharmaciens la possibilité de faire des préparations officinales à base de plantes en l'absence d'une prescription médicale à partir de produits conformes aux spécifications de la Pharmacopée. Elle définit les associations de plantes pouvant être utilisées ainsi que les plantes pouvant y être associées afin d'en améliorer la saveur ou l'aspect.

Il est ainsi précisé que les mélanges de plantes pour tisanes ne doivent pas dépasser 10 drogues végétales, dont pas plus de cinq drogues végétales considérées comme substances actives (chacune devant au minimum représenter 10 % du mélange total), pas plus de trois drogues végétales pour l'amélioration de la saveur (avec au total un maximum de 15 % du mélange total), et pas plus de deux drogues végétales pour l'amélioration de l'aspect (avec au total un maximum de 10 % du mélange total).

- les médicaments à base de plantes :

Les médicaments à base de plantes correspondent à « 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 » (article L. 5121-1, 16° du CSP). Ces préparations peuvent être des extraits, des huiles essentielles ou grasses, des teintures, des exsudats ou des poudres.

Les directives européennes qui ont instauré un cadre communautaire pour les médicaments à usage humain ont permis d'introduire différents niveaux d'indications pour les spécialités à base de plantes, afin qu'elles puissent rester sur le marché dans le cadre de l'harmonisation réglementaire communautaire (2001/83/CE, 2004/24/CE) : la procédure d'AMM pleine et entière, identique à celle suivie par les médicaments d'origine chimique et la procédure d'enregistrement pour les médicaments traditionnels à base de plantes.

\* les médicaments à base de plantes bénéficiant d'études cliniques et toxicologiques spécifiques répondent au régime habituel des AMM.

\* La procédure d'enregistrement des médicaments traditionnels à base de plantes concerne les produits utilisés médicalement depuis au moins trente ans, dont au moins quinze dans la Communauté européenne, à condition que leur innocuité soit démontrée, qu'ils soient utilisés par voie orale, externe ou par inhalation et qu'ils soient destinés à être utilisés sans surveillance d'un médecin selon une posologie spécifiée (article L. 5121-14-1 du CSP). L'indication attribuée est alors formulée ainsi : « Traditionnellement utilisée dans... ». L'enregistrement se fonde sur des données bibliographiques.

- les compléments alimentaires :

C'est le décret 2006-352 du 20 mars 2006, par transposition de la directive européenne de 2002 (2002/46/CE), qui apporte un cadre réglementaire aux compléments alimentaires : le texte les définit 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, commercialisés sous forme de doses ». Selon ce décret, « des plantes et préparations de plantes » peuvent entrer dans la composition d'un complément alimentaire, celles-ci étant définies comme des « ingrédients végétaux (...) possédant des propriétés nutritionnelles ou physiologiques, à l'exclusion des plantes ou des préparations de plantes possédant des propriétés pharmacologiques et destinées à un usage exclusivement thérapeutique ».

De texte précise aussi les règles de mise sur le marché des compléments alimentaires et les obligations faites à ces produits en matière d'étiquetage : nom des substances, portion journalière recommandée, doses à ne pas dépasser, nécessité de conduire un régime alimentaire varié, avertissement vis-à-vis des jeunes enfants. De plus, « l'étiquetage des compléments alimentaires, leur présentation et la publicité qui en est faite n'attribuent pas à ces produits des propriétés de prévention, de traitement ou de guérison d'une maladie humaine, ni n'évoquent ces propriétés ».

A la différence des médicaments, que ce soit au regard de leur composition (absence de propriétés pharmacologiques, effet physiologique) ou de leur présentation, les compléments alimentaires n'ont pas vocation à traiter des maladies.

En France, les plantes qui peuvent entrer dans la composition des compléments alimentaires sont des plantes et préparations de plantes traditionnellement alimentaires, ainsi que celles contenues dans des produits fabriqués ou commercialisés dans un autre Etat membre de l'UE ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen (EEE), autorisées par reconnaissance mutuelle selon une procédure bien définie à réaliser auprès de la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF), autorité compétente dans ce domaine, et qui peut en refuser la commercialisation, notamment en cas de risque pour la santé.

Pour toutes les plantes et préparations non traditionnellement alimentaires, il est prévu qu'un arrêté du ministre en charge de la Consommation recense toutes les substances végétales autorisées à entrer dans la composition d'un complément alimentaire, cet arrêté étant pris après avis de l'Anses, comprenant les plantes autorisées au titre de la reconnaissance mutuelle. A ce jour, cet arrêté n'a pas été publié, mais il devrait prochainement paraître, en dépit de l'avis mitigé de l'Anses du 11 avril 2012.

Ce marché est en progression depuis une quinzaine d'années. Les compléments alimentaires, dont la moitié comportent une ou plusieurs plantes dans leur composition, font partie du quotidien de millions de Français.

- Usage traditionnel : Selon la Directive 2004/24/CE, un usage médical d'au moins 30 ans (dont au moins 15 ans dans la CEE) doit être démontré. L'indication thérapeutique étant basée sur une utilisation ancestrale du végétal, elle sera indiquée en tant que tel : « Traditionnellement utilisée dans ... » [163].

- Usage Médical Bien Etabli : L'industriel démontre, par référence à une documentation bibliographique que la demande porte sur une spécialité dont la ou les substances actives sont d'un usage médical bien établi depuis au moins 10 ans en France ou dans la CEE et présente une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité. Il en résulte une indication thérapeutique « pleine et entière » [163].

## Annexe 4. Sondage

### QUESTIONNAIRE D'ENQUETE

#### *-Faculté De Pharmacie De Limoges-*

Pour réaliser ma thèse en pharmacie sur le rôle des plantes dans le traitement des symptômes de la ménopause, je sollicite votre aide par ce questionnaire et vous remercie d'avance de vos réponses.

1/ Tranche d'âge : 45 à 50 ans / 50 à 55 ans / 55 à 60 ans / 60 à 65 ans / + de 65 ans

2/ Poids moyen et âge au début de la ménopause ? .....

3/ Avez-vous eu des symptômes au moment de la ménopause ? .....

Si oui lesquels ? **Entourez** la ou les mentions

**Bouffées de chaleur, irritabilité, troubles du sommeil, sueurs nocturnes, prise de poids, problèmes cutanées, sécheresse vaginale, problèmes articulaires**

Autres ? .....

4/ Avez-vous eu recours à un traitement hormonal ? .....

Lequel ? Durée du traitement ?

.....

5/ Avez-vous eu recours à des plantes pour atténuer les symptômes ?

**Entourez** la ou les mentions

**Soja Sauge Houblon Lin Trèfle rouge Vigne rouge Gattilier Valériane**

Autres ? .....

Sous quelles formes ?

**Tisanes, Gélules (type Arkogélules), Huiles essentielles , Médicaments contenant un mélange de plante (exemple Manhae®)** .....

Est-ce en complément du traitement hormonal ou seul ? .....

Durée de traitement : .....

La thérapie par les plantes aurait-elle pu être une option pour vous ? .....

6/ Avez-vous eu recours à d'autres thérapeutiques (Exemple : homéopathie) ?

.....

7/ Commentaires : .....

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] LOPES P., TREMOLLIÈRES F. Guide pratique de la ménopause. Paris : Elsevier/Masson, 2004. 197 p.
- [2] DRAPIER-FAURE E. La ménopause. Paris : Masson, 1999. 268 p
- [3] LOPES P., TREMOLLIÈRES F. Guide pratique de la ménopause. Paris : Masson : MMI édition, 2001. 253 p.
- [4] KUTTENN F., SOUBERBIELLE J.-C., et al. « Exploration de la ménopause ». *Revue Francophone des Laboratoires*. 2006. Vol. 2006, n°379, Supplement 1, p. 26-31.
- [5] « Le rôle des œstrogènes - Terminale S SVT ». In : *Le Monde.fr* [En ligne]. Disponible sur : < [http://www.lemonde.fr/revision-du-bac/annales-bac/svt-terminale-s/le-role-des-strogenes\\_t-trde82.html](http://www.lemonde.fr/revision-du-bac/annales-bac/svt-terminale-s/le-role-des-strogenes_t-trde82.html) > (consulté le 1 juillet 2014)
- [6] TAMBORINI A., RUIZ J.-C. « Place actuelle du traitement hormonal substitutif dans la prévention de l'ostéoporose postménopausique : le point de vue du gynécologue ». *La Revue de Médecine Interne*. décembre 2004. Vol. 25, Supplement 5, p. S580- S587.
- [7] LOBERSZTAJN A., TRÉMOLLIÈRES F. « Ménopause et os ». *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. novembre 2012. Vol. 41, n°7, Supplement, p. F28- F32.
- [8] JEANDEL C. « Méthodes diagnostiques de l'ostéoporose postménopausique et leurs indications ». *La Revue de Médecine Interne*. décembre 2004. Vol. 25, Supplement 5, p. S538- S542.
- [9] DOROSZ P., VITAL DURAND D., LE JEUNNE C. Guide pratique des médicaments. DOROSZ. Paris : Editions Maloine. 2013.1905 p.
- [10] FESTY D., DUFOUR A. Ménopause en douceur bouffées de chaleur, kilos, ostéoporose, troubles de l'humeur ..., le traitement au naturel : soja, yam, plantes, homéopathie. Paris : Leduc. 5 éd., 2004. 219 p.
- [11] PROUST J.. La ménopause. Paris : Editions Solar, 2007. 222 p
- [12] CHATENET C. « Les phytoestrogènes ». *Actualités Pharmaceutiques*. avril 2008. Vol. 47, n°473, p. 10- 23.

- [13] BRUNETON J. Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales. 4eme édition, Paris : Lavoisier, août 2009. 1269 p
- [14] ARNAL J.-F., LENFANT F., GOURDY P. « Traitement hormonal de la ménopause, facteurs de risque cardiovasculaire et complications athéromateuses : où en est-on en 2012? ». *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux Pratique*. 2012. Vol. 18, n°212, p. 9–14.
- [15] LIPOVAC M., CHEDRAUI P., *et al.* « The effect of red clover isoflavone supplementation over vasomotor and menopausal symptoms in postmenopausal women ». *Gynecological Endocrinology*. mars 2012. Vol. 28, n°3, p. 203- 207.
- [16] ARNAL-SCHNEBELEN B. « Ménopause et phytothérapie ». In : *Homeophyto.com* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.homeophyto.com/dossier/D643.html> > (consulté le 21 octobre 2014)
- [17] GERBER M., BERTA-VANRULLEN I. « Soja et phytoestrogènes ». *Archives de Pédiatrie*. juin 2006. Vol. 13, n°6, p. 534- 536.
- [18] HIRSCH M. AVIS de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des compléments d'information relatifs à la stabilité. In : *Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail*. [en ligne]. Disponible sur < <http://www.irbms.com/download/documents/AFSSA-vitamine-D-jus-de-soja.pdf> > (consulté le 3 février 2014)
- [19] RAYNAUD J. Prescription et conseil en phytothérapie. Paris : Lavoisier, 2005. 215 p.
- [20] SOEKEN K. L., MILLER S. A., *et al.* « Herbal medicines for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review ». *Rheumatology (Oxford)*. mai 2003. Vol. 42, n°5, p. 652- 659.
- [21] ROMBI M, 100 plantes médicinales, composition, mode d'action et intérêt thérapeutique. Nice : éditions ROMART, 1998. 297 p.
- [22] GOMPEL A. « Quelle place encore pour le traitement de ménopause ? ». *Presse Médicale*. novembre 2013. Vol. 42, n°11, p. 1521- 1525.
- [23] RENOUX C., DELL'ANIELLO S., *et al.* « Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study ». *British Medical Journal*. 2010. Vol. 340, p. c2519.

- [24] LOKKEGAARD E., ANDREASEN A. H., *et al.* « Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national register study ». *European Heart Journal*. novembre 2008. Vol. 29, n°21, p. 2660- 2668.
- [25] BAFFET H., LETOMBE B., *et al.* « Chapitre 22 - La ménopause: physiologie et prise en charge thérapeutique ». In : LETTOMBE B, CATTEAU-JONARD S, ROBIN G, ÉD. *Endocrinol. En Gynécologie Obstétrique*. Paris : Elsevier Masson, 2012. p. 257- 274.
- [26] DELAVEAU P., LORRAIN M.. *Secrets et vertus des plantes médicinales*. Paris, France : Sélection du Reader's digest, 1977. 463 p.
- [27] DODIN S., LEMAY A., *et al.* « The effects of flaxseed dietary supplement on lipid profile, bone mineral density, and symptoms in menopausal women: a randomized, double-blind, wheat germ placebo-controlled clinical trial ». *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. mars 2005. Vol. 90, n°3, p. 1390- 1397.
- [28] PRUTHI S., THOMPSON S. L., *et al.* « Pilot evaluation of flaxseed for the management of hot flashes ». *Journal of the Society for Integrative Oncology*. 2007. Vol. 5, n°3, p. 106- 112.
- [29] ZHANG Y., CHEN J., *et al.* « Analysis of the estrogenic components in kudzu root by bioassay and high performance liquid chromatography ». *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. mars 2005. Vol. 94, n°4, p. 375- 381.
- [30] Menerba® for the Treatment of Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause [en ligne]. In : *Bionovo*. Disponible sur : < <http://bionovo.com/pipeline/menerba> > (consulté le 10 mars 2014)
- [31] RENOUEAU S. *Régulation transcriptionnelle de la biosynthèse des lignanes du lin (Linum usitatissimum et Linum flavum) et amélioration de l'extraction des lignanes*. Doctorat de Sciences du vivant. Orléans : Université d'Orléans 2011. [en ligne]. Disponible sur : < <https://www.univ-orleans.fr/sites/default/files/LBLGC/documents/sullivan.pdf> > (consulté le 10 mars 2014)
- [32] HUBBERT M. SIEVERS H, *et al.* « Efficacy and tolerability of a spray with Salvia officinalis in the treatment of acute pharyngitis - a randomised, double-blind, placebo-controlled study with adaptive design and interim analysis. » *European journal of medical research*. janvier 2006. Vol. 11, n°1, p. 20- 26.

[33] AKHONDZADEH S., NOROOZIAN M., *et al.* « Salvia officinalis extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomized and placebo-controlled trial ». *Journal Clinical Pharmacy and Therapeutics*. février 2003. Vol. 28, n°1, p. 53- 59.

[34] RUSSO A., FORMISANO C., *et al.* « Chemical composition and anticancer activity of essential oils of Mediterranean sage (*Salvia officinalis* L.) grown in different environmental conditions ». *Food and chemical toxicology*. mai 2013. Vol. 55, p. 42- 47.

[35] YAMASHITA T., SASAHARA T., *et al.* « Arterial compliance, blood pressure, plasma leptin, and plasma lipids in women are improved with weight reduction equally with a meat-based diet and a plant-based diet ». *Metabolism Clinical and Experimental*. novembre 1998. Vol. 47, n°11, p. 1308- 1314.

[36] Sauge officinale pour préparations homéopathiques. In : ANSM. [en ligne]. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/3ab8304eb5ae0f7d18d31b7146eab55f.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3ab8304eb5ae0f7d18d31b7146eab55f.pdf) > (consulté le 15 avril 2014)

[37] MILLET Y., TOGNETTI P., LAVAIRE-PIERLOVISI M., *et al.* « Étude expérimentale des propriétés toxiques convulsivantes des essences de sauge et d'hysope du commerce ». *Revue d'Electroencéphalographie et de Neurophysiologie Clinique*. janvier 1979. Vol. 9, n°1, p. 12- 18.

[38] SONIGO C., DRAY G., *et al.* « Le traitement hormonal de la ménopause : aspects pratiques ». *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. novembre 2012. Vol. 41, n°7, Supplement, p. F3- F12.

[39] CAUFRIEZ A., LEPROULT R., *et al.* « Progesterone prevents sleep disturbances and modulates GH, TSH, and melatonin secretion in postmenopausal women ». *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. avril 2011. Vol. 96, n°4, p. E614- 623.

[40] JAMIN C., RACCAH-TEBEKA B., *et al.* « Impact de l'étude WHI sur le comportement des femmes médecins vis-à-vis de la ménopause ». *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. juin 2006. Vol. 34, n°6, p. 499- 505.

[41] AZOULAY C. « Ménopause en 2004 : le "traitement hormonal substitutif" n'est plus ce qu'il était ». *La Revue de Médecine Interne*. novembre 2004. Vol. 25, n°11, p. 806- 815.

- [42] SHAPIRO S. « Effets du THS sur le risque de cancer du sein et de maladie cardiovasculaire : la validité des preuves épidémiologiques ». *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. mai 2004. Vol. 32, n°5, p. 382- 390.
- [43] WICHTL M., ANTON R., *et al.* *Plantes thérapeutiques: tradition, pratique officinale, science et thérapeutique*. Paris, France : Tec Doc, 2003. 692 p.
- [44] LAMY V. *Etudes des propriétés anti-cancéreuses des lupulo,es, microconstituants spécifiques du Houblon: aspects cellulaires et physiopathologiques*. Thèse de doctorat. Sciences du vivant. Strasbourg : Université de Strasbourg : 2009. [en ligne]. Disponible sur < [http://scd-theses.u-strasbg.fr/1709/01/LAMY\\_Virginie\\_2009r.pdf](http://scd-theses.u-strasbg.fr/1709/01/LAMY_Virginie_2009r.pdf) > (consulté le 19 juin 2014)
- [45] HATSCH D. *Interaction hôte/pathogène: étude du modèle Humulus lupulus/Fusarium graminearum. Identification génomique et transcriptomique du pathogène*. Thèse de doctorat sciences du vivant : Strasbourg I : 2004. [en ligne]. Disponible sur < <http://scd-theses.u-strasbg.fr/924/01/HATSCH2004.pdf> > (consulté le 15 mai 2014)
- [46] VALENTIN C. *Analyse de l'information donnée aux femmes à travers la presse magazine sur la ménopause en 2009-2010*. Thèse de médecine : Nancy : Université Henri Poincaré Nancy I. [en ligne]. Disponible sur < [http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDMED\\_T\\_2011\\_VALENTIN\\_CAROLINE.pdf](http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDMED_T_2011_VALENTIN_CAROLINE.pdf) > (consulté le 15 mai 2014)
- [47] « Retour en Grâce du THM, octobre 2014 ». In : *AFEM (Association Française pour l'étude de la Ménopause)*. [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.menopauseafem.com/afem/> >
- [48] CALLET, N. Les traitements hormonaux de la ménopause et le risque de cancers du sein. In : *InstitutCurie*. [en ligne]. Disponible sur < <http://www.institut-curie.org/node/2341?prehome=0> > (consulté le 15 mai 2014)
- [50] « Traitement hormonal substitutif de la ménopause - Caractéristiques de l'utilisation en France - Effets sur la survenue de cancers du sein et d'évènements cardiovasculaires en France - Propositions d'études complémentaires ». In : *ANSM* [En ligne]. Disponible sur : < [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Traitement-hormonal-substitutif-de-la-menopause/Traitement-hormonal-de-la-menopause-THM/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Traitement-hormonal-substitutif-de-la-menopause/Traitement-hormonal-de-la-menopause-THM/(offset)/0) > (consulté le 3 novembre 2014)
- [51] La ménopause. In : *INSERM*. [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.inserm.fr/thematiques/sante-publique/dossiers-d-information/menopause> > (consulté le 15 décembre 2013)

- [52] GUYOT B. « Contre la médicalisation de la ménopause avec le THM ». *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. janvier 2008. Vol. 36, n°1, p. 104- 109.
- [53] LAURENT M.-C. « Progestatifs et anti-androgènes ». In : CNGOF Collège national des gynécologues et obstétriciens français. *Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique*. Paris : Vigot, 1996, p. 157-192.
- [54] MONASSIER L. « Bases pharmacologiques du maniement des contraceptifs et des antagonistes des oestrogènes et de la progestérone » In : *Pharmacologie, Faculté de Médecine de Strasbourg*. Disponible sur : < [http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours\\_en\\_ligne/e\\_cours/pharmaco/module\\_dcem3.htm](http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/pharmaco/module_dcem3.htm) > (consulté le 3 novembre 2014)
- [55] SCHAIRER C., LUBIN J., et al. « Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk ». *JAMA*. 26 janvier 2000. Vol. 283, n°4, p. 485- 491.
- [56] VALLET M., TACK I. « Physiologie du calcium et des phosphates ». *Revue du Rhumatisme Monographies*. septembre 2012. Vol. 79, n°4, p. 203- 209.
- [57] GELLER S. E., STUDEE L. « Contemporary alternatives to plant estrogens for menopause ». *Maturitas*. 1 novembre 2006. Vol. 55, Supplement 1, p. S3- S13.
- [58] OSMERS R., FRIEDE M., et al. « Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms ». *Obstetrics and Gynecology*. mai 2005. Vol. 105, n°5 Pt 1, p. 1074- 1083.
- [59] GOUVERNEMENT DU CANADA S. C. « ARCHIVÉE - Bulletin canadien des effets indésirables, Volume 20, numéro 1, janvier 2010 [Santé Canada] ». 2009. Disponible sur : < [http://www.hcsc.gc.ca/dhpmps/medeff/bulletin/carnbcei\\_v20n1fra.php#\\_Act%C3%A9e\\_%C3%A0\\_grappes](http://www.hcsc.gc.ca/dhpmps/medeff/bulletin/carnbcei_v20n1fra.php#_Act%C3%A9e_%C3%A0_grappes) > (consulté le 4 mai 2014)
- [60] HENRY F-X, *Contribution à l'étude du Kudzu*. Thèse de doctorat : Pharmacie. Université de Lorraine : 2012. [en ligne]. Disponible sur : < [http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA\\_T\\_2013\\_HENRY\\_FRANCOIS-XAVIER.pdf](http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2013_HENRY_FRANCOIS-XAVIER.pdf) > (consulté le 20 février 2014)
- [61] Le trèfle rouge : guide de production sous régie biologique. In : *Filière des plantes médicinales biologiques du Québec*. [en ligne]. Mars 2004. Disponible sur < [http://www.agrireseau.qc.ca/agriculturebiologique/documents/gt\\_trefle\\_rouge.pdf](http://www.agrireseau.qc.ca/agriculturebiologique/documents/gt_trefle_rouge.pdf) > (consulté le 10 mars 2014)

- [62] BEYLOT G. « Anxiété et troubles du sommeil ». *Actualités Pharmaceutiques*. janvier 2008. Vol. 47, n°470, p. 43- 47.
- [63] « Elusanes Onagre ». In : *Naturactive* [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.naturactive.fr/elusanes-onagre> > (consulté le 19 aout 2014)
- [64] DERBRÉ S., LAUNAY F. « Place des thérapeutiques complémentaires et alternatives dans les dermatites atopiques ». *Actualités Pharmaceutiques*. mars 2014. Vol. 53, n°534, Supplement, p. 12- 15.
- [65] DHAWAN K., DHAWAN S., *et al.* « Passiflora: a review update ». *Journal of Ethnopharmacology*. septembre 2004. Vol. 94, n°1, p. 1- 23.
- [66] SORENSEN J. M. « Melissa officinalis ». *International Journal of Aromatherapy*. 2000. Vol. 10, n°1-2, p. 7- 15.
- [68] Luzerne pour préparations homéopathiques. In : *ANSM*. [en ligne]. Disponible sur < [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/e73ecb17a00597975b7f197c282c2653.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e73ecb17a00597975b7f197c282c2653.pdf) > (consulté le 29 aout 2014)
- [69] MOREL J.M. *Traité pratique de phytothérapie*. Paris : Grancher. 2008. 619 p.
- [70] SALONIEMI H., WÄHÄLÄ K., *et al.* « Phytoestrogen content and estrogenic effect of legume fodder ». *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* janvier 1995. Vol. 208, n°1, p. 13- 17.
- [71] GAGNON A.C. *et al.* *Le guide des plantes qui soignent*. Issy-les moulineaux : VIDAL. 2010. 465 p.
- [73] GRIFFITHS K., DENIS L., *et al.* « Phytoestrogens and diseases of the prostate gland ». *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism*. décembre 1998. Vol. 12, n°4, p. 625- 647.
- [75] BOTINEAU M. *Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs*. Paris : Éd. Tec & Doc : Lavoisier. 2010. 1335 p.
- [76] ALLAIS D. « Le gattilier ». *Actualités Pharmaceutiques*. novembre 2008. Vol. 47, n°479, p. 49- 52.
- [77] NIKANDER E., RUTANEN E. *et al.* « Lack of effect of isoflavonoids on the vagina and endometrium in postmenopausal women ». *Fertility and Sterility*. janvier 2005. Vol. 83, n°1, p. 137- 142.

[78] LECERF J.-M., FRESSIN C. « L'intérêt nutritionnel du soja ». *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 1995. Vol. 9, n°3, p. 137- 144.

[79] Professeur Desmoulières. Cours de Physiologie de 1<sup>ère</sup> année de Pharmacie à la faculté de Limoges.

[80] Estrone. In : *Wikipédia*. [en ligne]. Disponible sur : < <http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Estrone&oldid=105501736> > (consulté le 19 septembre 2014)

[81] Professeur Jacques Buxeraud. Cours de Chimie Thérapeutique de 4<sup>ème</sup> année de Pharmacie à la faculté de Limoges.

[82] CREMOUX P. DE. « Hormonothérapie des cancers du sein ». *Bulletin du Cancer*. 1 novembre 2011. Vol. 98, n°11, p. 1311- 1319.

[83] Progestérone. In : *Wikipédia*. [en ligne]. Disponible sur : < <http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Progest%C3%A9rone&oldid=104538013> > (consulté le 19 septembre 2014)

[84] CLERE N. « Conseil officinal et ménopause ». *Actualités Pharmaceutiques*. avril 2013. Vol. 52, n°525, p. 34- 36.

[85] Femme 24 Action Globale de Forte Pharma. In : Je vais mieux merci. [en ligne ]. Disponible sur : « <http://www.jevaismieuxmerci.com/femme-24-action-globale-jour-et-nuit-2-x-28-comprimes-1245.html> » (consulté le 25 septembre 2014)

[86] Forte Pharma Femme 24 Action Globale. In : *Chez Para*. [en ligne]. Disponible sur < <http://chezpara.fr/Discount/Forte-Pharma/Dietetique/Menopause/Forte-Pharma-Femme-24-Action-Globale-56-Comprimes.html> > (consulté le 25 septembre 2014)

[87] « PHYTO SOYA CLASSIQUE 17,5 mg d'isoflavones de soja ». In : *Eurekasante.fr par Vidal* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.eurekasante.fr/parapharmacie/vidal/produits-id9401n0-PHYTO-SOYA-CLASSIQUE.html> > (consulté le 10 décembre 2013)

[88] « Phyto soya® 17,5 mg ». In : *Arkopharma* [en ligne]. Disponible sur < <http://www.arkopharma.fr/produits/complements-alimentaires/phyto-soya-17,5-mg.html#.VCQyyMscTIU> > (consulté le 10 décembre 2013)

[89] « PHYTO SOYA INTENSE 35 mg d'isoflavones de soja ». In : *Eurekasante.fr par Vidal* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.eurekasante.fr/parapharmacie/vidal/produits-id9401n2-PHYTO-SOYA-INTENSE.html> > (consulté le 10 décembre 2013)

[90] « PHYTO SOYA OMÉGA + 35 mg d'isoflavones de soja, oméga 3, vitamine D3 ». In : *Eurekasante.fr par Vidal* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.eurekasante.fr/parapharmacie/vidal/produits-id9401n3-PHYTO-SOYA-OMEGA.html> > (consulté le 10 décembre 2013)

[91] « Evestrel Jour Nuit 60 Comprimés ». In : *Voicipharma* [en ligne]. Disponible sur < <http://voicipharma.fr/comparer-prix/Merck/Evestrel-Jour-Nuit-60-Comprimés.html> > (consulté le 10 décembre 2013)

[92] « Gydrelle Phyto Fort 30 comprimés ». In : *Comptoirsanté* [en ligne]. Disponible sur < <http://www.comptoirsante.com/gydrelle-phyto-fort-30-comprimés.html> > (consulté le 10 décembre 2013)

[93] Nutreov - Sojyam, intensif 24H ménopause, 90 comprimés. In : *Powersanté* [en ligne]. Disponible sur < <http://www.powersante.com/nutreov-sojyam-intensif-24h-menopause-90-comprimés.html> > (consulté le 11 décembre 2013)

[94] « Inebios ». Disponible sur < [http://www.inebios.eu/IMG/pdf/presse\\_pre-sere-mamopause\\_2013.pdf](http://www.inebios.eu/IMG/pdf/presse_pre-sere-mamopause_2013.pdf) > (consulté le 5 janvier 2014)

[95] « La pharmacologie naturelle pour les femmes ». In : *Inebios*. [en ligne]. Disponible sur < <http://www.inebios.eu/gynecologie.html> > (consulté le 5 janvier 2014)

[96] Serepause Tisane. In : *Parafemina* [en ligne]. Disponible sur < <http://www.parafemina.com/SEREPAUSE-Tisane-p-1,10,9472321.html> > (consulté le 5 janvier 2014)

[97] « Ergyflavone ». In : *Laboratoire Nutergia* [en ligne]. Disponible sur < [http://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/produits-nutergia/vos-besoins/specifiques-femme/nutergia-ergyflavone\\_BQ.php](http://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/produits-nutergia/vos-besoins/specifiques-femme/nutergia-ergyflavone_BQ.php) > (consulté le 5 janvier 2013)

[98] « BIOPAUSE ». In : *Eurekasante.fr par Vidal* [En ligne] Disponible sur : < <http://www.eurekasante.fr/parapharmacie/vidal/produits-id1199-BIOPAUSE.html> > (consulté le 7 janvier 2014)

[99] « Evestrel® » In : *Esculape*. [en ligne]. Disponible sur < <http://www.esculape.com/medicament/evestrel.html> > (consulté le 29 septembre 2014)

- [100] « Nutreov Sojyam intensif 24H » In : *Paraselection* [en ligne]. Disponible sur < <http://www.paraselection.com/nutreov-sojyam-intensif-24h.htm> > (consulté le 29 septembre 2014)
- [101] « Phytorigin » In : Parafemina [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.parafemina.com/PHYTORIGIN-p-1,137,4665972.html> > (consulté le 29 septembre 2014)
- [102] « Arkogélules Trèfle Rouge 150 gélules » In : Voicipharma [en ligne]. < <http://voicipharma.fr/comparer-prix/Arkopharma/Arkogelules-Trefle-Rouge-150-gelules.html> > (consulté le 29 septembre 2014)
- [103] « Arkogélules huile de lin 45 » In : Bestofsante [en ligne]. Disponible sur < <http://www.bestofsante.com/arkogelules-huile-de-lin-45.html>> (consulté le 29 septembre 2014)
- [104] « Ménophytéa® Bouffées de chaleur » In : nomdusite [en ligne]. Disponible sur < <http://www.comptoirsante.com/bouffees-de-chaleur-40-gelules.html> > (consulté le 01 octobre 2014)
- [105] « Ménophytea Bouffées de Chaleur 40 Gélules ». In : *Cocooncenter* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.cocooncenter.com/menophytea-bouffees-de-chaleur-40-gelules/13385.html> > (consulté le 1 octobre 2014)
- [106] Pileje [en ligne] « Disponible sur <http://www.pileje-micronutrition.fr/complements-alimentaires> » (consulté le 20 août 2014)
- [107] « ARKOGÉLULES® HUILE DE BOURRACHE complément alimentaire ». In : *Eurekasante.fr par Vidal* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.eurekasante.fr/parapharmacie/vidal/produits-id13543-ARKOGELULES-HUILE-DE-BOURRACHE.html> > (consulté le 6 octobre 2014)
- [108] « Elusanes Bourrache » In : *Parapromos* [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.parapromos.com/elusanes-bourrache-30-capsules.htm> > (consulté le 23 mai 2014)
- [109] Ménophytea Hydratation intime [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.menophytea.com/gamme-intimite-hydratation-intime.html> > (consulté le 23 mai 2013)

[110] « Ménophytéa Hydratation Intime ». In : *Parafémina* [en ligne]. Disponible sur < <http://www.parafemina.com/MENOPHYTEA-Hydratation-Intime-p-1,144,9688392.html> > (consulté le 23 mai 2014)

[111] BRIOT K., CORTET B., *et al.* « Actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique ». *Revue du Rhumatisme*. mai 2012. Vol. 79, n°3, p. 264- 274.

[112] Le FRAX. A.F.E.M. [en ligne]. Disponible sur < <http://www.menopauseafem.com/afem/index.php/articles-enquetes/122-le-frax> > (consulté le 29 septembre 2014)

[113] JEANDEL C. « Méthodes diagnostiques de l'ostéoporose postménopausique et leurs indications ». *La Revue de Médecine Interne*. décembre 2004. Vol. 25, Supplement 5, p. S538- S542.

[114] Tableaux AJR In : *Nutrition expertise*. [en ligne]. Disponible sur < <http://www.nutrition-expertise.fr/vitamines/120-tableaux-ajr.html> > (consulté le 25 juin 2013)

[115] Apports journaliers recommandés pour les vitamines et les minéraux [en ligne]. Disponible sur < [http://www.afsca.be/denreesalimentaires/complementsalimentaires/\\_documents/2009-06-16\\_Circ\\_nouvelles\\_valeurs\\_AJR\\_ext-1\\_000.pdf](http://www.afsca.be/denreesalimentaires/complementsalimentaires/_documents/2009-06-16_Circ_nouvelles_valeurs_AJR_ext-1_000.pdf) > (consulté le 25 juin 2014)

[116] « Ostéoporose : Quelle hygiène de vie adopter ? ». In : *Pharmacien Giphar* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.pharmaciengiphar.com/maladies/os-et-articulations/osteoporose/osteoporose-quelle-hygiene-vie-adopter> > (consulté le 4 juillet 2014)

[117] Flavone (groupe) In : *Wikipédia*. [en ligne]. 3 octobre 2014. Disponible sur : < [http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Flavone\\_\(groupe\)&oldid=105505218](http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Flavone_(groupe)&oldid=105505218) > (consulté le 5 juillet 2014)

[118] Le Grand A. *Etude comparative de récepteurs aux œstrogènes : Aspects moléculaire et cellulaire de la réponse aux œstrogènes et anti-œstrogènes impliqués dans les causes et thérapies du cancer du sein*. Thèse de doctorat : biologie santé. Bretagne : Bretagne-Sud : 2009 [en ligne]. Disponible sur < [http://tel.archives-ouvertes.fr/docs/00/47/05/17/PDF/these\\_ALG\\_03-10.pdf](http://tel.archives-ouvertes.fr/docs/00/47/05/17/PDF/these_ALG_03-10.pdf) > (consulté le 5 juillet 2014)

[119] Glycine max In : *Wikipedia*. [en ligne]. 7 octobre 2014. Disponible sur : < [http://it.wikipedia.org/w/index.php?title=Glycine\\_max&oldid=68244371](http://it.wikipedia.org/w/index.php?title=Glycine_max&oldid=68244371) > (consulté le 8 octobre 2014)

[120] *Isoflavones et soja dans l'alimentation*. Octobre 2012. [en ligne]. Disponible sur : < [http://www.sojaxa.com/IMG/pdf/sojaxe\\_dossier\\_presse\\_maj.pdf](http://www.sojaxa.com/IMG/pdf/sojaxe_dossier_presse_maj.pdf) > (consulté le 03.10.2014)

[121] European Scientific Cooperative on Phytotherapy. *Monographs on the Medicinal Uses of Plants Drugs*. Exeter, Grande-Bretagne : ESCOP, 1996.

[122] DE LEO V., LANZETTA D., et al. « [Treatment of neurovegetative menopausal symptoms with a phytotherapeutic agent] ». *Minerva Ginecologica*. mai 1998. Vol. 50, n°5, p. 207- 211.

[123] Trèfle des prés. In : *Wikipédia*. [En ligne]. Disponible sur : < [http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Tr%C3%A8fle\\_des\\_pr%C3%A9s&oldid=100212181](http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Tr%C3%A8fle_des_pr%C3%A9s&oldid=100212181) > (consulté le 4 mars 2014)

[124] AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES ALIMENTS, AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ. *Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation: recommandations*. Maisons-Alfort, France : AFSSA, 2005. 440 p.

[125] « Trèfle rouge ». In : *Doctissimo* [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.doctissimo.fr/html/sante/phytotherapie/plante-medicinale/trefle-rouge.htm> > (consulté le 4 mars 2014)

[126] « Lin cultivé » In : *Wikipédia*. [En ligne]. Disponible sur : < [http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Lin\\_cultiv%C3%A9&oldid=107305258](http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Lin_cultiv%C3%A9&oldid=107305258) > (consulté le 5 mars 2014)

[127] « *Pueraria montana* » In : *Wikipédia* [En ligne]. Disponible sur : < [http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Pueraria\\_montana&oldid=105786389](http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Pueraria_montana&oldid=105786389) > (consulté le 6 octobre 2014)

[128] « Le kudzu, la plante du sevrage ». In : *Plante-et-Sante.fr* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.plantes-et-sante.fr/article/decouvrir-kudzu.html> > (consulté le 6 octobre 2014)

[129] Houblon. In : *Wikipédia*. [En ligne]. Disponible sur : < [http://fr.wikipedia.org/wiki/Houblon\\_consult%C3%A9\\_le\\_05/10/2014](http://fr.wikipedia.org/wiki/Houblon_consult%C3%A9_le_05/10/2014) > (consulté le 6 octobre 2014)

[130] ZANOLI P., ZAVATTI M. « Pharmacognostic and pharmacological profile of *Humulus lupulus* L. » *Journal of Ethnopharmacology*. 28 mars 2008. Vol. 116, n°3, p. 383- 396.

[131] « Arkogélules Houblon ». In : *Arkopharma* [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.arkopharma.fr/produits/medicaments/arkogelules-houblon.html> > (consulté le 25 septembre 2014)

[132] « Ménopause ménogyn ». In : *Laboratoire des Granions®* [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.granions.fr/granions-menopause-economique.html> > (consulté le 1 octobre 2014)

[133] « Elusanes Houblon ». In : *Naturactive* [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.naturactive.fr/elusanes-houblon> > (consulté le 6 octobre 2014)

[134] « Triolinum Jour Nuit bte de 120 ». In : *Chez Para* [en ligne]. Disponible sur < <http://chezpara.fr/Discount/Nutreov/Dietetique/Menopause/Triolinum-Jour-Nuit-Bte-de-120.html> > (consulté le 5 octobre 2014)

[135] « Yméa ménopause jour et nuit » In : *PHARMA GDD* [en ligne]. Disponible sur < <https://www.pharma-gdd.com/fr/p-ymea-menopause-jour-et-nuit--p3635.html> > (consulté le 04 septembre 2014)

[136] « Oenobiol - Oenobiol® Ménopause 3 en 1, complément alimentaire Femmes 45+ ». Disponible sur : < <http://www.oenobiol.fr/Nos-produits/Femme-45/Oenobiol-R-F45-Menopause-3-en-1> > (consulté le 6 octobre 2014)

[137] Luzerne cultivée [En ligne]. *Wikipédia*. Disponible sur : < [http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Luzerne\\_cultiv%C3%A9e&oldid=107848050](http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Luzerne_cultiv%C3%A9e&oldid=107848050) > (consulté le 6 octobre 2014)

[138] CIMICIFUGA RACEMOSA. [en ligne] *Wikipédia*. Disponible sur < [http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/19/Cimicifuga\\_racemosa\\_002.jpg](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/19/Cimicifuga_racemosa_002.jpg) > (consulté le 06 septembre 2014)

[139] « ACTAEA RACEMOSA - CIMICIFUGA ». In : *Pharmacien Giphar* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.pharmacienghiphar.com/medecines-naturelles/fiche-pratique-homeopathie/actaea-racemosa-cimicifuga> > (consulté le 6 octobre 2014)

[140] « Vitex agnus-castus » [En ligne]. *Wikipédia*. Disponible sur : < [http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Vitex\\_agnus-castus&oldid=107066159](http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Vitex_agnus-castus&oldid=107066159) > (consulté le 6 octobre 2014)

- [141] ANSM. *Liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement*. [en ligne]. Pharmacopée française juillet 2014. Disponible sur < [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/fedf77a46c9cdecc7fbb63dd957e8dd4.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/fedf77a46c9cdecc7fbb63dd957e8dd4.pdf) > (consulté le 01 septembre 2014)
- [142] Bourrache officinale [En ligne]. *Wikipédia*. Disponible sur : < [http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Bourrache\\_officinale&oldid=107995087](http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Bourrache_officinale&oldid=107995087) > (consulté le 6 octobre 2014)
- [143] Manhaé Ménopause. In : *NUTRISANTE*. [en ligne]. Disponible sur < <http://www.nutrisante.fr/nos-produits/feminite/manhae/menopause> > (consulté le 15 juillet 2014)
- [144] « Kudzu+ » In : *PHYTOFFICINE* [en ligne]. < <http://www.phytofficine.fr/serenite-sommeil/91-kudzu.html> > (consulté le 06 septembre 2014)
- [145] « Bourrache Onagre+ ». In : *PHYTOFFICINE* [en ligne]. Disponible sur < <http://phytofficine.fr/feminite-beaute/54-huile-donagre-bourrache.html> > (consulté le 15 juillet 2014)
- [146] ZELL H. English: *Passiflora incarnata, Passifloraceae, Maypop, Purple Passionflower, True Passionflower, Wild apricot, Wild passion vine, habitus. Botanical Garden KIT, Karlsruhe, Germany*. [En ligne]. 2009. Disponible sur : < [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Passiflora\\_incarnata\\_001.JPG](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Passiflora_incarnata_001.JPG) > (consulté le 6 octobre 2014)
- [147] « MEDIFLOR N°14 TROUBLES SOMMEIL - Valériane - Posologie, Effets secondaires, Grossesse - Disponible sur : < <http://www.doctissimo.fr/medicament-MEDIFLOR-N-14-TROUBLES-SOMMEIL.htm> > (consulté le 7 octobre 2014)
- [148] « PASSIFLORA INCARNATA ». In : *Pharmacien Giphar* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.pharmacienghar.com/medecines-naturelles/fiche-pratique-homeopathie/passiflora-incarnata> > (consulté le 7 octobre 2014)
- [149] « ARKOGÉLULES PASSIFLORE ». In : *Eurekasante.fr par Vidal* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.eurekasante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-markop01-ARKOGELULES-PASSIFLORE.html> > (consulté le 7 octobre 2014)
- [150] « Elusanes Passiflore ». In : *Naturactive* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.naturactive.fr/elusanes-passiflore> > (consulté le 7 octobre 2014)

- [151] « EUPHYTOSE ». In : *Eurekasante.fr par Vidal* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.eurekasante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-meuphy01-EUPHYTOSE.html> > (consulté le 7 octobre 2014)
- [152] *Valeriana officinalis*. In: *Wikipédia* [en ligne]. Disponible sur : < [http://commons.wikimedia.org/wiki/Valeriana\\_officinalis?uselang=fr](http://commons.wikimedia.org/wiki/Valeriana_officinalis?uselang=fr) > (consulté le 6 octobre 2014)
- [153] « Spamine® ». *Haute Autorité de Santé-Commission de la transparence*. Avis 13 avril 2005 [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032132.pdf> > (consulté le 6 octobre 2014)
- [154] « SPASMINE ». In : *Eurekasante.fr par Vidal* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.eurekasante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-ospasm01-SPASMINE.html> > (consulté le 7 octobre 2014)
- [155] « Arkogélules Valériane® ». In : *Arkopharma* [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.arkopharma.fr/produits/medicaments/arkogelules-valeriane.html> > (consulté le 6 octobre 2014)
- [156] « Elusanes Valériane ». In : *Naturactive* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.naturactive.fr/elusanes-valeriane> > (consulté le 7 octobre 2014)
- [157] Mélisse officinale. In : *Wikipédia*. [En ligne]. 3 octobre 2014. Disponible sur : < [http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=M%C3%A9lisse\\_officinale&oldid=105040242](http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=M%C3%A9lisse_officinale&oldid=105040242) > (consulté le 8 octobre 2014)
- [158] « Arkogélules Mélisse® ». In : *Arkopharma* [en ligne]. Disponible sur < <http://www.arkopharma.fr/produits/medicaments/arkogelules-melisse.html> > (consulté le 8 octobre 2014)
- [159] Ergycalm. *Nutergia* [en ligne]. Disponible sur : < [http://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/produits-nutergia/vos-besoins/detente-relaxation-sommeil/nutergia-ergycalm\\_BQ.php](http://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/produits-nutergia/vos-besoins/detente-relaxation-sommeil/nutergia-ergycalm_BQ.php) > (consulté le 8 octobre 2014)
- [160] Mai 2014-Le THM en France aujourd'hui. In : A.F.E.M. [en ligne]. Disponible sur < <http://www.menopauseafem.com/afem/index.php/newsletters/133-mai-2014> > (consulté le 8 octobre 2014)

[161] Sauge officinale [En ligne]. *Wikipédia*. 8 octobre 2014. Disponible sur: < [http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Sauge\\_officinale&oldid=107279165](http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Sauge_officinale&oldid=107279165) > (consulté le 9 octobre 2014)

[162] Questions-réponses: enregistrement de médicaments traditionnels à base de plantes. In : Commission européenne [en ligne]. Disponible sur < [http://europa.eu/rapid/press-release\\_MEMO-11-71\\_fr.htm?locale=fr](http://europa.eu/rapid/press-release_MEMO-11-71_fr.htm?locale=fr) > (consulté le 13 octobre 2014)

[163] Disponible sur < [http://www.entretiens-internationaux.mc/EIM\\_flashbooks/phytotherapie/files/publication.pdf](http://www.entretiens-internationaux.mc/EIM_flashbooks/phytotherapie/files/publication.pdf) > (consulté le 13 octobre 2014)

[164] JAMIN C. G. « Le traitement hormonal de la ménopause : après sept ans de polémiques ». *Médecine & Longévité*. septembre 2009. Vol. 1, n°1, p. 31- 37.

# TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS .....	7
SOMMAIRE .....	9
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	11
INTRODUCTION .....	13
1. La ménopause .....	14
1.1. Généralités .....	14
1.1.1. Définitions .....	14
1.1.1.1. La ménopause .....	14
1.1.1.2. La périménopause .....	15
1.1.1.3. La préménopause .....	15
1.1.2. Avant la ménopause : le cycle menstruel .....	15
1.1.3. Le vieillissement ovarien : évolution du capital folliculaire au cours de la vie.....	18
1.1.4. Epidémiologie de la ménopause .....	19
1.1.5. Physiologie de la ménopause .....	19
1.1.6. Signes cliniques de la ménopause .....	22
1.1.7. Diagnostic de la périménopause et de la ménopause .....	22
1.2. Les hormones stéroïdes .....	23
1.2.1. Les œstrogènes .....	23
1.2.1.1. Structure chimique .....	23
1.2.1.2. Biosynthèse des œstrogènes naturels .....	24
1.2.1.3. Distribution et mode d'action des œstrogènes naturels .....	25
1.2.1.4. Les ligands des récepteurs des œstrogènes .....	25
1.2.1.5. Les effets des œstrogènes sur l'organisme .....	26
1.2.2. Les progestatifs .....	28
1.2.2.1. Structure générale de la progestérone .....	28
1.2.2.2. Biosynthèse de la progestérone .....	28
1.2.2.3. Les effets pharmacologiques de la progestérone .....	28
1.3. Quel bilan et quel suivi doit être réalisé à la ménopause ? .....	29
1.4. Les répercussions de la ménopause .....	31
2. Traitement hormonal de la ménopause .....	36
2.1. Les thérapeutiques hormonales .....	36
2.1.1. Les œstrogènes et les progestatifs .....	36
2.1.1.1. Les œstrogènes .....	36
2.1.1.2. Les progestatifs .....	41

2.1.1.3. Les associations .....	43
2.1.2. Autres produits disponibles .....	45
2.2. Contre-indications aux THM.....	46
2.3. Les bénéfiques et risques du THM.....	47
2.3.1. Les bénéfiques.....	49
2.3.2. Les risques .....	49
2.4. Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique .....	53
2.4.1. Mécanisme d'action .....	53
2.4.2. Diagnostic.....	54
2.4.3. Les traitements .....	55
3. Les phyto-œstrogènes.....	60
3.1. Définition des phyto-œstrogènes .....	60
3.2. Structure chimique .....	62
3.3. Biodisponibilité et mécanisme d'action.....	63
3.4. Effets des phyto-œstrogènes sur l'organisme.....	66
3.5. Intérêt des phyto-œstrogènes .....	68
3.5.1. Généralités .....	68
3.5.2. Sondage .....	68
4. Les plantes à activité œstrogénique .....	71
4.1. Le Soja.....	71
4.2. Trèfle des prés .....	82
4.3. Le Lin .....	85
4.4. Le kudzu .....	89
4.5. Le Houblon.....	93
4.6. L'Alfalfa .....	98
5. Plantes à activité non œstrogénique.....	102
5.1. La Sauge officinale.....	102
5.2. Le Cimicifuga .....	107
5.3. Le Gattilier.....	111
5.4. La Bourrache .....	115
5.5. Passiflore officinale .....	120
5.6. Valériane officinale.....	124
5.7. Mélisse.....	127
CONCLUSION.....	132
TABLE DES ANNEXES.....	139

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	153
TABLE DES MATIÈRES.....	169
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	172
TABLE DES TABLEAUX.....	174
SERMENT DE GALIEN.....	175

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Schématisation des différents stades chronologiques [2].....	14
Figure 2 : Schéma-bilan du rôle des œstrogènes dans le fonctionnement utérin et dans la régulation du cycle ovarien [5] .....	16
Figure 3 : Structure chimique de l'œstradiol [80].....	23
Figure 4 : Structure de l'œstrone [80] .....	24
Figure 5 : Métabolisme des œstrogènes [82].....	25
Figure 6 : Structure chimique de la progestérone [83] .....	28
Figure 7 : Bilan réalisé à la ménopause [4].....	30
Figure 8 : Evolution de la vente de THM en France [160].....	52
Figure 9 : Calcul de la probabilité du risque de fracture sur 10 ans FRAX® [111] .....	55
Figure 10 : Noyau flavone [117].....	61
Figure 11 : Comparaison entre l'œstradiol et les phyto-œstrogènes [12].....	65
Figure 12 : Type de traitement utilisé par les femmes ménopausées questionnées durant le sondage .....	69
Figure 13 : Plantes utilisées par les femmes ménopausées questionnées durant le sondage .....	69
Figure 14 : Gousse de <i>Glycine max</i> (L.) Merr. contenant les graines [119].....	71
Figure 15 : Absorption et métabolisation de la daidzéine [12].....	73
Figure 16 : Fiche récapitulative relative à l'utilisation du Soja pour la ménopause .....	81
Figure 17 : Inflorescence de <i>Trifolium pratense</i> L. [123] .....	82
Figure 18 : Fiche récapitulative relative à l'utilisation de Trèfle des prés pour la ménopause.....	84
Figure 19 : Graines de Lin [126] .....	85
Figure 20 : Fiche récapitulative relative à l'utilisation du Lin pour la ménopause .....	88
Figure 21 : Tubercules de <i>Pueraria lobata</i> (Wild.) Ohwi [127].....	89
Figure 22 : Fiche récapitulative relative à l'utilisation du Kudzu pour la ménopause .....	92
Figure 23 : Cônes de Houblon [129].....	93
Figure 24 : Structure chimique du 8-prénylnaringénine [12].....	95
Figure 25 : Fiche récapitulative relative à l'utilisation du Houblon pour la ménopause .....	97
Figure 26 : Tiges fleuries de <i>Medicago sativa</i> L. [137].....	98
Figure 27 : Fiche récapitulative relative à l'utilisation de l'Alfalfa pour la ménopause.....	100
Figure 28 : Feuilles de <i>Salvia officinalis</i> L. [161] .....	102
Figure 29 : Parties aériennes de <i>Cimicifuga racemosa</i> L. [138].....	107
Figure 30 : Fiche récapitulative relative à l'utilisation du Cimicifuga pour la ménopause.....	110
Figure 31 : Fruits de <i>Vitex agnus-castus</i> L. [140].....	111
Figure 32 : Fiche récapitulative relative à l'utilisation du Gattilier pour la ménopause.....	114
Figure 33 : Partie aérienne de <i>Borago officinalis</i> L. [142].....	115

Figure 34 : Fiche récapitulative relative à l'utilisation de la Bourrache pour la ménopause .	119
Figure 35 : Parties aériennes de Passiflore officinale [146].	120
Figure 36 : Fiche récapitulative relative à l'utilisation de la Passiflore pour la ménopause ..	123
Figure 37 : Parties aériennes de Valériane [152]	124
Figure 38 : Fiche récapitulative relative à l'utilisation de la Valériane pour la ménopause ..	126
Figure 39 : Feuilles de Mélisse officinale [157] .....	127
Figure 40 : Fiche récapitulative relative à l'utilisation de la Mélisse pour la ménopause .....	129
Figure 41 : Stratégies thérapeutiques dans l'ostéoporose post-ménopausique [111] .....	141

## TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Concentrations plasmatiques des hormones stéroïdes sexuels chez les femmes [4].....	21
Tableau II : Evaluation clinique de l'imprégnation œstrogénique [4] .....	31
Tableau III : Symptômes observés chez les femmes ménopausées dans l'étude PEPI [25].	33
Tableau IV : Symptômes liés à la ménopause [84] [25] .....	35
Tableau V : Œstrogènes utilisés par voie orale [9] [81] .....	37
Tableau VI : Œstrogènes par voie percutanée sous forme de dispositifs transdermiques (patches) [9] [81] .....	38
Tableau VII : Œstrogènes par voie percutanée sous forme de gels [9] [81] .....	39
Tableau VIII : Œstrogènes par voie vaginale [9] [81] .....	40
Tableau IX : Progestatifs utilisés dans le traitement de la ménopause [9] [81].....	41
Tableau X : Associations d'œstroprogestatifs par voie orale [9] [81].....	43
Tableau XI : Œstroprogestatifs par voie percutanée .....	45
Tableau XII : Les quatre catégories établies par la mesure de la densité minérale osseuse par ostéodensitométrie [113] .....	54
Tableau XIII : Molécules œstrogéniques et leurs sources [12].....	62
Tableau XIV : Classification des œstrogènes avec leurs structures de base [12] .....	62
Tableau XV : Isoflavones sous formes libres (aglycones) ou conjuguées [12] .....	63
Tableau XVI : Teneurs en phyto-œstrogènes (forme aglycone) de produits issus du Soja, fermentés ou non [12].....	75
Tableau XVII : Comparaison de la teneur en isoflavones de différents compléments alimentaires.....	79
Tableau XVIII : Classement de différents produits à base de Soja en fonction des troubles qu'ils soulagent.....	80
Tableau XIX : Composition de Menerba [60] .....	91
Tableau XX : Récapitulatif des plantes que l'on peut utiliser en fonction des symptômes de la ménopause .....	131
Tableau XXI : Apports journaliers recommandés en vitamines [114] .....	142
Tableau XXII : Apports journaliers recommandés en minéraux et oligoéléments [115].....	142
Tableau XXIII : Les molécules œstrogéniques et leurs sources [124]:.....	146

## SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

**APPORT DE LA PHYTOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DES  
SYMPTOMES DE LA MENOPAUSE**

**Discipline :** Pharmacie

---

**Résumé :**

Les symptômes de la ménopause sont plus ou moins intenses selon les femmes. Pour certaines, ils seront beaucoup plus pénibles à supporter. Cette thèse rappelle dans un premier temps les bénéfices et les risques des traitements hormonaux de la ménopause puis s'interroge sur l'utilité de la phytothérapie durant cette période. Quelles plantes utiliser ? Qu'en est-il de leur efficacité pour soulager ces symptômes ? Ce moyen de traitement est-il sans risque pour la santé ? Face à un intérêt croissant pour la phytothérapie, cette thèse vise donc à analyser son rôle comme alternative thérapeutique.

Mots-clés : Ménopause, phytothérapie, œstrogènes

---

**Abstract :**

Menopause symptoms are more or less intense according to the women. For some of them, they will be much more painful to support. This thesis reminds at first the benefits and risks of the hormonal treatments of the menopause and it wonders about the utility of the phytotherapy during this period. Which plants to use ? What about their efficiency to relieve these symptoms ? Is this treatment without health risks ? In front of an increased interest for the phytotherapy, this thesis aims to analyze its role as a therapeutic alternative.

Keywords : Menopause, phytotherapy, œstrogenes