

**UNIVERSITE DE NANTES**  
**FACULTE DE PHARMACIE**

---

ANNEE 2005

N°

**THESE**

**Pour le**

**DIPLÔME D'ETAT**

**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Par**

**Sophie DUBREUIL**

*Présentée et soutenue publiquement le 23 mars 2005*

**LE *CIMICIFUGA RACEMOSA* : UNE ALTERNATIVE AU TRAITEMENT HORMONAL  
SUBSTITUTIF CHEZ LA FEMME MENOPAUSEE ?**

**Président :** M. Jean-François BIARD, Professeur de Pharmacognosie

**Membres du jury :** M. Olivier GROVEL, Maître de Conférences de Pharmacognosie  
Mme Stéphanie ORDAS, Docteur en pharmacie



**UNIVERSITE DE NANTES**  
**FACULTE DE PHARMACIE**

---

ANNEE 2005

N°

**THESE**

**Pour le**

**DIPLÔME D'ETAT**

**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Par**

**Sophie DUBREUIL**

*Présentée et soutenue publiquement le 23 mars 2005*

**LE *CIMICIFUGA RACEMOSA* : UNE ALTERNATIVE AU TRAITEMENT HORMONAL  
SUBSTITUTIF CHEZ LA FEMME MENOPAUSEE ?**

**Président :** M. Jean-François BIARD, Professeur de Pharmacognosie

**Membres du jury :** M. Olivier GROVEL, Maître de Conférences de Pharmacognosie  
Mme Stéphanie ORDAS, Docteur en pharmacie

## **Remerciements**

A M. le Professeur Jean-François BIARD, qui me fait l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver dans ce travail toute ma reconnaissance et mon estime.

A M. Olivier GROVEL, pour sa disponibilité et ses conseils qui m'ont guidé dans l'élaboration de cette thèse. Recevez ici l'expression de mon profond respect et mes sincères remerciements.

A Stéphanie, ta présence dans ce jury me fait très plaisir. Merci de m'avoir fait profiter de tes compétences professionnelles durant mon stage.

A mes parents pour leur soutien tout au long de mes études. Je vous dédie ce travail.

A mes futurs beaux-parents, je vous remercie de m'avoir accueillie si gentiment au sein de votre famille.

A Thomas pour sa patience et ses précieux conseils. Reçois ici tout mon amour.

A mon frère Philippe souvent sollicité pour ses connaissances informatiques et à qui je souhaite de s'épanouir dans le monde médical. Tu as toutes les qualités pour faire un très bon médecin.

A mes amis, en souvenir de tous ces bons moments passés ensemble.

## **GLOSSAIRE**

AFEM : Association Française pour l'Etude de la Ménopause  
AFSSaPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
BMI : Body Mass Index  
BVM : Bouffées Vasomotrices  
CCM : Chromatographie sur Couche Mince  
CLHP : Chromatographie Liquide Haute Performance  
*CR* : *Cimicifuga racemosa*  
C3 : protéine du complément  
DHEA : Déhydroépiandrostérone  
DHEA-S : sulfate de Déhydroépiandrostérone  
DPY : Déoxypyridinoline  
ER : Estrogen Receptor  
FSH : Follicular Stimulating Hormone  
GnRH : Gonadotrophin Releasing Hormone  
HDL : High Density Lipoprotein  
IGF-1 : Insulin-like Growth Factor  
IR : Infra Rouge  
LDL : Low Density Lipoprotein  
LH : Luteinizing Hormone  
MRS : Menopause Rating Scale  
MWHs : Massachusetts Women's Health Study  
MWS : Million Women Study collaborators  
OC : Ostéocalcine  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
OPG : Ostéoprotégérine  
PR : Progesteron Receptor  
PYR : Pyridinoline  
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire  
SAS : Stéroïdes d'Action Spécifique  
SERM : Selective Estrogen Receptor Modulators  
THS : Traitement Hormonal Substitutif  
TRAP : Phosphatase Acide Résistante aux Tartrates  
USP : United States Pharmacopoeia  
UV : Ultra Violet  
WHS : Writing group for the women's Health Initiative

# ICONOGRAPHIE

figure 1 : schematisation des differents stades chronologiques de la menopause	4
figure 2 : schematisation des interactions hormonales chez la femme non menopausee	7
figure 3 : variations hormonales de la perimenopause a la post-menopause	9
figure 4 : traitement sequentiel continu	26
figure 5 : traitement sequentiel discontinu	26
figure 6 : traitement combine continu	27
figure 7 : traitement combine discontinu	27
figure 8 : structure chimique du 17 $\beta$ -estradiol	45
figure 9 : structures chimiques des 2-phenylchromone et 3-phenylchromone, de la daidzeine, de la genisteine et de l'ipriflavone	46
figure 10 : structure chimique du coumestane	46
figure 11 : structures chimiques du phenylpropane, du (-)-secoisolariciresinol, du (-)-matairesinol, de l'enterodiol et de l'enterolactone	47
figure 12 : le soja ( <i>glycine soja</i> ) (a) et le yam ( <i>dioscorea villosa</i> ) (b)	50
figure 13 : details de l'inflorescence du <i>cimicifuga racemosa</i>	57
figure 14 : <i>cimicifuga racemosa</i> , vue d'ensemble	58
figure 15 : etats des usa (en grise sur la carte) ou l'on trouve <i>cimicifuga racemosa</i>	59
figure 16 : rhizome de <i>cimicifuga racemosa</i>	60
figure 17 : coupe d'un rhizome de <i>c. racemosa</i> (a) et d'une racine de <i>c. racemosa</i> (b)	61
figure 18 : structures chimiques de l'acteine, de la 23-epi-26-deoxyacteine et de leurs genines respectives.	63
figure 19 : structures chimiques des cimicifugosides et de leur genine.	64
figure 20 : structures chimiques des cimiracemosides a-h	66
figure 21 : structure chimique de l'actaeaepoxide 3-o-b-d-xylopyranoside	67
figure 22 : structures chimiques des acides caffeique, ferulique, isoferulique, fukinolique et cimicifugiques a-f	68
figure 23 : structures chimiques des cimiracemates a, b, c et d	69
figure 24 : la specialite menofem <sup>®</sup>	77
figure 25 : les differentes formes commerciales de klimadynon <sup>®</sup>	77
figure 26 : la specialite remifemin <sup>™</sup>	78
figure 27 : effets d'une injection intraveineuse unique d'œstrogenes, de l'extrait bno 1055 de <i>cr</i> et du solvant sur les taux seriques de lh	82
figure 28 : effets d'une injection intraveineuse unique d'œstrogenes sur les taux seriques de lh chez le rat ovariectomise	83
figure 29 : effets d'une injection intraveineuse unique de l'extrait bno 1055 de <i>cr</i> et de genisteine sur les taux seriques de lh chez le rat ovariectomise	84
figure 30 : effets de differentes doses de l'extrait isopropanolique de <i>cr</i> et du mestranol sur les taux seriques de la prolactine, de la lh et de la fsh	85
figure 31 : effets d'une injection intraveineuse unique d'œstrogenes et de l'extrait bno 1055 de <i>cr</i> sur le poids uterin de rats ovariectomises	87
figure 32 : effets de l'administration chronique (via une alimentation ne comportant pas de phyto-œstrogenes, pendant 3 mois) d'œstrogenes ou de l'extrait bno 1055 de <i>cr</i> chez des rats ovariectomises	87
figure 33 : effets de l'administration chronique (via l'alimentation pendant 3 mois) d'œstrogenes ou d'extrait bno 1055 de <i>cr</i> sur l'epaisseur de l'endometre	88
figure 34 : effets des œstrogenes, de l'extrait bno 1055 de <i>cr</i> et du solvant sur l'expression de differents genes uterins, six heures apres une injection intraveineuse	89
figure 35 : effets de l'administration chronique d'œstrogenes ou de l'extrait bno 1055 de <i>cr</i> sur l'expression de differents genes uterins	89
figure 36 : effets du mestranol et de differentes doses d'extrait isopropanolique de <i>cr</i> sur la reprise du developpement des tumeurs mammaires apres ovariectomie	91
figure 37 : effets d'une injection ponctuelle d'œstrogenes, de l'extrait bno 1055 de <i>cr</i> et du solvant sur l'expression de differents genes de l'os	94
figure 38 : effets de l'administration chronique pendant 3 mois d'œstrogenes ou de l'extrait bno 1055 de <i>cr</i> sur l'expression de differents genes au niveau de la metaphyse femorale	94

figure 39 : effets des œstrogènes et de différentes doses de l'extrait bno 1055 de <i>cr</i> sur la densité trabéculaire du tibia après ovariectomie	95
figure 40 : effets de 3,5 µg d'œstrogènes et de 62 mg de l'extrait bno 1055 de <i>cr</i> sur l'expression des gènes igf-1 et trap au niveau de la métaphyse fémorale de rats ovariectomisés, après une semaine de traitement par voie sous-cutanée	96
figure 41 : effets des œstrogènes, de l'extrait bno 1055 de <i>cr</i> et du soja sur les taux sériques d'ostéocalcine après 12 semaines de traitement via l'alimentation	97
figure 42 : effets des œstrogènes, de l'extrait bno 1055 de <i>cr</i> et du soja sur les taux sériques de crosslaps chez le rat ovariectomisé après 12 semaines de traitement per os	97
figure 43 : effets des œstrogènes, de l'extrait bno 1055 de <i>cr</i> et du soja sur la pression intravesicale après remplissage par 1 ml de sérum physiologique	98
figure 44 : effets des œstrogènes et de différentes doses de l'extrait bno 1055 de <i>cr</i> sur la taille des dépôts graisseux paratibiaux après ovariectomie	99
figure 45 : effets des œstrogènes, de l'extrait bno 1055 de <i>cr</i> et du soja sur la taille des dépôts graisseux paratibiaux chez le rat ovariectomisé	100
figure 46 : effets des œstrogènes, de l'extrait bno 1055 de <i>cr</i> et du soja sur la taille des dépôts graisseux abdominaux chez les rats ovariectomisés après 12 semaines de traitement per os	100
figure 47 : effets des œstrogènes, de l'extrait bno 1055 de <i>cr</i> et du soja sur le poids corporel de rats ovariectomisés après 12 semaines de traitement per os	101
figure 48 : effets des œstrogènes, de l'extrait bno 1055 de <i>cr</i> et du soja sur le taux sérique de leptine chez le rat ovariectomisé après 12 semaines de traitement per os	101
figure 49 : courbes de déplacement de la dopamine et de l'extrait bno 1055 de <i>cr</i> dans une étude de liaison vis-à-vis de récepteurs humains dopaminergiques d2 recombinants	103
figure 50 : tests de liaison de différentes fractions chromatographiques de l'extrait bno 1055 de <i>cr</i> vis-à-vis des récepteurs œstrogéniques (a) et dopaminergiques (b)	103
figure 51 : effets des œstrogènes et de l'extrait bno 1055 de <i>cr</i> sur l'épaisseur de l'endomètre	109
figure 52 : effets des œstrogènes et de l'extrait bno 1055 de <i>cr</i> sur les taux sériques de crosslaps	110
figure 53 : effets des œstrogènes et de l'extrait bno 1055 de <i>cr</i> sur les taux sériques de phosphatase alcaline spécifique de l'os	110
figure 54 : effet des œstrogènes et de l'extrait bno 1055 de <i>cr</i> sur l'index de renouvellement osseux	111
figure 55 : réduction des troubles climatiques par la spécialité remifemin <sup>™</sup> dans l'étude de liske	115
figure 56 : effets des œstrogènes et d'un extrait de <i>cr</i> (bno 1055) sur les items 1 à 10 de l'échelle d'évaluation de la ménopause (mrs) après 12 semaines de traitement	117
figure 57 : effets des œstrogènes et d'un extrait de <i>cr</i> (bno 1055) sur trois facteurs regroupant les items de l'échelle de l'évaluation de la ménopause (mrs)	118

tableau 1 : concentrations moyennes des steroïdes sexuels en pre- et en post menopause	8
tableau 2 : influence des troubles lies a la menopause sur la fonction sexuelle	13
tableau 3 : prevalence de l'osteopenie et de l'osteoporose vertebrale densitometrique dans la population française	15
tableau 4 : deces coronaires en fonction de l'age et du sexe	16
tableau 5 : traitements œstrogeniques par voie orale	28
tableau 6 : traitements œstrogeniques par voie percutanee	29
tableau 7 : traitement œstrogenique par voie per-nasale	29
tableau 8 : traitements œstrogeniques par voie transcutanee	30
tableau 9 : traitements progestatifs	32
tableau 10 : traitement œstroprogestatif par voie transcutanee	33
tableau 11 : traitements œstroprogestatifs par voie orale sans regles	33
tableau 12 : traitements œstroprogestatifs par voie orale avec regles	34
tableau 13 : surveillance du ths	35
tableau 14 : traitements œstrogeniques par voie vaginale	43
tableau 15 : differentes especes du genre <i>cimicifuga</i> dans le monde	55
tableau 16 : criteres de quantification de la qualite methodologique d'une etude d'apres jadad et coll.	112
tableau 17 : resultats cliniques de l'etude de stolze sur les troubles somatiques	113
tableau 18 : echelle d'evaluation de la menopause, ou "menopause rating scale" (mrs)	116



# **INTRODUCTION**

La ménopause est un passage obligé de la vie de toute femme, mais ce dernier est le plus souvent mal vécu du fait de l'apparition de troubles liés à l'effondrement des taux d'œstrogènes et de progestérone. L'administration d'hormones de substitution s'est donc avérée être longtemps la solution idéale. Pourtant, avec le recul, les risques encourus semblent être supérieurs aux bénéfices obtenus avec ces traitements. C'est cette "peur des hormones" qui amène de nombreuses patientes à se tourner vers d'autres alternatives thérapeutiques au sein desquelles la phytothérapie occupe une place de plus en plus importante.

Utilisé depuis des siècles pour les problèmes gynécologiques par les tribus indiennes d'Amérique du Nord, le *Cimicifuga racemosa* est employé de nos jours dans les troubles de la ménopause, notamment aux USA, au Canada et en Allemagne. Nous verrons à travers cette étude si l'intérêt qu'il suscite dans ces deux pays est justifié et s'il serait judicieux qu'il soit utilisé également en France comme alternative aux hormones.

# **la ménopause et ses traitements**

# 1 LA MENOPAUSE

## 1.1 DEFINITIONS (31, 125, 126)

Le mot ménopause vient du grec *mênos* : mois (menstrues) et de *pausis* : cessation. Il signifie donc "cessation des menstrues". On le définit ainsi :

Ménopause : arrêt définitif des menstruations. Le caractère définitif est fixé lorsque les menstruations ne sont pas réapparues pendant une durée égale à un an. De ce fait, le diagnostic est rétrospectif. La ménopause peut être naturelle mais aussi chirurgicale suite à l'ablation des ovaires.

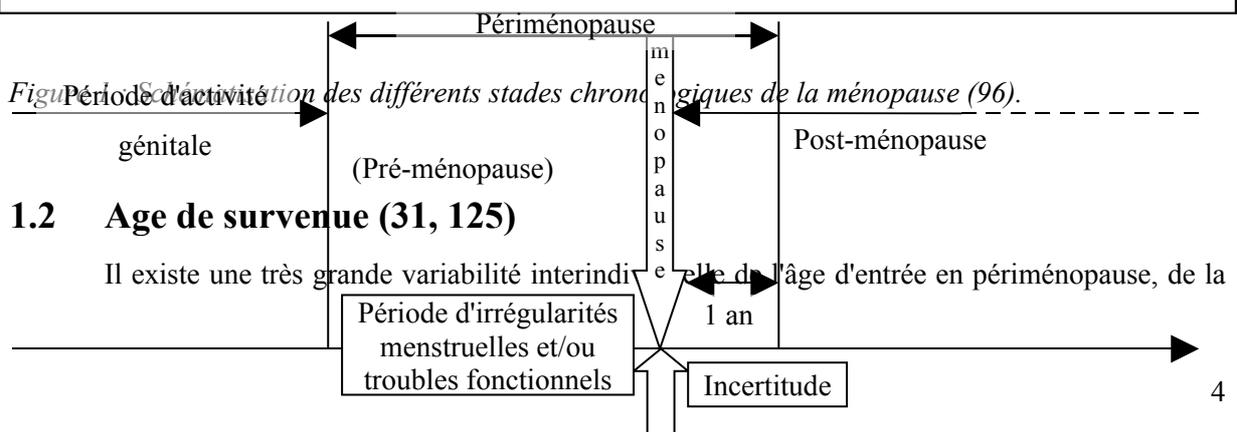
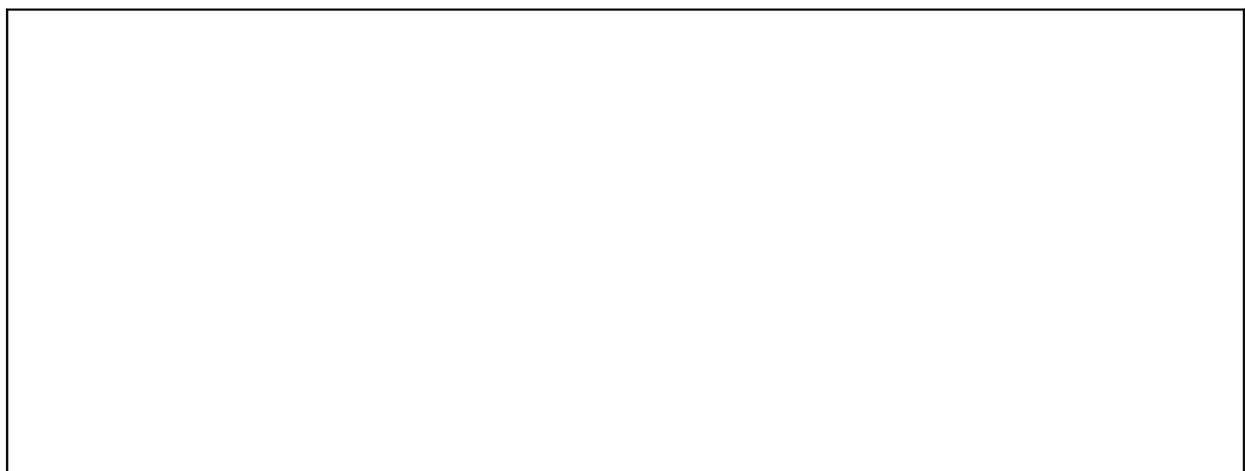
On définit également trois autres termes dérivés du mot "ménopause" :

Pré-ménopause : en français, il s'agit de la période précédant la ménopause pendant laquelle on observe des irrégularités menstruelles et/ou des troubles fonctionnels, alors qu'en anglais, "premenopausal" désigne toute femme à partir de la puberté jusqu'à la ménopause.

Périménopause : selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), c'est la période pendant laquelle apparaissent des signes cliniques et/ou biologiques annonçant l'approche de la ménopause ("pré-ménopause" en France), et au moins l'année qui suit les dernières règles. En France, il s'est substitué au terme de "pré-ménopause" dans le langage scientifique médical.

Post-ménopause : on l'appelle également ménopause confirmée ; c'est la période qui suit la survenue de la ménopause.

L'enchaînement de ces différentes périodes est représenté par la figure 1.



durée de cette période et de l'âge de la ménopause.

Périménopause : d'après une étude américaine (Massachusetts Women's Health Study-MWHS), l'âge moyen d'entrée en périménopause est de 47,5 ans et sa durée moyenne est de 3,8 ans (11).

Ménopause : le plus souvent l'âge de survenue de la ménopause se situe entre 48 et 52 ans. L'âge moyen retrouvé dans l'étude MWHS est de 51,3 ans. On parle de ménopause précoce avant 40 ans et de ménopause tardive après 55 ans.

### **1.3 Facteurs modifiant l'âge de survenue de la ménopause (31)**

De nombreux facteurs peuvent intervenir pour modifier l'âge de survenue de la ménopause :

- Facteurs héréditaires : mères et filles sont en général ménopausées au même âge, en dehors de tout autre facteur extérieur.
- Tabac : l'âge de survenue de la ménopause est nettement avancé chez les grandes fumeuses.
- Alcool : la consommation d'alcool retarderait la survenue de la ménopause.
- Race et/ou climat : les femmes vivant dans les pays chauds seraient ménopausées plus tôt que celles vivant dans les pays nordiques.
- Statut nutritionnel : en cas de carence alimentaire sévère et prolongée, la ménopause survient plus tôt.
- Fibrome : il retarde l'âge de survenue.

Les facteurs suivants n'interviennent pas :

- Age de la puberté.
- Contraception orale.
- Grossesse(s) : nombre, âge de la dernière.
- Mode de vie.
- Taille et poids (sauf en cas d'obésité).

## 1.4 Physiologie de la ménopause (31, 96, 125)

### 1.4.1 Hormonologie de la femme non ménopausée (50)

De nombreuses hormones interviennent au cours des 28 jours du cycle menstruel :

Les hormones de l'axe hypothalamo-hypophysaire : la GnRH (Gonadotrophin-Releasing Hormone) est sécrétée par l'hypothalamus sous forme de pulses. Cette hormone vient stimuler l'hypophyse qui sécrète à son tour la FSH (Follicular Stimulating Hormone) et la LH (Luteinizing Hormone) : les gonadotrophines.

La LH voit son taux augmenter légèrement jusqu'au 12-13<sup>ème</sup> jour du cycle où survient un pic qui dure 24 à 48 heures. Ce pic déclenche l'ovulation le 14<sup>ème</sup> jour. Ensuite les taux décroissent pour rejoindre leur ligne de base en fin de cycle.

La FSH voit son taux s'accroître en fin de cycle pour décliner à partir du 7<sup>ème</sup> jour. Cette baisse est interrompue vers le 12-13<sup>ème</sup> jour par un pic moins marqué que celui de LH. La FSH décroît ensuite lentement pour recommencer à croître en fin de cycle.

Les œstrogènes : le principal est le 17 $\beta$ -estradiol ; l'estrone est accessoire et l'estriol est présent en quantités négligeables en dehors de la grossesse. Ils proviennent de l'ovaire et agissent sur des cellules cibles pourvues de récepteurs spécifiques, les ER $\alpha$  et  $\beta$ . Au début du cycle, le taux d'estradiol s'accroît lentement pour décrire un pic le 12<sup>ème</sup> jour et baisser ensuite. Il remonte ensuite jusqu'au 22<sup>ème</sup> jour pour redescendre en fin de cycle.

L'estradiol :

- stimule la croissance de l'endomètre.
- augmente l'activité ostéoblastique avec formation de la matrice osseuse.
- augmente la sécrétion de HDL-cholestérol et de triglycérides. Il diminue le taux de LDL-cholestérol.
- provoque une rétention hydrosodée avec dépôt de graisse au niveau des seins, des hanches et du tissu cutané.

La progestérone : elle provient de l'ovaire et agit sur des cellules cibles par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques, les PR. La progestérone apparaît dans le sang seulement au moment de l'ovulation. Son taux maximal est atteint vers le 22<sup>ème</sup> jour du cycle. Il chute au moment des règles. La progestérone provoque une hyperthermie, d'où une élévation de la température après l'ovulation.

Les androgènes : de faibles quantités de testostérone,  $\Delta$ 4-androstènedione, déhydroépiandrostérone (DHEA), et sulfate de déhydroépiandrostérone (DHEA-S) sont normalement présentes chez la femme. Ces différentes molécules proviennent à des degrés divers de l'ovaire, de la surrénale et d'une interconversion des androgènes entre eux dans les tissus périphériques (muscles, graisse, peau). Les androgènes exercent leur action par l'intermédiaire d'un récepteur commun.

FSH et LH contribuent à la production d'œstrogènes, de progestérone et d'androgènes. Estradiol et progestérone agissent en retour sur l'hypothalamus et l'hypophyse, modulant en retour la sécrétion des gonadotrophines. Ainsi, pour de faibles concentrations maintenues 2 à 3 jours, l'estradiol augmente la sensibilité de l'hypophyse à la GnRH et provoque la libération brutale de FSH et LH : c'est le rétrocontrôle positif. Au contraire, l'augmentation progressive du taux de d'estradiol freine la libération de FSH : il s'agit du rétrocontrôle négatif.

La figure 2 résume ces interactions hormonales chez la femme non ménopausée.

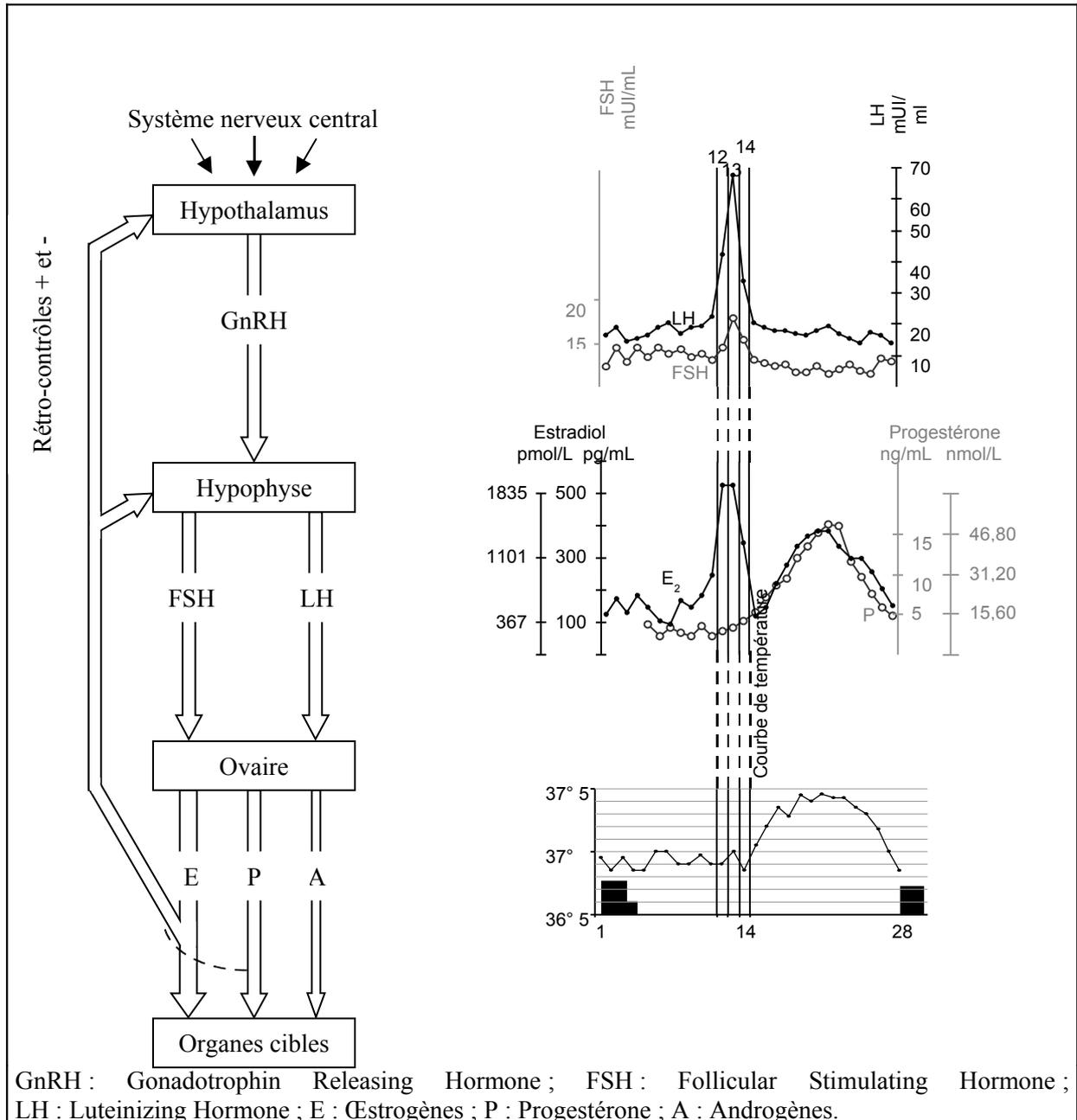


Figure 2 : Schématisation des interactions hormonales chez la femme non ménopausée (50).

## 1.4.2 Phase de pérимénopause

Au cours de cette période, on définit deux phases dont les frontières ne sont pas nettes :

- Une première phase d'insuffisance lutéale et d'hyper-œstrogénie absolue ou relative :
  - \* FSH : augmentée ou normale.
  - \* LH : normale ou faiblement augmentée.
  - \* Œstrogènes : normaux ou diminués.
  - \* Progestérone : diminuée ou nulle.
- Une deuxième phase d'hypo-œstrogénie par périodes de plus en plus longues et rapprochées :
  - \* FSH : augmentée.
  - \* LH : normale ou faiblement augmentée.
  - \* Œstrogènes : diminués ou nuls.
  - \* Progestérone : nulle.

## 1.4.3 Phase de ménopause

Au cours de cette phase, les taux d'œstrogènes et de progestatifs sont effondrés, le taux de FSH augmente par absence de rétrocontrôle négatif.

FSH et LH : augmentation persistante toute la vie.

Œstrogènes : le taux est effondré mais pas nul. Une très faible partie des œstrogènes circulant provient des ovaires, le reste de la conversion des androgènes surréniaux (l'androstènedione en particulier).

Progestérone : nulle ou très diminuée.

Androgènes : à la ménopause, ils diminuent mais de façon moindre que les œstrogènes d'où une hyperandrogénie relative.

Le tableau 1 et la figure 3 représentent les variations hormonales dans ces phases de pré-ménopause, ménopause et post-ménopause.

	<b>Pré-ménopause</b>	<b>Post-ménopause</b>
<b>Estradiol (pg/mL)</b>	40-400	10-20
<b>Estrone (pg/mL)</b>	30-200	30-70
<b>Testostérone (ng/dL)</b>	20-80	15-70
<b>Androstènedione (ng/dL)</b>	60-300	30-150

Tableau 1 : Concentrations moyennes des stéroïdes sexuels en pré- et en post ménopause (96).

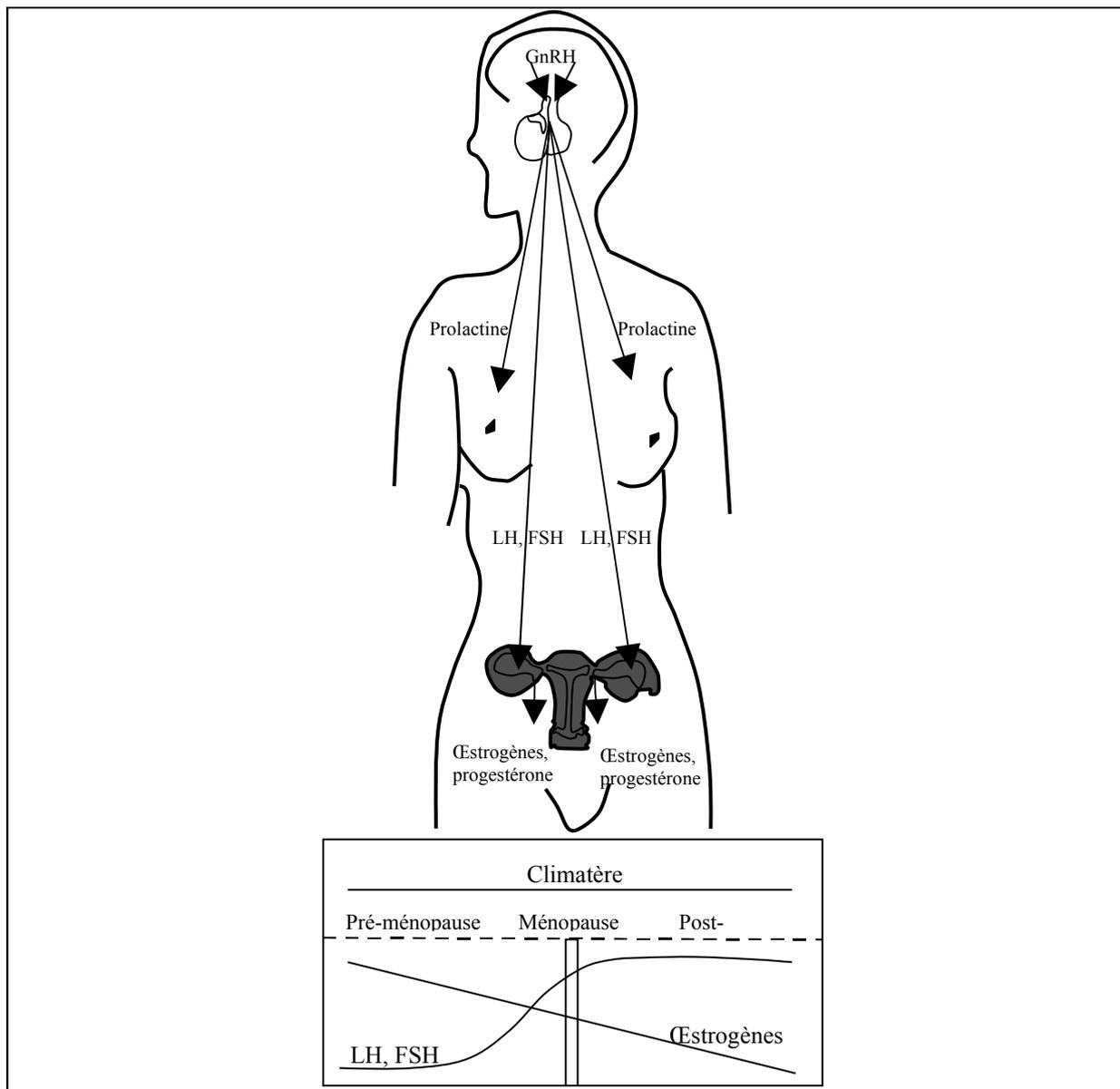


Figure 3 : Variations hormonales de la péri-ménopause à la post-ménopause (12).

## 1.5 Manifestations cliniques (31, 96)

Les modifications hormonales entraînent différents signes cliniques tels qu'une augmentation des symptômes prémenstruels, des troubles cutanés, vasomoteurs, pondéraux, génito-urinaires ou encore sexuels.

### 1.5.1 Augmentation des symptômes prémenstruels

On peut classer les symptômes prémenstruels en deux catégories : les signes physiques et les signes psychologiques.

Signes physiques : il s'agit de manifestations congestives, œdémateuses au niveau des seins.

Signes psychologiques : des troubles du sommeil peuvent résulter de ce que les médecins nomment "effet domino", secondaire aux réveils nocturnes dus aux bouffées de chaleur et aux sueurs nocturnes. Cet "effet domino" se caractérise aussi par :

- Une asthénie
- Une perte d'attention
- Une tendance dépressive
- Des pertes de mémoire
- Un caractère irritable

Selon l'Association Française pour l'Etude de la Ménopause (AFEM), 38,5% des femmes présentent un état dépressif, 26% se plaignent d'insomnie et 18,5% d'asthénie.

### 1.5.2 Troubles cutanés

A la ménopause, le vieillissement cutané dû au vieillissement chronobiologique et au rayonnement UV s'accélère du fait de la carence hormonale. La femme ressent une impression de sécheresse cutanée avec sensation de tiraillement. Cliniquement, on observe une peau plus fine, sèche au toucher, avec augmentation du nombre de rides et affaissement des reliefs du visage. Au niveau des muqueuses, on observe également un amincissement avec une sécheresse, notamment vaginale. Cette sécheresse vaginale est la conséquence directe de la carence en œstrogènes. Elle favorise l'apparition de brûlures vulvaires, d'irritations et d'un prurit. Elle peut être responsable d'une dyspareunie (douleurs pendant les rapports) et de douleurs post-coïtales. Seules certaines de ces modifications peuvent être, en partie, corrigées par le Traitement Hormonal Substitutif ou THS.

De plus, l'hyperandrogénie cutanée est responsable de troubles des phanères tels que l'alopécie, l'hypertrichose ou l'acné. L'alopécie est fréquente et est le plus souvent "de type féminine". Elle ne touche ni les tempes ni le front. L'hypertrichose, qui est une augmentation de la pilosité de la face et des joues, contraste avec la raréfaction des poils pubiens. L'acné de la ménopause concerne surtout le bas du visage. Cette acné est de type inflammatoire avec présence de papules et de pustules.

### 1.5.3 Troubles vasomoteurs

Il s'agit des bouffées de chaleur ou bouffées vasomotrices (BVM) et des crises de sueurs nocturnes. A la ménopause, l'absence de rétrocontrôle négatif par les œstrogènes provoque une hyperactivation du générateur de pulses de GnRH, d'où une augmentation des pulses de LH. Ces pics de LH coïncident toujours avec des bouffées de chaleur et des épisodes de tachycardie (3).

BVM : elles se déroulent en trois phases :

- Une phase d'aura ou prodrome.
- Une deuxième phase avec sensations de chaleur débutant au niveau de la face et du cou, puis se propageant vers le thorax et les épaules avec éventuellement une généralisation. Elles sont associées à des palpitations et à une hypersudation par augmentation du rythme cardiaque.
- Une troisième phase de résolution, caractérisée par des tremblements et des frissons.

Elles sont dites légères si elles ne s'accompagnent pas de sueurs, modérées dans le cas contraire et sévères lorsqu'elles s'accompagnent de sueurs et obligent la femme à interrompre son activité habituelle.

Ces symptômes sont responsables d'une gêne physique mais également psychologique car les bouffées de chaleur en public signent le statut de femme ménopausée.

Selon l'AFEM, 67% des femmes ménopausées souffrent de bouffées de chaleur.

Sueurs nocturnes : elles peuvent survenir de façon isolée sans BVM. Elles réveillent la femme la nuit et s'accompagnent d'une sensation de chaleur comme dans les BVM.

#### **1.5.4 Prise de poids**

La prise de poids est une des plaintes essentielles de la ménopause et de la post-ménopause. Ainsi, une européenne sur deux évoque une prise de poids de près de 5 kg en période ménopausique (56, 140, 145).

Les facteurs favorisant une prise de poids sont un surpoids préexistant, la présence d'un surpoids familial et la diminution de l'activité physique. De plus, les différents troubles de l'humeur peuvent favoriser une augmentation des apports alimentaires, notamment des glucides et des lipides.

En fait, l'installation de la ménopause correspond à une répartition androïde des graisses plutôt qu'à une réelle prise de poids. On observe une augmentation de la masse grasse abdominale. En parallèle, la masse musculaire diminue surtout au niveau du tronc et des régions fémorales. Cette diminution, qui va de pair avec la diminution de l'activité physique, est à l'origine d'une diminution de la dépense énergétique qui va favoriser la prise pondérale pour des apports caloriques inchangés.

On voit ici l'importance d'une diététique équilibrée associée à une activité physique régulière.

## **1.5.5 Troubles génito-urinaires**

### **1.5.5.1 Troubles trophiques vulvo vaginaux**

On observe une atrophie de la muqueuse vaginale. Le vagin se rétrécit, la muqueuse vaginale perd ses plis et devient lisse, mince et friable.

En parallèle, on observe une sécheresse vaginale, conséquence directe de la carence en œstrogènes. Cette dernière favorise l'apparition de symptômes comme l'irritation, les brûlures vulvaires et un prurit.

Une sécrétion moindre et des muqueuses minces et friables expliquent les dyspareunies et les douleurs post-coïtales. Cette vaginite peut concerner 25% des femmes en périménopause et jusqu'à 50% des femmes en post-ménopause (60).

Ceci s'accompagne d'une carence en glycogène d'où une disparition quasi complète des lactobacilles et une modification du pH vaginal. Ces modifications favorisent la prolifération de germes pathogènes dont les entérobactéries responsables de cystites infectieuses de proximité.

### **1.5.5.2 Troubles urinaires**

Ils pourraient s'expliquer par la présence de récepteurs œstrogéniques au niveau de l'urètre et de la vessie. Ils sont peu caractéristiques et surviennent souvent à distance de l'installation de l'aménorrhée.

Cystite : la sécheresse du vagin, associée à la modification de sa flore, favorise les infections urinaires, souvent à répétition. Cette pathologie peut concerner 10 à 40% des femmes.

Incontinence urinaire et impériosité mictionnelle : la ménopause pourrait également aggraver ces deux pathologies, pourtant l'altération des fonctions vésico-urinaires n'est pas prouvée.

## **1.5.6 Troubles de la sexualité**

On observe une diminution de la libido, de la fréquence et de la qualité des rapports et une augmentation des dyspareunies.

Bottiglioni et De Aloysio ont constaté que sur une population de 756 femmes, 79% des femmes ménopausées signalaient une diminution d'intérêt pour la sexualité (14).

De nombreuses causes sont citées comme susceptibles d'altérer la qualité de la vie sexuelle. Cependant ces troubles sexuels peuvent être plus liés à l'âge, à la durée de vie commune et au vieillissement qu'à la ménopause elle-même.

Le tableau 2 résume l'influence des principaux signes cliniques sur la sexualité.

Signes cliniques	Pourcentage	Interaction avec la sexualité
Etat dépressif	38,5%	+++
Transpiration excessive	31%	+/-
Insomnie	26%	+
Atrophie vaginale	20%	++
Asthénie	18,5%	+
Céphalées	11%	+
Modification du poids	7%	+
Altération de la chevelure	6,5%	+/-
Altération de la peau	6%	+/-
Modification de la poitrine	5,5%	+

Tableau 2 : Influence des troubles liés à la ménopause sur la fonction sexuelle (96).

## 1.6 Complications de la carence en œstrogènes

### 1.6.1 Ostéoporose (9, 31, 96, 151)

#### 1.6.1.1 Définition

L'ostéoporose se définit par un état de fragilité diffuse du squelette lié à une diminution de sa masse minérale et des altérations de la microarchitecture osseuse pouvant se compliquer de fractures à l'occasion de traumatismes minimes.

Il existe deux types d'ostéoporose :

- Type 1 : ostéoporose vertébrale ou trabéculaire.

Elle se manifeste en moyenne dix ans après la ménopause par des tassements vertébraux non traumatiques. Elle touche essentiellement l'os spongieux.

- Type 2 : ostéoporose corticale ou sénile.

Elle se manifeste environ vingt ans après la ménopause par des fractures de l'extrémité supérieure du fémur (col), ou de l'extrémité inférieure du radius. Elle touche à la fois l'os spongieux et cortical.

### 1.6.1.2 Mécanismes de formation

La carence en œstrogènes est responsable d'une hyperactivité ostéoclastique. La résorption osseuse l'emporte donc sur sa formation. En début de ménopause, on observe ainsi une accélération de la perte osseuse qui va se ralentir avec l'ancienneté de la ménopause. Cependant il existe une grande variabilité individuelle du taux de perte osseuse qui va perdurer tout la vie et même s'intensifier au delà de 75 ans, notamment à l'extrémité supérieure du fémur.

### 1.6.1.3 Facteurs de risque

Les épidémiologistes ont identifié plus d'une cinquantaine de facteurs de risque d'ostéoporose. Certains facteurs de risque sont qualifiés de "majeurs" et signalés par une dièse (#). En pratique, on distingue trois catégories d'importance décroissante :

# Antécédents fracturaires : les *antécédents personnels* sont les plus importants. Après une première fracture, la probabilité de survenue d'une deuxième fracture d'origine ostéoporotique est extrêmement élevée. La notion d'ostéoporose dans les *antécédents familiaux* au premier degré (père ou mère) représente également un facteur de risque (43).

# Ostéoporoses secondaires : la corticothérapie par voie générale est responsable d'ostéoporose chez 30 à 50% des patients traités. Certaines pathologies endocriniennes (hypogonadisme prolongé, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, hypercortisolisme) et maladies rhumatismales ou digestives de nature inflammatoire peuvent également être responsables de déperdition minérale osseuse.

#### Données morphologiques, gynécologiques et mode de vie :

- # L'installation précoce de la ménopause (avant 40 ans).
- # Le poids : un poids élevé a un effet protecteur sur la densité osseuse (143), un poids faible est associé à la survenue d'ostéoporose.
- La race : les femmes blanches et orientales sont plus sujettes à l'ostéoporose ; les femmes noires n'y sont pour ainsi dire jamais confrontées.
- L'âge : l'incidence de l'ostéoporose augmente avec l'âge.
- Les facteurs nutritionnels :
  - \* La consommation de calcium est essentielle à la synthèse osseuse.
  - \* L'excès de consommation de café est néfaste (la caféine diminue la résorption intestinale de calcium).
  - \* L'ingestion de trop de sel ou de protéines est défavorable.
  - \* L'alcoolisme est à l'origine de mauvais comportements alimentaires.
- Le tabagisme diminue le taux d'œstrogènes sanguins et abaisse l'âge de la ménopause.
- La sédentarité : l'exercice physique et un mode de vie actif maintiennent la masse osseuse en bonne condition.

#### 1.6.1.4 Epidémiologie en France

L'incidence de cette pathologie augmente avec l'âge de façon exponentielle (tableau 3). Le risque cumulé pour une femme de 50 ans de présenter une fracture ostéoporotique d'ici la fin de sa vie est d'environ 40%. Ce risque est de 18% pour la fracture de l'extrémité supérieure du fémur et de 16% pour la fracture des vertèbres ou du poignet (96).

La fréquence de l'ostéoporose post-ménopausique est de 30% environ (126).

Fracture de l'extrémité supérieure du fémur : son incidence annuelle est de 50 à 60 000. L'âge moyen de la survenue est de 82 ans avec une augmentation exponentielle du nombre de ces fractures après 75 ans (21).

Fracture vertébrale : son incidence annuelle serait de 30 à 40 000, mais plus d'un tiers seraient asymptomatiques. L'âge moyen de survenue d'un tassement vertébral est de 64 ans (8).

Fracture du poignet (fracture de Pouteau-Colles) : c'est souvent la forme la plus précoce d'ostéoporose avec une augmentation de son incidence jusqu'à 60 ans où elle atteint un plateau. Ce type de fracture est souvent banalisé et n'est pas toujours rattaché à l'ostéoporose. Pourtant il traduit le plus souvent un état de fragilité patent et est souvent prédictif d'autres épisodes fracturaires.

Autres fractures ostéoporotiques : l'ostéoporose peut également toucher les côtes, la clavicule, l'extrémité supérieure de l'humérus, voire le bassin.

	50-60 ans	60-70 ans	70-80 ans
<b>Ostéopénie</b>	60,7%	79,2%	79,2%
<b>Ostéoporose</b>	15,3%	36,8%	51%

Tableau 3 : Prévalence de l'ostéopénie et de l'ostéoporose vertébrale densitométrique dans la population française (96).

## 1.6.2 Risques cardio-vasculaires (96)

### 1.6.2.1 Epidémiologie

La pathologie cardio-vasculaire est, avec l'ostéoporose, une des conséquences majeures de la post-ménopause. En France, elle représente la première cause de mortalité des femmes de plus de 70 ans. Les données épidémiologiques ont par ailleurs bien montré que les femmes perdaient leur avantage sur les hommes vis à vis des maladies cardio-vasculaires à partir de la ménopause (tableau 4). Le rôle respectif de la ménopause et de l'âge dans le développement de l'athérosclérose reste cependant toujours discuté en raison de l'implication étroite de ces deux facteurs et de l'importance du facteur âge dans la prédiction du risque cardio-vasculaire. Néanmoins, le manque d'œstrogènes constituerait un facteur de risque indépendant, comme le suggère une prévalence plus forte des coronaropathies ischémiques, à âge équivalent, chez les femmes ménopausées plutôt que chez celles qui ne le sont pas.

	<b>Hommes</b> n = 25 439	<b>Femmes</b> n = 20 872
<b>65 ans</b>	21,2%	4,5%
<b>65-74 ans</b>	29,0%	14,6%
<b>75 ans</b>	49,8%	80,6%

Tableau 4 : Décès coronaires en fonction de l'âge et du sexe (31).

### 1.6.2.2 Aspects physiopathologiques de la pathologie coronarienne en post-ménopause

On observe deux grands types de perturbations secondaires à la carence en œstrogènes qui interviennent dans la pathologie coronarienne. Il s'agit des perturbations métaboliques et des altérations directes de la paroi artérielle.

#### Perturbations métaboliques :

- Métabolisme des lipides et des lipoprotéines :
  - \* Augmentation du cholestérol total et du LDL-cholestérol (20, 70, 103, 137, 142)
  - \* Diminution du HDL-cholestérol moins constante et qui serait fonction de l'origine géographique des populations étudiées (70, 137, 142)
  - \* Augmentation des triglycérides

- Métabolisme des hydrates de carbone :

Plusieurs études ont montré l'apparition d'une résistance à l'insuline (53, 86) favorisée par la redistribution de la masse graisseuse qui a lieu à la ménopause. Cette résistance à l'insuline est responsable d'une détérioration de la tolérance au glucose. Cependant, la ménopause n'est pas directement diabétogène.

- Modification de la composition corporelle :

Comme nous l'avons vu auparavant, l'installation de la ménopause s'accompagne souvent d'une prise de poids. De plus, on assiste à une répartition androïde des graisses. Une telle distribution est généralement associée à un hyperinsulinisme avec augmentation de l'insulino-résistance et à des modifications du profil lipidique, contribuant ainsi à majorer le risque cardio-vasculaire.

- Facteurs de l'hémostase :

Plusieurs études ont montré que la ménopause était associée à une augmentation du fibrinogène, du facteur VII et de l'antithrombine III. Les deux premiers facteurs représentent plutôt des facteurs de risque de la maladie cardio-vasculaire que de thrombose veineuse.

Altérations directes de la paroi vasculaire : la carence œstrogénique diminue la vasoréactivité artérielle et favorise la progression de l'athérosclérose. De plus, des modifications du système immunitaire paraissent également contribuer au développement de l'athérosclérose. Enfin, à ces effets artériels sont associés des altérations de la dynamique cardiaque.

Au total, on peut s'attendre à une augmentation du risque cardio-vasculaire après la ménopause. La physiopathologie de cette atteinte apparaît polyfactorielle. A côté de son rôle sur les facteurs métaboliques classiques du risque cardio-vasculaire, la carence œstrogénique favorise directement un certain nombre de dysfonctionnements au niveau de la paroi artérielle qui vont contribuer au développement de l'athérosclérose.

### **1.6.3 Fonctions cérébrales et maladie d'Alzheimer**

La maladie d'Alzheimer est la plus fréquente des démences neurovégétatives. Sa prévalence dans les pays occidentaux est en effet de 2 à 3% chez les plus de 60 ans (84), mais elle est deux fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes, même en tenant compte de la différence d'espérance de vie.

Certains auteurs suggèrent que la baisse brutale du taux d'œstrogènes pourrait constituer un des facteurs de la plus grande prévalence de cette maladie chez les femmes. Cette hypothèse a été étayée par la dégradation des performances cognitives chez les femmes ménopausées. On note également que les premiers symptômes de la maladie sont marqués par des troubles mnésiques en relation avec l'atteinte des neurones de l'hippocampe et de l'amygdale, zones particulièrement riches en récepteurs aux œstrogènes.

## 1.7 Diagnostic (31, 96, 125)

Les périodes de périménopause et de ménopause font toutes les deux l'objet d'un diagnostic basé sur la clinique. Toutefois d'autres tests peuvent s'avérer utiles pour poser le diagnostic de ménopause, notamment des dosages biologiques.

### 1.7.1 Périménopause

Durant cette période, les dosages sont inutiles car ininterprétables du fait des variations importantes du taux d'œstrogènes. On pose donc le diagnostic sur la clinique. Ainsi on retrouve à l'interrogatoire un ou plusieurs des symptômes suivants :

- Troubles menstruels avec parfois ménorragies (écoulement menstruel anormalement abondant ou prolongé) et/ou métrorragies (saignements en dehors des règles)
- Augmentation progressive des troubles neuropsychiques et physiques prémenstruels (irritabilité, dépression, sautes d'humeur, mastodynies (douleurs mammaires), œdèmes, ballonnement abdominal)
- Prise de poids
- Hyper-androgénie relative (séborrhée, chute de cheveux, augmentation de la pilosité)

Ces symptômes correspondent à la première phase d'hyper-œstrogénie relative ou absolue.

Ensuite, au cours de la deuxième phase d'hypo-œstrogénie, on observe des signes de carence en œstrogènes :

- Aménorrhées
- Bouffées de chaleur
- Sueurs nocturnes
- Insomnie, asthénie
- Tendance dépressive
- Baisse de la libido
- Sécheresse vaginale
- Prise de poids persistante

### **1.7.2 Ménopause**

Là encore, le diagnostic repose essentiellement sur la clinique : aménorrhée d'au moins douze mois associée à des signes cliniques d'hypo-œstrogénie chez une femme en âge d'être ménopausée.

Le diagnostic peut également être posé grâce au test à la progestérone. Ce test consiste à administrer un progestatif pendant 10 jours et à observer ou non une hémorragie de privation. Deux ou trois tests négatifs consécutifs permettent d'affirmer le diagnostic de ménopause. Cependant, ce test n'est pas obligatoire dans les formes typiques.

On pourra également doser le taux de FSH et d'œstrogènes. Classiquement on parle de ménopause pour un taux de FSH  $> 30$  UI/mL associé à un taux d'œstradiol  $< 10-20$  pg/mL. Ce dosage est répété pour confirmation.

## **2 traitements des troubles de la ménopause**

La prise en charge de la ménopause est variée. Elle repose évidemment sur de nombreux traitements médicamenteux, mais ces derniers ne doivent pas faire oublier le respect d'une bonne hygiène de vie.

### **2.1 les règles hygiéno-diététiques (31, 96, 97)**

Dans le cadre de la prise en charge de la ménopause, il est indispensable de rappeler les règles hygiéno-diététiques classiques pour prévenir les risques osseux et cardio-vasculaires.

On recommande ainsi le maintien ou l'introduction d'une activité physique régulière telle que 30 à 45 minutes journalières de marche rapide.

Cette activité physique a tout d'abord un rôle favorable dans la prévention de l'ostéoporose. Ainsi, d'après certaines études, la masse osseuse augmente en réaction à l'application d'un stress mécanique (19, 127, 128, 152). Inversement, quand les forces générées par ce stress disparaissent, la masse osseuse diminue. Cependant, l'intégrité de cette masse est aussi conditionnée par la diète et le fonctionnement hormonal ; un équilibre entre ces trois facteurs est donc indispensable.

Il est aussi admis que l'exercice physique améliore les fonctions cardio-vasculaires et contribue à prévenir la maladie coronarienne (13, 132). Il permet également de prévenir une prise de poids trop importante liée à la ménopause et néfaste dans la prévention du risque cardiaque.

D'un point de vue alimentaire, les repas doivent être équilibrés en lipides, glucides et protides, pour limiter la prise de poids, mais aussi pour prévenir le risque de maladies cardio-vasculaires.

Dans le cadre de la prévention de la perte osseuse et en l'absence de THS, les apports en calcium doivent être de l'ordre de 1,2 à 1,5 g/j, essentiellement sous la forme de laitages ou de certaines eaux minérales (Taliens<sup>®</sup>, Hepar<sup>®</sup>, Contrex<sup>®</sup>...), alors que l'alimentation n'en fournit que 600 mg en moyenne (126). Il ne faut pas négliger non plus l'apport en vitamine D en raison d'une diminution de l'absorption digestive de celle-ci et d'expositions solaires moins fréquentes chez la femme âgée. On la trouve naturellement dans les poissons gras (saumon, sardine flétan, hareng...), le jaune d'œuf, les abats et le beurre. Une supplémentation médicamenteuse peut également être envisagée.

Enfin, la ménopause peut être la période idéale pour envisager l'arrêt du tabac, là encore pour prévenir le risque cardio-vasculaire ainsi que l'ostéoporose (126).

## 2.2 Le THS

### 2.2.1 Définition

Le THS repose sur l'administration d'œstrogènes naturels. Chez la femme non hystérectomisée, cette administration doit être obligatoirement associée à un traitement progestatif dénué d'effets métaboliques défavorables; ceci en raison du risque de cancer de l'endomètre induit par les traitements œstrogéniques seuls (96).

### 2.2.2 Qui traiter ?

Le but du THS est d'améliorer la qualité de vie en réduisant tout d'abord l'inconfort des manifestations cliniques liées à la carence en œstrogènes (troubles climatériques). Par la suite, il prévient certaines maladies pouvant être invalidantes, notamment l'ostéoporose (6, 9).

Si la prescription du THS s'est faite facilement ces dernières années, les récentes études WHI et MWS (110, 153) sur ses bénéfices et risques à long terme ont modifié cette situation.

Ainsi en décembre 2003, l'Agence Française de sécurité sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS) a publié une lettre destinée à mettre à jour les recommandations en terme d'indications du THS (1). Ces recommandations sont les suivantes :

- Chez les femmes souffrant de troubles du climatère :

Si la patiente perçoit les troubles comme altérant sa qualité de vie, le rapport bénéfice/risque du THS reste favorable.

Dans ce cas, le traitement est instauré si la femme le souhaite, à la dose minimale efficace, pour une durée la plus courte possible. A l'instauration, la patiente doit être clairement informée des risques du traitement. Ce dernier doit être réévalué régulièrement, au moins une fois par an, en prenant en considération l'évolution du rapport bénéfice/risque. Cette réévaluation pourra s'accompagner d'une suspension temporaire du traitement afin de contrôler la persistance des troubles et leur sévérité.

- Chez les femmes ménopausées ayant des facteurs de risque d'ostéoporose :

Dans la prévention du risque fracturaire, le rapport bénéfice/risque du THS, quelque soit le produit envisagé, est défavorable sur la base des données actuellement disponibles.

L'administration d'un THS pourra être envisagée chez la femme présentant un risque élevé de fractures, uniquement en cas d'intolérance à un autre traitement et après évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

- Chez les femmes en bonne santé sans troubles du climatère et sans facteurs de risque d'ostéoporose, la prescription du THS n'est pas recommandée, en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable.

### **2.2.3 Contre indications au ths (31, 96, 126)**

Différentes pathologies ou états physiologiques peuvent amener le médecin à exclure formellement un THS, à l'éviter ou à le prescrire en prenant certaines précautions d'emploi. Par ailleurs, les recommandations sont différentes selon que le traitement est administré par voie orale ou sous une autre forme (percutanée, transcutanée, per-nasale...).

#### **2.2.3.1 Contre-indications au THS quelque soit sa forme**

##### Contre-indications absolues :

- Tumeurs malignes œstrogéno-dépendantes connues ou suspectées :
  - \* Cancer du sein
  - \* Cancer de l'endomètre
- Accidents thromboemboliques veineux en évolution et leurs antécédents :
  - \* Thrombophlébite veineuse
  - \* Embolie pulmonaire
- Accidents thromboemboliques artériels en évolution et leurs antécédents :
  - \* Thrombose cérébrale
  - \* Thrombose coronarienne
- Insuffisance hépato-cellulaire ou état de souffrance hépatique aiguë : hépatite virale, adénome hépatique, angiome hépatique, hyperplasie nodulaire...
- Lupus érythémateux disséminé : en raison du risque thrombotique associé ainsi que de celui de poussées évolutives graves, souvent imprévisibles.
- Porphyries
- Macro-adénome à la prolactine
- Hypersensibilité connue à l'un des composants du THS

Contre-indications relatives :

- Cardiopathies emboligènes : maladie de l'oreillette, pathologies mitrales, cardiopathies avec troubles du rythme auriculaire ou supra-ventriculaire.
- Occlusion veineuse rétinienne.
- Alitement et intervention chirurgicale.
- Pathologies endométriales : fibrome, hyperplasie endométriale, endométriose sévère et étendue.
- Ostéospongiose.

Précautions d'emploi :

- Hypertriglycéridémie.
- HTA.
- Diabète.
- Tabagisme.
- Obésité en raison du risque thrombotique veineux.
- Hyperprolactinémie et/ou galactorrhée.

**2.2.3.2 Contre-indications absolues spécifiques à la voie orale**

L'administration orale d'œstrogènes induit des perturbations particulières. De ce fait, de nouvelles contre-indications absolues s'ajoutent à la liste de celles communes aux autres formes d'administration.

- Cardiopathies emboligènes.
- Cirrhose biliaire primitive ou hépatite chronique stabilisée.
- Hypertriglycéridémie : secondaire à l'effet de stimulation hépatique des œstrogènes par voie orale.
- HTA sévère traitée : il s'agit en fait d'une mesure de prudence.
- Diabète sévère : il s'agit aussi d'une mesure de prudence du fait du risque thrombotique.

#### **2.2.4 Quand débuter un ths ? (9, 31)**

Le moment idéal pour commencer le traitement est délicat à choisir. Il ne faut pas le commencer trop tôt, car on risquerait de voir s'additionner les sécrétions œstrogéniques résiduelles aux prescriptions et d'induire ainsi des symptômes congestifs d'un surdosage en œstrogènes (mastodynie, troubles du caractère, prise de poids...) pouvant conduire à un abandon du traitement.

De même, il ne faut pas débuter le traitement trop tardivement, la perte osseuse étant maximale dans les trois à cinq ans suivant la ménopause. Cependant, il est toujours temps de commencer à prendre un THS. Ainsi, des femmes non convaincues au départ, peuvent par la suite devenir demandeuses après avoir observé les transformations de leur corps ou avoir été confrontées à une authentique ostéoporose.

Pour commencer un THS, il est raisonnable de laisser passer quelques mois d'aménorrhée chez une femme en âge d'être ménopausée, éventuellement après 1 à 2 tests à la progestérone négatifs. En pratique, c'est la patiente qui donne l'éventuel caractère urgent du traitement. Quoi qu'il en soit, l'association d'une aménorrhée de quelques mois vers cinquante ans à un syndrome climatérique (troubles fonctionnels) justifie pleinement le début du traitement.

#### **2.2.5 Bilan préalable avant la prescription du ths (96)**

Avant la prescription d'un THS, il est important de vérifier l'absence de contre-indications et de s'assurer de la bonne compréhension de l'intérêt chez la femme non hystérectomisée de l'association œstro-progestative.

Aucun examen biologique n'apparaît indispensable systématiquement, mais un bilan biologique et clinique apparaît souhaitable (126).

On demande les examens suivants :

- Mammographie datant de moins d'1 an
- Frottis cervico-vaginal datant de moins de 3 ans
- Bilan biologique minimum :
  - \* Cholestérol total
  - \* Triglycérides
  - \* Glycémie à jeun

Sauf circonstances particulières, aucun test de la coagulation, ni hépatique, n'apparaît nécessaire. Sauf cas particuliers, les dosages hormonaux sont également inutiles (126).

L'ostéodensitométrie (mesure de la densité osseuse) n'est pas jugée utile puisqu'on considère a priori qu'un traitement fait à dose efficace et dans de bonnes conditions va assurer la prévention de la perte osseuse. De même, l'échographie utéro-ovarienne ne sera réalisée qu'en cas de symptôme anormal (métrorragies, antécédents de pathologies utéro-ovariennes).

La prescription d'un THS ne modifie pas la surveillance proposée aux femmes ménopausées avec au minimum une mammographie tous les deux ans et des frottis tous les trois ans.

## **2.2.6 Le traitement**

### **2.2.6.1 Traitement de la périménopause (31)**

Pour débiter, on réalise une analyse des symptômes en les hiérarchisant suivant la gêne engendrée, de manière à apporter la réponse la plus appropriée.

Le traitement consiste en un apport de progestatifs seuls. Il existe différentes séquences progestatives selon les manifestations cliniques.

Insuffisance lutéale (raccourcissement des cycles et de leur période d'espacement) : administration de J15 à J24 ou du 1<sup>er</sup> au 10<sup>ème</sup> jour de chaque mois du calendrier (10 jours).

Hyper-œstrogénie avec en particulier une mastodynie : début du traitement le 12<sup>ème</sup> jour du cycle, à poursuivre jusqu'au 24<sup>ème</sup> jour (13 jours).

Hypo-œstrogénie : administration d'un progestatif pendant 20 ou 21 jours par cycle.

Les différents progestatifs utilisés seront traités au chapitre 2.2.6.3 "les molécules utilisées".

### **2.2.6.2 Traitement de la ménopause (96, 151)**

Il s'agit du THS qui associe œstrogènes et progestatifs. Ce THS peut être proposé sous différents protocoles ou schémas thérapeutiques.

Les œstrogènes utilisés seront traités au chapitre 2.2.6.3 "les molécules utilisées".

Les œstrogènes peuvent être administrés de façon discontinue, 21 jours sur 28 (de préférence 25 jours), ou de manière continue. La séquence progestative ne doit pas être inférieure à 12 jours par cycle de traitement pour protéger le plus efficacement l'endomètre. Selon le mode d'administration continue ou non du progestatif, on distingue les schémas "avec règles" des schémas "sans règles".

Les schémas avec règles :

On parle de traitements hormonaux séquentiels. Vient tout d'abord une phase œstrogénique pure suivie ensuite d'une deuxième phase œstro-progestative. A l'arrêt du traitement progestatif, les règles surviennent. Il existe deux types de traitements séquentiels : continus ou discontinus.

- Les traitements séquentiels continus :

Les œstrogènes sont donnés de façon continue et le traitement progestatif 12 à 14 jours par mois (figure 4).

J1	J14	J25	J31
OESTROGENES			
PROGESTATIFS		Règles	

Figure 4 : Traitement séquentiel continu (96).

- Les traitements séquentiels discontinus :

Les œstrogènes sont donnés 21 jours sur 28 ou 25 jours par mois. Le traitement progestatif est administré les 12 derniers jours du traitement œstrogénique (figure 5).

J1	J14	J25	J31
OESTROGENES		Règles	
PROGESTATIFS			

Figure 5 : Traitement séquentiel discontinu (96).

Les schémas sans règles :

Les molécules œstro-progestatives sont combinées. On distingue également deux modes d'administration.

- Les traitements combinés continus :

Les œstrogènes sont associés à un progestatif en continu, sans fenêtre thérapeutique (figure 6).

J1	J14	J25	J31
OESTROGENES			
PROGESTATIFS			

Figure 6 : Traitement combiné continu (96).

- Les traitements combinés discontinus :

L'association oestro-progestative est prescrite 25 jours par mois (figure 7).

J1	J14	J25	J31
OESTROGENES			
PROGESTATIFS			

Figure 7 : Traitement combiné discontinu (96).

#### Modalités de choix du traitement :

Le traitement doit être adapté à chaque cas. La patiente doit choisir la voie d'administration qui garantira la meilleure observance de sa part. C'est à elle aussi de choisir de bénéficier d'un traitement avec ou sans menstruations. Pour cela, le médecin aura du lui en expliquer les avantages et les inconvénients au préalable. En ce qui concerne le choix entre une administration continue ou non, il existe différentes écoles parmi les prescripteurs.

### 2.2.6.3 Molécules utilisées (30, 96, 126, 151)

#### Les œstrogènes :

La molécule de référence en France reste le 17 $\beta$ -estradiol que l'on peut administrer par différentes voies, orale mais également transdermique (patches), percutanée (gel) et plus récemment par voie per-nasale. Sont également disponibles les œstrogènes conjugués équins (PREMARIN®).

- Les traitements œstrogéniques par voie orale sont présentés dans le tableau 5.

DCI	Nom de spécialité	Présentation et dosage	Posologie
17 $\beta$ -estradiol	ESTREVA®	28 comprimés 1,5 mg	1,5 mg/j
	ESTROFEM®	28 comprimés sécables 1 ou 2 mg	1 à 2 mg/j
	OROMONE®	28 comprimés 1 ou 2 mg	
	PROVAMES®	30 comprimés 1 mg 28 comprimés 2 mg	
Valérate de 17 $\beta$ -estradiol micronisé	PROGYNOVA®	20 comprimés 1 mg 20 ou 60 comprimés 2 mg	1 à 2 mg/j
Estriol	PHYSIOGINE®	30 comprimés sécables 1 mg	0,5 à 1 mg/j
Œstrogènes sulfoconjugués équins	PREMARIN®	28 comprimés 0,625 ou 1,250 mg	0,625 à 1,250 mg/j

Tableau 5 : Traitements œstrogéniques par voie orale (30, 52).

- Les traitements œstrogéniques par voie percutanée sont présentés dans le tableau 6.

DCI	Nom de spécialité	Présentation et dosage	Posologie
-----	-------------------	------------------------	-----------

17 $\beta$ -estradiol	DELIDOSE <sup>®</sup>	Gel en sachets dose 0,5 mg/0,5g et 1 mg/1g, boîte de 28	1 sachet/j	Gel à appliquer sur les bras, les cuisses... mais pas sur les seins. 0,5 à 1,5 mg/j d'estradiol
	ESTREVA 0,1% GEL <sup>®</sup>	Gel en flacon de 50 g avec pompe doseuse 0,5 mg/dose (100 doses)	1 à 3 pressions/j	
	ÆSTRODOSE <sup>®</sup>	Gel à 0,06% en flacon de 80 g avec pompe doseuse 0,75 mg/pression (64 pressions)	1 à 2 pressions/j	
	ÆSTROGEL <sup>®</sup>	Gel à 0,06% en tube de 80 g avec réglette applicatrice 1,5 mg/mesure (32 doses)	1 mesure/j	

Tableau 6 : Traitements œstrogéniques par voie percutanée (30, 52).

- Le traitement œstrogénique par voie per-nasale est présenté dans le tableau 7.

DCI	Nom de spécialité	Présentation et dosage	Posologie
17 $\beta$ -estradiol	AERODIOL <sup>®</sup>	Solution pour pulvérisation nasale en flacon doseur de 4,2 mL 150 $\mu$ g/dose (60 doses)	300 $\mu$ g/24h en 1 prise (soit 1 pulvérisation dans chaque narine)

Tableau 7 : Traitement œstrogénique par voie per-nasale (30, 52).

- Les traitements œstrogéniques par voie transdermique sont présentés dans le tableau 8.

DCI	Nom de spécialité	Présentation et dosage	Posologie
-----	-------------------	------------------------	-----------

17β-estradiol	CLIMARA®	Patchs transdermiques adhésifs (boîte de 4) 50 µg/24h	1 patch/semaine
	DERMESTRIL SEPTEM®	Patchs transdermiques adhésifs (boîte de 4) 25 ; 50 ou 75 µg /24h	
	ESTRAPATCH®	Patchs transdermiques adhésifs (boîte de 4) 40 ; 60 ou 80 µg /24h	
	FEMSEPT®	Patchs transdermiques adhésifs (boîte de 4) 50 ; 75 ou 100 µg /24h	
	THAIS SEPT®	Patchs transdermiques adhésifs (boîte de 4) 25 ; 50 ou 75 µg /24h	
	DERMESTRIL®	Patchs transdermiques adhésifs (boîte de 8) 25 ; 50 ou 100 µg /24h	2 patchs/semaine
	ESTRADERM TTS®	Patchs transdermiques adhésifs (boîte de 8) 25 ; 50 ou 100 µg /24h	
	ESTRADIOL G GAM®	Patchs transdermiques adhésifs (boîte de 8) 37,5 ; 50 ; 75 ou 100 µg /24h	
	MENOREST®	Patchs transdermiques adhésifs (boîte de 8) 25 ; 37,5 ; 50 ; 75 ou 100 µg /24h	
	OESCLIM®	Patchs transdermiques adhésifs (boîte de 8) 25 ; 37,5 ; 50 ou 75 µg /24h	
SYSTEM 50®	Patchs transdermiques adhésifs (boîte de 8) 50 µg /24h		
THAIS®	Patchs transdermiques adhésifs (boîte de 8) 25 ; 50 ou 100 µg /24h		

Tableau 8 : Traitements œstrogéniques par voie transcutanée (30, 52).

Les progestatifs :

Chez les femmes non hystérectomisées, il est obligatoire d'associer un progestatif pendant au moins 12 jours par mois, pour prévenir le risque de cancer de l'endomètre.

Il existe plusieurs classes de progestatifs :

- La progestérone naturelle micronisée
- Un isomère de la progestérone :

La dydrogestérone

- Les dérivés prégnanes et nor-prégnanes :

Médrogestérone, acétate de médroxyprogestérone, acétate de nomégestrol, acétate de chlormadinone, promégestone

- Les norstéroïdes :

Lynestérol et noréthistérone

Leur utilisation est déconseillée en France du fait de leurs effets métaboliques et androgéniques indésirables plus puissants; ceci n'est pas le cas dans les pays nordiques.

Les différentes spécialités de progestatifs sont présentées dans le tableau 9.

Classe chimique	DCI	Nom de spécialité	Présentation et dosage	Posologie
Progestérone naturelle	Progestérone micronisée	ESTIMA-Gé® EVAPAUSE-Gé® PROGESTERONE® UTROGESTAN®	30 capsules molles orales ou vaginales à 100 mg	200 à 300 mg/j <i>de préférence le soir</i> ( <i>per os</i> , la voie vaginale ayant d'autres indications)
		ESTIMA-Gé® PROGESTERONE® UTROGESTAN®	15 capsules molles orales ou vaginales à 200 mg	
Isomère de la progestérone	Dydrogestérone	DUPHASTON®	10 comprimés sécables à 10 mg	20 mg/j en 2 prises
Dérivés prégnanes	Acétate de médroxyprogestérone	GESTORAL®	14 comprimés sécables à 10 mg	10 mg/j
	Acétate de chlormadinone	LUTERAN®	10 comprimés à 2 ou 5 mg ; 12 comprimés à 10 mg	2 à 10 mg/j
	Médrogestérone	COLPRONE®	20 comprimés à 5 mg	5 à 10 mg/j
Norprégnanes	Acétate de nomégestrol	LUTENYL®	10 comprimés sécables à 5 mg	5 mg/j
	Promégestone	SURGESTONE®	10 comprimés à 0,125 ou 0,250 mg ; 10 ou 12 comprimés à 0,500 mg	0,125 à 0,5 mg/j
Norstéroïdes	Lynestrénol	ORGAMETRIL®	30 comprimés à 5 mg	5 à 10 mg/j
	Acétate de noréthistérone	PRIMOLUT NOR®	30 comprimés sécables à 10 mg	5 à 10 mg/j

Tableau 9 : Traitements progestatifs (30, 52).

Les associations œstroprogestatives :

Il existe des associations d'œstrogènes et de progestatifs "prêtes à l'emploi". Ces préparations ont l'inconvénient de ne pas pouvoir s'adapter en fonction des effets indésirables.

Ces associations existent par voies orale et transdermique. On retrouve les différents protocoles cités précédemment.

- L'association œstroprogestative par voie transdermique est présentée dans le tableau 10.

DCI	Nom de spécialité	Présentation et dosage	Posologie
17β-estradiol Lévonorgestrel	FEMSEPTCOMBI®	2 patchs de phase 1 délivrant 50 µg d'estradiol/24h + 2 patchs de phase 2 délivrant 50 µg d'estradiol/24h et 10 µg de lévonorgestrel/24h	1 patch/semaine en continu (2 semaines phase 1, 2 semaines phase 2)

Tableau 10 : Traitement œstroprogestatif par voie transcutanée (30, 52).

- Les associations œstroprogestatives par voie orale sans règles sont présentées dans le tableau 11.

DCI (17β-estradiol et...)	Nom de spécialité	Présentation et dosage	Posologie
Dydrogesterone	CLIMASTON 1 mg/5 mg®	28 comprimés à 1 mg d'estradiol + 5 mg de dydrogesterone	1 comprimé/j en continu
DiénoGEST	CLIMODIENE®	28 comprimés à 2 mg d'estradiol + 2 mg de diénoGEST	1 comprimé/j en continu
Médroxyprogestérone	DUOVA®	28 comprimés à : *1 mg d'estradiol + 2,5 mg de médroxyprogestérone *ou 1 mg d'estradiol + 5 mg de médroxyprogestérone *ou 2 mg d'estradiol + 5 mg de médroxyprogestérone	1 comprimé/j en continu
Noréthistérone	ACTIVEVLE®	28 comprimés à 1 mg d'estradiol + 0,5 mg de noréthistérone	1 comprimé/j en continu
	KLIOGEST®	28 comprimés à 2 mg d'estradiol + 1 mg de noréthistérone	1 comprimé/j en continu

Tableau 11 : Traitements œstroprogestatifs par voie orale sans règles (30, 52).

- Les associations œstroprogestatives par voie orale avec règles sont présentées dans le tableau 12.

DCI (17β-estradiol et...)	Nom de spécialité	Présentation et dosage	Posologie
Gestodène	AVADENE 1® AVADENE 2® SUCCESSIA®	*16 comprimés à 1 mg d'estradiol et 12 comprimés à 1 mg d'estradiol + 0,025 mg de gestodène ; *16 comprimés à 2 mg d'estradiol et 12 comprimés à 2 mg d'estradiol + 0,050 mg de gestodène	1 comprimé/j en continu
Dydrogesterone	CLIMASTON® 1 mg/10 mg et 2 mg/10 mg	14 comprimés à 1 ou 2 mg d'estradiol et 14 comprimés à 1 ou 2 mg d'estradiol + 10 mg de dydrogesterone	1 comprimé/j en continu
Cyprotérone	CLIMENE®	11 comprimés à 2 mg d'estradiol et 10 comprimés à 2 mg d'estradiol + 1 mg de cyprotérone	1 comprimé/j 21 j/mois
Médroxyprogestérone	DIVINA®	11 comprimés à 2 mg d'estradiol et 10 comprimés à 2 mg d'estradiol + 10 mg de médroxyprogestérone	1 comprimé/j 21 j/mois
	DIVISEQ®	9 comprimés à 2 mg d'estradiol, 12 comprimés à 2 mg d'estradiol + 10 mg de médroxyprogestérone et 7 comprimés à 1 mg d'estradiol	1 comprimé/j en continu
Normogestrol	NAEMIS®	10 comprimés à 1,5 mg d'estradiol et 14 comprimés à 1,5 mg d'estradiol + 3,75 mg de normogestrol	1 comprimé/j 24 j/mois
Noréthistérone	NOVOFEMME®	16 comprimés à 1 mg d'estradiol et 12 comprimés à 1 mg d'estradiol + 1 mg de noréthistérone	1 comprimé/j en continu
	TRISEQUENS®	12 comprimés à 2 mg d'estradiol, 10 comprimés à 2 mg d'estradiol + 1 mg de noréthistérone et 6 comprimés à 1 mg d'estradiol	1 comprimé/j en continu

Tableau 12 : Traitements œstroprogestatifs par voie orale avec règles (30, 52).

#### 2.2.6.4 Surveillance pendant le traitement (31, 96)

Le suivi clinique débute trois mois après la mise en place du THS et se poursuit par une consultation annuelle. Cependant il est plus logique de revoir la patiente tous les six mois, laps de temps en accord avec les possibilités de renouvellement de l'ordonnance, qui permet aussi de l'encourager dans la poursuite de son traitement. Ce suivi n'est donc pas plus important que ce qui est recommandé pour la prévention et le dépistage de la pathologie gynécologique chez la femme

ménopausée. Les différents examens recommandés sont présentés dans le tableau 13.

		DUREE DU TRAITEMENT				
		Début	3 mois	1 an	2 ans	3 ans
Examens	Clinique	+	+	+	+	+
	Mammographie	+			+	
	Frottis du col	+				+
	Biopsie de l'endomètre ou échographie vaginale	± / 0	Si saignement...			
	Bilan glucido-lipidique	+				±
	Dosage d'œstradiol		±*			

\* certains auteurs recommandent un taux d'œstradiol compris entre 60 et 80 pg dans la prévention de l'ostéoporose.

Tableau 13 : Surveillance du THS (31).

### 2.2.6.5 Observance

Les facteurs qui reviennent le plus souvent pour expliquer l'arrêt (ou bien le refus) du THS sont (96) :

- La peur de grossir

Cette crainte paraît injustifiée puisque les études récentes ont montré que les femmes sous THS avaient des prises de poids significativement inférieures à celles qui avaient reçu le placebo. Ainsi, la majorité des études (sept sur onze) ayant analysé l'évolution de ce paramètre montre que le THS ne favorise pas la prise de poids à moyen et à long terme.

Les résultats détaillés sont les suivants :

- \* Augmentation du poids : trois études sur neuf : Aloia (4), Wing (155), Mogul (108).
- \* Stabilité du poids : quatre études sur neuf : Gambaccani (48), Hassager (57), Reubinoff (124), Kritz-Silverstein (79).
- \* Diminution du poids : deux études sur neuf : Troisi (144), Wallace (147).

- La peur du cancer

Il s'agit du facteur majeur de non observance.

- La survenue des règles

Cet élément est souvent mis en avant pour masquer d'autres craintes comme la peur du cancer du sein par exemple.

- La survenue de "spottings" (métrorragies de faible abondance) et de métrorragies (surtout avec les schémas sans règles)

- La mauvaise tolérance clinique

Il s'agit des mastodynies, des douleurs pelviennes, d'un syndrome pré-menstruel, de nausées ou de céphalées.

- La durée du traitement

- Le coût du traitement (non-remboursement de certaines thérapeutiques dites "de confort")

- Le déni de l'état de ménopause pour lutter contre l'anxiété qu'elle engendre (107)

## **2.2.7 Effets du THS**

### **2.2.7.1 Les bénéfices du THS (31, 96, 126, 151)**

#### THS et qualité de vie :

Le THS permet la disparition des bouffées de chaleur dans 85% des cas. Il permet également la diminution des sueurs nocturnes. La disparition de ces symptômes permet d'améliorer le sommeil et l'attention, et de diminuer les troubles du caractère et les tendances dépressives.

D'un point de vue cutané, les œstrogènes pourraient inhiber la perte d'épaisseur et l'altération du collagène dermique. Cependant, il ne prévient en rien le vieillissement cutané.

Sur un plan sexuel, le THS permet une correction rapide de la sécheresse vaginale et améliore ainsi la qualité des rapports.

Enfin, au niveau urinaire, les études n'ont pas montré de résultats probants dans l'incontinence urinaire d'effort et l'impériosité mictionnelle (131).

#### THS et squelette :

Dès 1941, les travaux de Fuller Albright ont permis d'affirmer deux choses sur l'action des œstrogènes au niveau osseux (148) :

Les œstrogènes administrés dès le début de la ménopause préviennent l'apparition des tassements vertébraux.

Chez les femmes présentant une ostéoporose vertébrale, les œstrogènes en ralentissent l'évolution.

Les œstrogènes sont avant tout de puissants inhibiteurs de l'activité ostéoclastique et préservent ainsi la masse osseuse et la qualité architecturale du tissu osseux. Leur effet bénéfique s'étend à l'ensemble du squelette et persiste aussi longtemps que le traitement est prescrit. Par contre, les progestatifs ne modifient pas la réponse osseuse aux œstrogènes et aucune étude ne montre la supériorité du schéma combiné continu sur le schéma séquentiel. De plus, l'effet du THS sur la perte osseuse ne dépend ni de l'âge de la patiente ni de l'ancienneté de la ménopause (102) et le traitement reste efficace en cas d'ostéoporose avérée avec fractures (99). Les récentes études WHI (153) et MWS (110), l'une américaine et l'autre britannique, ont confirmé une diminution du nombre de fractures du col du fémur chez les femmes prenant un THS, cependant, des questions persistent sur la posologie optimale et sur la durée du traitement.

#### THS et cancer du côlon :

L'étude de Persson (121), les méta-analyses de Hebert-Croteau (58) et de Nanda (111) et les récentes études WHI (153) et MWS (110), confirment l'effet protecteur du THS sur l'incidence du cancer du côlon. Par contre aucun effet significatif n'est noté pour le cancer rectal.

### 2.2.7.2 Les inconvénients et les risques du THS (31, 96, 151)

#### Effets secondaires gynécologiques :

Le THS est responsable de l'augmentation de certains symptômes gynécologiques tels que des saignements ou troubles utérins :

- Les saignements

Il s'agit des hémorragies de privation avec les traitements séquentiels, c'est à dire spotting et métrorragies. Les spottings sont souvent responsables d'une mauvaise observance ou de l'arrêt du traitement. Les métrorragies doivent conduire à une exploration différente selon le type de THS et son ancienneté.

- La pathologie utérine

Sous THS, l'augmentation de la taille des fibromes est possible de même que l'apparition de polypes endométriaux peut survenir. Dans ces deux cas, le médecin pourra discuter l'utilisation d'un traitement séquentiel à doses modérées, ou privilégier à distance de la ménopause un THS combiné.

Une hyperplasie de l'endomètre est à redouter en cas de traitement par les œstrogènes seuls, même à doses modérées. On recommande donc l'association d'un progestatif pendant un minimum de 12 jours par mois. Cette association diminue et pourrait même annuler cette augmentation du risque.

Enfin, le cancer de l'endomètre est possible au cours des THS séquentiels ou combinés.

- L'endométriose

Cette pathologie peut être stimulée par le THS. Elle peut amener le médecin à revoir à la baisse les doses d'œstrogènes ou de différer le traitement.

#### THS et risque de cancer :

Parmi les risques allégués du THS, c'est le risque de cancer induit qui limite le plus une large diffusion du THS. Le cancer du sein, mais également celui de l'endomètre et de l'ovaire font l'objet de nombreuses études comparatives selon qu'ils surviennent ou non chez une femme prenant un THS.

- Le cancer de l'endomètre

Le risque de cancer de l'endomètre associé au THS a été souligné dans les années 70, aux USA, lorsque le traitement œstrogénique était prescrit de manière isolée, même à faible dose (55). Avec adjonction de progestatifs, ce risque est considéré comme non significatif mais il ne s'annule pas (54). Pour cela, une administration de 12 jours par mois est recommandée. De plus, la survenue de métrorragies inhabituelles après plusieurs années de traitement impose dans tous les cas la réalisation d'une exploration endométriale (échographie, hystérocopie diagnostique, biopsie ou curetage de l'endomètre).

- Le cancer du sein

Chaque année, on estime que 24 à 26 000 femmes sont atteintes de cancer du sein. L'incidence augmente avec l'âge avec un maximum de 3‰ à 63 ans.

Les facteurs de risque du cancer du sein sont souvent assimilés à un terrain d'hyperœstrogénie (puberté précoce, obésité, nulliparité, ménopause tardive, première grossesse tardive). Cependant il n'est pas démontré que les œstrogènes naturels puissent induire un authentique cancer du sein.

La méta-analyse d'Oxford publiée en 1997 (25) a montré une augmentation du risque de cancer du sein sous THS. Il y est cependant précisé que les cancers découverts sous THS sont de meilleur pronostic.

Les récentes études WHI (153) et MWS (110) sont venues confirmer cette hausse du risque et ont provoqué une véritable remise en question du THS. L'étude WHI, premier essai thérapeutique randomisé en double aveugle qui évalue l'efficacité du THS versus placebo, montre un sur-risque de 1,24 et l'étude MWS montre une probabilité de décès par cancer du sein 1,22 fois plus grande sous THS. De plus, et ce contrairement à la méta-analyse d'Oxford, ces deux études montrent que les cancers du sein sous THS sont à la fois plus importants et plus graves. L'hypothèse avancée par les chercheurs, serait une moins bonne lecture des mammographies due à une augmentation de la densité des seins sous THS. Cependant, les deux études montrent que le THS aurait un effet promoteur sur les cancers pré-existants, mais qu'il ne crée pas le risque. De plus, les études montrent que le risque de cancer du sein est plus important chez les patientes traitées par l'association œstrogènes/progestatif que chez les patientes traitées par œstrogènes seuls.

Plus récemment, ont été publiés les résultats de l'étude française A3N, portant sur près de 55 000 femmes. Il s'agit de la première étude de cohorte à grande échelle effectuée en France sur le risque de cancer du sein. Une augmentation du risque relatif de cancer du sein a été observée chez les femmes sous THS. Là encore, ce risque a varié en fonction du type de traitement suivi. On n'a constaté aucune augmentation du risque avec les œstrogènes seuls, alors qu'il augmente avec l'adjonction d'un progestatif. De plus, une différence a été observée entre œstrogènes et progestatifs de synthèse et œstrogènes et progestérone naturelle micronisée (UTROGESTAN®) pour laquelle aucune augmentation du risque ne fut constatée (42).

- Le cancer de l'ovaire

Les études effectuées amènent à des résultats discordants (38). La plus grande prudence s'impose donc tout en sachant qu'il s'agit d'un risque faible associé à une faible incidence de ce cancer.

- D'autres cancers

En ce qui concerne les autres cancers gynécologiques, Persson (121) souligne que le THS aurait un effet plutôt protecteur sur le cancer du côlon et du rectum ainsi que sur le cancer du foie et des voies biliaires.

Par ailleurs, le THS ne modifie pas les risques de cancers du col utérin, de la vulve, du rein, du pancréas, de la thyroïde et des autres cancers endocriniens, du cancer du cerveau, de la peau et des mélanomes.

### THS et risque cardio-vasculaire :

Après avoir été longtemps considéré comme bénéfique dans la prévention du risque cardio-vasculaire, le THS a été une nouvelle fois attaqué par les récentes études WHI (153) et MWS (110). Ces deux études montrent que ce traitement ne protège pas du risque cardio-vasculaire. Bien plus, il augmenterait même ce risque au cours de la première année de traitement chez les femmes sans antécédents cardio-vasculaires.

Dans l'étude WHI, pour 1000 femmes traitées pendant 10 ans, on observe 7 cas de plus de cardiopathies ischémiques et 8 cas de plus d'accidents vasculaires cérébraux. Il faut pourtant prendre en compte que les femmes incluses dans cette étude ont 63 ans en moyenne. Un tiers d'entre elles sont hypertendues, 10% fumeuses et 40% anciennes fumeuses et surtout  $\frac{1}{3}$  sont obèses et 70% en excès pondéral (15). S'il n'est pas possible de retenir une efficacité du THS dans la prévention cardio-vasculaire, il n'est pas non plus raisonnable de le diaboliser... Il convient donc d'adapter les prescriptions en fonction d'éventuels facteurs de risque pré-existants (antécédents de pathologies cardio-vasculaires, hyperlipidémies, HTA, obésité...).

### THS et risque thrombo-embolique veineux :

Plusieurs travaux récents rapportent une augmentation du risque thrombo-embolique veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) chez les femmes recevant un THS. D'après une méta-analyse récente, cette augmentation du risque serait de 2,1 (120). Ce risque est plus élevé pendant la première année d'utilisation ainsi que lorsque le traitement est administré par voie orale. Cette augmentation est à rapprocher des modifications de l'hémostase induites par le THS.

### THS et fonctions cérébrales :

Pendant longtemps, la quasi totalité des études a témoigné d'un effet positif des œstrogènes sur les performances cognitives. En ce qui concerne la maladie d'Alzheimer, la méta-analyse de Yaffe (173) réalisée sur deux études prospectives portant sur 1596 femmes en tout, rapportait une diminution de 50% du risque de développer cette pathologie chez les femmes recevant des œstrogènes après la ménopause. Cependant les études WHI (153) et MWS (110) montrent une diminution des fonctions cognitives et une augmentation du risque de maladie d'Alzheimer chez les femmes recevant un THS. En ce qui concerne la prévention secondaire, il paraît de plus en plus certain que l'administration d'œstrogènes chez une femme atteinte de la maladie ne joue aucun rôle.

### THS et lithiases hépato-vésiculaires :

D'anciennes données avaient rapporté une plus grande fréquence de cholécystectomie chez les femmes recevant un THS par rapport aux femmes non traitées. Ces données ont été confirmées par l'étude HERS (62), qui retrouve une augmentation significative des lithiases hépato-vésiculaires chez les femmes recevant un THS.

## 2.2.8 Conclusion

A ce jour, le THS est le seul traitement qui prend en compte l'ensemble des problèmes de la ménopause. Cette thérapeutique permet de pallier aux troubles fonctionnels, aux signes génito-urinaires, ainsi qu'à l'ostéoporose.

Pourtant, les récentes publications américaines et britanniques concernant les risques de cancer du sein, voire de maladies cardio-vasculaire ou de maladie d'Alzheimer sont un frein brutal à son utilisation.

Au mois de décembre 2003, l'AFSSaPS a fait marche arrière quant à la prescription du THS, le proposant à dose minimale avec réévaluation régulière et suspension temporaire chez des femmes souffrant de troubles climatiques altérant leur qualité de vie.

De plus, dans le cadre de la prévention du risque fracturaire, le THS est désormais conseillé en seconde intention, laissant place à des traitements plus onéreux et non remboursés dans cette indication.

Ces mesures ont attisé le débat autour du traitement de la ménopause. Ainsi, si l'étude américaine WHS utilise un THS différent de ceux administrés classiquement en France (œstrogènes conjugués équinés et acétate de médroxyprogestérone), l'étude britannique MWS a été réalisée avec des THS à la composition et à la voie d'administration variées comparables aux THS utilisés en Europe.

Plus récemment, l'arrivée des résultats de l'étude E3N est venue éclaircir les résultats des études WHS et MWS. C'est donc l'association d'œstrogènes et de progestatifs de synthèse qui semble incriminée.

En attendant de nouvelles données, il s'agit pour les prescripteurs de mieux cibler les femmes qui pourraient bénéficier à juste titre d'un THS, contrairement aux prescriptions faites *larga manu* ces vingt dernières années.

## 2.3 Autres Traitements

### 2.3.1 Traitements symptomatiques non hormonaux

#### 2.3.1.1 Traitements des bouffées de chaleur (30, 96, 151)

Les molécules non hormonales utilisées pour traiter les bouffées de chaleur sont des molécules à action anti-dopaminergique (Véralipride) mais aussi des molécules actives sur le système noradrénergique (Clonidine, Alpha-méthylidopa ou Bêta-alanine).

##### Véralipride ou LIR : AGREAL® :

Il s'agit d'une molécule de synthèse de la famille des neuroleptiques, assurant un faible blocage des récepteurs dopaminergiques au niveau de l'hypothalamus. Cette molécule possède ainsi un effet prolactinémiant et est donc contre-indiquée en cas d'hyperprolactinémie. Elle possède ainsi une influence sur les centres cérébraux de la thermorégulation, ainsi qu'une action anti GnRH et un effet sur les bouffées de chaleur. Son efficacité rapide est de 75 à 93% et les principaux effets indésirables sont une prise de poids, une somnolence, une hyperprolactinémie et des troubles extra-pyramidaux (dyskinésies, syndromes parkinsoniens).

Ce médicament se prescrit par cures à raison d'une gélule par jour (100 mg) pendant vingt jours. Ces cures sont éventuellement renouvelables. Après quatre cures, on observe la quasi-disparition des symptômes. Cet effet se poursuit un à trois mois après l'arrêt du traitement.

##### Bêta-alanine : ABUFENE® :

Cette molécule est un acide aminé dont le mécanisme d'action exact reste méconnu. Il agirait sur les bouffées de chaleur en s'opposant à la décharge d'histamine. Son efficacité clinique serait inférieure à 50% avec comme principal effet indésirable de rares gastralgies. Sa posologie est de un à trois comprimés par jour en une à trois prises aux repas, en cures de cinq à dix jours.

##### Clonidine : DIXARIT® et Alpha-méthylidopa : ALDOMET® :

Ces deux molécules se comportent comme des agonistes centraux de la noradrénaline sur les récepteurs alpha-2-adrénergiques. Elles inhibent ainsi les bouffées de chaleur, mais sont avant tout utilisées comme anti-hypertenseurs. L'efficacité de la clonidine semble supérieure à celle de l'alpha-méthylidopa et les principaux effets indésirables observés sont une bouche sèche et une somnolence. On les utilise à la posologie de 0,025 mg trois fois par jour pour la clonidine et 500 à 750 mg par jour pour l'alpha-méthylidopa. La spécialité DIXARIT® n'est pas commercialisée en France.

#### 2.3.1.2 Traitements symptomatiques de la sécheresse vaginale (30, 96, 141)

Des gels lubrifiants peuvent être utilisés en cas de dyspareunies d'intromission. De nombreuses spécialités sont disponibles : PREMICA® , REPLENS®, SENSILUBE®, TAIDO®, K-Y® ...

## 2.3.2 Traitements hormonaux non substitutifs

### 2.3.2.1 Traitements locaux vaginaux (30, 96)

Certains œstrogènes sont administrés par voie vaginale pour soulager l'atrophie vulvo-vaginale liée au déficit œstrogénique (tableau 14). Ils ne possèdent aucune action sur les autres troubles de la ménopause, mais gardent les mêmes contre-indications que celles du THS. Les rares effets indésirables sont des irritations ou un prurit local ainsi que de la mastodynie.

DCI	Nom de spécialité	Présentation et dosage	Posologie
Promestriène	COLPOTROPHINE®	20 capsules vaginales à 10 mg crème vaginale (tube de 30 g)	1 capsule/j ou 1 à 2 applications/j en cures de 20 jours
Promestriène (+Chlorquinaldol 200 mg)	COLPOSEPTINE®	18 comprimés vaginaux à 10 mg	1 comprimé/j en cures de 18 jours
Estriol (+Progestérone 2 mg + bacille de Döderlein)	FLORGYNAL® TROPHIGIL®	14 gélules vaginales à 200 µg	1 à 2 capsules/j en cures de 15 à 20 jours
Estriol	PHYSIOGINE ovules® PHYSIOGINE crème®	15 ovules à 0,5 mg crème vaginale à 0,1% (tube de 15 g) + applicateur délivrant 0,5 mg/dose	1 ovule ou 1 dose/j pendant 2 à 3 semaines puis 2 fois par semaine
	GYDRELLE® TROPHICREME®	Crème vaginale à 0,1% (tube de 30 g) + applicateur délivrant 1 mg/dose	1 dose/j pendant 2 à 3 semaines puis 2 fois par semaine

Tableau 14 : Traitements œstrogéniques par voie vaginale (30).

### 2.3.2.2 Les Stéroïdes d'Action Sélective (SAS) (30, 96)

La tibolone (LIVIAL®) est un précurseur hormonal. Une fois métabolisée par le foie, elle est transformée en trois métabolites, la 3 $\alpha$ -hydroxy-tibolone et la 3 $\beta$ -hydroxy-tibolone, qui circulent sous formes sulfatées inactives, et le  $\Delta$ 4-isomère, de demi-vie très courte, rapidement catabolisé par le foie.

Pour pouvoir agir, les deux premières molécules doivent être désulfatées par des sulfatases. Elles vont alors exercer une activité sur les récepteurs œstrogéniques. Elles peuvent également être transformées par une 3 $\beta$ -hydroxydéshydrogénase en dérivés  $\Delta$ 4-isomères qui auront une action sur les récepteurs androgéniques et ceux de la progestérone. L'action des précurseurs sulfatés dépend donc du tissu et de son équipement enzymatique.

Les tissus riches en sulfatases sont le système nerveux central, le tissu osseux et la sphère urogénitale basse alors que l'action du  $\Delta$ 4-isomère se fait sur l'endomètre. Le LIVIAL® posséderait

donc un effet sur la réduction de la perte osseuse post-ménopausique, les bouffées de chaleur, les symptômes psychiques, la sécheresse vaginale et la libido, sans provoquer de prolifération endométriale (l'association d'un progestatif n'est donc pas nécessaire) et sans activité œstrogénique au niveau des seins. Cette dernière affirmation est à revoir après observation d'un effet délétère dans l'étude MWS (72). D'un point de vue cardio-vasculaire, la tibolone entraîne une diminution du cholestérol total, du LDL-cholestérol, de la Lp(a) et des triglycérides, mais également une diminution du HDL-cholestérol, ce qui a limité sa commercialisation en France pendant de nombreuses années. Des études récentes ne préjugent en rien d'un effet délétère de la molécule sur le risque cardio-vasculaire, et des données étrangères émanant de pays d'Europe où la molécule est disponible depuis plusieurs années suggèrent une diminution des risques coronarien et thromboembolique veineux.

LIVIAL<sup>®</sup> est une spécialité de 28 comprimés à 2,5 mg de tibolone dont la posologie est de un comprimé par jour. Ses contre-indications sont semblables à celles du THS, notamment en cas d'antécédents personnels de cancer du sein. Les principaux effets secondaires sont des saignements, spotting, écoulements vaginaux et des douleurs abdominales fréquentes lors des premiers mois d'utilisation.

Si la tibolone se présentait comme une alternative intéressante au THS, l'étude MWS remet en question son intérêt. De plus, ce médicament n'est pas remboursé par la Sécurité Sociale et reste relativement cher (environ 35€ par mois).

### **2.3.2.3 Les SERM (30)**

Il s'agit de Modulateurs Sélectifs des Récepteurs aux Œstrogènes dont le chef de file est le tamoxifène utilisé dans le traitement des cancers du sein. Dans le cadre de la ménopause, la molécule utilisée est le raloxifène (EVISTA<sup>®</sup>, OPTRUMA<sup>®</sup>). Cette molécule possède une affinité importante pour le récepteur aux œstrogènes mais se comporte comme agoniste au niveau de l'os et du profil lipidique et comme antagoniste au niveau de l'endomètre et du sein. Elle permet donc un effet anti-ostéoporotique en diminuant la résorption ostéoclastique, une diminution du cholestérol total et LDL (sans modifier le HDL-cholestérol et les triglycérides) et aurait un effet préventif sur le cancer du sein. De plus son action sur l'endomètre permet d'éviter une prolifération endométriale (contrairement au tamoxifène) et donc l'association d'un progestatif. Par contre, elle est sans effet sur les autres symptômes ménopausiques dont les bouffées de chaleur.

EVISTA<sup>®</sup> et OPTRUMA<sup>®</sup> sont des spécialités de 28 comprimés à 60 mg de raloxifène dont la posologie est de un comprimé par jour. Comme pour les oestrogènes, le raloxifène augmente d'un facteur 3 le risque thromboembolique veineux et est contre-indiqué chez les femmes ayant des antécédents de pathologie thrombophlébitique veineuse. Les principaux effets secondaires sont des flushs, surtout en début de traitement.

### 2.3.2.4 Les phyto-œstrogènes (17, 96)

#### Définitions :

Les phyto-œstrogènes sont des composés non stéroïdiques de structure phénolique hétérocyclique, issus des végétaux, appartenant aux groupes des isoflavonoïdes et des lignanes. On prête à ces composés une action qui pourrait résulter de leur affinité pour les récepteurs aux œstrogènes, affinité faible pour les récepteurs ER $\alpha$ , beaucoup plus marquée pour les récepteurs ER $\beta$  mis en évidence au cours de la dernière décennie. Ils pourraient (en particulier les isoflavonoïdes) avoir des propriétés œstrogéniques ou anti-œstrogéniques selon la localisation et la nature des récepteurs auxquels ils se lient et se comporter ainsi comme des SERM. Ces propriétés semblent liées à une certaine homologie de structure avec le 17 $\beta$ -estradiol (figure 8).

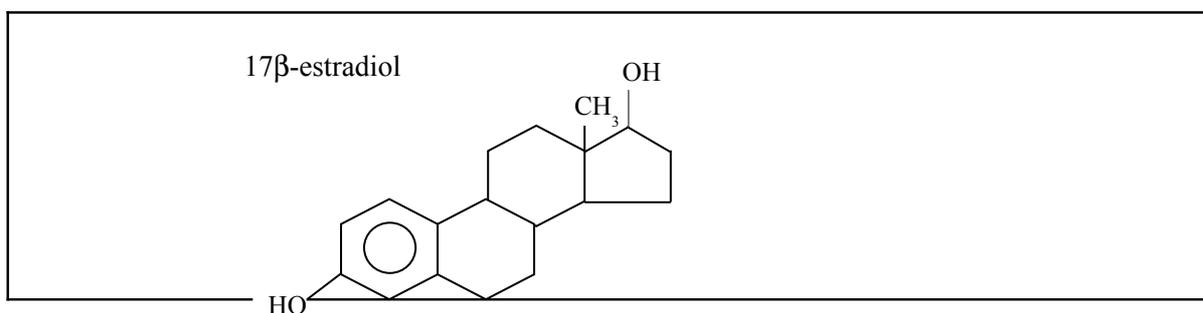


Figure 8 : Structure chimique du 17 $\beta$ -estradiol (9).

#### Les principaux phyto-œstrogènes et leurs sources alimentaires :

- Les isoflavonoïdes (isoflavones et coumestanes) :

Ils ont une structure assez peu différente de celle des flavonoïdes. Les flavonoïdes sont des 2-phénylchromones (figure 9) alors que les isoflavonoïdes sont des 3-phénylchromones (figure 9). Ils résultent du réarrangement d'une flavone sous l'influence d'une enzyme quasiment spécifique des Fabacées, d'où leur rareté en dehors de ce groupe végétal.

Les isoflavones sont les composés les plus fréquents ; on les trouve surtout à l'état libre, plus rarement sous forme d'hétérosides. Elles sont particulièrement abondantes dans les graines de soja (*Glycine soja*) et également présentes en plus faible quantité dans d'autres plantes de la même famille (Fabacées) telles que les trèfles, pois chiche, fèves, lentilles et certaines variétés de haricots. Les deux principales isoflavones sont la génistéine et la daidzéine (figure 9), mais c'est l'ipriflavone, dérivé synthétique (figure 9), qui est la plupart du temps utilisée dans les études cliniques.

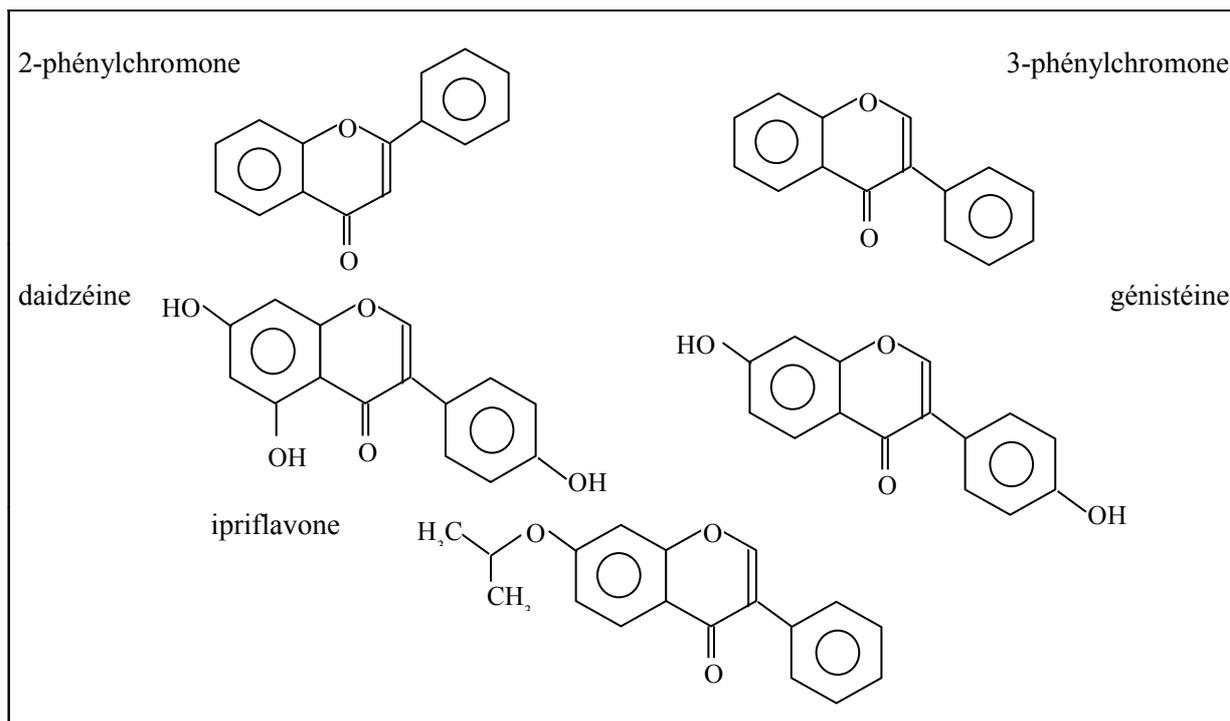


Figure 9 : Structures chimiques des 2-phénylchromone et 3-phénylchromone, de la daidzéine, de la génistéine et de l'ipriflavone (9).

D'autres isoflavonoïdes ont une structure coumarinique induite par l'oxydation d'un isoflav-3-ène. C'est le cas des coumestanes (figure 10) qui sont essentiellement rencontrés dans les pousses de soja sous forme de coumestrol.

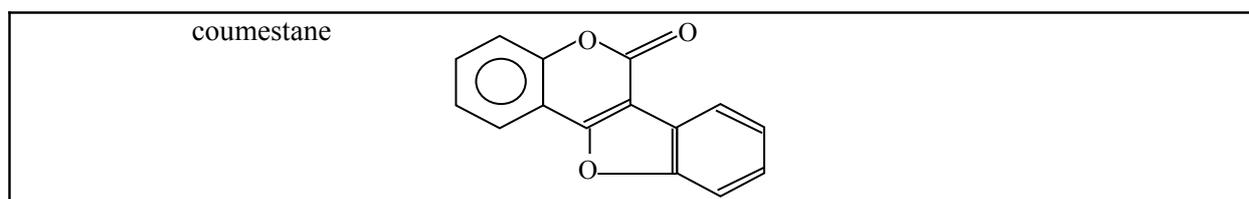


Figure 10 : Structure chimique du coumestane (9).

- Les lignanes :

Ce sont des dérivés phénoliques de structures variées. Ils résultent de la dimérisation d'un phénylpropane plus ou moins oxydé (figure 11). Le mode de cyclisation détermine l'appartenance à différents sous-groupes. Les produits les plus intéressants, diglucosides du sécoisolaricirésinol et du matairésinol (figure 11), sont largement présents dans le règne végétal. On les trouve ainsi en grande quantité dans les graines de lin ainsi que dans les graines de tournesol ou d'arachide et en faibles quantités dans les céréales. On en trouve également dans certains fruits (framboises, fraises), certains légumes (échalotes, aulx, carottes) et dans le thé. Après ingestion, ces molécules sont dégradées dans le côlon en formes actives, respectivement l'entérodiol et l'entérolactone (figure 11).

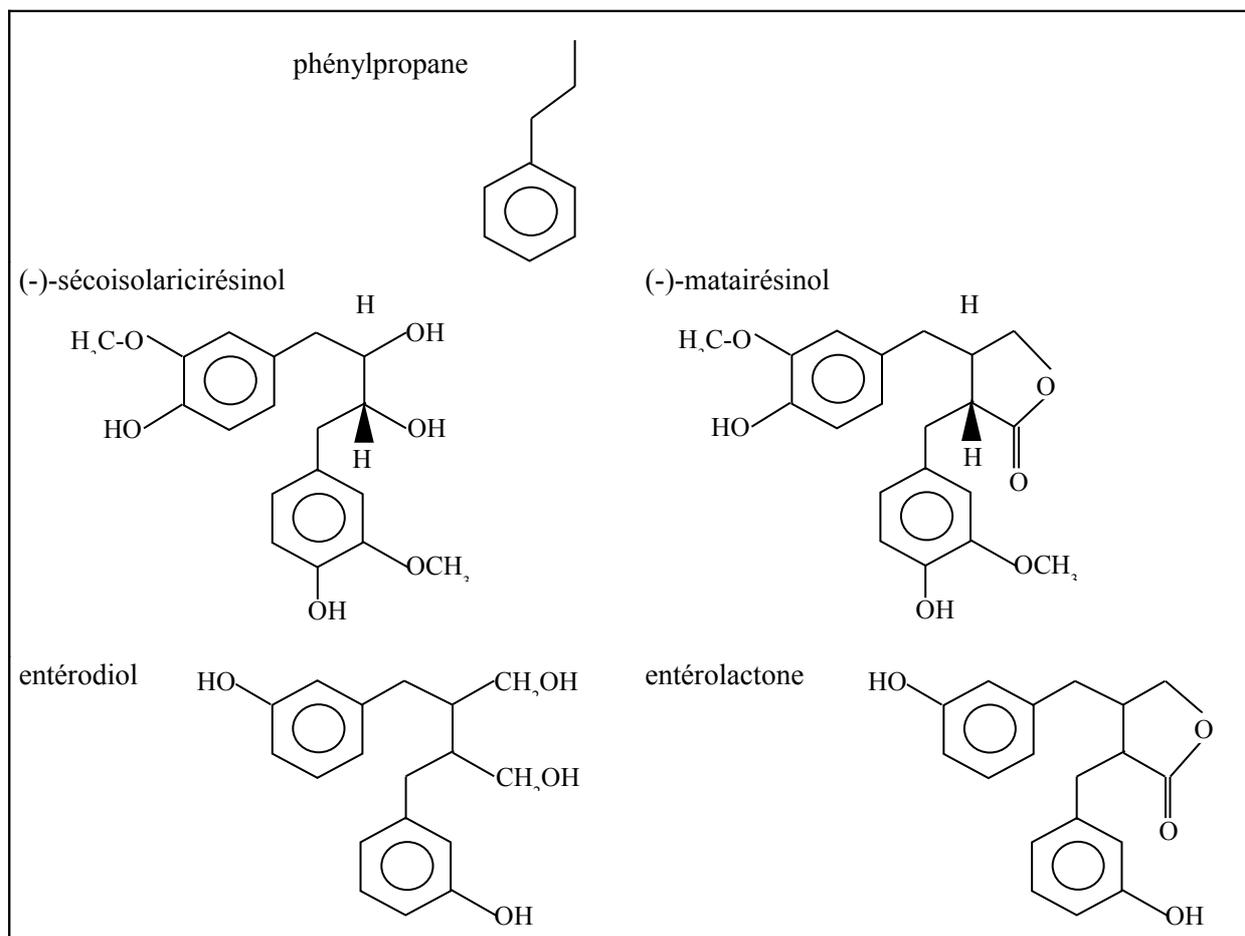


Figure 11 : Structures chimiques du phénylpropane, du (-)-sécoisolaricirésinol, du (-)-matairésinol, de l'entérodiol et de l'entérolactone (9).

### Activité biologique et mécanisme d'action :

- Les isoflavonoïdes (isoflavones et coumestanes) :

Chez les végétaux, de nombreuses structures isoflavonoïques sont des phyto-alexines, c'est à dire des substances produites par la plante en réponse à une infection par un agent pathogène, le plus souvent de nature fongique. Les propriétés pharmacologiques des isoflavonoïdes sont peu connues, et quand elles le sont, demeurent des potentialités théoriques. On connaît ainsi leurs propriétés œstrogéniques par l'observation d'infertilité chez les ovins consommant du trèfle en excès, la structure des isoflavones présentant quelques analogies structurales avec celles de l'estradiol.

- Les lignanes :

Chez les plantes, les lignanes jouent sans doute un rôle important pour leur défense : des propriétés antibactériennes, antifongiques et antinutritives ont été décrites pour de nombreuses molécules de ce groupe. Les nutritionnistes attachent une importance croissante aux lignanes et à leurs métabolites chez l'Homme (entérodol, entérolactone). Ils pourraient diminuer les risques de cancérisation, entre autres au niveau de la prostate, du côlon et du sein. Leur action pourrait être liée à une interaction au niveau des récepteurs aux œstrogènes mais également à leur activité anti-oxydante.

- Les phyto-œstrogènes :

Du fait de leur homologie de structure avec le  $17\beta$ -estradiol, les phyto-œstrogènes peuvent se lier aux récepteurs des œstrogènes et notamment au récepteur  $\beta$ , avec cependant une affinité environ 10 fois plus faible que celle des œstrogènes naturels. Cette liaison est à l'origine de modifications conformationnelles du domaine de liaison du récepteur qui pourrait sous-tendre certains effets de type agoniste ou antagoniste de ceux des œstrogènes selon les tissus (en théorie comparables à celles d'un SERM). Il est également probable que leur action passe par d'autres mécanismes indépendants de leur liaison au récepteur des œstrogènes (voies non génomiques).

### Etudes et propriétés :

Le postulat d'une action positive des phyto-œstrogènes en post-ménopause découle des observations épidémiologiques faisant état d'une incidence différente du cancer du sein, des maladies cardio-vasculaires et des fractures du col du fémur dans les pays occidentaux et dans les pays asiatiques où la consommation alimentaire en soja, riche en phyto-œstrogènes, est beaucoup plus élevée.

- Phyto-œstrogènes et syndrome climatérique :

Le principal argument qui fasse indiquer les phyto-œstrogènes chez les femmes en début de ménopause est l'amélioration des bouffées de chaleur. Cependant, les études randomisées en double aveugle les plus récentes ne sont pas aussi affirmatives avec une diminution des symptômes quasi comparable à celle obtenue avec le placebo (2). Cette efficacité n'est donc pas comparable à celle des œstrogènes qui diminuent les bouffées de chaleur dans plus de 80% des cas.

- Phyto-œstrogènes et cancer du sein :

Au Japon, l'incidence du cancer du sein est nettement inférieure à celle des pays

occidentaux. On a donc émis l'hypothèse d'une protection notamment due à une alimentation riche en fibres et en phyto-œstrogènes. Par contre, les études ont montrées la disparition de cet effet protecteur chez les asiatiques ayant immigrées aux Etats-Unis, ce qui suggère l'intervention d'autres facteurs. Actuellement, aucune donnée clinique indiscutable n'est disponible à ce sujet.

- Phyto-œstrogènes et ostéoporose :

Les femmes asiatiques sont moins sujettes aux fractures du col du fémur que les femmes occidentales.

*In vitro* et chez la rate castrée, on observe des effets positifs des phyto-œstrogènes en terme de prévention de la perte osseuse. Chez la femme, plusieurs travaux cliniques concernant à chaque fois un petit nombre de femmes ont rapporté que l'ipriflavone permettait un certain degré de protection vis à vis de la perte osseuse vertébrale, en début de ménopause, par rapport au placebo (49). Cependant une autre étude multicentrique européenne ayant concerné 450 femmes recevant quotidiennement 600 mg d'ipriflavone ou un placebo, a démenti cet effet (3). De plus cette étude a remis en cause la tolérance et l'innocuité à long terme de l'ipriflavone en raison de la survenue de lymphopénies chez un pourcentage non négligeable de femmes traitées.

- Phyto-œstrogènes et risque cardio-vasculaire :

Une diminution de l'incidence de ces pathologies dans les populations asiatiques est aussi connue. Là encore, les facteurs confondants sont nombreux, les asiatiques ayant des habitudes alimentaires très différentes de celles des pays occidentaux avec notamment une teneur en fibres beaucoup plus importante et beaucoup moins de graisses. Une méta-analyse de 38 études (5) a rapporté une baisse de 9% du cholestérol total, de 13% du LDL-cholestérol et de 10% des triglycérides avec une consommation moyenne de 47 g/j de protéines de soja. Cependant, aucune étude clinique ne démontre un éventuel effet protecteur cardio-vasculaire à long terme des phyto-œstrogènes.

En conclusion, le bénéfice clinique des phyto-œstrogènes, quand il existe, est au mieux modeste par rapport au placebo. De plus, il reste difficile à évaluer, notamment en raison d'un métabolisme digestif et hépatique très variable selon les individus. Les phyto-œstrogènes restent quand même une indication thérapeutique fréquente, notamment en cas de refus d'un THS. Cependant, on ne peut en aucun cas les considérer comme une alternative validée au THS.

Actuellement, les phyto-œstrogènes ne sont pas considérés comme des médicaments, mais comme des compléments alimentaires ("aliments") disponibles en vente libre. En France, sont essentiellement disponibles dans le commerce de nombreuses spécialités à base d'isoflavones de soja seules (Phyto-Soya<sup>®</sup>, Evestrel<sup>®</sup>, Gydrelle Phyto<sup>®</sup>, Gynalpha<sup>®</sup>, Gynalpha Fort<sup>®</sup>...) ou associées à des extraits de Yam ou Ignose sauvage *Dioscorea villosa* (figure 12) (Sojyam<sup>®</sup>, Isoyam<sup>®</sup>...). Il s'agit d'une racine mexicaine contenant de la diosgénine, substance naturelle précurseur de la progestérone.

N'ayant pas eu à obtenir d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), ces produits n'ont pas eu besoin de démontrer de façon suffisante, ni leur efficacité, ni leur innocuité. Il est donc prématuré d'en préconiser une supplémentation systématique et prolongée.

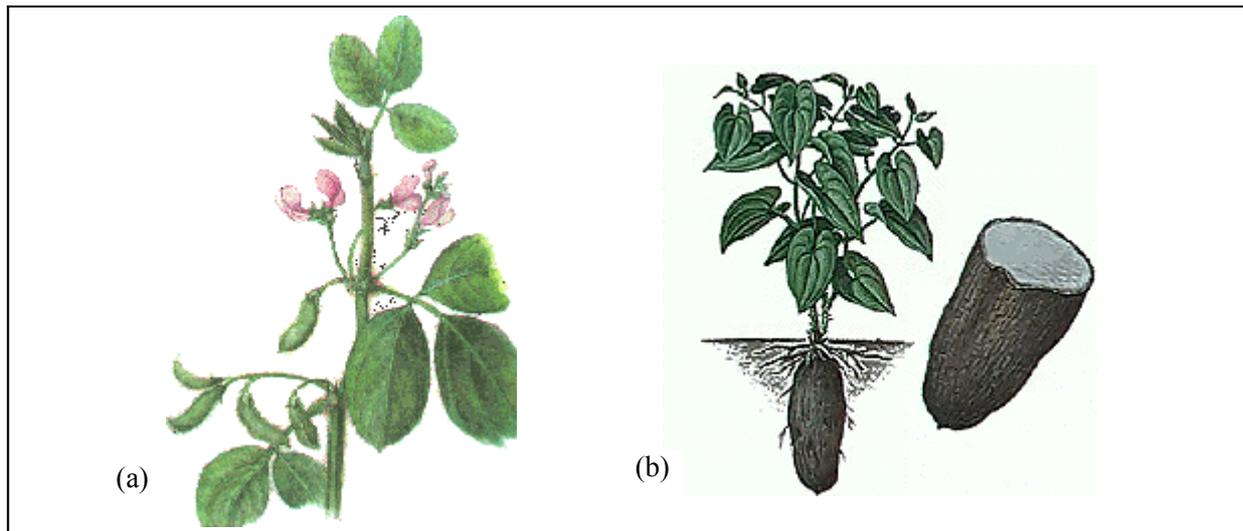


Figure 12 : Le soja (*Glycine soja*) (a) (171) et le yam (*Dioscorea villosa*) (b) (170).

## 2.4 Conclusion

Les possibilités de traitement des troubles de la ménopause sont donc nombreuses, mais aucune n'est idéale. Le THS a longtemps été utilisé en priorité et de façon massive du fait de son action indéniable sur les troubles climatiques et sur l'os. Pourtant il est loin d'être inoffensif et nécessite une prescription mieux ciblée et un choix éclairé des molécules employées et de leur voie d'administration. Si les SERM sont aujourd'hui conseillés en première intention dans la prévention de l'ostéoporose à la place du THS, ils se révèlent inefficaces sur les troubles du climatère. De plus, leurs effets à long terme sur le risque cardio-vasculaire et sur le risque de cancer du sein sont à préciser. Par ailleurs, la tibolone, longtemps qualifiée d'alternative idéale, a vu récemment son innocuité présumée sur le sein remise en question dans l'étude MWS et les phyto-œstrogènes tel que le soja n'ont pas vraiment fait leurs preuves. En Allemagne, au Canada et aux USA, le *Cimicifuga racemosa* apparaît comme la plante offrant la meilleure alternative au THS, reste à démontrer si un tel engouement est justifié.

## **le *CIMICIFUGA racemosa* : présentation, composition et usages**

# 1 Etymologie, dénominations, place dans la classification et espèces voisines

## 1.1 Etymologie (40)

Le nom de "*Cimicifuga*" est issu du latin *cimex* signifiant punaise, et du latin *fugare* : la fuite. Ainsi le *Cimicifuga racemosa* est couramment appelé "Herbe aux punaises" et aurait été utilisé comme insecticide.

Le nom de "*racemosa*" signifie racémeux et fait référence à des fleurs groupées en grappes.

## 1.2 Dénominations

Dans la littérature, se côtoient les "dénominations scientifiques" de l'espèce mais également de nombreuses dénominations populaires dites "dénominations vernaculaires".

### 1.2.1 Dénominations scientifiques (40)

Au fil des siècles, les dénominations scientifiques de la plante n'ont cessé de varier suivant les auteurs et les découvertes botaniques. De 1680 à nos jours, on retrouve les noms suivants :

- *Christopheriana canadensis* Morrison 1680
- *Christopheriana facie, Herba spicata* Plukenet 1705
- *Actaea racemosa* Linné 1753
- *Cimicifuga serpentaria* Pursh 1814
- *Cimicifuga racemosa* Nuttall 1818
- *Macrotys serpentaria* Eaton 1824
- *Botrophis serpentaria* Rafinesque 1828
- *Macrotys racemosa* Eaton 1829

### 1.2.2 Histoire botanique des dénominations scientifiques (40)

La chronologie réelle des appellations scientifiques est difficile à établir. En effet, de 1680 à 1829, la plante a connu de nombreuses dénominations, parfois erronées ou concomitantes.

Plusieurs travaux allemands citent R. Morrison comme ayant décrit la plante en tant que *Christopheriana canadensis* dès 1680.

Ce sont les frères Lloyd qui, dans le premier volume de *Drugs and Medecine of North America* (1884-85), résument l'évolution des différentes dénominations scientifiques. Pour eux, la première description de la plante date de 1705, dans l'*Amaltheum Botanicum*, sixième et dernier volume de *Phytographia*, catalogue de plantes rédigé par Leonard Plukenet, professeur de botanique du roi. *Cimicifuga racemosa* figurait alors sous le nom de "*Christopheriana facie, Herba spicata, ex Provincia Floridana*". Les autres auteurs précédant Linné, c'est-à-dire avant 1750, la classaient sous le nom générique d'*Actaea* en raison de sa longue pointe terminale.

Linné lui donne son premier nom botanique moderne : *Actaea racemosa* L., publié dans *Species Plantarum* en 1753. Plus tard, il sépare les genres *Cimicifuga* et *Actaea* grâce aux caractéristiques du fruit : des baies pour *Actaea* et des follicules secs pour *Cimicifuga*. L'espèce européenne *foetida* est alors classée dans le genre *Cimicifuga*, tandis que l'espèce américaine *racemosa* conserve le genre *Actaea*. La plante fut pour la première fois considérée avec le genre *Cimicifuga*, en tant que *Cimicifuga serpentaria* (L.) dans la *Flora Americae Septentrionalis* de Frederick Pursh en 1814. Quatre ans plus tard, Thomas Nuttall utilise à nouveau l'ancien nom de *racemosa*, l'appelant *Cimicifuga racemosa* dans son travail de 1818 : *The Genera of North American Plants*. A la même époque, *C. racemosa* est aussi mentionnée par William Paul Crillon Barton dans son *Compendium Florae Philadelpicae* ; et par Stephen Elliot, important botaniste de Caroline du Sud. Il y a alors confusion sur l'identité du premier auteur de cette appellation. La plante est tantôt appelée :

- *Cimicifuga racemosa* Elliot : dénomination incorrecte, mais plébiscitée par d'éminents botanistes du dix-neuvième siècle et reprise par les frères Llyod.
- *Cimicifuga racemosa* W.P.Barton : dénomination incorrecte.
- *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt : seule appellation correcte.

En parallèle à ces travaux, et ce dès 1808, C. S. Rafinesque observe, à juste titre, que *C. racemosa* n'est pas conforme à la description du fruit faite par Linné, et qu'il diffère des autres espèces de *Cimicifuga* par certains aspects techniques. Il le désigne alors sous le terme de *Macrotrys* en référence au large racème (grappe) des fruits. Ce nom est adopté par quelques auteurs dont Amos Eaton qui reprend le terme de Rafinesque mais omet le second "r", créant ainsi le genre *Macrotys* dans son *Manual of Botany* publié en huit éditions de 1817 à 1840. Il emploie en particulier les noms de *Macrotys serpentaria* dans la quatrième édition de 1824, puis de *Macrotys racemosa* dans sa cinquième édition de 1829. Entre-temps, dans le premier volume de sa *Medical Flora* (1828), Rafinesque change à nouveau le nom et désigne la plante sous le nom de *Botrophis serpentaria*.

Pendant la première moitié du dix-neuvième siècle, c'est le *Manual of Botany* de Eaton qui sera considéré comme une référence pour les plantes d'Amérique du nord. En tant que drogue, le *Cimicifuga racemosa* a donc été et continue d'être appelé *Macrotys* dans la littérature médicale, mais c'est l'appellation *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt [*Actaea racemosa* L.] qui est considérée comme correcte de nos jours.

### 1.2.3 Dénominations communes (40, 72, 100, 154, 164, 169)

Cette plante possède de nombreuses appellations dans la tradition populaire (liste non exhaustive) :

Françaises : Actée, Actée à grappes noires, Cohosh\* noir, Herbe aux punaises, Racine de squaw, Serpentaire noire.

Anglo-saxonnes : American baneberry, Black cohosh\*, Black snakeroot\*\*, Bugbane, Bugwort, Macrotys, Rattle snakeroot\*\*, Rattleroot, Rattletop, Rattle-weed, Rich weed, Squaw-root, Squaw-weed.

Allemandes : Amerikanisches wanzenkraut, Frauenwurz, Schwarze cohosh\*, Schwarzwarz, Slangenwortel, Schangelwurz, Traubensilberkerzen-Wurzelstock, Traubenfoermige, Wanzenkrautwurz.

\* Le terme "Cohosh" désigne les plantes américaines médicinales ou toxiques.

\*\* Le terme "snakeroot" désigne les plantes réputées efficaces contre les morsures de serpents.

### **1.3 Place dans la classification (100)**

Selon la classification de Cronquist :

- Embranchement des Spermaphytes
- Sous-embranchement des Angiospermes
- Classe des *Magnolopsida*
- Sous-classe des *Magnoliidae*
- Ordre des Ranunculales
- Famille des Helléboracées ou Renonculacées
- Genre *Cimicifuga*
- Espèce *racemosa*

## 1.4 Espèces voisines (40)

Les espèces voisines de la plante sont nombreuses et sont présentes en Amérique du nord, en Asie et en Europe. Elles sont présentées dans le tableau 15.

Nom scientifique	Distribution
<i>Cimicifuga arizonica</i> S. Watson	Arizona
<i>Cimicifuga heracleifolia</i> var. <i>bifida</i> Nakai	Corée du Sud
<i>Cimicifuga biternata</i> (Siebold et Zucc.) Miq.	Japon
<i>Cimicifuga brachycarpa</i> P.K. Hsiao	Chine
<i>Cimicifuga foetida</i> L.	Europe
<i>Cimicifuga rubifolia</i> Kearney	USA
<i>Cimicifuga dahurica</i> (Turcz. ex Fish. et C.A. Mey.) Maxim.	Chine, Corée, Sibérie, Russie
<i>Cimicifuga elata</i> Nutt.	USA
<i>Cimicifuga europaea</i> Schipez.	Europe
<i>Cimicifuga frigida</i> Royle	Chine, Inde, Tibet
<i>Cimicifuga heracleifolia</i> Kom.	Chine, Corée, Russie
<i>Cimicifuga japonica</i> (Thunb.) Spreng.	Chine, Japon, Corée du Sud
<i>Cimicifuga marei</i> H. Lév.	Chine, Tibet
<i>Cimicifuga lacinata</i> S. Watson	USA
<i>Cimicifuga foetida</i> var. <i>matsumurae</i> Nakai	Japon
<i>Cimicifuga americana</i> Michx.	USA
<i>Cimicifuga acerina</i> f. <i>purpurea</i> Hsiao	Chine
<i>Cimicifuga racemosa</i> var. <i>dissecta</i> A. Gray	USA (rare)
<i>Cimicifuga foetida</i> var. <i>simplex</i> (DC.) G. Don	Russie, Japon, Corée du Sud
<i>Cimicifuga simplex</i> var. <i>yesoensis</i> Nakai	Russie
<i>Cimicifuga yunnanensis</i> Hsiao	Chine, Tibet

Tableau 15 : Différentes espèces du genre *Cimicifuga* dans le monde (40).

## 1.5 Espèces de *Cimicifuga* des états-unis (40)

Kartesz liste six espèces de *Cimicifuga* :

- *C. americana* Michx. [*Actaea podocarpa* DC.]  
 Cette espèce est présente dans les bois décidueux (arbres à feuilles caduques), depuis le sud de la Pennsylvanie jusqu'en Caroline du Sud, est du Tennessee compris. Il diffère de *C. racemosa* par des caractéristiques techniques de ses fleurs et fruits.
- *C. racemosa* (L.) Nutt [*A. racemosa* L.]  
 Le *C. racemosa* est l'espèce la plus commune des espèces américaines.
- *C. rubifolia* Kearney [*A. cordifolia* DC., *C. cordifolia* (DC.) Torr. et A. Gray]  
 Il s'agit d'une espèce des montagnes et forêts décidueuses présente du sud-ouest de la Virginie jusqu'en Caroline du Nord, au Tennessee, au Kentucky et au sud de l'Illinois.
- *C. arizonica* S. Wats. [*A. arizonica* (S. Watson) J. Compton]  
 C'est une espèce rare des bois décidueux des fonds de canyons d'Arizona.
- *C. lacinata* S. Wats. [*A. lacinata* (S. Watson) J. Compton]  
 C'est également une espèce rare : on la trouve dans les états de l'Oregon et de Washington.
- *C. elata* Nutt. [*A. elata* (Nutt.) Prantl]  
 Cette espèce est présente dans les forêts décidueuses de l'Oregon, du Washington et de Colombie-Britannique (Canada).

## 2 Etude botanique

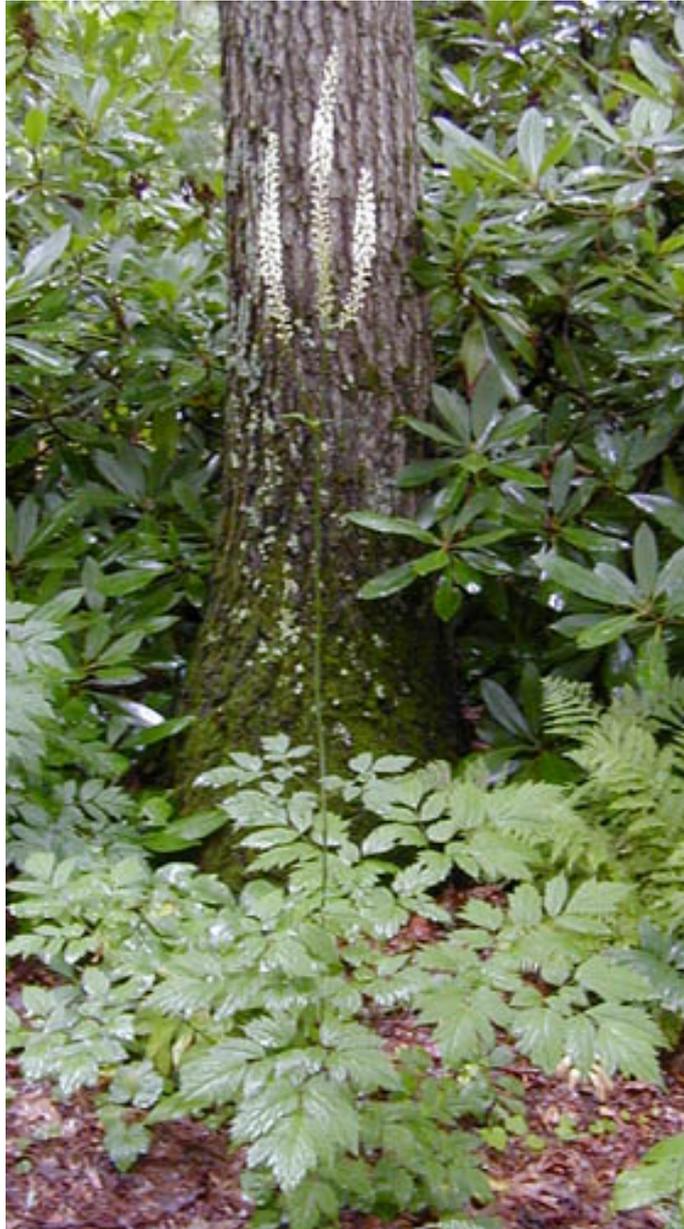
### 2.1 Description macroscopique de la plante (40, 100)

Le *Cimicifuga racemosa* est une herbe vivace dressée, à rhizome horizontal, court et épais, portant plusieurs tiges et de grosses racines cylindriques brun foncé, marquées de cicatrices foliaires. Les rhizomes ont une odeur et une saveur fortes et répugnantes. La tige simple, vigoureuse, cylindrique et glabre mesure de 1,5 à 2 m de haut. Les feuilles sont grandes, alternes, pétiolées et composées. Les folioles, presque sessiles, ovales et acuminées sont trilobées, minces, glabres, brillantes avec la face inférieure plus pâle et mesurent de 1,5 à 4,5 cm de long; la foliole terminale étant plus grande. L'inflorescence en grappes (ou racèmes) est ramifiée et élancée et mesure de 20 à 80 cm de long. Les fleurs, très nombreuses, ont quatre sépales caduques, arrondis, concaves, glabres, blancs avec la partie postérieure vert brunâtre. Il n'y a pas de pétales. Les très nombreuses étamines sont libres, à filets longs et grêles, et mesurent 8 à 18 mm de long. L'odeur des fleurs est désagréable. L'ovaire pluricarpellé et libre est blanc et glabre, excepté une touffe de poils à la base de la face ventrale. Le fruit est un petit follicule un peu aplati de 6 à 9 mm de long, veiné transversalement. Les graines sont segmentées.

La figure 13 montre l'inflorescence en grappes, la figure 14 montre une vue d'ensemble de la plante.



Figure 13 : Détails de l'inflorescence du *Cimicifuga racemosa* (167).



*Figure 14 : Cimicifuga racemosa, vue d'ensemble (161).*

## 2.2 Origine géographique (40, 167)

Cette plante est originaire d'Amérique du Nord. On la trouve sur la côte est, allant du sud de l'Ontario jusqu'à l'état de Géorgie aux Etats-Unis, ainsi qu'au sud-est canadien. Elle se trouve en fait dans les états suivants : Alabama, Arkansas, Caroline du Nord, Caroline du Sud, Connecticut, Delaware, Géorgie, Illinois, Indiana, Iowa, Kentucky, Maine, Maryland, Massachusetts, Michigan, Mississippi, Missouri, New-Jersey, New-York, Ohio, Ontario, Pennsylvanie, Tennessee, Virginie, Virginie de l'Ouest (figure 15). Elle pousse dans les bois et les haies, de préférence dans les endroits ombragés (sous-bois décidueux). On ne la rencontre pas à l'état naturel en Europe, mais elle y est cultivée à présent par semis.

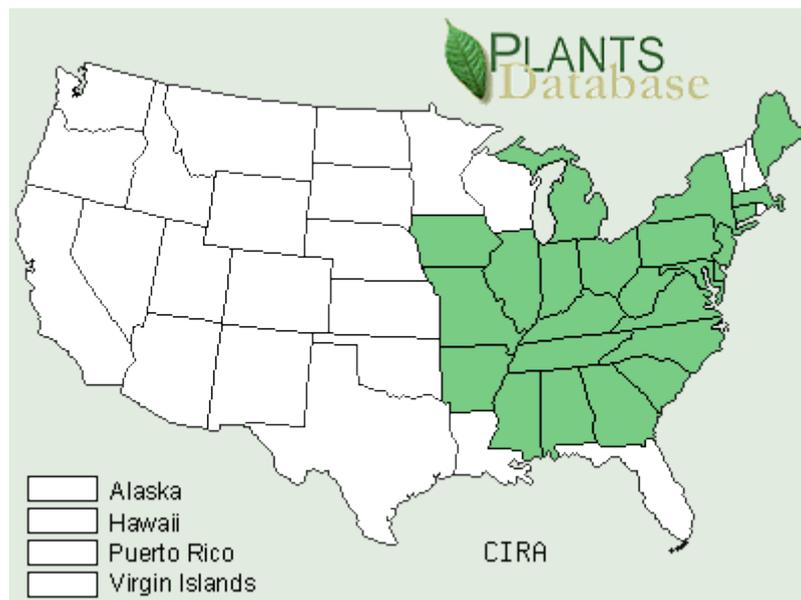


Figure 15 : Etats des USA (en grisé sur la carte) où l'on trouve Cimicifuga racemosa (167).

## 2.3 Culture (40, 165)

La plante pousse mieux dans un sol fertile et humide, mais elle peut se développer aussi avec des conditions moins favorables, telles qu'un sol pauvre, acide et pierreux. Elle préfère l'ombre ou l'ombre partielle et reste plus petite cultivée au soleil. Lors de la plantation, les pieds doivent être espacés de 90 cm. Elle se propage par semence ou par division du rhizome. La plante fut introduite en Europe en 1732 et cultivée pour la première fois au *Sherad's Garden* à Eltham (Angleterre, Royaume-Uni). Un spécimen fut planté dans le jardin de *Chelsea Physick* en 1737. Actuellement, elle est plus présente comme plante ornementale en Europe qu'en Amérique du nord.

## 3 La drogue

En usage thérapeutique, on utilise les parties souterraines de la plante (rhizome et racines

séchés), qui sont récoltés en automne, après maturation des fruits. Cette drogue a une odeur narcotique, une saveur amère, âcre et astringente (154).

### 3.1 Description macroscopique (154)

La partie souterraine de la plante est un rhizome brun foncé pouvant atteindre 15 cm de longueur et 2 cm d'épaisseur. Il est cannelé longitudinalement, rugueux, fortement noueux et légèrement annelé, de forme irrégulière. De nombreuses cicatrices et des restes de tiges arrondis sont visibles à la partie supérieure. Un paquet de fines racines cannelées longitudinalement, de couleur rouge-brun foncé et d'environ 3 mm d'épaisseur, formant un chevelu, qui se détachent facilement, apparaît en dessous. La cassure est brune, cartilagineuse, avec des bandes libéro-ligneuses rayonnantes.

La figure 16 représente un dessin du rhizome.

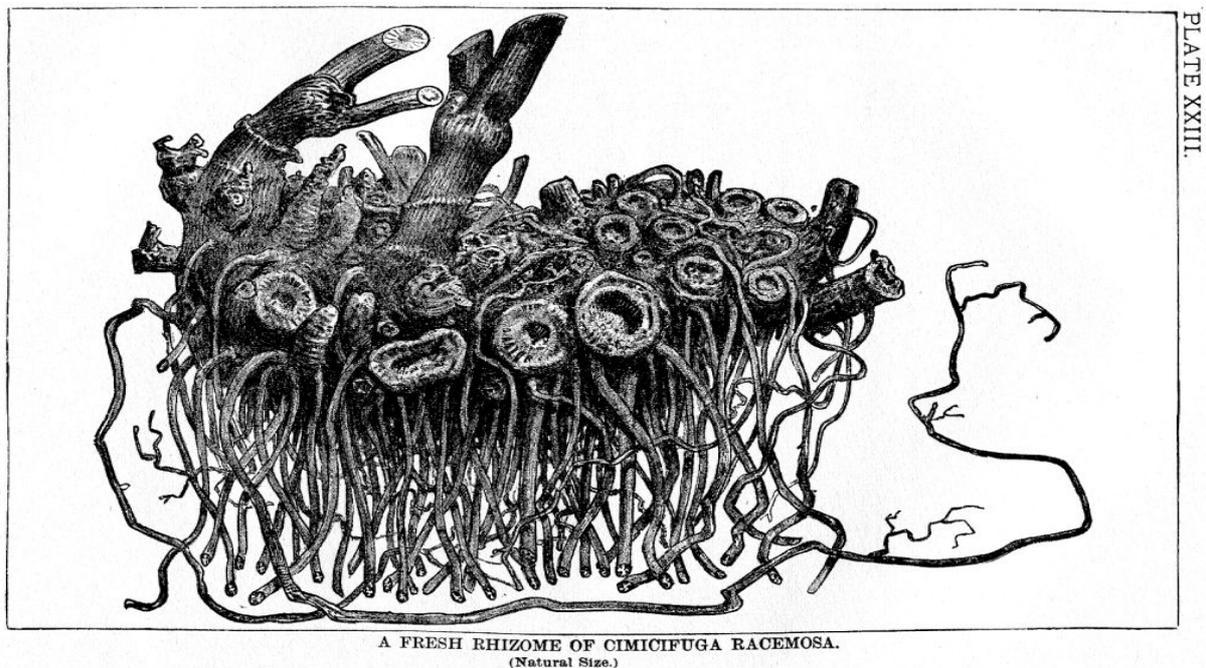


Figure 16 : rhizome de *Cimicifuga racemosa* (162)

La cassure du rhizome est fibreuse ; sa section transversale laisse voir en dessous du suber une écorce brune et relativement peu épaisse. La zone ligneuse au centre est représentée par un nombre variable de faisceaux blancs, allongés, irréguliers et séparés par des rayons médullaires bruns plus ou moins larges. La moelle, peu développée, est aussi de couleur brune mais plus pâle que l'écorce.

Les racines très friables montrent dans leur section transversale une écorce très épaisse qui

entoure un cylindre ligneux assez étroit dans lequel on distingue à la loupe quatre faisceaux distincts en croix.

Sur la figure 17, on observe les schémas d'un rhizome et d'une racine en coupe.

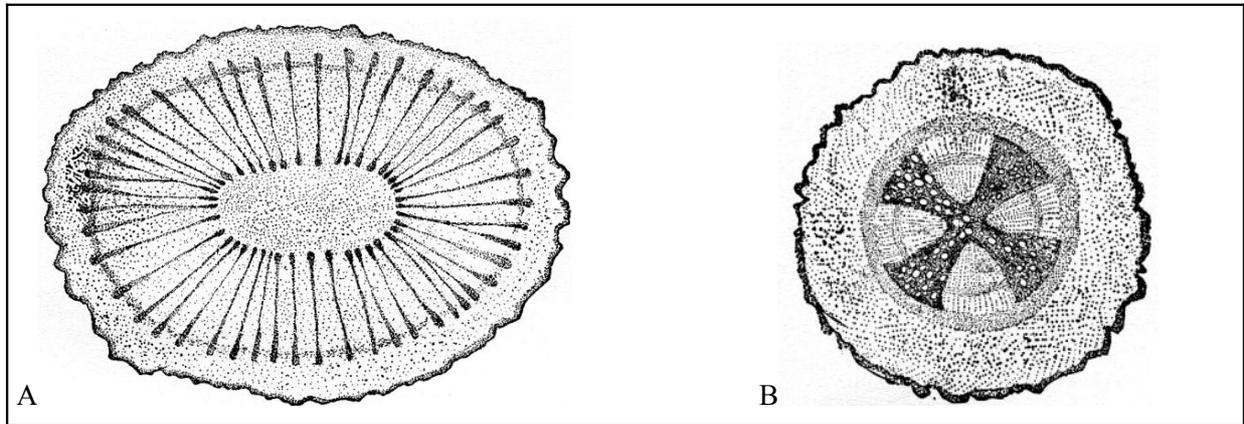


Figure 17 : coupe d'un rhizome de *C. racemosa* (A) et d'une racine de *C. racemosa* (B) (162)

## 3.2 Description microscopique (100, 123)

L'écorce du rhizome, ou parenchyme cortical, est formée d'un tissu de cellules arrondies ou polygonales renfermant de l'amidon. Les faisceaux ligneux, en général très développés, sont formés d'un tissu de fibres à parois très épaisses avec de nombreux vaisseaux isolés ou groupés. Ces faisceaux sont recouverts par un liber mou et un péricycle légèrement lignifié. Ils sont séparés les uns des autres par de larges rayons médullaires. La moelle offre la même structure que l'écorce. L'épiderme et le parenchyme cortical de la racine sont constitués de cellules arrondies et amylières. Le cylindre ligneux, entouré par un endoderme très apparent, est constitué par quatre gros faisceaux ligneux disposés en croix de Malte et recouverts par un liber et un péricycle mou. Le centre de cette croix est occupé par une moelle peu épaisse. Dans l'angle des quatre branches on distingue un petit faisceau de bois primaire recouvert par un tissu de cellules disposées en files radiales qui s'élargissent en se rapprochant de la périphérie. Le cylindre central de la racine montre un péricycle non sclérifié.

## 3.3 Composition chimique

### 3.3.1 Historique (40, 100)

Les premières études rudimentaires sur la racine commencèrent en 1827. G.W. Mears obtint des tannins, de l'acide gallique, une résine, de la gomme, de l'amidon, et des substances amères, mais ses tentatives pour trouver un alcaloïde échouèrent.

Dans les années 1950 et 1960, des investigations séparées de Corsano et Linde aboutirent à l'isolement de composés chimiques auxquels une activité biologique est attribuée. Il s'agit de glycosides triterpéniques, dont les deux xylosides (l'actéine et le cimicifugoside), ainsi que de la 27-

déoxyactéine.

En 1956, l'équipe de Gemeinhardt décéla la présence de cytosine et de méthylcytosine, mais Schindler ne pu reproduire ces résultats. Les travaux de Finnemore, mieux fondés, permirent l'obtention de traces d'alkaloïdes, d'une phytostérine, de l'acide isoféruleique, de quelques acides gras supérieurs, de l'acide salicylique, de plusieurs sucres et de tanins.

Un isoflavone, la formononétine, fut aussi rapporté en 1985 par Jarry et Harnischfeger (38). Depuis, en application de nouvelles techniques, des découvertes importantes ont été faites et on peut classer les principaux constituants de *C. racemosa* en deux groupes :

- Les glucosides
- Les substances phénoliques

### **3.3.2 Les glucosides (100)**

C'est l'utilisation empirique des préparations à base de *Cimicifuga racemosa* dans le traitement des troubles à point de départ vasculaire (bourdonnement d'oreilles, vertiges) qui incita Mercier et Balansard à reprendre l'étude pharmacologique de la Renonculacée.

Dans leur ouvrage *Sur les constituants du rhizome de Cimicifuga racemosa* paru en 1935, ils différencièrent quatre fractions glucosidiques du rhizome :

- Un tanin glucosidique : poudre rouge soluble dans l'eau, peu soluble dans les solvants organiques et donnant par hydrolyse du glucose et un phlobaphène.
- Une saponine acide très soluble dans l'eau et donnant des solutions moussantes par agitation. Cette fraction précipite par l'acétate neutre de plomb et le sulfate d'ammonium. Par hydrolyse, elle donne un produit brun d'aspect résineux et du glucose.
- Une fraction glucosidique : poudre claire soluble dans l'eau et l'alcool. Elle réduit la liqueur de Fehling en solution aqueuse après hydrolyse chlorhydrique.
- Une fraction glucosidique insoluble dans l'eau : poudre blanche, soluble dans les solvants organiques sauf l'éther. Elle réduit la liqueur de Fehling après hydrolyse.

S'appuyant sur ces résultats, Linde étudia en 1964 la fraction insoluble dans l'eau (la seule active d'après Mercier et Balansard). La drogue dégraissée à l'éther fournit un extrait à partir duquel il obtint par chromatographie sur alumine deux substances optiquement actives : la substance A (point de fusion 247-250°C) et la substance B (point de fusion 247-267°C), toutes deux définies comme glucosides.

Grâce aux travaux de l'équipe de Corsano publiés en 1962, deux xylosides furent isolés et rangés dans la classe des triterpènes. L'un des deux, l'actéine (figure 18), fut considéré comme identique au glucoside A en raison de son point de fusion, de son pouvoir rotatoire (point de fusion 246-250°C,  $(\alpha)_D = +75,7^\circ$ ). L'autre glucoside, dont l'aglycone est le cimigénol, a un point de fusion, une CCM et un spectre IR nettement différents de ceux du glucoside B.

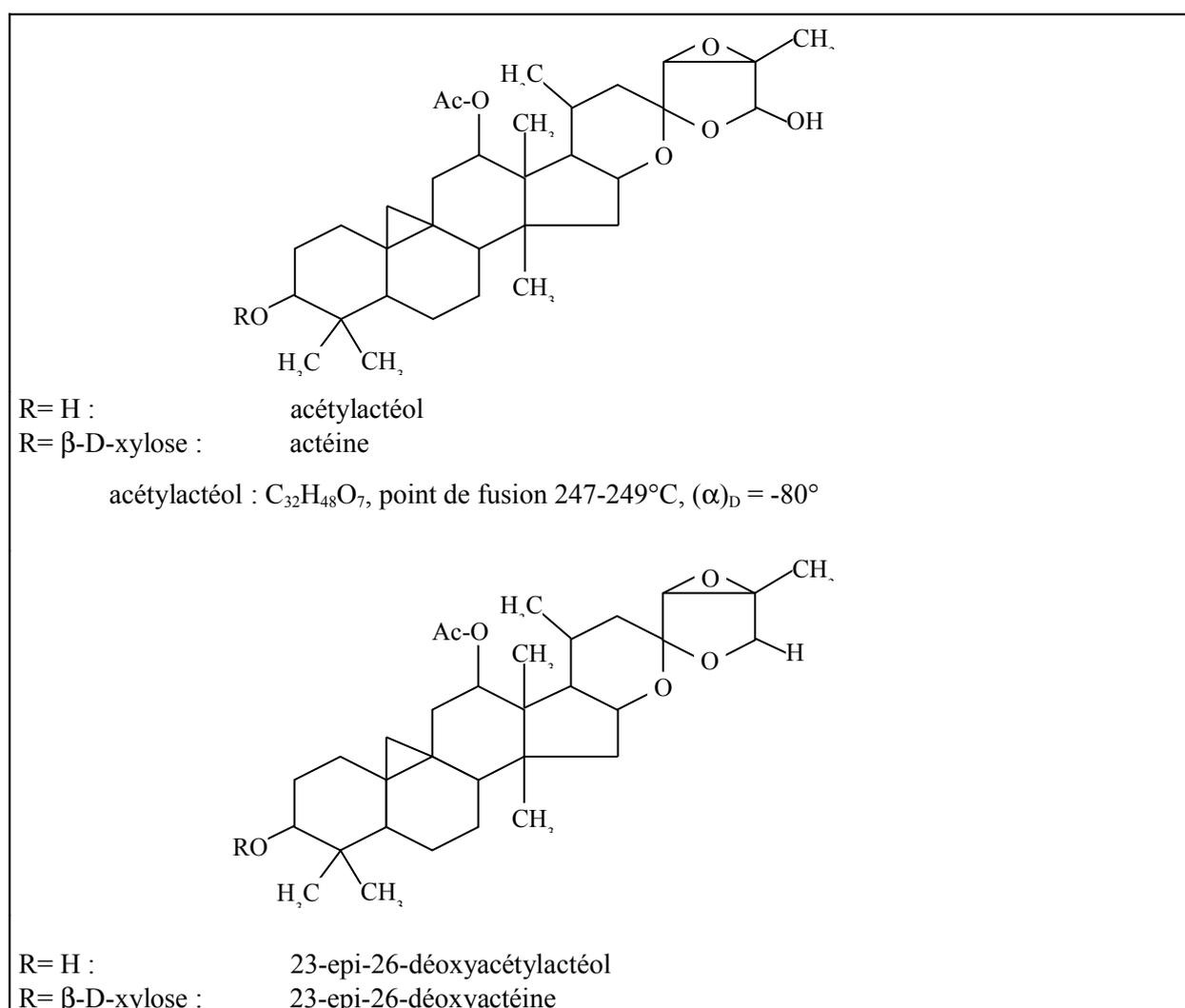


Figure 18 : Structures chimiques de l'actéine, de la 23-épi-26-déoxyactéine et de leurs génines respectives.

En 1964, Corsano publia une structure partielle du cimigénol et ses recherches aboutirent à la structure complète en 1965 : le cimigénol est la génine triterpénique du deuxième xyloside, appelé cimicifugoside (figure 19). La racine contient également le cimicifugoside M (figure 19), dont le sucre est un  $\alpha$ -L-arabinose, contrairement au cimicifugoside qui comporte un  $\beta$ -D-xylose.

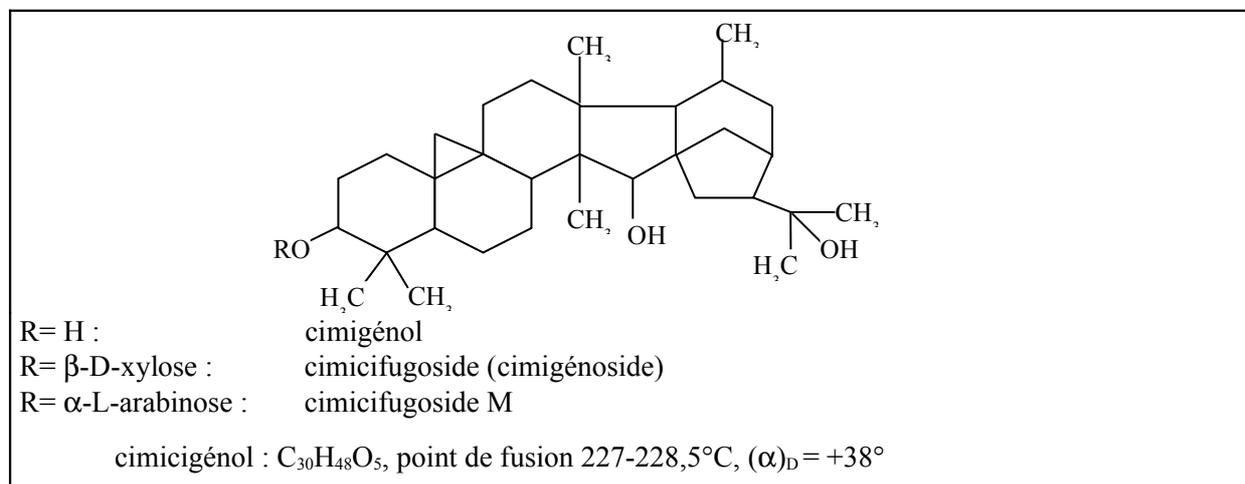


Figure 19 : Structures chimiques des cimicifugosides et de leur génine.

En 1967, les recherches de Linde, Corsano et Piancatelli, Panizzi conduirent à la publication commune de la structure de l'actéine : triterpène cyclopropanique dérivé du cycloarténol. Linde publia ensuite une série d'articles concernant la structure détaillée des noyaux A, B et C de l'actéine, ainsi que le spectre RMN de sa génine, l'acétylactéol, établissant que le xylose est lié par une liaison  $\beta$ -glucosidique en 3 (87, 88).

Un an plus tard, le 27-déoxyacétylactéol, génine de ce qu'on nommera longtemps 27-déoxyactéine, fut également découvert par Linde (89). En 1975, Radies, Kajtar et Peredy publièrent les spectres RMN du cimicifugoside et de l'actéine, mais c'est en 1998 que la structure finale de l'actéine fut dévoilée (136).

Un autre triterpène fut découvert en 1988 : il s'agit de la 23-épi-26-déoxyactéine, décrit à l'époque sous le nom erroné de 27-déoxyactéine (figure 18). A l'époque, la technologie RMN n'est pas aussi performante que de nos jours, et la stéréochimie du carbone 23 est dite *R*, alors qu'il s'agit d'une configuration *S*, comme pour l'actéine.

Les composés du rhizome furent mieux étudiés dans une étude dont les résultats furent publiés en avril 2002 par une équipe de chercheurs de l'*American Chemical Society* et de l'*American Society of Pharmacognosy* (24). Ils identifièrent, outre l'actéine, deux isomères de la 26-déoxyactéine, différant uniquement par la stéréochimie du carbone 23. Il s'agissait en réalité de la 23-épi-26-déoxyactéine, identique au composé jusque là décrit comme étant la 27-déoxyactéine ; et de la 26-déoxyactéine, présente en quantité trente fois moins importante que son isomère. La génine du 23-épi-26-déoxyactéine n'était donc plus le 27-déoxyacétylactéol, mais le 23-épi-26-déoxyacétylactéol. L'appellation 27-déoxyactéine est cependant toujours utilisée, ce composé servant de standard permettant de calculer la quantité de glycosides triterpéniques dans les préparations commerciales de *C. racemosa*.

Dans une étude parue en janvier 2000, une équipe de chercheurs américains mit au point une méthode de chromatographie liquide haute performance utilisant comme détecteur l'ionisation chimique à pression atmosphérique (LC/(+)APCIMS). Cette méthode permet d'identifier directement les quatre glycosides triterpéniques suivant : actéine, 23-épi-26-déoxyactéine, cimicifugoside et cimicifugoside M. Elle permet également de différencier les spécialités contenant *C. racemosa* de celles contenant *C. foetida*, ce dernier renfermant entre autre de l'actéine, de la 23-épi-26-déoxyactéine et du cimicifugoside, mais ne comportant pas de cimicifugoside M (73).

Si les quatre glycosides cités précédemment sont les plus fréquemment retrouvés dans la littérature, de nombreuses recherches ont permis d'enrichir les connaissances limitées sur la composition du rhizome. Ainsi, en 1995, une équipe japonaise publia la découverte des cimicifugosides H-1, H-2 et H-3 (77).

Quelques années plus tard, huit nouveaux glycosides triterpéniques sont isolés par une équipe américaine de l'*American Chemical Society* et de l'*American Society of Pharmacognosy*. Il s'agit de molécules du type 9,19-cyclolanostane : les cimiracémosides A-H (figure 20) (136).

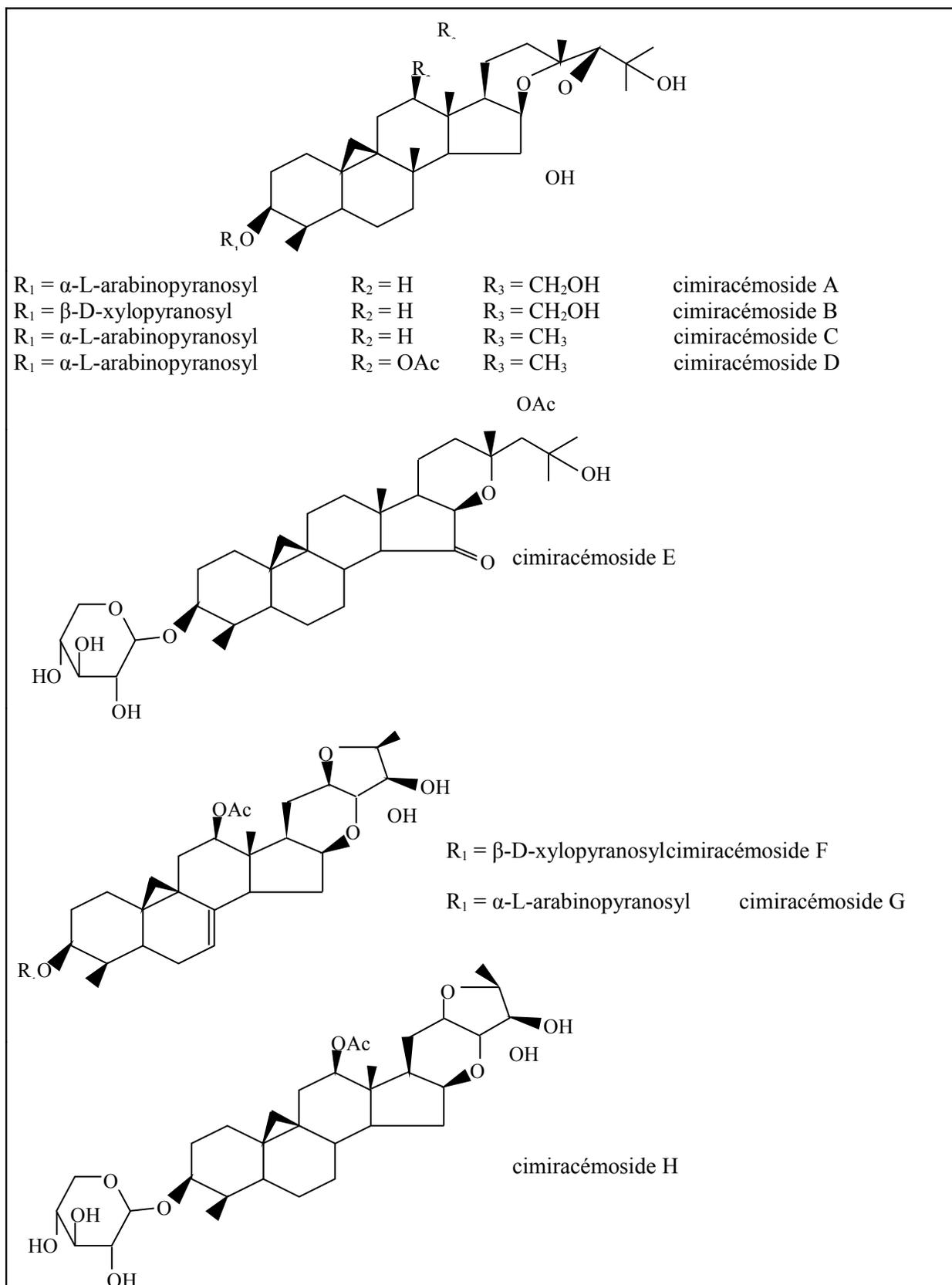


Figure 20 : Structures chimiques des cimiracémosides A-H (136).

En Juillet 2001, une autre équipe des mêmes sociétés américaines isole un nouveau glycoside de type cycloartane : l'actaeaépoxyde 3-O-β-D-xylopyranoside (figure 21) (150) et en octobre 2002, les cimiracémosides I-P sont découverts par Chen et ses collaborateurs (23).

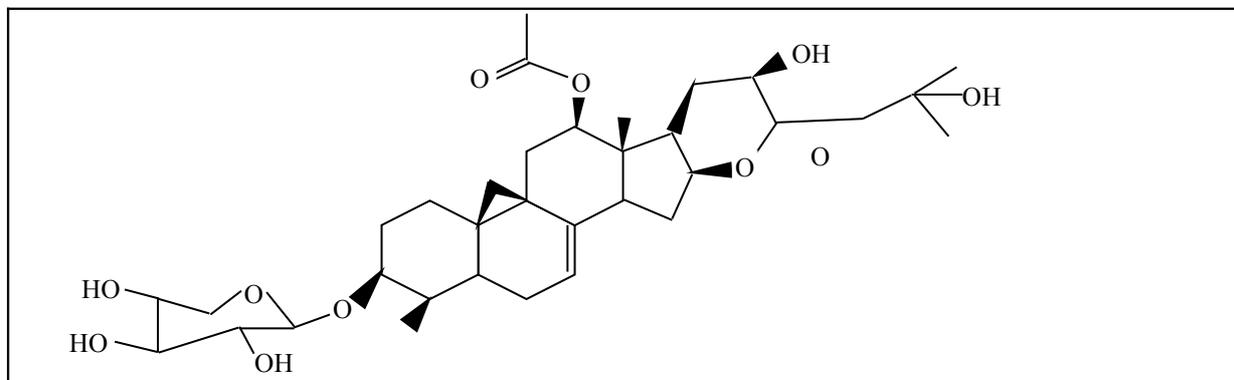


Figure 21 : Structure chimique de l'actaeaépoxyde 3-O-β-D-xylopyranoside (150).

### 3.3.3 Les substances phénoliques

En 1985, Jarry et Harnischfeger mirent en évidence la présence de formononétine, isoflavone à activité hormonale présente dans de nombreuses Fabacées (67). Si les isoflavones sont fréquentes dans cette famille, elles sont relativement rares dans les autres familles de plantes. La présence de flavones dans le rhizome de *Cimicifuga racemosa* fut donc mise en doute et des tests pour les quantifier aboutirent à des quantités très faibles, laissant penser que la drogue testée avait été souillée par des espèces similaires (40).

Dernièrement, une étude américaine faisant l'analyse par CCM et CLHP des rhizomes et racines de treize populations de *C. racemosa* originaires des USA a confirmé l'absence de ce composé dans la plante (76).

Si l'absence de formononétine et donc de phyto-œstrogènes paraît évidente, le rhizome contient malgré tout d'autres composés phénoliques ou acides aromatiques (24).

C'est le cas d'esters de l'acide hydroxycinnamique isolés d'un extrait éthanolique du rhizome par une équipe allemande au cours d'une étude publiée en 1999 : l'acide cafféique, l'acide férulique, l'acide isoférulique, l'acide fukinolique (acide 2-E-cafféoylfukiique), l'acide cimicifugique A (acide 2-E-féruloylfukiique), l'acide cimicifugique B (acide 2-E-isoféruloylfukiique), l'acide cimicifugique E (acide 2-E-féruloylpiscidique) et l'acide cimicifugique F (acide 2-E-isoféruloylpiscidique) (figure 22) (80).

Cette découverte fut confirmée et enrichie par une équipe américaine en 2003. Deux nouveaux constituants furent ainsi rapportés : l'acide déhydrocimicifugique A et l'acide déhydrocimicifugique B. (85)

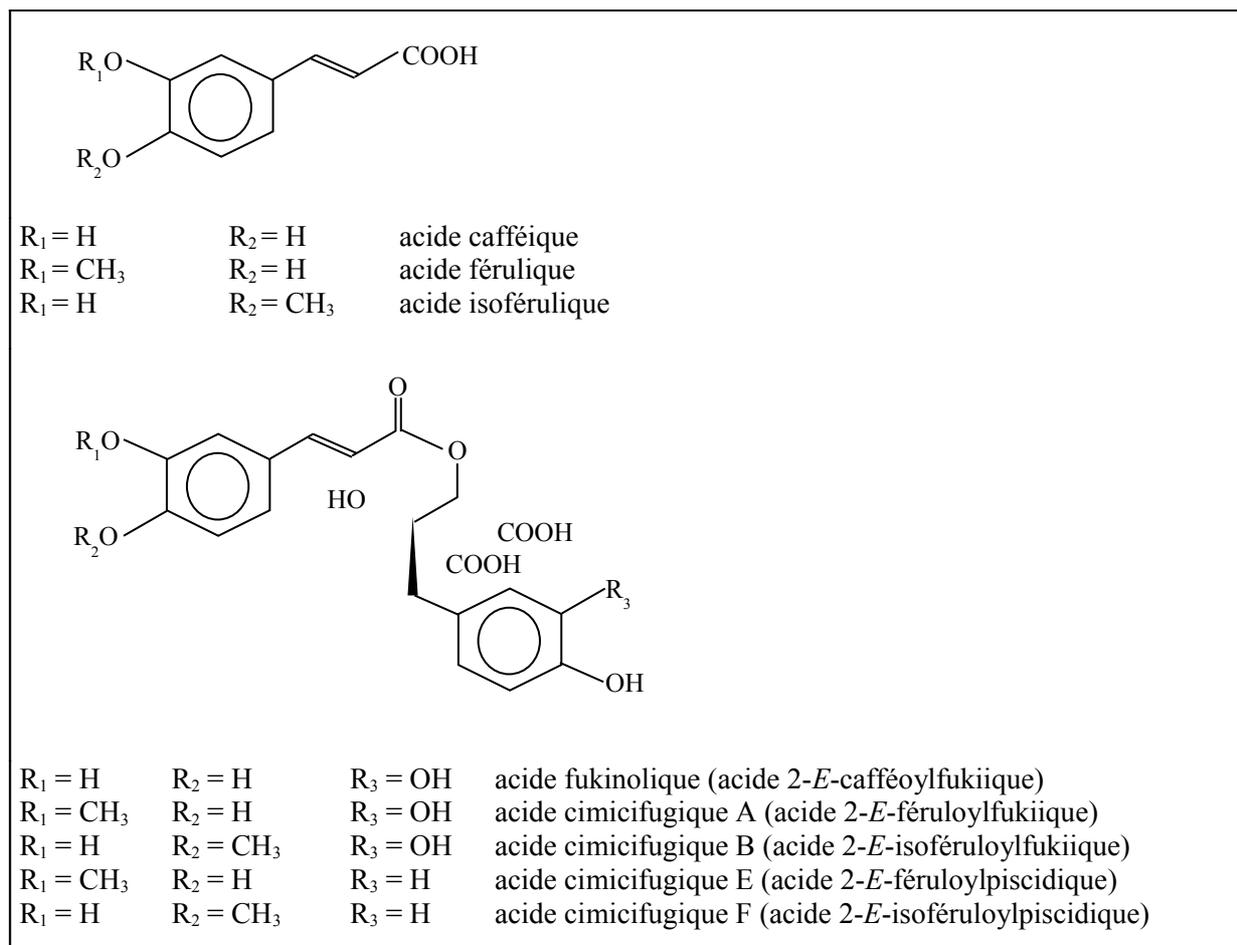


Figure 22 : Structures chimiques des acides cafféique, férulique, isoférulique, fukinolique et cimicifugiques A-F (80).

En 2002, une équipe de chercheurs américains de l'Illinois mit en évidence quatre esters phénylpropanoïques, les cimiracémates A-D (figure 23), isolés de la fraction éthanolique du rhizome de la plante. C'est la première fois que l'on rapporte la présence de ce type de composés dans la famille des Renonculacées. Un composé proche, le férulate de coniféryle, fut précédemment documenté dans le *Coreopsis parvifolia*, membre des Astéracées, tout comme dans l'*Angelica sinensis* (Apiacées). Ces composés sont dérivés de deux unités phénylpropanoïques. Ils semblent formés par estérification plutôt que par couplage oxydatif de phénols comme dans le cas des lignanes. Les cimiracémates A–D doivent donc être classés comme esters de dimères phénylpropanoïques et non comme lignanes (22).

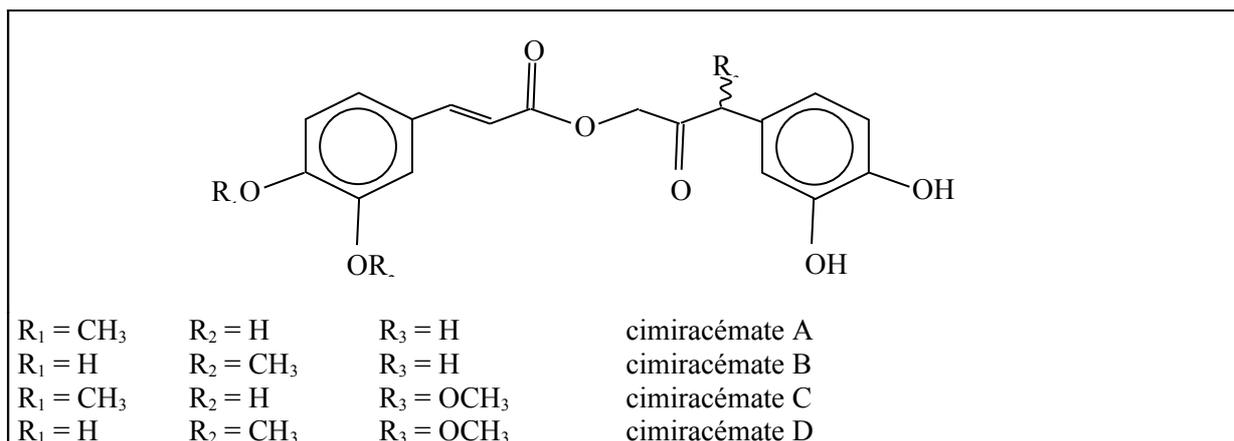


Figure 23 : Structures chimiques des cimiracémates A, B, C et D (22).

### 3.3.4 Autres composants du rhizome (7)

Le rhizome de *Cimicifuga racemosa* contient également une résine appelée cimicifugine ou macrotyne, des tanins, des flavonoïdes, de l'acide salicylique, des acides gras qui forment une huile volatile ainsi que de l'acide ascorbique, du calcium, du zinc et du sélénium.

## 3.4 Contrôles (154)

Les contrôles effectués sur la drogue sont de deux types : les essais botaniques (identifications macroscopique et microscopique) et les essais physico-chimiques.

### 3.4.1 Essais botaniques

#### 3.4.1.1 Identification macroscopique

Elle consiste à retrouver les caractéristiques botaniques de la plante.

Il ne faut pas confondre l'actée à grappes noires (*Cimicifuga racemosa*) avec l'actée à grappes bleues (*Caulophyllum thalictroides*) ou blanches (*Actaea alba*) qui n'ont pas les mêmes propriétés et qui sont toutes les deux toxiques.

#### 3.4.1.2 Identification microscopique

La drogue pulvérisée, de couleur brun-noir, est caractérisée par de nombreux vaisseaux pourvus de ponctuations aréolées, de fibres ligneuses, d'un parenchyme cortical et de grains d'amidon entre 3 et 15  $\mu\text{m}$ , simples ou légèrement composés, à couches concentriques.

La souche rhizomateuse est constituée par un cylindre central dont les larges bandes libéro-ligneuses sont disposées en croix, avec des amas libériens primaires adossés au liber secondaire.

### 3.4.2 Essais physico-chimiques

On réalise une CCM.

Solution à examiner : chauffer pendant 15 min à 80°C, 1g de drogue pulvérisée avec 5 mL d'éthanol à 50% (v/v). Le filtrat, complété à 50 mL sert de solution à examiner.

Solution de référence : 1mg de 27-déoxyactéine dans 1 mL de méthanol.

Solvants d'élution : acétate d'éthyleméthanol (85:15).

Phase stationnaire : gel de silice 60F<sub>254</sub>.

Dépôts : 20 µL de solution à examiner et 20 µL de solution de référence.

Le développement est de 10 cm. La détection se fait après pulvérisation du réactif anisaldéhyde-acide sulfurique, puis chauffage pendant 5 min à 110°C. L'interprétation se fait à la lumière du jour. On observe des zones brun-rouge des composants majeurs aux Rf 0,50, 0,60 et 0,65.

### **3.4.3 Falsifications**

Elles sont occasionnelles et se font avec d'autres espèces de *Cimicifuga* (*C. americana*) ou d'*Actaea* (*A. pachypoda*), parfois aussi par *Hellebori radix*, qui se différencient par leurs caractères microscopiques distincts et au moyen de la CCM.

## 4 Historique des utilisations de la plante

### 4.1 Utilisation par les peuples indigènes d'Amérique du nord avant l'arrivée des colons (40)

Les auteurs attribuent les premières utilisations de *C. racemosa* aux groupes indigènes d'Amérique du Nord : ainsi la racine était couramment utilisée pour soigner les morsures de serpents, d'où son nom de "snakeroot", mais aussi en gargarisme pour les maux de gorge.

Les indiens Oklahoma-Delaware l'utilisaient en association avec *Inula helenium* L., plante de la famille des Astéracées et avec *Collinsonia canadensis* L. (Lamiacées), en tant que tonique.

Les Iroquois, dont les appellations traditionnelles de la plante ont été traduites par "horse smells" et "smells like horse", utilisaient la décoction de la racine pour favoriser la montée de lait. Cette décoction était aussi utilisée en bains de pieds pour traiter les rhumatismes et les feuilles servaient de cataplasmes pour traiter les douleurs dorsales des jeunes enfants.

Les indiens Cherokee utilisaient les essences alcooliques des racines pour traiter les rhumatismes; également en temps que tonique, diurétique, antalgique, emménagogue (favorise les écoulements mensuels) et pour son activité astringente. L'infusion de la racine était utilisée pour traiter refroidissements, toux, constipation, fatigue, urticaire, rhumatismes, maux de dos, et pour favoriser le sommeil des bébés. Un mélange de *Actaea pachypoda* Ell. (Renonculacées), de *Cimicifuga racemosa*, de *Prunus virginiana* L. (Rosacées) et de *Phlox stolonifera* Sims. (Polémoniacées) était utilisé en infusion puis "soufflé" quatre fois à un patient fébrile pour faire tomber la température. Cet usage est parfois cité dans la littérature, bien qu'il s'agisse plus d'un rite que d'un réel effet pharmacologique.

Les indiens Algonquins du nord-est utilisaient la racine de *Cimicifuga racemosa* comme remède courant pour les troubles rénaux. Deux ou trois petits morceaux de la racine étaient infusés pour faire une tisane que l'on buvait à raison d'une tasse deux à trois fois par jour.

Au début du XIX<sup>ème</sup> siècle, Benjamin Smith Barton, professeur de botanique et de matière médicale, fait les observations suivantes : "*Actaea racemosa* ou Black-Snake-root, est aussi une drogue de valeur". Il écrit : "Il est parfois appelé Squaw-root (racine de squaw), sans doute parce qu'il a été utilisé comme drogue par nos Indiens. La racine de la plante est très astringente. Dans des maux de gorge dits "putrides" qu'on trouvait majoritairement à Jersey, une forte décoction des racines fut utilisée il y a de nombreuses années, avec succès, en tant que gargarisme." Il fut ainsi le point de départ de la littérature médicale d'Amérique du nord sur cette plante.

En 1822, Jacob M. Bigelow, éminent professeur de matière médicale à l'université de Harvard qui contribua largement à l'élaboration de la première *United States Pharmacopoeia (USP)*, ajoute : "Nous savons que les Indiens firent grand usage de cette plante pour les rhumatismes; ainsi que comme agent *ad partum accelerandum*".

Les frères Lloyd citent également le *Botanic Physician* d'Elisha Smith, paru en 1830 : "Les Indiens soignent le "ague" en favorisant la sudation par l'emploi des racines". "Ague" est défini par une forte poussée de fièvre ou par des frissons récurrents.

Mais s'il a été beaucoup utilisé, le *Cimicifuga racemosa* a aussi pu être confondu avec d'autres espèces et son identité correcte n'est pas assurée dans la littérature du nord-est des Etats-Unis.

La plante apparaît pour la première fois sur la liste primaire de l'*USP* en 1840, après être apparue sur la liste secondaire dès 1820 sous le terme de *C. serpentaria*.

## 4.2 Histoire médicale aux USA (40)

En 1818 (22), William Hand, utilisant le terme de *Cimicifuga serpentaria* écrit : "En infusion, Black cohosh favorise les sécrétions et est antalgique dans les rhumatismes chroniques, fièvres, coliques et dans les affections de l'utérus." Ce travail établit son usage comme remède populaire au début du XIX<sup>ème</sup> siècle aux Etats-Unis.

Même avant son admission dans l'*USP*, le *Cimicifuga* semble avoir été aussi bien connu en tant que remède populaire que des médecins. La plupart des auteurs citent Barton. Rafinesque étend la liste de ses applications, le nommant astringent, diurétique, sudorifique, antalgique, insecticide et emménagogue. Il note qu'il s'agit d'un des premiers remèdes utilisés par les indiens pour les rhumatismes, mais aussi un gargarisme pour les maux de gorge. Même Bigelow (1822), paraphrase largement Rafinesque en énumérant ses usages. Plus tard, Lloyd explique que les premiers auteurs, de Schoepf (1785) à Rafinesque (1828), ajoutèrent peu de chose à ce qui avait été enseigné par les Indiens.

Le premier "nouvel" usage est attribué à Horton Howard, qui en 1836, cite les bénéfices de la décoction dans le traitement de la variole. Plus tard, en 1872, le docteur G. H. Norris rapporte des bienfaits des préparations de black cohosh lors d'une épidémie de petite variole en Alabama.

Ses usages dans des affections nerveuses (chorée), rhumatismes, comme diaphorétique en cas de fièvre, et d'autres usages variés, abonde dans la littérature médicale du début du dix-neuvième siècle. Au milieu du dix-neuvième siècle, les écrits médicaux sur la plante commencent à se focaliser sur ses utilisations en gynécologie. En 1849, l'Association Américaine Médicale nouvellement formée s'y intéresse dans ses publications. Frances Porcher écrit : "La racine est utilisée dans les désordres auxiliaires de l'utérus, et a une affinité spéciale pour cet organe".

John King, qui était spécialisé en obstétrique et gynécologie en tant que professeur d'obstétrique à l'*Eclectic Medical Institute*, Cincinnati, et auteur de nombreux travaux à ce sujet, devient le principal défenseur du *Cimicifuga racemosa*, en parlant à ses élèves comme de son "remède favori". Il l'utilisa dès 1832 et dit le trouver "très efficace dans les maladies des organes de reproduction féminins : ovarite chronique, endométriose, aménorrhée (absence de règles), dysménorrhée (règles douloureuses) et ménorragies (règles anormalement abondantes ou longues), frigidité, stérilité, menace d'avortement, subinvolution de l'utérus et pour soulager les douleurs postopératoires qui en découlent". Ses usages variés sont résumés dans le livre des frères Lloyd : *Drug Traetise on Macrotys*. "C'est le remède pour les sensations désagréables de l'utérus chez la femme enceinte, (...). C'est indubitablement un *partus preparator* chaque que fois que la femme ressent des sensations désagréables dans les derniers mois de grossesse. C'est aussi un remède de valeur pour corriger les désordres des menstruations, enlever la douleur et favoriser un fonctionnement normal. *Macrotys* influence directement les organes de reproduction. Cette influence semble être complète sur le système nerveux, enlevant les irritations, les innervations irrégulières et renforçant le fonctionnement normal. A ce sujet, il n'est surpassé par aucun agent de notre *Materia Medica* et est très largement utilisé."

En 1875, un nouveau remède : le "*Lydia Pinkham's Vegetable Compound*", fait sensation chez les américaines. Ce remède utilisé pour soulager le stress menstruel et la tension nerveuse contient une quantité importante d'actée (169).

### 4.3 L'Expérience européenne de 1743 à 1980 (40)

Le *Cimicifuga racemosa* est introduit en Europe pour la première fois en 1742. Il est cultivé comme plante ornementale en Angleterre à Eltham dans le Sherard's Garden et dès 1743, Colden est le premier européen à en recommander l'utilisation pour stimuler les contractions utérines. Apparemment, il inspire Linné, puisque ce dernier ajoute la plante à sa *Materia medica* en 1749.

Ce n'est qu'à la fin du dix-neuvième siècle que le *Cimicifuga racemosa* est introduit en Allemagne où il devient au début du vingtième siècle un remède homéopathe, puis un médicament de phytothérapie dans les années trente. On l'utilise pour les retards de règles chez des patientes obèses, les neuralgies avec myalgie et arthralgie, et chez les patientes préménopausées ayant des déséquilibres endocriniens ou dans les dépressions prémenstruelles. La plante se révèle alors particulièrement utile dans les milieux ruraux dépourvus de gynécologues. A la fin des années cinquante, les préparations à base de *Cimicifuga racemosa* sont largement utilisées par les médecins allemands.

Il existe cependant un grand débat dans la littérature scientifique, car ses utilisations sont fondées sur des observations cliniques et ne s'appuient que sur de rares études pharmacologiques chez l'animal. Après une première partie du siècle essentiellement marquée par l'utilisation empirique de la plante, les recherches pharmacologiques et cliniques débutent alors en 1944 avec Gizycki. Elles sont de nos jours encore d'actualité.

## 5 UTILISATIONS actuelles

Le *Cimicifuga racemosa* est une plante très peu utilisée en France. Actuellement une seule spécialité y est commercialisée et la plante n'est pas inscrite à la pharmacopée française. Le *Dorvault* lui consacre cependant quelques lignes.

C'est en Allemagne qu'elle est utilisée fréquemment ainsi qu'aux USA. La plante est inscrite à la pharmacopée américaine depuis 1830 sous le nom de "*black snakeroot*" (119). De plus, son utilisation a été approuvée par la Commission Allemande E en 1989. Elle y est définie comme un médicament ne nécessitant pas de prescription médicale pour traiter les troubles prémenstruels, les dysménorrhées et les symptômes neurovégétatifs de la ménopause.

On retrouve également dans la littérature d'autres utilisations que nous détaillerons plus bas.

### 5.1 Utilisations Dans les troubles de la ménopause

C'est sa principale indication de nos jours et celle qui fait l'objet de la plupart des recherches qui ont lieu sur la plante.

Chez la femme ménopausée ou périménopausée, la plante est utilisée pour lutter contre les symptômes neurovégétatifs et psychiques de ces périodes tels que : les bouffées de chaleur, les palpitations cardiaques, la nervosité, l'irritabilité, les vertiges, les troubles du sommeil, les sueurs ou encore la dépression.

On trouve sur Internet de nombreux sites de ventes par correspondance (pour la plupart américains et allemands) où les bienfaits de la drogue sont vantés dans le cadre de la prise en charge de la ménopause comme alternative à l'administration d'œstrogènes. En 2000, elle était la 14<sup>ème</sup> plante la plus vendue sur Internet aux USA (118).

### 5.2 Autres utilisations

#### 5.2.1 Gynécologiques

La plante est utilisée dans les dysménorrhées pour ses propriétés antispasmodiques (39, 161, 169). On l'emploie également dans les troubles du syndrome prémenstruel tels que les tensions mammaires, les variations de l'humeur ou encore la prise de poids (47, 169).

#### 5.2.2 Cardio-vasculaires

On l'utilise principalement comme hypotenseur (169).

#### 5.2.3 Bourdonnements d'oreilles

Dès 1885 un chirurgien de Dublin, A. Patton, signale son application dans le traitement des bourdonnements d'oreille. En cas d'affection non compliquée de l'oreille moyenne ou interne, il permet d'obtenir la diminution puis la cessation de ces phénomènes auditifs. Cet usage sera confirmé par d'autres médecins au cours du XX<sup>ème</sup> siècle (Dr Goufas en 1956, Dr Belaiche en 1982) (100).

#### 5.2.4 Affections neurologiques et psychiatriques

Son utilisation dans la dépression (notamment en association avec le millepertuis) est commune (47). On utilise aussi ses propriétés antispasmodiques dans les dystonies neurovégétatives (39).

#### 5.2.5 Divers

On l'utilise aussi dans les alopecies, comme expectorant et dans l'arthrite et les rhumatismes (169).

## 6 Préparations et spécialités

### 6.1 Diverses préparations a base de *Cimicifuga racemosa*

Le **rhizome séché** peut être utilisé sous forme de décoction. Cela consiste à faire bouillir la drogue dans de l'eau pendant 5 à 10 minutes. La décoction est en suite filtrée, refroidie et peut se conserver ainsi 48 heures au réfrigérateur (169).

On peut également l'utiliser réduit en fine poudre mise en capsules (169).

On peut aussi réaliser un **extrait liquide** de la plante 1:1 (1 g pour 1 mL) dans de l'éthanol à 90% (169).

Une **teinture** peut également être utilisée ; 1:5 dans de l'éthanol à 40%, 1:10 dans l'éthanol à 60% (169).

On utilise aussi des **extraits standardisés** qui varient selon les fabricants et qui interviennent dans la composition de spécialités (169). Il existe de nombreuses spécialités à base de *Cimicifuga racemosa*, commercialisées pour la plupart à l'étranger. Nous nous intéresserons tout particulièrement à celles ayant fait l'objet d'études et de publications, ainsi qu'aux rares spécialités commercialisées en France. Dans les deux cas, ces spécialités ne contiennent que cette plante.

### 6.2 Spécialités utilisées lors des études pharmacologiques et cliniques.

#### 6.2.1 contenant l'extrait bno 1055

Il s'agit d'un extrait hydro-alcoolique de la plante que l'on trouve notamment dans les spécialités Klimadynon® et Menofem®, médicaments ayant fait l'objet d'études pharmacologiques et cliniques.

##### 6.2.1.1 Préparation de l'extrait BNO 1055 (157)

Les rhizomes de la plante finement moulus sont extraits par 5 fois avec 50% (v/v) d'eau et d'éthanol pendant 48h avec une vitesse de percolation de 500 kg/h. Après filtration, l'extrait est concentré sous vide et séché par évaporation à une pression de 100-140 mbar avec une méthode brevetée. La température ne dépasse pas les 40°C.

### 6.2.1.2 Menofem® (Boehringer Ingelheim)

Il s'agit d'un médicament commercialisé en Suisse (36). Il est indiqué dans les troubles de la ménopause. Cette spécialité se présente en boîtes de 30 ou 60 comprimés. Sa posologie est de 1 comprimé matin et soir (166).



Figure 24 : La spécialité Menofem® (166)

### 6.2.1.3 Klimadynon® (Bionorica)

Cette spécialité est disponible en Allemagne, dans les pharmacies. On la trouve également à Hong-Kong et à Singapour (101). Elle est indiquée dans les troubles de la ménopause. Elle se présente de trois façons : Klimadynon uno® (1 comprimé/j, de préférence le soir), Klimadynon filmtabletten® (1 comprimé matin et soir), Klimadynon lösung® (30 gouttes matin et soir) (159).



Figure 25: Les différentes formes commerciales de Klimadynon® (159)

## 6.2.2 contenant un extrait isopropanolique de la drogue : Remifemin™ (Glaxo Smith Kline)

C'est la spécialité qui donne et a donné lieu au plus grand nombre d'études cliniques (études qui sont le plus souvent financées par le laboratoire). Elle existe depuis les années 1950 et est standardisée à 1 mg de 27-déoxyactéine par comprimé de 20 mg.

On la trouve en Allemagne, à Singapour et en Suisse (101). Elle est indiquée dans les troubles de la ménopause, mais également dans les désordres menstruels. Sa posologie est de 1 à 2 comprimés à 20 mg matin et soir, au cours ou en dehors des repas. (168).

Il existait auparavant une forme liquide de la spécialité (gouttes buvables). On la retrouve notamment dans les études cliniques les plus anciennes.



Figure 26 : La spécialité Remifemin<sup>TM</sup> (168)

### 6.3 Spécialité disponible en France

Actuellement, on ne trouve en France qu'une seule spécialité à base de *Cimicifuga racemosa*. Il s'agit du Cimipax® (laboratoire Iprad) (172).

Cette spécialité se présente sous la forme d'un boîte de 20 gélules contenant chacune 9 mg d'un extrait hydroalcoolique sec de parties souterraines titrant au minimum à 8% en triterpénoïdes exprimé en 27-déoxyactéine.

De part son AMM (3441271), ce médicament est indiqué comme sédatif pouvant réduire la nervosité des adultes, notamment en cas de troubles du sommeil. Il n'est donc pas explicitement indiqué chez la femme ménopausée, mais peut tout à fait être employé chez cette dernière pour limiter les troubles neurovégétatifs de cette période. Sa posologie est de 2 à 4 gélules/j, à prendre au moment des repas avec un grand verre d'eau.

Ce médicament est disponible sans prescription médicale et est remboursé à 65% par la sécurité sociale.

On peut également se procurer en pharmacie la teinture mère commercialisée par les laboratoires Boiron®, Dolisos® ou Ferrier®. Cette teinture mère est indiquée dans les troubles légers du sommeil, l'irritabilité, la nervosité, les bouffées de chaleur et le tableau anxiodépressif qui y est associé. Elle est administrée à raison de 100 gouttes matin et soir et est remboursée à 35% par la

sécurité sociale.

#### **6.4 Spécialité retirée du marché français (172)**

Cette spécialité s'appela successivement Panophyte de *Cimicifuga* T/Perret solution<sup>®</sup> (Iprad) puis Panophyte de *Cimicifuga* 3,75 mg/5 mL solution buvable<sup>®</sup> (Etris) (AMM : 3023183).

Il s'agissait d'une solution buvable (flacon de 150 mL) indiquée dans les acouphènes, les baisses d'acuité auditive et les vertiges vestibulaires, à la posologie d'une à deux cuillères à café matin et soir. Cette spécialité était disponible sans ordonnance. Elle fut supprimée en septembre 1999.

#### **6.5 Autres spécialités citées dans le Martindale (101)**

##### **6.5.1 Indiquées dans les troubles de la ménopause**

Allemagne : Cefakliman mono<sup>®</sup>, Cimisan<sup>®</sup>, Cirkufemal<sup>®</sup>, Evalin<sup>®</sup>, Femikliman uno<sup>®</sup>, Feminon C<sup>®</sup>, Herbagyn<sup>®</sup>, Indianische Frauenwurzel Kapseln<sup>®</sup>, Jinda<sup>®</sup>, Klimadynon<sup>®</sup>, Kytta-kliman<sup>®</sup>, Natu-fem<sup>®</sup>, Valverde Traubensilberkerze<sup>®</sup>.

Suisse : Cimifemine<sup>®</sup>

##### **6.5.2 Indiquées dans les désordres menstruels**

Allemagne : Cefakliman mono<sup>®</sup>

##### **6.5.3 Indiquées dans les dysménorrhées**

Allemagne : Femilla N<sup>®</sup>

**Proprietes pharmacologiques**  
**et**  
**effets thérapeutiques de la plante**

## Propriétés pharmacologiques et effets thérapeutiques de la plante.

### 1 les études réalisées chez l'animal

C'est en 1944 que les recherches pharmacologiques sur la plante ont débuté grâce à Gizycki. Depuis cette époque, de nombreuses équipes de chercheurs, essentiellement américaines et allemandes, ont essayé de percer les mystères du *Cimicifuga racemosa* (CR).

#### 1.1 Propriétés justifiant l'emploi chez la femme ménopausée

##### 1.1.1 Régulation hormonale

De nombreux tests *in vivo* ont été réalisés sur des animaux pour mettre en évidence une action de la drogue sur les taux d'hormones.

Ces recherches ont surtout concerné la LH, directement impliquée dans les bouffées de chaleur.

##### 1.1.1.1 Action sur la LH et la FSH

Chez le rat ovariectomisé, comme chez la femme ménopausée, on observe une hyperactivité du générateur de GnRH et donc une augmentation des pulses de LH (157). Il s'agit donc d'un modèle intéressant pour l'étude des troubles de la ménopause.

Jarry a constaté le premier une diminution des taux de LH chez des rats ovariectomisés recevant un extrait dichlorométhanique de la plante ; il a alors attribué cette action aux glycosides triterpéniques : l'actéine et le cimicifugoside. Par contre, il n'a pu obtenir le même effet avec la fraction éthanolique.

De même, les résultats obtenus sur la LH avec la fraction dichlorométhanique n'ont pu être retrouvés au niveau des taux de FSH (66).

Jarry a également mis en évidence une diminution des taux de LH par une fraction chloroformique (67).

Par la suite, Düker mis en évidence une baisse des taux de LH pour un extrait méthanolique de la plante, mais échoua avec un extrait hydrophile. Dans son étude, l'action sur les taux de FSH s'avéra nulle (33).

Cette baisse du taux de LH a ensuite été retrouvée par Eagon (36), puis de nouveau par Jarry (68). Ce dernier réalisa son étude avec l'extrait hydro-alcoolique (58%, v/v) BNO 1055 contenu dans les spécialités Klimadynon® et Menofem®.

Trois études récentes, parues dans le *Journal of steroid biochemistry* (176), l'*European journal of endocrinology* (133) et la revue *Maturitas* (157), ont utilisé ce même extrait BNO 1055.

Dans les deux premières, il fut clairement montré qu'une injection ponctuelle de l'extrait de CR (b) pouvait diminuer significativement le taux de LH de rats ovariectomisés, de même qu'une injection de 17 $\beta$ -estradiol (a). En comparaison, le placebo (c) se montra inactif.

La figure 27 montre les résultats d'une de ces études (133).

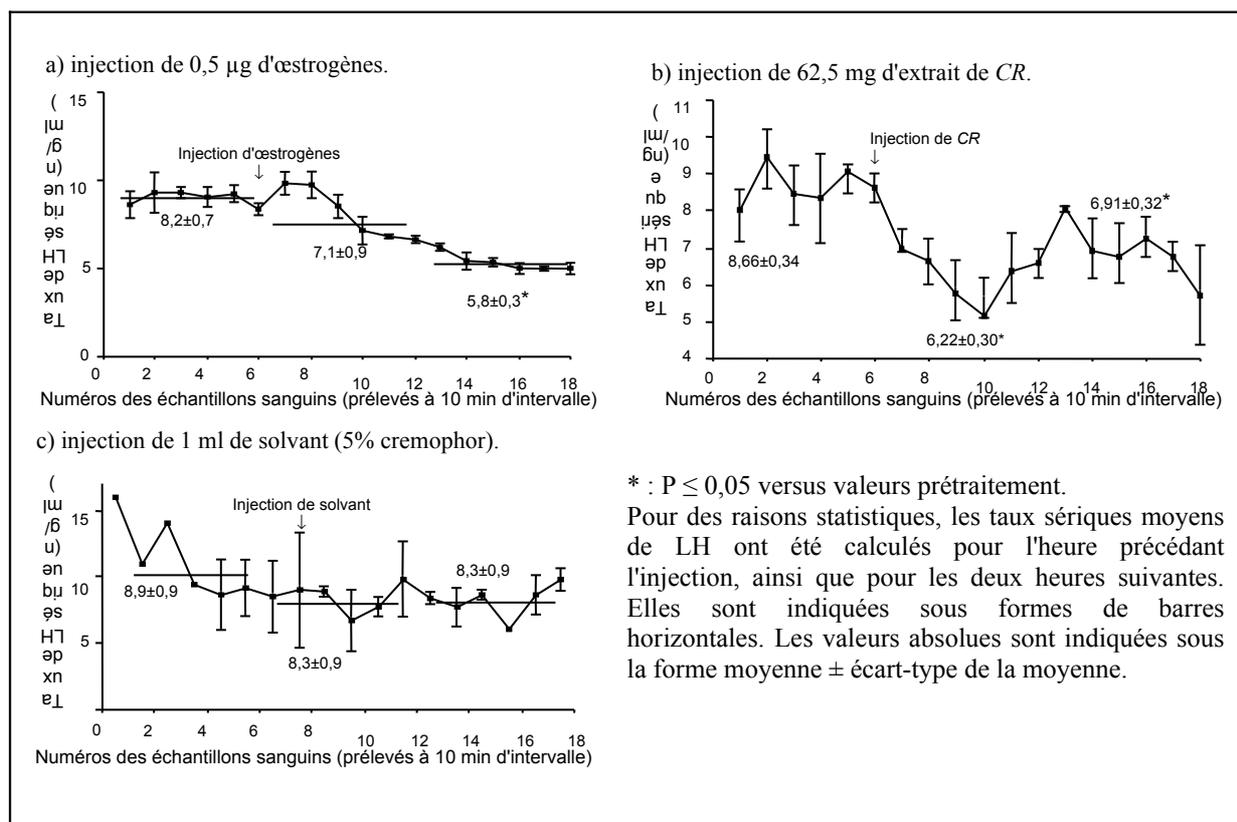


Figure 27 : Effets d'une injection intraveineuse unique d'œstrogènes, de l'extrait BNO 1055 de CR et du solvant sur les taux sériques de LH (133).

Dans la troisième étude, les chercheurs ont comparé l'action du CR avec celle d'un phyto-œstrogène : la génistéine. Ils ont observé avec le CR BNO 1055 une diminution de la LH chez des rats ovariectomisés, la génistéine restant sans effet.

Les figures 28 et 29 rendent compte de ces résultats.

Ainsi, sur la figure 28, on observe les variations des taux sériques de LH chez des rats ovariectomisés.

Les taux sériques de LH fluctuent chez le rat ovariectomisé (témoin) en raison de l'hyperactivation du générateur de pulses de GnRH.

Cette hyperactivation peut être amortie par une injection IV de 3,5 µg d'œstadiol, conduisant à une diminution significative ( $P < 0,05$ ) des taux sériques de LH.

L'injection d'E2 permet de supprimer cet effet et de baisser significativement le taux de LH (157).

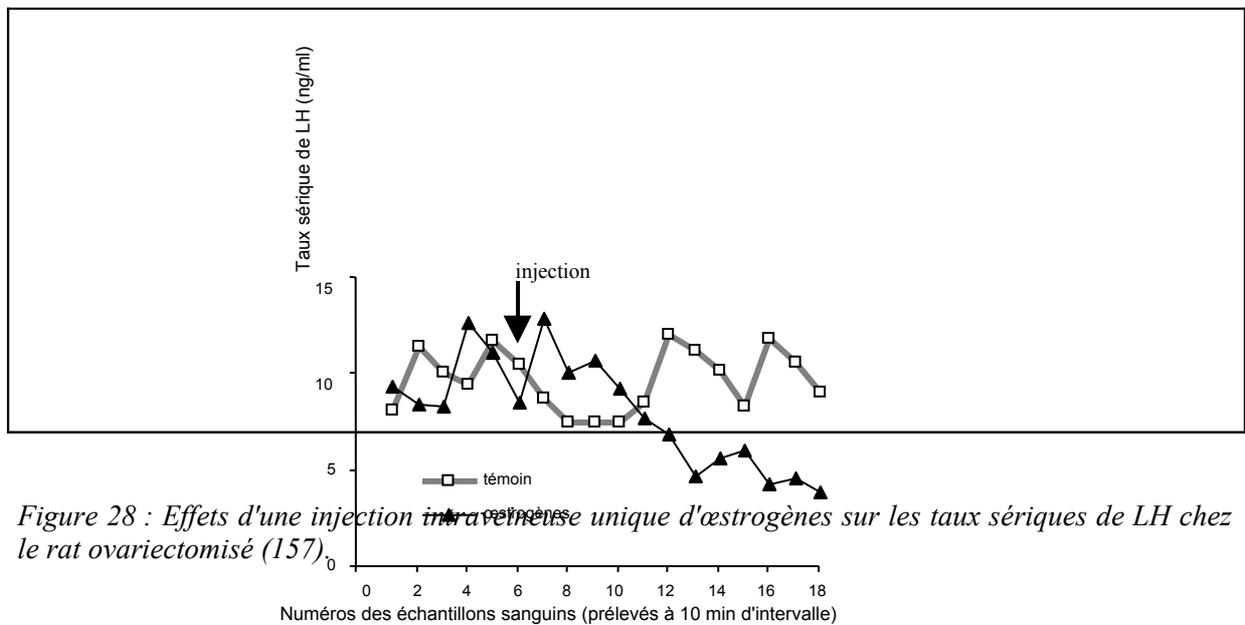


Figure 28 : Effets d'une injection intraveineuse unique d'œstrogènes sur les taux sériques de LH chez le rat ovariectomisé (157).

Sur la figure 29, on observe les variations des taux de LH dans le sérum de rats ovariectomisés après injection de l'extrait BNO 1055 et de génistéine.

Les taux sériques de LH chez le rat ovariectomisé ne sont pas réduits par une injection de 3,5 mg de génistéine, tandis que l'injection de 62,5 mg de CR provoque une réduction significative ( $P < 0,05$ ) de ces taux.

Ce résultat indique que des composés œstrogéniques présents dans le CR amortissent l'hyperactivation du générateur de pulses de GnRH. L'injection de CR réduit significativement les taux de LH, contrairement à la génistéine.

Le CR contiendrait donc un ou des composés permettant de contrôler l'hyperactivation du générateur de pulses de GnRH (157).

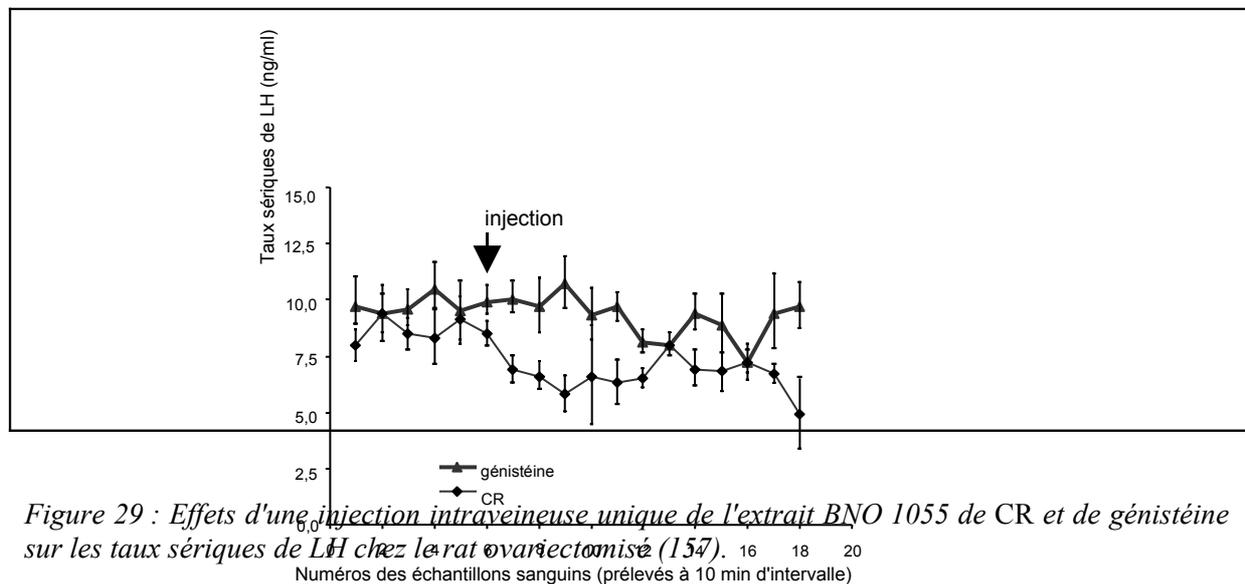


Figure 29 : Effets d'une injection intraveineuse unique de l'extrait BNO 1055 de CR et de génistéine sur les taux sériques de LH chez le rat ovariectomisé (157). 16 18 20  
Numéros des échantillons sanguins (prélevés à 10 min d'intervalle)

D'autres études sont cependant venues contredire ces données en montrant l'absence d'effet de la plante sur le taux de LH.

Ainsi, Freudenstein a conclu à l'absence d'effet sur la LH et la FSH de la spécialité Remifemin<sup>TM</sup>, dosée à 20 mg de plante dont 1 mg de 27-déoxyactéine (45).

Cet auteur a montré le même résultat quelques années plus tard dans la revue *Cancer research* (46) : les taux d'hormones de rats ovariectomisés restèrent inchangés après administration *per os* de trois doses de CR, alors que le mestranol (œstrogène de synthèse utilisé comme contraceptif dans certains pays dont les USA) fit diminuer significativement les taux de LH et de FSH.

Ces résultats sont visibles sur la figure 30 qui montre que contrairement au mestranol, les traitements par des extraits de CR ne modifient pas les taux de FSH et de LH.

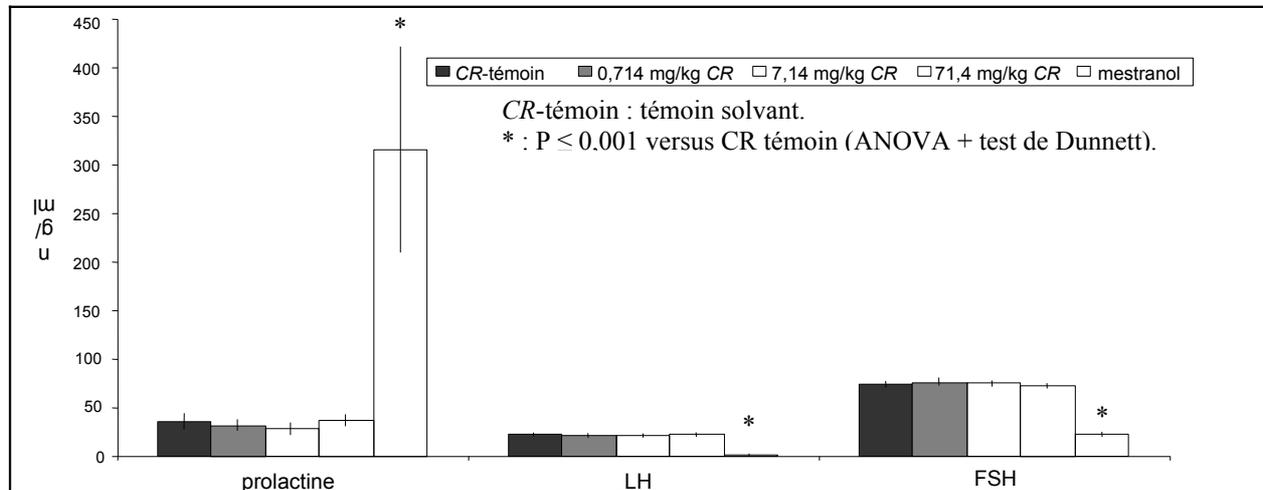


Figure 30 : Effets de différentes doses de l'extrait isopropanolique de CR et du mestranol sur les taux sériques de la prolactine, de la LH et de la FSH (46).

### 1.1.1.2 Action sur la prolactine

La plupart des études réalisées chez l'animal ont conclu à l'absence d'effet de la plante sur le taux de prolactine.

C'est le cas de Jarry qui ne trouva aucune action aux fractions dichlorométhanique et éthanolique (66).

De même, comme le montre la figure 30, Freudenstein ne constata aucune variation du taux de prolactine avec la spécialité Remifemin™ (45, 46).

Seul Lohning a montré qu'un extrait éthanolique de la drogue pouvait diminuer la sécrétion basale de prolactine et la stimulation par la TRH de cette même sécrétion (94).

### 1.1.1.3 Conclusion

L'action de la drogue sur la LH reste incertaine.

D'anciennes études réalisées avec des extraits non standardisés ont donné des résultats contradictoires. Ces extraits peuvent voir leur composition varier selon les conditions de culture, de récolte et de conservation.

Les études réalisées avec la spécialité Remifemin™ ont conclu à l'absence d'action de la drogue sur l'animal, exceptée l'étude de Düker qui retrouva une diminution de la LH.

A l'inverse, dans les études utilisant l'extrait BNO 1055, on a constaté une diminution du taux de LH chez l'animal.

Concernant la FSH, aucune étude n'a conclu à l'action de la drogue sur cette hormone. Il semble donc quasiment certain que la drogue est sans effet sur le taux de FSH.

Enfin, les études cherchant une action de la drogue sur le taux de prolactine ont conclu à une absence d'effet, hormis l'étude de Lohning qui a montré une diminution de la sécrétion de l'hormone chez l'animal.

## **1.1.2 Action sur les organes génitaux et les cellules cancéreuses sous dépendance œstrogénique**

### **1.1.2.1 Etudes réalisées sur l'utérus et les ovaires, ainsi que sur l'expression de certains gènes utérins**

#### - Le contexte

L'utérus est un organe riche en ER $\alpha$ , récepteurs très sensibles aux œstrogènes. Une administration ponctuelle d'œstrogènes provoque une augmentation du poids utérin et une administration chronique entraîne en plus une hypertrophie du myomètre et de l'endomètre. Ces effets sont dus à l'activation *in utero* de l'insulin-like growth factor (IGF-1) et à l'activation protéique.

On sait également qu'une protéine appartenant au complément (C3), et dont la fonction reste inconnue, est stimulée de façon très importante par les œstrogènes et certains phyto-œstrogènes.

Enfin, en usage ponctuel ou chronique, les œstrogènes augmentent l'expression des gènes des récepteurs de la progestérone (PR) et inhibent de façon importante l'expression du gène des ER $\beta$ . Les œstrogènes inhibent aussi faiblement l'expression des gènes des ER $\alpha$ , mais uniquement de façon ponctuelle (133).

De nombreux tests ont donc été réalisés pour rechercher une éventuelle liaison des composants de la drogue aux récepteurs œstrogéniques de l'utérus. Une variation de l'expression des gènes impliqués a également été recherchée.

L'action sur d'autres organes génitaux, tels que les ovaires, a aussi donné lieu à des études.

#### - Les résultats

Quelques études réalisées chez l'animal ont conclu à une augmentation du poids de l'utérus sous l'action de la drogue.

La première étude réalisée sur la plante par Gizicky a montré une augmentation du poids de l'utérus, mais aussi de celui des ovaires, après administration de teinture mère de *CR* (51).

Une étude de Foldes est venue confirmer l'existence d'une augmentation du poids utérin sans toutefois montrer de changement histologique au niveau des ovaires. Une induction de l'œstrus y fut également notée (41).

Enfin, les Eagon ont retrouvé les mêmes résultats sur le poids utérin à deux reprises (35, 36).

Pourtant, la plupart des recherches effectuées chez l'animal ont conclu à l'absence d'effet de différentes formes de la drogue sur le poids de l'utérus et sur l'épaisseur de l'endomètre (18, 33, 37, 45, 46, 68, 92, 133-135, 157, 176).

Ainsi, sur les figures 31 et 32, on note l'absence d'effet du *CR* sur le poids utérin, qu'il soit administré ponctuellement ou de façon chronique.

Ceci n'est pas le cas des œstrogènes qui augmentent le poids de l'utérus des rats ovariectomisés (133).

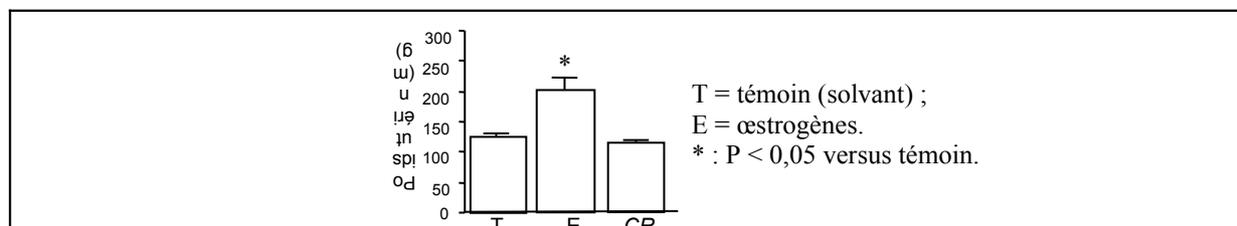


Figure 31 : Effets d'une injection intraveineuse unique d'œstrogènes et de l'extrait BNO 1055 de *CR* sur le poids utérin de rats ovariectomisés (133).

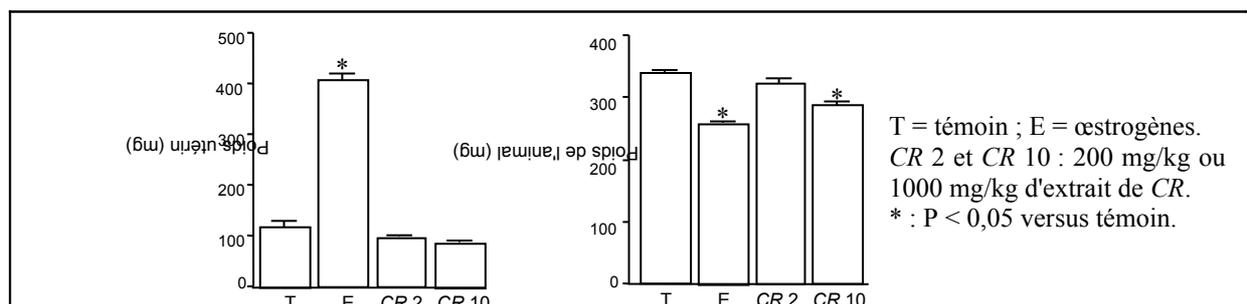


Figure 32 : Effets de l'administration chronique (via une alimentation ne comportant pas de phyto-œstrogènes, pendant 3 mois) d'œstrogènes ou de l'extrait BNO 1055 de *CR* chez des rats ovariectomisés. (133).

De plus, sur la figure 32, on note que les œstrogènes et la plus forte dose d'extrait de *CR* réduisent significativement les poids corporels des animaux.

Par ailleurs, la figure 33 témoigne de l'absence d'effet de la plante sur l'épaisseur de l'endomètre.

Ceci n'est pas le cas des œstrogènes qui sont responsables d'une augmentation de cette épaisseur.

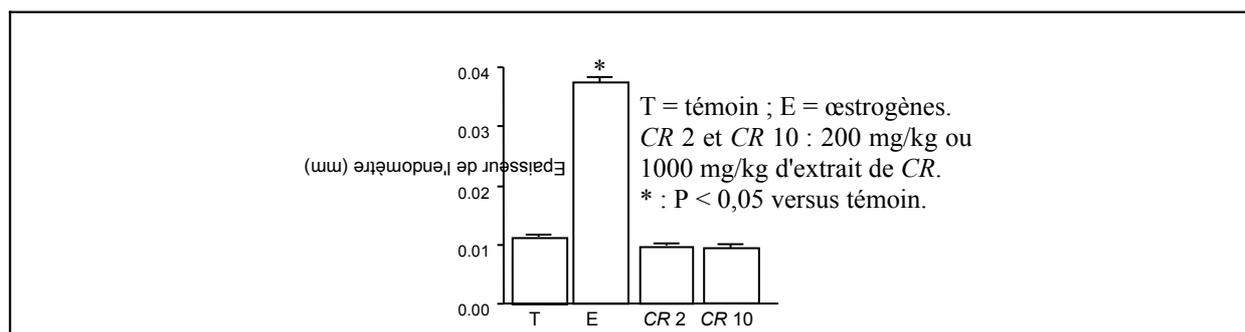


Figure 33 : Effets de l'administration chronique (via l'alimentation pendant 3 mois) d'œstrogènes ou d'extrait BNO 1055 de CR sur l'épaisseur de l'endomètre (133).

Concernant l'expression des gènes des ER $\alpha$  et  $\beta$ , des PR, de l'IGF-1 et du C3, les études ont montré que, contrairement aux œstrogènes, le CR restait sans action, que ce soit de façon ponctuelle ou chronique (133, 134, 157, 176).

Ces résultats sont visibles sur les figures 34 et 35.

Sur la figure 34, on observe les effets ponctuels d'une injection de CR par rapport aux œstrogènes et un témoin (133). On note que :

- \* L'extrait de CR n'a pas d'effet significatif sur ce gène, contrairement aux œstrogènes qui réduisent l'expression du gène ER $\alpha$  (a).
- \* Les œstrogènes réduisent nettement l'expression du gène ER $\beta$  (b), effet non observé avec l'extrait de CR.
- \* L'expression des gènes IGF-1 (c) et C3 (d) est stimulée par les œstrogènes, alors que l'extrait de CR n'a pas d'effet.

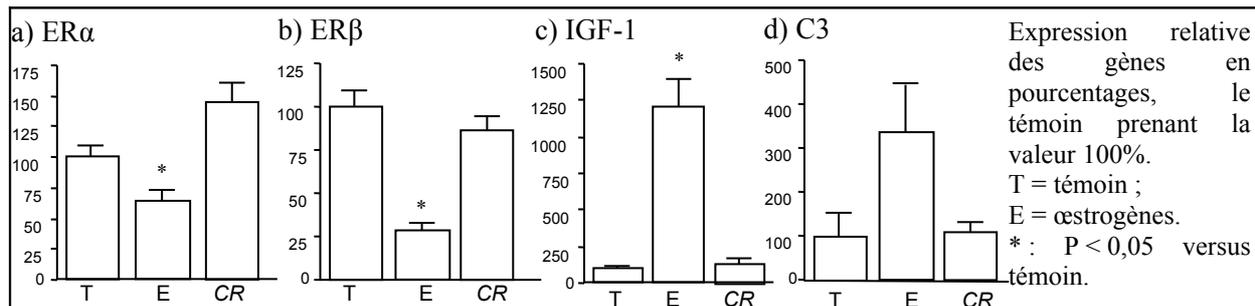


Figure 34 : Effets des œstrogènes, de l'extrait BNO 1055 de CR et du solvant sur l'expression de différents gènes utérins, six heures après une injection intraveineuse (133).

Sur la figure 35, on observe les effets d'injections chroniques du CR par rapport aux œstrogènes et un témoin.

Les œstrogènes n'ont pas d'effet sur l'expression des gènes ER $\alpha$  (a) et PR (c) ; ils inhibent l'expression du gène ER $\beta$  (b) et stimulent l'expression des gènes IGF-1 (d) et C3 (e). Les deux doses d'extrait de CR n'ont aucun effet significatif sur l'expression des ces gènes.

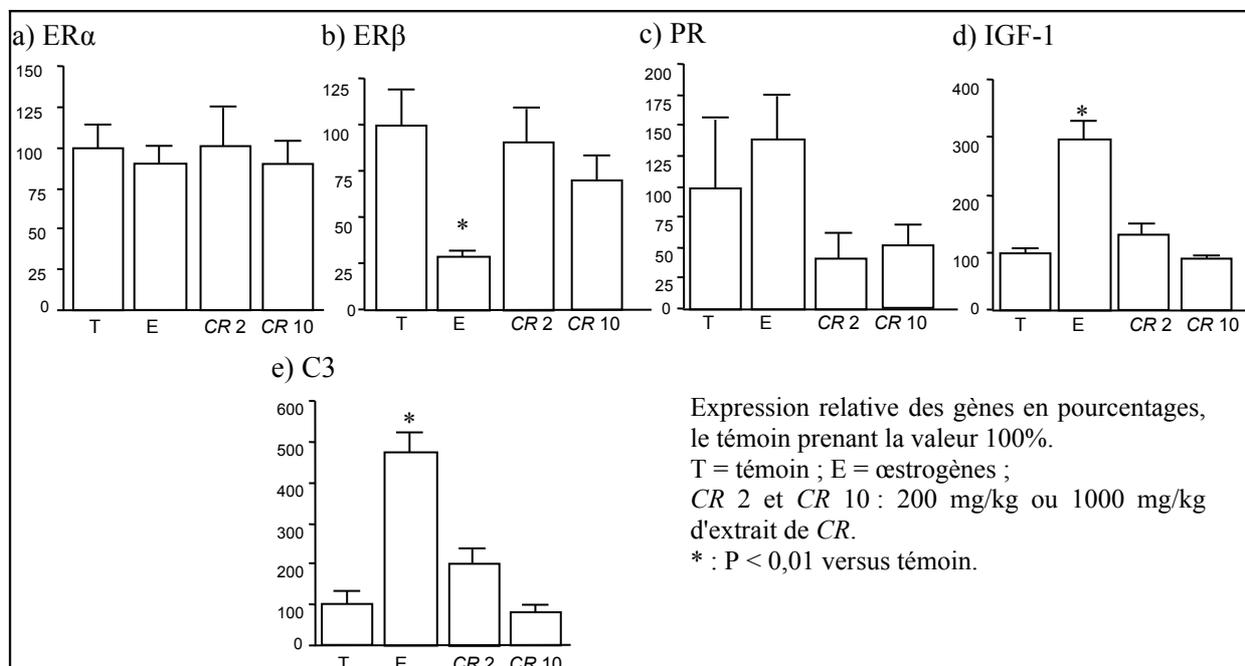


Figure 35 : Effets de l'administration chronique d'œstrogènes ou de l'extrait BNO 1055 de CR sur l'expression de différents gènes utérins (133).

### 1.1.2.2 Etudes sur la prolifération de cellules cancéreuses sous dépendance

## œstrogénique

- Etudes réalisées *in vitro* sur des cellules de cancer du sein

Quelques études ont conclu à une augmentation de la prolifération de cellules sous dépendance œstrogénique par le *CR*.

Ainsi, une étude publiée dans la revue *Planta medica* en 1999 (47) a montré que l'acide fukinolique, composé phénolique de la drogue, pouvait augmenter significativement la prolifération des cellules MCF-7 (cellules du cancer du sein). Cet accroissement fut de 126% pour des concentrations de  $5 \cdot 10^{-7}$  M et de 120% pour des concentrations de  $5 \cdot 10^{-8}$  M et  $10^{-10}$  M.

Par contre, cet effet fut non significatif pour une concentration de  $5 \cdot 10^{-9}$  M (109%).

En comparaison, l'estradiol fit augmenter significativement la prolifération des mêmes cellules (120% pour  $10^{-10}$  M).

Ces données ont confirmé une étude de 1990 qui affirmait que les dérivés de l'acide hydroxycinnamique, comme l'acide fukinolique, étaient connus pour leur activité endocrinienne (112).

Einer Jensen a retrouvé cette activité proliférative *in vitro*, mais a constaté son absence chez des rats et des souris ovariectomisés (37).

Les expériences de Lohning (94) et Wei Sheng Yan Jiu (93) ont conclu à une augmentation de la prolifération cellulaire uniquement pour de faibles concentrations de *CR*.

Lohning constata une augmentation de la prolifération des cellules MCF-7 pour des concentrations allant de 0.1 à 10 µg/mL alors qu'une concentration de 100 µg/mL se révéla inefficace.

Cette découverte fut également confirmée par les recherches de Zava, qui montra qu'une forte concentration de la drogue n'influçait pas la prolifération des cellules T47D du cancer du sein (174). On peut supposer que, pour de faibles concentrations de *CR*, l'acide fukinolique prédomine, alors que pour des concentrations plus importantes, d'autres composés prennent le dessus (93, 94).

Par ailleurs, nombreuses sont les études qui ont conclu à l'absence d'augmentation de la prolifération des cellules MCF-7 après administration de la plante.

Ce fut le cas de deux études réalisées *in vitro* utilisant un extrait isopropanolique (Remifemin<sup>TM</sup>). A l'inverse, l'utilisation d'œstrogènes, de soja et de trèfle rouge, provoqua une hausse de la prolifération cellulaire (10, 44).

L'étude effectuée par Freudenstein, qui comparait l'action *in vivo* du Remifemin<sup>TM</sup> et du mestranol, donna les mêmes résultats (46) ; de même que celle publiée dans la revue *Breast cancer research* en 2004 et qui utilisait *in vitro* des extraits isopropanolique et éthanolique (61).

La figure 36 montre les résultats obtenus par Freudenstein : le traitement par le mestranol induit une augmentation de la taille des tumeurs significativement plus importante que le témoin et les traitements par des extraits de *CR*.

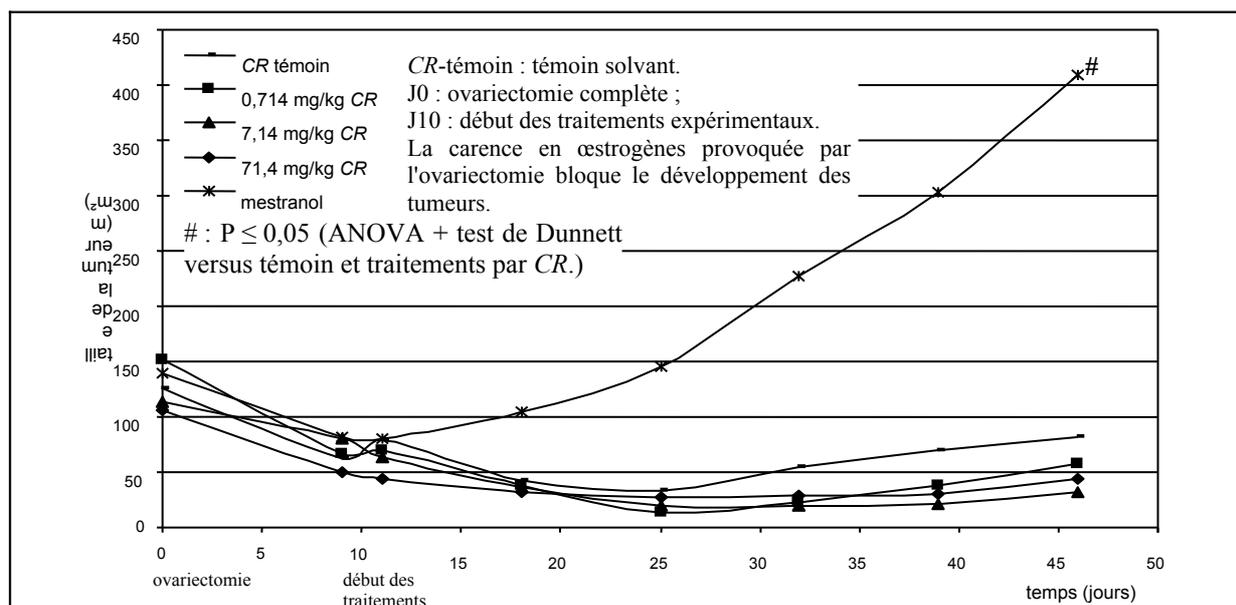


Figure 36 : Effets du mestranol et de différentes doses d'extrait isopropanolique de CR sur la reprise du développement des tumeurs mammaires après ovariectomie (46).

Si la plupart des études ont conclu à l'absence de stimulation de la prolifération cellulaire par la drogue, certaines ont même montré une inhibition de cette prolifération.

Ainsi pour Zierau, si les extraits éthanolique et isopropanolique de CR n'induisent pas de prolifération cellulaire, ils inhibent l'action de l'estradiol pour une concentration supérieure à 1 µg/mL et inhibent l'expression génomique à des concentrations comprises entre 100 et 1000 µg/mL (176).

Cela fut également le cas dans trois autres études (28,44,113).

- Etudes réalisées sur des cellules de cancer de l'endomètre

Dans une étude réalisée *in vitro* sur des cellules d'Ishikawa (cellules du cancer de l'endomètre possédant uniquement des récepteurs ERα), un extrait isopropanolique de la plante augmenta la prolifération cellulaire de façon significative.

Cette hausse se montra plus faible pour un extrait éthanolique (156).

Par ailleurs, dans l'étude parue dans la revue *Toxicology letters*, l'équipe de chercheurs induisit des tumeurs de l'endomètre chez des rats ovariectomisés.

L'un des groupes de rats reçut ensuite du tamoxifène (agoniste œstrogénique sur les cellules utérines) alors qu'un deuxième groupe reçut un extrait isopropanolique de CR. Un troisième groupe servi de témoin et un quatrième groupe reçut à la fois du tamoxifène et du CR.

Dans le groupe témoin, la masse moyenne des tumeurs fut de 570 mg. Elle fut de 660 mg dans le groupe sous tamoxifène, de 550 mg dans le groupe sous *CR* et de 590 mg dans le groupe recevant l'association.

Ces résultats ont donc montré que le tamoxifène provoquait une augmentation de la masse tumorale, mais que le *CR* était sans effet sur ces cellules. Les résultats du quatrième groupe ont montré que le *CR* n'antagonisait pas l'action du tamoxifène. Ce résultat peut cependant être discuté du fait de la forte dose de tamoxifène utilisée (116).

### **1.1.2.3 Conclusion**

Il y a fort à penser pour que la drogue soit sans effet sur l'utérus sain. Elle n'augmenterait ni son poids, ni l'expression de ses gènes. Ces résultats sont contraires à ceux observés avec les œstrogènes. Il ne serait donc pas nécessaire d'associer la prise de *CR* à celle de progestérone comme dans le THS.

De plus, contrairement aux œstrogènes et aux phyto-œstrogènes, le *CR* n'augmente pas la prolifération de cellules sous dépendance œstrogénique telles que les cellules du cancer du sein. Selon certaines études, il inhiberait même cette prolifération. Son utilisation pourrait donc se faire sans problèmes chez les femmes ayant des antécédents de carcinome mammaire.

Par contre, les études réalisées sur des cellules du cancer de l'endomètre sont encore trop peu nombreuses pour permettre de tirer une véritable conclusion quant à l'action de la drogue sur ces dernières. D'autres recherches sont à envisager.

## **1.1.3 Action sur l'os**

### **1.1.3.1 Généralités**

L'os est un organe cible des œstrogènes. Les ER $\alpha$  et  $\beta$  ont été mis en évidence sur des os de jeunes rats et sur des lignées d'ostéoblastes (cellules de la formation osseuse), mais on ne sait pas si les deux types de récepteurs sont présents chez le rat adulte.

Le principal effet des œstrogènes sur ces cellules est la stimulation de la production d'ostéocalcine (OC) et de collagène-1 $\alpha$ 1, protéines intervenant dans la formation osseuse. Les œstrogènes agiraient aussi sur l'ostéoprotégérine (OPG), un récepteur qui inactiverait le récepteur de différenciation des ostéoclastes (cellules de la dégradation osseuse). La production d'IGF-1 intervient aussi dans la formation osseuse.

En ce qui concerne les ostéoclastes, on ne sait toujours pas s'ils possèdent des récepteurs œstrogéniques, et si oui de quel type. Les œstrogènes auraient cependant une action méconnue sur la phosphatase acide résistante aux tartrates (TRAP) produite par les ostéoclastes.

Quoi qu'il en soit, si certains mécanismes d'action restent flous, il est certain que les œstrogènes sont avant tout de puissants inhibiteurs de l'activité ostéoclastique et préservent ainsi la masse osseuse et la qualité architecturale du tissu osseux.

### **1.1.3.2 Etudes**

Nisslein a étudié un extrait isopropanolique de la plante. Il a montré que cet extrait était capable de diminuer les paramètres urinaires du catabolisme osseux (pyridinoline PYR et déoxyypyridinoline DPY). Une diminution (non significative) de la perte osseuse fut également constatée (114).

Une étude similaire a également été publiée dans la revue *Journal of bone mineral*

*metabolism*. L'extrait isopropanolique de *CR* utilisé diminua significativement les marqueurs PYR et DPY présents dans les urines. On constata également une diminution de la perte osseuse après 2 à 5 semaines de traitement, diminution qui se poursuivit après 7 semaines. Des résultats similaires furent obtenus avec le raloxifène (SERM) (115).

L'extrait BNO 1055 a également été testé à plusieurs reprises dans ce domaine, en comparaison aux œstrogènes.

Jarry a constaté le premier, chez le rat ovariectomisé, un effet agoniste sur le fémur et une augmentation de l'expression des gènes du collagène-1 $\alpha$ 1, de l'ostéocalcine et de L'IGF-I ; augmentation retrouvée avec les œstrogènes (68).

Dans une étude de Wuttke (133), une injection ponctuelle de *CR* augmenta significativement l'expression des gènes de la métaphyse fémorale : IGF-1 et TRAP. Une augmentation importante, mais non significative, du gène du collagène-1 $\alpha$ 1 fut également constatée. En comparaison, les œstrogènes augmentèrent seulement l'expression du gène IGF-I de manière significative. Comme avec les œstrogènes, l'expression des gènes OPG et OC ne fut pas affectée par le *CR*.

Des injections répétées de *CR* pendant 3 mois supprimèrent significativement l'expression des gènes du collagène-1 $\alpha$ 1 et de l'OPG. L'expression des gènes de l'OC et de la TRAP fut également diminuée, mais de manière non significative. En comparaison, les œstrogènes diminuèrent significativement l'expression des gènes du collagène-1 $\alpha$ 1, de l'OC et de la TRAP. Ils diminuèrent également celle de l'OPG, mais non significativement.

Cette diminution, qui touche à la fois les gènes des ostéoblastes et des ostéoclastes, signe une diminution du turnover osseux et un équilibre de ce dernier.

Les figures 37 et 38 permettent de visualiser ces résultats.

Sur la figure 37, on observe l'effet d'une injection ponctuelle d'œstrogènes, de l'extrait BNO 1055 de *CR* et du solvant sur l'expression de différents gènes de l'os. On note que :

- Les œstrogènes et l'extrait de *CR* ont un effet stimulateur significatif sur l'expression du gène IGF-1 (a) au niveau de la métaphyse fémorale.
- L'expression des gènes OPG (c) et OC (d) n'est pas modifiée par les œstrogènes ni par l'extrait de *CR*.
- Les œstrogènes et l'extrait de *CR* provoquent une stimulation ponctuelle de l'expression des gènes collagène-1 $\alpha$ 1 (b) et TRAP (e).

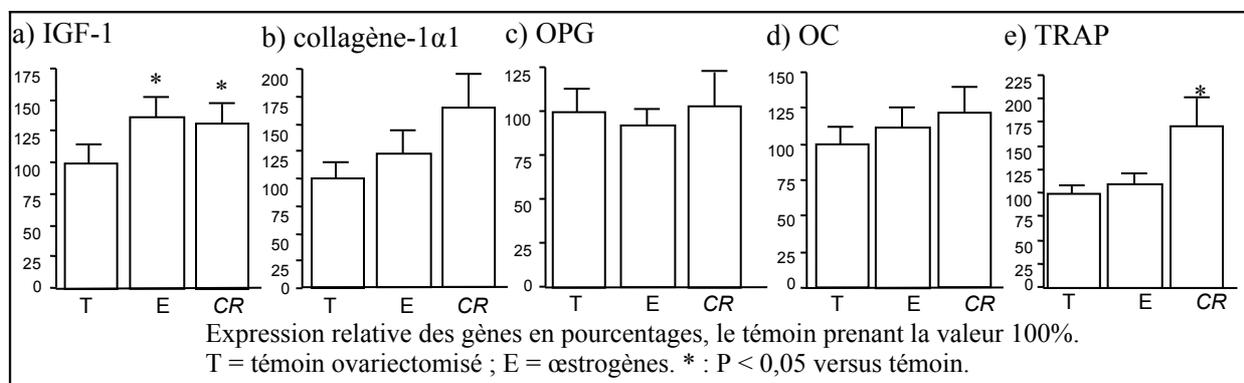


Figure 37 : Effets d'une injection ponctuelle d'œstrogènes, de l'extrait BNO 1055 de CR et du solvant sur l'expression de différents gènes de l'os (133).

Sur la figure 38, on observe l'effet de l'administration chronique d'œstrogènes, de l'extrait BNO 1055 de CR et du solvant sur l'expression de différents gènes de la métaphyse fémorale. On note que :

- Les œstrogènes suppriment l'expression des gènes collagène-1 $\alpha$ 1 (a), OC (c) et TRAP (d). La diminution de l'expression du gène OPG (b) n'est pas significative.
- La plus forte dose d'extrait de CR supprime significativement l'expression des gènes collagène-1 $\alpha$ 1 (a) et OPG (b). La suppression de l'expression des gènes TRAP (d) et OC (c) n'est pas significative.

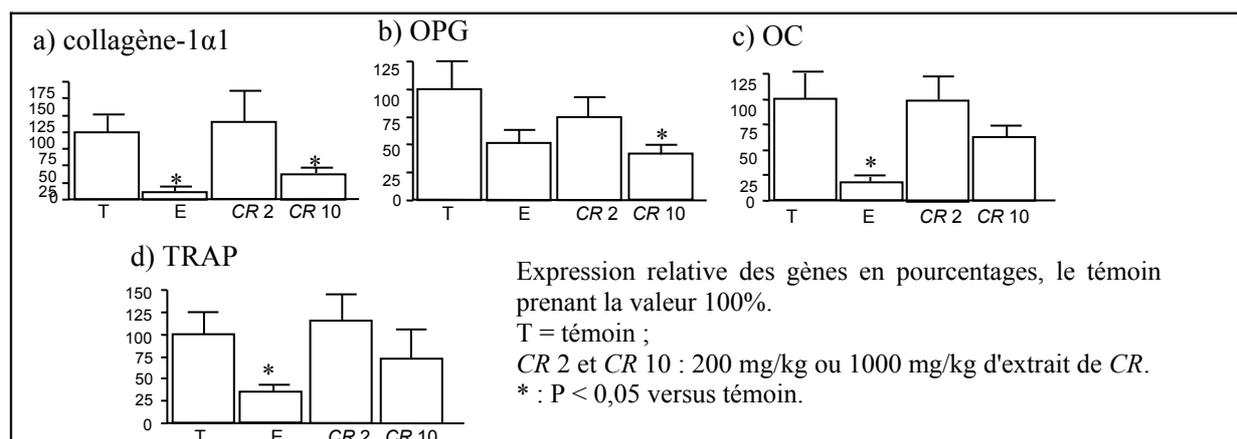


Figure 38 : Effets de l'administration chronique pendant 3 mois d'œstrogènes ou de l'extrait BNO 1055 de CR sur l'expression de différents gènes au niveau de la métaphyse fémorale (133).

Une étude sur la densité trabéculaire de la métaphyse du tibia a également été menée (133).

Au bout de trois mois, les rats ovariectomisés servant de témoins avaient perdu en moyenne 50% de leur masse osseuse tibiale. L'administration d'œstrogènes permis de compenser l'ovariectomie de façon quasi complète.

Comme le montre la figure 39, une supplémentation en CR ne permis qu'une compensation partielle mais significative. Des résultats comparables avaient été observés dans une étude antérieure du même auteur (176).

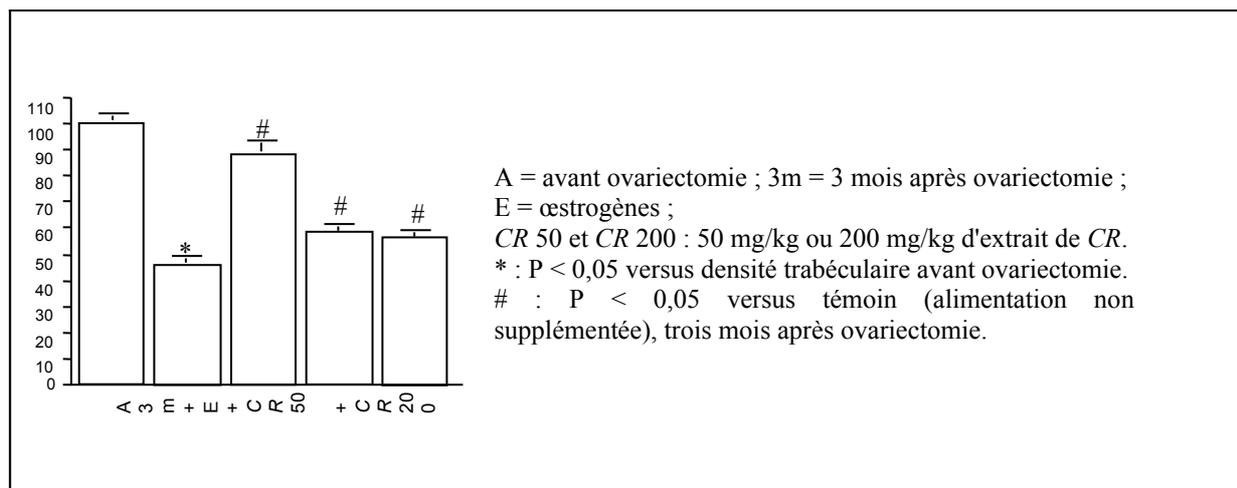


Figure 39 : Effets des œstrogènes et de différentes doses de l'extrait BNO 1055 de CR sur la densité trabéculaire du tibia après ovariectomie (133).

D'autres études parues dans un supplément de la revue *Maturitas* ont été réalisées chez le rat ovariectomisé avec cet extrait BNO 1055.

L'une (157) a montré, après trois mois de traitement, une stimulation de l'expression du gène IGF-1 (a), accompagnée d'une diminution de l'expression du gène TRAP (b).

Les mêmes résultats ont été observés avec un traitement mis en place trois semaines après l'ovariectomie.

La figure 40 témoigne des ces résultats.

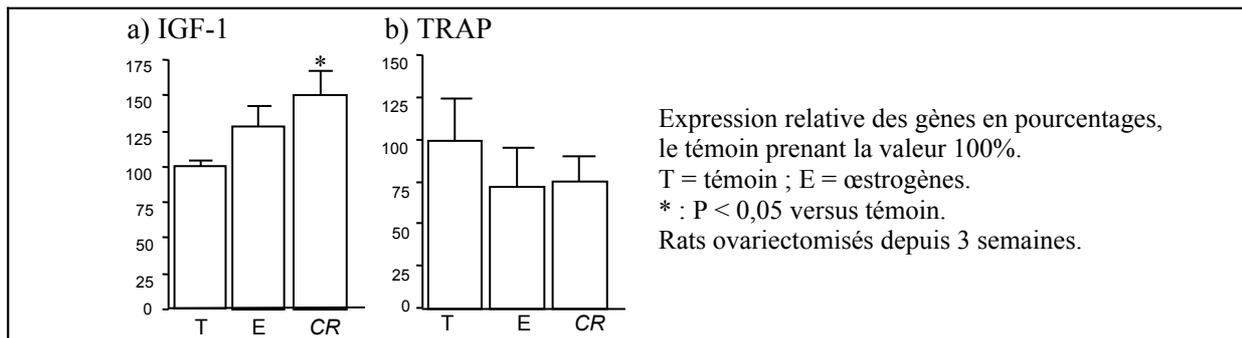


Figure 40 : Effets de 3,5 µg d'œstrogènes et de 62 mg de l'extrait BNO 1055 de CR sur l'expression des gènes IGF-1 et TRAP au niveau de la métaphyse fémorale de rats ovariectomisés, après une semaine de traitement par voie sous-cutanée (157).

L'autre étude (134) s'est intéressée à la masse osseuse tibiale et a montré des résultats similaires à ceux obtenus par Wuttke. On a constaté en plus l'absence d'effet du soja dans ce domaine.

Cette étude a également porté sur le taux d'ostéocalcine et sur le crosslaps (produit du métabolisme osseux, le crosslaps est un métabolite du collagène spécifique de l'os).

Il a été observé une diminution significative du taux d'ostéocalcine avec les œstrogènes et le CR, contrairement au témoin et au groupe recevant du soja.

Comme le montre les figures 41 et 42, la diminution du crosslaps n'a été observée qu'avec les œstrogènes.

Sur la figure 41, on voit que les taux sériques d'ostéocalcine sont significativement plus faibles chez les animaux traités par les œstrogènes et le CR, par comparaison avec les animaux non supplémentés en œstrogènes.

Ce résultat indique que le CR exerce un effet œstrogénique sur la formation osseuse. L'apport de soja n'a pas d'effet sur les taux sériques d'ostéocalcine.

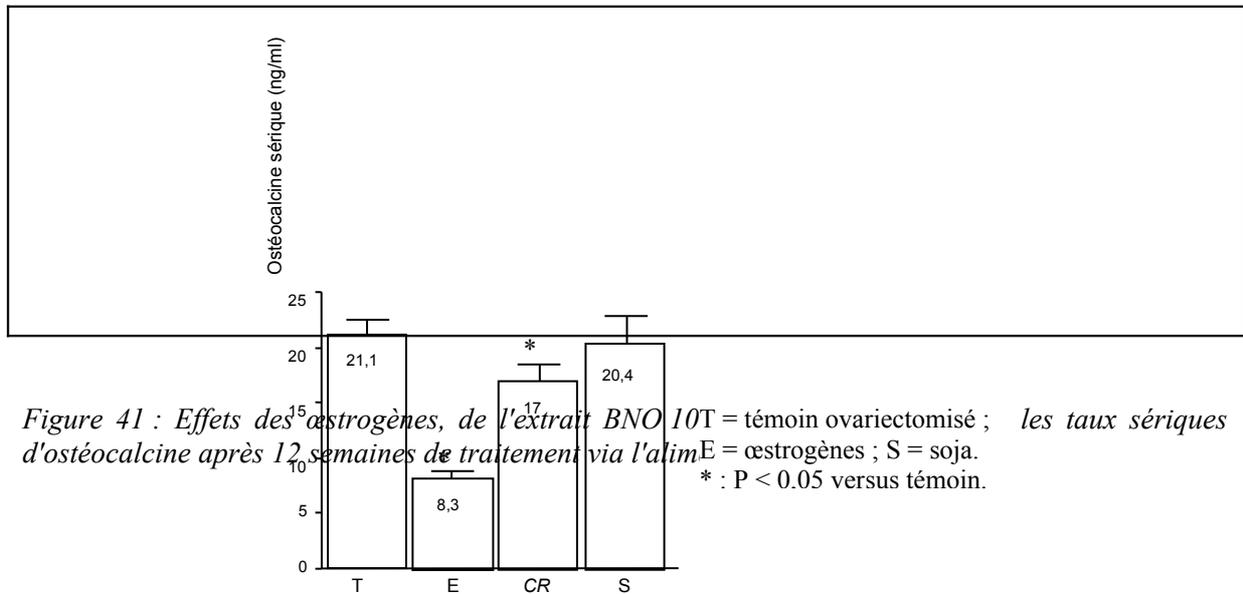


Figure 41 : Effets des œstrogènes, de l'extrait BNO 10T = témoin ovariectomisé ; les taux sériques d'ostéocalcine après 12 semaines de traitement via l'alim. E = œstrogènes ; S = soja.

Sur la figure 42, on note que les taux sériques de crosslaps sont significativement diminués par les œstrogènes, mais pas par le CR ni par le soja, ce qui indique que les extraits de ces plantes n'ont pas d'effet sur la résorption osseuse.

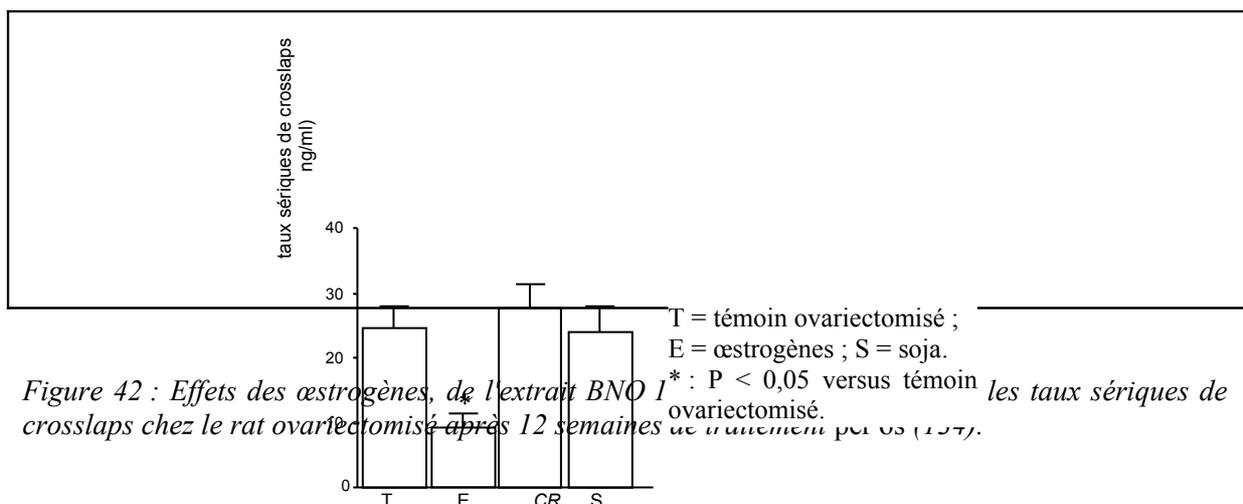


Figure 42 : Effets des œstrogènes, de l'extrait BNO 10T = témoin ovariectomisé ; les taux sériques de crosslaps chez le rat ovariectomisé après 12 semaines de traitement via l'alim. E = œstrogènes ; S = soja.

### 1.1.3.3 Conclusion

Ces diverses études concluent toutes à un effet positif du *CR* sur l'os, action qui paraît tout de même plus faible que celle des œstrogènes, mais plus importante que celle du soja.

### 1.1.4 Action sur l'arbre urinaire

Les récepteurs aux œstrogènes sont présents au niveau de l'arbre urinaire et certains paramètres sont modifiés par l'action des œstrogènes. A l'heure actuelle, on ne peut cependant pas dire si les œstrogènes y ont un effet bénéfique.

Une étude (157) a noté une action du *CR* (BNO 1055) sur l'arbre urinaire du rat ovariectomisé. En effet, sous l'action du *CR* comme sous celle des œstrogènes, il a été noté une augmentation de l'activité du détrusor (muscle de la vessie). Comme on peut le voir sur la figure 43, cette hausse n'a pas été retrouvée avec le soja, ni avec le placebo.

La vessie de rats ovariectomisés (3 mois après ovariectomie et traitement par une alimentation dépourvue de soja) réagit à l'instillation de 1 ml de sérum physiologique (NaCl 0,9%) par une légère augmentation de la pression intravésicale (contraction du détrusor). Cette pression est fortement augmentée quand les animaux ont une alimentation enrichie en œstrogènes (0,5 mg/j). De même, une hausse du tonus est observée si l'alimentation est enrichie en *CR* (33 mg/j) ; tandis que l'extrait de soja (12,5 mg/j) est statistiquement sans action (par rapport au témoin).

Ces résultats indiquent que le *CR* possède une activité œstrogénique au niveau de la vessie, alors que le soja ne possède pas cette activité. Si une action sur le détrusor a été montrée, on ne sait pas si elle s'accompagne d'une augmentation de l'activité du sphincter.

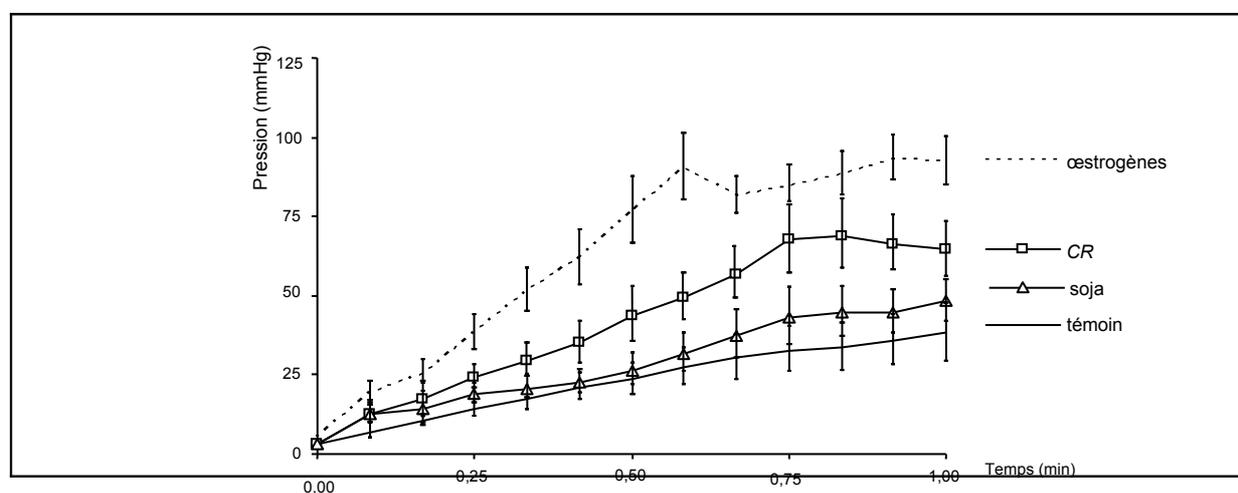


Figure 43 : Effets des œstrogènes, de l'extrait BNO 1055 de *CR* et du soja sur la pression intravésicale après remplissage par 1 ml de sérum physiologique (157).

Une étude émanant du même centre de recherche a montré des résultats similaires (176).

D'après ces études, le *CR* aurait une action de type œstrogénique sur l'arbre urinaire. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces données.

### 1.1.5 Action sur les lipides et la masse grasseuse

Deux études (133, 134) ont rapporté l'action de la drogue sur les dépôts de graisse au niveau des os de rats ovariectomisés.

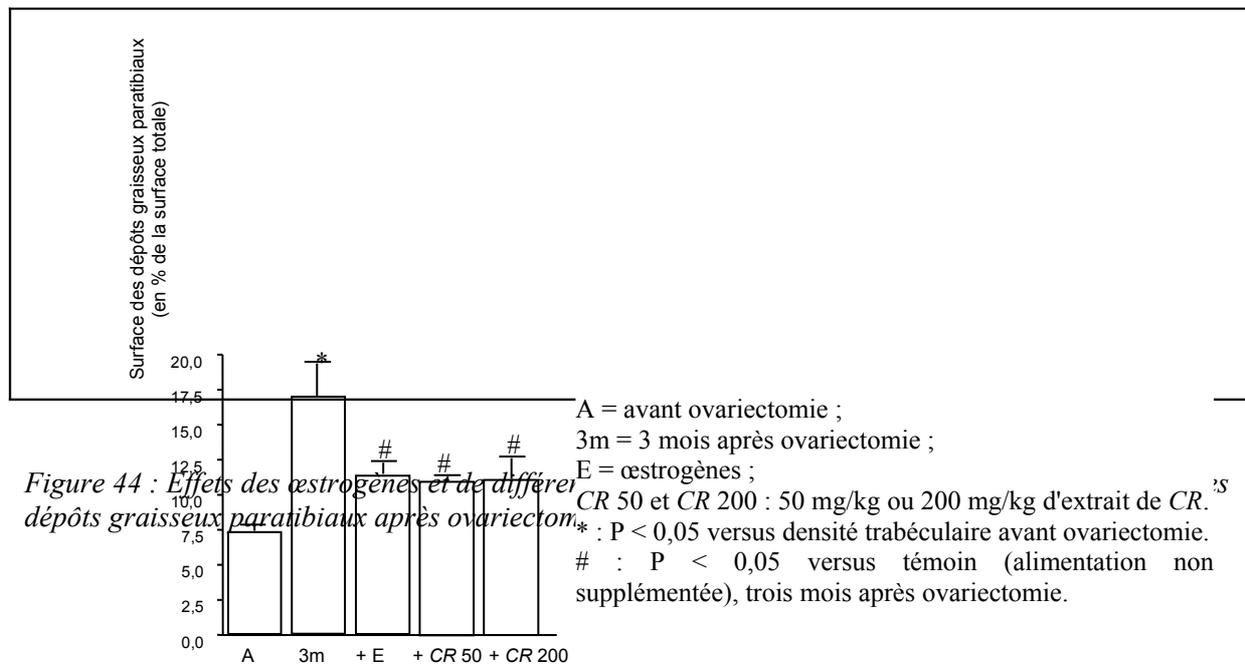
Ces deux études ont par ailleurs utilisé le même extrait BNO 1055.

Dans les deux cas, on a constaté, trois mois après l'ovariectomie, une multiplication par deux des dépôts graisseux paratibiaux.

L'administration d'œstrogènes ou de CR pendant trois mois permis de réduire cet effet, comme le montre les figures 44 et 45.

Sur la figure 44 on note que la taille des dépôts est plus importante chez les témoins ovariectomisés non traités.

A l'inverse, elle est significativement plus faible chez les animaux traités par œstrogènes ou extraits de CR.



Sur la figure 45, on note que la taille des dépôts graisseux paratibiaux est plus importante chez les animaux témoins ou traités par soja.

Le CR et les œstrogènes réduisent significativement cette taille.

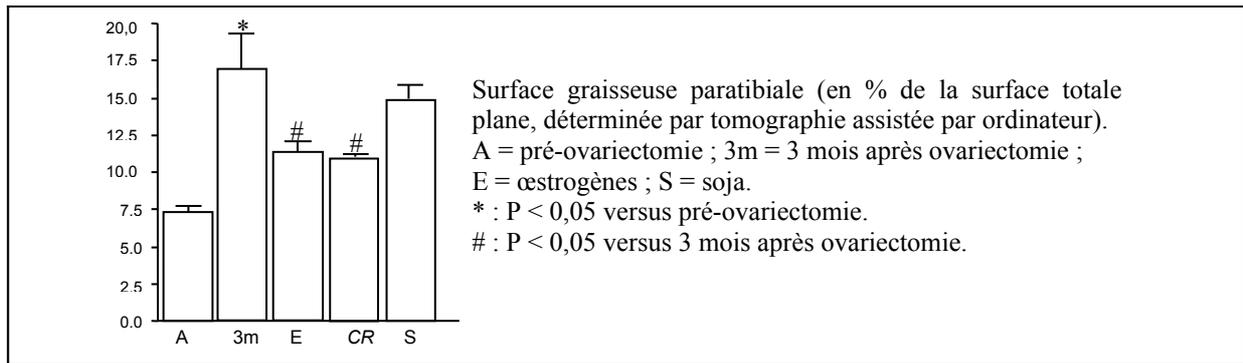


Figure 45 : Effets des œstrogènes, de l'extrait BNO 1055 de CR et du soja sur la taille des dépôts graisseux paratibiaux chez le rat ovariectomisé (134).

Dans l'une des deux études, on testa également l'action du soja qui provoqua une baisse non significative des dépôts (134). Cette étude s'est également intéressée à mesurer la graisse abdominale ainsi que le poids des animaux.

Après ovariectomie, une augmentation de ces deux paramètres fut constatée. Alors qu'œstrogènes et CR diminuèrent significativement ces paramètres, cela ne fut pas le cas avec le soja administré aux animaux.

Dans cette étude, le taux de leptine (hormone indiquant l'activité des lipocytes) fut également diminué par les œstrogènes et le CR, alors que l'administration de soja se montra inefficace. Les figures 46 à 48 rapportent ces différents résultats.

Sur la figure 46, on note que la taille des dépôts graisseux abdominaux est plus importante chez les animaux non traités ou nourris avec du soja, tandis que les œstrogènes et l'extrait de CR diminuent significativement cette taille.

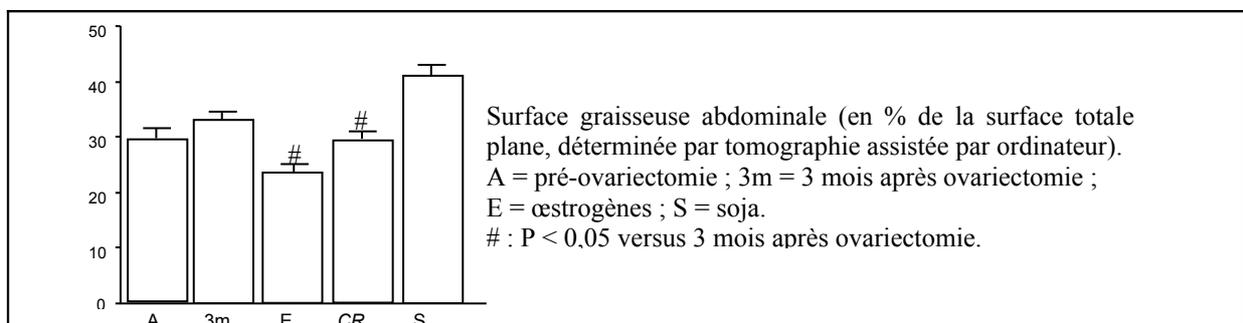
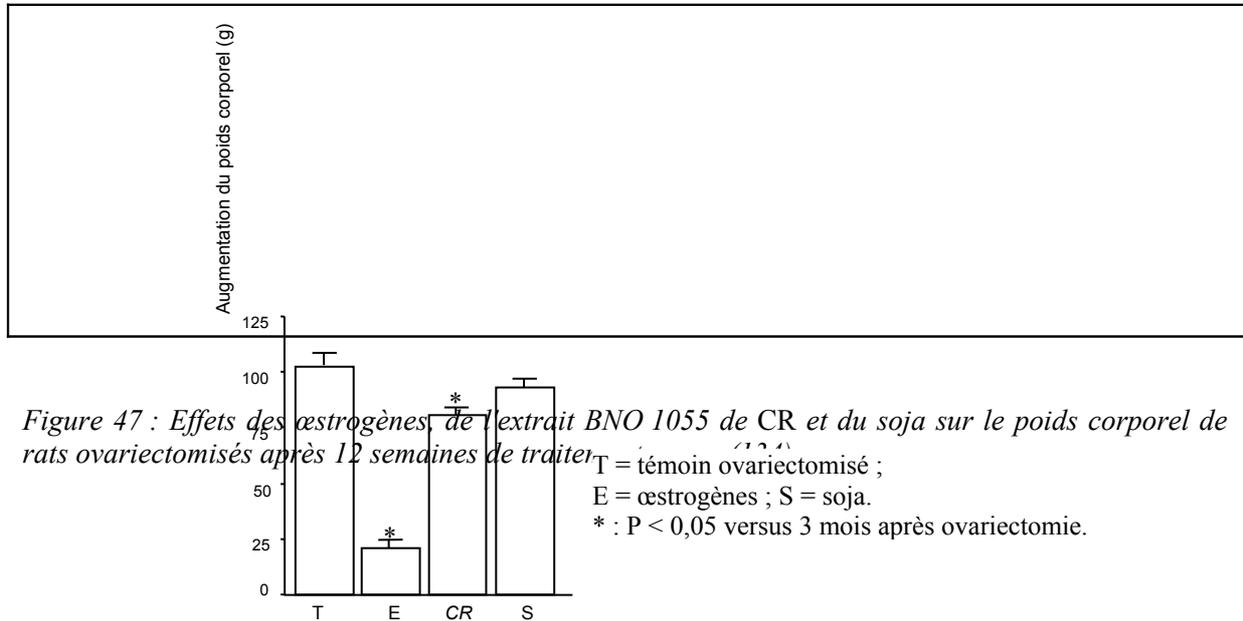
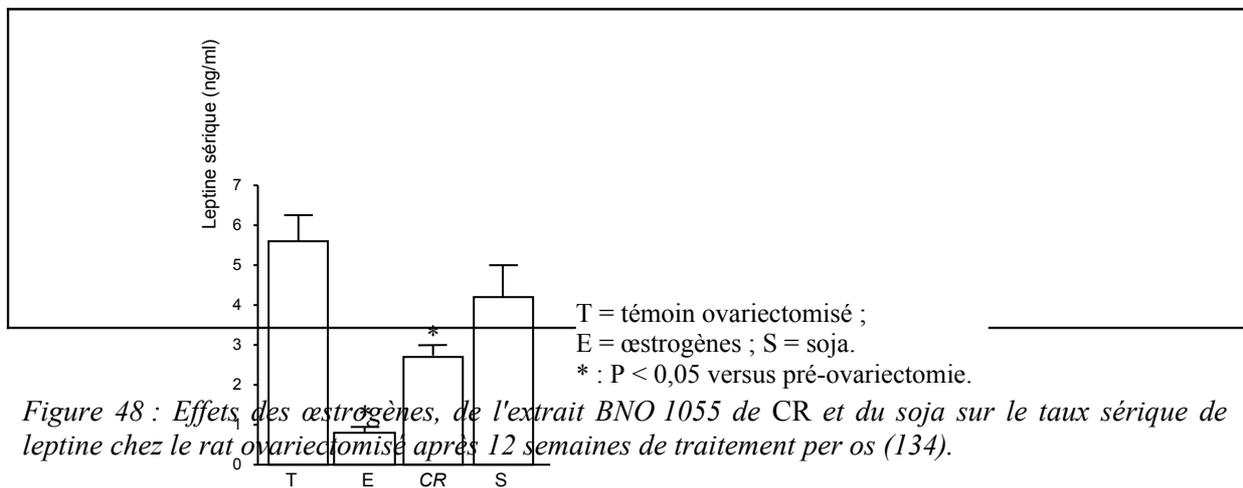


Figure 46 : Effets des œstrogènes, de l'extrait BNO 1055 de CR et du soja sur la taille des dépôts graisseux abdominaux chez les rats ovariectomisés après 12 semaines de traitement per os (134).

Sur la figure 47, on remarque que le poids corporel des animaux ovariectomisés non traités ou nourris avec du soja est significativement augmenté par rapport aux animaux traités par œstrogènes ou par extrait de CR.



Sur la figure 48, on voit que les taux sériques de leptine sont corrélés à la taille des dépôts graisseux et au poids corporel.



Ces études ont donc conclu à une action lipolytique de la drogue, action qui est retrouvée avec les œstrogènes mais pas avec un phyto-œstrogène tel que le soja.

### **1.1.6 Liaison de la drogue a divers recepteurs : mecanismes d'action**

Si l'action sur la LH parait incertaine, la drogue semble pourtant avoir un effet positif sur l'os, les lipides et peut-être l'arbre urinaire, sans toutefois agir sur l'utérus, ni entraîner une prolifération des cellules cancéreuses mammaires.

De nombreuses recherches ont été entreprises pour connaître le mode d'action de la drogue et expliquer ses propriétés.

Une action sur les récepteurs œstrogéniques a été recherchée en premier, mais les recherches se sont étendues à d'autres récepteurs tels que ceux de la dopamine et plus récemment ceux de la sérotonine ou de l'acétylcholine.

#### **1.1.6.1 Liaison aux récepteurs des œstrogènes (ER)**

Bien que l'utérus est un organe très riche en ER $\alpha$ , la drogue ne parait y avoir aucune action, contrairement aux œstrogènes qui provoquent sa prolifération et jouent sur l'expression génomique.

De même, au niveau des cellules cancéreuses mammaires, le CR ne montre aucune action proliférative contrairement aux œstrogènes et aux phyto-œstrogènes.

A l'inverse, au niveau osseux, on observe une action positive de la drogue presque comparable à celle des œstrogènes. Le CR semble se comporter également comme les œstrogènes au niveau de l'arbre urinaire et au niveau de la masse graisseuse.

De tels résultats peuvent faire penser que la plante se comporte comme agoniste œstrogénique au niveau de l'os et des lipides et comme antagoniste œstrogénique au niveau de l'endomètre et des seins.

Ces propriétés feraient donc de la drogue un SERM, conclusion évoquée par Katzenellenbogen (74), Zierau (176), Wuttke (133, 134) et Wolfgang (157).

#### **1.1.6.2 Liaison aux récepteurs dopaminergiques D2**

Si la plupart des études réalisées sur la drogue ont cherché à mettre en évidence une liaison aux récepteurs œstrogéniques, quelques équipes de chercheurs ont élargi leurs recherches à d'autres récepteurs dont les récepteurs dopaminergiques.

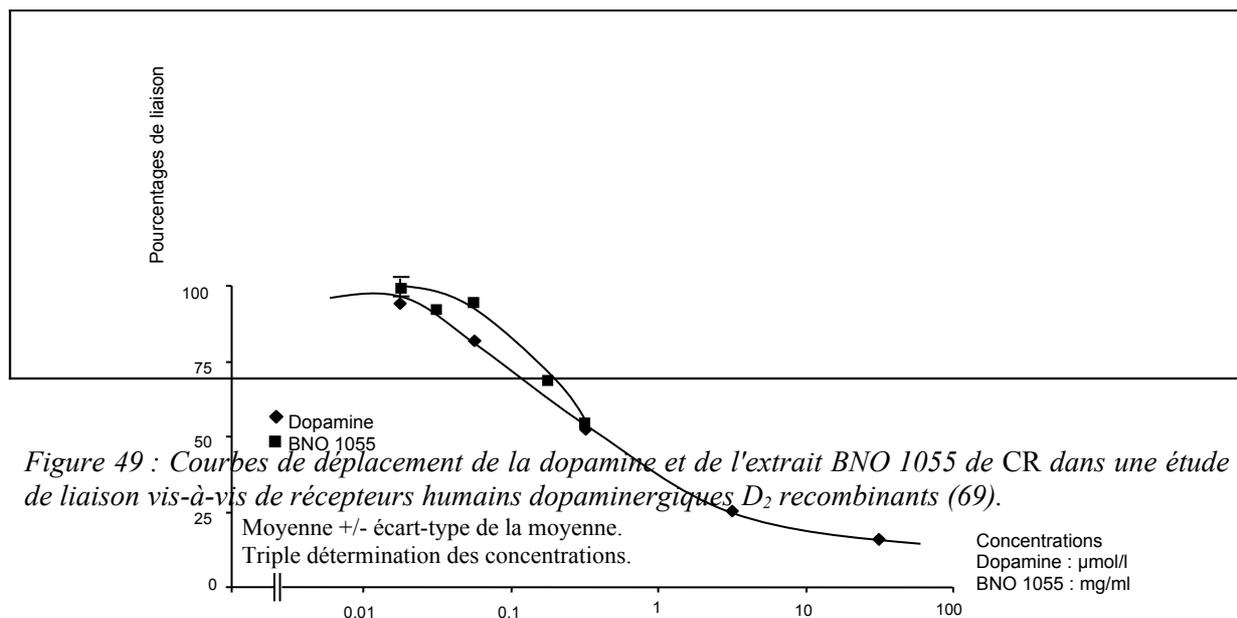
Nous avons déjà parlé de l'étude de Lohning qui a montré qu'un extrait éthanolique de la drogue pouvait diminuer la sécrétion basale de prolactine et la stimulation par la TRH de cette même sécrétion.

Dans son expérience, cet effet fut diminué par l'halopéridol, antagoniste des récepteurs D2. Cette expérience a bien prouvé que la drogue pouvait avoir une activité dopaminergique (94).

A l'inverse, Jarry (66) et Freudenstein (45) (46) n'ont pu obtenir de baisse du taux de prolactine.

Par la suite, une étude parue dans la revue *Maturitas* (69) a mis en évidence un phénomène de compétition entre la drogue et la dopamine fixée sur des récepteurs dopaminergiques D2.

La figure 49 montre bien le déplacement de la dopamine par des composés de la drogue. Les courbes parallèles montrent que l'extrait de CR contient des composés à activité dopaminergique.



Le fractionnement par chromatographie a également montré l'existence de fractions à activité dopaminergique, indépendantes de celles à action œstrogénique, comme le montre la figure 50.

Les fractions 10 à 14 présentent une activité œstrogénique (a), tandis que les fractions 23 à 25 présentent une activité dopaminergique (b).

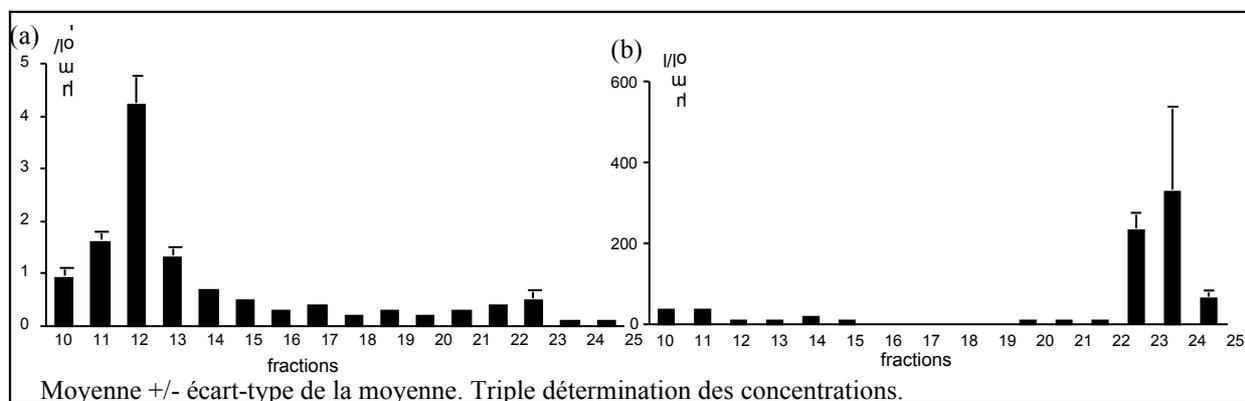


Figure 50 : Tests de liaison de différentes fractions chromatographiques de l'extrait BNO 1055 de CR vis-à-vis des récepteurs œstrogéniques (a) et dopaminergiques (b) (69).

D'autres études viennent renforcer l'hypothèse de l'existence d'une activité dopaminergique.

Ainsi, les drogues dopaminergiques moduleraient l'activité de la GnRH et diminueraient les bouffées de chaleur (75, 175).

De même, le CR diminuerait les bouffées de chaleur chez le rat ovariectomisé, effet inhibé par le sulpiride (antagoniste dopaminergique) (94).

De plus, une étude a montré que la croissance des cellules MCF-7 est significativement diminuée par les agonistes dopaminergiques (71).

Au niveau osseux, on sait que de forts taux de prolactine sont associés à une perte prématurée de masse osseuse, principalement due à un hypogonadisme concomitant (78). Une étude a d'ailleurs montré que les agonistes dopaminergiques permettaient une prévention de la perte osseuse et une augmentation, non significative, de la densité minérale osseuse (27).

Pourtant, le véralipide (AGREAL®) utilisé pour les bouffées de chaleur possède des propriétés d'antagoniste dopaminergique. De plus, s'il s'avérait que la drogue ait effectivement des propriétés dopaminergiques, il serait intéressant de savoir pourquoi elle n'en possède pas les effets indésirables (cf chapitre 3.2 de la 3<sup>ème</sup> partie)

### **1.1.6.3 Liaison aux récepteurs à la sérotonine 5-HT**

Certaines études ont également porté leurs recherches sur l'interaction de la drogue avec les récepteurs à la sérotonine. Certains de ces récepteurs jouent un rôle dans la régulation de la température du corps et des études antérieures laissent à penser qu'ils pourraient intervenir dans la réduction des bouffées de chaleur, caractéristiques de la ménopause (169).

C'est le cas notamment d'une étude parue dans la revue *Journal of Agricultural Food Chemistry* où Burdette et son équipe ont testé un extrait à 40% de propan-2-ol sur 10 sous-types de récepteurs 5-HT. Les chercheurs ont constaté une forte liaison de l'extrait aux récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> et 5-HT<sub>7</sub>. Il faut savoir que les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>7</sub> sont associés à l'hypothalamus, lui-même impliqué dans les bouffées de chaleur.

Dans une autre expérience, un extrait méthanolique de *CR* a montré son activité d'agoniste compétitif mixte des récepteurs 5-HT<sub>7</sub> et ses capacités à augmenter l'AMPc dans les cellules en liaison avec le récepteur 5-HT<sub>7</sub>. L'existence de propriétés d'agoniste partiel des récepteurs 5-HT<sub>7</sub> a ainsi été mise en évidence (18).

### **1.1.6.4 Liaison aux récepteurs nicotiques**

Une étude s'intéressant à l'interaction de la drogue avec les récepteurs nicotiques a montré l'inhibition par le cimicifugoside de la sécrétion des catécholamines. Ce dernier agit en inhibant le récepteur nicotinique de l'acétylcholine (inhibition de l'augmentation de sodium). L'étude a montré qu'il s'agit d'une inhibition non compétitive (82).

### **1.1.7 Conclusion des études réalisées chez l'animal**

L'action hormonale de la plante est à préciser. Si ses effets sur la LH et la prolactine restent incertains, il semblerait qu'ils soient nuls sur la FSH. Par ailleurs, la plante paraît inoffensive sur l'utérus et les seins. Contrairement aux œstrogènes, son utilisation pourrait donc se faire sans associer de progestatif et en cas d'antécédents de carcinome mammaire. Au niveau de l'os, de la vessie et des lipides, on observe un effet positif de la plante, mais cet effet reste inférieur à celui des œstrogènes. Toutes ces propriétés font penser que le *Cimicifuga racemosa* se comporte comme un SERM. Par ailleurs, la plante semble posséder des propriétés dopaminergiques et serait en Europe qu'en Amérique du nord, capable d'interagir avec certains récepteurs sérotoninergiques et nicotiniqes.

## **1.2 Autres propriétés du rhizome**

D'autres propriétés du rhizome ont été mises en évidence par des études de moindre importance.

### **1.2.1 Action anti-inflammatoire**

Une autre publication de la revue *Planta medica* a montré une inhibition *in vitro* dose-dépendante de l'élastase neutrophile par l'acide caféique, l'acide fukinolique et les acides cimicifugiques A, B, E et F. On sait que l'élastase neutrophile contribue à la destruction des membranes pendant l'inflammation par destruction du procollagène de type IV (98).

Une étude avait déjà montré que l'acide caféique et certains de ses esters pouvaient inhiber l'activité de cette enzyme (105).

### **1.2.2 Action analgésique et antipyrétique**

Ces propriétés qui se rapportent aux premières utilisations de la plante, ont été étudiées et démontrées par une équipe japonaise (129).

### **1.2.3 Action sur le cœur et les vaisseaux sanguins**

Mercier et Balansard ont montré qu'une fraction glucosidique du rhizome entraînait une hypotension, une diminution des contractions cardiaques et une bradycardie (106).

En 1962, une étude a montré que l'actéine était responsable d'une vasodilatation périphérique et d'hypotension chez l'animal (164).

### **1.2.4 Action diurétique et antidiarrhéique**

Ces propriétés ont été retrouvées dans différentes études (40, 104, 109).

### **1.2.5 Effet sédatif**

Dans l'étude sur l'action de la drogue sur les récepteurs de la sérotonine, on retrouve une expérience testant l'effet sédatif de la drogue.

Cette étude a montré qu'un extrait pouvait inhiber la liaison d'agonistes sérotoninergiques : le LSD (diéthylamine de l'acide lysergique, drogue hallucinogène de synthèse dérivée des alcaloïdes de l'ergot de seigle) qui se fixe sur le récepteur 5-HT<sub>7</sub> et la tétraline (8-hydroxy-2-(dipropyl-amino-tétraline) qui se fixe sur le récepteur 5-HT<sub>1A</sub>.

Cette étude a ainsi mis en évidence des propriétés sédatives (18).

### **1.2.6 Action antivirale**

Dans une récente étude *in vitro*, l'actéine a montré une activité potentielle contre le VIH (130)

### **1.2.7 Autres actions**

Une étude publiée dans le *Biological and Pharmaceutical Bulletin* a montré que certains composés du rhizome pouvaient inhiber l'alpha-amylase (enzyme pancréatique hydrolysant l'amidon) et la carboxypeptidase A (enzyme pancréatique protéolytique) (81).

## **2 Les Etudes cliniques**

### **2.1 études pharmacologiques**

On trouve dans les études cliniques réalisées chez la femme ménopausée des données sur l'action pharmacologique de la plante. Ces résultats sont moins nombreux que ceux obtenus chez l'animal et ils viennent soit confirmer soit infirmer ces derniers.

#### **2.1.1 Régulation hormonale**

##### **2.1.1.1 Action sur la LH et la FSH**

La plupart des études cliniques réalisées chez la femme ménopausée ont conclu à l'absence d'effet de la drogue sur la LH.

Dans un essai randomisé ouvert, comprenant 60 femmes hystérectomisées ayant au moins un ovaire intact et recevant 80 mg/j de Remifemin<sup>TM</sup>, il n'a été observé aucun changement des taux de LH et de FSH (83).

De même, Liske n'a pas remarqué de variation des taux de LH et de FSH par le Remifemin<sup>TM</sup>. Il s'agissait là d'une étude randomisée en double aveugle sur 152 femmes ménopausées, recevant entre 40 mg/j et 127 mg/j de la spécialité pendant six mois (91).

Enfin, un essai randomisé en double aveugle, incluant 85 femmes ayant survécu à un cancer du sein et recevant 40 mg/j de Remifemin<sup>TM</sup>, a confirmé l'absence d'effet de la drogue sur les taux de FSH et LH (63).

A l'inverse, après avoir obtenu une diminution du taux de LH chez l'animal, Düker a constaté la même chose chez 110 femmes ménopausées. Parmi ces femmes, 55 recevaient 80 mg/j de Remifemin<sup>TM</sup> et 55 autres un placebo. Comme chez l'animal, il n'y eut aucune variation du taux de FSH (33).

##### **2.1.1.2 Action sur la Prolactine**

L'étude clinique de Liske ne montra pas de variation des taux de prolactine (91).

##### **2.1.1.3 Conclusion**

Seule l'étude de Düker a montré une diminution du taux de LH chez la femme. Les autres études réalisées avec le Remifemin<sup>TM</sup> n'ont pas montré de variation du taux de cette hormone.

Par ailleurs, aucun résultat sur les taux d'hormones après traitement par l'extrait BNO 1055 n'est disponible. On ne peut donc pas savoir si l'action que l'extrait paraît avoir sur l'animal se retrouve chez la femme.

De plus, on ne trouve aucune action sur les taux de FSH et de prolactine.

### 2.1.2 Action sur l'endomètre

Dans une étude clinique et comme le montre la figure 51, on ne nota pas de modification de l'épaisseur de l'endomètre (158). L'épaisseur de l'endomètre est significativement augmentée par les œstrogènes, mais pas par le CR.

Cette étude vient renforcer les résultats des études chez l'animal qui laissent à penser que la plante est sans action sur l'utérus sain.

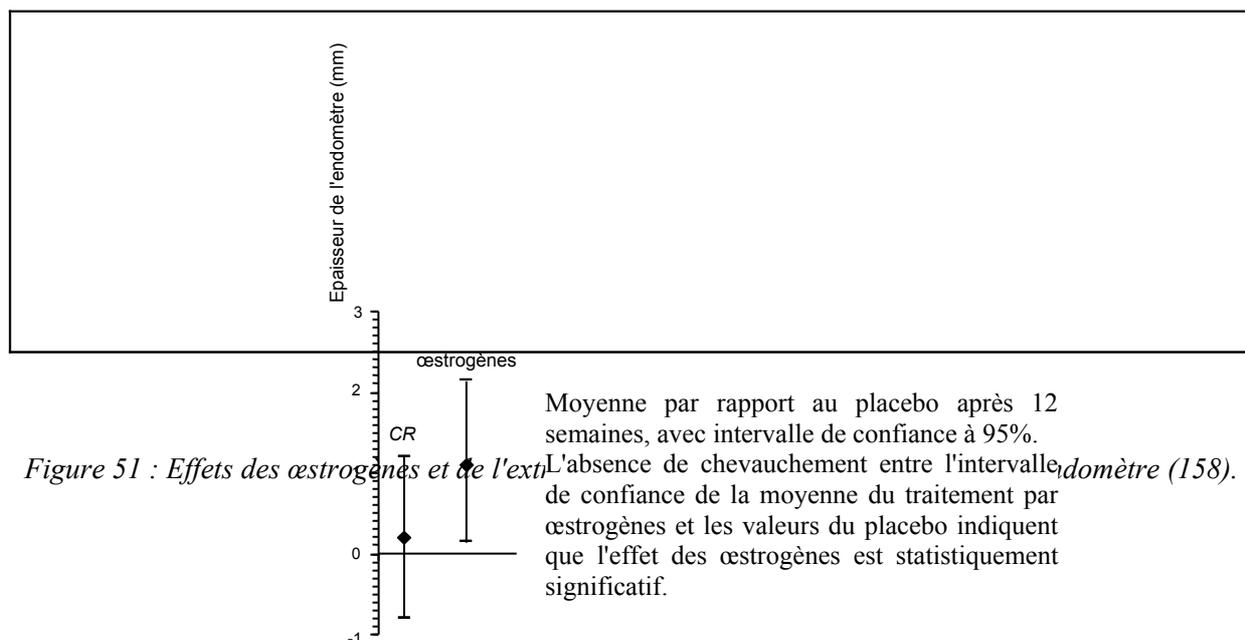


Figure 51 : Effets des œstrogènes et de l'extraire CR sur l'épaisseur de l'endomètre (158).

### 2.1.3 Action sur l'os

Dans la revue *Maturitas*, on trouve une étude clinique portant sur les marqueurs de la dégradation osseuse (crosslaps) et de sa formation (phosphatases alcalines spécifiques de l'os). Cette étude inclut 62 patientes ménopausées pendant 12 semaines : 20 recevant le CR BNO 1055, 22 recevant des œstrogènes conjugués et 20 faisant office de témoins.

Dans le groupe placebo on a noté une augmentation des marqueurs de dégradation, sans augmentation significative des marqueurs de formation. Dans le groupe sous œstrogènes, on a noté une baisse significative des marqueurs de dégradation sans augmentation significative des marqueurs de formation. Avec le CR, on a noté une très faible baisse non significative des marqueurs de dégradation (mais pas d'augmentation) et une hausse significative des marqueurs de formation osseuse.

De plus, on a constaté avec les œstrogènes et le CR une augmentation significative de l'index du turnover de l'os (index de renouvellement osseux, exprimé par log phosphatases alcalines spécifiques de l'os/crosslaps). En comparaison, cet index se montra négatif dans le groupe témoin (158). Ces résultats peuvent être visualisés sur les figures 52 à 54.

Sur la figure 52, on observe l'effet des œstrogènes et de l'extrait BNO 1055 de CR sur les taux sériques de crosslaps.

Les taux sériques de crosslaps sont significativement diminués par les œstrogènes, un effet non observé avec le CR. Contrairement au placebo, les taux sériques de crosslaps ne montrent cependant pas d'augmentation sous traitement par CR.

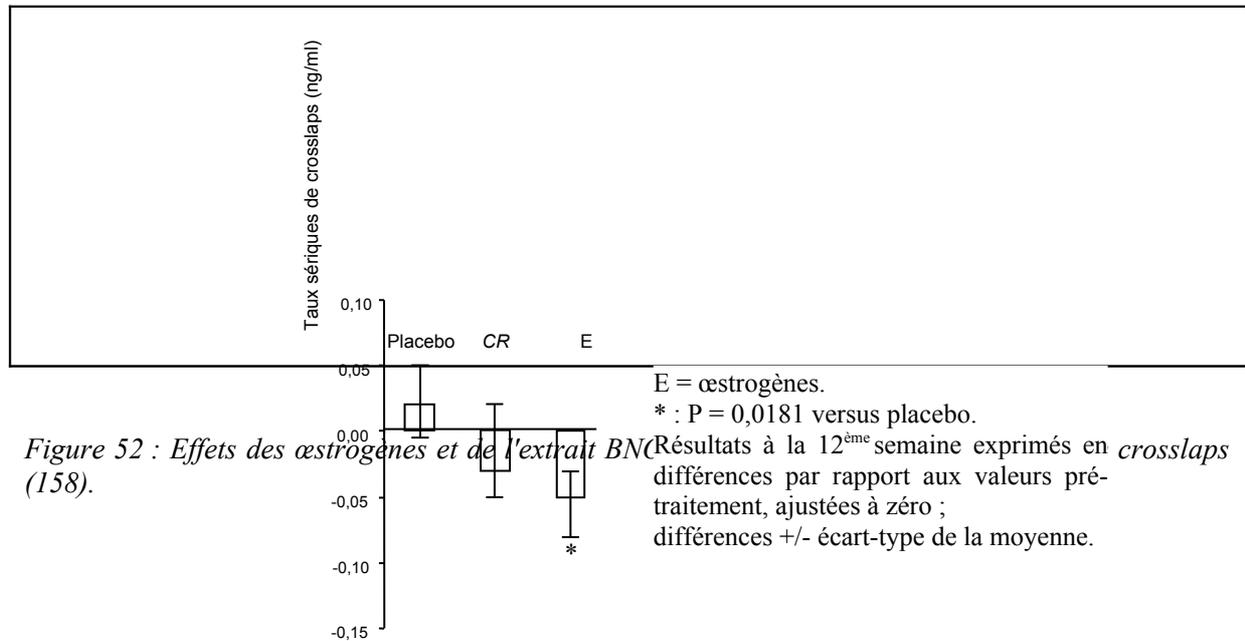


Figure 52 : Effets des œstrogènes et de l'extrait BNO 1055 de CR sur les taux sériques de crosslaps (158).

Sur la figure 53, on note l'effet des œstrogènes et de l'extrait BNO 1055 de CR sur les taux sériques de phosphatase alcaline spécifique de l'os.

Les taux sériques de phosphatase alcaline spécifique de l'os sont significativement augmentés après 12 semaines de traitement par extrait de CR, un effet non observé avec les œstrogènes.

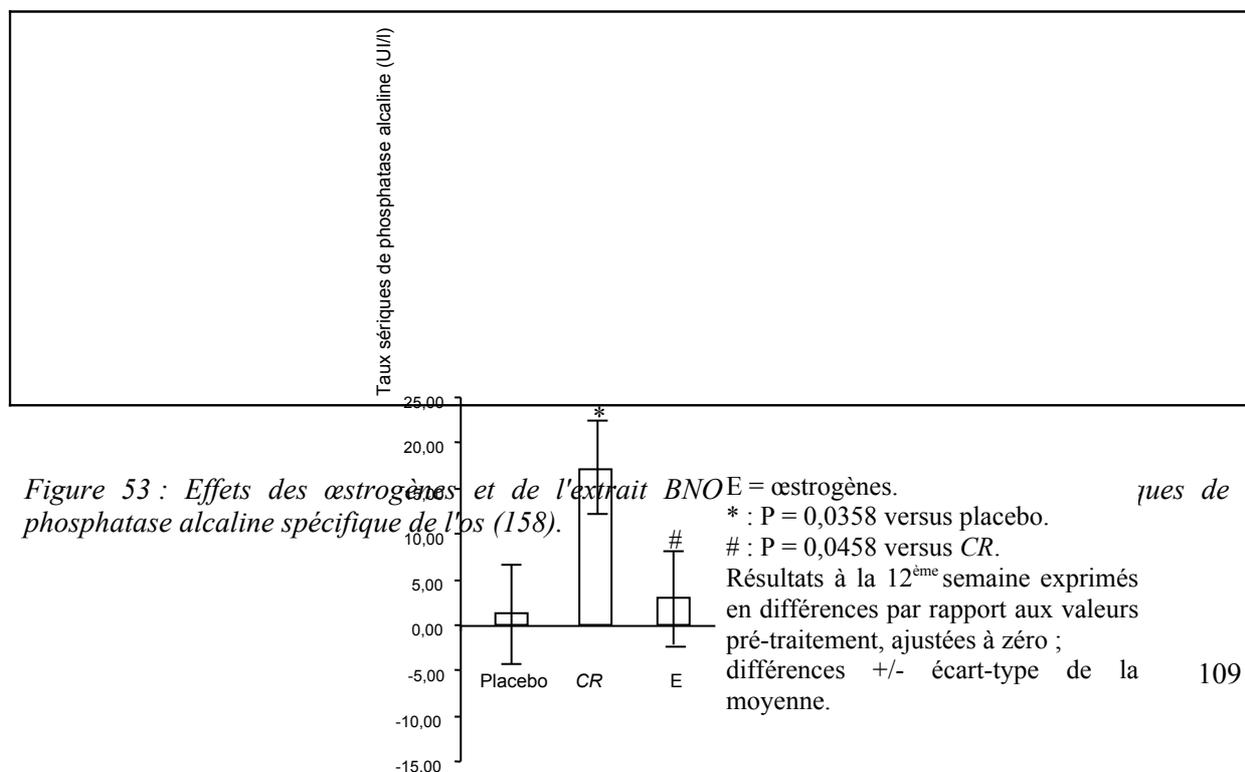
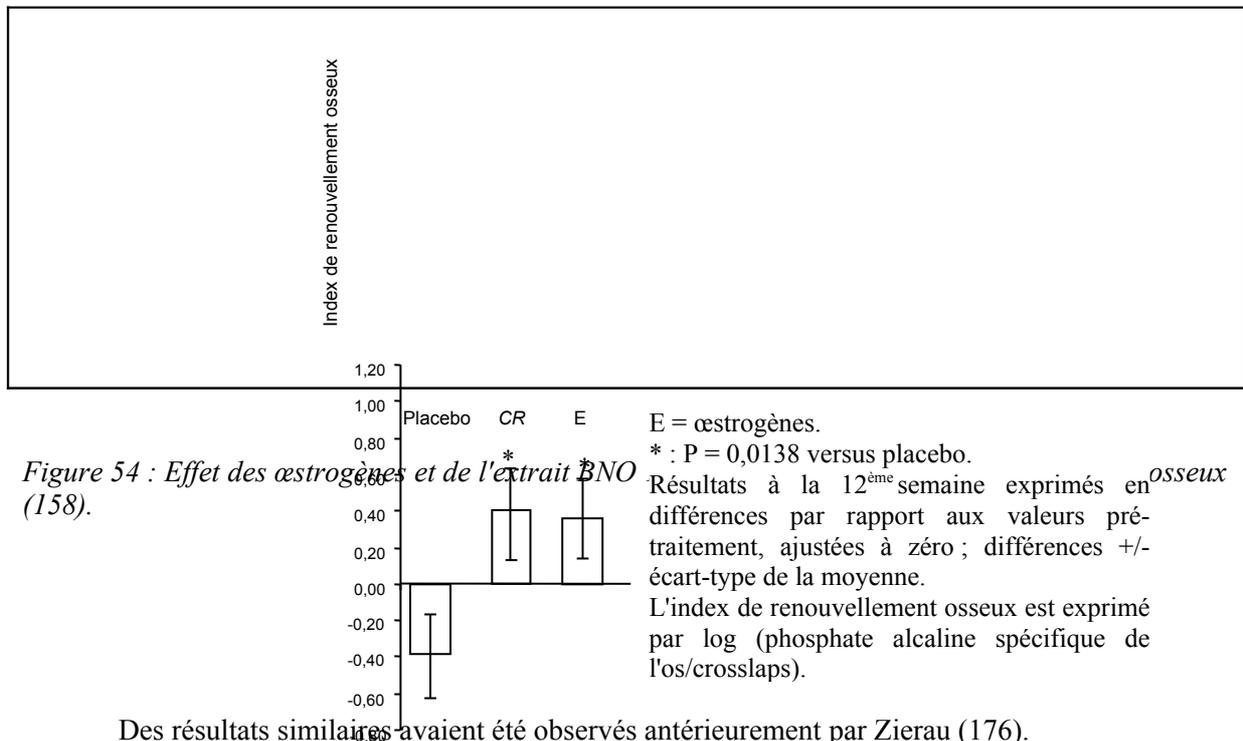


Figure 53 : Effets des œstrogènes et de l'extrait BNO 1055 de CR sur les taux sériques de phosphatase alcaline spécifique de l'os (158).

Sur la figure 54, on voit l'effet des œstrogènes et de l'extrait BNO 1055 de *CR* sur l'index de renouvellement osseux.

L'index de renouvellement osseux est significativement augmenté après 12 semaines de traitement par *CR* ou œstrogènes. Puisque l'index est nettement diminué dans le groupe témoin, une amélioration statistiquement significative du métabolisme osseux peut être supposée sous traitement par *CR* ou œstrogènes, les deux produits semblant avoir la même activité.



On retrouve donc chez la femme les mêmes résultats que chez l'animal.

### 2.1.4 Conclusion

Les résultats hormonaux chez la femme sont sensiblement les mêmes que ceux obtenus chez l'animal. L'action sur la LH est incertaine et celle sur la FSH nulle. De plus, l'unique étude réalisée sur les taux de prolactine conclue à une absence d'effet de la plante. Enfin, comme chez l'animal, on retrouve une action positive sur l'os et négative sur l'endomètre.

## 2.2 études des Effets thérapeutiques

### 2.2.1 Méthode d'analyse des études cliniques

Dans *The European Journal of Pharmacology*, Borrelli et Ernst ont réalisé une revue d'études évaluant les effets du CR (11).

Dix-neuf de ces études s'intéressent aux effets cliniques de la plante chez la femme ménopausée. Pour être retenues, les études devaient être randomisées et contrôlées. A l'inverse, elles ne devaient pas utiliser des associations de plantes.

L'évaluation des ces études a été réalisée à l'aide du score développé par Jadad (64). Ce score permet de quantifier la qualité méthodologique d'une étude clinique. Les critères utilisés par le score sont définis dans le tableau 16.

<b>Items A à E : compter "1" pour chaque "oui", "0" pour chaque "non".</b>
A : L'étude est décrite comme randomisée ? B : L'étude est décrite comme étant en double-aveugle ? C : Description des patients sortant de l'étude et des perdus de vue ? D : Méthode de génération de la séquence de randomisation décrite et appropriée (table de nombres de randomisation, génération par ordinateur... ) ? E : Méthode de double-aveugle décrite et appropriée (placebo d'aspect identique, emballage factice... ) ?
<b>Items F et G : compter "-1" si l'item est vrai.</b>
F : Méthode de génération de la séquence de randomisation décrite mais inappropriée (patients répartis alternativement ou en fonction de leur date de naissance... ). G : Méthode de double-aveugle décrite mais inappropriée (par exemple comparaison d'une prise <i>per os</i> à une voie parentérale sans administration factice par les deux voie dans les deux groupes).

Tableau 16 : Critères de quantification de la qualité méthodologique d'une étude d'après Jadad et coll. (11).

Cette méthode permet de retenir plusieurs études répondant aux différents critères d'inclusion et d'exclusion. Les autres études peuvent être qualifiées de moins rigoureuses.

## 2.2.2 Etudes non retenues par la méthode de Borrelli et Ernst

Les études suivantes ont été exclues par Borrelli et Ernst car elles ne répondaient pas à leurs critères d'inclusion et d'exclusion.

En 1959, l'étude en simple aveugle de Foldes (41) s'est intéressée à 41 femmes pré et périménopausées. Cette étude était coupée en deux parties, les patientes recevant un placebo en début de traitement puis du Remifemin™ à raison d'un comprimé à 20 mg trois fois par jour. Pendant la première partie, 4 femmes observèrent une efficacité du placebo. Par la suite, 31 eurent une réduction marquée de leurs troubles climatiques.

L'étude de Stolze en 1982 (139) regroupa 704 patientes suivies par 131 généralistes et gynécologues. Cette étude ouverte et multi-centrique évalua l'efficacité du Remifemin™ à la posologie de 40 gouttes deux fois par jour pendant 4 à 8 semaines. Sur les 629 patientes dont les données furent valables, 80% eurent des résultats favorables au bout de 6 à 8 semaines de traitement. Les résultats sur les troubles somatiques (*Kuppermann Menopausal Index* ou KMI) sont donnés dans le tableau 17.

L'index de Kupperman est un outil d'évaluation sur les symptômes de climatère suivants : bouffées de chaleur, transpiration, insomnies, nervosité, dépression, fatigue, vertige, arthralgie, migraine, tachycardie et sécheresse vaginale.

Chaque symptôme est converti en chiffre selon sa densité (échelle 0-3) et multiplié par 2 pour la transpiration, les insomnies et la nervosité et par 4 pour les bouffées de chaleur. Le score maximum est de 51 (119).

Ici les symptômes psychiatriques tels que la nervosité ou les troubles du sommeil ont été améliorés à 85,6%, les troubles du sommeil à 76,8% et les états dépressifs légers à 82,5%.

<b>Symptômes</b> (du <i>Kuppermann Menopausal Index</i> )	<b>Efficacité</b> (%)	<b>Rémission totale</b> (%)	<b>Amélioration</b> (%)
Bouffées de chaleur	86,6	43,3	43,3
Sueurs	88,5	49,9	38,6
Céphalées	81,9	45,7	36,2
Vertiges	86,8	51,6	35,2
Palpitations cardiaques	90,4	54,6	35,8
Acouphènes	92,9	54,8	38,1
<b>Moyenne tous symptômes confondus</b>	<b>87,85</b>	<b>49,98</b>	<b>37,86</b>

Tableau 17 : Résultats cliniques de l'étude de Stolze sur les troubles somatiques (139).

En 1983, Daiber (26) réalisa une étude ouverte auprès de 36 femmes souffrant de troubles du climatère pendant 12 semaines. Sur ces 36 femmes, 31 refusaient de prendre un THS. L'évaluation porta sur le *Kuppermann Menopausal Index* (KMI) et l'Impression Clinique Globale. Une amélioration fut ressentie au bout de 4 semaines de traitement avec 40 gouttes de Remifemin™ deux fois par jour. On observa une baisse du KMI (< 15) et l'Impression Clinique Globale fut positive.

Un an plus tard, Vorberg (146) entreprit une étude ouverte chez 50 patientes chez qui le THS était contre-indiqué ou qui le refusaient. Elles reçurent pendant 12 semaines 40 gouttes de Remifemin™ deux fois par jour. Au final, on observa une diminution du KMI (< 15), une Impression Clinique Globale positive et une amélioration de l'humeur.

L'étude ouverte de Pethö, en 1987 (122), eu lieu chez 60 patientes pendant six mois. Chacune reçut deux comprimés de Remifemin™ deux fois par jour et des injections hormonales en cas d'effets insuffisants du médicament. On mesura le KMI et la satisfaction des patientes. 82% se dirent satisfaites et 58% n'eurent pas d'injections supplémentaires.

En 1998, Liske (91) compara deux dosages de CR (40 mg et 127 mg) chez 152 patientes ayant des troubles climatériques. Six mois après le début de cette étude randomisée en double aveugle, près de 90% des femmes avaient une diminution du KMI (KMI<15). Des résultats similaires en terme d'efficacité et de sécurité furent observés avec les deux dosages de la drogue.

Toutes ces études montrent que le *Cimicifuga racemosa* est efficace dans la prise en charge des troubles climatériques. Il faut cependant tenir compte qu'il s'agit d'études non randomisées, ni contrôlées et donc considérées comme moins fiables.

### **2.2.3 Etudes retenues par la méthode de Borrelli et Ernst**

L'étude randomisée, contrôlée et ouverte de Warnecke en 1985 (149) suivi 60 femmes ménopausées pendant trois mois. Elle ne comporta pas de comparaison à un placebo. Trois groupes égaux furent composés. Le premier reçut 40 gouttes de Remifemin™ deux fois par jour, le deuxième 0,625 mg d'œstrogènes conjugués par jour et le troisième 2 mg par jour de diazépam (Valium®, benzodiazépine anxiolytique). Dans les trois groupes, on observa une diminution des symptômes climatériques : bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, nervosité, céphalées et palpitations cardiaques. On mesura également dans les trois cas une hausse significative de l'Impression Clinique Globale, sans différence significative entre les groupes. Comme aucun effet secondaire ne fut relevé avec le CR, l'auteur qualifia la drogue "d'excellent traitement de premier choix pour les symptômes modérés". Cette étude obtint un score de Jadad de 2.

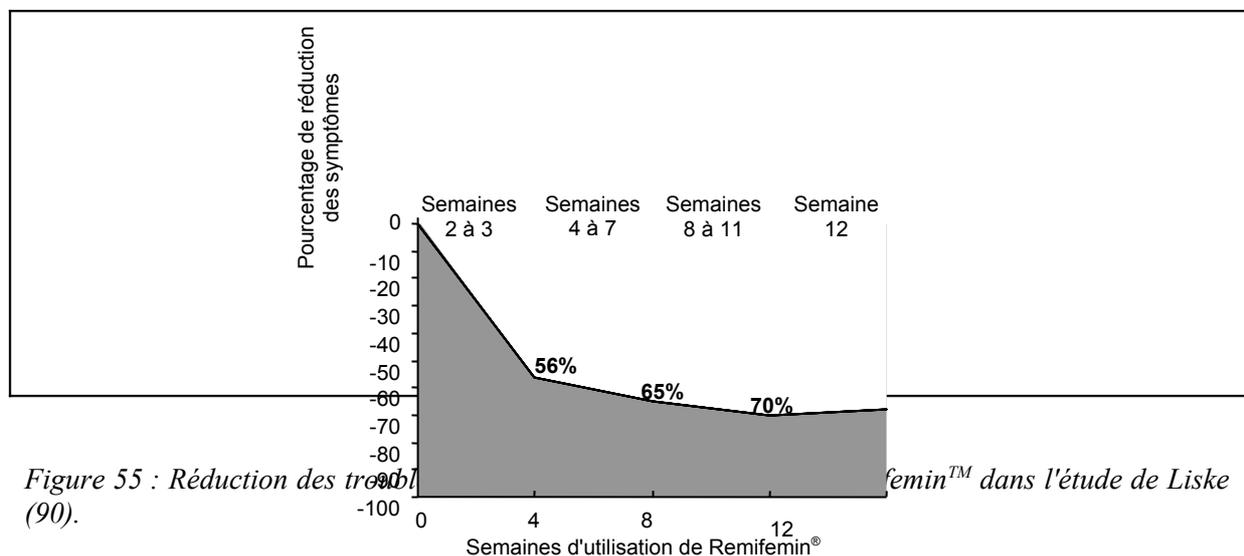
En 1987, Stoll (138) publia une étude randomisée, contrôlée et en double aveugle avec 80 femmes, pendant 12 semaines. Trois groupes furent créés. Le premier, composé de 20 patientes, reçut un placebo à raison de deux comprimés deux fois par jour. Le deuxième groupe de 30 patientes reçut deux comprimés deux fois par jour de Remifemin™. Les 30 autres patientes reçurent 0,625 mg d'œstrogènes par jour (soit un comprimé de principe actif et un comprimé de placebo le matin puis deux comprimés de placebo le soir). On n'observa aucun effet dans les groupes "placebo" et "œstrogènes". A l'inverse, dans le groupe "Remifemin™", on vit une amélioration des symptômes somatiques, neurovégétatifs et psychiques. L'absence d'effet dans le groupe "œstrogènes", fut attribuée à la faible dose administrée. L'auteur dit avoir voulu éviter ainsi les effets secondaires. Cette étude obtint un score de Jadad de 3.

Un an plus tard, Lehmann (83) fit paraître une étude de six mois, randomisée et ouverte. Il sépara 60 femmes hystérectomisées, de moins de 40 ans, ayant au moins un ovaire fonctionnel, en

4 groupes homogènes. Les femmes du premier groupe reçurent deux comprimés de Remifemin™ deux fois par jour. On administra au deuxième groupe 1,25 mg d'œstrogènes conjugués (Presomen®) par jour alors que les patientes du troisième groupe reçurent une association de 2 mg d'estradiol et de 1 mg d'acétate de noréthindrone (Trisequens®) de façon séquentielle. Les patientes du dernier groupe reçurent 1 mg d'estriol (Ovestim®) chaque jour. L'évaluation porta sur le KMI qui fut diminué dans tous les groupes sans différence significative. Cette étude sans groupe placebo obtint un score de Jadad de 2.

La dernière étude retenue par Borrelli et Ernst est celle de Jacobson en 2001 (63). Il s'agissait d'un essai randomisé, en double aveugle contre placebo de 2 mois chez 85 femmes ayant survécu à un cancer du sein et souffrant de bouffées de chaleur. Parmi les patientes, 69% prenaient du tamoxifène. Les femmes du premier groupe reçurent un comprimé deux fois par jour de Remifemin™ et celles du deuxième groupe un comprimé deux fois par jour de placebo. On observa une amélioration dans les deux groupes sans différence significative. Cette absence d'efficacité du CR peut être attribué à la durée de l'étude jugée trop courte. Cette étude obtint un score de Jadad de 5, soit le maximum, mais il est question ici de bouffées de chaleur iatrogènes contrairement aux autres études.

Une étude de Liske publiée en 2002 (90), postérieure à la revue de Borrelli et Ernst, répond aux différents critères retenus par ces derniers. Cette étude en double-aveugle, contrôlée et randomisée, inclut 152 femmes traitées par Remifemin™ pendant six mois. Au bout de deux semaines on nota une réduction significative des troubles climatériques du *Kuppermann Menopausal Index*; réduction encore plus prononcée (70%) au bout de douze semaines. Les résultats sont visibles sur la figure 55.



Une autre étude de 2003 répond aux critères de Borrelli et Ernst. Il s'agit de travaux parus dans la revue *Maturitas* (158). Son auteur, Wuttke, a comparé l'extrait de CR BNO 1055 à des œstrogènes conjugués et à un placebo. Soixante-deux femmes ont été incluses dans un essai randomisé, contrôlé, multicentrique et en double-aveugle. Les patientes sont âgées de 40 à 60 ans, leur BMI (Body Mass Index) est < 30 et elles ont au moins trois bouffées de chaleur par jour. Il s'agit de la première étude de ce type réalisée avec un extrait hydro-alcoolique. Leurs symptômes ont été quottés à l'aide du *Menopause Rating Scale* (MRS, échelle d'évaluation de la ménopause).

Cette échelle est représentée par le tableau 18. Chacun des 10 items peut être noté de 0 à 1, par paliers de 0,1. Le score maximal total est donc de 10.

Au début de l'étude les items 1 à 6 du MRS avaient un score total  $\geq 1,7$  et l'item 1 (bouffées de chaleur) était  $\geq 0,3$ .

Les items 1 à 3 peuvent être regroupés sous le terme de "bouffées de chaleur", les items 4 à 6 sous le terme de "psychisme" et les items 7 à 10 sous le terme de "atrophie".

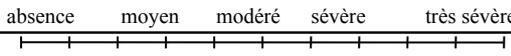
<b>Items de l'échelle d'évaluation de la ménopause</b>	
<b>1</b>	Elévation de la température corporelle, sueurs.
<b>2</b>	Palpitations cardiaques, tachycardie, sensation d'oppression.
<b>3</b>	Difficultés à s'endormir, à rester endormie, réveils précoces.
<b>4</b>	Manque d'entrain, tristesse, humeur dépressive.
<b>5</b>	Nervosité, tension nerveuse, agressivité.
<b>6</b>	Fatigue physique et mentale, difficulté de concentration, perte de mémoire.
<b>7</b>	Baisse de la libido, de l'activité sexuelle et de la satisfaction.
<b>8</b>	Troubles urinaires, pollakiurie, incontinence.
<b>9</b>	Sécheresse vaginale, dyspareunies.
<b>10</b>	Douleurs rhumatismales et aux articulations.
<b>Echelle de cotation de la sévérité de chaque item</b>	
absence      moyen      modéré      sévère      très sévère  0,0 0,1 0,2 0,3 0,4 0,5 0,6 0,7 0,8 0,9 1,0	

Tableau 18 : Echelle d'évaluation de la ménopause, ou "Menopause Rating Scale" (MRS) (158).

Un premier groupe de 20 femmes reçut deux capsules de 20 mg de CR par jour. Le deuxième groupe de 22 patientes reçut quotidiennement deux capsules de 0,3 mg d'œstrogènes conjugués (Estrofeminal®) alors que les 20 dernières patientes prirent deux capsules de placebo chaque jour. Chaque groupe fut équivalent en terme d'âge, de poids, de taille et d'intensité des symptômes. Les femmes remplirent le questionnaire avant l'instauration du traitement, puis au bout de 4, 8 et 12 semaines. De plus, les patientes durent remplir un journal sur le nombre de bouffées de chaleur quotidienne, sur l'intensité et la durée des épisodes de métrorragies et sur les troubles du sommeil (fréquence des réveils nocturnes, difficultés d'endormissements et réveils précoces).

La figure 56 rapporte les résultats obtenus.

Pour les items "bouffées de chaleur", on nota une baisse significative des symptômes avec les d'œstrogènes conjugués. Le CR BNO 1055 donna des résultats nettement supérieurs à ceux du placebo et proches de la signifiante.

Les items "psychisme" furent nettement améliorés par le BNO 1055; les effets des œstrogènes conjugués furent moins manifestes.

Enfin, les items "atrophie" furent significativement améliorés par le CR BNO 1055, ce qui ne fut pas le cas avec les œstrogènes conjugués.

La figure montre cependant qu'un "effet placebo" manifeste fut observé par les chercheurs après 12 semaines de traitement.

Cet "effet placebo" est cependant plus faible que celui obtenu avec les œstrogènes conjugués et le CR BNO 1055. Ces effets sont d'ailleurs proches de la signifiante.

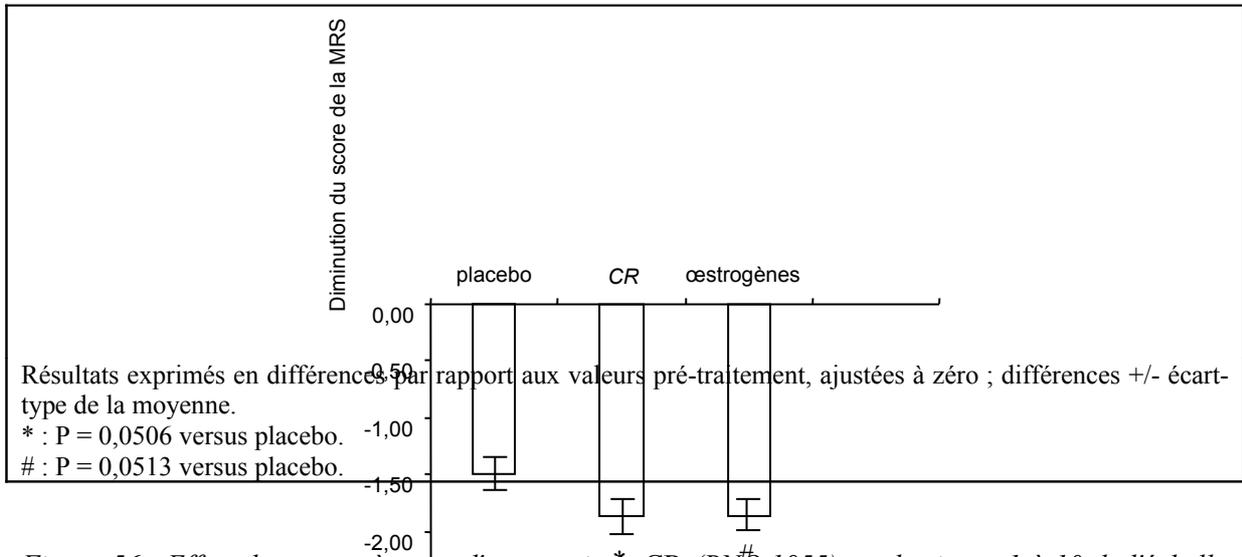


Figure 56 : Effets des œstrogènes et d'un extrait de CR (BNO 1055) sur les items 1 à 10 de l'échelle d'évaluation de la ménopause (MRS) après 12 semaines de traitement (158).

La figure 57 détaille les effets obtenus pour chacun des trois items.

Le facteur 1, "bouffées de chaleur", est nettement diminué sous placebo, et significativement diminué par les œstrogènes (comparativement au placebo). Le CR semble avoir un effet similaire, mais la diminution est non significative.

Le facteur 2, "psychisme", est diminué par le placebo, et semble diminué de façon plus importante par les œstrogènes et le CR, ces effets étant cependant non significatifs par rapport au placebo.

Le facteur 3, "atrophie", est peu influencé par le placebo. Il est significativement diminué par le CR, tandis que la diminution observée avec les œstrogènes est presque significative par rapport au placebo.

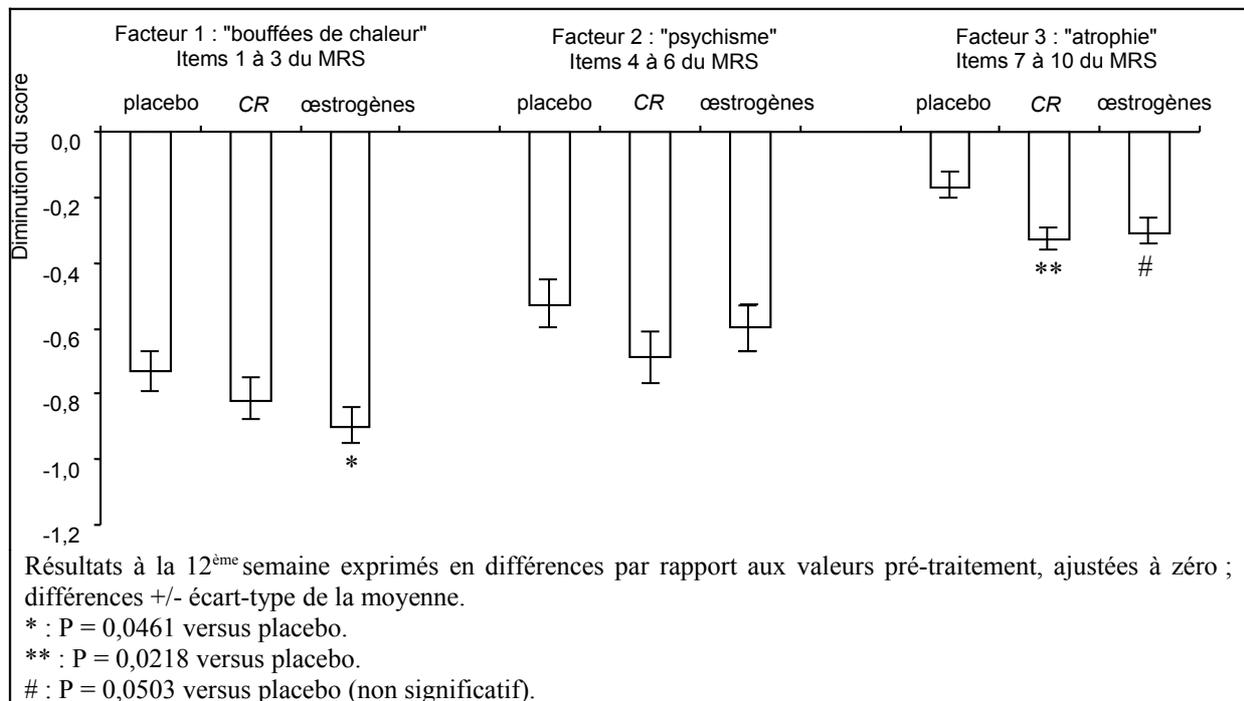


Figure 57 : Effets des œstrogènes et d'un extrait de CR (BNO 1055) sur trois facteurs regroupant les items de l'échelle de l'évaluation de la ménopause (MRS) (158).

Concernant le journal, les femmes rapportèrent des effets bénéfiques sur la fréquence des réveils nocturnes au bout de 12 semaines et sur celle des réveils précoces, en comparaison au placebo.

Cette étude montre que le placebo réduit l'intensité des symptômes climactériques. Les items "bouffées de chaleur" sont particulièrement sensibles à cet effet. Les items "psychisme" y sont moins sensibles et les items "atrophie" encore moins. Elle montre également que le CR BNO 1055 et les œstrogènes conjugués améliorent les trois groupes d'items en s'additionnant à l'effet placebo".

Enfin, l'étude ouverte plus récente d'Hernandez (59) est également randomisée et contrôlée. Ici, on a étudié l'usage du CR pour prévenir les bouffées de chaleur chez 136 femmes âgées de 36 à 52 ans, ayant survécu à un cancer du sein et prenant du tamoxifène à la posologie de 20 mg par jour. 90 patientes reçurent 20 mg de CR BNO 1055 associé au tamoxifène et les 46 autres du tamoxifène seul. Près de la moitié des patientes prenant l'association n'eut plus de bouffées de chaleur. Des bouffées sévères furent rapportées par 24.4% des patients recevant le CR contre 73.9% dans l'autre groupe ( $P<0.01$ ). Bien que l'étude ait été ouverte, ces résultats sont prometteurs et viennent renforcer l'idée que la précédente étude de Jacobson (63) fut trop courte.

#### **2.2.4 Etudes en cours**

Un essai de phase II comparant les effets de l'actée à grappes noires, du trèfle rouge, de l'hormonothérapie et d'un placebo sur les symptômes de la ménopause est en cours à l'université de l'Illinois. Il a débuté en Avril 2003 et inclut 112 femmes ménopausées, non hystérectomisées et souffrant de bouffées de chaleur. Cet essai doit durer un an.

Financé par le *National Center for Complementary and Alternative Medicine*, cet essai a pour but de déterminer l'efficacité de la plante. Il s'agit également de prouver sa sécurité d'emploi en usage chronique. Pour cela, biopsies de l'endomètre, mammographies et contrôles des paramètres hématologiques sont réalisés au cours de cette année et seront comparés aux données relevées avant le début de l'étude.

Il est souhaitable que cette étude permette de faire le point sur cette plante controversée. En effet, bien que son efficacité et sa sécurité fassent l'objet d'un consensus international croissant, l'actée à grappes noires suscite encore la méfiance de la communauté médicale nord-américaine, qui juge qu'elle n'a pas encore fait ses preuves scientifiques (160, 169).

#### **2.2.5 Conclusion**

Les différentes études entreprises avec l'extrait isopropanolique de Remifemin® ou le BNO 1055, qu'elles soient plus ou moins rigoureuses, montrent une efficacité de la plante sur les différents symptômes du KMI. Cette efficacité est proche de celle des œstrogènes et supérieure à celle du placebo dans les études qui en utilisent un. Il faut toutefois noter l'effet non négligeable de ce dernier, surtout sur les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes. On peut cependant reprocher à ces études d'être trop peu nombreuses et surtout d'être majoritairement financées par les laboratoires qui commercialisent les spécialités.

## 3. modalités d'Emploi

### 3.1 Posologies

#### 3.1.1 Préparations diverses

##### 3.1.1.1 Le rhizome séché

décoction : 1 à 2 g/j (169).

fine poudre : Le *British Herbal Compendium* recommande des doses de 40 à 200 mg/j à répartir en deux prises ; les doses traditionnelles ont été jusqu'à 1 g 3fois/j (164).

##### 3.1.1.2 L'extrait liquide

3 à 4 mL/j (169).

##### 3.1.1.3 La teinture

Le *British Herbal Compendium* recommande des doses de 0,4 à 2 mL par jour, de la teinture au 1:10 dans l'éthanol 60% (164)

#### 3.1.2 Extraits standardisés

La posologie varie d'une spécialité à l'autre (voir dans la deuxième partie le chapitre : 6.2 "Spécialités utilisées lors des études pharmacologiques et cliniques chez la femme ménopausée").

Dans le cas très étudié du Remifemin<sup>TM</sup>, les études cliniques réalisées avant 1996 ont été faites avec des doses de 40 à 140 mg/j d'extrait de *C. racemosa*.

Une étude plus récente (91) a comparé les doses de 40 mg et 127 mg par jour pendant six mois. Les deux dosages furent considérés identiques en terme d'efficacité et de sécurité. Depuis cette étude, on recommande donc une posologie de 40 mg par jour (118).

La Commission E recommande également de ne pas utiliser la plante plus de 6 mois d'affilée, ceci pour s'assurer d'un suivi médical régulier des patientes. De plus, aucune des études parues à ce jour n'a été réalisée avec administration de la plante pendant plus de six mois. On pense qu'il s'agit là d'une simple précaution et que la plante ne s'avèrerait nullement toxique en administration chronique (118). L'étude en cours aux USA (160, 169) permettra de le vérifier ou non.

## **3.2 Effets indésirables**

### **3.2.1 Troubles variés et bénins**

A dose normale d'emploi, la plante est généralement très bien tolérée. Dans une revue de publications et de diverses données incluant plus de 2800 patientes, on nota une incidence des effets secondaires de 5,4%. 97% de ces effets furent mineurs et ne nécessitèrent aucun arrêt du traitement. Les 3% restants ne furent pas attribués à la plante (29).

Les rares effets secondaires notés sont des troubles gastro-intestinaux modérés. A plus fortes doses (surdosages), on a observé des vertiges, des céphalées, une hypotension, une bradycardie, des nausées et vomissements et des troubles visuels (117, 118).

### **3.2.2 Troubles hépatiques graves (163)**

En octobre 2003, a été rapporté le premier cas d'hépatite auto-immune vraisemblablement lié à la prise de *Cimicifuga racemosa*.

Il s'agissait d'une patiente américaine de 57 ans. Cette patiente traitée pour un diabète et une hypertension artérielle avait arrêté son THS et prenait à la place du *Cimicifuga racemosa*. Elle présentait depuis deux semaines une fatigue croissante, les symptômes ayant débuté trois semaines après la première prise de la plante.

Après avoir éliminé la possibilité d'une hépatite virale, le médecin réalisa une biopsie révélant des signes d'hépatite auto-immune ou médicamenteuse. La patiente stoppa la prise de la plante et les symptômes disparurent en deux semaines. Les fonctions hépatiques redevinrent normales neuf semaines plus tard.

Dans la littérature, on rapporte également quelques cas de toxicité hépatique chez des patientes ayant pris du *Cimicifuga racemosa* seul ou un mélange d'herbes en contenant. Dans ce dernier cas, le rôle joué par la plante est difficile à évaluer du fait du mélange.

### **3.2.3 Effets sur l'utérus et les seins, notamment en cas de cancers**

D'après les études réalisées *in vitro* et *in vivo* chez l'animal et la femme, la plante ne paraît pas avoir d'effet négatif sur l'utérus sain. Concernant les cellules du cancer du sein, un effet prolifératif semble à écarter, mais les études à ce sujet, et notamment chez la femme, ne sont pas assez nombreuses.

## **3.3 Contre-indications et précautions d'emploi**

En raison de ses possibles effets utéro-stimulant, la plante est contre-indiquée durant la grossesse. Pendant l'allaitement elle est à éviter, car elle peut causer des coliques (117).

Chez les femmes ayant des antécédents de cancer du sein, elle paraît ne pas avoir d'action néfaste contrairement aux THS (118).

Du fait de la présence d'acide salicylique, la plante est à utiliser avec précaution chez les personnes allergiques aux salicylés (164).

## **3.4 Interactions médicamenteuses (164)**

Du fait d'un potentiel effet hypotenseur, la plante doit être utilisée avec précaution avec les hypotenseurs.

Du fait de la présence d'acide salicylique dans la plante, il y a possibilité d'interaction avec les salicylés et les anti-coagulants. En pratique, on ne sait pas si cela s'applique aux spécialités qui contiennent des extraits standardisés.

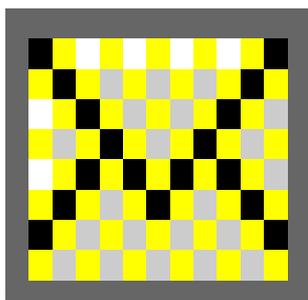
**CONCLUSION**

Les différentes études entreprises chez la femme ménopausée montrent que le *Cimicifuga racemosa* est d'une efficacité comparable aux œstrogènes dans la prise en charge des troubles neuro-végétatifs, psychiques et de l'atrophie vaginale. La plante posséderait également un effet positif sur l'os, néanmoins inférieur à celui obtenu avec les œstrogènes. On retrouve cette action sur l'os chez l'animal, ainsi qu'une action lipolytique comparable à celle des œstrogènes. Par ailleurs, les études réalisées chez l'animal témoignent de l'absence d'effet nocif de la plante sur la prolifération des cellules du cancer du sein et montrent qu'elle serait sans effet sur l'utérus. Ces résultats font penser que la plante se comporterait comme un SERM, ayant une action d'agoniste œstrogénique sur l'os et le profil lipidique et d'antagoniste œstrogénique sur l'endomètre et les seins. Ceci ne permet toutefois pas d'expliquer son action sur les bouffées de chaleur, les SERM étant inefficaces à ce niveau. Certains chercheurs envisagent l'idée que cette action est due à des propriétés dopaminergiques.

Toutes ces données font penser que le *Cimicifuga racemosa* est une bonne alternative au THS, notamment en cas de refus de celui-ci ou d'antécédents de cancer du sein. La plante se révèle même plus active que le soja, qui est loin d'avoir fait ses preuves. Mais si son efficacité ne peut être niée aux vues des résultats de ces études, celles-ci restent encore trop peu nombreuses. De plus, sa sécurité d'emploi n'est pas complètement prouvée. Ainsi les études réalisées ne permettent pas de garantir une utilisation sans risque au-delà de six mois. Bien plus, la plante est accusée d'être responsable de rares mais graves cas d'hépatites, certains ayant nécessité une transplantation. D'autres études sont donc à envisager pour confirmer l'action bénéfique de la plante, garantir sa sécurité d'emploi, mais également mettre en évidence les molécules responsables de son activité clinique et ainsi en améliorer l'extraction. L'étude qui doit s'achever dans quelques jours aux USA lèvera peut-être le voile sur ces nombreuses interrogations.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. **Afssaps**  
Mise au point actualisée sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause.  
Décembre 2003
2. **Albertazzi P., Pansini F., Bonaccorsi G. et al.**  
The effects of dietary soy supplementation on hot flush.  
*Obstet Gynecol* 1998, 9 : 6-11, d'après (96).
3. **Alexandersen P., Toussaint A., Christiansen C. et al.**  
Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis : a randomized controlled trial.  
*JAMA* 2001, 285 : 1482-1488, d'après (96).
4. **Aloia J.F., Gowan D.M., Vaswani A.N., Ross P., Cohn S.H.**  
Relationship of menopause to skeletal and muscle mass.  
*Am J Clin Nutr.* 1991, 1 (53) : 1378-1383, d'après (31).
5. **Anderson J.W., Johnstone B.M., Cook-Newell N.E.**  
Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids.  
*N Engl J Med.* 1995, 333 : 276-282, d'après (96).
6. **Baldassari-Janssen-Langenstein K.**  
Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine, "Traitement Hormonal substitutif : avantages, bénéfices et risques chez la femme de plus de 65 ans".  
UFR de médecine de Nantes, 2000.
7. **Barnes J., Anderson L. and Phillipson J.,**  
Herbal medicines Second Edition Pharmaceutical press 2002.
8. **Bibot C., Pouilles J.M. pour le Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses**  
Ostéoporose post-ménopausique : caractéristiques cliniques d'une population lors du premier tassement vertébral.  
*Rev Rhum.* 1993, 60 : 427-434, d'après (96).
9. **Bobinet G.**  
Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, "Traitement des troubles liés à la ménopause : place des phyto-œstrogènes ?".  
UFR de pharmacie de Nantes, 2002.
10. **Bodinet, Cornelia PhD, Freudenstein, Johannes PhD**  
Influence of marketed herbal menopause preparations on MCF-7 cell proliferation.  
*Menopause* 2004, 11(3) : 281-289.
11. **Borrelli F. and Ernst E.**  
*Cimicifuga racemosa*: A systematic review of its clinical and pharmacological effects.  
*European of Journal Clinical Pharmacology* (2002) in press.



12. **Borrelli F., Izzo A.A. and Ernst E.**  
Pharmacological effects of *Cimicifuga racemosa*.  
*Life sciences* 2003, 73 (10) : 1215-1229.
13. **Bortz W.M.**  
Effects of exercise on aging- effects of aging on exercise.  
*J Am Geriatr Soc.* 1980, 28 : 49-51, d'après (97).
14. **Bottiglioni F., Dealoyisio D.**  
Female sexual activity as a function of climateric conditions and age.  
*Maturitas* 1982, 4 : 27-32, d'après (31).
15. **Bringer J., Raingeard I., Lefebvre P., Renard E.**  
Ménopause.  
*Ann Endocrinol.* 2003, 64 (4) : 337-344.
16. **Bruneton J.**  
Pharmacognosie. Phytochimie. Plantes médicinales. 3<sup>ème</sup> édition, Editions Tec & Doc, 1999.
17. **Bruneton J.**  
Phytothérapie, les données de l'évaluation, Tec & Doc, 2002.
18. **Burdette J.E., Liu J., Chen S.N., Fabricant D.S., Piersen C.E., Barker E.L., Pezzuto J.M., Mesecar A., Van Breemen R.B., Farnsworth N.R., Bolton J.L.**  
Black cohosh acts as a mixed competitive ligand and partial agonist of the serotonin receptor.  
*J Agric Food Chem.* 2003, 51 (19) : 5661-70.
19. **Burr D.B., Martin R.B., Schaffler M.B. et al**  
Bone remodeling in response to *in vivo* fatigue damage.  
*J Biochem.* 1985, 12 : 189-200, d'après (97).
20. **Campos H., McNamara J.R., Wilson P.W.F., Ordovas J.M., Schaeffer E.J.**  
Differences in low density lipoprotein subfractions and apolipoproteins in premenopausal and postmenopausal women.  
*J Clin Endocrinol Metab.* 1989, 67 : 30-35, d'après (96).
21. **Center J.R., Nguyen T.V., Schneider D., Sambrook P.N., Eisman J.A.**  
Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women : an observational study.  
*Lancet* 1999, 353, 878-882, d'après (96).
22. **Chen S-N., Fabricant D., Lu Z., Zhang H., Fong H. and Farnsworth N.**  
Cimiracemates A–D, phenylpropanoid esters from the rhizomes of *Cimicifuga racemosa*.  
*Phytochemistry* 2002, 61 (4) : 409-413.

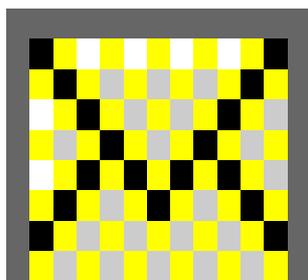
23. **Chen S-N., Fabricant D., Lu Z., Fong H. and Farnsworth N.**  
Cimiracemosides I-P, new 9,19-cyclolanostane triterpene glycosides from *Cimicifuga racemosa*.  
*J. Nat. Prod.* 2002, 65 (10) : 1391-1397.
24. **Chen S-N., Li W., Fabricant D., Santarsiero B., Mesecar A., Fitzloff J., Fong H., and Farnsworth N.**  
Isolation, structure elucidation, and absolute configuration of 26-deoxyactein from *Cimicifuga racemosa* and clarification of nomenclature associated with 27-deoxyactein.  
*J. Nat. Prod.* 2002, 65 (4) : 601-605.
25. **Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer**  
Breast cancer and hormone replacement therapy : collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer.  
*Lancet* 1997, 350 : 1047-1059, d'après (96).
26. **Daiber W.**  
Climateric complaints : success without using hormones-a phytotherapeutic agent lessens hot flushes, sweating and insomnia.  
*Arztl Prax.* 1983, 35 : 1946-1947. d'après (11).
27. **Di Somma C., Colao A., Di Sarno A., Klain M., Landi ML., Faccioli G., Pivonello R., Panza N., Salvatore M. and Lombardi G.**  
Bone marker and bone density responses to dopamine agonist therapy in hyperprolactinemic males.  
*Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998, 83 : 807-813, d'après (12).
28. **Dixon Shanies D., Shaikh N.**  
Growth inhibition of human breast cancer cells by herbs and phytoestrogens.  
*Oncol Rep.* 1999, 6 : 1383-1387, d'après (11).
29. **Dog T.L., Powell K.L., Weisman S.M.**  
Critical evaluation of the safety of *Cimicifuga racemosa* in menopause symptom relief.  
*Menopause* 2003, 10 (4) : 299-313.
30. **Dorosz Ph.**  
Guide pratique des médicaments, 24<sup>e</sup> édition, Maloine, 2004.
31. **Drapier-Faure E.**  
La ménopause, Masson, 1999.
32. **Drapier-Faure E.**  
Ménopause et son traitement.  
*Encycl Méd Chir.* (Paris-France), Gynécologie, 38A10, 1992, d'après (96).

33. **Düker E-M., Kopanski L., Jarry H., Wuttke W.**  
Effects of extracts from *Cimicifuga racemosa* on gonadotrophin release in menopausal women and ovariectomized rats.  
*Planta med.* 1991, 57 : 420-424, d'après (11).
34. **Eagon C.L., Elm M.S., Eagon P.K.**  
Estrogenicity of traditional Chinese and western herbal remedies (abstract).  
*Proc Am Assoc Cancer Res* 1996, 37 : 284, d'après (11).
35. **Eagon C.L., Elm M.S., Teepe A.G., Eagon P.K.**  
Medicinal botanicals estrogenicity in rat uterus and liver.  
*Proc Am Assoc Cancer Res.* 1997, 38 : 293, d'après (11).
36. **Eagon P.K., Tress N.B., Ayer H.A., Wiese J.M., Henderson T., Elm M.S et al.**  
Medicinal botanicals with hormonal activity (abstracts).  
*Proc Am Assoc Cancer Res* 1999, 40 : 161-162, d'après (11).
37. **Einer Jensen N., Zhao J., Andersen K.P., Kristoffersen K.**  
*Cimicifuga* and *Malbrosia* lack oestrogenic effects in mice and rats.  
*Maturitas* 1996, 25 : 149-153, d'après (11).
38. **Espie M.**  
Epidémiologie du cancer de l'ovaire. In : risques héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire. Quelle prise en charge ?  
*Expertise collective Inserm* 1998 : 57-67, d'après (96).
39. **Fauron R. et Moatti R.**  
Guide pratique de la phytothérapie, Maloine 1984.
40. **Foster S.**  
Black cohosh: *Cimicifuga racemosa*, a literature review.  
*Herbal Gram* 1999, 45 : 35-49.
41. **Foldes J.**  
The actions of an extract of *Cimicifuga racemosa*.  
*Arzneimittelforschung*, 1959, 13 : 623-624, d'après (11).
42. **Fournier A., Berrino F., Riboli E., Avenel V., Clavel-Chapelon F.**  
Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort.  
*Int J Cancer* 2004, 18.
43. **Fox K.M., Cummings S.R., Powell-Threets K., Stone K.**  
Family history and risk of osteoporotic fracture.  
*Osteoporosis Int.* 1998, 8 : 557-562, d'après (96).

44. **Freudenstein J., Bodinet C.**  
Influence of an isopropanolic aqueous extract of *Cimicifuga racemosa* rhizome on the proliferation of MCF-7 cells (abstract).  
23<sup>rd</sup> International LOF-Symposium on phyto-oestrogens, University of Gent, Belgium 1999, d'après (11).
45. **Freudenstein J., Dasenbrock C., Nisslein T.**  
Lack of promotion of estrogen-dependent mammary gland tumors *in vivo* by an isopropanolic black cohosh extract.  
*Phytomedicine* 2000, 7 (S2) : 13, d'après (11).
46. **Freudenstein J., Dasenbrock C. and Nisslein T.**  
Lack of promotion of estrogen dependent mammary gland tumors *in vivo* by an isopropanolic *Cimicifuga racemosa* extract.  
*Cancer res.* 2002, 62 : 3448-3452.
47. **Fritz Weiss R. et Fintelmann V.**  
Herbal Medecine, Thieme, 2000.
48. **Gambaccani M., Ciaponi M., Cappagli B., Paggesi L., Dre Simone L., Orlandi R., Genazzani A.R.**  
Body weight, body fat distribution and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women.  
*J Clin Endocrinol Metab.* 1997, 82 : 414-417, d'après (31).
49. **Gennari C., Agnusdei D., Crepaldi G. et al.**  
Effects of ipriflavone - a synthetic derivative of naturel isoflavones on bone mass loss in the early years after menopause.  
*Menopause* 1998, 5 : 9-15, d'après (96).
50. **Giraud J-R., Rotten D., Brémond A., Poulain P.**  
Abrégés, Gynécologie, 4<sup>ème</sup> édition, Masson.
51. **Gizicky H.V.**  
Arzneipflanzen in ihren beziehungen zum weiblichen genitalsystem. Versuchen weissen ratten und mausen mit *Cimicifuga racemosa*.  
*Z Ges Exp Med.* 1944, 113 : 635-644. d'après (11).
52. VIDAL 2004
53. **Godsland I.F., Gangar K., Walton C., Cust M.P., Whitehead M.I., Wynn V., Stevenson J.C.**  
Insulin resistance, secretion and elimination in postmenopausal women receiving oral or transdermal hormone replacement therapy.  
*Metabolism* 1993, 42 : 846-853, d'après (96).
54. **Grady D., Gebretsadik T., Kerlikowske K., Ernster V., Petitti D.**  
Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk : a meta analysis.  
*Obstet gynecol* 1995, 85 : 304-312, d'après (96).

55. **Grady D., Rubin S.M., Petitti D.B. et al.**  
Hormone therapy to prevent disease and prolong life in post-menopausal women.  
*Ann Inter Med* 1992, 117 : 1016-1037, d'après (96).
56. **Gruchow H.W., Anderson A.J., Barboriak J.J. et coll.**  
Postmenopausal use of estrogen and occlusion of coronary arteries.  
*Am Heart J.* 1998, 115 : 954-963, d'après (96).
57. **Hassager C., Christiansen C.**  
Estrogen/gestagen therapy change soft issue body composition in postmenopausal women.  
*Metabolism* 1989, 38 : 662-665, d'après (31).
58. **Herbert-Croteau N.**  
A meta-analysis of hormone replacement therapy and colon cancer in women.  
*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998, 7 : 653-659, d'après (96).
59. **Hernandez M.G., Pluchino S.**  
*Cimicifuga racemosa* for the treatment of hot flushes in women surviving breast cancer.  
*Maturitas* 2003, 44 (Suppl 1) : S59-S65.
60. **Hextall A., Cardozo L.**  
Cystitis caused by prolonged estrogen deprivation may be grossly underreported. This may be why many advocates of hormone replacement therapy focus on its cardiovascular and skeletal benefits while ignoring the bladder and urtethra-Managing Postmenopausal Cystitis.  
*Clinical review, Hospital practice* 1997, 15 : 191-198, d'après (31).
61. **Hostanska K., Nisslein T., Freudenstein J., Reichling J., Saller R.**  
*Cimicifuga racemosa* Extract Inhibits Proliferation of Estrogen Receptor-positive and Negative Human Breast Carcinoma Cell Lines by Induction of Apoptosis.  
*Breast Cancer Res Treat.* 2004, 84 (2) : 151-60
62. **Hulley S., Grady D., Bush T. et al.**  
Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women.  
*JAMA* 1998, 280 : 605-613, d'après (96).
63. **Jacobson J.S., Troxel A.B., Evans J., Klaus L., Vahdat L., Kinne D., et al.**  
Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer.  
*J Clin Oncol.* 2001, 19 : 2739-2745, d'après (11).
64. **Jadad A.R., Moore R.A., Carrol D., Jenkinson C., Reynolds D.J.M., Gavaghan D.J. et al.**  
Assessing the quality of reports of randomised clinical trials : is blinding necessary ?  
*Control Clin Trials* 1996, 17 : 1-12, d'après (11).

65. **Jarry H., Gorkow C.H. et Wuttke W.**  
Treatment of menopausal symptoms with extracts of *Cimicifuga racemosa* : *in vivo* and *in vitro* evidence for estrogenic activity.  
In *pharmaka in Forschung und klinischer anwendung*. Pp 99-112. Eds D Loew and N Rietbrock. Darmstadt : Steinkopff, 1995, d'après (133).
66. **Jarry H., Harnischfeger G.**  
Studies on the endocrine efficacy of the constituents of *Cimicifuga racemosa* : 1. Influence on the serum concentration of pituitary hormones in ovariectomized rats.  
*Planta med.* 1985, 51 (1) : 46-49, d'après (11).
67. **Jarry H., Harnischfeger G., Duker E.**  
Studies on the endocrine efficacy of the constituents of *Cimicifuga racemosa*: 2. *in vitro* binding of constituents to estrogen receptors.  
*Planta med.* 1985, 51 (4) : 316-319, d'après (11).
68. **Jarry H., Leonhardt S., Duls C., Popp M., Christoffel V., Spengler B. et al.**  
Organ-specific effects of *Cimicifuga racemosa* in brain and uterus (abstract).  
23<sup>rd</sup> International LOF-Symposium on phyto-oestrogens, University of Gent, Belgium, 1999.  
d'après (11).



69. **Jarry H., Metten M., Spengler B., Christoffel V. and Wuttke W.**  
*in vitro* effects of the *Cimicifuga racemosa* extract BNO 1055.  
*Maturitas* 2003, 44 (S1) : S31-S38.
70. **Jensen J., Nilas L., Christiansen C.**  
Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins.  
*Maturitas* 1990, 12 : 321-331, d'après (96).
71. **Johnson D.E., Ochieng J. and Evans S.I.**  
The growth inhibitory properties of a dopamine agonist (SKF 38393) on MCF-7 cells.  
*Anticancer Drugs* 1995, 6 : 471-474, d'après (12).
72. **Jourdan A.J.L.**  
Pharmacopée universelle Tome 1, Baillière, Paris 1828.
73. **Kan H., Boling Z., Calvin Hyungchan K., Lingling R., Qunyi Z.**  
Direct analysis and identification of triterpene glycosides by LC/MS in black cohosh, *Cimicifuga racemosa*, and in several commercially available black cohosh products.  
*Planta med.* 2000, 66 : 635-640.
74. **Katzenellenbogen B.S., Choi I., Delage-Mourroux R., Ediger TR., Martini P.G., Montano M., Sun J., Weis K. and Katzenellenbogen J.A.**  
Molecular mechanisms of estrogen action: selective ligands and receptor pharmacology.  
*J Steroid Biochem Mol Biol* 2000, 74 : 279-285.

75. **Kaufman J.M., Kesner J.S., Wilson R.C. and Knobil E.**  
Electrophysiological manifestation of luteinizing hormone-releasing hormone pulse generator activity in the rhesus monkey: influence of alpha-adrenergic and dopaminergic blocking agents.  
*Endocrinology* 1985, 116 : 1327–1333, d'après (69).
76. **Kennely E.J., Baggett S., Nuntanakorn P., Ososki A.L., Mori S.A., Duke J., Coleton M., Kronenberg F.**  
Analysis of thirteen populations of black cohosh for formononetin.  
*Phytomedicine* 2002, 9 (5) : 461-7.
77. **Koeda M., Aoki Y., Sakurai N., Nagai M.**  
Studies on the Chinese crude drug "shoma." IX. Three novel cyclolanostanol xylosides, cimicifugosides H-1, H-2 and H-5, from cimicifuga rhizome.  
*Chem Pharm Bull.* 1995, 43 (5) : 771-6.
78. **Koloszar S., Gellen J. and Kovacs**  
The value of plasma prolactin level determination in the diagnosis of postmenopausal osteoporosis.  
*Orv Hetil* 1997, 138 (2) :71-73, d'après (12).
79. **Kritz-Silverstein D., Barret-Connor E.**  
Long term postmenopausal hormone use, obesity, and fat distribution in older women.  
*JAMA* 1996, 275 : 46-49, d'après (31).
80. **Kruse S., Lohning A., Pauli G., Winterhoff H., and Nahrstedt A.**  
Fukiic and piscidic acid esters from the rhizome of *Cimicifuga racemosa* and the *in vitro* estrogenic activity of fukinolic acid.  
*Planta med* 1999, 65 : 763-764.
81. **Kusano G., Takahira M., Shibano M., Kusano A., Tsujibo H., Numata A., Inamori Y.**  
Studies on inhibitory activities of fukiic acid esters on germination,  $\alpha$ -amylase and carboxy peptidase A.  
*Biol Pharm Bull* 1998, 21 : 997-999, d'après (98).
82. **Kyung-Chul W., Yong-Soo P., Dong-Jae J., Jeong-Ok L., Woon-Yi B., Byung-Sun S., and Kyong-Tai K.**  
Phytoestrogen Cimicifugoside-Mediated Inhibition of Catecholamine Secretion by Blocking Nicotinic Acetylcholine Receptor in Bovine Adrenal Chromaffin Cells.  
*J pharmacol exp ther* 2004.
83. **Lehmann-Willenbrock E., Riedel H.H.**  
Clinical and endocrinological examinations concerning therapy of climacteric symptoms following hysterectomy with remaining ovaries.  
*Zentralb Gynakol* 1988, 110 (10) : 611-618, d'après (11).

- 84. Letenneur L., Commenges D., Dartigues J.F.**  
Incidence of dementia and Alzheimer's disease in elderly community residents of south-western France.  
*Int J Epidemiol* 1994, 23 : 1256-1263, d'après (31).
- 85. Li W., Sun Y., Liang W., Fitzloff J.F., van Breemen R.B.**  
Identification of caffeic acid derivatives in *Actea racemosa* (*Cimicifuga racemosa*, black cohosh) by liquid chromatography/tandem mass spectrometry.  
*Rapid Commun Mass Spectrom.* 2003, 17 (9) : 978-82.
- 86. Lidheim S.R., Presser S.C., Ditkoff E.C., Vijod M.A., Stanczyk F.Z., Lobo R.A.**  
A possible bimodal effects of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women and the attenuating effects of added progestin.  
*Fertil Steril* 1993, 60 : 664-667, d'après (96).
- 87. Linde H.**  
Contents of *Cimicifuga racemosa*. 2. On the structure of actein.  
*Arch Pharm Ber Dtsch Pharm Ges.* 1967, 300 (10) : 885-92.
- 88. Linde H.**  
Contents of *Cimicifuga racemosa*. 3. On the constitution of the rings A, B and C of actein.  
*Arch Pharm Ber Dtsch Pharm Ges.* 1967, 300 (12) : 982-92.
- 89. Linde H.**  
Contents of *Cimicifuga racemosa*. 5. 27-desoxyacetylactein.  
*Arch Pharm Ber Dtsch Pharm Ges.* 1968, 301 (5) : 335-41.
- 90. Liske E.**  
*Journal of Women's Health & Gender Based Medicine* 2002, 11 : 2. d'après (168).
- 91. Liske E., Wüstenberg P.**  
Therapy of climacteric complaints with *Cimicifuga racemosa* : herbal medicine with clinically proven evidence.  
*Menopause* 1998, 5 (4) : 250. d'après (11).
- 92. Liu Z., Burdette J.E., Xu H., Gu C., Van Breemen R.B., Bhat K.P. et al.**  
Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms.  
*J Agric Food Chem* 2001, 49 : 2472-2479, d'après (11).
- 93. Liu Z., Yang Z., Zhu M. and Huo J.**  
Estrogenicity of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) and its effect on estrogen receptor level in human cancer MCF-7 cells.  
*Wei Sheng Yan Jiu* 2001, 30 : 77-80, d'après (11).

94. **Lohning A., Verspohl E.J., Winterhoff H.**  
Pharmacological studies on the dopaminergic activity of *Cimicifuga racemosa* (abstract).  
23<sup>rd</sup> International LOF-Symposium on phyto-oestrogens, University of Gent, Belgium, 1999,  
d'après (11).
95. **Lohning A., Verspohl E.J., Winterhoff H.**  
*Cimicifuga racemosa* : *in vitro* findings using MCF-7 cells (abstract).  
*Phytopharmakaforschung*, Bonn, 2000, d'après (11).
96. **Lopès P. et Trémollières F.**  
Guide pratique de la ménopause, Collection médiaguides, MMI éditions, 2001.
97. **Lorrain J.**  
La ménopause, prise en charge globale et traitement, Maloine, 1995.
98. **Löser B., Kruse S., Melzig M., Nahrstedt A.**  
Inhibition of neutrophil elastase activity by cinnamic acid derivatives from *Cimicifuga racemosa*.  
*Planta med.* 2000, 66 : 751-753.
99. **Lufkin E.G., Wahner H.W., O'Fallon W.M. et al.**  
Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen.  
*Ann Intern Med.* 1992, 117 : 1-9, d'après (96).
100. **Malaurie L.**  
Le *Cimicifuga racemosa*, thèse pour le diplôme de docteur en pharmacie, Paris XI 1986.
101. Martindale 33<sup>ème</sup> édition, Pharmaceutical press.
102. **Marx C.W., Dailey G.E., Cheney C., Vint V.C., Muchmore D.B.**  
Do estrogens improve bone mineral density in osteoporotic women over age 65 ?  
*J Bone Miner Res.* 1992, 7 : 1275-1279, d'après (96).
103. **Matthews K.A., Meilharn E., Kuller L.H., Kelsey S.F., Caggiula A.W., Wing R.R.**  
Menopause and risks factors for coronary heart disease.  
*N Engl J Med.* 1989, 321 :641-646, d'après (96).
104. **Mckenna D.J., Jones K., Humphrey S. and Hughes K.**  
Black Cohosh: efficacy, safety, and use in clinical and preclinical applications.  
*Alternative Therapies* 2001, 7 : 93–100, d'après (12).
105. **Melzig M.F., Löser B., Lobitz G.O., Tamayo-Castillo G., Merfort I.**  
Inhibition of granulocyte elastase activity by caffeic acid derivatives.  
*Die Pharmazie* 1999, 54 : 712, d'après (98).
106. **Mercier F. and Balansard J.**  
Sur les constituants du rhizome de *Cimicifuga racemosa*. *Société de Biologie de Marseille*  
1935, 138 : 166–168.
107. **Mimoun S., Chaby L.**  
Aspects psychosomatiques de la ménopause.  
*Encycl Med Chir* (Elsevier Paris), 1996, Gynécologie, 38-A-05, 4p.
108. **Mogul H.R., Wynn P.S., Frey M., Buddala S., Carosella C., Weinstein B.I., Wilker S., Mogul D.B.**

Weight gain in menopause : the role of estrogen replacement and others factors.  
*Endocrine society New Orleans* 1998, 2-539, d'après (31).

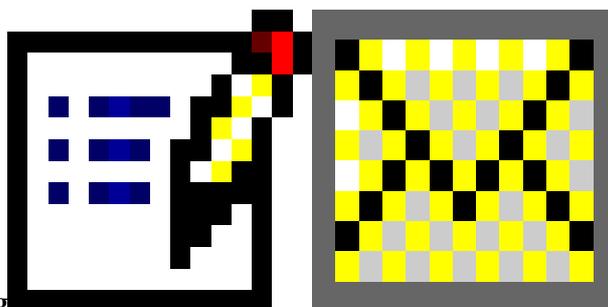
- 109. Murray M.T., Pizzorno J.E.**  
Menopause. In: Murray, M.T., Pizzorno, J.E., (Eds.), *Textbook of Natural Medicine*. Churchill Livingstone, Bastry University, Kenmore, Washington 1999, 1387–1396. d'après (12).
- 110. MWS, Million women study collaborators**  
Breast cancer and hormone replacement therapy : up to general practice to pick up the pieces.  
*Lancet* 2003, 362 : 419-427.
- 111. Nanda N.K., Bastian L.A., Hassebald V., Simel D.L.**  
Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis.  
*Obstet Gynecol* 1999, 93 : 880-888, d'après (96).
- 112. Nahrstedt A., Albrecht M., Wray V., Gumbinger H.G., John M., Winterhoff H., Kemper F.H.**  
*Planta med* 1990, 56 : 339-420, d'après (80).
- 113. Nesselhut T., Schellhase C., Dietrich R., Kuhn W.**  
Study on the proliferative potential of phytopharmacological agents with estrogen-like effect in beast cancer cells.  
*Arch Gynecol Obstet.* 1993, 254 : 817-818, d'après (11).
- 114. Nisslein T., Freudenstein J.**  
Effects of black cohosh on urinary bone markers and femoral density in an ovx-rat model (abstract).  
*Osteoporosis* 2000, 11 (S2) : 504, d'après (11).
- 115. Nisslein T., Freudenstein J.**  
Effects of an isopropanolic extract of *Cimicifuga racemosa* on urinary crosslinks and other parameters of bone quality in an ovariectomized rat model of osteoporosis.  
*J Bone miner metab* 2003, 21 (6) : 370-6.
- 116. Nisslein T. and Freudenstein J.**  
Concomitant administration of an isopropanolic extract of black cohosh and tamoxifen in the *in vivo* tumor model of implanted RUCA-I rat endometrial adenocarcinoma cells.  
*Toxicol letters* 2004, 150 (3) : 271-275.

117. **None**  
*Cimicifuga racemosa* monograph.  
*Alternative medicine review* 2003, 8 (2) : 186.
118. **None**  
 The use of black cohosh to treat symptoms of menopause.  
*Fertility and Sterility* 2004, 81 (S2) : 27-34.
119. Nutraceutique magazine, volume 2, numéro 1, 2004.
120. **Oger E., Plu-Bureau G., Scarabin P.Y.**  
 Traitement hormonal substitutif de la ménopause et risque cardio-vasculaire.  
*Ménopause* 2000, 6 : 98-102, d'après (96).
121. **Persson I., Yuen J., Bergvist L., Schairer C.**  
 Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy-Long term follow up a swedish cohort.  
*Int J Cancer* 1996, 67 :327-332, d'après (96).
122. **Petho A.**  
 Climateric complaints are often helped with black cohosh.  
*Arztliche Praxis* 1987, 47 : 1551-1553, d'après (11).
123. **Planchon et Collin**  
 Les drogues simples d'origine végétale, Octave Doin 1896.
124. **Reubinoff B.E., Stein P., Wurtman J., Schenker J.G., Rojansky N., Brzezinski A., Adler A.**  
 Effects of menopause replacement therapy on weight, body composition, fat distribution and food intake in early postmenopausal women :A prospective study.  
*Fertil Steril* 1995, 5 :963-968, d'après (31).
125. **Rozenbaum H.**  
 La périménopause, Editions ESKA, 1998.
126. **Rozenbaum H.**  
 Le dictionnaire de la ménopause, Phase 5 Editions médicales, 1999.
127. **Rubin C.T., Lanyon L.E.**  
 Regulation of bone formation by applied dynamic loads.  
*J Bone Joint Surg.* 1984, 66 : 397-402, d'après (97).
128. **Rubin C.T., Lanyon L.E**  
 Regulation of bone mass by mechanical strain magnitude.  
*Calcif Tiss Int.* 1985, 37 : 411-417, d'après (97).
129. **Sakurai N., Nagai M.**  
 Chemical constituents of original plants of *Cimicifugae* rhizoma in Chinese medicine.  
*Yakugaku Zasshi* 1996, 116 : 850-865, d'après (117).
130. **Sakurai N., Wu J.H., Sashida Y., Mimaki Y., Nikaido T., Koike K., Itokawa H., Lee K.H.**  
 Anti-AIDS agents. Part 57: Actein, an anti-HIV principle from the rhizome of *Cimicifuga racemosa* (black cohosh), and the anti-HIV activity of related saponins.  
*Bioorgmed chem* 2004, 14 (5) : 1329-32.

- 131. Samsioe G., Janssen I., Mellstrom D.**  
Occurrence, nature and treatment of urinary incontinence in a 70 year old female population.  
*Maturitas* 1985, 7: 335-342, d'après (96).
- 132. Scheur J., Tipton C.M.**  
Cardiovascular adaptations to physical training.  
*Ann Rev Physiol.* 1997, 39 : 222-251, d'après (97).
- 133. Seidlova-Wuttke D., Hesse O., Jarry H., Christoffel V., Spengler B., Becker T. and Wuttke W.**  
Evidence for selective estrogen receptor modulator activity in a black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) extract : comparison withestradiol-17 $\beta$ .  
*Europ J Endoc* 2003, 149 : 351-362.
- 134. Seidlová-Wuttke D., Jarry H., Becker T., Christoffel V. and W.**  
Pharmacology of *Cimicifuga racemosa* extract BNO 1055 in rats: bone, fat and uterus.  
*Maturitas* 2003, 44 (Supplement 1) : S39-S50.
- 135. Siess M., Seybold G.**  
Untersuchungen über die Wirkung von *Pulsatilla pratensis*, *Cimicifuga racemosa* und *Aristolochia clematidis* auf den Ostrus infantiler und kastrierter weisser Mäuse.  
*Arzneimittelforschung* 1960, 10 : 514-520, d'après (11).
- 136. Shao Y. Harris A., Wang M., Zhang H., Cordell G-A., Bowman M., and Ed.**  
Triterpene glycosides from *Cimicifuga racemosa*.  
*J. Nat. Prod.* 2000, 63 (7) : 905-910.
- 137. Stevenson J.C., Crook D., Godsland I.F.**  
Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women.  
*Atherosclerosis* 1993, 98 : 83-90, d'après (96).
- 138. Stoll W.**  
Phytopharmakon beeinflusst atrophisches vaginales Epithelium : double-blind study – *Cimicifuga* vs estrogenic substances.  
*Therapeuticum* 1987, 1 : 23-31, d'après (11).
- 139. Stolze H.**  
An alternative to treat menopausal complaints.  
*Gyne* 1982, 3 : 14-16, d'après (11).
- 140. Sullivan J.M., VanderZwaag R., Lemp G.F. et coll.**  
Postmenopausal estrogen use and coronary atherosclerosis.  
*Ann Intern Med.* 1998, 108 : 358-363, d'après (96).
- 141. THERA, Dictionnaire des médicaments conseil et de parapharmacie, 13<sup>e</sup> édition, SEMP, 2001.**
- 142. The writing group for the PEPI trial**  
Effects of estrogen or estrogen/progestin on heart disease risk factors in postmenopausal women. The postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial.  
*JAMA* 1995, 273 : 199-208, d'après (96).
- 143. Tremollières F., Pouilles J.M., Ribot C.**  
Vertebral postmenopausal bone loss is reduced in overweight women : a longitudinal study in 155 early postmenopausal women.

- J Clin Endocrinol Metab.* 1993, 7 : 683-686, d'après (96).
- 144. Troisi R.J., Wolf A, Manson J.E., Llinger K., Colditz G.A.**  
Relation of body fat distribution to reproductive factors in pre- and postmenopausal women.  
*Obes Research* 1995, 3 : 143-151.
- 145. Tunstall-Pedoe H., Kuuslasmaa K., Amouyel P.**  
Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organisation-MONICA project.  
*Circulation* 1994, 90 : 483-512, d'après (96).
- 146. Vorberg G.**  
Therapy of climacteric complaints.  
*Zeitschrift für allgemeinmedizin* 1984, 60 : 626-629, d'après (11).
- 147. Wallace R.B., Heiss G., Burrows B., Graves K.**  
Contrasting diet and body mass among users and non users of oral contraceptives and exogenous estrogens : the Lipid Research Clinics Program Prevalence Study.  
*Am J Epidem.* 1987, 125 : 854-859, d'après (31).
- 148. Wallach S., Henneman P.H.**  
Prolonged estrogen therapy in post menopausal women.  
*JAMA* 1959, 171 : 113-118, d'après (96).
- 149. Warnecke G.**  
Influence of a phytopharmaceutical on climacteric complaints.  
*Die Medizinisch Welt* 1985, 36 : 871-876, d'après (11).
- 150. Wende K., Mügge C., Thurow K., Schöpke T.**  
Actaeaepoxide 3-O-D-xylopyranoside, a new cycloartane glycoside from the rhizomes of *Actaea racemosa* (*Cimicifuga racemosa*).  
*J. Nat. Prod.* 2001, 64 (7) : 986-989.
- 151. Wendum J.**  
Guide encyclopédique de la ménopause, Editions Frison-Roche, 1997.

152. **Whalen R.T., Carter D.R., Steele C.R.**  
The relationship between physical activity and bone density.  
*Trans Orthop Res Soc 33<sup>rd</sup> Mtg* 1987, 12: 464, d'après (97).
153. **WHI, Writing group for the women's health initiative investigators.**  
Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post menopausal women.  
*JAMA* 2002, 288 : 321-333.
154. **Wichtl M., Anton R.**  
Plantes thérapeutiques 2<sup>ème</sup> édition. Tec&Doc.
155. **Wing R.R., Matthews K.A., Kuller L.H., Mailhan E.L., Plantigra P.L.**  
Weight gain at the time of menopause.  
*Arch Intern Med.* 1991, 151 : 97-102, d'après (31).
156. **Wober I., Weißwange J. and Vollmer G.**  
Stimulation of alkaline phosphatase activity in Ishikawa cells induced by various phytoestrogens and synthetic estrogens.  
*J Steroid biochem* 2002, 83(1-5) : 227-233.



157. **Wolfgang**, **Jarry H., Becker T., Schultens A., Christoffel V., Gorkow C. and Seidlová-Wuttke D.**  
Phytoestrogens: endocrine disrupters or replacement for hormone replacement therapy ?  
*Maturitas* 2003, 44 (Supplement 1) : S9-S20.
158. **Wuttke W., Seidlová-Wuttke D. and Gorkow C.**  
The *Cimicifuga* preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study : effects on menopause symptoms and bone markers.  
*Maturitas* 2003, 18 44 (Supplement 1) : S67-S77.
159. [www.bionorica.de](http://www.bionorica.de)
160. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)
161. [www.ct\\_botanical-society.org](http://www.ct_botanical-society.org)
162. [www.ibiblio.org](http://www.ibiblio.org)
163. [www.medscape.com](http://www.medscape.com)
164. [www.naturalstandard.org](http://www.naturalstandard.org)
165. [www.pages.infinet.net](http://www.pages.infinet.net)
166. [www.pharmaton.com](http://www.pharmaton.com)
167. [www.plants.usda.gov](http://www.plants.usda.gov)

168. [www.remifemin.com](http://www.remifemin.com)
169. [www.reseauproteus.net](http://www.reseauproteus.net)
170. [www.secure.oxatis.com](http://www.secure.oxatis.com)
171. [www.stephkup.nexenservices.com](http://www.stephkup.nexenservices.com)
172. [www.theriaque.org](http://www.theriaque.org)
173. **Yaffe K., Sawaya G., Lieberburg I., Grady D.**  
Estrogen therapy in post-menopausal women.  
*JAMA* 1998, 279 : 688-695, d'après (96).
174. **Zava D.T., Dollbaum C.M., Blen M.**  
Estrogen and progestin bioactivity of foods, herbs and spices.  
*Proc Soc Exp Biol* 1998, 217 : 369-378, d'après (11).
175. **Zichella L., Falaschi P., Fioretti P., Melis GB., Cagnacci A., Gambacciani M. and Mancini S.**  
Effects of different dopamine agonists and antagonists on post-menopausal hot flushes.  
*Maturitas* 1986, 8 : 229-237, d'après (69).
176. **Zierau O., Bodinet C., Kolba S., Wulf M. and Vollmer G.**  
Antiestrogenic activities of *Cimicifuga racemosa* extracts.  
*J steroid biochem* 2002, 80 (1) : 125-130.

Vu, Le Président du Jury

Vu, Le Directeur de Thèse

Vu, Le Directeur de l'U.E.R



Nom-Prénoms : DUBREUIL Sophie

Titre de la Thèse : Le *Cimicifuga racemosa* : une alternative au Traitement Hormonal Substitutif chez la femme ménopausée ?

---

Résumé de la Thèse :

La ménopause est une période caractérisée par de très faibles taux d'œstrogènes et de progestatifs engendrant différents troubles chez la femme.

Le THS a longtemps été le traitement de référence utilisé pour pallier ces troubles ; son usage est de nos jours en régression du fait de ses effets indésirables, notamment l'augmentation du risque de cancer du sein. D'autres traitements peuvent également être utilisés, tels que les SERM et les SAS, mais aucun ne s'avère idéal, que ce soit en terme d'efficacité ou de sécurité.

L'alternative de la phytothérapie est de plus en plus appréciée par les femmes, et le *Cimicifuga racemosa* voit son utilisation augmenter outre-Atlantique et en Allemagne. Si son efficacité a été démontrée par les études cliniques réalisées, son mécanisme d'action est encore très mal connu. La plante pourrait agir sur certains récepteurs œstrogéniques à la manière d'un SERM et posséderait également une activité dopaminergique. Par ailleurs, sa sécurité d'emploi n'est pas encore assurée au-delà de six mois d'utilisation et on l'accuse de rares mais graves cas d'atteinte hépatique.

---

**MOTS CLES :** MENOPAUSE, THS, PHYTOTHERAPIE, PHYTOŒSTROGENES, *Cimicifuga racemosa*, SERM.

---

## JURY

**PRESIDENT :** M. Jean-François BIARD, Professeur de Pharmacognosie  
Faculté de Pharmacie de Nantes

**ASSESEURS :** M. Olivier GROVEL, Maître de Conférences de Pharmacognosie  
Faculté de Pharmacie de Nantes

Madame Stéphanie ORDAS, Docteur en pharmacie  
1bis, rue Fulton 44100 NANTES

---

**Adresse de l'auteur :** 14, impasse du moulin de Campen  
56000 VANNES