



HAL
open science

Le gattilier (*vitex agnus castus* L.) : intérêt et utilisation dans le syndrome prémenstruel

Claire Masure

► **To cite this version:**

Claire Masure. Le gattilier (*vitex agnus castus* L.) : intérêt et utilisation dans le syndrome prémenstruel. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-02296930

HAL Id: dumas-02296930

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02296930>

Submitted on 25 Sep 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**THESE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 24 octobre 2018
Par Claire MASURE

**« LE GATTILIER (*Vitex agnus castus* L.) :
INTERET ET UTILISATION DANS LE
SYNDROME PREMENSTRUEL »**

Membres du jury :

Présidente de thèse :

Madame le docteur Catherine VILPOUX
Maître de Conférence des Universités – Faculté de Pharmacie

Directeur de thèse et membre du jury :

Monsieur Roland MOLINIÉ
Maître de Conférence des Universités – Faculté de Pharmacie

Membre du jury :

Madame le docteur en Pharmacie Julie MABILEAU
Pharmacien responsable des « bonnes pratiques de dispensation à domicile de l'oxygène »
Monsieur le docteur d'Etat en Pharmacie Gilles TRANCHANT
Pharmacien d'officine

SOMMAIRE.....	1
LISTE DES FIGURES	3
LISTE DES TABLEAUX	6
LISTE DES ANNEXES.....	7
LISTE DES ABBRÉVIATIONS.....	8
REMERCIEMENT.....	10
INTRODUCTION	12
PARTIE 1 : LE GATTILIER	13
A. Introduction	14
B. Présentation de la plante	14
a. Etymologie	14
b. Utilisation par le passé	15
c. Situation géographique	15
d. Classification	18
e. Différentes espèces	18
f. Composition florale	22
g. Formule florale.....	22
h. Parties de la plante utilisées.....	23
C. Composition	23
a. Les terpènes.....	23
i. Huile essentielle	24
ii. Iridoides	24
iii. Diterpènes.....	28
b. Composés phénoliques.....	31
i. Les phénols	31
ii. Les flavonoïdes	32
iii. Les tanins.....	36
iv. Les lignanes	37
c. Huile grasse	38
D. Spécialités existantes à base de gattilier	38
E. Conclusion	40
PARTIE 2 : LE CYCLE MENSTRUEL ET LE SYNDROME PRÉMENSTRUEL.....	41
LE CYCLE MENSTRUEL	42
A. Introduction	42
B. Régulation hormonale	42
C. Le cycle ovarien	44
D. Conclusion	45
LE SYNDROME PRÉMENSTRUEL	46
A. Introduction	46
B. Epidémiologie	46
C. Physiopathologie/Etiologie.....	47
D. Facteurs de risques	50

E. Diagnostic	50
F. Evaluation	54
a. Echelles rétrospectives	54
b. Echelles prospectives.....	55
G. Traitements existants.....	58
a. Non pharmacologiques	58
b. Pharmacologiques.....	59
H. Conclusion	62
PARTIE 3 : LE GATTILIER DANS LE SYNDROME PRÉMENSTRUEL.....	63
A. Introduction	64
B. Activités pharmacologiques.....	64
a. Action sur la prolactine	64
i. Chez l'animal.....	64
ii. Chez l'homme.....	69
b. Action dopaminergique D2.....	70
c. Actions sur la FSH et LH	77
d. Action ostrogénique et progestative	79
i. Chez l'homme.....	79
ii. Chez l'animal.....	80
e. Action sur les récepteurs opioïdes.....	83
f. Conclusion.....	85
C. Essais cliniques réalisés.....	86
a. Contre un placebo	86
b. Contre un traitement existant.....	93
D. Conseils à l'officine	97
a. Infusion.....	97
b. Poudre de plante	97
c. Extraits fluides ou secs	97
d. Spécialités existantes en France.....	97
e. Contre-indication	99
f. Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi.....	100
g. Effets indésirables et toxicité.....	100
CONCLUSION	102
BIBLIOGRAPHIE.....	104
ANNEXES.....	112

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des verbénacées selon « Botanique systématique avec introduction aux grands groupes de champignons »

Figure 2 : Répartition des lamiacées selon « Botanique systématique avec introduction aux grands groupes de champignons »

Figure 3 : Noyau iridane

Figure 4 : Iridoides présents dans le gattilier (1 : Aucuboside, 2 : Agnuside, 3 : Acide mussaenosidique, 4 : Acide 6'-O-p-hydroxybenzoylmussaenosidique, 5 : Agnucastosite A, 6 : Agnucastosite B, 7 : Agnucastosite C, 8 : Eurostosite)

Figure 5 : Diteprènes présents dans le gattilier (1 : Rotundifurane, 2 : Vitexilactone, 3 : Vitrefoline D, 4 : Vitexlactame A, 5 : B-111, 6 : B-116, 7 : B-117, 8 : Viteagnusine, 9 : Structure clerodadien-13-ol, 10 : Structure clerodatrien-13-ol).

Figure 6 : Phénols présents dans le gattilier

Figure 7 : Flavonoïdes présents dans le gattilier (1 : Casticine, 2 : Chrysosplénol D, 3 : Artémétine, 4 : 4', 5-dihydroxy-3,3', 6,7-tétraméthoxyflavone, 5 : Pendulétine, 6 : 3, 6, 7, 4'-tétraméthylether du 6-hydroxykaempférol, 7 : Eupatorine, 8 : Isorhamnétine, 9 : Lutéoline, 10 : Orientine, 11 : Isoorientine, 12 : 6-C-(4"-methyl-6"-O-trans-caffeoylglucoside) de la lutéoline, 13 : 6-C-(6"-O- trans-caffeoylglucoside) de la lutéoline, 14 : 6-C-(2"-O-trans-caffeoylglucoside) de la lutéoline, 15 : Vitexine, 16 : Isovitexine, 17 : Apigénine, 18 : 3-O-methylkaempferol, 19 : 3-methylquercetin)

Figure 8 : Lignanes présents dans le gattilier

Figure 9 : Schéma général de la régulation hormonale lors d'une ovulation (Collège National des Schéma général de la régulation hormonale lors d'une ovulation (Laboratoire Arkopharma)

Figure 10 : Inhibition de la sécrétion de la prolactine dans deux cultures (basale et sous TRH) de cellules hypophysaires de rats in vitro par un extrait de VAC sous différentes concentrations et sous Mastodyn R.

Figure 11 : Réponse de la sécrétion de la prolactine suite à la présence d'un extrait de VAC présent en différentes concentrations dans deux conditions (à gauche : sécrétion de

prolactine basale, à droite : sécrétion de prolactine sous TRH) Med : témoin, DA : témoin positif, *: différence significative à $p < 0,05$

Figure 12 : Résultats du MTT-Test avec ou sans TRH respectivement à droite et à gauche (Med : témoin, DA : dopamine).

Figure 13 : inhibition de la sécrétion de prolactine (en mg/ml) par P1, P2 et P3 en comparaison à un témoin (DA = dopamine à 1 microgramme)

Figure 14 : A : Représentation de la sécrétion de prolactine par les cellules hypophysaires de rats sous clérodadienols. (Medium = témoin, DA = dopamine à 10^{-6} M, * = différence significative) B : Représentation de la sécrétion de prolactine par les cellules hypophysaires de rats (Medium = témoin, clérodadienols et rotundifurane à 20 microgramme/ml, * = différence significative).

Figure 15 : Taux de prolactine chez les femmes traitées avant et après la prise de Mastodynnon R

Figure 16 : Courbe de déplacement du ^{125}I -sulpride des récepteurs D2 de membranes cellulaires striatales de rat par la dopamine (agoniste dopaminergique de référence), l'apomorphine (agoniste dopaminergique 10 fois plus puissant que la dopamine) et un extrait hydro-alcoolique de fruits de gattilier.

Figure 17 : Déplacement de la liaison de la 3H-spirenone aux récepteurs D2 par l'extrait de fruits de gattilier.

Figure 18 : Activité spécifique des composés de VAC d'inhibition de la liaison d'un radioligand aux récepteurs D2. (donnée en nM de dopamine équivalente à 1 microM de composé testé.)

Figure 19 : L'activité dopaminergique totale de divers diterpènes dans le dosage du récepteur D2 (nmol équivalent dopamine / g extrait sec).

Figure 20 : Variation du taux de sécrétion basal de FSH et de LH in vitro (stimulée par la LHRH) sous la présence d'un extrait de VAC chez le rat.

Figure 21 : Suivi des taux sériques de progestérone et d'oestradiol des femmes sur 10 heures ayant une insuffisance lutéale avant (à gauche) puis après (à droite) un traitement par Mastodynnon R.

Figure 22 : Evolution de la densité trabéculaire du tibia chez des rates ovariectomisées ayant reçu un traitement oestrogénique ou un extrait du VAC. (Pre ovx = avant ovariectomie, 3

months after avx = Témoin 3 mois après ovariectomie, E2 = oestradiol 3 mois après ovariectomie, AC 100 = extrait de gattilier, 3 mois après ovariectomie).

Figure 23 : (Pre ovx = avant ovariectomie, 3months after avx = Témoin 3 mois après ovariectomie, E2 = oestradiol 3 mois après ovariectomie, AC 100 = extrait de gattilier, 3 mois après ovariectomie)

Figure 24 : Déplacement du radioligand par les extraits de VAC (VAC-M1 : qui contient les acides gras, VAC-M2 : dépourvu de la plupart des acides gras grâce à une seconde extraction à l'éther de pétrole).

Figure 25 : Stimulation de la liaison GTP S par un agoniste témoin (= A) et VAC-M1 et VAC-M2 (B) dans les cellules CHO-hMOR

Figure 26 : Spécialité Arkopharma à base de gattilier

Figure 27: Spécialité Pileje à base de gattilier

Figure 28 : Spécialité Naturactive à base de gattilier

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Teneurs des tanins retrouvées dans différentes études

Tableau 2 : Fréquences du syndrome prémenstruel dans certains articles étudiés

Tableau 3 : Critères de diagnostic du syndrome prémenstruel selon l'ACOG

Tableau 4 : Exemples de méthodes d'évaluation du syndrome prémenstruel dans les articles étudiés selon l'échelle rétrospective

Tableau 5 : Exemples de méthodes d'évaluation du syndrome prémenstruel dans les articles étudiés selon l'échelle prospective

Tableau 6 : IC50 (microgrammes/ml) obtenues par déplacement du radioligand au récepteur D2.

Tableau 7 : IC50 (microgrammes/ml) obtenues par déplacement du radioligand au récepteur D2.

Tableau 8 : IC50 (microgrammes/ml) obtenues par déplacement du radioligand aux récepteurs opioïdes.

Tableau 9 : Récapitulatif des études qui étudient les effets du gattilier contre celui d'un placebo

Tableau 10 : Récapitulatif des études qui étudient les effets du gattilier contre celui d'un traitement déjà existant

Tableau 11 : Effets indésirables relevés dans les articles étudiés

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Récapitulatif global de la composition du gattilier en fonction de la partie étudiée

Annexe 2 : Composition de l'huile essentielle dans le *Vitex agnus castus* L.

Annexe 3 : « The Premenstrual Tension Scale » (PMTS)

Annexe 4 : « The Premenstrual Assessment Form » (PAF)

Annexe 5 : « The Menstrual Symptom Questionnaire » (MSQ)

Annexe 6 : « Menstrual Distress Questionnaire » (MDQ)

Annexe 7 : « The Calendar of Premenstrual Experiences" (COPE) »

Annexe 8 : « The Daily Rating of Severity of Problems (DRSP) »

Annexe 9 : « The Daily Rating Scale ou Premenstrual Syndrome diary »(PMSD)

Annexe 10 : Autres spécialités à base de gattilier

LISTE DES ABBREVIATIONS

ACOG : Collège Américain d'Obstétrique et de Gynécologie

APG : Classification phylogénique

B-111 : 8,13-Dihydroxy-14-labden

B-115 : X-Hydroxy- γ -keto-15, 16-epoxy-13(16), 14-labdadien

B-116 : W-Acetonxy-13-hydroxy-labda- γ , 14-dien

BNO 1095 : Agnucaston[®]

CE : Consentement éclairé

COPE : The Calendar of Premenstrual Experiences

DA : Double Aveugle

DA : Témoin positif

DRF : The Daily Rating Form

DRSP : The Daily Record of Severity Problems

DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

FSH : Hormone Folliculostimulante

GnRH : Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires

GTP : Guanine triphosphate

HAS : Haute autorité de Santé

H0 : Hypothèse nulle selon laquelle le VAC n'a pas d'efficacité significative

H1 : Hypothèse alternative selon laquelle le VAC à une efficacité significative

IC50 : Concentration inhibitrice médiane

ITT : Intention de Traiter (Intent to Treat)

IR : Infra-Rouge

LH : Hormone Lutéinisante

MDQ : The Menstrual Distress Questionnaire

MSQ : The Menstrual Symptom Questionnaire

Oe : Oestrogène

P1, P2 et P3 : Fractions dopaminergiques séparées d'une solution hydro-alcoolique par leurs poids moléculaire

PAF : The Premenstrual Assessment Form

Pg : Progestérone

PMDD : Trouble dysphorique prémenstruel

PMSD : The Daily Rating Scale ou prémenstrual diary

PMTS : The Premenstrual Tension Scale

pop. : population

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

SITI : Système d'Information Taxonomique Intégré

SPM : Syndrome prémenstruel

TRH : Hormone thyroïdienne

V3 : Cortex Visuel 3

V23/V95 : extrait hydro-alcoolique du fruit

VAC : *Vitex agnus castus*

VAC - M1 : extrait de gattilier qui contient des acides gras

VAC - M2 : extrait de gattilier dépourvu de la plupart des acides gras

VAS : Visual analogue Scale (Echelle analogue Visuelle)

VE : Validité Externe

Ze 440 : extrait de fruit de gattilier

5-HT : Sérotonine

Remerciement,

A Mr Roland Molinié, d'avoir accepté d'être le directeur lors de la rédaction de ma thèse et qui m'a encadré durant ce travail. Merci pour vos précieux conseils, votre disponibilité et votre gentillesse,

A Mme Catherine Vilpoux, d'avoir accepté d'être la présidente de jury lors de ma soutenance de thèse,

A Mr Gilles Tranchant, d'avoir accepté d'être membre du jury lors de ma soutenance. Je vous remercie également de m'avoir permis d'effectuer mon stage de fin d'étude dans votre officine spécialisée en phytothérapie qui a été par la suite déterminant dans le choix de mon sujet de thèse.

A Mlle Julie Mabileau, ma grande amie, d'avoir accepté également d'être l'une des membres de mon jury. Merci de ton intervention lors de ma soutenance qui m'a beaucoup touchée et de tes conseils précieux pour la rédaction de ce travail. Une très belle amitié qui a commencé sur les bancs de la faculté et qui dure depuis ce temps et pour longtemps encore je l'espère,

A mes parents, Maman, Papa et Christian, merci de votre soutien et de votre amour inconditionnel dans les bons moments comme dans les périodes plus difficiles. Merci d'être présents dans ma vie et toujours de bons conseils. Vous m'avez permis d'entreprendre et de finir mes études et je vous en remercie. Merci Sandrine, de me soutenir également et d'être toujours bienveillante,

A mes frères et sœurs, Chloé, Valentin, Renaud et Margaux, merci à vous pour tous ces moments de bonheur que nous partageons ensemble. Encore beaucoup de choses à arriver dans nos vies cette année ! Mention spéciale pour Renaud, merci d'avoir passé autant de temps dans la relecture et au temps passer pour la finition de ma thèse,

A Mamilou, d'être une grand-mère si géniale, souriante, aimante, tu es toujours au top,

A Chachou, Camille, Marion et Céline, merci de votre soutien, de ces belles amitiés que j'ai lié avec vous tout au long de ces années, de ces journées et soirées passées à parler, à danser, à rire, à se réconforter, à profiter,

A Alexandra, le temps passe et nous éloigne mais n'entache pas l'amitié que nous nous portons,

A Jean, Kevin, Foufou, Renaud, Clément et les autres copains pour tous ces bons moments que nous passons ensemble et ce depuis des années dans la bonne humeur et les rires.

A PA, MP et petit Paulin, la distance nous sépare mais c'est toujours un bonheur de se voir et de profiter ensemble, c'est toujours ressourçant de vous voir,

A toutes les personnes qui m'ont soutenu dans ce projet de prêt ou de loin,
Sans jamais oublier les êtres chers qui malheureusement ne sont plus parmi nous.

INTRODUCTION

Utiliser des plantes pour se soigner est une pratique universelle connue depuis des milliers d'années et a été la principale source de remèdes par le passé. Aujourd'hui cet usage porte le nom de « phytothérapie » et désigne la médecine fondée sur les principes actifs naturels des plantes. Cette désignation vient du grec « *phuton* » qui se traduit par « plante » et « *therapia* » qui signifie « traitement ». L'organisation mondiale de la santé considère cette thérapeutique comme faisant partie des médecines traditionnelles. Elle peut être appliquée seule ou en accompagnement d'une autre médecine (traditionnelle ou allopathique) et il est nécessaire de respecter des précautions d'usage lors de son utilisation. De par son histoire et son ampleur, elle recouvre toutes les spécialités qui puissent exister dans le monde médical. Ainsi, Il est possible de lui trouver une indication dans le syndrome prémenstruel qui représente l'ensemble des symptômes physiques et psychologiques que les femmes peuvent ressentir avant ou pendant leurs menstruations. Plusieurs hypothèses sont avancées sur la physiopathologie de ce syndrome qui demeure mal connu, et les traitements existants, adaptés en fonction de sa nature et de sa gravité, auront une dimension symptomatique. Il existe une plante, utilisée depuis des centaines d'années dans les troubles féminins, qui pourrait avoir une certaine efficacité dans cette indication et qui se nomme le gattilier (*Vitex agnus castus* L.). Ses mécanismes d'action potentiels sont encore méconnus mais il existe tout de même des recherches étudiant partiellement ses effets. Il s'agit donc de déterminer si le gattilier présente un intérêt thérapeutique avéré. Seront étudiés dans un premier temps le gattilier et ses principales caractéristiques, puis le cycle menstruel et le syndrome prémenstruel seront analysés, pour arriver enfin à la mise en corrélation de la plante et de ce syndrome.

PARTIE 1 :

LE GATTILIER

A. Introduction

Le gattilier (*Vitex agnus castus* L.), est une plante qui est peu connue en France. Elle a été utilisée par les herboristes européens pour traiter l'acné ou encore les troubles digestifs. C'est l'une des rares plantes qui puisse être utilisée dans les troubles menstruels par sa potentielle action sur l'hypophyse, glande située à la base du cerveau et qui régule le cycle hormonal féminin. Bien qu'il soit utilisé depuis plusieurs siècles, peu d'études cliniques soutiennent son utilisation.

B. Présentation de la plante

a. Etymologie

Vitex, du latin « *vitis* » (« vigne ») qui vient lui-même de « *vieo* » (« lier »), désignait l'emploi des rameaux souples pour tresser des ouvrages de vannerie. Quant à « *Agnus castus* », plusieurs sources, d'origine latine ou grecque, sont retrouvées. Dans les deux cas, ils signifient « pureté ou chasteté », en référence aux soi-disant propriétés de la plante, pour que « celles ou ceux qui veulent rester chastes dorment sur des jonchées de ces rameaux » (Allais ; 2008). Il est ainsi rapporté que lors des huit jours de fêtes de fertilité en l'honneur de la déesse Déméter, les Athéniennes en utilisaient pour se parer afin de préserver leur chasteté. Également, le sol des lieux sacrés en était recouvert pour que les dévots ne soient pas distraits dans leurs prières par les plaisirs de la chair. C'est pour cette raison que cette plante peut avoir d'autres noms comme « Agneau chaste » mais aussi « poivre sauvage », « Petit poivre », « Herbe au poivre », « faux poivrier », « arbre au poivre » ou « poivre de moine », ces derniers mâchant ses fruits à la saveur piquante pour atténuer leur libido. (Littré de 1847 à 1865).

b. Utilisation par le passé

Depuis toujours, des vertus aphrodisiaques ou anaphrodisiaques ont été présentées en plus de son utilisation certaine en vannerie. Cependant, elle est aussi utilisée à des fins médicales depuis plus de 2000 ans.

Dans l'Antiquité, Dioscoride, célèbre médecin de la Grèce antique, employait cette plante pour favoriser la sécrétion du lait ou déclencher les règles chez les femmes. Au Moyen-âge, on s'en servait comme antidote contre les morsures de serpents ou pour calmer l'hystérie. Durant la Renaissance, on l'utilisait afin de rester chaste, soigner les maux d'estomac, les flatulences, les maux de tête mais aussi pour soulager les douleurs et les inflammations chez la femme. Au XXe siècle en Angleterre et en Amérique du Nord, elle était indiquée contre les troubles hormonaux féminins. (Allais; 2008)

c. Situation géographique

Il existe plusieurs classifications botaniques qui permettent de classer les différentes plantes. Selon Cronquist en 1981, cette plante appartiendrait à la famille des Verbénacées qui comporte désormais 920 espèces et 31 genres. Leur distribution se trouve principalement dans les régions tropicales et tempérées. (Figure 1) (Spichiger; 2001)



Figure 1 : Répartition des verbénacées selon « Botanique systématique avec introduction aux grands groupes de champignons » (Spichiger; 2001)

Cette conception est plus restrictive que la conception traditionnelle AGP III (Angiospermes Phylogeny Group) puisque, selon les bases moléculaires, ce genre a été classé dans la famille des Lamiaceae. Les lamiacées sont réparties partout à travers le monde. Cependant, elles siègent préférentiellement sur le pourtour méditerranéen et demeurent rare dans les régions froides, comme l'arctique ou la montagne haute (Figure 2). C'est une famille qui comporte 7170 espèces et 236 genres dont les *Vitex*. (Spichiger; 2001)



Figure 2 : Répartition des lamiacées selon « Botanique systématique avec introduction aux grands groupes de champignons » (Spichiger; 2001)

Le gattilier vient de l'Asie centrale. Par la suite, il s'est répandu dans d'autres régions du monde comme les vallées des pays méditerranéens (zones côtières rocailleuses), ou encore en Amérique du Nord et est maintenant cultivé dans plusieurs régions subtropicales (Hina et al.; 2016, Daovy Allais ; 2008). Il se développe spontanément dans les terrains plutôt humides au bord des ruisseaux et des rivières de faibles altitudes. (Daovy Allais ; 2008). En France, il est principalement utilisé à des fins ornementales dans les jardins et sa raréfaction dans le littoral méditerranéen l'inscrit désormais sur la liste des végétaux à protéger et dont la cueillette est interdite ou limitée. (Daovy Allais ; 2008). On effectue les semis au printemps et on cueille les baies mûres en automne. (Larousse encyclopédie des plantes médicinales ; 2001)

d. Classification

La classification exacte de *Vitex agnus castus* diffère en fonction du référentiel utilisé. Arthur John Cronquist (1919 – 1992), botaniste américain spécialiste des familles de plantes dicotylédones, a proposé une classification basée sur des critères morphologiques, anatomiques et chimiques.

Selon la classification « An Integrated System of Classification of Flowering Plants (1981) » :

Règne	Plantae (=Végétaux)
Sous règne	Tracheobionta (=Végétaux vasculaires)
Embranchement	Magnoliophyta (=Spermaphytes)
Sous embranchement	Magnoliophytina (=Angiospermes)
Classe	Magnoliopsida
Sous classe	Asteridae
Ordre	Lamiales
Famille	Verbenaceae
Genre	<i>Vitex</i> L.
Espèce	<i>Vitex agnus-castus</i> L.

Cependant, la classification d'Arthur Cronquist est remise en question depuis 1998 par la nouvelle classification APG ou classification phylogénétique. Ce groupe a par la suite publié d'autres classifications comme APG II (2003) puis APG III (2009) et enfin APG IV (2016).

Contrairement à la classification de Cronquist, la classification phylogénétique repose sur les caractères moléculaires, principalement sur les séquences d'acides aminés des protéines. Ainsi, on compare les séquences homologues pour déterminer les divergences entre les espèces (Dupont, Guignard ; 2007).

Selon la classification phylogénétique APG III :

Règne	Archéplastides
Clade	Angiospermes
Clade	Dicotylédones vraies
Clade	Noyau des Dicotylédones vraies
Clade	Astéridées
Clade	Lamiidées
Ordre	Lamiales
Famille	Lamiacées
Sous-famille	Viticoïdées
Genre	<i>Vitex</i>
Espèce	<i>agnus-castus</i>

e. Différentes espèces

Le genre *Vitex* regroupe des plantes qui possèdent des fleurs. Selon la classification classique et le système d'information taxonomique intégré (SITI), on peut citer comme autres espèces :



Vitex negundo
(Muguet bleu ou Troène de Chine)



Vitex trifolia
(Petit poivrier)



Vitex divaricata
(Gattilier bois-lézard)



Vitex parviflora
(Molave)



Vitex glabrata
(Gattilier glabre)



Vitex rotundifolia

f. Composition florale

Le *Vitex agnus castus* existe sous deux variétés. Le *Vitex agnus castus* alba, qui va avoir des inflorescences blanches, et le *Vitex agnus castus* rosea où nous allons retrouver des inflorescences roses. Le gattilier est un arbrisseau méditerranéen à feuilles palmées (5 à 7 folioles), verticillées, à inflorescence denses de fleurs violacées, roses ou blanches, à drupes de saveurs poivrées. Le fruit, d'un diamètre inférieur à 5 mm, ovale, brun-noir, est entouré sur deux tiers à trois quarts de sa surface par le calice persistant, finement pubescent. Il est constitué d'un péricarpe devenant progressivement scléreux jusqu'à l'endocarpe. Sa section montre quatre loges contenant chacune une graine allongée. La poudre de fruit, examinée au microscope, présente de très nombreux poils tecteurs à 1-3 cellules coudés et flexueux ; des fragments d'épiderme externe des sépales recouverts de poils tecteurs ; des cellules de l'épicarpe à paroi épaissie avec de grandes ponctuations ; des poils sécréteurs à tête 1- ou pluricellulaire ; des fragments de la partie interne du mésocarpe à cellules scléreuses fortement canaliculés à lumière étroite et étoilée et à parois très épaissies. (Bruneton ; 2009).

g. Formule florale

La formule florale permet de résumer la composition de la plante (Spichiger et al; 2016)

: $\cdot \dagger S_5 P_5 4E C_2^4$

h. Parties de la plante utilisées

❖ Pharmacopée française :

Il est inscrit sur la liste des plantes utilisées traditionnellement (XI^{ème} édition). Les deux parties employées figurent sur la “liste des plantes médicinales” (partie IV.7.A).

NOMS FRANÇAIS	NOMS SCIENTIFIQUES ET SYNONYMES	FAMILLE	PARTIES UTILISEES DE LA PLANTE	PARTIES TOXIQUES DE LA PLANTE
Gattilier	<i>Vitex agnus-castus</i> L.	Verbenaceae	sommité fleurie ^a , fruit ^a	

a : usage en médecine traditionnelle européenne et d’outre-mer

❖ Pharmacopée européenne :

Il possède une monographie pour le fruit entier, mûr et séché avec une teneur minimale de 0,08% de casticine. (Pharmacopée européenne 8^{ème} édition)

C. Composition

Le gattilier est principalement composé de terpènes (avec l’huile essentielle, les iridoïdes et les diterpènes), de composés phénoliques (avec les phénols, les flavonoïdes, les tanins) mais aussi d’autres composés présents en moindre quantité (huiles grasses). (Daovy Allais et al.; 2008, Bruneton et al; 2009) (Annexe 1). Il a été possible de mettre en évidence les composés de la plante grâce à des chromatographies (en phases liquide, liquide haute performance, par perméation de gel, à contre-courant ultra rapide) ou à des spectroscopies (IR, RMN).

a. Les terpènes

Les terpènes sont une classe d’hydrocarbures synthétisés par le métabolisme végétal à partir de l’isoprène C₅H₈ et qui sont principalement présents dans les huiles essentielles des plantes aromatiques. Ils sont produits par de nombreuses plantes.

i. Huile essentielle

Selon la Pharmacopée Française, ce sont des « produits odorants, généralement de composition complexe, obtenus à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par un entraînement par la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, ou par un procédé mécanique approprié sans chauffage ».

Selon Bruneton (Bruneton et al.; 1999), elles sont un mélange complexe de constituants qui appartiennent de façon quasi exclusive à deux groupes distincts :

- les terpénoïdes : ce sont les monoterpènes et des sesquiterpènes volatils
- les dérivés aromatiques du phénylpropane: présents en moindre quantité

L'huile essentielle va se retrouver aussi bien dans le fruit (principalement) que dans les feuilles ou dans les fleurs (Annexe 2). Sa composition peut varier en fonction de plusieurs facteurs (la partie utilisée, le degré de maturité du fruit, l'état de la drogue, la durée de distillation ou encore la localisation géographique de la plante). Les teneurs en fonction de la bibliographie retenue divergent. Nous pouvons relever par exemple des teneurs de 0,20 à 1,40% pour les fleurs (Allais D;2008) ou de 0,10 à 1,8% pour le fruit (Allais D;2008).

ii. Iridoïdes

Les iridoïdes sont des composés monoterpéniques caractérisés par un squelette cyclopentapyranique nommé iridane (Figure 3), principalement sous forme d'hétérosides ou glycosides d'iridoïdes, on inclue dans ce groupe les iridoïdes non hétérosidiques et les séco-iridoïdes à cycle ouvert en 7,8. Ils représentent une teneur d'environ 1% dans le fruit (Allais D; 2008, Bruneton J; 2009)

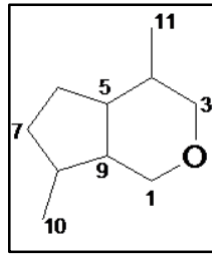


Figure 3 : Noyau iridane

Les iridoïdes présents dans le gattilier ne sont pas libres et se présentent sous forme de glucosides (hétérosides), ce qui les stabilise et les rend hydrosolubles. On peut les classer en trois grands groupes ; les dérivés de la rhinanthogénine, les dérivés de l'acide mussaenosidique et les dérivés de l'acide épiloganique. Il existe deux iridoïdes principaux :

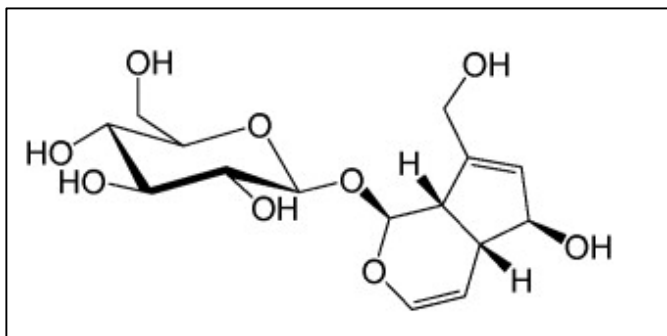
- **L'aucuboside** (ou aucubine, rhinanthine) (Figure 4; 1), d'abord mis en évidence dans les feuilles et le fruit (Hansel et al. ;1959), présence confirmée par la suite (Gomaa et al. ;1978, Gorler et al. ;1985, Kuruuzum-Uz et al. ;2003).

- **L'agnuside** (Figure 4 ; 2), également mis en évidence dans les feuilles et dans le fruit (Hansel et al. ;1959), présence confirmée par la suite (Gomaa et al. ;1978, Gorler et al. ;1985). Il est aussi présent dans les sommités fleuris (Kuruuzum-Uz et al. ;2003).

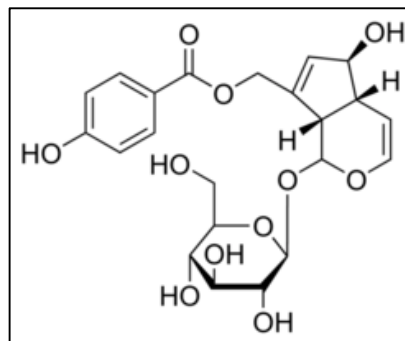
La Pharmacopée française recommande leur mise en évidence par chromatographie sur couche mince. Ces deux derniers composants sont la référence utilisée dans la Pharmacopée européenne afin de déterminer la qualité de la plante par chromatographies (sur couche mince et liquide).

On peut également retrouver de **l'eurostoside** (Figure 4; 8) mis en évidence dans les feuilles (Gorler et al. ;1985), de **l'acide mussaenosidique** (Figure 4 ; 3), de **l'acide 6'-O-p-hydroxybenzoylmussaenosidique** (Figure 4; 4) ou les **agnucastosides A, B et C** dans les sommités fleuris (Kuruuzum-Uz et al. ;2003), respectivement (Figure 4; 5) (Figure 4; 6) (Figure 4; 7).

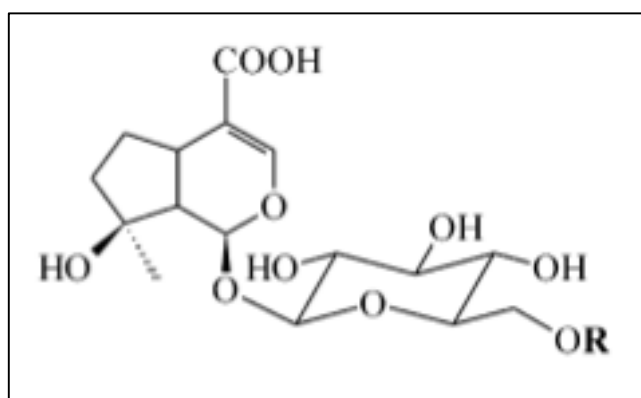
Pendant longtemps, les iridoïdes n'étaient pas considérés comme pharmacologiquement importants. Cependant, certaines études ont montré que ces molécules possédaient diverses activités thérapeutiques, comme étant par exemple analgésiantes, anti-hépatotoxiques, anti-tumorales, antispasmodiques, antivirales, cardiovasculaires, anti-inflammatoires, cholérétiques, hypoglycémiantes ou encore laxatives. (Bas et al. ;2007, Crisan et al. ;2010, Jaishree et al. ;2010, Li et al. ;2004, Sharma et al. ;1994, Tundis et al. ;2008). L'agnuside aurait notamment une action sur les récepteurs de la progestérone et ER-alpha (Hu et al. ;2007).



1 : Aucuboside



2 : Agnuside



3 : R = H

: Acide mussaenosidique

4 : R = p-OH-Ph-CO-

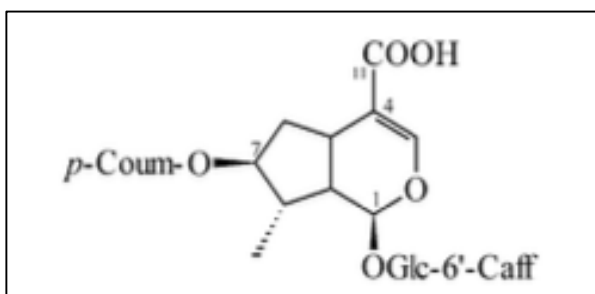
: Acide 6'-O-p-hydroxybenzoylmussaenosidique

5 : R = foliamenthoyl

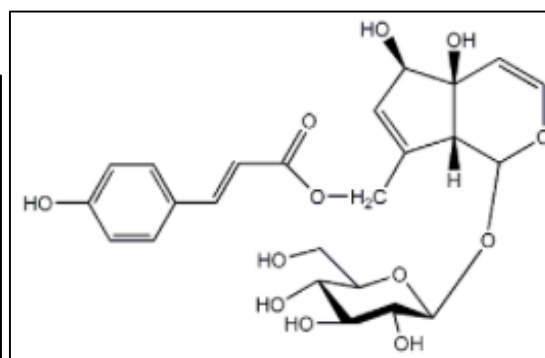
: Agnucastoside A

6 : R = 6,7-dihydrofoliamenthoyl

: Agnucastoside B



7 : Agnucastoside C



8 : Eurostoside

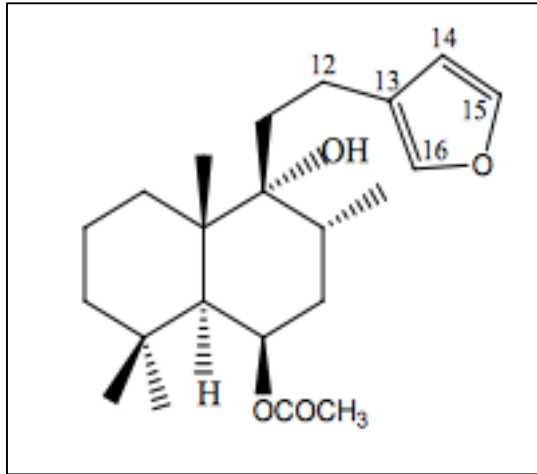
Figure 4 : Iridoides présents dans le gattilier (1 :Aucuboside,2 :Agnuside,3 : Acide mussaenosidique, 4 : Acide 6'-O-p-hydroxybenzoylmussaenosidique, 5 : Agnucastoside A, 6 : Agnucastoside B, 7 : Agnucastoside C, 8 : Eurostoside)

iii. Diterpènes

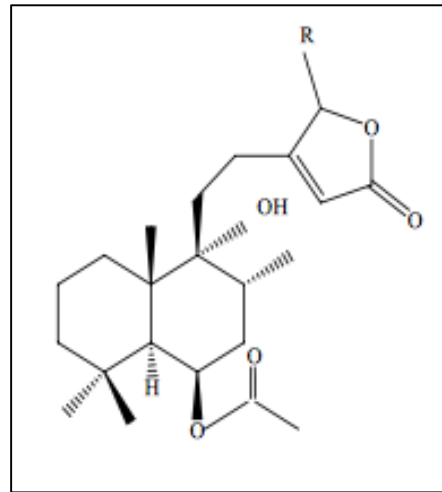
Ils sont bicycliques, de type labdane, et tous ont été retrouvés dans le fruit lors des recherches :

Le **Rotundifurane** (Figure 5 ; 1) (Allais D; 2008), le **vitexilactone** (Figure 5 ; 2) (Allais D; 2008), la **vitrefoline D** (Figure 5 ; 3) (Bruneton ;2009), le **vitexlactam A** (Figure 5 ; 4) (Li et al. ;2002), les **diterpènes B-111, B-116 et B-117** (Figure 5 ; 5, 6 et 7) (Wuttke et al. ;2003), le **viteagnusine** (Figure 5 ; 8) (Chen et al. ;2011), et des dérivés du **clérodane (clerodadienols et clerodatrienols)** (Wuttke W et al.;2003) comportant un squelette « clérodane ». Leurs structures exactes restent encore à déterminer, on sait néanmoins que cinq d'entre eux dérivent d'une structure **clerodadien-13-ol** (Figure 5 ; 9) et un d'une structure **clerodatrien-13-ol** (Figure 5 ; 10).

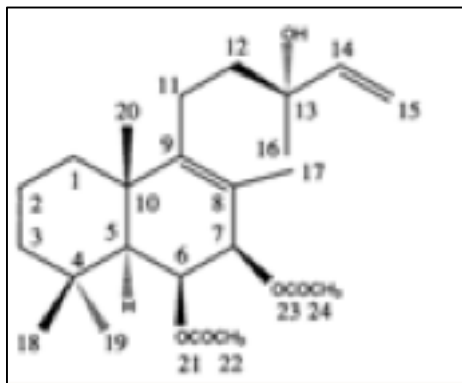
Ces composés ont principalement des activités antimicrobiennes et anti-inflammatoire. (Bas et al. ;2007)



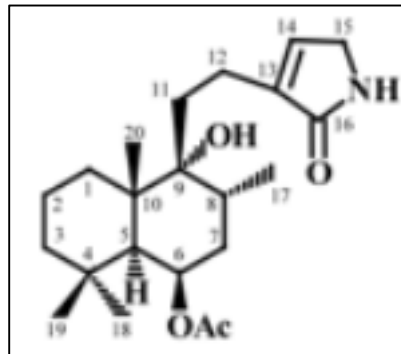
1 : Rotundifurane



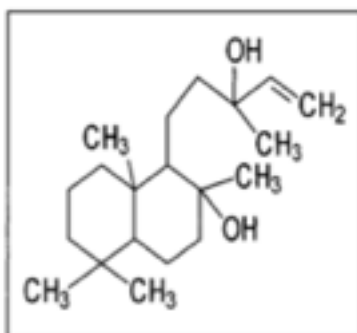
2 : Vitexilactone (R = H)



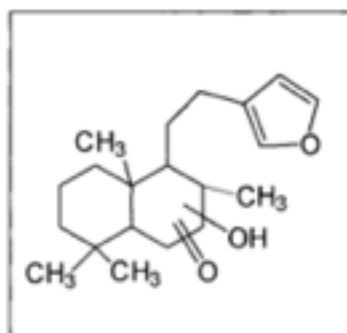
3 : Vitrefoline D



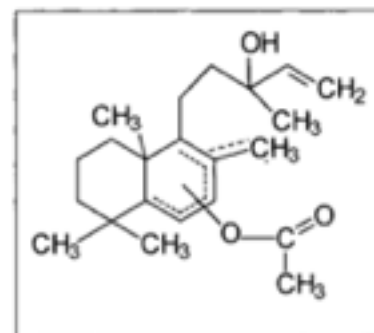
4 : Vitexlactame A



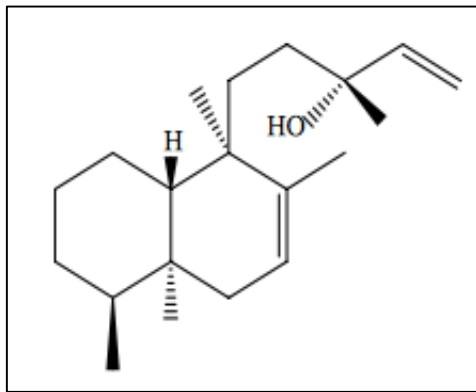
5 : B-111



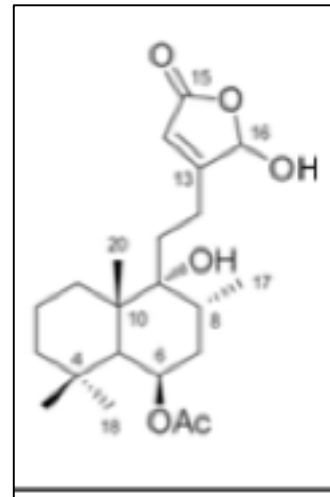
6 : B-116



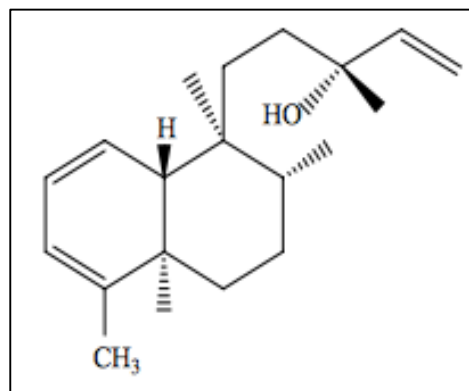
7 : B-117



9 : Structure clerodadien-13-ol



8 : Viteagnusine



10 : Structure clerodatrien-13-ol

Figure 5 : Diterpènes présents dans le gattilier (1 : Rotundifurane, 2 : Vitexilactone, 3 : Vitrefoline D, 4 : Vitexlactame A, 5 : B-111, 6 : B-116, 7 : B-117, 8 : Viteagnusine, 9 : Structure clerodadien-13-ol, 10 : Structure clerodatrien-13-ol).

b. Composés phénoliques

Ce sont des dérivés non azotés dont le ou les cycles aromatiques sont principalement issus du métabolisme de l'acide shikimique et/ou de celui d'un polyacétate. Ils comportent au moins un noyau benzénique auquel est lié au moins un groupe hydroxyle. Ils regroupent quatre familles (les acides phénols, les flavones, les anthocyanes et les tanins).

i. Les phénols

Le seul dérivé de l'acide benzoïque présent dans le gattilier **est l'acide *p*-hydroxybenzoïque** (Figure 6; 1) que l'on peut retrouver dans les graines et dans les fruits (respectivement Castagnou et al.;1964 , Hoberg et al.;2000). Le seul dérivé de l'acide cinnamique (Figure 6; 2) connu dans le gattilier est l'acide férulique et se retrouve dans le fruit. Les phénols sont des anti-bactériens, des anti-viraux ou encore des anti-fongiques (Cheng et al. ;2008)

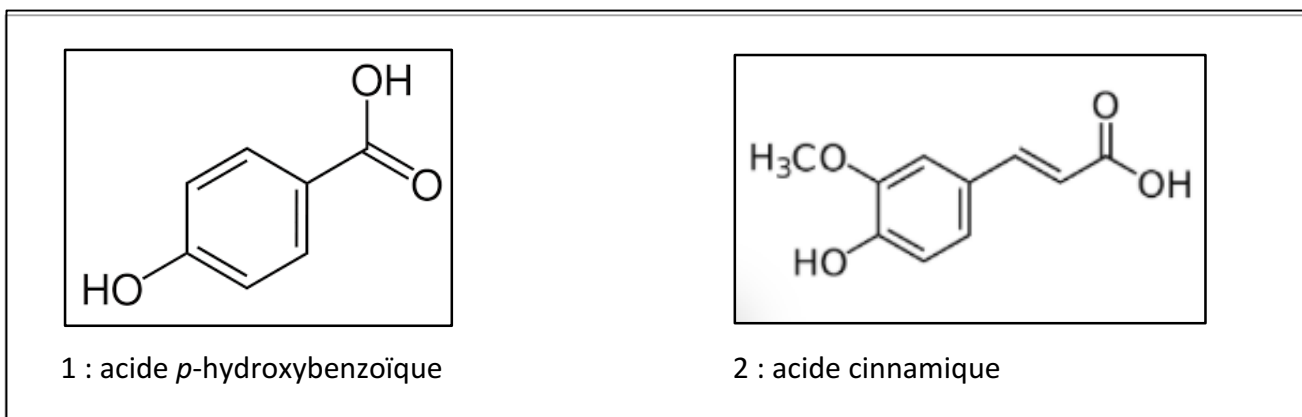


Figure 6 : Phénols présents dans le gattilier

ii. Les flavonoïdes

Ils se présentent ici sous forme libre ou d'hétéroside. Dans le *Vitex agnus castus* L., les composés de type flavones et flavonols sont soit liés à des oses, soit libres. Certains composés ont une plus grande importance et seront donc plus développés.

La **casticine** (Figure 7 ; 1), isolée dans les fruits (Belic ; 1961), (Wollenweber ; 1983), (Hoberg ; 2001), (Chan E et al.;2018) et dans les feuilles (Gamma et al. ; 1978) est le composant de référence selon la Pharmacopée Européenne. Cette dernière utilise le fruit entier, mûr et séché de *Vitex agnus castus* L. : "la teneur doit être au minimum de 0,08% pour la drogue desséchée". La réglementation belge autorise la commercialisation d'une spécialité contenant du gattilier uniquement si la partie utilisée est le fruit séché et avec une prise maximum de 96 mg de fruit séché par jour. La pharmacopée française s'attache également à la casticine comme substance de référence, mais les parties qui doivent être utilisées sont soit le fruit, soit la plante entière.

Selon l'HMPC, la teneur en casticine contenue dans le fruit doit être dans un intervalle de 0,02-2%, pour une limite de 1mg/kg de poids corporel d'isoflavones et notamment de casticine. La détection de la présence de casticine sera utilisée dans les pharmacopées européennes afin de déterminer la qualité de la plante (comme vu précédemment).

On peut également retrouver le **Chrysosplénol D** (Figure 7 ; 2), isolé dans les feuilles et dans le fruit (Wollenweber et al. ; 1983). L'**artémésine** (Figure 7 ; 3), le **4',5-dihydroxy-3,3',6,7-tétraméthoxyflavone** (Figure 7 ; 4) (Hirobe et al.; 1997), la **pendulétine** (Figure 7 ; 5) le **3, 6, 7, 4'-tétraméthylether du 6-hydroxykaempférol** (Figure 7 ; 6) (Wollenweber et al.; 1983), l'**eupatorine** (Figure 7 ; 7) (Bruneton ; 2009), et l'**isorhamnétine** (Figure 7 ; 8) (Hirobe et al. ;1997) sont présents dans le fruit. La **lutéoline** (Figure 7 ; 9) a été isolée dans les feuilles (Long et al.) puis dans le fruit (Hirobe et al. ;1997)

L'**orientine** (Figure 7 ;10) et l'**isoorientine** (Figure 7 ; 11) sont deux C-hétérosides de la lutéoline. Ils ont été identifiés dans les extraits de feuilles et de fruits par Hansel et al.(1965) puis par Gomaa et al.(1978).

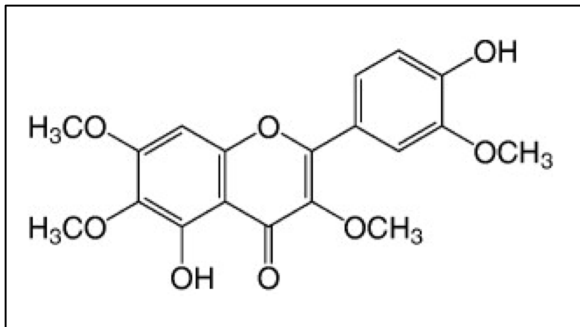
Certains hétérosides ont également été mis en évidence dans les racines. Il s'agit d'un O-hétéroside ; le 7-O-(6''-p-benzoylglucoside) de la lutéoline, et trois C-hétérosides : le 6-C-(4''-methyl-6''-O-trans-caffeoylglucoside) de la lutéoline, le 6-C-(6''-O- trans-caffeoylglucoside) de la lutéoline et le 6-C-(2''-O-trans-caffeoylglucoside) de la lutéoline. L'**apigénine** (Figure 7 ; 17) a été identifié à partir d'un extrait éthanolique dans les fruits (Jarry et al. ;2003). On peut retrouver deux hétérosides de l'**apigénine** dans le fruit, qui sont la **vitexine** (Figure 7 ;15) et l'**isovitexine** (Figure 7; 16). Deux autres flavonoïdes sont mis en évidence pour la première fois en 2011 dans le fruit ; le **3-O-methylkaempferol** (Figure 7; 18) et le **3-methylquercetin** (Figure 7 ;19) (Chen et al. ;2011).

Les flavonoïdes sont des pigments quasiment universels chez les végétaux. Ils sont responsables de la coloration des pétales et ont donc une grande importance dans la pollinisation. Leur propriété fondamentale est leur caractère antioxydant, mais ils sont également impliqués dans le système de défense des cellules végétales (réponse au stress), la photosensibilisation, les transferts d'énergie ou la régulation des hormones de croissances. On leur reconnaît des propriétés anti-virales, anti-tumorales, anti-inflammatoires, anti-allergiques, anti-ulcéreuses ou encore anti-cancéreuses. (Di Carlo et al. ; 1999)

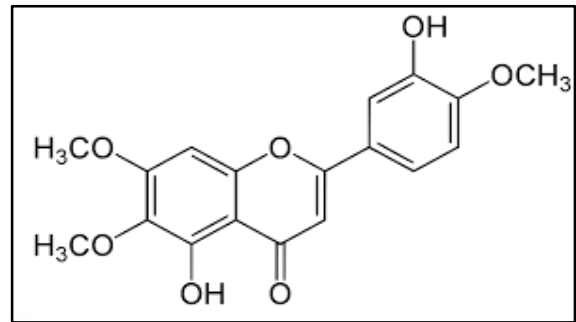
Daovy Allais rapporte des teneurs en flavonoïdes qui diffèrent en fonction de la partie de la plante étudiée :

Partie de la plante	Teneurs en flavonoïdes rapportée (en %)
Feuilles	0,18 à 0,32 %
Sommités fleuris	0,09 à 0,14 %
Fruits	0,05 à 0,07 %

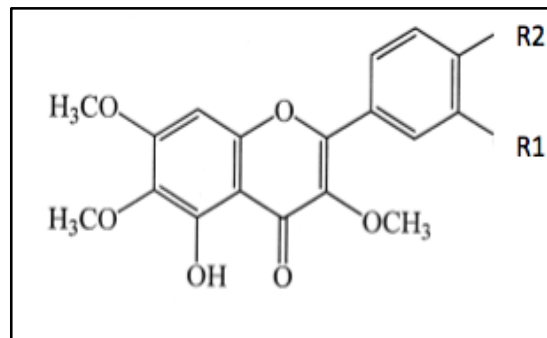
Nous pouvons voir que c'est dans les feuilles que la teneur est la plus importante.



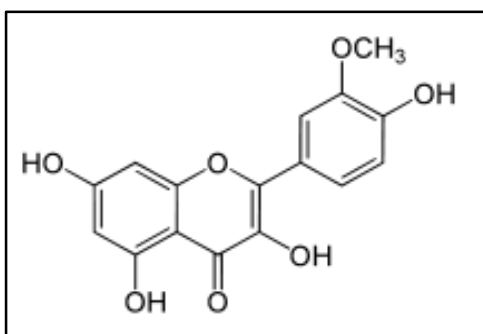
1 : Casticine



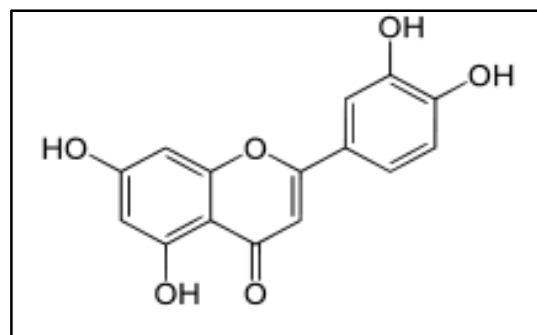
7 : Eupatorine



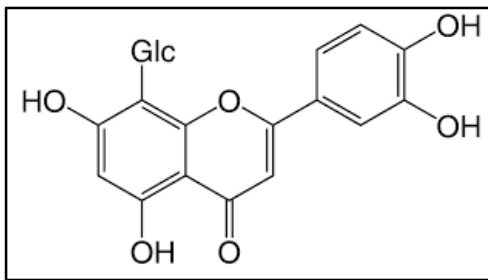
- | | | |
|--------------|----------|---|
| 2 : R1= OH | R2= OH | : Chrysosplénol D |
| 3 : R1= OCH3 | R2= OCH3 | : Artémétine |
| 4 : R1= OCH3 | R2= OH | : 4', 5-dihydroxy-3,3', 6,7-tétraméthoxyflavone |
| 5 : R1= H | R2= OH | : Pendulétine |
| 6 : R1= H | R2= OCH3 | : 3, 6, 7, 4'-tétraméthylether du 6-hydroxykaempférol |



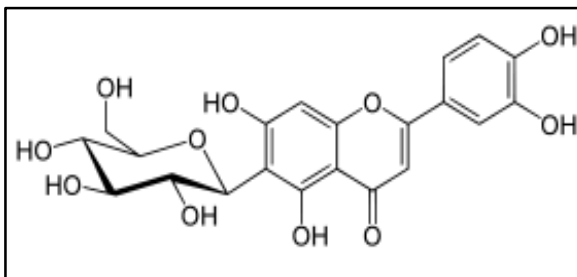
8 : Isorhamnéline



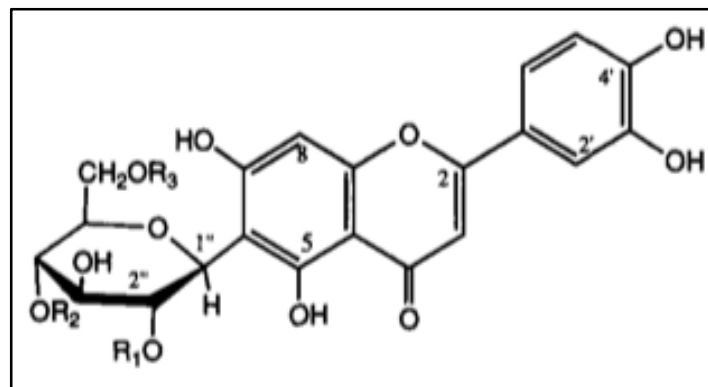
9 : Lutéoline



10 : Orientine



11 : Isoorientine



12 : R1 = H R2 = CH3 R3 : trans-caffeoyl

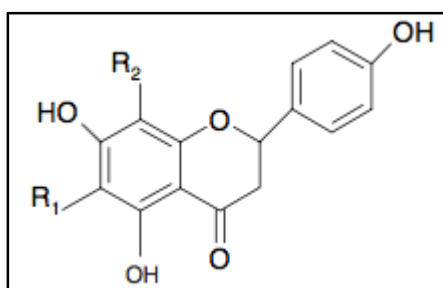
= 6-C-(4"-methyl-6"-O-trans-caffeoylglucoside) de la lutéoline

13 : R1 = H R2 = H R3 : trans-caffeoyl

= 6-C-(6"-O- trans-caffeoylglucoside) de la lutéoline

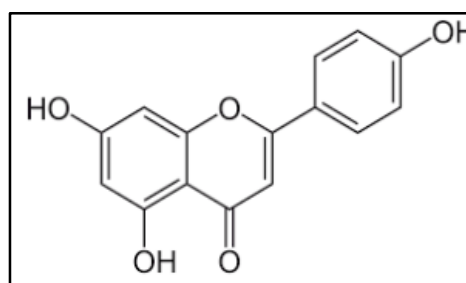
14 : R1 = trans-caffeoyl R2 = H R3 : H

= 6-C-(2"-O-trans-caffeoylglucoside) de la lutéoline

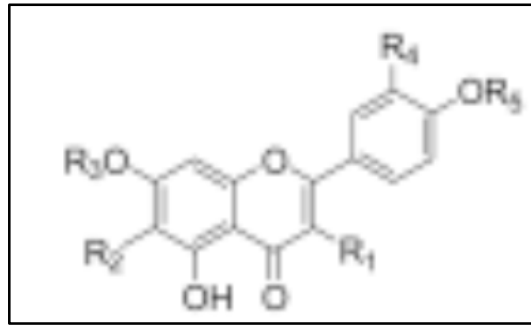


15 : R1 = glucosyl R2 = H = Vitexine

16 : R1 = H R2 = glucosyl = Isovitexine



17 : Apigénine



18 : R ₁ = OMe	R ₂ = R ₃ = R ₄ = R ₅ = H	: 3-O-methylkaempferol
19 : R ₁ = OMe	R ₂ = R ₃ = R ₅ = H R ₄ = OH	: 3-methylquercetin

Figure 7 : Flavonoïdes présents dans le gattilier (1 : Casticine, 2 : Chrysoptérol D, 3 : Artémétine, 4 : 4', 5-dihydroxy-3,3', 6,7-tétraméthoxyflavone, 5 : Pendulétine, 6 : 3, 6, 7, 4'-tétraméthylether du 6-hydroxykaempférol, 7 : Eupatorine, 8 : Isorhamnétine, 9 : Lutéoline, 10 : Orientine, 11 : Isoorientine, 12 : 6-C-(4"-methyl-6"-O-trans-caffeoylglucoside) de la lutéoline, 13 : 6-C-(6"-O- trans-caffeoylglucoside) de la lutéoline, 14 : 6-C-(2"-O-trans-caffeoylglucoside) de la lutéoline, 15 : Vitexine, 16 : Isovitexine, 17 : Apigénine, 18 : 3-O-methylkaempferol, 19 : 3-methylquercetin)

iii. Les tanins

Les tanins sont des produits naturels capables de précipiter les protéines à partir de leurs solutions aqueuses. Des études ont été menées par différentes équipes afin de déterminer la teneur des tanins en fonction de la partie de la plante étudiée. On peut voir qu'ils sont principalement présents dans les feuilles. (Tableau 1)

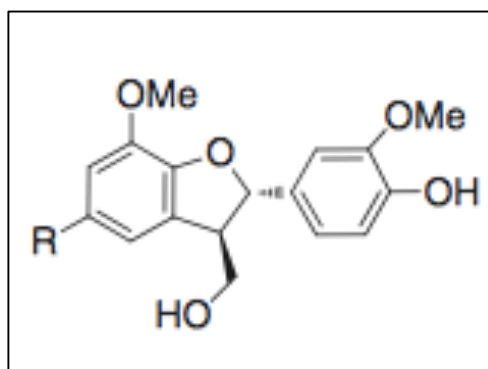
Les tanins sont capables de créer des complexes avec les protéines ce qui leur confère une activité anti-microbienne. (Cowan et al. ;1999)

Partie de la plante	Teneurs moyennes en tanins par Antolic et al.	Teneurs moyennes en tanins par Males	Teneurs moyennes en tanins par Daovy
Feuilles	0,68 à 3,00 %	1,12 à 2,68 %	
Fleurs	0,24 à 2,00 %	0,88 à 2,28 %	0,5 à 2,2 %
Fruits	0,24 à 1,60%	0,80 à 1,16 %	0,5 à 1,5 %

Tableau 1: Teneurs des tanins retrouvées dans différentes études

iv. Les lignanes

Le vladiriol F (Figure 8) a été mis en évidence pour la première fois dans le gattilier par Chen et al. en 2011. Les lignanes possèdent, tout comme les autres composés phénoliques, une activité anti-microbienne, anti-inflammatoire et anti-oxydante (El Gharras et al. ;1999).



1 : R : -CH₂CH₂CH₂OH

Figure 8 : Lignanes présents dans le gattilier

c. Huile grasse

Chen et al. rapportent dans la revue "Fitoterapia" la présence d'un acide gras : le **1-glyceryl linoleate** (= acide linoléique) dans le fruit du gattilier, en accord avec une étude précédente de Lui et al. Sa consommation dans des proportions adaptées pourrait avoir une action dans la prévention de pathologies cardiovasculaires, auto-immunes, inflammatoires ainsi que dans le diabète, l'obésité et certaines affections neuropsychiatriques. (Guesnet et al. ;2005)

D. Spécialités existantes à base de gattilier

Dans les études cliniques étudiées, diverses spécialités à base de gattilier sont utilisées.

❖ **Prefemine®**

Cette spécialité provenant d'un laboratoire Suisse (Zeller), se présente sous forme de comprimés et est indiquée « Lors du syndrome prémenstruel ». Pour un comprimé, sa composition est de 20mg d'un extrait sec de gattilier (Ze 440). Cet extrait possède un rapport drogue-extrait (RDE) de 6-12 : 1, et dont l'agent d'extraction est l'éthanol. La posologie recommandée est d'un comprimé par jour et de préférence toujours au même moment de la journée avec un durée minimale d'utilisation de trois mois.

❖ **Agnolyt®**

C'est une spécialité qui existe sous forme de gouttes et de comprimés et provient d'un laboratoire Madaus (dont 100 grammes de solutions contiennent 9 grammes de teinture de fruit et 58% d'alcool). La posologie recommandée est de 40 gouttes par jour pendant au minimum trois mois. La forme capsule contient 175 mg d'un extrait hydro-alcoolique de baies séchées et standardisé à 0,5% d'agnuside à raison d'une capsule par jour (Shawn M ; 2007). Il est indiqué dans les anomalies du cycle menstruel ou les mastodynies.

❖ **Agnucaston® (= Cyclopret ®)**

Cette spécialité allemande se présente également sous la forme d'un comprimé et les indications de sa prise sont les saignements menstruels irréguliers, une mastodynie ou

encore un syndrome prémenstruel. La substance active est un extrait sec du fruit de gattilier (extrait BNO 1095) dosé de 3,2 à 4,8 mg obtenu par l'éthanol (70% V/V) avec un ratio de 7 – 11 : 1. La posologie recommandée est d'un comprimé par jour.

❖ **Mastodynon®**

Il est également recommandé pour l'amélioration du cycle menstruel par le laboratoire allemand Bionorica. C'est un produit homéopathique qui existe sous forme de comprimés et de gouttes et où les principes actifs sont nombreux. En ce qui concerne le gattilier, c'est l'extrait BNO 1095 qui est utilisé.

	Comprimés	Gouttes (éthanol entre 47 et 53% comme substance auxiliaire)
Caulophyllum thalictroides	D4, 81 mg	D4, 20g
Cyclamen europaeum	D4, 81 mg	D4, 10g
Iris versicolor	D2, 162 mg	D2, 20g
Liliurn lancifolium	D3, 81 mg	D3, 10g
Strychnos ignatii	D6, 81 mg	D6, 10g
Vitex agnus castus	162,0 mg de teinture matricielle	D1, 20g
Posologie	2 cp deux fois par jour	30 gouttes deux fois par jour

❖ **Monoselect Agnus®**

Provenant d'un laboratoire italien et indiqué dans le syndrome prémenstruel et les irrégularité du cycle menstruel, cette spécialité se présente sous forme de comprimés. C'est un extrait de gattilier qui est utilisé et qui est standardisé à 0,5% d'agnuside. La posologie est d'un comprimé par jour.

E. Conclusion

Les composants du gattilier, à l'issue de nombreuses études, sont désormais bien connus. Certains font preuve d'une activité pharmacologique plus grande que d'autres, cependant la part d'ignorance dans la relation précise entre un composant et son effet demeure importante. S'il semble depuis de nombreuses années que cette plante soit efficace dans le traitement de certains troubles gynécologiques, comme le syndrome prémenstruel, nous ignorons encore dans une large mesure la nature exacte de son action. Aussi, le syndrome prémenstruel est encore assez mal renseigné d'un point de vue physiopathologique, d'où la difficulté d'élaboration d'une thérapeutique performante. Ainsi, des études ont été menées afin de définir l'emploi précis de *Vitex agnus castus L.* et d'avoir une alternative viable à l'allopathie.

PARTIE 2 :

LE CYCLE MENSTRUEL

ET LE SYNDROME

PRÉMENSTRUEL

LE CYCLE MENSTRUEL

A. Introduction

Selon le Larousse, le cycle menstruel est « une période comprise entre chaque début de règles, au cours de laquelle se succèdent un ensemble de phénomènes physiologiques et hormonaux rendant possibles l'ovulation, la rencontre des gamètes, la fécondation et la nidation de l'embryon au sein de la muqueuse utérine. » Il commence à la puberté et se termine à la ménopause et dure en moyenne 28 jours. Les émotions fortes ou les voyages peuvent avoir un impact sur la durée de ce cycle qui peut donc être plus bref. Cet ensemble d'événement chez la femme va donc préparer l'organisme à une éventuelle fécondation. Par convention, le premier jour du cycle correspond au premier jour des règles.

B. Régulation hormonale

Aussi appelée axe hypothalamo-hypophysaire, elle est constituée d'un enchaînement de phénomènes physiologiques et hormonaux qui concernent l'hypothalamus, l'hypophyse, les ovaires et l'utérus.

Toutes ces étapes sont régulées par des hormones, synthétisées dans trois régions anatomiquement distinctes, et dont les taux varient tout au long du cycle. La régulation de ce système est assurée par un système de rétrocontrôle :

- L'hypothalamus est une petite glande pulsatile à la base du V3 qui contient des neurones sécrétoires. Il peut sécréter un neuropeptide (décapeptide commun à tous les mammifères) ; la LH-RH (Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) ; la GnRH (Gonadotrophin Releasing Hormone) et la TRH (Thyrotropin Releasing Hormone)
- L'hypophyse va contrôler la sécrétion de FSH (Hormone Folliculo-Stimulante) et de LH (hormone lutéinisante). Elle va également contrôler la sécrétion de TSH (Thyréostimuline) et de prolactine.

- Les ovaires, qui vont agir en sécrétant des hormones stéroïdes : les œstrogènes, la progestérone.

La GnRH libérée par l'hypothalamus stimule l'hypophyse à travers la voie sanguine et des intermédiaires spécifiques. Ces intermédiaires sont des neuromédiateurs et des monoamines : la dopamine et la sérotonine (action plutôt inhibitrice) et la noradrénaline (action plutôt stimulante). La FSH et la LH libérées par l'antéhypophyse stimulée vont avoir une action au niveau des ovaires et leurs taux vont varier en fonction des taux d'hormones stéroïdiennes circulantes (Oe et Pg).

Ce sont surtout les œstrogènes qui vont exercer sur l'axe hypothalamo hypophysaire un rétrocontrôle négatif inhibant par la suite la sécrétion de FSH hypophysaire.

La FSH a une action sur la maturation et la sélection du follicule de Graaf.

Les principales actions de la LH sont quant à elle :

- Participation à la maturation des follicules dans l'ovaire
- Ovulation avec un pic de son taux qui apparaît à J14
- Formation et maintien du corps jaune qui produira par la suite de la progestérone

Enfin, il existe une hormone essentielle régulatrice en complément de cet axe, qui est la prolactine, sécrétée par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse. Sa libération est contrôlée par des facteurs stimulateurs ou inhibiteurs, d'origine hypothalamique, respectivement la PRH (Prolactin Releasing Hormone) et la TRH (Thyrotropine Releasing Hormone), contre la PIF (Prolactin Inhibiting Factor), aussi appelée dopamine. La prolactine a pour fonctions principales la stimulation de la production de lait par les cellules alvéolaires du sein (notamment au cours de l'allaitement) et le développement et la croissance des glandes mammaires (notamment au cours de la grossesse). L'augmentation du taux de prolactine va induire une augmentation de la libération de dopamine diminuant ainsi la libération de prolactine hypophysaire (Rétrocontrôle inhibiteur). Il a aussi été mis en évidence que cette hormone entraîne une diminution de la sécrétion de GnRH et donc une diminution de la production de FSH et de LH.

C. Le cycle ovarien

Le cycle ovarien va être divisé en trois parties :

❖ **Une phase folliculaire (avant l'ovulation)**

Durant cette phase, la FSH sécrétée par l'hypophyse croît régulièrement en première partie pour diminuer jusqu'au pic ovulatoire, la LH augmentant elle aussi progressivement.

La FSH va stimuler la croissance du follicule de Graaf qui va libérer des œstrogènes, eux-mêmes exerçant un rétrocontrôle négatif sur la FSH. La muqueuse utérine de l'utérus va s'épaissir en vue d'une éventuelle nidation et le désir sexuel va atteindre son maximum dans la période avant l'ovulation. Ainsi, c'est l'association entre le pic d'œstrogène et de LH dans le même temps (avec une élévation parallèle moindre de la FSH) qui va permettre de déclencher l'ovulation.

❖ **Une phase ovulatoire**

Elle apparaît dans les 38 heures au plus tard après le pic de LH et correspond à la libération de l'ovocyte par l'ovaire.

❖ **Une phase lutéale (après l'ovulation)**

Elle est caractérisée par une baisse des taux de FSH et de LH et une augmentation du taux de progestérone produite par le corps jaune.

A la fin de cette phase, les taux de progestérone et d'œstrogène vont décroître.

→ C'est cette phase qui caractérise la période prémenstruelle.

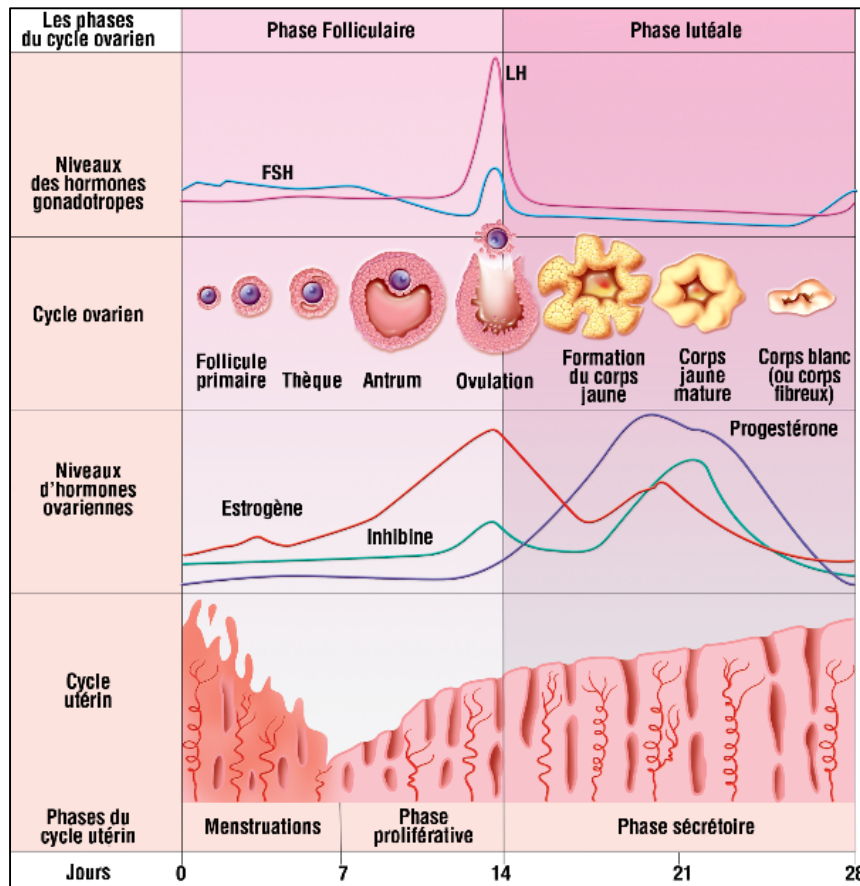


Figure 9 : Schéma général de la régulation hormonale lors d'une ovulation (Laboratoire Arkopharma)

D. Conclusion

Le cycle menstruel est donc l'ensemble des phénomènes physiologiques de la femme qui la préparent à une éventuelle fécondation. Le cycle dure en moyenne 28 jours et se divise schématiquement en trois phases (la phase folliculaire, la phase d'ovulation et la phase lutéale). Bien que les variations hormonales soient toujours similaires, les manifestations cliniques peuvent être très différentes selon les sujets.

LE SYNDROME PRÉMENSTRUEL

A. Introduction

Un grand nombre de femmes en âge de procréer sont aujourd'hui touchées par des symptômes menstruels. Le syndrome prémenstruel (SPM) est caractérisé par des symptômes physiques, affectifs et comportementaux qui impactent significativement la vie personnelle ou professionnelle de ces malades. Il débute pendant la phase lutéale et disparaît spontanément au début des menstruations. Il existe une forme plus sévère du syndrome prémenstruel appelée syndrome dysphorique, mettant au premier plan les symptômes psychiatriques engendrés.

B. Epidémiologie

Du fait de l'absence de consensus établi concernant la classification et la variabilité des outils d'évaluation du syndrome prémenstruel, définir une prévalence précise de ce syndrome s'avère impossible. En effet, il est très difficile de donner des pourcentages exacts en se basant sur des caractères subjectifs et fonctionnels caractéristiques. Cependant, la littérature actuelle permet de donner des chiffres relativement approximatifs. (Tableau 2)

Littérature disponible	Prévalence
Lauritzen CH et al.;1997	plus de 30%
Halaska M et al.;1999	50%
He Z et al.;2009	plus de 80 %
Linlin MA et al.;2010	30,4-87%
Zamani M et al.;2011	50%
Schellenberg R et al.;2012	plus de 20 %

Tableau 2 : Fréquences du syndrome prémenstruel dans certains articles étudiés

Une recherche annonce qu'au moins 30 à 40 % des femmes touchées par le syndrome prémenstruel nécessiteraient un traitement (He Z et al.;2009). Le syndrome dysphorique toucherait quant à lui 2 à 5% des femmes (Low Dog T.;2018). Les taux de prévalence du syndrome prémenstruel ont été relevés comme plus important chez les jumeaux monozygotes que dizygotes. (Kendler KS et al.;1992)

C. Physiopathologie / Etiologie

Le syndrome prémenstruel est reconnu comme pathologie depuis plusieurs années, cependant sa physiopathologie demeure inconnue. N'existant pas chez les femmes non réglées, les femmes enceintes ou en post-ménopause, on incrimine les variations hormonales stéroïdiennes. En effet, les femmes qui souffrent du syndrome prémenstruel semblent hypersensibles à ces variations. (Schmidt PJ et al.;2017) Plusieurs hypothèses étiologiques sont avancées mettant en cause certaines hormones.

❖ **Progestérone/Œstrogène**

L'exacerbation des symptômes pendant la phase lutéale suggère que la progestérone ou le rapport progestérone/œstrogène sont responsables. Ainsi, les variations du taux

d'allopregnanolone (un métabolite neuroactif de la progestérone) pourraient induire ce syndrome via son action sur le GABA A. (Lovick T.;2013, Backstrom T et al.;2011) La diminution d'allopregnanolone réduit l'apparition des symptômes (Martinez PE et al.;2016) et certains inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ont une bonne action sur le traitement des symptômes ainsi que sur les variations du taux d'allopregnanolone. (Gracia CR et al.;2009). Milewicz et al. ont constaté en 1993 un taux de progestérone bas en phase lutéale chez les malades, ce qui pourrait induire une baisse de la libido, des céphalées, des sautes d'humeur ou des bouffées de chaleur. Par ailleurs, les traitements qui permettent d'éliminer tout le cycle ovarien se sont montrés efficaces (Andersch B. 1983). Cependant, certains essais réalisés lors d'un syndrome prémenstruel ont conclu que le taux de progestérone ne change pas forcément et que les traitements à base de progestérone n'ont pas prouvé leurs efficacités. (Chin LN et al.;2016). La revue Cochrane, se basant sur deux essais cliniques, n'a pas pu déterminer si une supplémentation en progestérone est bénéfique dans le syndrome prémenstruel. (Ford O et al.;2012)

❖ Sérotonine

Le fonctionnement sérotoninergique serait lui aussi mis en cause, au niveau des transporteurs de la sérotonine cette fois-ci. (Eriksson E.;2014) En effet, Il est noté une dérégulation des transmissions sérotoninergiques chez les femmes présentant un PMS (Yonkers KA et al.;2008). Ainsi, l'utilisation d'antidépresseurs ou d'anxiolytiques peuvent améliorer la situation des femmes touchées. Les stéroïdes sexuels, présents dans de nombreuses régions du complexe cérébral, modulent également la transmission de la sérotonine. (Betha CL et al.;2002) En conséquence, un déficit en tryptophane (précurseur de la sérotonine) ou l'utilisation d'antagonistes de la sérotonine pourraient en conséquence induire un PMS. (Menkes DB et al.;1994).

❖ Prolactine

La prolactine joue un rôle dans la stimulation mammaire et peut être liée à la sensibilité de la poitrine. En réponse à une situation de stress, le niveau de prolactine peut augmenter, stimulant ainsi les glandes mammaires. (Wuttke W et al.;2003) Pour rappel, le pic de prolactine apparaît au moment de l'ovulation et reste élevé pendant la phase lutéale du

cycle. Des irrégularités menstruelles, une diminution de libido ou encore un syndrome pseudo-dépressif peuvent être associés à un excès de prolactine (Kellner R et al.;1984). Bohnert KJ relève en 1997 une augmentation de prolactine chez 62 % des femmes atteintes du syndrome prémenstruel.

❖ **Aldostérone**

Comme la prolactine, Le taux d'aldostérone augmente pendant l'ovulation et reste élevé pendant la phase lutéale du cycle menstruel. Certains symptômes tels que les œdèmes, la sudation, les ballonnements intestinaux, la prise de poids et les maux de tête pourraient y être associés. Néanmoins, les différences de taux chez les femmes symptomatiques et asymptomatiques n'ont pas été prouvées (Munday MR et al.;1981).

❖ **Les endogènes aux récepteurs opioïdes mu, kappa et delta**

Ces peptides aident à la régulation du cycle menstruel car ils inhibent l'axe hypothalamo-hypophysaire, notamment en agissant sur les gonadotrophines (FSH et LH). Une diminution du taux de beta endorphine concomitante à l'apparition des symptômes a été observée après l'ovulation par certains chercheurs. Il a donc été supposé que les femmes atteintes du syndrome prémenstruel pussent avoir une diminution du taux d'opiacés endogènes, ce qui les aurait amené à éprouver une plus grande sensibilité à la douleur et à la dépression. (Chuong Cj et al.;1985)

❖ **Prostaglandines**

Les prostaglandines ont un rôle dans les douleurs de poitrines, la rétention d'eau, les crampes abdominales, les maux de tête, l'irritabilité ou encore la dépression. Les femmes souffrant de ce syndrome ont bien répondu aux inhibiteurs de la prostaglandine. (Budoff PW et al.;1983)

D. Facteurs de risques

Plusieurs hypothèses sont émises quant à la répartition du PMS selon les différentes ethnies. Stout obtient en 1985 une prévalence équivalente chez les femmes blanches ou noires, ce qui n'est pas le cas de Pilver CE et al. qui avance en 2011 que le PMS est plus fréquent chez les femmes blanches.

Des habitudes de vie ou certains antécédents ont aussi une influence comme :

- La consommation élevée de thiamine, riboflavine, de fer non hémique et de zinc ou une surconsommation de potassium (Chocano-Bedoya PO et al.;2013)
- Une alimentation trop sucrée (Rossignol AM et al.;1991)
- Une consommation trop importante de boissons caféinées (Caan B et al.;1993)
- L'abus d'alcool (Halliday A et al.;1986)
- La nicotine (Bertone-Johnson ER et al.;2009)
- Un IMC > 27,5 kg / m² (Bertone-Johnson ER et al.;2009)
- Des abus sexuels et traumatismes précoces (Bertone-Johnson ER et al.;2014)

Le lien entre le syndrome prémenstruel et les troubles dépressifs et/ou anxieux restent vagues. A l'heure actuelle, nous ne sommes pas encore capables de déterminer lequel engendre l'autre. (Graze KK et al.;1990) Le stress journalier peut lui aussi être un facteur de risque (principalement chez les femmes entre 30 et 40 ans qui sont souvent sujettes au stress (mariage, travail, divorce, enfants...)). (Woods NF et al.;1985)

E. Diagnostic

Le syndrome prémenstruel peut associer plus d'une centaine de symptômes d'ordre somatique, cognitif, comportemental ou affectif. (Pearlstein TB et al.; 1998, Frye GM et al.;2000)

Néanmoins, les symptômes les plus récurrents se divisent en trois classes :

- ❖ Tension mammaire : les seins sont tendus, sensibles, hypervascularisés, douloureux, pouvant gêner les mouvements du bras.
- ❖ Tension abdominopelvienne : avec un ballonnement abdominal plus ou moins prononcé, toujours gênant, souvent associé à une constipation, ou à une lourdeur pelvienne avec un inconfort du port des vêtements et prise de poids occasionnelle prémenstruelle ;
- ❖ Tension psychique : les troubles neuropsychiques les plus fréquents sont l'irritabilité, la labilité de l'humeur, l'humeur dépressive, l'anxiété, l'asthénie, des troubles du sommeil et du comportement alimentaire et des céphalées. Ces troubles affectifs s'accompagnent de modifications comportementales et intellectuelles, à tel point que l'entourage peut souvent reconnaître à leurs survenues l'imminence de la menstruation.

L'aspect chronologique de la maladie est primordial : la femme doit ressentir les symptômes pendant la phase lutéale. Ils culminent peu avant les règles et doivent cesser pendant ou quelques jours après le début des menstruations. Cependant, le syndrome prémenstruel peut être confondu avec un autre trouble compte tenu de la variabilité des symptômes et de l'absence de test diagnostique spécifique. Lors du diagnostic, il convient donc d'abord d'éliminer certaines pathologies cliniques (anémie, hypothyroïdie, diabète de type I, syndrome de fatigue chronique ou endométriose) et psychiatriques (dépression majeure, dysthymie, trouble bipolaire, trouble d'anxiété généralisée, trouble panique ...). (Pearlstein TB et al.;1998, ACOG; 2000)

Il est aussi important de différencier le syndrome prémenstruel d'autres affections qui peuvent être exacerbés pendant les menstruations comme les migraines, l'épilepsie, les colopathies, l'asthme, le syndrome de fatigue chronique et les allergies (Pearlstein TB et al.;1998, ACOG; 2000) ou encore des symptômes de la préménopause tels que les douleurs, la sensibilité de la poitrine, les céphalées et les troubles du sommeil. (Mortola JF et al.;1997)

L'association américaine de psychiatrie a intégré pour la première fois en 1987 le trouble dysphorique associé à la période prémenstruelle dans le "Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux" (DSM), ce qui a été reconduit dans le DSM-IV (1995) et DSM-V

(2013), utilisé à l'heure actuelle. Certains articles se basent sur ce mode de diagnostic concernant le syndrome prémenstruel, cependant cette définition met l'accent sur la composante thymique du syndrome prémenstruel en passant sous silence d'autres caractéristiques pourtant bien présentes.

❖ **Critère A :**

Au cours de la plupart des cycles menstruels de l'année écoulée, cinq ou plus des symptômes suivants ont été présents dans la plupart du temps lors de la dernière semaine de la phase lutéale (entre l'ovulation et le début des règles).

Ils se sont améliorés au cours des premiers jours de la phase folliculaire (qui débute avec les règles) et sont demeurés absents pendant la première semaine après les règles.

L'un de ces symptômes doit être (1), (2), (3) ou (4):

1. Humeur dépressive marquée, sentiments de désespoir ou autodépréciation (idées de dévalorisation).
2. Anxiété marquée, tensions, impression d'être nouée, tendue, nerveuse
3. Labilité émotionnelle marquée (p. ex., brusque sentiment de tristesse, envie de pleurer, hypersensibilité au rejet)
4. Colère ou irritabilité marquée et persistante ou augmentation des conflits interpersonnels.
5. Diminution de l'intérêt pour les activités habituelles (p. ex., travail, école, amis, loisirs).
6. Difficultés subjectives à se concentrer.
7. Léthargie, fatigabilité excessive ou perte d'énergie marquée.
8. Modification marquée de l'appétit, hyperphagie, envie impérieuse de certains aliments.
9. Hypersomnie ou insomnie.
10. Sentiment d'être débordée ou perte de contrôle.
11. Autres symptômes physiques tels que tension ou gonflement des seins, céphalées, douleurs articulaires ou musculaires, impression d'enfler, prise de poids.

❖ **Critère B :**

La perturbation interfère nettement avec le travail ou l'activité scolaire, les activités sociales habituelles et les relations avec les autres.

❖ **Critère C :**

La perturbation ne correspond pas seulement à l'exacerbation des symptômes d'un autre trouble comme un trouble dépressif majeur, un trouble panique, un trouble dysthymique ou un trouble de la personnalité (bien qu'elle puisse se surajouter à chacun de ces troubles).

❖ **Critère D :**

Des évaluations quotidiennes réalisées pendant au moins deux cycles symptomatiques consécutifs doivent confirmer la présence des critères A, B, C.

En 2000, le Collège Américain d'Obstétrique et de Gynécologie (ACOG) reconnaît le syndrome prémenstruel. Il propose actuellement une méthode de diagnostic qui repose sur la présence d'un symptôme mental ainsi qu'un symptôme somatique avec une intensité modérée à sévère telle que :

Les patients doivent reporter au moins un des symptômes affectifs et somatiques pendant les cinq jours qui précèdent les menstruations. (Tableau 3)

Affectif	Somatique
<ul style="list-style-type: none"> - Dépression - Éclat de colère - Anxiété - Irritabilité - Confusion - Retrait social 	<ul style="list-style-type: none"> - Sensibilité de la poitrine - Ballonnement - Maux de tête - Sudation des extrémités
<ul style="list-style-type: none"> - Les symptômes doivent être soulagés dans les 4 jours qui suivent l'apparition des menstruations sans récurrence jusqu'au moins le 13ème jour du cycle - Les symptômes doivent être présents en l'absence de tout traitement pharmacologiques, ingestion d'hormones ou abus de drogues ou d'alcool - Les symptômes doivent être présents pendant au moins deux cycles consécutifs - Les symptômes doivent interférer dans la vie et les activités quotidiennes 	

Tableau 3 : Critères de diagnostic du syndrome prémenstruel selon l'ACOG

F. Evaluation

Différentes méthodes sont également utilisées pour évaluer le syndrome prémenstruel. (Pearlstein TB et al.;1998) On peut distinguer de manière schématique deux types d'instruments utilisés : rétrospectifs et prospectifs.

a. Echelles rétrospectives

Les femmes qui l'utilisent peuvent surévaluer leurs troubles dus à l'altération de leurs jugements par le souvenir. C'est le problème principal de cette méthode car elle induit un biais d'information. (Tableau 4)

<p>« The Premenstrual Tension Scale » (PMTS) (Annexe 3)</p>	<p>Elaborée par Steiner en 1980, elle est constituée de deux parties, un questionnaire rempli par un cotateur externe et un auto questionnaire rempli par la patiente. (Steiner M et al.;1980)</p>
<p>« The Premenstrual Assessment Form » (PAF) (Annexe 4)</p>	<p>Elaborée par Halbreich en 1982, c'est un auto questionnaire qui comprend différents items. (Halbreich U et al.;1982)</p>
<p>« The Menstrual Symptom Questionnaire » (MSQ) (Annexe 5)</p>	<p>Élaboré en 1974 par M. Chesney, c'est un questionnaire qui comporte différents items. (Chesney MA et al.;1974)</p>

Tableau 4 : Exemples de méthodes d'évaluation du syndrome prémenstruel dans les articles étudiés selon l'échelle rétrospective

b. Echelles prospectives

Cette méthode est privilégiée par rapport aux méthodes rétrospectives car elle évite les inexactitudes inhérentes aux estimations. Les biais de confusion restent cependant présents car cette méthode a l'inconvénient de produire de faux positifs et la compliance reste limitée. Elles sont principalement représentées par le « Menstrual Distress Questionnaire » (MDQ) et les calendriers d'autoévaluation (Tableau 5). Dans l'utilisation de ces méthodes, le cycle menstruel est divisé en plusieurs phases (phase lutéale et phase folliculaire) et l'interprétation des résultats se fait après avoir comparé les scores du symptôme pour chacune de ces phases.

<p>« Menstrual Distress Questionnaire » (MDQ)</p> <p>(Annexe 6)</p>	<p>C'est l'outil de référence que l'on retrouve dans beaucoup d'études. (Moos R.;1968)</p> <p>Il a sélectionné une liste de 47 items à partir des symptômes retrouvés dans la littérature.</p>
<p><u>Les calendriers d'évaluation :</u></p>	
<p>« The Daily Rating Form » (DRF)</p>	<p>Développé par Endicott, il est utilisé en complément de la PAF. Il s'agit d'un auto questionnaire qui reprend l'intégralité des symptômes du syndrome dysphorique prémenstruel du DSM-IV.</p>
<p>« The Calendar of Premenstrual Experiences'' (COPE) »</p> <p>(Annexe 7)</p>	<p>Il s'agit ici aussi d'un auto questionnaire à remplir par la femme. (Mortola JF et al.;1990)</p>

<p>« The Daily Rating of Severity of Problems (DRSP) »</p> <p>(Annexe 8)</p>	<p>Cette méthode est largement utilisée pour le PMS mais aussi pour diagnostiquer le trouble dysphorique prémenstruel.</p> <p>Il s'agit d'un tableau à remplir pour les femmes atteintes qui permet de suivre la fréquence et l'intensité des symptômes émotionnels et physiques associés à la période du cycle menstruel. Pour cela il faut que les femmes y décrivent leurs symptômes pendant une durée minimale de deux mois sans prise de médicaments en parallèle.</p> <p>Un questionnaire supplémentaire existe pour les femmes atteintes de troubles dysphoriques que nous n'exposerons pas ici. (Endicott J et al.;2006)</p> <p>Cette méthode reste l'une des plus utilisée, notamment pour la RCOG (Royal College of Obstretican and Gynecologists).</p>
<p>« The Daily Rating Scale ou Premenstrual Syndrome diary »(PMSD)</p> <p>(Annexe 9)</p>	<p>C'est une liste de 17 symptômes où les femmes notent également la gravité des symptômes. (Freeman EW et al.;1995)</p>

Tableau 5 : Exemples de méthodes d'évaluation du syndrome prémenstruel dans les articles étudiés selon l'échelle prospective

Pour éviter tout biais de confusion, il est nécessaire que la configuration cyclique soit systématique et que le recueil des données soit fait de manière régulière et non de manière rétrospective comme nous avons pu le voir précédemment. (Pearlstein TB et al.;1998)

Les femmes collectent pendant au moins 2 mois les données à propos de l'intensité de leurs symptômes physiques ou psychologiques. Il est préférable qu'elles continuent de le faire dans les mois qui suivent afin de pouvoir suivre l'évolution de la maladie. Ensuite, les médecins confrontent les données accumulées au moment où apparaissent les symptômes, diagnostiquant ou non un syndrome prémenstruel. Durant la mise en place des traitements, il a été suggéré que les femmes prennent en notes avec le maximum de détails leurs symptômes afin de prouver l'efficacité d'un traitement spécifique sur un symptôme donné.

G. Traitements existants

La physiopathologie du syndrome prémenstruel étant mal connue et le nombre de symptômes très varié, il est recommandé d'utiliser une approche personnalisée dans son évaluation et son traitement.

a. Non pharmacologiques

❖ **Modification du style de vie**

Avoir une bonne hygiène de vie pendant la phase prémenstruelle permettrait de diminuer les symptômes (pratiquer une activité physique, éviter toute source de stress, manger équilibré ou avoir un bon sommeil. (Prior J.C et al.;1987,Aganoff J et al.;1994) En conséquence, certaines règles diététiques peuvent être utiles, comme réduire la consommation de nourriture salée, de sucre, de caféine, de chocolat, de viande rouge, de produits laitiers et d'alcool, au profit d'une alimentation riche en fibres, avec plus de fruits et de légumes. Certaines preuves plus solides ont été apportées quant à l'utilisation bénéfique de produits contenant des hydrates de carbones (ou sucres) durant la phase lutéale car ils augmenteraient le niveau de tryptophane (précurseur de la sérotonine). (Sayegh R et al.;

1995) Aussi, la pratique d'un sport aérobique pendant au moins six semaines diminuerait la sévérité des symptômes. (Vishnupriya R et al.;2011)

Il est important de préciser que ces études manquent trop de puissance pour pouvoir confirmer ces suppositions.

❖ **Psychologie de soutien**

C'est un accompagnement empathique qui permet un échange en toute liberté avec un accompagnant neutre. Elle comporte une éducation thérapeutique complète avec une explication des troubles, des modalités de leur prise en charge ainsi que des conseils d'hygiène de vie afin que la personne puisse être active dans la prise en charge de ce syndrome.

❖ **Thérapie comportementale et cognitive**

Cette thérapie brève et validée scientifiquement porte sur les interactions entre les pensées, les émotions et les comportements. Elle peut être appliquée lors de troubles de nervosité, de douleurs ou encore de comportements addictifs. (Lustyk M.K et al.;2009) Cette méthode ne permet pas d'avoir des groupes témoins, occasionnant des difficultés d'interprétation des résultats qui ne peuvent pas être statistiquement significatifs.

Ces méthodes s'adressent essentiellement aux femmes qui ne désirent pas prendre de produits médicamenteux (Pearlstein T et al.;2000) tout en en réduisant la sévérité des symptômes ainsi qu'en améliorant la vie familiale et conjugale. (Blake F et al.;1998, Goodale IL et al.;1990)

b. Pharmacologiques

❖ **Supplémentation diététique**

Le complément alimentaire majoritairement utilisé dans le PMS est la vitamine B6 (pyridoxine). Plusieurs études ont été menées pour montrer l'effet bénéfique de cette supplémentation à partir de doses supérieures à 100mg/jour mais la qualité de ces études reste insuffisante. (Wyatt K.M et al.;1999) A noter que l'utilisation de doses supérieures pourrait induire des neuropathies périphériques. Le magnésium prescrit à des doses de 200

à 400 mg par jour pourrait être utile pour soulager les symptômes. (Walker AF et al.;1998)
De même, le manganèse améliorerait la symptomatologie du PMS. (Penland JG et al.;1993)
La vitamine E prescrite à des doses de 600 UI par jour améliorerait l'humeur et réduirait les symptômes physiques. (London RS et al.;1987) Enfin, l'utilisation du carbonate de calcium au bout de 3 cycles de son utilisation à 1200 mg par jour montre une différence significative dans la diminution de quatre effets indésirables (rétention d'eau, fringales, douleurs et effets négatifs). (Thys-Jacob S et al.;1998)

❖ **Supplémentation par de la phytothérapie**

Le ginkgo (*Ginkgo biloba* L.) est une plante qui est majoritairement composée de flavonoïdes dont les caractéristiques principales sont antioxydantes. Une étude a montré que son utilisation (40 mg d'extrait de feuille 3 fois par jour) dans le syndrome prémenstruel pourrait diminuer les symptômes physiques et psychologiques dès la fin du premier cycle de son utilisation. (Ozgoli G et al.;2009) Une autre a également démontré que le millepertuis (*Hypericum perforatum* H.) (à raison de 900 mg par jour avec une standardisation de 0,18% d'hypericine et 3,38% d'hyperforine) est efficace pour atténuer les ballonnements, les fringales, les maux de têtes et la fatigue grâce à une étude ayant des résultats significatifs. (Canning S et al.;2010)

❖ **Contraceptifs oraux**

L'association de contraceptifs oraux est largement utilisée dans le traitement du syndrome prémenstruel.

La combinaison la plus fréquente est l'association de 3 milligrammes de drospirénone et 20 microgrammes d'éthinylestradiol pris pendant 24 jours du cycle. Malgré une suppression de l'ovulation, il convient de relever que ces associations n'ont pas amené de plus-value dans la prise en charge de ce syndrome et qu'ils restent largement utilisés dans le syndrome dysphorique (Pearlstein TB et al.;2005, Yonkers KA et al.;2018).

❖ **Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)**

C'est un traitement largement utilisé chez les femmes souffrant du syndrome prémenstruel avec une prédominance de symptômes émotionnels. Son utilisation aide à réduire les

symptômes qu'ils soient somatiques ou psychologiques. Ils permettent d'inhiber la recapture de la sérotonine dans la fente synaptique (Marjoribanks J et al.;2013). Ces traitements restent plus utilisés dans la prise en charge du syndrome dysphorique.

❖ **Autres agents psychotropes**

Pour les patients dont l'irritabilité représente le symptôme dominant, il est possible d'utiliser des benzodiazépines (alprazolam par exemple). L'usage de ces molécules reste restreint compte tenu de la dépendance engendrée (ACOG 2000). Cette thérapeutique est encore une fois plus efficace chez les personnes souffrants d'un syndrome dysphorique (Nevatte T et al.;2013).

❖ **Analogue de la GnRH**

Ils sont utilisés de manière prolongée et permettent une résolution complète des symptômes (émotionnels et physiques) pendant la thérapie grâce à la suppression des sécrétions ovariennes et de l'ovulation (Wyatt KM et al.;2004). Cependant des effets indésirables peuvent en résulter tels qu'une vaginite, des symptômes vasomoteurs ou une diminution de la densité osseuse. Le coût de cette thérapeutique induit une sélectivité au syndrome prémenstruel sévère ou en troisième intention, derrière les ISRS et les contraceptifs oraux.

❖ **Chirurgie**

C'est l'ultime traitement du syndrome prémenstruel. Il convient d'effectuer cette opération après avoir mesuré toutes les conditions de la femme (âge, qualité de vie, fertilité...). Afin de déterminer la tolérance à un état hypoestrogénique, la femme prendra des agonistes de la GnRH qui vont mimer l'effet de l'opération. Une hystérectomie totale avec salpingo-ovariectomie bilatérale est alors effectuée pour éliminer toute cyclicité menstruelle. En fonction de l'âge de la patiente, la mise en place d'un traitement oestroprogestatif ou progestatif seul sera considéré si besoin.

H. Conclusion

Le syndrome prémenstruel est une pathologie neuroendocrinienne complexe et mal connue qui peut se manifester sous forme de troubles somatiques, psychologiques ou comportementaux. Elle peut se compliquer d'une forme plus sévère, la dysphorie, où les troubles psychiatriques sont mis au premier plan. Ses méthodes de diagnostic et d'évaluation sont principalement établies à l'aide d'échelles prospectives, imparfaites mais présentant moins de biais que d'autres méthodes. D'un point de vue thérapeutique, la mise en place de règles hygiéno-diététiques, de compléments alimentaires, d'une aide phytothérapique ou encore d'un traitement médicamenteux sont préconisés en fonction de la gravité de la pathologie. L'indication du gattilier dans ce syndrome reste assez méconnue et minoritaire, d'où la réalisation d'études plus abouties afin d'affiner son utilisation.

PARTIE 3 :

LE GATTILIER DANS LE

SYNDROME

PRÉMENSTRUEL

A. Introduction

Le gattilier, au vu de sa composition, pourrait être une alternative à certains traitements employés dans le syndrome prémenstruel. Des études complémentaires ont donc été réalisées afin de déterminer son action pharmacologique précise et ainsi confirmer son efficacité dans cette indication.

B. Activités pharmacologiques

Les recherches portant sur la composition de la plante voulaient mettre en évidence quels étaient les constituants qui pourraient avoir une action sur les symptômes du PMS. Certaines hypothèses ont été rejetées, par exemple l'idée que les composants du gattilier n'avaient pas d'affinité avec les récepteurs H1, 5-HT ou les benzodiazépines (Meier et al.;2000) ou que le gattilier n'avait pas d'action sur la FSH et la LH (Jarry et al.;1994).

a. Action sur la prolactine

La prolactine est une hormone dont la sécrétion est contrôlée par des facteurs libérés par l'hypothalamus (la dopamine ou la TRH).

i. Chez l'animal

❖ **In vivo**

Certaines études in vivo ont montrées qu'un extrait de gattilier était susceptible d'avoir un impact sur la libération de prolactine (Jarry et al.;1991), confirmant les résultats d'une étude antérieure travaillant chez le rat. (Wuttke et al.;1986) Une autre va dans ce sens, observant une diminution de croissance chez les rats nouveau-nés allaitant d'un mère exposée à la plante, prouvant ainsi son action inhibitrice (Winterhoff et al.; 1991).

❖ In vitro

L'évolution du taux de prolactine a également été étudié in vitro dans deux cultures (une basale et une stimulée par la TRH) en présence d'un extrait de gattilier (Sliutz et al.;1993)(Figure 10).

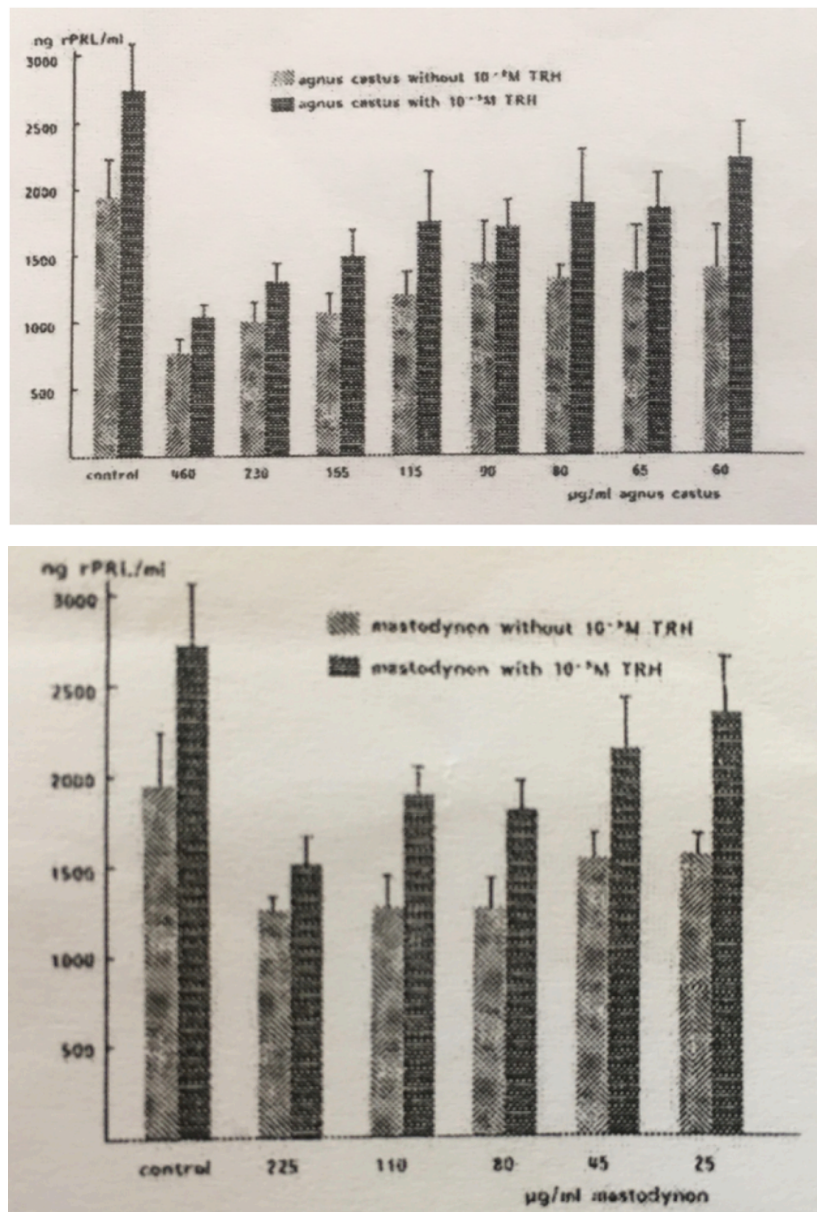


Figure 10 : Inhibition de la sécrétion de la prolactine dans deux cultures (basale et sous TRH) de cellules hypophysaires de rats in vitro par un extrait de VAC sous différentes concentrations et sous Mastodynol®.

Nous pouvons voir une diminution significative de la libération de prolactine par les cellules pituitaires de rats lorsque les concentrations de l'extrait de gattilier varient entre 460

microgramme/mL et 115 microgrammes/mL. Pour les cultures mises en présence de Mastodynon®, nous pouvons voir une différence significative pour des concentrations de 225 à 80 microgrammes/mL.

Constatant que le gattilier diminue le taux de prolactine, dont la sécrétion est en relation avec les variations de taux de dopamine, nous pouvons conjecturer qu'il est un agoniste dopaminergique.

Jarry et son équipe (1994) ont démontré pour la première fois in vitro qu'un extrait de gattilier possédait une activité dopaminergique aux récepteurs D2. La compétition d'un extrait de gattilier avec un ligand spécifique radiomarqué des récepteurs D2 de la membrane striatale de rat a été étudiée. (Figure 11)

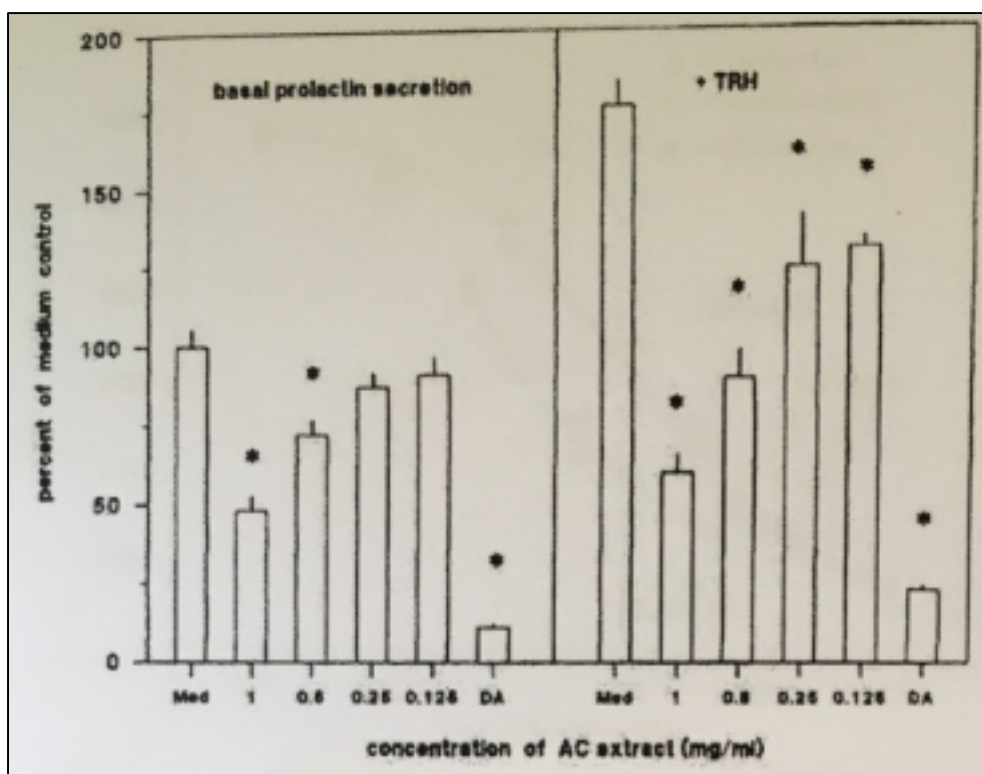


Figure 11 : Réponse de la sécrétion de la prolactine suite à la présence d'un extrait de gattilier présent en différentes concentrations dans deux conditions (à gauche : sécrétion de prolactine basale, à droite : sécrétion de prolactine sous TRH) Med : témoin, DA : témoin positif, *: différence significative à $p < 0,05$

La prolactine a significativement été inhibée par des concentrations de gattilier de 0,5 et 1 mg/mL dans les cultures basales. L'effet du gattilier est davantage mis en évidence dans la culture sous TRH. Comme nous pouvons le voir, une concentration de 0,125 mg/mL d'extrait de gattilier est déjà suffisante pour diminuer de manière significative la libération de prolactine.

Afin d'écarter toute confusion avec un effet cytotoxique induit par l'extrait de gattilier, un MTT-test a été réalisé sur les mêmes cellules que celles utilisées dans l'expérience précédente. (Figure 12) C'est une colorimétrie qui permet d'évaluer la toxicité au sein d'un échantillon en mettant en évidence la mortalité cellulaire induite par un composé. Il n'a pas été mis en évidence une quelconque activité cytotoxique au vu des résultats.

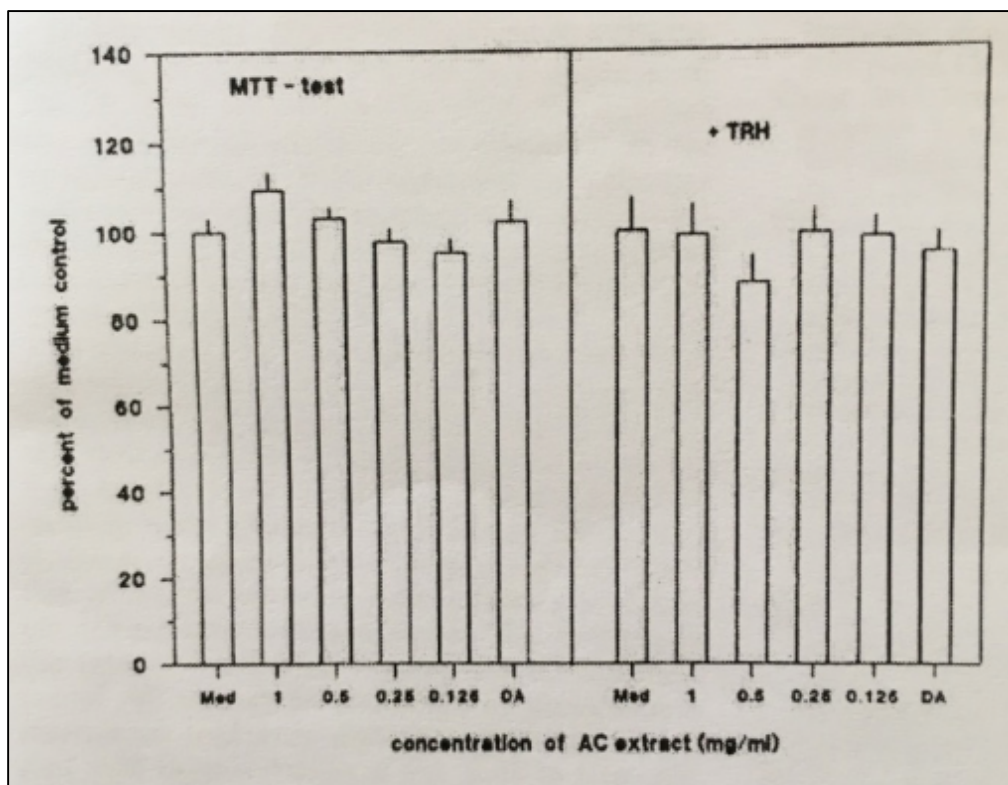


Figure 12 : Résultats du MTT-Test avec ou sans TRH respectivement à droite et à gauche (Med : témoin, DA : dopamine).

Wuttke et al. (2003) ont poursuivi en mettant en évidence les taux sériques de prolactine modifiés par des composés présents dans le gattilier possédant des propriétés

dopaminergiques. Trois fractions dopaminergiques ont été séparées d'une solution hydro-alcoolique par leurs poids moléculaires (P1, P2 et P3) puis ont été mises en contact avec des cellules pituitaires cultivées in vitro (sécrétant de grandes quantités de prolactine puisqu'elles sont dépourvues de toutes activités dopaminergiques). (Figure 13)

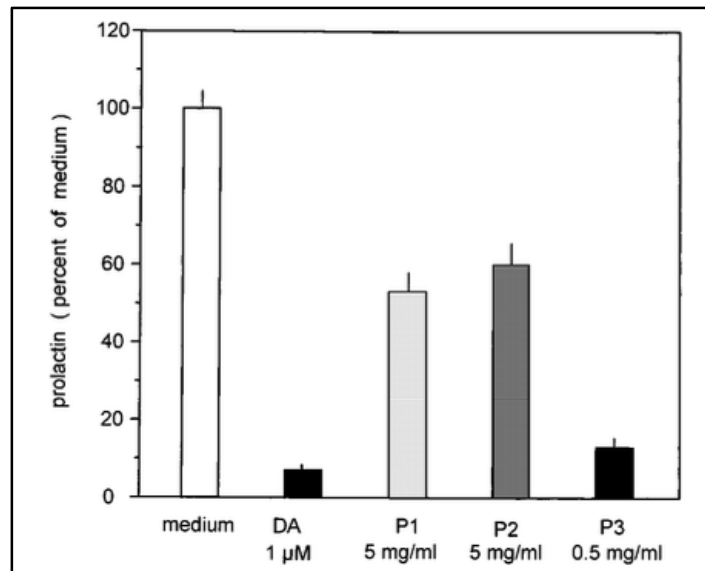


Figure 13 : inhibition de la sécrétion de prolactine (en mg/ml) par P1, P2 et P3 en comparaison à un témoin (DA = dopamine à 1 microgramme)

La fraction P3 est très clairement la plus active sur l'inhibition de la sécrétion de prolactine avec un taux de 0,5 mg/ml. Pour connaître les composants si efficaces, les chercheurs ont tenté de purifier cette fraction, sans résultats. Plus tard, lorsque l'on a mis en évidence des composés dopaminergiques chez les clérodadienols (Wuttke et al.;2003), une comparaison a été effectuée pour déterminer leur inhibition potentielle de la prolactine. (Figure 14)

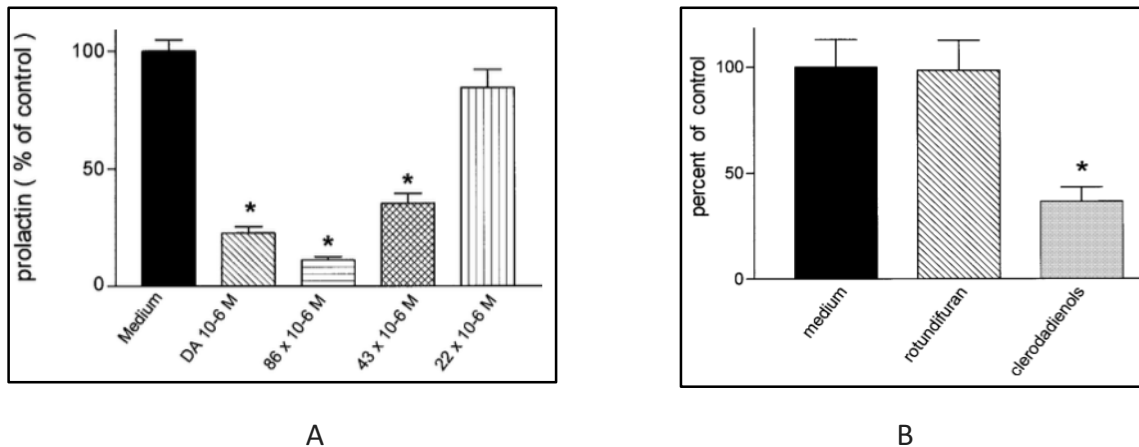


Figure 14 : A : Représentation de la sécrétion de prolactine par les cellules hypophysaires de rats sous clérodadienols. (Medium = témoin, DA = dopamine à 10⁻⁶ M, * = différence significative) B : Représentation de la sécrétion de prolactine par les cellules hypophysaires de rats (Medium = témoin, clérodadienols et rotundifurane à 20 microgramme/ml, * = différence significative).

On peut observer une inhibition significative de la sécrétion de prolactine pour les concentrations en clérodadienols de 86 * 10⁻⁶ M et 43 * 10⁻⁶. En comparaison avec le rotundifurane, on peut noter que ce dernier semble inactif à la même concentration.

Ces recherches concluent donc que certains composés présents dans l'extrait du fruit du gattilier, notamment les clérodadienols, ont une activité significative sur l'inhibition de la sécrétion de prolactine. Diverses études réalisées par la suite montrent l'affinité certaine qu'ont ces molécules avec les récepteurs dopaminergiques D2.

ii. Chez l'homme

Les études solides concernant l'action du gattilier sur la libération de la prolactine par les glandes pituitaires sont rares et n'étaient jusqu'ici ni réalisées en double aveugle ni comparées avec un placebo. Wuttke et al. en 1997 et Halaska et al. en 1999 ont établi que le Mastodynon® permettait également de diminuer les taux de prolactine sérique et les

mastodynies. A la fin des trois cycles de traitements, une diminution significative du taux de prolactine sérique a été mis en évidence chez le groupe traité. (Figure 15)

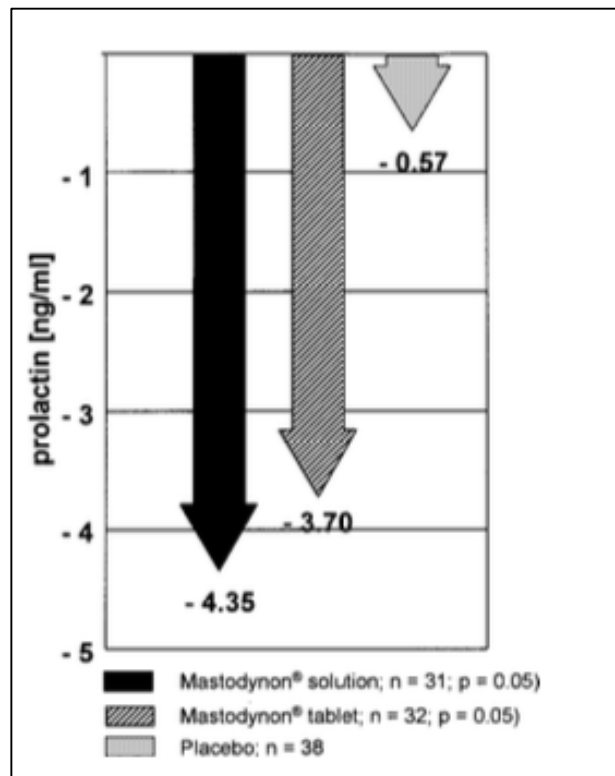


Figure 15 : Taux de prolactine chez les femmes traitées avant et après la prise de Mastodynon®

b. Action dopaminergique D2

❖ In Vitro

Précédemment, il a été montré que le gattilier avait une action sur les variations des taux de prolactine. Une hypothèse a été émise quant à son action sur la dopamine plus en amont, ce qui induirait aussi une variation des taux de prolactine. En effet, la dopamine joue un rôle important dans la libération de la prolactine en diminuant sa production.

Différentes expériences impliquant un radioligand ont été réalisées afin de quantifier une potentielle liaison dopaminergique du *Vitex agnus castus* L. Son principe d'utilisation est toujours le même, c'est une substance biochimique radioactive qui va mettre en évidence un

récepteur du corps. Ici on va déterminer la capacité du gattilier à inhiber une liaison du radioligand à des récepteurs dopaminergiques. On déterminera ainsi la concentration nécessaire en gattilier pour inhiber 50% de la liaison du radioligand (IC50).

En 1994, Jarry et al. ont voulu mettre en évidence cette liaison et ont utilisé comme radioligand le 125I-sulpride (antagoniste dopaminergique) mis en comparaison avec un extrait hydro-alcoolique de fruit de gattilier, de l'apomorphine (agoniste dopaminergique) et avec la dopamine. Les différentes liaisons ont été observées sur les cellules striatales de rats. (Figure 16)

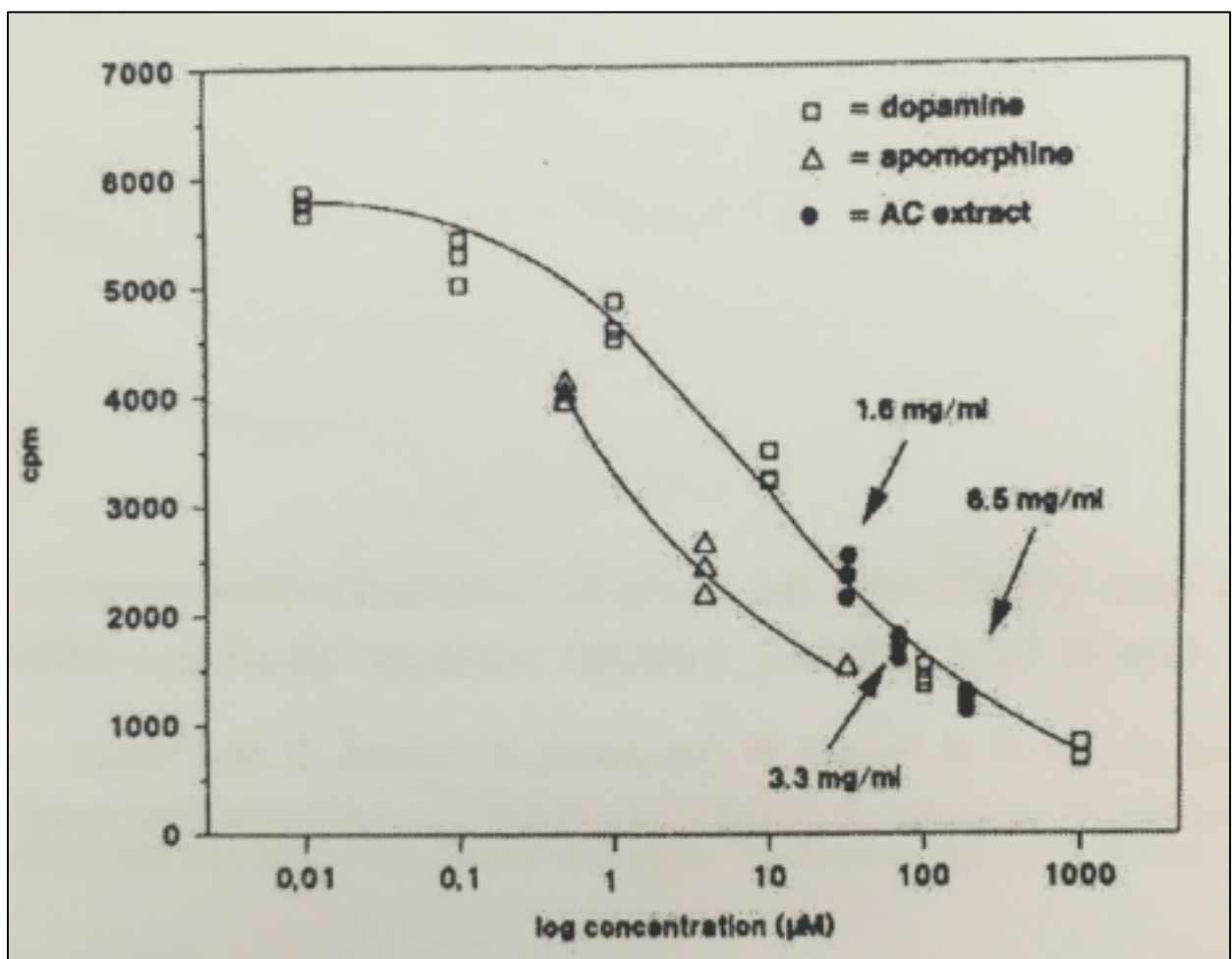


Figure 16 : Courbe de déplacement du 125I-sulpride des récepteurs D2 de membranes cellulaires striatales de rat par la dopamine (agoniste dopaminergique de référence), l'apomorphine (agoniste dopaminergique 10 fois plus puissant que la dopamine) et un extrait hydro-alcoolique de fruits de gattilier.

On peut constater un déplacement dose-dépendant du radioligand par l'extrait de gattilier étudié qui se fixe sur les récepteurs dopaminergiques D2 des membranes striatales de rat.

En 1999, des diterpènes extraits du fruit du gattilier (BNO1095) ont été rapportés par Christoffel et al. comme étant des antagonistes de la dopamine. En 2003, la libération d'acétylcholine in vitro par les cellules striatales chez le rat ont été étudiées. (Meier et al ; 2000). Ils ont mis en évidence une diminution significative de la libération d'acétylcholine en présence de gattilier par rapport au témoin ainsi qu'une exacerbation de cette diminution en présence de spiperone (qui est un antagoniste dopaminergique), ce qui renforce une potentielle activité dopaminergique de notre plante étudiée.

Ils ont également mené plusieurs travaux pour déterminer si certains composants du gattilier (en utilisant des extraits standardisés) avaient une liaison sur les sites des récepteurs dopaminergiques D2. Les chercheurs déterminaient la capacité du gattilier à inhiber la liaison d'un ligand radioactif de référence (3H-spiperone) aux récepteurs dopaminergiques grâce à la courbe de déplacement obtenue par le radioligand. Ils ont déterminé la IC50 (qui correspond à la concentration nécessaire en gattilier pour inhiber 50% de la réponse du radioligand).

Dans un premier temps, l'étude a testé un extrait hydro-alcoolique du fruit (V23/95) qui inhibe la liaison du radioligand au récepteur dopaminergique D2 avec une IC50 d'environ 52 microgramme/mL. (Figure 17)

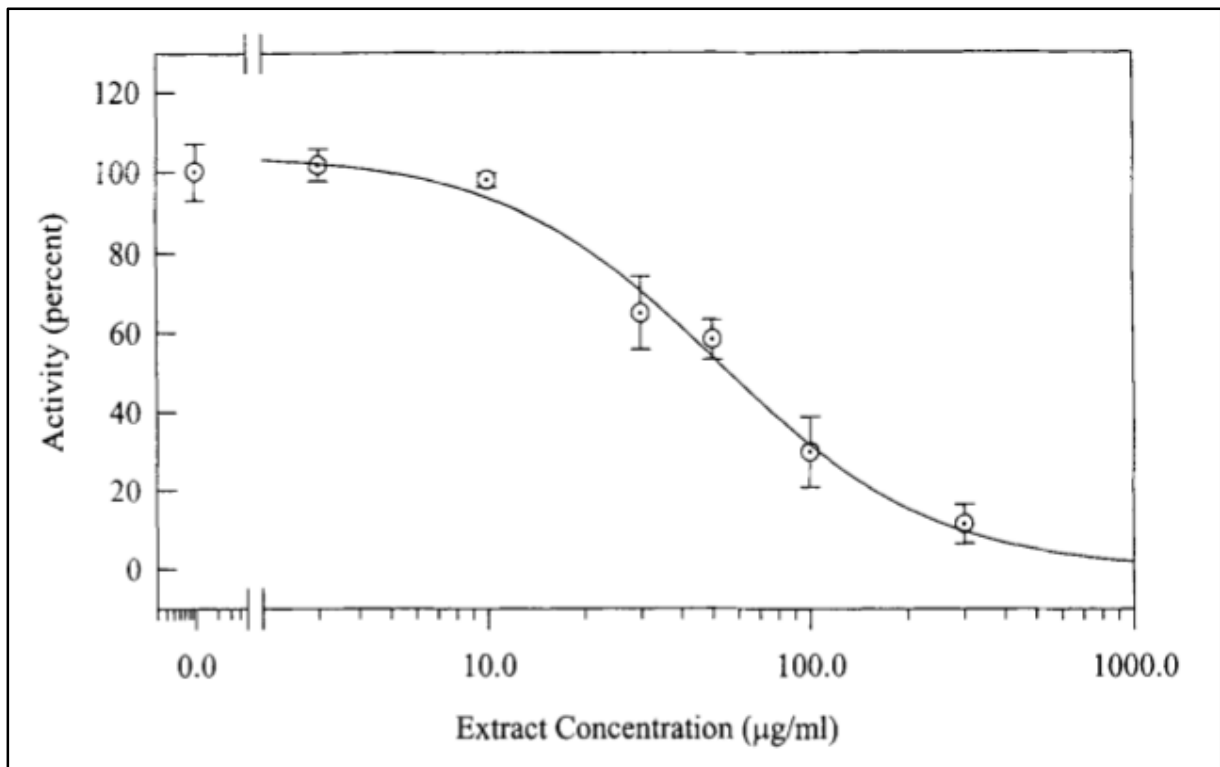


Figure 17 : Déplacement de la liaison de la 3H-spiroperone aux récepteurs D2 par l'extract de fruits de gattilier.

Par la suite, d'autres sous fractions d'un extrait méthanolique (80% V/V) ont été testées (aqueuse, butanolique, chloroformique et hexanique), et plus spécifiquement deux sous fractions hexaniques (H7 et H8). Seule la fraction hexanique à une action inhibitrice de la liaison du radioligand aux récepteurs dopaminergiques D2 avec une IC50 de 15 microgramme/ml. Les sous fractions H7 et H8 inhibent la liaison du ligand au récepteur avec des IC50 respectivement de 33 et 17 microgrammes/ml. (Tableau 6)

Récepteurs dopaminergiques D2	
Extrait V23/95	52
Sous fractions de l'extrait méthanolique (80% V/V)	
Eau	>300
Butanolique	>300
Chloroformique	>300
Hexanique	32
Extrait hexanique	15
H7	33
H8	17

Tableau 6 : IC50 (microgrammes/ml) obtenues par déplacement du radioligand au récepteur D2.

Une chromatographie effectuée sur l'extrait hexanique (le plus efficient) a révélé la présence de diterpènes et d'acides gras.

Par la suite, diverses substances présentes dans le fruit du gattilier ont été testées pour déterminer le taux de liaisons au récepteur D2. (Tableau 7)

Acide linoléique	40 ± 12
Flavonoïdes :	
Casticine	> 300
Lutéoline-7-O-glucoside	> 300
Orientine	> 300
Isoorientine	> 300
Vitexine	> 300
Isovitexine	> 300
Iridoïdes :	
Aucubine	> 300
Diterpènes :	
Rotundifurane	45 ± 7
6beta, 7beta-diacetoxy-13-hydroxy labda-8,14-dien	79 ± 12
Vitexilactone	> 300

Tableau 7 : IC50 (microgrammes/ml) obtenues par déplacement du radioligand au récepteur D2.

Nous pouvons observer que ce sont le rotundifurane, le 6beta, 7beta-diacetoxy-13-hydroxy labda-8,14-dien ainsi que l'acide linoléique qui déplacent le radioligand au récepteurs D2 de manière significative. Wuttke et al. (2003) ont par la suite voulu mettre en évidence les différences de pouvoirs d'inhibition aux récepteurs dopaminergiques D2 des diterpènes et des clérodadienols comparés à un agoniste dopaminergique de référence. Le composé qui s'est révélé le plus actif est le B-115. (Figure 18)

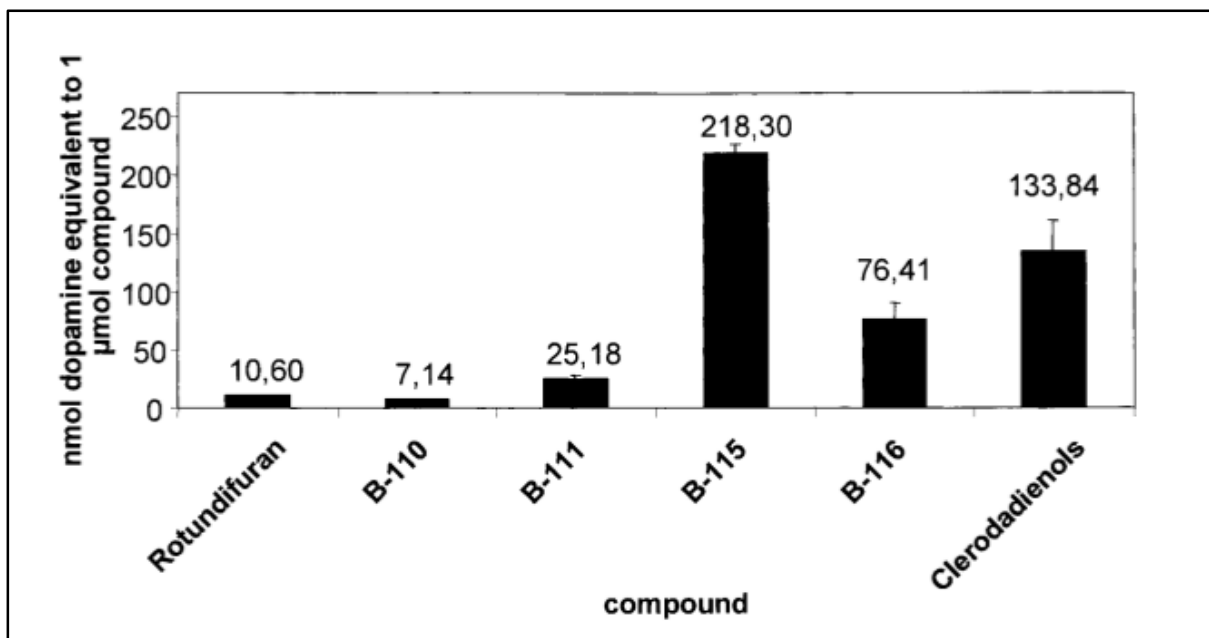


Figure 18 : Activité spécifique des composés de VAC d'inhibition de la liaison d'un radioligand aux récepteurs D2. (donnée en nM de dopamine équivalente à 1microM de composé testé.)

Cependant, si on regarde l'activité dopaminergique ramenée au poids d'extrait sec initial, on peut constater que ce sont les clérodadienols qui ont une activité plus importante. Ils ont fait une action cinq à sept fois plus importante que le B-115 ou le Rotundifurane. (Figure 19)

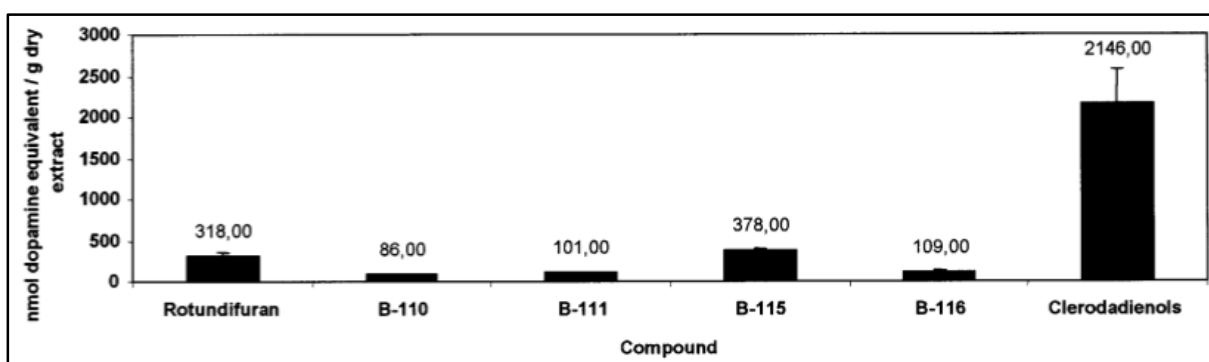


Figure 19 : L'activité dopaminergique totale de divers diterpènes dans le dosage du récepteur D2 (nmol équivalent dopamine / g extrait sec).

Par son action sur la dopamine, le gattilier a donc une action indirecte sur la sécrétion de prolactine et donc potentiellement sur divers symptômes du SPM. Certains composants sont plus efficaces que d'autres au niveau des récepteurs D2, les diterpènes surtout (Clérodadienols, B-115, Rotundifurane) et l'acide linoléique dans une moindre mesure.

c. Action sur la FSH et la LH

❖ In vivo

Toutes les études cliniques menées concernant les modifications des taux de FSH et de LH en présence de VAC n'ont pas permis de mettre en évidence une quelconque relation entre les deux. (Milewicz et al.; 1993, Wuttke et al.;1997, Merz et al.;1996, Wuttke et al.;2003)

❖ In vitro

Des études ont également été menées afin de déterminer si le gattilier pouvait avoir un impact sur la FSH et ou sur la LH dans des conditions basales ou induites sur des cellules hypophysaires de rats. (Jarry et al.;1994) Afin de stimuler la sécrétion des gonadotrophines (FSH et LH) , les cellules ont été traitées avec de la Gonadolibérine (ou Gn-LH ou LH-RH) (Figure 20).

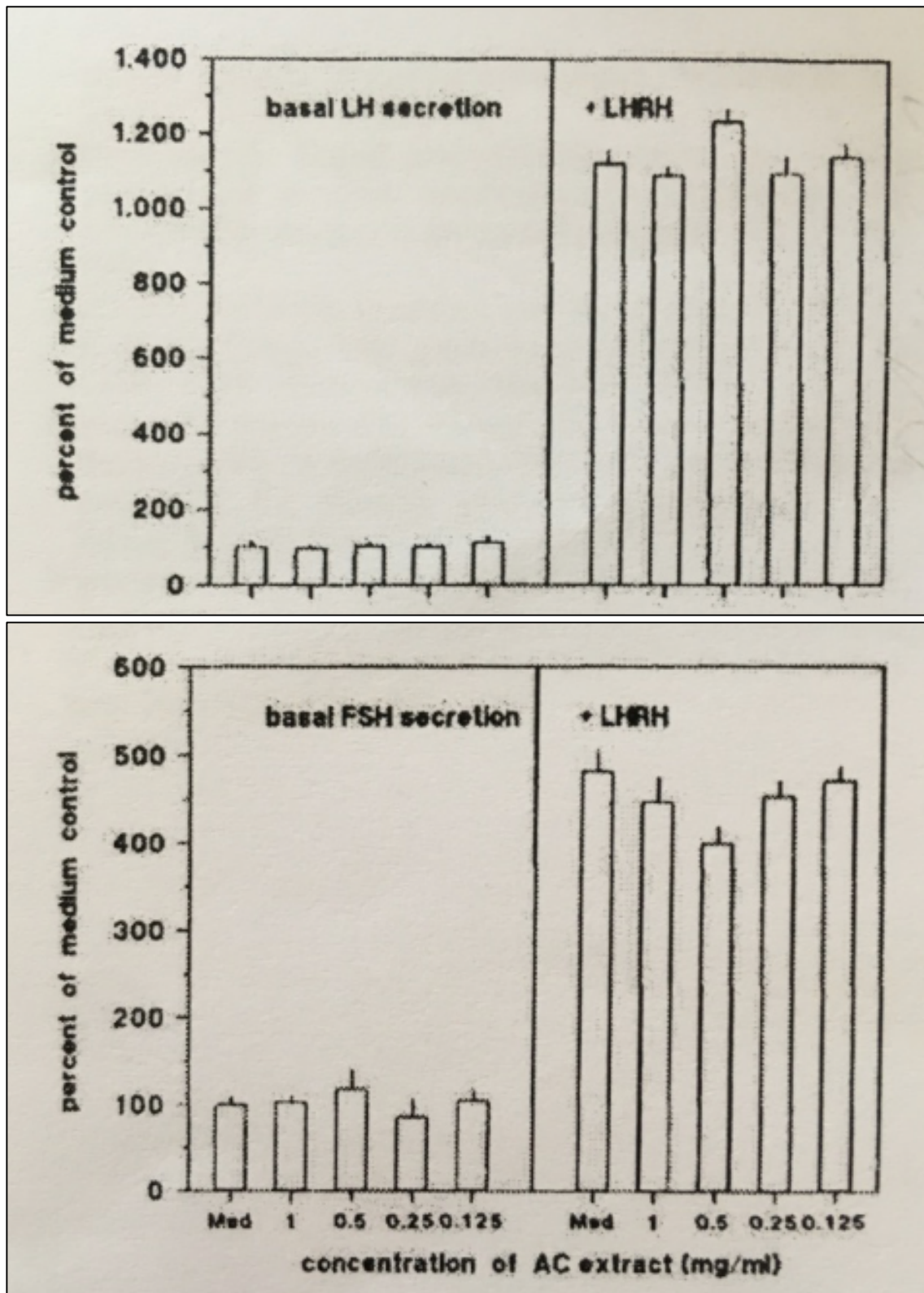


Figure 20 : Variation du taux de sécrétion basal de FSH et de LH in vitro (stimulée par la LHRH) sous la présence d'un extrait de VAC chez le rat.

Les résultats ont démontré très clairement que le gattilier n'avait aucune action sur la libération des gonadotrophines par les cellules hypophysaires chez le rat.

d. Action oestrogénique et progestative

Les variations du taux de progestérone et d'œstrogène au cours du cycle menstruel sont susceptibles de provoquer chez les femmes une baisse de libido, des céphalées, des sautes d'humeur ou des bouffées de chaleurs.

❖ In vivo

i. Chez l'homme

Une variation des taux sériques a été mise en évidence suite à une administration de gattilier par certains auteurs. Milewicz et al. ;1993, ont constaté un taux de progestérone bas en phase lutéale chez les femmes souffrant du syndrome prémenstruel. Après une administration du gattilier, ils ont vu ce taux se normaliser avec une augmentation parallèle du taux d'œstradiol.

En 2003, Wuttke et. ;2003, constatèrent une augmentation du taux de progestérone et d'œstradiol sérique suite à l'administration de gattilier chez des femmes souffrant du syndrome prémenstruel (Figure 21).

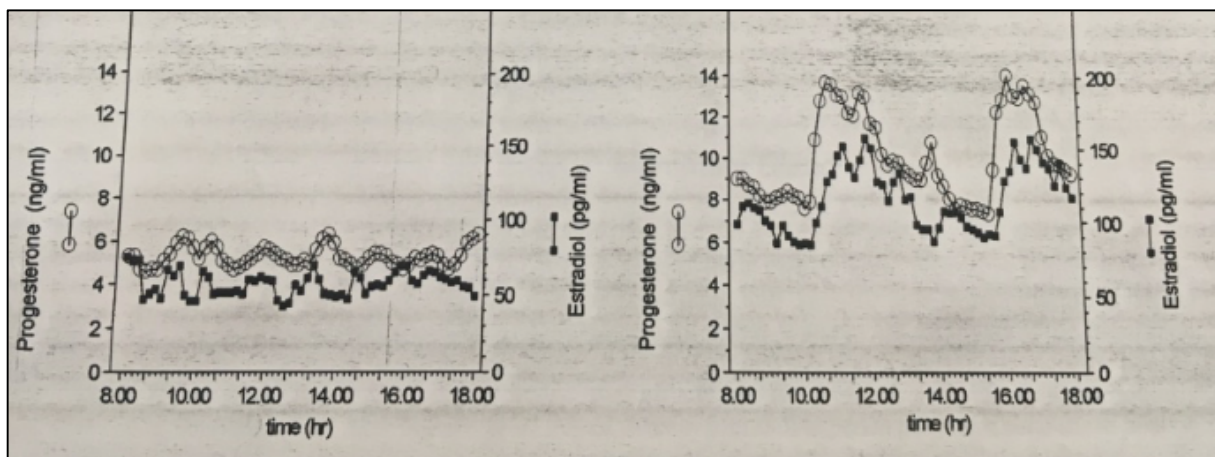


Figure 21 : Suivi des taux sériques de progestérone et d'œstradiol des femmes sur 10 heures ayant une insuffisance lutéale avant (à gauche) puis après (à droite) un traitement par Mastodynon ®.

ii. Chez l'animal

Toutefois, certaines études ont conclu à des résultats différents. C'est le cas de Neumann et al. en 1993 et de Wuttke et al. en 1997, qui ne constatèrent aucune amélioration suite à une administration de Mastodynon® (en solution buvable) chez le rat. Wuttke et al. (2003) ont étudié certains effets oestrogéniques qui pourraient également être induits par le gattilier in vivo chez des rates ovariectomisées comme :

- Prévention ostéoporotique

Une tomographie a été effectuée pour déterminer le degré d'ostéoporose chez les rates trois mois après une ovariectomie. Trois lots de participants ont été faits : un lot témoin non traité, un lot traité par des œstrogènes et un lot traité par un extrait hydro-alcoolique de fruit de gattilier (BNO1095). (Figure 22)

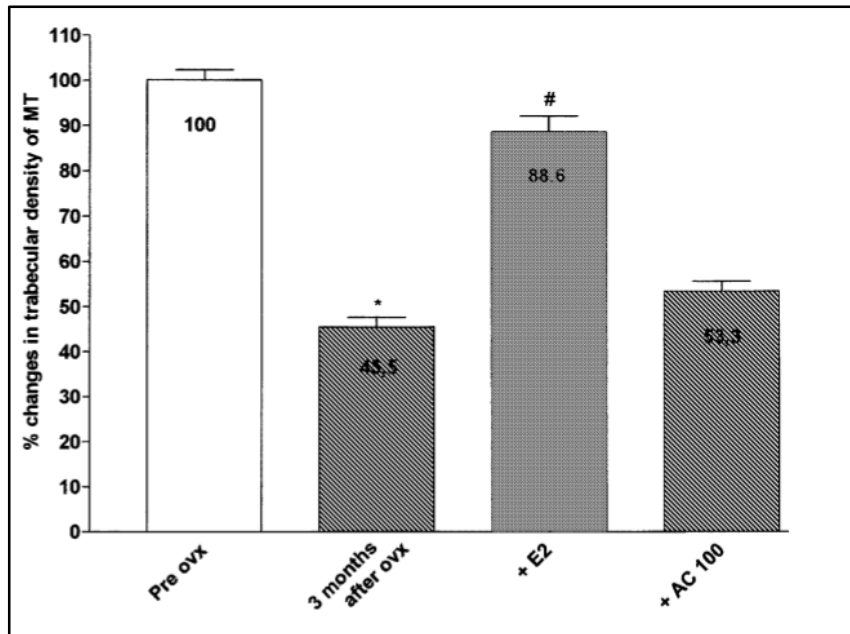


Figure 22 : Evolution de la densité trabéculaire du tibia chez des rates ovariectomisées ayant reçues un traitement oestrogénique ou un extrait du VAC. (Pre ovx = avant ovariectomie, 3 months after avx = Témoin 3 mois après ovariectomie, E2 = oestradiol 3 mois après ovariectomie, AC 100 = extrait de gattilier, 3 mois après ovariectomie).

On peut relever que l'œstradiol seul est capable de prévenir presque totalement l'ostéoporose alors que l'extrait de gattilier a un effet très mineur.

- Protecteur cardiovasculaire

Ici, la tomographie a été utilisée pour déterminer la taille d'un dépôt graisseux paratibial (à gauche) et le taux sérique de leptine (à droite). La taille du dépôt graisseux et le taux sérique de leptine sont significativement plus bas chez les animaux traités par E2 ou par le gattilier. Cependant il faut relever que c'est l'œstradiol qui garde la meilleure activité. (Figure 23)

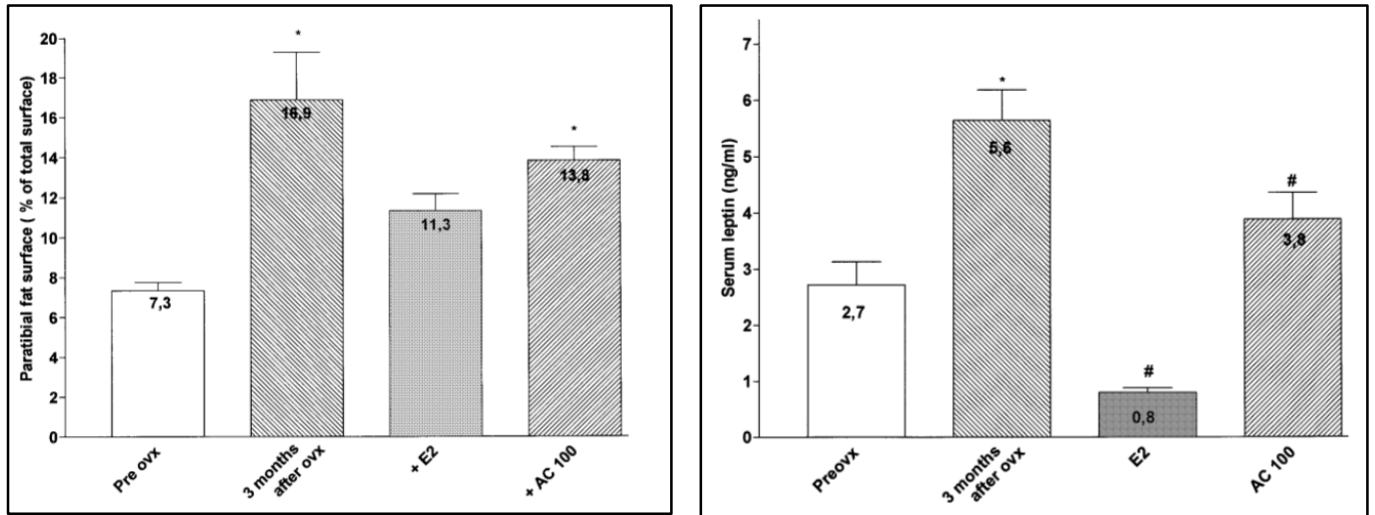


Figure 23 : (Pre ovx = avant ovariectomie, 3months after avx = Témoin 3 mois après ovariectomie, E2 = oestradiol 3 mois après ovariectomie, AC 100 = extrait de gattilier, 3 mois après ovariectomie)

- Prolifération endométriale de l'utérus

Un extrait de gattilier (BNO1095) a été donné aux rats à deux doses différentes sur trois périodes différentes (6 heures, 7 jours et 3 mois). Cette méthode n'a pas mis en évidence une quelconque action sur la régulation des gènes responsables de la trophicité de l'utérus.

En conclusion, la seule action significative semblable aux œstrogènes du gattilier réside dans la prévention cardiovasculaire. Il n'est donc pas un facteur de prévention ostéoporotique ou endométriale.

❖ **In vitro**

Une potentielle activité oestrogénique ayant été démontrée, certaines études se sont concentrées sur les liaisons aux récepteurs oestrogéniques alpha et beta. Ainsi, Liu et al. ont démontré en 2001 qu'un extrait (de fruit) méthanolique inhibait de la même manière les liaisons d'œstradiol sur les récepteurs ER alpha et ER beta. En 2011, Ils arrivèrent à la même conclusion avec l'acide linoléique. Cependant, Jarry et al. réfutèrent en 2003 la liaison pour le récepteur ER alpha, expliquant ainsi l'absence d'effets utérins dans l'étude Wuttke et al. vue plus haut. En effet, Il s'agissait de rats ovariectomisés et traités par BNO1095, avec une

forte présence de récepteurs ER alpha dans l'utérus. Ils ont également isolé l'apigénine, la vitexine et la pendulétine comme des phyto-œstrogènes du fruit du gattilier.

e. Action sur les récepteurs opioïdes

Les opiacés ont un plusieurs rôles essentiels comme par exemple la régulation de la perception, la douleur, l'humeur ou encore l'appétit.

❖ In vitro

Plusieurs recherches ont été menées quant à leurs implications dans le syndrome prémenstruel. Meier et al. (2000) ont voulu mettre en évidence une affinité du gattilier sur les récepteurs opioïdes (μ , κ et δ) (Tableau 8).

Récepteurs opioïdes			
	μ	κ	δ
Extrait V23/95	36	22	194
Sous fractions de l'extrait méthanolique (80% V/V)			
Eau	70	52	58
Butanolique	24	22	> 200
Chloroformique	36	35	> 200
Hexanique	22	12	195

Tableau 8 : IC50 (microgrammes/ml) obtenues par déplacement du radioligand aux récepteurs opioïdes.

On peut voir que toutes les fractions de l'extrait V23/95 ont une bonne affinité avec les récepteurs opioïdes. A noter que la fraction aqueuse montre une affinité plus importante avec les récepteurs delta et kappa tandis que sont les récepteurs mu et kappa pour la fraction hexanique. L'expérience, reconduite un an après, a donné les mêmes résultats, confirmant ainsi la stabilité des extraits utilisés.

Il serait néanmoins intéressant d'approfondir l'étude, comme avec les récepteurs D2, en testant les composants spécifiques de la fraction hexanique du fruit (Clérodadienols, B-115, Rotundifurane...)

En 2006, Webster et al. ont voulu confirmer l'action du gattilier sur le récepteur opioïde mu (Figure 24), recenser les possibles interférences des acides gras au niveau des liaisons et déterminer le mode d'action du gattilier (agoniste ou antagonistes du récepteur opioïde mu).

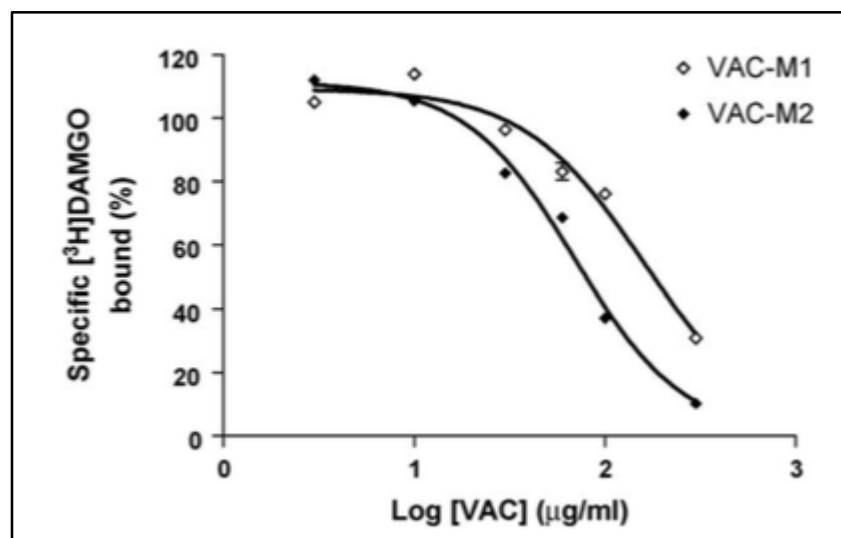


Figure 24 : Déplacement du radioligand par les extraits de VAC (VAC-M1 : qui contient les acides gras, VAC-M2 : dépourvu de la plupart des acides gras grâce à une seconde extraction à l'éther de pétrole).

On peut voir que le VAC-M2 a une affinité supérieure pour les récepteurs opioïdes (avec une IC50 de 26,1 microgramme/ml contre 59,9 microgramme/ml pour VAC-M1).

Après un test de liaison au GTP S, ils ont conclu que le récepteur opiacé sur lequel le gattilier agissait appartient à la superfamille des récepteurs couplés à la protéine G. Au même test GTP S, la plante augmente la liaison, tout comme l'agoniste témoin qui sert de référence. (Figure 25)

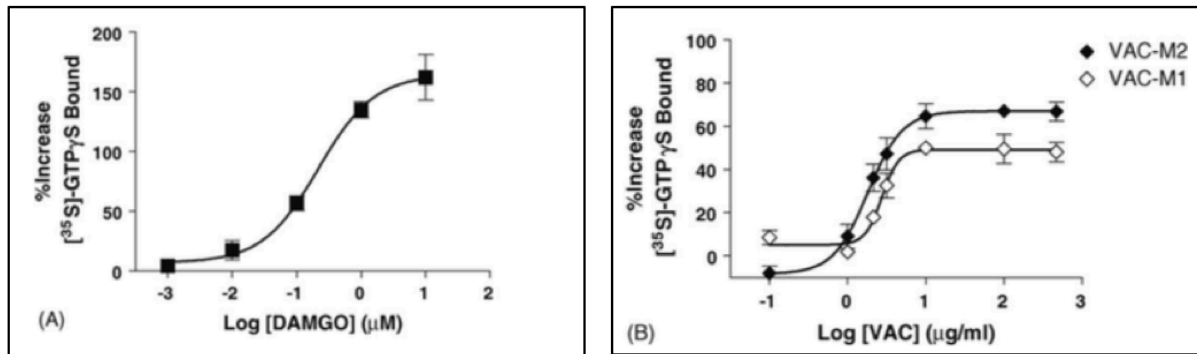


Figure 25 : Stimulation de la liaison GTP S par un agoniste témoin (= A) et VAC-M1 et VAC-M2 (B) dans les cellules CHO-hMOR.

Comme le témoin positif (A), les deux extraits de gattilier ont stimulé la liaison de GTP S, indiquant la présence d'activités agonistes dans VAC-M1 et VAC-M2, avec une action plus importante pour les extraits dépourvus d'acide gras (Figure 24 et 25).

f. Conclusion

Grâce aux résultats présentés plus haut, il a été démontré que le gattilier avait une activité dopaminergique (sur les récepteurs D2 dopaminergiques plus précisément). Puisque la dopamine contrôle la sécrétion hypophysaire de prolactine, il est raisonnable de penser que le gattilier a effectivement une action sur la prolactine. En effet, les analyses étudiant directement la prolactine étant toutes corrélées à la dopamine, il était nécessaire de mettre en perspective leur lien.

En revanche, si les études ne mettent pas en relation l'activité du gattilier avec les variations de FSH ou de LH, infirmant ce mode d'action, elles présentent son influence sur les récepteurs oestrogéniques (surtout les ER beta), mais seulement dans la prévention des risques cardiovasculaires.

Rappelons que l'une des étiologies possibles du syndrome prémenstruel consiste en une diminution du taux d'endorphines circulantes, notamment des opioïdes endogènes. Une supplémentation en gattilier serait donc un traitement potentiel efficace sur certains symptômes placés sous leur contrôle (douleurs, syndrome pseudo-dépressifs...)

C. Essais cliniques

Analysons maintenant différentes études menées sur des populations cibles afin de préciser l'efficacité du gattilier dans le syndrome prémenstruel.

Dans chacun des essais cliniques réalisés, nous allons formuler deux hypothèses :

- H0 : Hypothèse nulle selon laquelle le gattilier n'a pas d'efficacité significative
- H1 : Hypothèse alternative selon laquelle le gattilier a une efficacité significative

Dans tous les articles étudiés, le seuil significatif du test sera le même ($\alpha = 0,05$), ce qui signifie que l'on admet d'avance que la variable d'échantillonnage peut prendre, dans 5% des cas, une valeur se situant dans la zone de rejet de H0, bien que H0 soit vrai.

Il sera donc possible d'admettre que nous retenons H1 à partir du moment où la probabilité a posteriori (p) sera inférieure à 0,05.

D'une base de données plus importante, seuls les articles en anglais et en rapport avec les sujets vont être exposés.

a. Contre un placebo

Ici, sept études sont retenues afin de déterminer l'efficacité et la tolérance du gattilier comparé au placebo (Tableau 9). Ce sont donc des études de supériorité. Elles ont toutes été effectuées en double aveugle, avec un consentement éclairé signé de la part des participantes et randomisé.

Selon les recommandations de l'HAS, toutes les études réalisées ont des niveaux de preuves 1 ou 2 et sont donc de grade A voire B. Cependant, un biais de sélection est présent dans la

plupart des études (Turner et al. ;1993, Halaska et al. ;1999, Schellenberg et al. ;2001, Ma et al. ;2010, Zamani et al. ;2011) du fait l'effet centre inhérent à toute étude monocentrique. Les critères d'inclusions et d'exclusions dans les études étaient tous similaires, excepté pour les études de Schellenberg et al. en 2001 et en 2012 dans lesquelles il était possible que les femmes continuent de prendre des contraceptifs hormonaux et oraux si ces derniers étaient pris depuis plusieurs mois et de manière régulière. Dans toutes les études, la validité externe était bonne, permettant la transposition des résultats à l'ensemble d'une population. Le critère de jugement principal est un critère subjectif (avec VAS, PMTS, PMDS), élément à ne pas négliger lors de l'interprétation des résultats. Plusieurs critères de diagnostic ont été utilisés dans ces études et sont : le DSM-III, le DSM-IV, le PMTS, le MDQ.

Afin d'évaluer l'efficacité du gattilier, les principaux symptômes des femmes souffrant du syndrome prémenstruel ont été rapportés avant et après la prise d'un traitement (ici pendant au moins 3 cycles). Les symptômes étudiés sont globalement similaires dans les différents articles. Les effets indésirables survenus pendant la prise du traitement, du placebo ou du gattilier ont été relevés. Néanmoins, il n'a été prouvé dans aucune étude que leurs survenues étaient dû à la prise de gattilier.

Les produits testés à base de gattilier ne sont pas tous équivalents. Cinq études utilisent des spécialités commerciales (Halaska et al. ;1999, Schellenberg et al. ;2001, He et al. ;2009, Ma et al. ;2010, Schellenberg et al.;2012) et les deux autres (Turner et al. ;1993, Zamani et al. ;2011) utilisent d'autres produits dont la composition n'est pas clairement établie. C'est en fonction des différents produits utilisés que nous allons les étudier.

❖ Avec l'Agnucaston®

Il s'agit des études de He et al. ;2009 et Ma et al. ;2010, où la méthode de diagnostic est la même. Elles ont recueilli les données cliniques des femmes avec le PMTS et le PMDS. L'étude de Ma et al. en 2010 comptait tout de même près du triple de participant comparativement à celle de He et al. en 2009 (respectivement 217 et 67 participantes). Les résultats sont équivalents et supérieurs le gattilier par rapport au placebo, sauf en ce qui concerne les crampes abdominales dans l'étude de He, qui ne relève pas de différence.

❖ Avec l'extrait Ze 440 du gattilier

Celle de Schellenberg et al.;2001 et de Schellenberg et al. ;2012 ont toutes deux utilisées cette spécialité, et portent sur des populations respectives de 178 et 162 personnes. C'est le DSM-III qui a été utilisé comme méthode diagnostique, les symptômes étant évalués grâce à une échelle analogue visuelle sur six symptômes. Les deux études ont également montré une supériorité dans l'utilisation du gattilier par rapport au placebo. Il est néanmoins important de relever ici que pour l'étude de 2012, un conflit d'intérêt existe puisque certains chercheurs travaillaient également pour le laboratoire possédant la spécialité Ze 440.

❖ Avec le gattilier sous forme liquide

Halaska et al. en 1999 et Zamani et al. en 2011 ont tous deux utilisé le gattilier sous forme de goutte dans leurs études mais à des posologies différentes. Pour la Halaska et al. ;1999, l'équivalent de 32,4 mg d'extrait sec était donné par jour, aucune donnée précise n'ayant été trouvée concernant le produit utilisé par Zamani et al. ;2011. Aussi, Il est important de relever certains biais de réalisation : en effet, au cours de l'étude Halaska et al. ;1999, le double aveugle a été violé pour le patient 44 et aucune méthode de diagnostic claire n'a été renseignée. Cependant, malgré la présence de nombreux biais, Il en a résulté dans les deux cas une supériorité du gattilier comparé au placebo.

Presque toutes les études ont montré des résultats qui montrent un effet supérieur du gattilier en comparaison au placebo en dépit de certaines divergences concernant la méthodologie.

L'étude de Turner et al. est la seule qui n'ai pas montré la supériorité du gattilier. Il convient de relever que dans cette étude, un biais de perdus de vue est fortement présent (n=217). La spécialité utilisée n'est pas précisée et la méthode de diagnostic est différente comparée aux autres.

Auteurs et année	Types d'étude	Grade de l'étude	Produit testé	Effectif	Diagnostic	Evaluation	Résultats
Turner et al.; 1993 40	Prospective, randomisée DA, avec CE, étude de supériorité	B	VAC en cp : 1800mg/j (3 prises) 3 cycles	n = 600 pop. comparable 18-46 ans	Menstrual Distress Questionnaire Moos	VAS sur 5 symptômes	H0 = H1 (p>0,05) sauf pour agitation : H0 ≠ H1
Halaska et al.;1999 36	Prospective, randomisée, DA, avec CE, étude de supériorité	B	Mastodynon® VAC gouttes : 2*30 gouttes (= 32,4 mg d'extrait de VAC) 4 cycles	n = 100 pop. comparable 18-45 ans		VAS	H0 ≠ H1 (p<0,05) Jusqu'au 3eme cycle

<p>Schellenberg et al.;2001</p> <p>37</p>	<p>Prospective, randomisée, DA, avec CE, étude de supériorité</p>	<p>A</p>	<p>Profemine[®]</p> <p>VAC Ze 440</p> <p>1 cp/j = 20mg/j</p> <p>3 cycles</p>	<p>n = 178</p> <p>pop. comparable</p> <p>âge moyen = 36 ans</p>	<p>DSM III</p>	<p>VAS sur 6 symptômes</p>	<p>H0 ≠ H1 (p<0,05)</p>
<p>He et al.;2009</p> <p>42</p>	<p>Prospective, randomisée, DA, avec CE, multicentrique, étude de supériorité</p>	<p>A</p>	<p>Agnucaston[®]</p> <p>VAC BNO 1095 (40mg/j)</p> <p>1cp/j</p> <p>3 cycles</p>	<p>n= 217</p> <p>pop. comparable</p> <p>18-45 ans</p>	<p>PMTS</p>	<p>PMTS et PMSD</p>	<p>H0 ≠ H1</p> <p>diff sign pour PMTS et PMSD</p> <p>(p<0,05)</p>

<p>Ma et al.;2010</p> <p>43</p>	<p>Prospective, randomisée, DA, avec CE, étude de supériorité</p>	<p>B</p>	<p>Agnucaston[®] VAC BNO 1095 (40mg/j) 1cp/j</p>	<p>n= 67 pop. comparable 18-45 ans</p>	<p>PMTS</p>	<p>PMSD PMTS</p>	<p>H0 ≠ H1 (p<0,05) sauf pour les crampes abdo : H0 = H1</p>
<p>Zamani et al.;2011</p> <p>53</p>	<p>Prospective, randomisée, DA, avec CE, étude de supériorité</p>	<p>A</p>	<p>VAC en goutte 40 gtt/j 6 cycles</p>	<p>n= 128 pop. comparable âge moyen = 30,83 ans</p>	<p>DSM-IV</p>	<p>VAS sur 6 symptômes</p>	<p>H0 ≠ H1 (p<0,05)</p>

Schellenberg et al.;2012 51	Multicentrique prospective, DA, avec CE, étude de supériorité	A	Profemine [®] VAC Ze 440 3 dosages : 8mg, 20mg, 30mg 3 cycles	n= 162 pop. comparable 18-45 ans	DSM III	VAS sur 6 symptômes	8 mg : H0 ≠ H1 20 mg : H0 ≠ H1 30 mg : H0 = H1
---	---	---	---	---	---------	------------------------	--

Tableau 9 : Récapitulatif des études qui étudient les effets du gattilier contre celui d'un placebo

Ainsi, presque toutes les études ont montré un effet supérieur du gattilier en comparaison du placebo dans une indication de syndrome prémenstruel, nonobstant certaines divergences concernant la méthodologie. Il serait préférable d'utiliser dans chacune des études les mêmes méthodes de diagnostic et de report d'information.

b. Contre un traitement existant

Afin de pouvoir étudier l'utilité du VAC dans le PMS il est également recommandable de le comparer à un traitement de référence.

Ici l'efficacité du gattilier va être comparée à un traitement déjà existant (Tableau 10). Ce sont des études de non-infériorité, où le but est de montrer que le gattilier a une efficacité au moins identique au traitement de référence. Bien que ces études soient randomisées, le double aveugle et le consentement éclairé ne sont malheureusement pas spécifiés dans tous les articles.

Selon les recommandations de l'HAS, toutes les études réalisées ont des niveaux de preuves 1 ou 2 et sont donc de grade A voire B. Cependant, un biais de sélection est présent dans la plupart des études imputable à l'effet centre, présent dans toute étude monocentrique (Atmaca et al. ;2002, Kilicdag et al. ;2004, Di Pierro et al. ;2009). Les critères d'inclusions et d'exclusions étaient similaires et la validité externe était bonne. Le critère de jugement principal est subjectif (avec une échelle analogue visuelle), il sera donc important de le souligner lors de l'interprétation des résultats. Les critères de diagnostic ne sont pas tous similaires et les spécialités à base de gattilier ne sont pas toutes précisées. Les symptômes étudiés sont globalement similaires, et les effets indésirables documentés n'ont jamais été mis en relation avec la prise de gattilier.

Pour les quatre articles étudiés, les résultats montrent que le gattilier avait une action notable, indépendamment de la comparaison à d'autres spécialités.

L'étude de Lauritzen et al. en 1997 et celle de Di Pierro et al. en 2009 assurent la supériorité du gattilier à la pyridoxine et au magnésium respectivement et celle de Kilicdag et al. en 2004 montre une efficacité comparable à la bromocriptine. L'étude de Atmaca et al. en 2003 est légèrement différente des autres puisqu'elle étudie le trouble dysphorique, comparant le gattilier à la fluoxétine. Elle ne montre aucune différence significative, même si la fluoxétine est considéré comme plus efficace sur les symptômes psychologiques.

Auteurs et année	Types d'étude	Grade de l'étude	Produit testé	Effectif	Diagnostic	Rapport des femmes	Résultats
Lauritzen et al. ;1997	Randomisée DA, Multicentrique,	A	<u>Agnolyt</u> [®] 2/jour (1 placebo + 1 <u>Agnolyt</u> [®]) VS Pyridoxine 2/jour (200 mg/jour) 3 cycles	n= 127		PMTS	H0 ≠ H1 (p<0,05)
Di Pierro et al. ;2009	Randomisée, CA, DA,	A	<u>Monoselect</u> <u>Agnus</u> [®] (40 mg d'extrait de fruit /j) VS Magnésium (300 mg/j) 3 cycles	n = 82	DSM-III	VAS sur 6 symptômes	H0 ≠ H1 (p<0,05) Pour tout sauf modulation de l'appétit

Kilicdag et al. ; 2004	Randomisée, DA,	B	Agnucaston® VAC BNO 1095 (40mg/j) 1cp/j Vs Parlodel® 2,5 mg 2*/jour 3 cycles	n= 80		VAS	H0 = H1
Atmaca et al. ;2003	Randomisée, prospective, Simple aveugle, CA,	B	VAC 20-40 mg/j VS Fluoxétine 20-40mg/j 2 cycles	n = 42 18-46 ans	DSM-IV Pour PMDD	DSR, HAM-D, CGI-SI	H0 = H1

Tableau 10 : Récapitulatif des études qui étudient les effets du gattilier contre celui d'un traitement déjà existant

D. Conseils à l'officine

Le gattier peut se retrouver sous plusieurs formes à l'officine ;

a. Infusion

Il est possible d'utiliser plusieurs parties de la plante pour pouvoir effectuer des infusions. Pour les fruits, il est conseillé d'utiliser 100g de drogue par litre d'eau, à raison de 3 tasses par jour (Fournier P ;1948) ou une cuillère à soupe par tasse à laisser infuser 15 minutes (Valnet J ;1975). Pour les sommités fleuries on va utiliser 100g dans 300 ml d'eau à laisser infuser 10 minutes (Hallard F ;1988).

b. Poudre de plante

On peut utiliser des gélules de poudre de sommités fleuries à raison de 100 à 200 mg de poudre par gélule et par jour (Hallard F ;1988).

c. Extraits fluides ou secs

Il existe une teinture mère de fruit qui peut être administrée à raison de 30 à 40 gouttes une à deux fois par jour. (Hallard F ;1988)

d. Exemple de spécialités existantes en France

Le laboratoire Arkopharma commercialise une spécialité à base de gattilier. (Figure 26) C'est un complément alimentaire qui contient pour une gélule 95 mg de poudre obtenue par cryobroyage. C'est un produit qui est réservé à l'adulte et la posologie préconisée par le laboratoire est 1 gélule par jour à prendre au moment des repas. Après prise de contact avec le laboratoire, il semblerait que la teneur en casticine contenue dans une gélule se trouve entre 0,2 et 2%, sans documentation plus précise.



Figure 26 : Spécialité Arkopharma à base de gattilier

Le laboratoire Pileje commercialise également une spécialité contenant du gattilier (Figure 27). Il s'agit d'un extrait fluide de plante standardisé. Après des demandes d'informations sur leurs produits, il semblerait que la teneur en casticine se trouve entre 0,034 mg/mL et 0,047mg/mL. Les dosages d'aucubine et d'agnuside ne sont pas réalisés mais il est apparemment vérifié que ces composants sont bien présents dans la plante. La posologie n'est pas renseignée pour ce produit.



Figure 27 : Spécialité Pileje à base de gattilier

Le laboratoire Naturactive commercialise l'Elusanes Gattilier (Figure 28) qui se présente sous forme de gélule et qui est indiqué dans le traitement des manifestations gênantes qui précèdent les règles. Il est composé de 4,7mg d'extrait de fruit et la posologie recommandée est 1 gélule par jour.



Figure 28 : Spécialité Naturactive à base de gattilier

D'autres spécialités contenant du gattilier sont commercialisées en France sous forme de mélanges et ne sont pas détaillées ici (Annexe 10).

e. Contre-indications

Cette plante contenant des phyto-œstrogènes est donc contre-indiquée chez les femmes ayant des antécédents de cancer hormono-dépendant. Elle est également contre indiquée chez les personnes présentant une hypersensibilité à l'un des constituants de la plante. En cas d'adénome hypophysaire lactotrope, la prise de *Vitex agnus castus* pourrait masquer les symptômes. Les femmes enceintes ou allaitantes, en raison d'un manque de données à ce sujet, ne peuvent pas utiliser cette plante quelle que soit sa forme.

f. Interactions médicamenteuses et précautions d'emplois

Au vu de sa potentielle activité dopaminergique et oestrogénique, il est déconseillé d'utiliser cette plante avec des agonistes ou antagonistes dopaminergiques et l'utilisation concomitante avec des œstrogènes ou des anti-œstrogènes ne peut pas être exclue (European Medicines Agency ; 2010). Le manque d'information chez les personnes de moins de 18 ans nous font déconseiller son utilisation dans cette population. Il n'est également pas recommandé d'utiliser cette plante lors de la lactation. Cette plante ayant une potentielle activité sur l'axe hypothalamo hypophysaire, il est nécessaire d'être vigilant quant à son utilisation chez les patients qui présentent un trouble de cet axe.

g. Effets indésirables et toxicité

Selon l'« European Medicines Agency », la prise de gattilier pourrait déclencher de sévères réactions allergiques qui pourraient donner un gonflement du visage, des dyspnées et des difficultés à la déglutition. Des rashes cutanés ou un urticaire, des maux de têtes, des vertiges, des troubles gastro-intestinaux (tels que des nausées ou des douleurs abdominales), de l'acné ou des troubles du cycle menstruel ont également été reportés mais les fréquences ne sont inconnues. Dans les articles étudiés, nous pouvons relever plusieurs effets indésirables (Tableau 11). Certains articles relèvent le nombre d'effets indésirables apparus mais sans les détailler. (Ma et al. ;2010) relèvent un effet indésirable, (He et al. ;2009) en relèvent deux, (Halaska et al. ;1999) en relèvent un. Deux études ne relèvent pas d'effets indésirables (Kilicdag et al. ;2004, Zamani et al. ;2011) et une étude ne nous donne aucunes données (Turner et al. ;1993).

	Abcès	Acné	Ballonnement Abdominaux	Hypertension	Infection fongique avec démangeaison	Maux de tête	Nausées	Urticaire	Pertes sanguines	Troubles intestinaux
Di Pierro et al. ;2009 n = 2		X						X		
Schellenberg et al. ;2012 n = 7		X	X	X	X	X		X	X	
Schellenberg et al. ;2001 n = 4	X	X						X	X	
Lauritzen et al. ;1997 n = 4		X					X	X		X
Atmaca et al. ;2002 n = 9						X	X			

Tableau 11 : Effets indésirables relevés dans les articles étudiés

CONCLUSION

Bien que la connaissance du *Vitex agnus castus L.* et de ses caractéristiques nous soit désormais acquise, la réelle inconnue réside dans l'ignorance que l'on a des effets précis de ses composants. Il semblerait pourtant qu'elle soit efficace dans le traitement de troubles gynécologiques, dont le syndrome prémenstruel, bien que lui aussi ne soit pas encore totalement compris.

En effet, c'est une pathologie neuroendocrinienne vaste se manifestant sous forme somatique, psychologique ou comportementale, et qui parfois se complique en syndrome dysphorique, où les troubles psychiatriques sont majorés. L'établissement de son diagnostic n'est donc pas chose aisée, et il est réalisé à l'aide d'échelles prospectives, imparfaites mais ayant au moins l'avantage de présenter moins de biais que les autres méthodes. L'on optera pour une thérapeutique selon la gravité du syndrome, en commençant par installer des règles hygiéno-diététiques, des compléments alimentaires ou une phytothérapie, en passant si nécessaire par un traitement médicamenteux pour arriver enfin à une chirurgie quand certaines conditions sont réunies.

Malgré des effets prometteurs, l'indication du gattilier reste largement minoritaire, justifiant la réalisation d'études plus exhaustives. Il a ainsi été démontré que le gattilier avait une activité dopaminergique D2, notamment et surtout grâce à certains diterpènes qu'il contient. Il est certain qu'il agisse également sur la prolactine, mais puisque cette dernière est régulée finement par la dopamine, il est ardu de dissocier une action directe prolactinique à celle induite par l'influence dopaminergique. Au surplus, puisqu'une diminution du taux d'endorphines circulantes, dont les opioïdes endogènes, peut-être à l'origine d'un syndrome prémenstruel, et que quelques composants du gattilier sont des agonistes des récepteurs opioïdes, un traitement à base de cette plante serait susceptible d'être efficace. Elle influence dans une moindre mesure les œstrogènes, et n'agit pas en revanche sur la FSH ni la LH. Un éventuel effet cytotoxique nous faisant confondre les effets a également été écarté.

Même si l'on pourrait émettre quelques réserves quant aux méthodes d'évaluation qui n'étaient pas toutes strictement identiques, les études cliniques ont presque toutes

démontrées la supériorité du gattilier au placebo, et dans les comparaisons à d'autres spécialités, il en ressort que la plante était au moins équivalente. La tolérance à court terme était bonne mais les effets néfastes éventuels à plus long terme n'ont pas été déterminés. Si l'efficacité thérapeutique du gattilier est incontestable, d'autres études devraient être menées afin de confirmer son intérêt dans le syndrome prémenstruel.

De par les nombreuses interactions que les composants de cette plante ont avec divers récepteurs endogènes tels que les D2 ou les opioïdes mu, il pourrait être bénéfique d'utiliser le gattilier dans d'autres indications faisant intervenir ces liaisons.

BIBLIOGRAPHIE

Aganoff J, Boyle G : Aerobic exercise, mood states and menstrual cycle symptoms, J Psychosom Res 1994 ;38 :183-192.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Premenstrual Syndrome : Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. ACOG Pract Bull 2000 ; 15 :1-9.

Andersch B. Bromocriptine and premenstrual syndrome : a survey of double-blind trials. Obstet Gynecol Surv 1983 ; 38 : 643-46.

Atmaca M, Kumru S, Tezcan E. Fluoxetine versus Vitex agnus castus extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. Hum Psychopharmacol 2003;18:191-5.

Backstrom T, Haage D, Lofgren M et al. Paradoxical effects of GABA-A modulators may explain sex steroid induced negative mood symptoms on some persons. Neuroscience 2011 ; 191 : 46-54.

Bas E, Recio MC, Manez S et al. New insight into the inhibition of the inflammatory response to experimental delayed-type hypersensitivity reactions in mice by scopolioside A. European journal of pharmacology 2007 ; 555 : 199-210.

Bertone-Johnson ER, Hankinson SE, Johnson SR et al. Timing of alcohol use and the incidence of premenstrual syndrome and probable premenstrual dysphoric disorder. J Womens Health 2009 ; 18 : 1945 – 53.

Bertone- Johnson ER, Whitcomb BW, Missmer SA et al. Early life emotional, physical, and sexual abuse and the development of premenstrual syndrome : a longitudinal study. Journal of women's Health 2014 ; 24.

Bethea CL, Lu NZ, Gundlah C, Streicher JM. Diverse actions of ovarian steroids in the serotonin neural system. Front Neuroendocrinol 2002 ; 23 : 41-100.

Blake F, Salkovskis P, Gath D, et al. Cognitive therapy for premenstrual syndrome : a controlled trial. J Psychosom Res 1998 ; 45 : 307-18.

Bruneton J. Pharmacognosie. Phytochimie, Plantes médicinales. Editions TEC et DOC, Lavoisier, 4^{ème} édition, 2009, 790-792.

Budeiri DJ, Li Wan Po A, Dornan JC. Clinical trials of treatments of premenstrual syndrome : entry criteria and scales for measuring treatment outcomes. Br J Obstet Gynaecol 1994 ; 101 : 689-95.

Budoff PW : The use of prostaglandin inhibitors for the premenstrual syndrome, J Reprod Med 1983 ;28 :465-468.

Caan B, Duncan D, Hiatt R, et al. Association between alcoholic and caffeinated beverages and premenstrual syndrome. *J Reprod Med* 1993 ; 38 :630-6.

Chen S-N, Brent Friesen J, Webster D et al. Phytoconstituent from *Vitex agnus-castus* fruits. *Fitoterapia* 2011 ; 82 : 528-533.

Chin LN, Nambiar S. Management of premenstrual syndrome. *Obstetrics, Gynaecology and reproductive medicine* 2016 ; 27 : 1-6.

Chocano-Bedoya, PO and Bertone-Johnson, ER. Premenstrual syndrome. In *Women Health*, 2nd ed. pp. 179–191

Christoffel V, Spengler B, Larry H, Wuttke W: Prolactin inhibiting dopaminergic activity of diterpens from *Vitex agnus-castus* in Leow D., Blume H., Dingermann Th.: *Phytopharmaka V, Forschung und klinische Anwendung*. Steinkopf-Verlag, Darmstadt, pp. 209-214, 1999.

Chuong CJ, Coulam CB, Kao PC, Bergstrahl EJ, Go VL: Neuropeptide levels in the premenstrual syndrome, *Fertil Steril* 1985 ;44 :760-765.

Di Carlo G, Mascolo N, Izzo A. *Aet* , : *Life. Science* 1999 ; 65 : 337-353

Di Pierro F, Callegari A, Speroni M, Attolica M. Fast dissolving agnus castus fruit extract for the premenstrual syndrome. A controlled clinical trial. *Nutrafoods* 2009;8:27-31.

Dupont F, Guignard JL : *Botanique : les familles de plantes* 2015 ; edition 16

Endicott J, Halbreich U, Schacht S, et al. Premenstrual changes and affective disorders. *Psychosom Med* 1981 ; 43 : 519-29.

Endicott J, Nee J, Cohen J, Halbreich U. Premenstrual changes : patterns and correlates of daily ratings. *J Affect Disord* 1986 ; 10-127-35.

Endicott J, Nee J, Harrison W. Daily Record of Severity of Problems (DRSP) : reliability and validity. *Arch Womens Ment Health* 2006 ; 9 : 41-49.

Eriksson E. SSRIs probably counteract premenstrual syndrome by inhibiting the serotonin transporters. *J Psychopharmacol* 2009 ; 29 : 403-05.

European Medicines Agency. Community herbal monograph on *Vitex agnus castus* L. 2010

Fournier P. *Le livre des plantes médicinales et vénéneuses de France : 1500 espèces par le texte et par l'image, d'après l'ensemble de nos connaissances actuelles*. P. Lechevalier, 1948 : Volume 2.

Freeman EW, DeRubeis RJ, Rickels K. Reliability and validity of a daily diary for premenstrual syndrome. *Psychiatry Res* 1996 ; 65 :97-106.

Frye GM, Silverman SD. Is it premenstrual syndrome ? Keys to focused diagnosis, therapies for multiple symptoms. *Postgrad Med* 2000 ; 107 : 151-9.

Goodale IL, Domar AD, Benson H. Alleviation of premenstrual symptoms with the relaxation response. *Obstet Gynecol* 1990 ; 75 : 649-55.

Gracia CR, Freeman EW, Sammel MD et al. Allopregnanolone levels before and after selective serotonin reuptake inhibitor treatment of premenstrual symptoms. *J Clin Pharmacol* 2009 ; 29 : 403-05.

Graaze KK, Nee J, Endicott J. Premenstrual depression predicts future major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1990 ; 81 : 201 – 205.

Guesnet P, Alessandri J.M, Astorg P, Pifferi F, Laviolle m. Les rôles physiologiques majeurs exercés par les acides gras polyinsaturés (AGPI). *Filière* 2005 ; 12 : 333-43.

Habek D, Habek JE, Barbir A. Using acupuncture to treat premenstrual syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2002 ; 267 : 23-6.

Halaska M, Beles P, Gorkow C, Sieder C. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a *Vitex agnus castus* extract : results of a placebo-controlled double-blind study. *The Breast* 1999 ; 8 : 175-218.

Halbreich U, Endicott J, Schaeht S, Nee J. The diversity of premenstrual changes as reflected in the Premenstrual Assessment Form. *Acta Psychiatr Scand* 1982 ; 65 : 46-65.

Halliday A, Bush B, Cleary P, et al. Alcohol abuse in women seeking gynecologic care. *Obstet Gynecol* 1986 ; 68 : 322-6.

Hallard F. Abrégé – Phytothérapie. Masson ; 1998.

He Z, Chen R, Zhou Y, et al. Treatment for premenstrual syndrome with *Vitex agnus castus*: a prospective, randomized, multi-center placebo controlled study in China. *Maturitas* 2009;63:99-203.

Hirobe C, Qiao ZS, Takeya K, Itokawa H. Cytotoxic flavonoids from *Vitex agnus-castus*. *Phytochemistry*. 1997; 46:521–554. [PubMed: 9332026]

Hoberg E, Orjala J, Meier B, Sticher O. Diterpenoids from the fruits of *Vitex agnus-castus*. *Phytochemistry*. 1999; 52:1555–1558.

Hoberg E., Meier B., Sticher O.: Quantitative high performance liquid chromatography analysis of diterpenoids in *Agni-casti fructus*. *Planta med.* 66: 352-355, 2000a.

Hoberg E., Meier B., Sticher O.: A new analytical HPLC method for the determination of agnuside and p-hydroxy-benzoic acid contents in *Agni casti fructus*. *Phytochemical Analysis*,

in press, 2000b.

Hu Y, Hou T.T, Zhang Q.Y, Xin H.L, Zheng H.C, Qin L.P, Rahman K. Evaluation of the estrogenic activity of the constituents in the fruits of *Vitex rotundifolia* L. for the potential treatment of premenstrual syndrome. *J. Pharmacol.* 2007 ; 59 :1307-1312.

Jaishree V, Badami S. Antioxydant and hepatoprotective effect of swertiamarin from from *Encicostemma axillare* against D-galactosamine induced acute liver damage in rats. *J Ethnopharmacol* 2010 ; 130 : 103-106.

Jarry H, Spengler B, Porzel A, Schmidt J, Wuttke W, Christoffel V. Evidence for estrogen receptor beta-selective activity of *Vitex agnus-castus* and isolated flavones. *Planta Med.* 2003; 69:945–947. [PubMed: 14648399]

Jarry, H., Leonhardt, S., Gorkow, C. and Wuttke, W.: In vitro prolactin but no LH and FSH release is inhibited by compounds in extracts of *Agnus-castus*: direct evidence for a dopaminergic principle by the dopamine receptor assay. *Exp. Clin. Endocrinol.* 102: 448-454,1994.

Johnson SR. Premenstrual syndrome therapy. *Clin Obstet Gynecol* 1998 ; 41 : 405-21.

Kellner R, Buckman MT, Fava GA, Pathak D. Hyperprolactinemia, distress and hostility. *American journal of psychiatry* 1984 ; 141 : 759-763.

Kilicdag EB, Tarim E, Bagis T, Erkanli S, et al. Fructus agni casti and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia. *Int J Gynecol Obstet* 2004 ; 85 : 292-293.

Kuruuzum-Uz A, Stroch K, Demirezer LO, Zeeck A. Glucosides from *Vitex agnus castus*. *Phytochemistry* 2003 ; 63 :959-964

Lauritzen CH, Reuter HD, Repges R, Böhnert KJ, Schmidt U. Treatment of pre- menstrual tension syndrome with *Vitex agnus castus*. Controlled, double-blind study versus pyridoxine. *Phytomedicine* 1997;4:183-189.

Li S, Zhang H, Qiu S, Niu X, Santarsiero BD, Mesecar AD, Fong HHS, Farnsworth NR, Sun HD. Vitexlactam A, a novel labdane diterpene lactam from the fruits of *Vitex agnuscastus*. *Tetrahedron Lett.* 2002; 43:5131–5134.

Liu JH, Burdette JE, Xu HY, Gu CG, van Breemen RB, Bhat KPL, Booth N, Constantinou AI, Pezzuto JM, Fong HHS, Farnsworth NR, Bolton JL. Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms. *J Agric Food Chem.* 2001; 49:2472– 2479. [PubMed: 11368622]

London RS, Murphy L, Kitlowski KE, Reynolds MA. Efficacy of alpha-tocopherol in the tratment of the premenstrual syndrome. *Recent Adv Clin Nutr* 1987 ; 32 : 400-4.

Lovick T. SSRIs and the female brain potential for utilizing steroid-stimulating properties to treat menstrual cycle-linked dysphorias. *J Psychopharmacol* 2013 ; 27 : 1180 : 1185.

Low Dog T. Premenstrual syndrome. *Integrative approach to disease* 2001 ;56 : 560-568.

Lustyk MK, Gerrich WG, Shaver S, Keys SL. Cognitive-behavioral therapy for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder : a systematic review. *Arch. Womens Mental Health* 2009 ; 12 : 85-96.

Milewicz A, Geideil E, Sworen H et al. Vitex agnus castus extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double blind study. *Arzneimittel Forsch* 1993 ; 43 : 752-756.

Ma L, Lin S, Chen R, Zhang Y, Chen F, Wang X. Evaluating therapeutic effect in symptoms of moderate-to-severe premenstrual syndrome with Vitex agnus castus (BNO 1095) in Chinese women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2010 ; 50 : 189-193.

Marjoribanks J, Brown J, O'Brien PM, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Systematic Review* 7 2013 ; 6 (CD001396).

Martinez PE, Rubinow DR, Nieman LK et al. 5alpha-reductase inhibition prevents the luteal phase increase in plasma allopregnanolone levels and mitigates symptoms in women with premenstrual dysphoric disorder. *Neuropsychopharmacology* 2016 ; 41 : 1093-102.

Munday MR, Brush MG, Taylor RW : Correlations between progesterone, oestradiol, and aldosterone levels in the premenstrual syndrome, *Clin Endocrinol* 1981 ; 14 :1-9.

Meier B, Berger D, Hoberg E, Sticher O, Schaffner W. Pharmacological activities of *Vitex agnus- castus* extracts in vitro. *Phytomedicine*. 2000; 7:373–381. [PubMed: 11081988]

Moline ML, Zendell SM. Evaluating and managing premenstrual syndrome. *Medscape Women's Health*. 1997 ; 2 :3.

Moos RH. Typology of menstrual cycle symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 1969 ; 103 : 390-402

Mortola JF. From GnRH to SSRIs and beyond :weighing the options for drug therapy in premenstrual syndrome. *Medscape Women's Health* 1997 ; 2 :3.

Mortola JF, Girton L, Beck L, Yen SSC. Diagnosos of premenstrual syndrome by a simple, prospective, and reliable instrument : The Calendar of premenstrual experiences. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1990 ; 76 : 302-7.

Pearlstein TB, Stone AB. Premenstrual syndrome. *Psychiatr Clin Norh Am* 1998 ; 21 : 577-90.

Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone- containing oral contraceptive formulation. *Contraception*

2005;72:414-21.

Pearstein T, Steiner M. Non-antidepressant treatment of premenstrual syndrome. *J Clin Psychiatr* 2000 ; 61(suppl 12) : 22-7.

Penland JG, Johnson PE. Dietary calcium and manganese effects on menstrual cycle symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 1993 ; 168 :1417-23.

Pilver CE, Kasl S, Desai R, Levy BR. Health advantage for black women: patterns in premenstrual dysphoric disorder. *Psychol Med* 2011;41:1741-50.

Prior JC, Vigna Y, Sciarretta D, et al. Conditioning exercise decreases premenstrual symptoms : a prospective, controlled 6-month trial. *Fertil Steril* 1987 ; 57 : 402-8.

Rossignol AM, Bonnlander H. Prevalence and severity of premenstrual syndrome. Effects of foods and beverages that are sweet or high in sugar content. *J Reprod Med* 1991 ; 36 : 131-6.

Sayegh R, Schiff I, Wurtman J et al. The effect of a carbohydrate-rich beverage on mood, appetite and cognitive function in women with premenstrual syndrome. *Obstet Gynaecol India* 1995 ; 86 : 520-528.

Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomized, placebo controlled study. *BMJ* 2001;322:134-7.

Schellenberg R, Zimmermann C, Drewe J, Hoexter G, Zahner C. Dose-dependent efficacy of the Vitex agnus castus extract ZE 440 in patients suffering from premenstrual syndrome. *Phytomedicine* 2012;19:1325-31.

Schmidt PJ, Martinez PE, Nieman LK et al. Premenstrual dysphoric disorder symptoms following ovarian steroid suppression : triggered by change in ovarian steroid levels but not continuous stable levels. *American Journal Psychiatry* 2017 ; 174 : 980-989.

Sharma M.L, Rao C.S, Duda P.L. Immunostimulatory activity of Picrorhiza kurroa leaf extract. *Ethnopharmacol.* 1994 ; 41 : 185-192.

Sliutz G, Speiser P, Schultz AM, Spona J, Zeillinger R. *Agnus castus* extracts inhibit prolactin secretion of rat pituitary cells. *Hormone and Metabolic Research.* 1993; 25:253–255. [PubMed: 8330858]

Steiner M, Haskett RF, Carroll BJ. Premenstrual tension syndrome : the development of research diagnostic criteria and new rating scales. *Acta Psychiatr Scand* 1980 ; 62 : 177-90.

Thys Jacobs S, Starkey P, Bernstein D, Tian J. Calcium carbonate and the premenstrual syndrome effects on premenstrual and menstrual symptoms. Premenstrual Syndrome Study Group. *Am. J. Obstet Gynecol* 1998 ; 179 : 444-452.

- Tundis R, Loizzo MR, Menichini F et al. Biological and pharmacological activities of iridoids : recent developments 2008 ; 8 : 399-420.
- Turner S, Mills S. A double-blind clinical trial on a herbal remedy for premenstrual syndrome: a case study. *Complementary Ther Med* 1993;1: 73-77.
- Valnet H. *Phytothérapie : traitement des maladies des plantes*. Maloine ; 1975.
- Walkers AF, De Souza MC, Vickers MF, et al. Magnesium supplementation alleviates premenstrual symptoms of fluid retention. *J Women's Health* 1998 ; 7 : 1157-65.
- Webster DE, Lu J, Chen SN, Farnsworth NR, Wang ZJ. Activation of the mu-opiate receptor by *Vitex agnus-castus* methanol extracts: Implication for its use in PMS. *J Ethnopharmacol.* 2006; 106:216–221. [PubMed: 16439081]
- Wollenweber E, Mann K. Flavonols from fruits of *Vitex agnus-castus*. *Planta Med.* 1983; 48:126– 127. [PubMed: 17404969]
- Woods NF, Most A, Longenecker GD. Major life events, daily stressors, and perimenstrual symptoms. *Nurs Res* 1985 ; 34 : 263-7.
- World Health Organization. *International Classification of Disases. 10th Rev.* Geneva, Switzerland : WHO ; 1996.
- Wuttke W, Jarry H, Christoffel V, Spengler B, Seidlova-Wuttke D. Chaste tree (*Vitex agnus-castus*): pharmacology and clinical indications. *Phytomedicine.* 2003; 10:348–357. [PubMed: 12809367]
- Wyatt KM, Dimmock PW, Jones PW, Shaughn O'Brien PM. Efficacy of vitamin B6 in the treatment of premenstrual syndrome : systematic review. *BMJ* 1999 ; 18 : 1375-1381
- Wyatt KM, Dimmock PW, Ismail KMK et al. The effectiveness of GnRH with and without 'add-back' therapy in treating premenstrual syndrome : a meta analysis. *BJOG* 2004 ; 111 : 585-93.
- Yonkers KA. Premenstrual disorders. *American Journal of obstetrics and gynecology* 2018 ; 218 : 68-74.
- Yonkers KA, Halbriech U, Freeman E, et al. The Sertraline Premenstrual Dysphoric Collaborative Study Group. Symptomatic improvement of premenstrual dysphoric disorder with sertraline treatment. *JAMA* 1997 ; 278 : 983-8.
- Yonkers KA, O'Brien PM, Eriksson E. Pre- menstrual syndrome. *Lancet* 2008;371: 1200-10.
- Hina Z, Ghazala H, Rizwani, Sumaira I. *Phytopharmacological review en Vitex agnus castus : a potential medicinal plant* 2016 ;8 :24-29.

Zafrane F, Faleh R, Melki W, Sakouhi M, Gaha L. Le syndrome prémenstruel : revue générale. Journal de Gynécologie Obstétrique et biologie de la reproduction 2007 ; 36 :642-652.

Zamani M, Neghab N, Torabian S. Therapeutic effect of Vitex agnus castus in patients with premenstrual syndrome. Acta Med Iran 2011 ; 50:101-6.

Sites internet consultés :

<https://zellerag.ch/fr/products/prefemine/>
Dernière consultation le 10 octobre 2018

<http://english.bionorica.de/en/products/gynaecology/mastodynol®.html>
Dernière consultation le 10 octobre 2018

<http://english.bionorica.de/en/products/gynaecology/agnucastol®.html>
Dernière consultation le 10 octobre 2018

<https://www.pharmextracta.com/scheda-prodotto.php?p=monoselect-agnus-compresse>
Dernière consultation le 10 octobre 2018

<http://www.medapharma.de/produktportfolio/produkt/agnolytR-madaus>
Dernière consultation le 10 octobre 2018

<https://www.acog.org>
Dernière consultation le 10 octobre 2018

<http://www.cngof.fr>
Dernière consultation le 10 octobre 2018

<https://www.arkopharma.com/fr-FR>
Dernière consultation le 10 octobre 2018

<https://www.pileje.fr>
Dernière consultation le 10 octobre 2018

<https://www.naturactive.fr/nos-produits/naturactive-gelules/elusanes-gattilier>
Dernière consultation le 10 octobre 2018

ANNEXES

Annexe 1 : Récapitulatif global de la composition du gattilier en fonction de la partie étudiée

FRUITS	FEUILLES	SOMMITES FLEURIS	RACINES
Terpènes			
<u>Huile essentielle</u> <u>Iridoïdes :</u> - Aucuboside - Agnuside <u>Diterpènes :</u> - Rotundifurane - Vitexilactone - Vitrefolin D - Vitexlactam A - Diterpènes B-111, B-116, B-117 - Clerodadienols	<u>Huile essentielle</u> <u>Iridoïdes :</u> - Aucuboside - Agnuside - Eurostoside	<u>Huile essentielle</u> <u>Iridoïdes :</u> - Aucuboside - Agnuside - Eurostoside - Acide mussaenosidique - Acide 6'-O-p-hydroxybenzoylmussaenosidique - Agnucastoside A, B et C	
Composés phénoliques			
Acide <i>p</i> -hydroxybenzoïque <u>Flavonoïdes :</u> - Casticine - Chrysosplénol D - Artémésine - 4', 5-dihydroxy-3,3',6,7-tetraméthoxyflavone- - Pendulétine - 3,6,7,4' - tetramethylether du 6-hydroxykaempférol - Isorhamnétine - Lutéoline - Orientine - Isoorientine - Apigénine - Vitexine - Isovitexine - 3-O-methylkaempferol - 3-methylquercetin - Eupatorine <u>Tanins</u>	<u>Flavonoïdes :</u> - Casticine - Chrysosplénol - Lutéoline - Orientine - Isoorientine <u>Tanins</u>		<u>Flavonoïdes :</u> - Lutéoline - 7-O-(6"-p-benzoylglucoside) - 6-C-(4"-methyl-6"-O-trans-caffeoylglucoside) de la lutéoline - 6-C-(6"-O- trans-caffeoylglucoside) de la lutéoline - 6-C-(2"-O-trans-caffeoylglucoside) de la lutéoline
Autres			
Huile grasse			

Annexe 2 : Composition de l'huile essentielle dans le *Vitex agnus castus* L.

Composés retrouvés en quantité importante et pratiquement toujours présents :		
Monoterpènes hydrocarbonés	Monoterpènes oxygénés :	Sesquiterpènes
Alpha-pinène	1,8-cinéol	(E)-beta-farnésène
Sabinène	Terpinèn-4-ol	Beta-caryophyllène
Limonène	Acétate d'alpha-terpényl	Teta-cadinol
Myrcène	Alpha-terpinéol	Oxyde de caryophyllène
P-cymène		Spathuléol
		Allo-aromadendrène
		Lédol
		Aromadendrane-4alpha,10alpha-diol
Composés retrouvés sporadiquement en quantité importante :		
Beta-phellandrène	Acétate de citronellyl	Globulol
Gamma-terpinène		Bicyclogermacrène
(Z)-ocimène		Germacrène B
Alpha-terpinène		(Z)-beta-farnésène
		Beta-sélinène
		Epi-alpha-cadinol

Annexe 3 : « The Premenstrual Tension Scale » (PMTS)

RATING SCALE FOR PREMENSTRUAL TENSION SYNDROME	
Name:	Rater:
Identification No.:	Date:
Circle the most appropriate score for each item:	
<p>1. <i>Irritability – Hostility</i> (0–4) (Irritable, hostile, negative attitude, angry, short-fused, yelling and screaming at others)</p> <p>0. Not irritable.</p> <p>1. Doubtful, trivial. Not reported without direct questioning.</p> <p>2. Mild. Occasional outbursts of anger and hostile behavior. Spontaneously reported.</p> <p>3. Moderate. Irritable behavior evident. Frequent outbursts.</p> <p>4. Severe. Affects most interactions between patient and significant others.</p>	<p>5. <i>Motor coordination</i> (0–4) (Clumsy, prone to accidents, lowered motor coordination)</p> <p>0. No disturbance.</p> <p>1. Doubtful, trivial.</p> <p>2. Mild clumsiness, feels awkward.</p> <p>3. Moderate. Frequent “accidents” while doing simple housework or on the job.</p> <p>4. Severe impairment in motor coordination, e.g. unable to write properly, sew, or unable to drive.</p>
<p>2. <i>Tension</i> (0–4) (Tense, restless, jittery, upset, high-strung, unable to relax)</p> <p>0. Not tense.</p> <p>1. Doubtful, trivial.</p> <p>2. Mild. Reports occasional tension.</p> <p>3. Moderate. Tense, jittery, unable to relax. Restless behavior evident.</p> <p>4. Severe. Constantly tense and upset.</p>	<p>6. <i>Mental – cognitive functioning</i> (0–4) (Forgetful, poor concentration, distractable, confused, lowered judgement)</p> <p>0. No disturbance.</p> <p>1. Doubtful, trivial.</p> <p>2. Mild. Slight forgetfulness and distractability.</p> <p>3. Moderate. Performance impaired by poor concentration, cognitive disorganization, forgetfulness, etc.</p> <p>4. Severe. Marked deterioration in cognitive capacity, poor judgement, leading to regrettable decisions.</p>
<p>3. <i>Efficiency</i> (0–4) (Decreased efficiency, easily fatigued)</p> <p>0. No disturbance.</p> <p>1. Doubtful, trivial.</p> <p>2. Mild. Somewhat reduced efficiency.</p> <p>3. Moderate. Easily fatigued, gets much less done than usual.</p> <p>4. Severe. Fatigue causes serious interference with functioning.</p>	<p>7. <i>Eating habits</i> (0–2)</p> <p>0. No change.</p> <p>1. Mild increase in food intake, eating at odd, irregular hours, mostly snacks and sweets.</p> <p>2. Obvious, marked increase. Uncontrollable cravings for sweets, chocolate, etc.</p>
<p>4. <i>Dysphoria</i> (0–4) (Dysphoric mood, distinguish from depression)</p> <p>0. Not dysphoric.</p> <p>1. Somewhat blue, sad. Elicited only on direct questioning.</p> <p>2. Mild dysphoric and labile mood, spontaneously reported.</p> <p>3. Marked spontaneous emotional lability; occasional crying; feelings of loneliness.</p> <p>4. Severe, obvious and persistent.</p>	<p>8. <i>Sexual drive and activity</i> (0–2)</p> <p>0. No change.</p> <p>1. Mild but consistent increase or decrease in sexual drive, desire, libido.</p> <p>2. Marked change in sexual drive with definite change in sexual behavior.</p>
	<p>9. <i>Physical symptoms</i> (0–4) (Painful or tender breasts; swelling of abdomen, breasts, ankles, or</p> <p style="text-align: right;">(Fig. 3 continued on next page)</p>

<p>fingers; water retention; weight gain; headaches, low-back pain, etc.)</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. No physical symptoms. 1. Doubtful or trivial. 2. Mild. Some symptoms, increased awareness of bodily changes. 3. Moderate. Obvious changes and complaints. 4. Severe. Physical symptoms are incapacitating. Pain and discomfort. Marked water retention and edema. Weight gain more than 5 lbs. 	<ol style="list-style-type: none"> 10. <i>Social impairment</i> (0-4) (Avoidance of social activities and interactions with family, at home, at work, at school, etc.) 0. No social impairment. 1. Doubtful, trivial. 2. Mild avoidance of social activity. 3. Moderate but obvious impairment of social activity, mainly noticeable at home and with family. 4. Severe. Marked impairment of most social interactions including at work or school. Withdrawal, isolation.
Total score:	

SELF-RATING SCALE FOR PREMENSTRUAL TENSION SYNDROME

Name: _____ Date: _____

Identification No.: _____

Instructions: The following questions are concerned with the way you feel or act today (or the way you felt or acted during the week).

Please answer *all* questions by circling YES or NO as indicated.

1. Do you find yourself avoiding some of your social commitments?	YES	NO
2. Have you gained 5 or more pounds during the past week?	YES	NO
3. Is your coordination so poor that you are unable to use kitchen utensils, garden tools or unable to drive?	YES	NO
4. Do you feel more angry than usual?	YES	NO
5. Do you avoid family activities and prefer to be left alone?	YES	NO
6. Do you doubt your judgement or feel that you are prone to hasty decisions?	YES	NO
7. Do you feel more irritable than usual?	YES	NO
8. Is your efficiency diminished?	YES	NO
9. Do you feel tense and restless?	YES	NO
10. Do you feel a marked change in your sexual drive or desire during the last week?	YES	NO
If YES, is it <i>increased</i> or <i>decreased</i> ?		
11. Are your present physical symptoms causing so much pain and discomfort that you are unable to function?	YES	NO
12. Have you recently cancelled previously scheduled social activities?	YES	NO
13. Do you feel as if you were unable to relax at all?	YES	NO
14. Do you feel confused?	YES	NO
15. Do you suffer from painful or tender breasts?	YES	NO
16. Do you have an increased desire for specific kinds of food (e.g. cravings for candy, chocolate, etc.)?	YES	NO
17. Do you scream/yell at family members (friends, colleagues) more than usual? Are you "short-fused"?	YES	NO
18. Do you feel sad, gloomy, and hopeless most of the time?	YES	NO

19. Do you feel like crying?	YES	NO
20. Do you have difficulty completing your daily household/job routine?	YES	NO
21. Was there a marked change in your sexual drive with definite change in your sexual behavior during the last week?	YES	NO
22. Do you find yourself being more forgetful than usual or unable to concentrate?	YES	NO
23. Do you happen to have more "accidents" with your daily housework/job (cut fingers, break dishes, etc.)?	YES	NO
24. Have you noticed significant swelling of your breasts and/or ankles and/or bloating of your abdomen?	YES	NO
25. Does your mood change suddenly without obvious reason?	YES	NO
26. Are you easily distracted?	YES	NO
27. Do you think that your restless behavior is noticeable by others?	YES	NO
28. Are you clumsier than usual?	YES	NO
29. Are you obviously negative and hostile towards other people?	YES	NO
30. Are you so fatigued that it interferes with your usual level of functioning?	YES	NO
31. Do you tend to eat more than usual or at odd irregular hours (sweets, snacks, etc.)?	YES	NO
32. Do you become more easily fatigued than usual?	YES	NO
33. Is your handwriting different (less neat than usual)?	YES	NO
34. Do you feel jittery or upset?	YES	NO
35. Do you feel sad or blue?	YES	NO
36. Have you stopped calling or visiting some of your best friends?	YES	NO

Observer-rating scale		Self-rating scale	
Item No.	Score	Item No.	Score
1	0-4	4, 7, 17, 29	0-4
2	0-4	9, 13, 27, 34	0-4
3	0-4	8, 20, 30, 32	0-4
4	0-4	18, 19, 25, 35	0-4
5	0-4	3, 23, 28, 33	0-4
6	0-4	6, 14, 22, 26	0-4
7	0-2	16, 31	0-2
8	0-2	10, 21	0-2
9	0-4	2, 11, 15, 24	0-4
10	0-4	1, 5, 12, 36	0-4
Maximum total		36	

Annexe 4 : « The Premenstrual Assessment Form » (PAF)

<p>Scale 1 – Low mood/loss of pleasure</p> <p>233 Feel depressed</p> <p>236 Suicidal ideation</p> <p>252 Feel tearful</p> <p>262 Guilty feeling</p> <p>263 Feel “empty”</p> <p>265 Feel sad or blue</p> <p>271 Feel lonely</p> <p>316 Decrease in self-esteem</p> <p>328 Want to be alone</p> <p>339 Pessimistic outlook</p>	<p>Scale 7 – Social withdrawal</p> <p>237 Less desire to talk/move</p> <p>322 Stay at home</p> <p>324 Avoid social activities</p> <p>328 Want to be alone</p> <p>Scale 8 – Anxiety</p> <p>218 Feel anxious</p> <p>221 Feel jittery or restless</p> <p>228 Physical agitation</p> <p>258 Feel under stress</p>	<p>Scale 14 – Autonomic physical changes</p> <p>227 Nausea or vomiting</p> <p>234 Dizziness, faintness, vertigo</p> <p>243 Rapid heartbeat</p> <p>253 Urinate frequently</p> <p>254 Become constipated</p> <p>272 Urinate less</p> <p>334 Feel cold</p>
<p>Scale 2 – “Endogenous” depressive features</p> <p>222 Loss of appetite</p> <p>237 Less desire to talk/move</p> <p>254 Become constipated</p> <p>314 Terminal insomnia; if true equals 6</p> <p>332 Feel worse in A.M.</p> <p>Scale 3 – Lability</p> <p>215 Rapid mood changes</p> <p>260 Mood swings</p> <p>261 Hysterical if upset</p>	<p>Scale 9 – Increased well-being</p> <p>244 More enjoyment/excitement</p> <p>249 Increased well-being</p> <p>318 Increased activity/efficiency</p> <p>335 Bursts of energy</p> <p>Scale 10 – Impulsivity</p> <p>240 Violence</p> <p>250 Lack self control</p> <p>256 Impulsive behavior</p> <p>264 Outbursts of irritability</p>	<p>Scale 15 – Fatigue</p> <p>216 Decreased energy</p> <p>220 Feeling of malaise</p> <p>229 Feelings of weakness</p> <p>266 Tired legs</p> <p>Scale 16 – Impaired social functioning</p> <p>235 Tend to nag</p> <p>247 Decreased judgement</p> <p>268 Family notes mood</p> <p>322 Stay at home</p> <p>324 Avoid social activities</p> <p>326 Lowered performance/efficiency</p> <p>327 Miss time at work</p> <p>329 Lack of inspiration</p>

Scale 4 – “Atypical” depressive features	Scale 11 – “Organic” mental features	Scale 17 – Miscellaneous mood/behavior changes
215 Rapid mood changes	217 Poor motor coordination	230 Feel overwhelmed
219 Hypersomnia	225 Easily distracted	231 Feel insecure
241 Feels sleepy	226 Tend to have accidents	242 Sense of unreality
260 Mood swings	238 More forgetful	248 Feel passive
330 Crave specific foods	245 Difficulty concentrating	257 Smoke/drink more
331 Increased appetite	246 Feel confused	259 Pick skin/bite nails
Scale 5 – “Hysteroid” features	Scale 12 – Signs of water retention	275 Overtalkative
239 Dissatisfaction with appearance	223 Breast pain or swelling	277 Increased sexual interest
251 More childlike	272 Urinate less	278 Trouble sleeping
255 Self-indulgent	273 Weight gain	319 Brood over events
261 Hysterical if upset	276 Abdominal discomfort/pain	323 Less sexual interest
336 Sensitive to rejection	321 Puffiness/edema	337 More affectionate
Scale 6 – Hostility/anger	325 Feel bloated	338 Seek advice
240 Violence	Scale 13 – General physical discomfort	340 Drink more coffee/tea
264 Outbursts of irritability	224 Headaches or migraines	Scale 18 – Miscellaneous physical changes
269 Feel “at war”	267 Backaches, joint or muscle pains	232 Flare-ups of allergy
270 Act spiteful	276 Abdominal discomfort/pain	315 Abdominal cramps
274 Intolerant/impatient		320 Skin problems
317 Blames others		341 Pain during intercourse
		344 Physical flare-ups
		345 Eye problems

Annexe 5 : « The Menstrual Symptom Questionnaire » (MSQ)

Item*	Never (1)	Rarely (2)	Sometimes (3)	Often (4)	Always (5)	Type of dysmenorrhea:† S = Spasmodic C = Congestive
1. I feel irritable, easily agitated, and am impatient a few days <i>before</i> my period.	N	R	S	O	A	(C)
2. I have cramps that <i>begin</i> on the first day of my period.	N	R	S	O	A	(S)
3. I feel depressed for several days <i>before</i> my period.	N	R	S	O	A	(C)
4. I have abdominal pain or discomfort which begins one day <i>before</i> my period.	N	R	S	O	A	(S)
5. For several days <i>before</i> my period I feel exhausted, lethargic or tired.	N	R	S	O	A	(C)
6. I only know that my period is coming by looking at the calendar.	N	R	S	O	A	(S)
7. I take a prescription drug for the pain <i>during</i> my period.	N	R	S	O	A	(S)
8. I feel weak and dizzy <i>during</i> my period.	N	R	S	O	A	(S)
9. I feel tense and nervous <i>before</i> my period.	N	R	S	O	A	(C)
10. I have diarrhea <i>during</i> my period.	N	R	S	O	A	(S)
11. I have backaches several days <i>before</i> my period.	N	R	S	O	A	(C)
12. I take aspirin for the pain <i>during</i> my period.	N	R	S	O	A	(S)
13. My breasts feel tender and sore a few days <i>before</i> my period.	N	R	S	O	A	(C)
14. My lower back, abdomen, and the inner sides of my thighs <i>begin</i> to hurt or be tender on the first day of my period.	N	R	S	O	A	(S)
15. <i>During</i> the first day or so of my period, I feel like curling up in bed, using a hot water bottle on my abdomen, or taking a hot bath.	N	R	S	O	A	(S)
16. I gain weight <i>before</i> my period.	N	R	S	O	A	(C)
17. I am constipated <i>during</i> my period.	N	R	S	O	A	(C)
18. <i>Beginning</i> on the first day of my period, I have pains which may diminish or disappear for several minutes and then reappear.	N	R	S	O	A	(S)
19. The pain I have with my period is not intense, but a continuous dull aching.	N	R	S	O	A	(C)
20. I have abdominal discomfort for more than one day <i>before</i> my period.	N	R	S	O	A	(C)
21. I have backaches which <i>begin</i> the same day as my period.	N	R	S	O	A	(S)
22. My abdominal area feels bloated for a few days <i>before</i> my period.	N	R	S	O	A	(C)
23. I feel nauseous <i>during</i> the first day or so of my period.	N	R	S	O	A	(C)
24. I have headaches for a few days <i>before</i> my period.	N	R	S	O	A	(S)
25. TYPE 1‡						

The pain begins on the first day of menstruation, often coming within an hour of the first signs of menstruation. The pain is most severe the first day and may or may not continue on subsequent days. Felt as spasms, the pain may lessen or subside for awhile and then reappear. A few women find this pain so severe as to cause vomiting, fainting or dizziness; some others report that they are most comfortable in bed or taking a hot bath. This pain is limited to the lower abdomen, back and inner sides of the thighs.

TYPE 2

There is advanced warning of the onset of menstruation during which the woman feels an increasing heaviness, and a dull aching pain in the lower abdomen. This pain is sometimes accompanied by nausea, lack of appetite, and constipation. Headaches, backaches, and breast pain are also characteristic of this type of menstrual discomfort.

The type that most closely fits my experience is TYPE _____.

* On the first 24 items Ss were instructed to indicate the degree to which they experience the symptom by selecting one of five response choices [Never (N), Rarely (R), Sometimes (S), Often (O), and Always (A)].

† The first 24 items are characteristic of either spasmodic or congestive dysmenorrhea. The type of dysmenorrhea indicates the order of scoring for each item. Items designated as S (Spasmodic), score as indicated by numbers 1-5. Items designated as C (Congestive), reverse scoring. On item 25, if S checks Type 1, score 5; if S checks Type 2, score 1.

‡ On the twenty-fifth item, Ss were instructed to read the descriptions of two types of menstrual discomfort and select the type that most closely fits their experience.

Annexe 6 : « The Menstrual Distress Questionnaire » (MDQ)

1. Pain	5. Water retention
5. Muscle stiffness	1. Weight gain
9. Headache	10. Skin disorders
16. Cramps	30. Painful breasts
22. Backache	34. Swelling
25. Fatigue	6. Negative affect
37. General aches and pains	3. Crying
2. Concentration	11. Loneliness
2. Insomnia	21. Anxiety
6. Forgetfulness	27. Restlessness
7. Confusion	36. Irritability
24. Lowered judgment	38. Mood swings
29. Difficulty concentrating	40. Depression
33. Distractible	45. Tension
35. Accidents	7. Arousal
42. Lowered motor coordination	13. Affectionate
3. Behavioral change	14. Orderliness
4. Lowered school or work performance	18. Excitement
8. Take naps; stay in bed	31. Feelings of well-being
15. Stay at home	47. Bursts of energy, activity
20. Avoid social activities	8. Control
41. Decreased efficiency	12. Feeling of suffocation
4. Autonomic reactions	19. Chest pains
17. Dizziness, faintness	32. Ringing in the ears
23. Cold sweats	39. Heart pounding
26. Nausea, vomiting	43. Numbness, tingling
28. Hot flashes	46. Blind spots, fuzzy vision

Annexe 7 : « The Calendar of Premenstrual Experiences » (COPE)

- 1) The presence by self-report of at least one of the following somatic and affective symptoms during the 5 days before menses in each of the three previous menstrual cycles:

Affective

Depression
Angry outbursts
Irritability
Anxiety
Confusion
Social withdrawal

Somatic

Breast tenderness
Abdominal bloating
Headache
Swelling

- 2) Relief of the above symptoms within 4 days of the onset of menses, without recurrence until at least cycle day 12.
- 3) Presence of symptoms in the absence of any pharmacologic therapy, hormone ingestion, drug or alcohol use.
- 4) Reproducible occurrence of symptoms during two cycles of prospective recording.
- 5) Identifiable dysfunction in social or economic performance by one of the following criteria:
- Marital or relationship discord confirmed by partner
 - Difficulties in parenting
 - Poor work or school performance, attendance/tardiness
 - Increased social isolation
 - Legal difficulties
 - Suicidal ideation
 - Medical attention sought for a somatic symptom(s)

Annexe 8 : The Daily Record of Severity Problems (DRSP)

- 1a. Felt depressed, sad, “down,” or “blue”
 - 1b. Felt hopeless
 - 1c. Felt worthless, or guilty
 2. Felt anxious, tense, “keyed up” or “on edge”
 - 3a. Had mood swings (e.g., suddenly felt sad or tearful)
 - 3b. Was more sensitive to rejection or my feelings were easily hurt
 - 4a. Felt angry, irritable
 - 4b. Had conflicts or problems with people
 5. Had less interest in usual activities (e.g., work, school, friends, hobbies)
 6. Had difficulty concentrating
 7. Felt lethargic, tired, fatigued, or had a lack of energy
 - 8a. Had increased appetite or overate
 - 8b. Had cravings for specific foods
 - 9a. Slept more, took naps, found it hard to get up when intended
 - 9b. Had trouble getting to sleep or staying asleep
 - 10a. Felt overwhelmed or that I could not cope
 - 10b. Felt out of control
 - 11a. Had breast tenderness
 - 11b. Had breast swelling, felt “bloated”, or had weight gain
 - 11c. Had headache
 - 11d. Had joint or muscle pain
- At work, at school, at home, or in daily routine, at least one of the problems noted above caused reduction of productivity or inefficiency
- At least one of the problems noted above interfered with hobbies or social activities (e.g., avoid or do less)
- At least one of the problems noted above interfered with relationships with others

Annexe 9 : « The Daily Rating Scale ou prémenstrual diary » (PMSD)

Symptom ^a
Irritability
Fatigue
Mood swing
Swelling
Nervous tension
Anxiety
Food cravings
Depression
Breast tenderness
Aches
Feeling out of control
Headache
Confusion
Insomnia
Poor coordination
Crying
Cramps

Annexe 10 : Spécialités disponibles en France recommandées pour le syndrome prémenstruel

Amphosca à l'ovarine Labo. Lehning	Agnus cactus, Valériana officinalis, Ambra grisea, Damiana, Selenium metallicum, Lycopodium clavatum, Ovarinum
Cyclo-norme Plus Labo. Monin Chanteaud	Glycérophosphate de magnésium, Extrait de Mélisse, Extrait de fruits de Gattilier, Vitamine B6
Ergyemina Labo. Nutergia	Alchémille, Hysope, Cumin, Thym, Gattilier, Magnésium, Zinc, Molybdène
Nervopax Labo. Lehning	Corallium rubrum, Atropinum sulfuricum, Cuprum aceticum, Magnesia phosphorica, Arsenicum album, Zincum valerianicum, Agnus castus, Silicea
Oemine Gyne Labo. oemine	Gattilier, lin, soja, igname, houblon, orge. Composition de la gélule : polysaccharides végétaux (pullulan).
Phytoclan Labo. BD pharma	Oxyde de magnésium, extrait de feuilles de mélisse, extrait de fleurs d'hibiscus, extrait de fruits de gattilier (<i>Vitex agnus-castus</i>), vitamine B5, vitamine B6
Prepause Labo. Inebios	Phosphate dicalcique, carbonate de magnésium, agent de charge : cellulose microcristalline, poudre de graine de Gattilier, Vitamine C, poudre d'Alchémille, poudre de sommité fleurie d'Achillée, poudre de baie de Cassis, poudre de Reine-des-prés, poudre de feuille d'Artichaut, gluconate de Zinc, Vitamine E

MASURE Claire

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

Année universitaire 2017/2018

**« LE GATTILIER (*Vitex agnus castus* L.) : INTERET ET UTILISATION
DANS LE SYNDROME PREMENSTRUEL »**

Mots clés : Gattilier, *Vitex agnus castus* L., casticine, clérodadienols, cycle menstruel, syndrome prémenstruel, iridoïdes.

RÉSUMÉ

Le syndrome prémenstruel représente l'ensemble des symptômes physiques et psychologiques que les femmes peuvent ressentir pendant la phase lutéale et qui régresse quelques jours après le début des menstruations. D'un point de vue thérapeutique, la mise en place de règles hygiéno-diététiques, de compléments alimentaires, d'un traitement médicamenteux ou d'une aide phytothérapique sont préconisés en fonction de la gravité de la pathologie. C'est dans ce cadre que nous pouvons retrouver l'utilisation du gattilier pour le traitement des symptômes. Son indication reste assez méconnue et minoritaire et c'est pour cela que plusieurs études ont été réalisées afin d'affiner son utilisation. Il a été démontré que le gattilier avait principalement une activité dopaminergique (sur les récepteurs D2 dopaminergiques plus précisément) mais également une action sur les récepteurs oestrogéniques ou encore opioïdes endogènes. Les composés du gattilier qui sembleraient avoir une activité sur ces derniers seraient principalement les iridoïdes. Pratiquement toutes les études qui ont comparé le gattilier à un placebo ont montré une supériorité de la plante sur le traitement des symptômes du syndrome prémenstruel et la plupart des études qui ont comparé le gattilier à un traitement de référence ont montré une non infériorité du gattilier versus l'utilisation d'un traitement de référence.

Membres du jury :

Présidente de thèse :

Madame le docteur Catherine VILPOUX

Maître de Conférence des Universités – Faculté de Pharmacie

Directeur de thèse :

Monsieur Roland MOLINIÉ

Maître de Conférence des Universités – Faculté de Pharmacie

Membres du jury :

Madame le docteur en Pharmacie Julie MABILEAU

Pharmacien responsable des « bonnes pratiques de dispensation à domicile de l'oxygène »

Monsieur le docteur d'Etat en Pharmacie Gilles TRANCHANT

Pharmacien d'officine