THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT
LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 21 juin 2021

par

Mme DISARBOIS Marine

Née le 6 avril 1994 à Aubagne

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

HYPERTENSION ARTERIELLE PRIMAIRE : LES ALTERNATIVES PHYTOTHERAPEUTIQUES POUR LA REDUIRE

JURY :

Président : Mme GRIMALDI Frédérique

Membres : Mme BAGHDIKIAN Béatrice et Mme GRAVLO Laure

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 - 13385 Marseille cedex 05 - France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 - Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

Faculté de Pharmacie
Aix+Marseille Université

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen :	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens :	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission :	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
Conseiller du Doyen :	M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires :	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
Professeurs émérites :	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
Professeurs honoraires :	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
Chef des Services Administratifs :	Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet :	Mme Aurélie BELENGUER
Responsable de la Scolarité :	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES	M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme EliseLOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier Mme Baghdikian pour m'avoir accordée de son temps dans la correction de cette thèse, ainsi que pour m'avoir dirigée tout au long de ce travail. J'ai choisi de me tourner vers vous en priorité car j'avais besoin d'un réel accompagnement sur la validation de mes références ainsi que sur l'élaboration d'un plan bien construit et je ne me suis pas trompée, vous m'avez été d'une grande aide. Merci également à Mme Grimaldi de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ma thèse, et merci à Laure d'avoir fait tout ce chemin pour être là en ce jour tant attendu !

Je remercie tout particulièrement ma mère, mon père et ma grand-mère Nelly de m'avoir permis de faire ces études confortablement. Vous avez toujours été d'un soutien sans faille, à mes côtés quand j'en avais besoin, vous avez toujours cru en moi et ne m'avez jamais mis aucune pression (vous saviez que je me la mettais très bien toute seule !). Merci à ma grand-mère pour le réconfort qu'elle m'apportait avec ses roulés au nutella le dimanche, à mon père et ses patates sautées et à ma mère pour tous ses bons petits plats ! Merci pour tout, merci de m'avoir supportée, je vous aime.

Merci à ma sœur, mon modèle, d'être la merveilleuse personne qu'elle est au quotidien avec moi ainsi qu'à Stéphane, merci de la rendre aussi heureuse. Merci à mon frère toujours là pour moi et pour me faire rire ! On est tous les trois tellement différents, mais c'est ce qui fait notre unité, je vous aime.

Merci à ma tatie Gisèle et à mon parrain Seb qui ont toujours été soucieux du chemin que je prenais, de mon bien-être et de mon épanouissement. Toujours intéressés par tout ce que j'entreprends et d'un soutien sans faille. Je vous aime.

Merci à toi Thibault, ma moitié, d'être à mes côtés tous les jours depuis bientôt 6 ans déjà, de me soutenir chaque seconde et de me faire vivre ma meilleure vie au quotidien. C'est grâce à toi que nous avons atterri à Nice et vécu deux magnifiques années. Tu me pousses chaque jour à être une meilleure personne, à me surpasser comme toi tu le fais si bien. Ces dernières années ont eu leur lot de galères, mais ce qu'il en ressort n'est que positif, on repart sur de nombreuses années avec un cœur tout neuf et plus endurant que jamais !! Je t'aime.

Merci aussi à ma belle famille pour toutes ces super vacances passées ensemble et leur soutient durant mes années d'études et l'écriture de ma thèse (oui on va finir par le boire ce champagne Frédéric !!)

Merci à toi Laure pour tout ce que tu m'as appris sur la pharmacie mais également sur le plan relationnel et de m'avoir fait confiance comme tu l'as fait durant 1 an et demi. Je n'aurais pas pu rêver meilleure titulaire pour commencer ma carrière. Merci pour tous ces bons moments passés avec ma Momo et Nathalie, vous me manquez déjà !

Merci à toutes les personnes formidables que j'ai rencontrées durant mes stages en officine, qui m'ont tout appris et fait aimer le métier de pharmacien et tout particulièrement à Gabrielle, merci pour ta douceur, ta bienveillance et ta gentillesse, j'ai eu de la chance de te rencontrer avant que tu partes à la retraite et je ne t'oublierai jamais.

A Ghislain mon binôme merci pour tes supers calculs de rendement et d'avoir toujours parfaitement fait la vaisselle. Non, blague à part, je t'ai proposé d'être mon binôme alors qu'on ne se connaissait même pas encore et le hasard faisant bien les choses notre alliance s'est avérée plus que fructueuse, grâce à notre complémentarité, d'autant plus que tout était fait dans la bonne humeur (oui j'ai toujours été le meilleur public à tes super blagues). Les travaux pratiques restent un excellent souvenir, ce qui n'est pas le cas pour tout le monde alors merci, on rachète une pharmacie en association dès que tu es prêt !!

Merci à toi Audrey, d'avoir rendu ces années de fac plus belles. J'ai rencontré une vraie amie sur qui m'épauler et qui me poussait à aller de l'avant dans mes moments de faiblesse ! Tu es une personne formidable, avec des histoires toujours plus drôles les unes que les autres, merci pour ces fous rires et ces bons moments.

Fanny, mon amie (ma belle-sœur aussi mais avant tout mon amie !) merci. On a formé une équipe exceptionnelle durant cette première année de fac, ça ne se serait jamais si bien passé si tu n'avais pas été à mes côtés. Je remercie le lycée de t'avoir mis sur mon chemin.

Merci à mes merveilleuses amies de toujours : Camille pour toutes ces aventures vécues ensemble depuis tant d'années passées, à Romane et Anissa qui restent toujours à mes cotés malgré la distance qui nous sépare. A ma Estelle que je ne quitte plus depuis notre rencontre

en première année, j'ai tellement de chance de te connaitre… Merci à Coline de me faire vivre tous ces fous rebondissements de ta vie et à Manon merci pour ces merveilleuses années lycées, de travail studieux mais surtout de fous rires et de soirées endiablées !! Je vous aime les ami(e)s

Merci à l'équipe PWC Monaco de m'avoir rappelé que j'avais une thèse à écrire (même si j'étais loin de l'oublier !!)

A vous tous, qui avez été mis sur mon chemin certainement pas par hasard, merci d'avoir fait la personne que je suis aujourd'hui… Je vous aime.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les Thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs »

SOMMAIRE :

Introduction……...16

PARTIE 1 : Etat des lieux et prise en charge de l'hypertension artérielle en médecine allopathique……...16

I. L'Hypertension artérielle……...16

1. Définitions de l'HTA……..16

2. Etiologie……..17

2.1. HTA primaire (ou essentielle)……17

2.2. HTA secondaire……..……18

2.2.1. Cause médicamenteuse ou toxique de l'HTA secondaire……..…18

3. Symptômes de l'HTA……..…..19

4. Facteurs de risques d'HTA…….……19

4.1. Facteurs de risques non (ou peu) modifiables……19

4.1.1. L'âge (le vieillissement)……..19

4.1.2. Le sexe masculin……20

4.1.3. Les antécédents familiaux……...20

4.1.4. Autres……..20

4.2. Les facteurs de risques modifiables……...20

4.2.1. Le sel……..21

4.2.2. L'alcool……21

4.2.3. Le tabac……22

4.2.4. La pilule……...23

4.2.5. La sédentarité……...23

4.2.6. L'alimentation……24

5. Conséquences de l'HTA……...24

II. Prise en charge en médecine allopathique……25

1. β-bloquants……..26

1.1. Propriétés communes des β-bloquants……...26

1.2. Propriétés spécifiques des β-bloquants……..27

1.2.1. Activité Sympathomimétique intrinsèque (ASI)…….27

1.2.2. Cardiosélectivité……..28

1.2.3. Lipo ou hydro-solubilité des molécules……..28
1.3. Effets indésirables……..29
1.4. Contre-indications……..29
1.5. Interactions médicamenteuses……29
2. IEC et ARA II……30
2.1. Mécanisme d'action des IEC……31
2.2. Mécanisme d'action des antagonistes du récepteur de l'angiotensine II ou ARA II……31
2.3. Effets indésirables……..32
2.4. Contre-indications……..32
2.5. Interactions médicamenteuses……33
3. Les inhibiteurs calciques……33
3.1. Mécanisme d'action des inhibiteurs calciques……...33
3.2. Effets indésirables……..34
3.3. Contre-indications……..35
3.4. Interactions médicamenteuses……35
4. Les diurétiques……35
4.1. Mécanisme d'action des différentes classes de diurétiques……...37
4.1.1. Les diurétiques de l'anse……37
4.1.2. Les diurétiques thiazidiques……38
4.1.3. Les diurétiques épargneurs de potassium……38
4.2. Effets indésirables……..39
4.3. Contre-indications……..39
4.4. Interactions médicamenteuses……40
PARTIE 2 : Les alternatives phytothérapeutiques dans l'hypertension artérielle……40
I. La phytothérapie……40
1. Histoire de la phytothérapie……40
2. Les extraits de drogues végétales……43
2.1. LES TISANES…….43
2.1.1. L'infusion……43
2.1.2. La décoction……44
2.1.3. La macération……..44

2.1.4. Dosage et mode d'emploi……45
2.2. Les préparations liquides obtenues par extraction……45
2.2.1. Les teintures……45
2.2.2. Les extraits fluides……..……46
2.3. Les extraits secs……..……...47
3. Les autres formes d'utilisation des plantes médicinales……47
3.1. Les Extraits de Plantes Standardisées (EPS)……47
4. Standardisation des extraits……47
4.1. Le DER……...48
4.2. La standardisation……..48

II. Les plantes utiles dans l'HTA……..49
PARTIE 1 : plantes hypotensives
1. L'ail commun : *Allium sativum* L. (Alliacées/Liliacées)……..49
1.1. Détermination botanique……49
1.2. Constituants chimiques principaux……50
1.3. Etudes pharmacologiques……..51
1.4. Etudes cliniques……56
1.5. Indications retenues……57
1.6. Posologie……57
1.7. Effets secondaires et interactions……...58
1.8. Conclusion……58
2. L'Olivier : *Olea Europaea* L. (Oleaceae)……...59
2.1. Détermination botanique……59
2.2. Constituants chimiques principaux……60
2.3. Etudes pharmacologiques……..61
2.4. Etudes cliniques ……63
2.5. Indications retenues……64
2.6. Posologie……64
2.7. Effets secondaires et interactions……...65
2.8. Conclusion……65
3. Gui : *Viscum Album* L. (Santalaceae)……66

3.1. Détermination botanique……66
3.2. Constituants chimiques principaux……67
3.3. Etudes pharmacologiques……..67
3.4. Etudes cliniques……..70
3.5. Indications retenues……72
3.6. Conclusion……..72

PARTIE 2 : Plantes relaxantes

4. Aubépine : *Crataegus monogyna* Jacq., *Crataegus laevigata* DC. (Rosaceae)……..73
4.1. Détermination botanique……73
4.2. Constituants chimiques principaux……75
4.3. Etudes pharmacologiques……..76
4.4. Etudes cliniques……80
4.5. Indications retenues……83
4.6. Posologie……83
4.7. Effets secondaires et interactions……..84
4.8. Conclusion……..84
5. Valériane : *Valeriana officinalis* L. (Caprifoliaceae)……..85
5.1. Détermination botanique……85
5.2. Constituants chimiques principaux……86
5.3. Etudes pharmacologiques……..88
5.4. Etudes cliniques ……89
5.5. Indications retenues……89
5.6. Posologie……89
5.7. Effets secondaires et interactions……..90
5.8. Conclusion……90

PARTIE 3 : plantes diurétiques

6. Orthosiphon = Thé de Java, *Orthosiphon stamineus* Benth. (Lamiaceae)……90
6.1. Détermination botanique……90
6.2. Constituants chimiques principaux……91
6.3. Etudes pharmacologiques……...92
6.4. Etudes cliniques……..94

6.5. Indications retenues……94
6.6. Posologie……94
6.7. Effets secondaires et interactions……...94
6.8. Conclusion……95
III. Conclusion finale……95

INTRODUCTION : l'HTA un problème de santé publique majeur.

En 2008, au niveau mondial, la prévalence globale de l'hypertension chez l'adulte de 25 ans ou plus (y compris les personnes traitées pour ce problème) atteignait les 40 %. Plus d'un milliard de personnes souffrent d'hypertension et on estime à plusieurs millions le nombre d'hypertendus non pris en charge.

Les maladies cardio-vasculaires sont responsables d'environ 17 millions de décès par an dans le monde, soit près d'un tiers de la mortalité totale. Sur ce chiffre, 9,4 millions de morts par an sont imputables aux complications de l'hypertension (infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, démence, accident vasculaire cérébral). (1)

En France, l'hypertension artérielle est la maladie cardiovasculaire la plus fréquente, et constitue même la première pathologie chronique. On estime qu'un adulte sur trois est touché. (2)

Le dépistage précoce et une prise en charge efficace de l'HTA diminuent le risque de complications cardiovasculaires et contribuent à l'allongement de l'espérance de vie. (3) En tant que professionnel de santé disponible et de premier recours, le pharmacien d'officine doit être en mesure d'identifier une possible élévation de la tension artérielle et d'orienter le patient, dans un parcours de soin adapté à ses besoins.

Pour promulguer les meilleurs conseils et appliquer une prise en charge optimale de la maladie, la connaissance des produits disponibles sur le marché avec ou sans ordonnance est une priorité car un discours clair, assuré et adapté à chaque patient, permettra d'optimiser la bonne compréhension du traitement mis en place afin d'obtenir une meilleure observance chez le patient et donc de meilleurs résultats.

PARTIE 1 : Etat des lieux et prise en charge de l'hypertension artérielle en médecine allopathique

I. L'Hypertension artérielle

1. Définitions de l'HTA

Le sang est transporté du cœur vers toutes les parties du corps via les vaisseaux sanguins. À chaque battement, le cœur pompe du sang vers les artères. La pression sanguine est créée par la force que le sang exerce sur la paroi des artères. L'hypertension, que l'on appelle aussi élévation de la pression sanguine, est un état dans lequel les vaisseaux sanguins sont constamment soumis à une pression élevée.

La mesure de la pression artérielle est un examen simple et rapide qui impose la mise en place d'un brassard gonflable positionné sur le bras ou le poignet.

La pression artérielle systolique (SYS) correspond à la pression qui règne dans les vaisseaux au moment où le cœur se contracte. C'est le premier (le plus élevé ou maxima) des deux chiffres composant la mesure de la tension. Les tensiomètres automatiques ont une précision qui permet d'indiquer le chiffre SYS entre 90 et 250.

La pression artérielle diastolique (DIA) correspond à la pression qui règne dans les vaisseaux entre deux contractions cardiaques. C'est le deuxième (le plus bas ou minima) des deux chiffres composant la mesure de la tension. Les tensiomètres automatiques ont une précision qui permet d'indiquer le chiffre DIA entre 50 et 130.

Au cabinet médical, la valeur limite au-delà de laquelle on parle d'hypertension artérielle est de 140/90. Dans ce cas, la mesure sera prise une première fois, confirmée par une deuxième mesure, et cela sur trois consultations consécutives dans un délai de 3 à 6 mois.
Chez soi, lors d'une automesure, la valeur limite au-delà de laquelle on parle d'hypertension artérielle est de 135/85. A la demande du patient ou accompagné à la délivrance d'un appareil d'automesure tensionnelle, le pharmacien d'officine est en mesure de fournir un relevé d'automesure de la pression artérielle pour accompagner le patient à une bonne prise de sa tension (Annexe 1). (4)(5)

2. Etiologie

2.1. HTA primaire (ou essentielle)

Dans la très grande majorité des cas (plus de 90 %), l'hypertension est dite « essentielle », c'est-à-dire sans cause connue. Elle résulte de l'interaction de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux.

Les mécanismes d'action de cette HTA sont encore mal connus et il s'agit plus d'hypothèses

que de certitudes. Ces mécanismes sont multiples et varient en fonction de l'âge du patient. Chez les sujets jeunes hypertendus, le débit cardiaque est élevé et les résistances artérielles normales, tandis que, dans les années qui vont suivre, le débit cardiaque va se normaliser et les résistances vont augmenter.
Tout réside dans l'équation : Pression artérielle = débit cardiaque x résistances artérielles.

2.2. HTA secondaire

Les hypertensions artérielles (HTA) secondaires, définies par leur étiologie particulière, correspondent à moins de 10 % des HTA. Les causes d'HTA secondaire sont multiples, regroupant des pathologies endocriniennes, rénales, vasculaires, respiratoires, tumorales, médicamenteuses ou toxiques.

2.2.1. Cause médicamenteuse ou toxique de l'HTA secondaire (6)

L'HTA d'origine toxique ou médicamenteuse est fréquente. Elle peut expliquer à elle seule l'HTA ou contribuer à sa sévérité et/ou à sa résistance au traitement.

Les substances exogènes en cause sont le plus souvent des médicaments dont l'effet sur la pression artérielle n'est pas celui qui est recherché. Cet effet peut résulter d'une interaction pharmacocinétique (effet de l'organisme sur le médicament) ou pharmacodynamique (effet du médicament sur l'organisme). Il peut s'agir aussi, d'autre part, de drogues récréatives, de xénobiotiques (substance étrangère au vivant) ou métaux toxiques (plomb, cadmium…).
Pour plusieurs substances, il existe une grande variabilité interindividuelle dans la sensibilité aux effets hypertenseurs. Ceci est particulièrement vrai pour des substances répandues telles que la caféine et la nicotine. Cette sensibilité exagérée n'est pas prévisible à l'avance, et seule une enquête détaillée et orientée permet d'établir le lien entre la substance et l'HTA.

Le rôle du pharmacien d'officine, en tant qu'acteur impliqué dans la pharmacovigilance, est de penser systématiquement à exclure toute cause médicamenteuse ou toxique.

Les principales substances à garder en mémoire sont présentées ci-dessous (Tableau 1).

Tableau 1 : Substances les plus souvent incréminés dans la survenue d'HTA secondaires

LES MEDICAMENTS QUI AGISSENT SUR LE SYSTEME NERVEUX	LES MEDICAMENTS QUI INTERFERENT AVEC LE REIN
Les antidépresseurs (IMAO, IRSNA, tricycliques)	Les AINS : cause la plus fréquente
Les décongestionnants de la muqueuse nasale, certains sirops ou collyres (phényléphrine, pseudo-éphédrine)	Les hormones sexuelles (oestroprogestatifs, traitement hormonal de la ménopause…)
Les triptans et dérivés de l'ergot de seigle	Les glucocorticoïdes
Certains psychostimulants (cocaïne, amphétamines, et apparentés comme le modafinil)	Les immunosuppresseurs (cyclosporine, tacrolimus)
Nicotine / caféine	La réglisse
MECANISMES DIVERS	
Alcool / Antiangiogéniques / EPO	

3. Symptômes de l'HTA

L'hypertension artérielle est souvent diagnostiquée de manière fortuite et tardivement, en raison de l'absence de symptômes révélateurs.

Néanmoins, même s'ils sont rares, certains troubles peuvent être évocateurs :

- maux de tête permanents ou culminants le matin au réveil
- bourdonnement d'oreilles
- vertiges
- troubles de la vue
- palpitations cardiaques
- saignements de nez
- essoufflements à l'effort

Des poussées hypertensives brutales peuvent aussi entraîner des malaises, de violents maux de tête ou des difficultés à respirer.

4. Facteurs de risques d'HTA

4.1. Facteurs de risques non (ou peu) modifiables

4.1.1. L'âge (le vieillissement)

La pression artérielle augmente avec l'âge. Ceci peut être dû à un mécanisme de rigidification des artères liée au vieillissement. L'hypertension artérielle de l'enfant et de l'adolescent est

donc bien moins fréquente que celle de l'adulte. Toutefois, chez l'enfant cette pathologie ne doit jamais être négligée et impose toujours l'avis d'un spécialiste car elle est plus souvent secondaire à une cause qu'il convient de rechercher.

4.1.2. Le sexe masculin

En règle générale, les hommes sont plus concernés par l'hypertension artérielle que les femmes non ménopausées. La différence est de l'ordre de 6 à 7 mmHg pour la pression artérielle maximale (systolique) et de 3 à 5 mmHg pour la pression artérielle minimale (diastolique). Chez les femmes, avant la ménopause, les hormones féminines (œstrogène et progestérone) représenteraient un facteur protecteur du risque cardiovasculaire alors qu'après la ménopause ce risque tend à s'égaliser entre hommes et femmes. (7)

4.1.3. Les antécédents familiaux

Le risque est plus élevé si le patient dispose d'antécédents familiaux d'hypertension artérielle ou d'accident cardiovasculaire précoces :

- Infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père ou chez un parent du premier degré de sexe masculin.
- Infarctus ou mort subite avant l'âge de 65 ans chez la mère ou chez un parent du premier degré de sexe féminin

L'étude du génome n'a pas encore permis d'identifier à ce jour les gènes impliqués.

4.1.4. Autres

Les naissances prématurées, les faibles poids de naissance, l'apnée du sommeil, les catégories sociaux-économiques défavorisées, le stress psycho-social ou une maladie rénale chronique ont également montré une corrélation avec une tension artérielle plus élevée.

4.2. Les facteurs de risques modifiables

Sont considérés comme facteurs de risques d'hypertension artérielle modifiables : l'excès de sel dans l'alimentation (max 6g/jour de NaCl), une consommation excessive d'alcool, de tabac, la prise de pilule contraceptive, une mauvaise alimentation et la sédentarité. Ce sont ces

facteurs de risque que le patient doit cibler et améliorer pour préserver sa santé. Ils pourront être contrôlés grâce aux bons conseils du pharmacien.

4.2.1. Le sel

Physiologiquement, une augmentation de la consommation de sel s'accompagne d'une rétention d'eau. Un apport aigu de sel entraîne donc une augmentation transitoire du volume sanguin, ce qui conduira à une augmentation du débit sanguin et à une augmentation du débit rénal (pour filtrer plus le sang et éliminer plus le sodium par voie urinaire). La pression artérielle, liée au débit cardiaque (Pression Artérielle = Débit cardiaque x Résistances Périphériques Totales), augmente.

La réduction de la consommation de chlorure de sodium doit donc être toujours envisagée dans le traitement de l'HTA (max 6g/jour de NaCl). Cette limitation de consommation a montré de bons résultats dans la diminution des chiffres de pression artérielle et dans la chute de la mortalité cardiovasculaire.

Il faut savoir que 80% du sel que nous consommons provient de produits industriels comme le pain, la charcuterie, les plats préparés, le fromage et certaines soupes et potages, alors que nos besoins journaliers sont largement couverts par les produits naturels.

En pharmacie, les formes effervescentes contiennent des quantités de sodium non négligeables, il est donc préférable d'envisager d'autres formes pharmaceutiques.

4.2.2. L'alcool

Il est la première cause d'HTA toxique en France et une cause très fréquente de résistance au traitement de l'HTA. Il y a une relation statistique linéaire entre la consommation d'alcool et le niveau de pression artérielle. L'évaluation de la consommation d'alcool est indispensable devant toute HTA. Les mécanismes par lesquels l'alcool est associé à l'HTA sont multiples. Une consommation chronique d'alcool au-delà de 30 g/j favorise la prise de poids et active le système nerveux sympathique, contrebalançant ainsi son effet vasodilatateur direct à court terme.



L'alcool diminue l'efficacité de la plupart des traitements antihypertenseurs à l'exception des α-bloquants dont il peut potentialiser l'effet hypotenseur. La consommation chronique d'alcool est associée à une mauvaise observance thérapeutique. Un sevrage trop rapide peut aussi induire des variations brutales de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque en activant le système nerveux adrénergique avec une stimulation de la synthèse de cortisol et de catécholamines. En règle générale, le sevrage de l'intoxication alcoolique s'accompagne d'une baisse de la pression artérielle systolique en moyenne de 4 mm Hg et la diastolique de 3 mm Hg.

4.2.3. Le tabac

Le sevrage tabagique n'entraine habituellement pas directement une réduction de la pression artérielle, mais de nombreuses études ont montrés une corrélation entre le tabac et les maladies cardiovasculaires. Il sera donc essentiel pour réduire la morbi-mortalité liée à l'hypertension artérielle.

En effet, chaque cigarette entraine, chez le fumeur, une élévation de la pression artérielle durant une période de 20 à 40 minutes, ainsi qu'une augmentation du rythme cardiaque d'environ 40 %, qui usent prématurément le cœur et fragilisent les parois des artères. Avec un paquet consommé par jour et alors que la pression s'accroit tout au long de la journée, le fumeur ne retrouvera un niveau normal que lors de la période de sommeil. Le rétrécissement artériel induit par cette augmentation de la pression peut conduire à des spasmes, c'est-à-dire une fermeture brutale de l'artère qui explique la fulgurance des accidents cardiovasculaires, infarctus ou accident vasculaire cérébral, chez certaines personnes.

À long terme, le tabac conduit à une détérioration des artères, d'autant plus rapide s'il est associé à un autre risque cardio-vasculaire.

Si vous êtes déjà traité pour de l'hypertension artérielle, la persistance de votre tabagisme compromet l'efficacité de vos traitements. (8)

Les traitements de substitution de la nicotine disponibles en pharmacie doublent les chances d'arrêter de fumer car ils vont venir soulager les troubles causés par le manque de nicotine. En moyenne, une cigarette correspond à 1 à 2 mg de nicotine absorbée. Un fumeur ayant l'habitude de fumer plus de 20 cigarettes par jour choisira, par exemple, des patchs à 21 mg sur 24 heures. Il est recommandé de suivre correctement les traitements conseillés par palier de 8 à 12 semaines. (9)

Une fois l'arrêt définitif du fumeur, les bénéfices se font sentir assez rapidement. Le pronostic cardio-vasculaire rejoint celui des non-fumeurs au bout de 3 ans et la récidive d'infarctus ou de décès diminue de moitié dès la première année.

4.2.4. La pilule

Suivant leur composition et leurs dosages, certaines pilules contraceptives peuvent élever la pression artérielle. Les femmes sous pilules sont ainsi tout particulièrement surveillées par leur médecin généraliste ou gynécologue en ce qui concerne le contrôle de leur tension artérielle.
Toutes les pilules ne sont pas les mêmes. Il faut distinguer les pilules oestroprogestatives (œstrogènes de synthèse) des pilules contenant des œstrogènes naturels associés à de la progestérone ou encore des pilules contenant de la progestérone seule. Seuls les œstrogènes de synthèse entrent en cause dans les élévations de pression artérielle. (10)

4.2.5. La sédentarité

Pour réguler et faire baisser la tension artérielle, il est recommandé de pratiquer régulièrement une activité physique d'intensité faible à modérée et de longue durée. Il s'agit d'opter pour un sport d'endurance et de type aérobie tels que la marche rapide, la course à pied, le cyclisme, la natation… A contrario, les sports impliquant des efforts intenses comme le squash ou le tennis sont contre-indiqués car ils augmentent plus la tension artérielle. En cas d'hypertension artérielle, nous préconisons de pratiquer un sport d'intensité faible à modérée 30 minutes par jour 3 fois par semaine en alternant journée de repos et journée d'effort.

La baisse tensionnelle est significative en 3 à 6 semaines d'entraînement et maximale en 12 semaines. La baisse de la TA est d'autant plus marquée que les valeurs de départ sont élevées. Les effets bénéfiques ne perdurent qu'à condition de poursuivre l'entraînement. Les résultats sont variables d'un sujet à l'autre (génétique ; âge ; environnement). (11)

4.2.6. L'alimentation

Il est recommandé de prendre 3 repas par jour et de manger équilibré en évitant la surconsommation de sucres, féculents, viande rouge et graisses.

Il est également recommandé d'incorporer davantage de fruits et légumes dans son alimentation afin d'aider à maintenir la tension artérielle à des valeurs basses.

Il est indispensable de consommer au moins cinq portions de fruits et légumes par jour, une portion étant constituée de 80 g. A noter que les pommes de terre, les patates douces ou les bananes plantain (bananes à cuire) font partie d'une alimentation variée mais ne font pas partis des légumes préconisés pour constituer une de ces cinq portions quotidiennes.

Il est conseillé de consulter un diététicien si nécessaire, notamment en cas de surpoids car la perte de poids peut parfois suffire à normaliser l'HTA.

5. Conséquences de l'HTA

Plus la pression dans les vaisseaux sanguins est forte et plus le cœur doit travailler pour pomper le sang et donc plus le risque de maladie cardio-vasculaire est important.
Si elle n'est pas maîtrisée, l'hypertension peut conduire à une crise cardiaque (infarctus du myocarde), un angor ou un syndrome coronarien aigu. Elle peut également entrainer une augmentation du volume du cœur et plus particulièrement du ventricule gauche et, en fin de compte, une insuffisance cardiaque.
Des anévrismes (renflements) et des zones de faiblesse peuvent apparaître sur les parois des vaisseaux en raison de cette pression élevée, ce qui les rend plus sujets à l'éclatement et à la formation de caillots.
La pression exercée dans les vaisseaux sanguins peut aussi entraîner des épanchements de sang dans le cerveau, ce qui peut provoquer un accident vasculaire cérébral. Se rétrécissant, les artères au niveau des jambes peuvent se boucher entraînant des douleurs permanentes et un risque d'amputation, c'est ce qu'on appelle l'artérite des membres inférieurs.

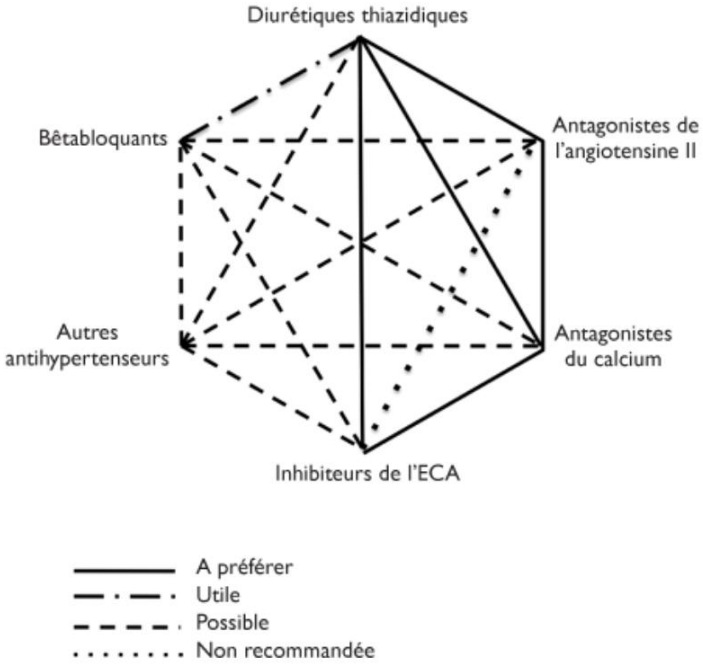
L'hypertension peut aussi être à l'origine d'une insuffisance rénale, d'une cécité, d'une rupture des vaisseaux sanguins et d'une altération des fonctions cognitives. (1)

II. Prise en charge en médecine allopathique

Les quatre classes thérapeutiques à utiliser en première intention en monothérapie sont les diurétiques thiazidiques, les inhibiteurs calciques (IC), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII).

D'autres classes thérapeutiques telle que celle des β-bloquants peuvent être utilisées en association.

Figure 1 : Associations possibles des différents traitements antihypertenseurs



Rappel : Pression artérielle = débit cardiaque x résistances artérielles.

Il n'y a pas de règle très forte de choix d'une des classes parmi les quatre, néanmoins, en termes de probabilité d'efficacité, on sait que les bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone sont, généralement, un peu plus efficaces chez les patients jeunes que chez les patients plus âgés et on sait que les antagonistes calciques et les diurétiques thiazidiques, au contraire, sont un peu plus efficaces chez les patients âgés que chez les patients jeunes. Enfin, chez les sujets noirs, comme chez les sujets âgés, les antagonistes calciques et les diurétiques

thiazidiques sont là aussi plus souvent un peu plus efficaces. (12)

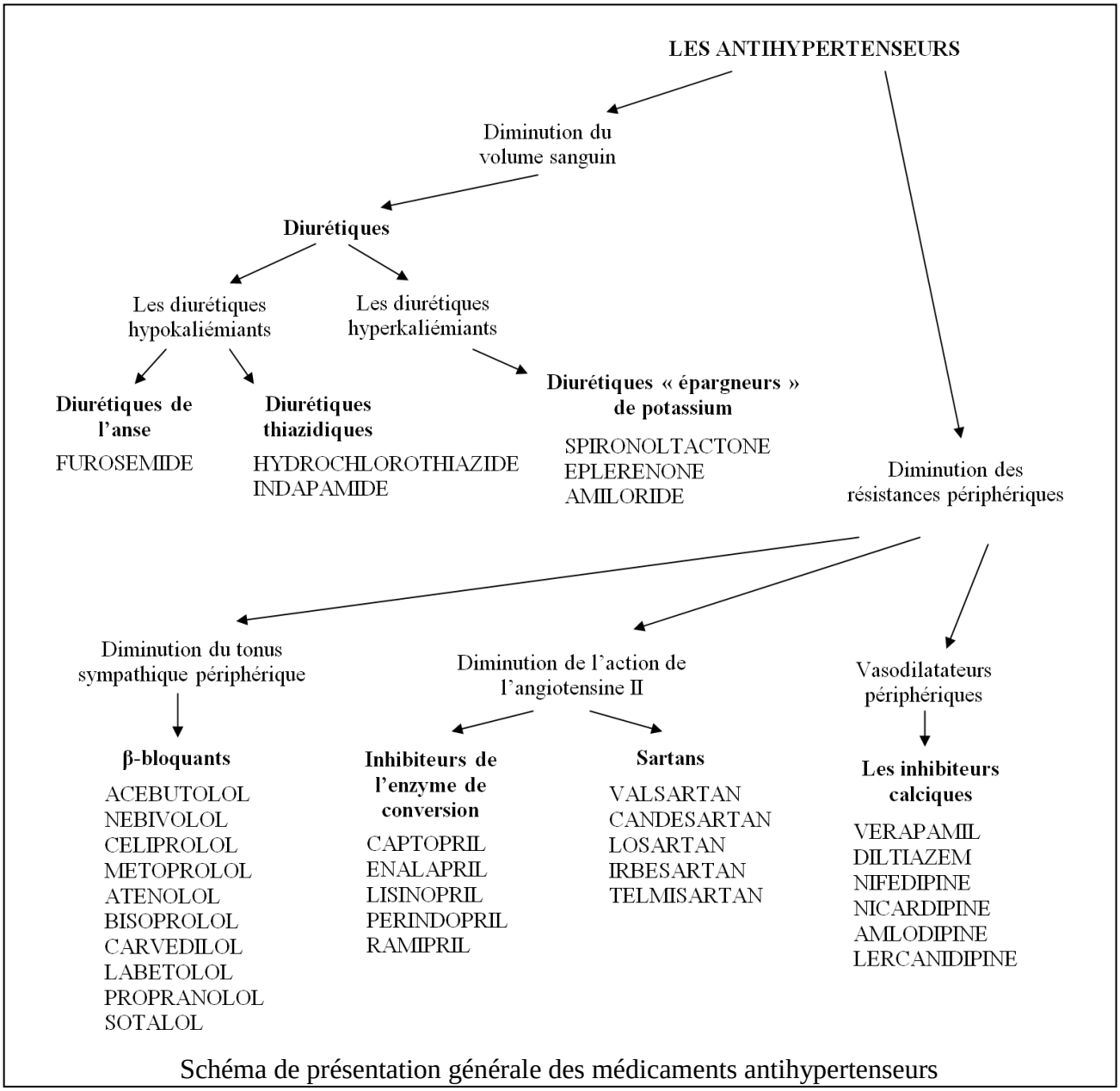


Schéma de présentation générale des médicaments antihypertenseurs

1. β-bloquants

Dans l'HTA non compliquée, les β-bloquants sont des traitements de quatrième intention, après la trithérapie recommandée en priorité IEC/ARAII + IC + diurétique.

1.1. Propriétés communes des β-bloquants

Les β-bloquants ont comme propriétés d'occuper les récepteurs β adrénergiques et d'inhiber de manière compétitive les effets des catécholamines sur les récepteurs β1, β2 et β3

(découverts plus récemment).

Les récepteurs β1sont présents :

- Au niveau cardiaque: leur inhibition aura un effet ionotrope négatif (diminution de la force de contraction) et chronotrope négatif (diminution de la fréquence cardiaque) ce qui va permettre de diminuer le débit cardiaque, les résistances périphériques totales et donc la pression artérielle. En parallèle de ces deux effets, il y a un effet de conduction, dromotrope négatif (diminution de la conduction cardiaque) et un effet d'automaticité, bathmotrope négatif (diminution de l'excitabilité cardiaque), à l'origine d'un effet anti-arythmique de classe II (sauf le sotalol = classe III).
- Au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire : la correction de l'hypertension artérielle sera permise par la diminution de la synthèse de la rénine ce qui entrainera une diminution de la vasoconstriction induite par l'angiotensine II (effet IEC-like).

Les récepteurs β2 sont surtout exprimés au niveau des fibres lisses vasculaires, bronchiques, digestives, au niveau des muscles et du pancréas. Où que ce soit, l'inhibition des récepteurs β2 va être à l'origine de nombreux effets indésirables: bronchoconstriction, vasoconstriction, augmentation du péristaltisme intestinal, effet hypoglycémiant par inhibition de la glycogénolyse et de la libération de glucagon.

En ce qui concerne les récepteurs β3, leur rôle n'est pas bien connu, mais on suppose leur localisation au niveau du tissu adipeux. Leurs inhibitions provoqueraient une modification du profil lipidique (Hypertriglycéridémie et diminution du HDLc) en faveur d'une augmentation de l'athérosclérose : risque athérogène mineur.

1.2. Propriétés spécifiques des β-bloquants

Dans la prise en charge du patient, le choix du β-bloquant prescrit se fera notamment en fonction de ses caractéristiques spécifiques à savoir s'il possède une activité sympathomimétique intrinsèque (ASI), s'il est cardiosélectif et si la molécule est hydrosoluble ou liposoluble.

1.2.1. Activité Sympathomimétique intrinsèque (ASI)

Certains β-bloquants ont un effet agoniste partiel, préférentiellement sur les récepteurs β2 expliquant une bradycardie et une vasoconstriction moindre.

1.2.2. Cardiosélectivité

Plus l'affinité du β-bloquant est élevée pour les récepteurs β1 par rapport aux récepteurs β2 et β3, plus le médicament est dit cardiosélectif. Cependant, il n'existe pas de bétabloquants cardiosélectifs stricts, éliminant en intégralité les effets néfastes des récepteurs β2. Cette propriété permet d'utiliser des bétabloquants cardiosélectifs (avec prudence) chez les patients ayant une contre-indication relative liée à l'effet inhibiteur des récepteurs β2 (BPCO non sévère, artérite stade 1 ou 2).

1.2.3. Lipo ou hydro-solubilité des molécules

La lipophilie permet le passage de la barrière hémato-encéphalique expliquant les effets secondaires centraux (cauchemars, insomnie, dépression) : le métabolisme est en général hépatique et la demi-vie de ces médicaments est courte. L'hydrophilie évite les effets centraux, mais expose la molécule aux effets d'induction ou d'inhibition enzymatique; le métabolisme est en général rénal, la demi-vie de ces médicaments est longue.

Tableau 2 : Caractéristiques des principaux β-bloquants utilisés per os

DCI	Pinceps	CS	ASI	LP	Posologie quotidienne
Acébutolol	SECTRAL®	+	+	+	200 à 400 mg en 2 fois ou 1 prise pour LP
Nébivolol	TEMERIT®	+++			5 à 10/jour en 1 fois
Céliprolol	CELECTOL®	+	+	+	200 à 400 mg en 1 fois
Métoprolol	SELOKEN® SELOZOK®	+		++	100 à 200 mg en 1 fois
Aténolol	TENORMINE®	++			50 à 100 mg en 1 fois
Bisoprolol	DETENSIEL® CARDENSIEL®	+++		+	10 à 20 mg en 1 fois 1,25 à 10 mg dans l'IC
Carvédilol	KREDEX® (1)	-			3,125 à 50 mg en 2 fois
Labétolol	TRANDATE® (2)	-		+	100 à 200 mg en 1 fois
Propranolol	AVLOCARDYL®	Non		++	80 à 160 mg en 1 à 3 fois
Sotalol	SOTALEX® (3)				40 à 480 mg en 2 fois

CS : Cardiosélectivité ; ASI : activité sympathomimétique intrinsèque ; LP : Lipophilie ; IC : insuffisance cardiaque

(1) : Le KREDEX® est un bétabloquant également α1-bloquant (donc vasodilatateur) dont la principale indication est l'insuffisance cardiaque congestive.
(2) : Le TRANDATE® est un bétabloquant également alpha bloquant dont l'indication élective est le phéochromocytome ou la toxémie gravidique
(3) : Le SOTALEX®, par ses vertus anti-arythmiques de classe III (CORDARONE® like), est surtout indiqué dans les troubles du rythme auriculaire ou ventriculaire

1.3. Effets indésirables

Les bétabloquants présentent quelques effets secondaires au niveau musculaire et vasculaire :

- Bradycardie
- Hypotension artérielle
- Vasoconstriction périphérique (aggravation du syndrome de Raynaud et artérite sévère des membres inférieurs)
- Bronchoconstriction

Ces effets pourront être évités si les contre-indications sont respectées.

Des effets à d'autres niveaux ont également été rapportés :

- Baisse de la libido, impuissance
- Cauchemars, insomnie, dépression (surtout si β bloquant lipophile)
- Sensation de ne pas tenir un effort, sensation de jambes lourdes… : Effets indésirables transitoires qui relèvent de la mise au repos du cœur.

1.4. Contre-indications

Les contre-indications des bétabloquants à respecter absolument sont :

- Asthme ou BPCO sévère
- Insuffisance cardiaque sévère
- Bradycardie (< 50 bpm)
- BAV (Bloc auriculo ventriculaire)
- Syndrome de Raynaud
- Artérite critique des membres inférieurs
- Syndrome dépressif grave

1.5. Interactions médicamenteuses

Certaines associations de médicaments avec des bétabloquants peuvent être défavorables pour la santé du patient :

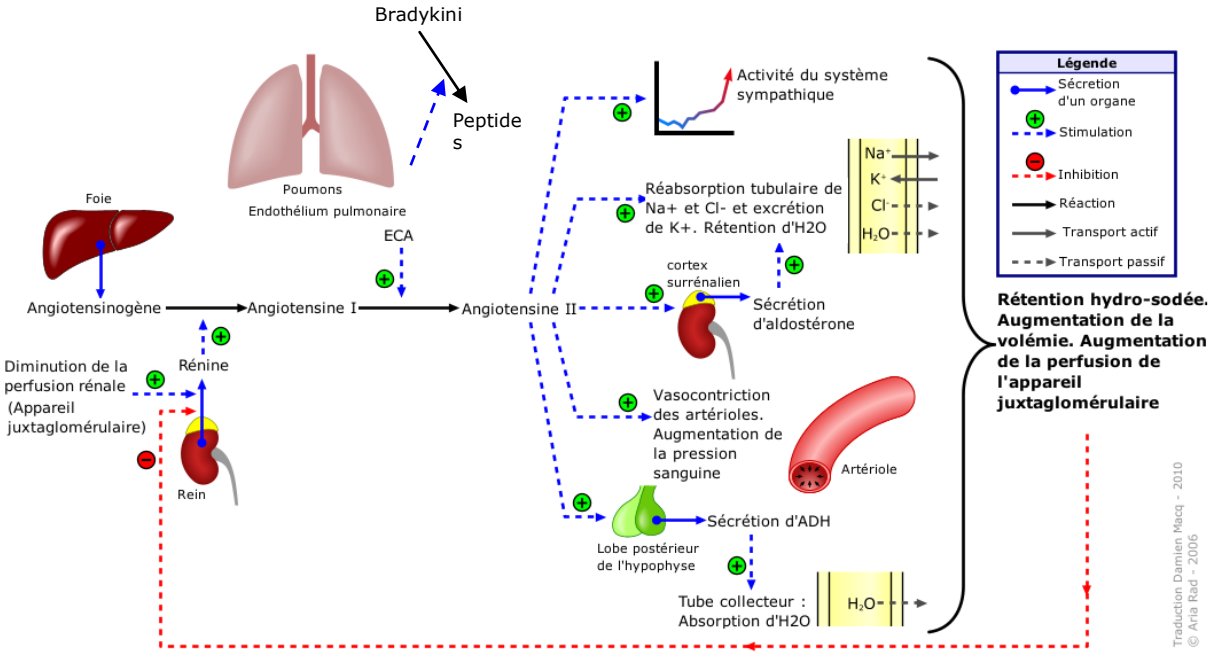
- Association Sotalol et médicaments torsadogènes (ANNEXE 2) absolument contre-indiquée
- Eviter les inducteurs enzymatiques (ANNEXE 3) qui diminuent l'effet des β-bloquants à métabolisme hépatique

- Association avec IMAO (Iproniazide, Moclobémide) : risque de majoration de l'effet hypotenseur des β-bloquants mais également risque de crise hypertensive
- Attention à l'association des médicaments bradycardisants susceptibles d'aggraver d'éventuels troubles de la conduction
- Les AINS antagonisent l'effet anti-HTA des β-bloquants

2. IEC et ARA II

Les IEC et les Sartans sont deux classes de médicaments anti-hypertensifs différentes mais qui agissent sur la même voie de signalisation qu'on appelle le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone.

Pré-requis :Le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (13)



Pour rappel, le système rénine-angiotensine-aldostérone est l'un des systèmes majeurs de régulation de la pression artérielle.

Si la pression artérielle baisse, la pression dans l'artère afférente du glomérule, en réponse, va diminuer. Cette diminution est détectée par le système juxta-glomérulaire, ce qui entraine une sécrétion de rénine. La rénine va transformer l'angiotensinogène en angiotensine I. C'est ensuite l'enzyme de conversion qui va transformer l'angiotensine I (molécule inactive) en angiotensine II (molécule active) et qui d'autre part inactive les bradykinines (système vasodilatateur).

L'angiotensine II va agir à différents niveaux qui vont permettre d'augmenter la rétention hydro-sodée et d'élever la PA, ce qui, par feedback négatif, va alors diminuer la sécrétion de rénine.

2.1. Mécanisme d'action des IEC

Les IEC inhibent l'enzyme de conversion et donc diminuent les concentrations d'angiotensine II. La vasoconstriction diminue, de même que la sécrétion d'aldostérone et donc la rétention hydro-sodée diminue.
Les IEC inhibent aussi les kininases qui catalysent la dégradation des bradykinines. Cette accumulation de bradykinines non dégradées est à l'origine de la toux engendrée sous IEC et de la formation de substances vasodilatatrices.

La baisse de la pression artérielle est alors due à la diminution de la rétention hydro-sodée (*diminution de la progression de la micro-albuminurie et des insuffisances rénales*) et à la vasodilatation artérielle.

Tableau 3 : Posologies des IEC dans l'hypertension artérielle

DCI	Pinceps	Dosage	Posologie quotidienne
Captopril	LOPRIL®	25 et 50 mg	50 à 100mg/jour en 2 à 3 prises/jour
Enalapril	RENITEC®	5 et 20 mg	20 mg/jour en 2 prises/jour
Lisinopril	ZESTRIL®	5 et 20 mg	20 mg/jour en 1 prise/jour
Perindopril	COVERSYL®	5 et 10 mg	4 à 8 mg/jour en 1 prise/jour
Ramipril	TRIATEC®	1,25 – 2,5 – 5 et 10 mg	1,25 à 10 mg/jour en 1 prise/jour

2.2. Mécanisme d'action des antagonistes du récepteur de l'angiotensine II ou ARA II

Les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARAII ou Sartans) agissent en bloquant le récepteur à l'angiotensine II et ont des effets quasi similaires à ceux des IEC.

Tableau 4 : Posologies des ARA II dans l'hypertension artérielle

DCI	Princeps	Dosage	Posologiequotidienne
Valsartan	TAREG®	40, 80 et 160 mg	1 cp/jour
Candésartan	ATACAND® ou KENZEN®	4, 8, 16 et 32 mg	1 cp/jour
Losartan	COZAAR®	50 et 100 mg	1 cp/jour
Irbésartan	APROVEL®	75, 150 et 300 mg	1 cp/jour
Telmisartan	MICARDIS®	20, 40 et 80 mg	1 cp/jour

2.3. Effets indésirables

Les IEC et les Sartans partagent un grand nombre d'effets secondaires en commun :

- Hypotension artérielle (surtout si insuffisance cardiaque, déshydratation) et insuffisance rénale aigüe fonctionnelle en début de traitement.
- EI des IEC : Risque d'élévation de la concentration de potassium dans le sang (hyperkaliémie)
- Perte de gout (agueusie) transitoire

Les IEC présentent tout de même des effets secondaires qui leurs sont propres :

- Réaction de photosensibilité
- Toux sèche (secondaire à l'accumulation de bradykinine dans les poumons) qui peut provoquer un angio-œdème

Conduite à tenir : éliminer toute autre cause de toux (OAP, pathologie pulmonaire), arrêt du traitement, proposer un traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II).

2.4. Contre-indications

Pour une utilisation optimale de ces médicaments certaines contre-indications sont à respecter, à savoir :

- Antécédent d'angio-œdème ou d'allergie au médicament
- Grossesse (Effet tératogène aux 2^{e} et 3^{e} trimestres) et allaitement
- Sténose de l'artère rénale
- Hyperkaliémie

2.5. Interactions médicamenteuses

Pour la santé du patient, il sera important de surveiller l'association des IEC ou des Sartans avec :

- Les AINS (diminution de l'effet vasodilatateur des IEC et ARA II et risque d'insuffisance rénale) et le Lithium (augmente la lithémie)
- L'insuline, les sulfamides hypoglycémiants : majoration du risque d'hypoglycémie avec les IEC en raison d'une diminution de la synthèse d'insuline.
- Les médicaments hyperkaliémiants (Diurétiques épargneurs de potassium, AINS, HBPM, tacrolimus, ciclosporine, bactrim®, digoxine, mannitol, nicorandil…) : association qui peut conduire à des troubles de la conduction pouvant aboutir à un arrêt cardiaque.

3. Les inhibiteurs calciques

3.1. Mécanisme d'action des inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs calciques (IC) bloquent l'entrée de calcium dans les cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire et dans les cellules myocardiques.

Ce blocage entraine une diminution du « signal calcique » et donc une diminution de toutes les réponses cellulaires qui y sont liées. Au niveau vasculaire on observe une vasorelaxation artérielle y compris coronaire (diminution de la post-charge et des résistances périphériques totales) responsable de l'effet antihypertenseur. Au niveau cardiaque, on observe les effets inotrope, dromotrope et chronotrope négatif responsables d'une diminution des besoins en oxygène du cœur (effet anti-angoreux) et d'un effet anti-arythmisant.

L'importance de chacun de ces effets est différente selon les molécules :

- Les dihydropyridines ont des effets essentiellement vasculaires
- A l'opposé, le vérapamil et le diltiazem ont surtout une action myocardique (bradycardie, effet inotrope négatif) les rendant utilisables chez le patient ischémique (patient présentant un rétrécissement de ses artères dû à la présence d'athérosclérose ou de thrombose donc chez les patients souffrant d'angor, d'infarctus du myocarde ou d'artérite des membres inférieurs) ou présentant une tachycardie supra-ventriculaire.

Tableau 5 : Posologies des inhibiteurs calciques indiqués dans l'HTA

DCI	Princeps	Dosage	Posologie quotidienne
Inhibiteurs calciques sélectifs à tropisme cardiaque et coronaire prépondérant			
Vérapamil	ISOPTINE LP®	240 mg	1 cp/jour
Diltiazem	MONO-TILDIEM®	200 ou 300 mg	1 cp/jour
Dihydropyridines : Inhibiteurs calciques sélectifs à tropisme vasculaire			
Nifédipine	CHRONADALATE®	-	1 cp/jour
Nicardipine	LOXEN® LOXEN LP 50® LOXEN INJ®	20 mg 50 mg 5 à 10 mg	1 cp 3 fois/jour 1 cp 2fois/jour 2 à 4 mg/heure
Amlodipine	AMLOR®	5 ou 10 mg	1 à 2cp/jour
Lercanidipine	LERCAN®	10 mg	1 à 2 cp/jour

* Les posologies indiquées sont des posologies moyennes qui peuvent varier en fonction de l'état du patient, de la gravité de la maladie, l'âge et surtout en fonction des associations médicamenteuses

3.2. Effets indésirables

Les inhibiteurs calciques peuvent être responsables d'effets secondaires au niveau cardiovasculaires :

- Bradycardie (vérapamil et diltiazem)
- Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire : bloc auriculo-ventriculaire (vérapamil, diltiazem)
- Hypotension orthostatique

Mais ils peuvent également être responsables d'autres effets indésirables en dehors du système cardiovasculaire :

- Céphalées, flush, hypotension, vertiges, œdèmes périphériques (œdème des jambes, rougeurs de la face, télangiectasies en zone photo-exposée…) présents surtout en cas de prise de dihydropyridines
- Hyperplasie gingivale réversible : limitée si l'hygiène buccale est bonne
- Troubles digestifs : Nausées, gastralgies, dyspepsie, épigastralgies (EI des dihydropyridines et du vérapamil +++)

Les dihydropyridines de première génération (nicardipine et nifédipine) à courte durée d'action sont susceptibles d'induire une chute marquée de la pression artérielle et une tachycardie réflexe, qui peuvent entraîner des complications cardiovasculaires (telles qu'ischémie myocardique). Il est donc recommandé de prendre les précautions nécessaires

pour éviter une chute excessive de la pression artérielle. (14)

3.3. Contre-indications

Il est absolument contre-indiqué de prendre un inhibiteur calcique en cas de :

- Grossesse, allaitement
- Bloc auriculo-ventriculaire 2^{e} et 3^{e} degré non appareillé (vérapamil, diltiazem)
- Insuffisance cardiaque non contrôlée (vérapamil, diltiazem)

3.4. Interactions médicamenteuses

Deux interactions avec des médicaments inhibiteurs calciques font l'objet d'une contre-indication absolue :

- Diltiazem + Dérivés de l'ergot de seigle (Gynergène caféine®) : ergotisme (intoxication par les molécules alcaloïdes présentes dans l'ergot de seigle)avec possibilité de nécrose des extrémités par inhibition du métabolisme hépatiques du dérivé ergoté
- Diltiazem + Nifédipine (Chronadalate®) : augmentation des concentrations de Nifédipine par diminution de son métabolisme hépatique avec risque d'hypotension sévère

Ces autres associations seront déconseillées et donc à surveiller étroitement s'il n'est pas possible de faire autrement:

- Diltiazem et vérapamil avec les médicaments torsadogènes (Annexe 2) : risque de torsades de pointe (tachycardie ventriculaire avec un risque d'arrêt cardiaque)
- Inhibiteurs du CYP 450 (Annexe 3) : surdosage des inhibiteurs calciques avec risque de bradycardie en association avec vérapamil et diltiazem et risque de majoration des effets vasodilatateurs avec les dihydropyridines.

  Inducteurs du CYP 450 (Annexe 3) : risque de sous-dosage avec diminution des concentrations de l'inhibiteur calcique.

4. Les diurétiques

Le rein est un organe vital dont la fonction première est d'éliminer les déchets toxiques produits par le fonctionnement normal de l'organisme et transportés par le sang. Le rein est

donc en contact étroit avec la circulation sanguine pour échanger entre le compartiment plasmatique et le compartiment urinaire. Le résultat du rein est la production d'urine maintenant l'homéostasie du corps.

Les traitements diurétiques augmentent l'élimination d'eau et de sodium en agissant à différents niveaux du pôle urinaire des cellules de l'épithélium rénal. Cet effet a pour conséquence la diminution de la volémie et donc la diminution de la tension artérielle.

Pré-requis : Rappel sur la physiologie rénale (15)

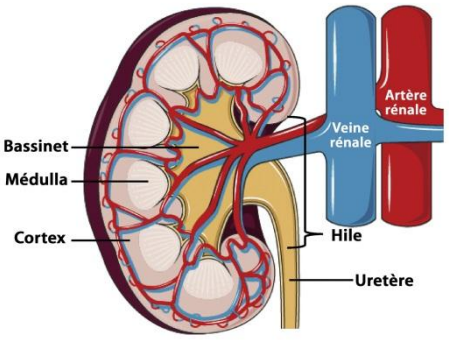


Figure 1 : Anatomie du rein

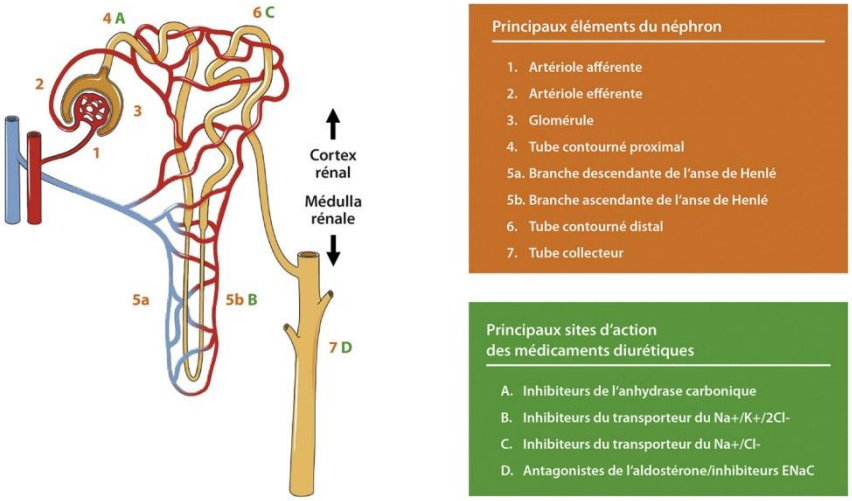


Figure 2 : organisation anatomique d'un néphron

Le rein se divise en deux parties :

- Le cortex rénal, partie la plus superficielle sous la capsule fibreuse qui l'entoure, contient principalement les glomérules et les tubes contournés proximaux et distaux
- La médulla correspond à la zone située plus en profondeur qui rassemble en grande majorité les anses ascendantes et descendantes de Henlé ainsi que les tubes

collecteurs (figure 2). L'ensemble des tubes collecteurs se réunissent au niveau du bassinet pour former l'uretère (figure 1).

Le nombre total de néphrons présents dans chaque rein varie entre 800 000 et 1,5 million. Chaque néphron se compose d'un glomérule, d'un tube contourné proximal (TCP), d'une anse de Henlé, d'un tube contourné distal (TCD) et d'un tube collecteur (TC) (figure 2). Il s'agit donc de l'unité fonctionnelle du rein. L'urine définitive est formée par des phénomènes de réabsorption et de sécrétion sous le contrôle de médiateurs systémiques et locaux.

4.1. Mécanisme d'action des différentes classes de diurétiques

On différencie 3 classes de diurétiques en fonction de leur site d'action dans le néphron. Les diurétiques de l'anse agiront au niveau de l'anse de Henlé, les diurétiques thiazidiques au niveau du tube contourné distal et les diurétiques "épargneurs" de potassium plus loin, au niveau du tube collecteur.

4.1.1. Les diurétiques de l'anse

Ces diurétiques vont inhiber un transporteur qui est le NKCC (symport qui se charge depuis le pole urinaire de réabsorber le Na+, le K+, et 2 Cl-) dans la branche ascendante de l'anse de Henlé. Ils empêchent la réabsorption de ces ions et on va donc avoir un effet natriurétique, kaliurétique et chlore-urétique. Comme « l'eau suit le sodium », ces mécanismes d'action seront responsables d'un effet diurétique puissant.
Sur l'élimination des autres composés que le sodium, le potassium et le chlore, on va avoir l'élimination de calcium et de magnésium (On utilise ce type de diurétique de l'anse à forte dose dans certaines hypercalcémies aigues pour chercher à faire baisser le calcium).

DCI	Princeps	Dosage	Commentaire
Furosémide	LASILIX®	20 à 120mg/j	40mg de LASILIX® IV = 80mg de LASILIX® per os

Par voie IV : effet natriurétique rapide (5-15min) et bref (2-3h).
Per os : efficace en 30-60 min pendant 6-8h

En cas d'insuffisance rénale, il y a une diminution de la filtration glomérulaire et donc de la quantité de LASILIX® urinaire. Il faut donc augmenter la dose de médicament pour un même effet chez un patient qui présente une insuffisance rénale.

4.1.2. Les diurétiques thiazidiques

Les diurétiques thiazidiques agissent dans le tube contourné distal en inhibant le transporteur Na/Cl. On va avoir une augmentation de sodium et de chlore dans l'urine (actions natriurétique et chlorurétique) et donc l'effet diurétique recherché pour traiter l'hypertension artérielle.

Par un flux inverse de calcium, on va augmenter la réabsorption du calcium. A la différence des diurétiques de l'anse on aura un effet anti-calciurique.

On observe également un effet kaliurétique qui est le résultat d'un phénomène compensatoire en aval.

DCI	Princeps	Dosage	Commentaire
Hydrochlorothiazide	ESIDREX®	12,5 ou 25mg/j	Action courte (8-12h)
Indapamide	FLUDEX®	2,5mg/j	

Per os : efficaces en 1h avec durée d'action très variable (8 à 72h)

Ils sont inefficaces en cas d'insuffisance rénale (*clairance de la créatinine < 40mL/minute*) mais représentent la classe de diurétique majoritairement utilisé dans l'HTA.

4.1.3. Les diurétiques épargneurs de potassium

<u>Rappel</u> : L'aldostérone est une hormone naturellement produite par les corticosurrénales. Elle favorise la réabsorption des ions sodium et donc de l'eau, ce qui provoque une rétention hydro-sodée. Elle favorise également l'excrétion des ions potassiums et des protons, il s'agit là de l'effet minéralo-corticoïdes, retrouvé dans les effets indésirables des AIS.

Les épargneurs potassiques bloquent l'action de l'aldostérone sur la pompe Na+/K+ ATPase du tube distal ce qui va entrainer une augmentation de la sécrétion urinaire sodée dans le tube collecteur avec un effet diurétique modeste. D'autre part on observera une diminution de la sécrétion d'ions H+ et K+ : hyperkaliémie et tendance à l'acidose et à l'hyperchlorhydrie. Ils sont souvent associés aux diurétiques hypokaliémiants (*meilleur effet diurétique et absence d'hypokaliémie*).

DCI	Princeps	Dosage
Spironolactone	ALDACTONE®	25 à 50mg/j
Eplérénone	INSPRA®	25 à 50mg/j
Amiloride	MODAMIDE®	5mg/jour

Per os : délai d'action de 24h et durée d'action de 24 à 48h
IV : efficace en 2h pendant 4h

4.2. Effets indésirables

Tous les diurétiques peuvent être responsables de déshydratation extracellulaire, d'hypotension orthostatique, d'hyponatrémie mais également d'insuffisance rénale fonctionnelle (pouvant potentialiser la toxicité des autres traitements à élimination rénale).
Chaque classe de diurétique aura des effets secondaires qui leurs seront spécifiques :

- Les diurétiques de l'anse et les diurétiques thiazidiques peuvent faire apparaitre un hyperaldostéronisme secondaire avec alcalose métabolique (aggravation de l'hypercapnie chez l'insuffisant respiratoire), une hypokaliémie (risque de torsade de pointe accru par association avec des anti-arythmiques), une hypochlorémie mais également une hypomagnésémie.
- Les diurétiques de l'anse peuvent provoquer des encéphalopathies hépatiques en cas de cirrhose sévère, une élévation de l'uricémie (crise de goutte) et de la glycémie et une ototoxicité à fortes doses. Le LASILIX® entraine une perte plus importante d'eau que de sel.
- Les diurétiques thiazidiques peuvent également provoquer des encéphalopathies hépatiques en cas de cirrhose sévère, une élévation modérée de l'uricémie et de la glycémie et une hypercalcémie (qui doit faire rechercher une hyperparathyroïdie associée).
- Les diurétiques épargneurs de potassium peuvent être responsable d'une hyperkaliémie ou d'une acidose métabolique hyperchlorémique mais aussi des troubles digestifs, somnolence, céphalées. En raison de leur effet anti-androgénique (spironolactone > éplérénone) ils peuvent faire apparaitre une gynécomastie douloureuse le plus souvent, impuissance, baisse de la libido, troubles des règles…

4.3. Contre-indications

L'utilisation des diurétiques sera contre-indiquée chez les personnes hypovolémiques ou déshydratées, en cas d'obstruction sur les voies urinaires, d'hyponatrémie sévère, en cas de grossesse ou allaitement mais également d'encéphalopathie hépatique ou cirrhose hépatique sévère.
Plus spécifiquement, une hypokaliémie sévère contre-indiquera l'utilisation des diurétiques de l'anse et thiazidiques. Inversement, une hyperkaliémie contre-indiquera l'utilisation des diurétiques épargneurs de potassium.
Seuls les diurétiques de l'anse pourront être utilisés en cas d'insuffisance rénale sévère. Il est

également à noter que les diurétiques thiazidiques peuvent potentialiser l'effet des diurétiques de l'anse et permettre de relancer une diurèse même en cas d'insuffisance rénale.

4.4. Interactions médicamenteuses

Pour les diurétiques de l'anse et les diurétiques thiazidiques, il sera important de surveiller les associations rapprochées avec :

- Un régime sans sel strict par risque de déshydratation
- Les médicaments agissants sur le système rénine angiotensine aldostérone (IEC, ARAII, spironolactone et éplérénone) car risque d'insuffisance rénale aigüe fonctionnelle avec hyperkaliémie.
- Les traitements hypokaliémiants et les traitements allongeant l'intervalle QT (risque de torsades de pointe)
- Les traitements à forte toxicité et à élimination rénale (aminosides, lithium)
- Les AINS, les produits de contraste iodés (risque cumulé d'insuffisance rénal aigüe)

PARTIE 2. Les alternatives naturelles dans l'hypertension artérielle

I. La phytothérapie

La phytothérapie, du grec « phunton » et « therapeuien » est l'art de soigner par les plantes. Les plantes médicinales sont définies par la pharmacopée européenne (10ème édition) comme « des drogues végétales dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses. Les drogues végétales sont essentiellement des plantes, parties de plantes entières, fragmentées ou brisées, utilisées en l'état, soit le plus souvent sous forme desséchée, soit à l'état frais. Le terme « plante » comprend également les algues, champignons et lichens. Certains exsudats n'ayant pas subi de traitements spécifiques sont également considérés comme des drogues végétales. »

La drogue végétale contient le ou les principes actifs.

1. Histoire de la phytothérapie

Historiquement, l'utilisation des plantes à des fins médicales trouve ses premières traces à l'aube de l'humanité. C'est en Mésopotamie, 3000 ans avant JC, que les plus anciens textes connus relatant cette pratique ont été découverts. Il s'agissait de tablettes d'argiles, sur lesquelles étaient gravés, par des Sumériens, environ 250 plantes médicinales. Des plantes

comme le chanvre ou le thym étaient alors utilisées par le biais de décoctions filtrées.

Le premier recueil connu à ce sujet est le Papyrus Ebers, rédigé en Égypte Antique au XVème siècle avant J.C. Il recense des dizaines de plantes, avec leurs propriétés principales et leurs usages thérapeutiques et cosmétiques. Dans l'antiquité, les grecs et les romains étaient également de fervents utilisateurs de cette médecine. Hippocrate, le père de la médecine moderne, mentionnait déjà 250 plantes avec leurs vertus thérapeutiques, ainsi que 4000 remèdes phytothérapeutiques. On retrouve de nombreuses traces de la phytothérapie dans des ouvrages qui ont traversé le temps, tels que l'« *Histoire des plantes* », écrit par Théophraste, le « *De materiamedica* » de Dioscoride, qui recense plus de 500 végétaux, ou encore d'« *Histoire naturelle* », qui compte 37 volumes qui ont été rédigés par Pline l'Ancien, et qui ont été très utilisés jusqu'au Moyen-Âge. Une preuve irréfutable de la maîtrise des plantes par la civilisation grecque est l'utilisation de la ciguë pour mettre à mort Socrate, le poison administré étant un savant mélange de principes actifs dont l'issue était inéluctable.

La médecine ayurvédique, médecine traditionnelle indienne qui s'est développée à partir des textes sacrés de l'Inde antique, est également très liée à l'utilisation des végétaux pour soigner et traiter de nombreux maux et pathologies. Son principe fondamental est de soigner le malade et non la maladie, et tout traitement doit impérativement passer par des produits intégralement issus de la nature.

Jusque tard au XIXème siècle, la phytothérapie, qui était connue jusqu'à lors sous le nom d'herboristerie, représentait la majeure partie de la pharmacopée (la Renaissance et le Siècle des Lumières ayant apporté de larges contributions à ce domaine). C'est l'arrivée de la médecine chimique et synthétique qui est venue chambouler ces usages, notamment en raison de la vitesse d'action de celle-ci et de ses coûts de production moins onéreux. En 1941, sous le régime de Vichy, le diplôme d'herboriste a même été supprimé, ce qui explique qu'ils ne soient aujourd'hui plus qu'une dizaine en France.

C'est dans les années 1970 que la phytothérapie a connu un nouvel essor, avec l'expression d'une volonté d'un "retour à la nature" et aux valeurs essentielles, notamment par le mouvement hippie. La communauté scientifique a alors entrepris de nouvelles recherches, recevant un fort soutien de l'Organisation Mondiale de la Santé. Des organismes ont été spécialement créés, comme par exemple l'Escop et la Commission E, afin de recenser les

usages traditionnels des plantes, de tester et de valider leurs propriétés sur le plan scientifique, et de mieux en comprendre les mécanismes sous-jacents. De fait, ce sont aujourd'hui plus de 22.000 végétaux qui sont recensés par l'OMS, et les connaissances à ce sujet sont en perpétuelle évolution.

Aujourd'hui, la phytothérapie suscite à nouveau l'intérêt. Des médicaments de synthèse, souvent considérés comme miraculeux, ont généré moins d'enthousiasme ces dernières années avec parfois des effets secondaires dévastateurs comme le Médiator, retiré du marché français en 2009 suite aux résultats d'études qui mettaient en évidence que les utilisateurs de ce médicament souffraient de valvulopathie cardiaque. Dès lors l'attention s'est tournée vers des traitements plus naturels à base de plantes, plus doux et présentant donc moins d'effets secondaires. L'utilisation de ces plantes médicinales, aux multiples vertus, est devenue la forme de médecine la plus répandue à travers le monde que ce soit pour soigner un enfant de plus de 6 mois, une femme enceinte ou un adulte.

Cependant, les plantes ne peuvent pas tout guérir. En première intention, on estime que les 3/4 des maladies et des troubles peu graves pourraient être résolus grâce à l'utilisation de produits naturels. En revanche, lorsque le trouble s'aggrave ou s'il est déjà lourd et traité avec l'allopathie, comme dans les maladies chroniques, les plantes peuvent venir en soutien pour protéger le foie et les reins ou limiter des effets secondaires plus importants.

La phytothérapie rentre dans le cadre des médecines douces et à ce titre, n'est pas remboursée par la sécurité sociale mais elle s'affirme aujourd'hui comme une médecine qui a su prouver son efficacité. Même non remboursée, son utilisation est universelle. Son succès s'explique par le niveau de maîtrise technique et scientifique que l'on atteint désormais dans ce domaine qui ne cesse de progresser. Comme son étymologie l'indique, elle consiste en l'utilisation des plantes sous différentes formes, plus sûres, plus adaptées et plus efficaces. La Phytothérapie apparaît pour beaucoup comme la réponse idéale aux "maladies du siècle" qui caractérisent nos sociétés, tel le stress, la perte du sommeil ou la prise de poids.

Toutefois, il ne faut jamais sous-estimer la dangerosité des plantes. Leur caractère naturel ne veut jamais dire sans danger. En effet, selon la forme utilisée de la plante, la concentration en principes actifs peut varier du tout au rien. S'agissant souvent de puissants composés, même de faibles concentrations en principes actifs peuvent être dangereuses pour la santé de l'Homme. Avant de débuter une médication, il est donc nécessaire et indispensable de prendre

un avis médical afin de définir le dosage et la durée de la cure, surtout si l'on est sous traitement, et ceci afin d'éviter tout risque d'intoxication.

2. Les extraits de drogues végétales (16)(17)

Les extraits de drogues végétales sont des préparations liquides (préparations liquides obtenues par extraction), semi-solides (extraits mous et oléorésines) ou solides (extraits secs) obtenues à partir de Drogues végétales à l'aide de solvants appropriés.
Un extrait est essentiellement défini par la qualité de la drogue végétale dont il est issu, le procédé de production utilisé et par ses spécifications. En effet, chaque plante médicinale a un mode de préparation idéal dans le but d'augmenter la teneur de certains principes actifs de la plante qui, par leurs propriétés physicochimiques particulières, sont plus facilement extraits lorsqu'ils sont préparés d'une certaine façon.

2.1. Les tisanes (18)

Selon la Pharmacopée Française (11^{e} édition) une tisane est définie comme une « préparation aqueuse pour administration orale, obtenue à partir d'une ou plusieurs drogues végétales ».
Les plantes pour tisanes sont constituées exclusivement d'une ou plusieurs drogues végétales destinées à des préparations aqueuses buvables par décoction, infusion ou macération.
La préparation est réalisée au moment de l'emploi.
Les drogues végétales utilisées satisfont aux monographies spécifiques appropriées de la Pharmacopée Européenne ou, en leur absence, à la monographie générale des Drogues végétales.

C'est le mode de préparation et d'utilisation des plantes médicinales le plus populaire. Une tisane se consomme par voie orale mais aussi sous forme de compresses, de lotions…

Les plantes pour tisanes sont le plus souvent présentées en vrac ou en sachet à usage unique.

2.1.1. L'infusion

C'est la meilleure façon de préparer des tisanes à partir des parties fragiles des plantes : feuilles, fleurs, tiges encore tendres… Elle se caractérise par l'extraction rapide de substances actives, sans toutefois altérer leur composition ou leur structure chimique. Cela a un impact

direct sur les propriétés de ces plantes médicinales.

Préparation : on met les parties de la plante (feuilles, fleurs…) dans un récipient en porcelaine ou en verre résistant à la chaleur, soit directement, soit dans un filtre. On verse une quantité déterminée d'eau bouillante. On laisse infuser un certain temps pour permettre à l'extraction de se produire; 5 à 10 minutes sont suffisantes pour obtenir une bonne infusion. Puis on filtre le mélange (ou on retire le filtre) pour consommer la préparation presque immédiatement.

En général, une infusion ne se conserve pas et doit être consommée dans les 12h, et en tout cas jamais au-delà de 24h après sa préparation. L'été, une infusion peut être conservée au réfrigérateur, mais il faut la consommer telle qu'elle, sans la faire bouillir à nouveau.

2.1.2. La décoction

Une décoction se prépare avec les parties plus dures de la plante (écorce, racine, rhizome, graines…), qui, pour libérer leurs principes actifs, nécessitent une plus longue période d'ébullition. Ce mode de préparation présente un inconvénient majeur : certains des principes actifs, sensibles à la température, que renferment ces parties des plantes peuvent se dégrader sous l'influence de la chaleur.

Préparation : on met le produit à bouillir dans un récipient contenant la quantité d'eau nécessaire. On maintient l'ébullition pendant 15 à 30 minutes. Ensuite on filtre la préparation avant de la consommer.

Une décoction se conserve plus longtemps qu'une infusion, surtout si elle est placée au réfrigérateur. On peut ainsi la consommer sur plusieurs jours, mais jamais au-delà d'1 semaine.

2.1.3. La macération

La macération est un procédé consistant à réduire la drogue en morceaux de taille appropriée, mélanger soigneusement avec le solvant d'extraction prescrit et laisser reposer dans un récipient fermé pendant un temps approprié, en agitant si nécessaire. La drogue épuisée est ensuite séparée du solvant d'extraction et si nécessaire pressée. La macération est la méthode idéale pour extraire des composés qui seraient susceptibles d'être détruits par la chaleur. Elle

permet d'extraire les principes actifs sans pour autant extraire les tanins, qui ont tendance à conférer un goût amer désagréable au produit.

Préparation : on met les parties de la plante choisies et la quantité d'eau nécessaire dans un récipient opaque (pour ne pas laisser filtrer la lumière). Puis on place ce mélange dans un endroit frais, de préférence à l'abri du soleil. Ne pas dépasser le temps indiqué : cela favoriserait la fermentation et la formation de moisissures.

Une macération dans l'huile ou l'alcool se conserve jusqu'à 1 mois, tandis que celles préparés dans l'eau se conservent moins longtemps (pas plus de 24h).

2.1.4. Dosage et mode d'emploi

Le tableau des tisanes disponible dans la pharmacopée Française (11^{e} édition) nous informe sur le mode d'extraction de chaque plante ainsi que la partie de plante à utiliser. Il est nécessaire de s'y référer pour obtenir le bon dosage de principe actif (quantité de plante à utiliser en grammes par litre d'eau, et doses quotidiennes à consommer en ml) car de la même façon que pour les médicaments allopathiques, les plantes médicinales peuvent engendrer des effets secondaires si elles ne sont pas utilisées correctement. Ainsi, les doses doivent être bien respectées.

En règle générale, pour les plantes considérées comme sûres, une surconsommation n'engendre pas ou peu d'effets indésirables importants. Mais s'agissant des plantes dites toxiques, la dose toxique, très proche de la dose thérapeutique, peut poser de gros problèmes en cas de surconsommation.
Afin d'éviter toute intoxication, il faut bien identifier une plante avant de la consommer. Il faut la peser scrupuleusement et bien respecter le mode d'emploi.

2.2. Les préparations liquides obtenues par extraction

2.2.1. Les teintures

Les teintures sont des préparations liquides obtenues par extraction, à partir de 1 partie en masse de drogue végétale pour 10 ou 5 parties en masse ou en volume de solvant d'extraction. Les teintures sont généralement préparées soit par extraction directe à partir de la drogue

végétale avec de l'éthanol de concentration appropriée, selon un procédé de macération ou de percolation, soit par dissolution, avec de l'éthanol de la concentration requise, d'un extrait sec ou mou produit à partir de la drogue végétale avec le même solvant d'extraction que celui qui serait utilisé pour la préparation par extraction directe.

Le degré alcoolique utilisé est fonction :

- D'une part, de la nature des principes actifs à extraire
- D'autre part, de la texture des tissus à traiter : fleurs et feuilles fragiles (30 à 45° alcoolique), feuilles coriaces et graines (45 à 55° alcoolique), écorces, racines et graines coriaces (50 à 70° alcoolique).

Les teintures se conservent à l'abri de la lumière.

Les teintures-mère (TM) pour préparations homéopathiques sont des préparations liquides, obtenues par l'action dissolvante d'un véhicule approprié sur des matières premières. Ces dernières sont généralement utilisées à l'état frais ou, parfois, sous forme desséchée. Elles peuvent également être obtenues à partir de sucs végétaux avec ou sans addition d'un véhicule. Pour certaines préparations, les matières à extraire peuvent subir un traitement préalable. C'est à partir de la TM que l'on réalise les dilutions hahnemanniennes ou korsakoviennes. Elle peut aussi se prescrire en tant que telle, chez l'adulte et éventuellement chez l'enfant. Chez l'adulte, la dose usuelle est de 25 à 50 gouttes par prise, souvent à raison de 1 à 3 fois par jour. Chez l'enfant, en raison de son titre en alcool, il est coutume de ne pas donner plus de 5 à 10 gouttes dans un verre d'eau ou une limonade par prise, 2 à 3 fois par jour.

2.2.2. Les extraits fluides

Les extraits fluides sont des préparations liquides obtenues par extraction dont, en général, 1 partie en masse ou en volume correspond à une partie en masse de la drogue végétale séchée. Les extraits fluides titrés sont uniquement définis par leur teneur en constituants possédant une activité thérapeutique connue.

Les extraits fluides sont préparés soit par extraction directe à partir de la drogue végétale avec de l'éthanol de concentration appropriée et/ou de l'eau, et si nécessaire d'autres substances

(glycérol ou solution d'ammoniaque par exemple), soit par dissolution, avec de l'éthanol de la concentration requise et/ou de l'eau, d'un extrait sec ou mou produit à partir de la drogue végétale avec le même solvant d'extraction que celui qui serait utilisé pour la préparation par extraction directe.

Les extraits fluides se prescrivent à raison de 1 à 3 fois 50 gouttes par jour.

2.3. Les extraits secs

Les extraits secs sont des préparations solides obtenues par évaporation du solvant ayant servi à leur production. Les extraits secs ont généralement une perte à la dessiccation ou une teneur en eau qui est au maximum de 5 % m/m.
Ils se conservent en récipient étanche à l'abri de la lumière.

3. Les autres formes d'utilisation des plantes médicinales

3.1. Les Extraits de Plantes Standardisées (EPS) (19)

Un extrait de plantes standardisé (EPS) est une préparation à base de plantes, à teneur garantie en principes actifs. Ces extraits ont été mis au point par le pharmacologiste Daniel Jean et commercialisés au début des années 2000. Les plantes fraiches sont broyées à froid (−90 °C). Leurs principes actifs sont ensuite récupérés par multi-extraction hydro alcoolique et préservés dans une solution glycérinée. Les EPS ont un goût très acceptable par les adultes comme par les enfants. On donne en général une demi-cuillère à café pour les enfants et 1 cuillère à café pour les adultes dans un peu d'eau, 2 à 3 fois par jour. Les EPS ont des effets plus puissants que les tisanes car ils sont plus concentrés en principe actif de plante

4. Standardisation des extraits

Les médicaments à base de plantes sont des mélanges complexes de nombreux constituants. Ainsi, selon le lot de matière première, selon les modalités de fabrication de l'extrait (nature du solvant, proportions, durée et température d'extraction...), il est presque impossible d'obtenir des extraits de composition totalement similaire, en dépit de l'utilisation de drogues présentant des teneurs initiales identiques en principes actifs ainsi que des procédés de fabrication précis. Il est donc indispensable de standardiser les préparations.

4.1. Le DER ("drug-extract ratio" ou rapport drogue/extrait)

Rapport de la quantité de drogue végétale utilisée pour la production d'un extrait à la quantité d'extrait obtenue. La valeur qui précède le signe de division représente la quantité (relative) de drogue végétale utilisée, la valeur qui suit le signe de division représente la quantité (relative) d'extrait obtenue. Ainsi, un rapport de 20:1 indique une teneur de 5 % en substances extractives dans le produit tandis qu'un rapport drogue-extrait de 4:1 indique une teneur en substances extractives de 25 %. De manière à garantir des extraits de composition constante, les quantités de drogues utilisées doivent varier selon la teneur en constituants actifs. En conséquence, il est généralement fait mention d'une fourchette de valeurs ; par exemple 6-8:1 signifie qu'une partie d'extrait correspond à 6 à 8 parties de drogue. Si le DER est plus élevé, la fourchette devient également plus large, comme 15-25:1.

Le DER est donc le rapport entre la quantité de drogue initiale (exprimée en g ou kg) et la quantité de la préparation obtenue (extrait brut exprimé en g ou kg).

4.2. La standardisation

La standardisation des préparations consiste à garantir une qualité pharmaceutique constante pour un médicament à base de plantes. On peut utiliser la définition suivante :

Standardiser consiste à uniformiser les procédures de qualité à toutes les étapes de fabrication, depuis la drogue de départ jusqu'à l'extrait, afin d'aboutir à un standard spécifié.

Tous les paramètres influant sur la qualité du produit (extrait, produit fini) doivent être définis et respectés et concernent la drogue de départ (son origine, ses procédés de culture, la partie de plante, son identité, sa pureté, sa teneur), mais aussi la nature et la concentration du solvant d'extraction, le procédé de fabrication (macération/percolation, température, durée, pression lors de la fabrication, procédé de séchage, contrôles en cours de fabrication). Les demandes d'AMM font de plus en plus souvent appel à une standardisation de tous ces paramètres.

II. Les plantes utiles dans l'HTA

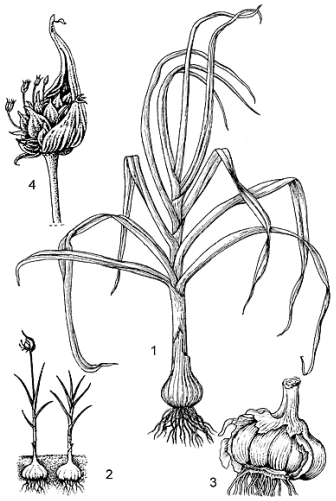
PARTIE 1 : plantes hypotensives

1. L'ail commun : *Allium sativum* L. (Alliacées/Liliacées)

1.1. Détermination botanique (16)(20)(21)

Origine : Il y a plus de 5000 ans, l'ail serait apparu en Asie centrale et se serait très rapidement implanté dans toute l'Asie et l'Europe par le biais des tribus nomades, des explorateurs et des colporteurs. Toutes les grandes civilisations (chinoises, égyptiennes, grecques, romaines,…) en ont fait, à un moment ou à un autre, l'apologie. Les premières traces écrites remontent à quelques 3000 ans avant JC au Moyen-Orient et 1800 ans avant JC en Inde. Un papyrus égyptien (le Codex Ebers) daté de 1550 avant JC mentionne l'ail et cite ses nombreuses qualités médicinales et ses diverses applications thérapeutiques, notamment dans l'hypertension artérielle, contre les tumeurs et les parasites. L'ail est aujourd'hui cultivé dans le monde entier, notamment dans les régions du pourtour méditerranéen. Il est planté au printemps et récolté en juillet-août.

Description botanique : C'est une plante vivace par son bulbe de 20 à 40 cm, glabre, à odeur très forte. Elle est composée d'une tige creuse et assez grande qui porte une inflorescence terminale en ombrelle composée de nombreuses fleurs blanches ou rosées. Le bulbe (ou « tête ») est lui-même constitué de 10 à 16 bulbilles arquées appelées caïeux (ou "gousses" d'ail). Ses caïeux sont blancs ou rosés, ovoïdes-oblongs, aplatis sur une face et enveloppés d'une tunique membraneuse blanchâtre.
L'ail a une odeur forte et un goût âcre. Cette odeur pénétrante et désagréable est due à la présence d'une molécule qui ne préexiste pas dans la plante, mais qui se forme lors de la coupure ou du broyage du bulbe.



1 et 2 : port de la plante ; 3 : bulbe ; 4 : inflorescences

Figure 1 : Description de l'ail (22)

Drogue végétale : bulbe, privé de la couche cornée externe, d'*Allium sativum* L., divisé, cryodesséché ou séché à une température ne dépassant pas 65°C, et réduit en poudre. La drogue desséchée doit avoir une teneur au minimum de 0,45% d'allicine ($C_6H_{10}OS_2$). [Pharmacopée Européenne 10^{e}édition]

1.2. Constituants chimiques principaux (16)(23)

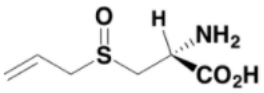
Le bulbe renferme des sucres (fructanes), des saponosides stéroïdiques (hétérosides de furostanol : sativosides, proto-éruboside-B), des flavonoïdes, des vitamines et est surtout connu pour ses composés soufrés.

La constituant principal de l'ail frais non contusé est un acide aminé soufré inodore : l'alliine ou le sulfoxyde de S-allyl-L-(+)-cystéine. Sa teneur est variable selon l'origine géographique de la drogue végétale et de sa période de récolte. Lorsque les tissus sont coupés ou broyés, l'alliine se dégrade par une enzyme appelée l'alliinase en acide pyruvique et acide 2-propène sulfénique aussitôt transformé en allicine (0,3% de la masse fraiche). C'est l'allicine qui confère son odeur si particulière à l'ail, et qui est surtout à l'origine de ses propriétés pharmacologiques et thérapeutiques. Par oxydation à l'air on obtient le disulfure de diallyle qui est le constituant majeur de l'essence d'ail. Pour conserver sa teneur en allicine, la poudre doit être rapidement séchée à une température inférieure à 65°C.

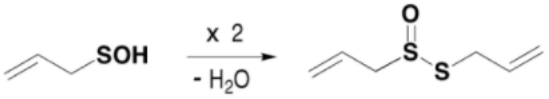
L'analyse des extraits alcooliques d'ail met en évidence la présence de produits de

condensation de l'allicine : 6Z- et 6E-ajoènes et des produits de cycloaddition du propènethial (vinyldithiines).

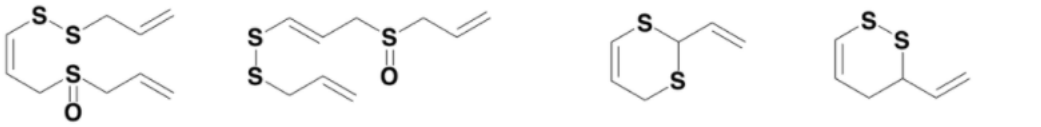
Selon la forme utilisée (essence, extraits alcooliques ou huileux, ail frais, poudre, ail « vieilli ») la composition en allicine peut varier ce qui rend souvent délicate l'interprétation et la comparaison des études pharmacologiques ou cliniques. La forme la plus utilisée pour les essais cliniques est la poudre d'ail.



Alliine ou
S-allyl-L-(+)-cystéine sulfoxyde



acide 2-propène sulfénique *alliicine (diallylthiosulfinate)*



Z-ajoène *E-ajoène* *2-vinyl-(4H)-1,3-dithiine* *3-vinyl-(4H)-1,2-dithiine*

1.3. Etudes Pharmacologiques (24)

Considérant que l'ail contient une variété de composés contenant du soufre, une étude récente a supposé que l'allicine, principal constituant de l'ail, peut exercer une activité vasorelaxante en induisant la production de sulfure d'hydrogène (H_2S), entraînant finalement une réduction de la pression sanguine.

L'allicine, a été testé in vitro sur les artères mésentériques isolées (vaisseau représentatif de la microcirculation) des rats et in vivo à l'aide d'une méthode d'évaluation de la pression artérielle (méthode de la coiffe de la queue) sur des rats spontanément hypertendus (25). Tous les rats étaient âgés de 12 semaines et pesaient de 180 à 200 g. L'allicine (un liquide transparent incolore ou jaune pâle, cryoconservation scellée, 5,2 mg/mL) a été biosynthétisée à partir d'alliine et d'alliinase extraites de l'ail à basse température.

In vitro (figure 1), les anneaux d'artères mésentériques intacts de rats ont été contractés avec KCl (60 mM) ou U46619 (0,1 u M) jusqu'à atteindre un plateau de contraction, et des courbes de concentration-réponse cumulées d'allicine (2,50 à 15,77 mM) ont été réalisées. Comparativement, les mêmes courbes ont été réalisés (figure 2) sur les anneaux intacts d'endothélium (E+) et dépourvus d'endothélium (E-). La relaxation a été exprimée en pourcentage de réduction de tension par rapport à la pré-contraction.

Les figures 1 et 2 montrent que l'allicine a exercé un effet vasorelaxant dose-dépendant sur les anneaux intacts d'endothélium pré-contractés avec KCl ou U46619.

Figure 1 : Relaxation induite par l'allicine dans les anneaux intacts (E+) pré-contractés avec KCL (A) et U46619 (B) ; n=8 dans chaque groupe

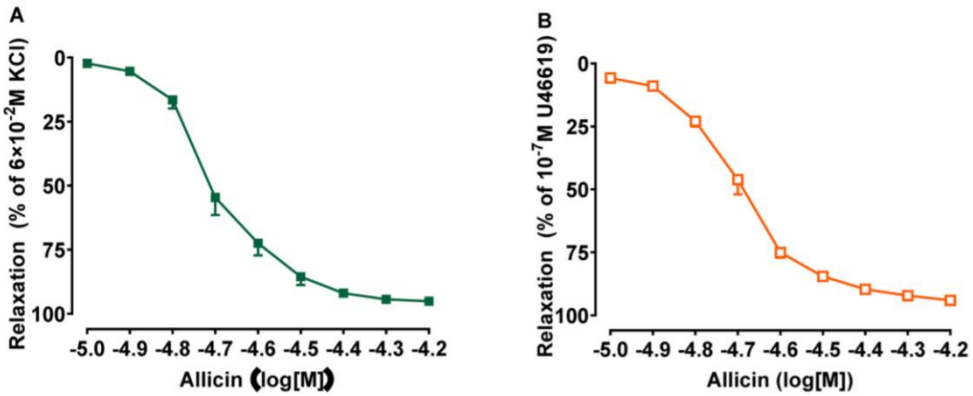
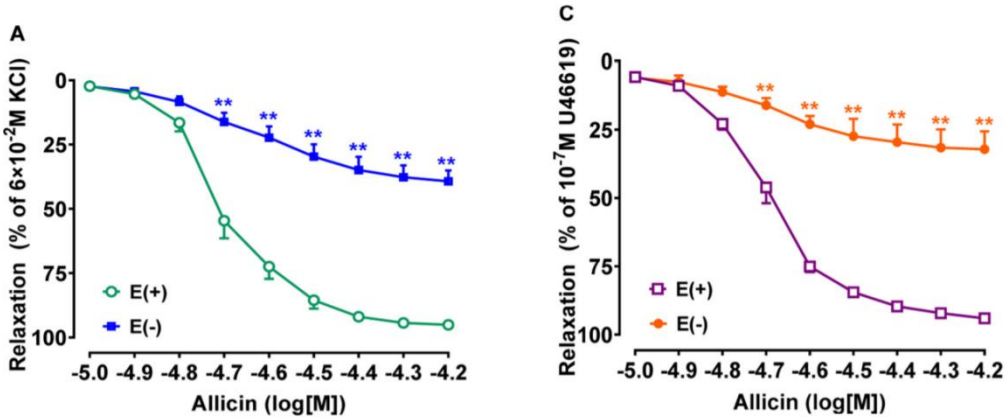


Figure 2 : Effet vasorelaxant de l'allicine sur les anneaux sans endothélium pré-contractés par KCL et U46619



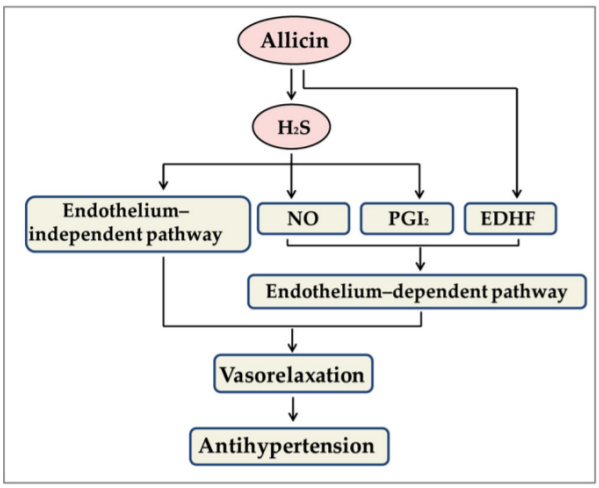
Résultats : De faibles concentrations micro molaires de H2S libre ont augmenté l'effet vasorelaxant dans les anneaux d'artères mésentériques de rats par ouverture des canaux K + suivie d'une diminution du calcium des muscles lisses. Lorsque l'endothélium des artères

mésentériques de rats a été supprimé, l'effet vasorelaxant de l'allicine a été significativement atténué mais n'a pas disparu, indiquant que l'activité vasorelaxante de l'allicine repose sur l'intégrité de la couche endothéliale. De plus, la relaxation induite par l'allicine a été complètement éliminée dans les artères mésentériques de rats dénudés en endothélium et pré incubés avec l'inhibiteur de l'H_2S synthase (PAG), indiquant que la relaxation de l'allicine indépendante de l'endothélium peut être attribuée à la production de H_2S.

Ces résultats impliquent que l'effet vasorelaxant de l'allicine est fortement corrélé à l'endothélium.

Cependant, tout cela les a amenés à une question importante : quelles voies dérivées de l'endothélium interviennent dans les effets de relaxation de l'allicine ? Par conséquent, des recherches supplémentaires ont été menées pour clarifier les mécanismes plus profonds liés à l'endothélium. L'endothélium régule l'homéostasie vasculaire en modulant le tonus vasomoteur en sécrétant trois types de facteurs de relaxation dérivés de l'endothélium, y compris l'oxyde nitrique (NO), la prostaglandine (PGI2), et le facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium (EDHF). NO, un gaz synthétisé de manière endogène à partir de l'amino acide L-arginine par NO synthase (eNOS), stimule le guanylate cyclase soluble (GCs), conduisant à une augmentation séquentielle du GMPc à partir du clivage de la guanosine triphosphate dans les cellules musculaires lisses vasculaires (VSMC) et responsable d'une vasodilatation. PGI2 est produit suite à la dégradation par la prostacycline synthase de l'acide arachidonique, qui est catalysée par l'enzyme cyclooxygénase. La PGI2 libérée des cellules endothéliales s'active en adénylylcyclase (AC), qui catalyse l'adénosine triphosphate en deuxième messager, l'AMPc, dans les cellules musculaires lisses vasculaires (VSMC) et entraîne une vasorelaxation. EDHF est une substance générée et libérée par les cellules endothéliales qui est capable de stimuler l'hyperpolarisation membranaire des VSMC et provoquer une vasodilatation (Schéma 1).

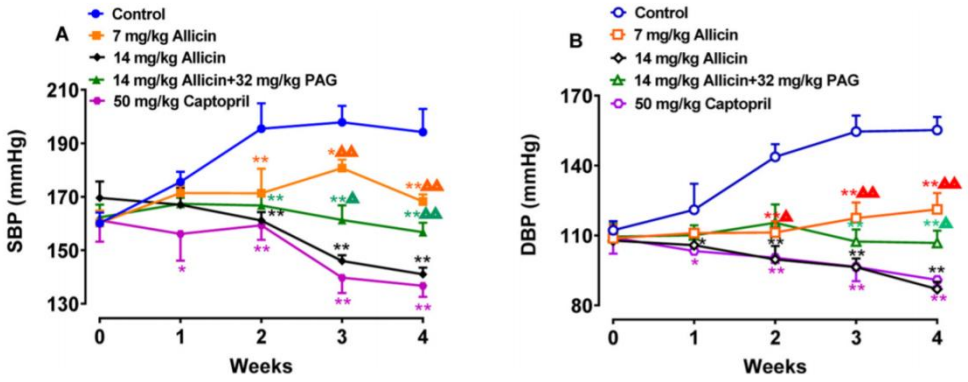
Schéma 1 : diagramme schématique des mécanismes d'action d'anti-hypertension de l'allicine via les voies de signal de vasorelaxation



Cette analyse récemment publiée a donc permis de démontrer que l'allicine a un important effet antihypertenseur et son effet antihypertenseur est lié à sa propriété vasodilatatrice et au mécanisme H_2S. La vasorelaxation de l'allicine dépendante de l'endothélium est médiée par les voies NO-GCs-GMPc, PGI2-AC-AMPc et EDHF, et la production de H_2S est impliquée dans les deux premières voies plutôt que dans la troisième, tandis que la vasodilatation indépendante de l'endothélium est principalement attribuée à la production de H_2S. Par conséquent, l'étude actuelle suggère que l'allicine pourrait être un agent alternatif pour réduire l'incidence des troubles cardiovasculaires dans la population souffrant d'hypertension.

In vivo (figure 3), les rats hypertendus ont été répartis au hasard en cinq groupes comme suit : le groupe témoin, le groupe auquel on administre 7mg / kg d'allicine, le groupe auquel on administre 14mg / kg d'allicine, un groupe à 14 mg / kg d'allicine + 32 mg / kg PAG (un inhibiteur de H_2S) et un groupe auquel on administre 50 mg / kg de captopril. Cette étude a été réalisée sur quatre semaines. La pression artérielle systolique (SBP) et la pression artérielle diastolique (DBP) des rats ont été mesurées, une fois par semaine pendant l'expérience. Avant la mesure, les rats ont été logés dans une boîte chaude pendant 10 min à 34 ° C pour faciliter la détection de la pulsation artérielle dans la queue et la stabiliser. Une moyenne de trois mesures a été utilisée pour une meilleure analyse.

Figure 3 : Effet de l'allicine et du PAG sur la pression artérielle systolique et la pression artérielle diastolique chez des rats hypertendus. A : changements dynamiques hebdomadaires du SBP. B : changements dynamiques hebdomadaires du DBP



* P<0,05, ** P<0,01, compared to control groupe ;ΔP<0,05, ΔΔP<0,01, compared to the 14 mg/kg allicin group ; n=10 in each group

Résultats : Sur la figure 3, les niveaux de SBP et de DBP dans le groupe témoin ont augmentés au cours du temps, tandis qu'on observe une diminution significative de la pression systolique et diastolique du groupe allicine à 14 mg / kg et du groupe captopril à 50 mg / kg. Par rapport au groupe témoin, les niveaux de SBP et de DBP dans les groupes allicine à 7 mg / kg et 14 mg / kg ont tous deux diminué jusqu'à un certain point.

Les groupes auxquels on a administré l'allicine avec deux doses différentes montrent que les taux de SBP et de DBP du groupe à 14 mg / kg d'allicine sont significativement inférieurs à ceux du groupe ayant eu 7 mg / kg d'allicine à la troisième et quatrième semaine. Comparé au groupe témoin, les niveaux de SBP et de DBP du groupe ayant eu 14 mg / kg d'allicine + PAG ont diminué significativement à la quatrième semaine, mais sont toujours supérieurs à ceux du groupe à 14 mg / kg d'allicine.

La présente étude a donc démontré que l'allicine extraite de l'ail est capable de réduire la SBP et la DBP chez des rats spontanément hypertendus à la dose de 7 mg / kg et 14 mg / kg, et l'effet antihypertenseur dans le groupe avec 14 mg / kg d'allicine était plus puissant que dans le groupe allicine 7 mg / kg, indiquant que l'effet antihypertenseur de l'allicine sur les rats hypertendus dépend de la dose.

Diverses études et essais conduits chez l'animal, au cours de ces 20 dernières années, ont mis en évidence une faible activité anti-agrégante plaquettaire de l'ail et de ses composés, démontré in vitro, liés aux ajoènes inhibiteurs de la cyclooxygénase (ce qui va empêcher la synthèse des thromboxanes et donc inhiber l'agrégation plaquettaire) mais également des

propriétés anticoagulantes, antibactériennes, antifongiques, anti oxydantes, hypoglycémiantes etc.

1.4. Etudes cliniques

L'analyse la plus récemment publiée (26) sur les divers effets cardioprotecteurs de l'ail a indiqué que les suppléments d'ail sont efficaces pour les sujets souffrant d'hypertension et de taux de cholestérol légèrement élevés. Plus de 10 études réalisées sur des adultes normo tendus et hypertendus auxquels on administre de la poudre d'ail Kwai ont suggéré que le supplément d'ail à des doses allant de 600 à 900 mg / jour exerce des effets importants sur la tension artérielle chez les personnes hypertendues, mais pas chez les personnes normo tendues. De même, dans l'étude clinique de Nakasone et al (27), le traitement par un régime complémentaire à base d'homogénat d'ail frais pendant 12 semaines a entraîné une réduction significative de la systole et de la diastole uniquement chez les patients souffrant d'hypertension. La capsule administrée aux participants de l'étude contenait 188 mg d'une préparation d'ail constituée d'un mélange poudreux d'homogénat d'ail et de jaune d'œuf. Ceci est fait en pétrissant et en pulvérisant des bulbes d'ail écrasés avec des jaunes d'œufs à un rapport de poids de 80:20. Les effets les plus cohérents ont été observés dans des études utilisant l'extrait d' « ail vieilli », une autre préparation d'ail produite par vieillissement naturel d'ail frais qui a macéré dans de l'eau ou de l'alcool pendant plus de 10 mois avant d'être transformé en un complément alimentaire. Il a été démontré que l'ail vieilli réduisait considérablement la pression artérielle chez les patients souffrant d'hypertension non contrôlée, ce qui suggère qu'il peut être utilisé comme traitement d'appoint puissant pour l'hypertension non contrôlée.
L'allicine a été considérée comme un ingrédient actif majeur dans la supplémentation en ail, car il a été rapporté qu'elle exerce des effets inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et donc inhibe la formation d'angiotensine II (*cf partie 1 Le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone*).

Curieusement, Ried et al (28) ont démontré que l'« ail vieilli » administré à des doses allant de 240 à 960 mg sur 12 semaines, chez des patients souffrant d'hypertension systolique non contrôlée, abaissait la rigidité artérielle tout en maintenant leur élasticité, diminuait l'inflammation et améliorait le microbiote intestinal de manière bénéfique pour la santé cardiovasculaire.

En ce qui concerne l'effet anti-athérosclérose de l'ail, de nombreuses études ont rapportés que les extraits d'ail bruts ou d'huile essentielle d'ail diminuent la teneur en cholestérol sérique total, en LDL tout en augmentant le taux de HDL. Son mécanisme passe par l'inhibition de l'hydroxyméthylglutaryl-CoA-réductase (HMG CoA réductase) et neutralise la réorganisation des lipoprotéines.

1.5. Indications retenues

Il est reconnu par l'EMA (29) comme médicament traditionnel à base de plantes utilisé comme adjuvant pour la prévention de l'athérosclérose et comme médicament traditionnel à base de plante pour soulager les symptômes du rhume.
En Allemagne, la monographie établie par la commission E du BfArM précise que le bulbe d'ail est utilisé comme complément des mesures diététiques en cas d'hyperlipidémie, ainsi que pour la prophylaxie des modifications vasculaires induites par l'âge.

1.6. Posologie (16)(29)

L'ail peut être utilisé comme adjuvant pour la prévention de l'athérosclérose chez les adultes et les personnes âgées sous forme de préparations à base de plantes :

- Substance végétale en poudre à la dose unique de 300 mg à 750 mg soit en dose quotidienne de 900 à 1380 mg divisé en 3 à 5 prises.
- Extrait liquide de bulbe frais (DER 2-3: 1) dont le solvant d'extraction est l'huile de colza raffinée à une dose unique de 110 à 220 mg 4 fois par jour soit à une dose quotidienne de 440 à 880 mg

Dans cette première indication l'utilisation chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'est pas recommandé mais il n'y a aucune restriction quant à la durée d'utilisation.

L'ail peut également être utilisé chez les adolescents, adultes et personnes âgées pour soulager les symptômes du rhume sous forme de préparations à base de plante :

- Extrait sec (DER 5:1) obtenu avec de l'éthanol 34% v/v en solvant d'extraction à dose unique de 100 à 200 mg 1 à 2 fois par jour soit en dose quotidienne de 100 à 400 mg

Dans cette deuxième indication l'utilisation chez les enfants de moins de 12 ans n'est pas recommandée. Si les symptômes persistent plus d'une semaine pendant l'utilisation du médicament, un médecin ou un professionnel de la santé qualifié doit être consulté.

1.7. Effets secondaires et interactions (30)(29)(16)

Effets secondaires : Le principal effet indésirable signalé au cours des essais est l'odeur que les composés soufrés confèrent à l'haleine et à la sueur. Plusieurs études ont également démontré de manière peu fréquente que la consommation de quantités excessives de cette plante, en particulier lorsque l'estomac est vide, peut causer des effets secondaires gastro-intestinaux (diarrhée, sensation de brûlures, flatulences…). De rare cas de saignements et accidents hémorragiques ont été rapportés, notamment comme complication post opératoire. Ils sont peut-être liés à l'activité anti-agrégante plaquettaire. L'ail, ingéré ou inhalé, peut provoquer (rarement) une réaction allergique (réaction cutanée, asthme). Une interaction avec les anticoagulants est envisageable, une observation au moins a d'ailleurs été relatée. Il est sans aucun doute prudent de s'abstenir d'une consommation exagérée d'ail dans les jours qui précèdent une intervention chirurgicale.

Interactions : En raison de ses propriétés anti-thrombotiques, principalement attribuées aux ajoènes, l'ingestion de préparations d'ail doivent être utilisées avec prudence chez les patients sous traitement anticoagulant oral et/ou sous traitement antiplaquettaire car ils peuvent augmenter le temps de saignement.
L'ingestion concomitante d'un supplément d'ail en poudre et de Saquinavir/Ritonavir est contre-indiquée car elle réduit la concentration plasmatique du médicament provoquant une perte de réponse virologique et donc une résistance possible à un ou plusieurs composants du régime antirétroviral.

1.8. Conclusion

L'Effet reconnu anti-athérosclérose de l'ail passe par l'inhibition de l'hydroxyméthylglutaryl-CoA-réductase tout comme les médicaments allopathiques disponibles dans cette indication mais également par l'action anti-oxydante de ses molécules réduisant l'attaque des parois vasculaires par les radicaux libres. Les études réalisées chez des patients hypertendus ont montré que l'ail constituait une alternative thérapeutique très intéressante pour réduire l'hypertension artérielle, notamment grâce aux effets inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine induit par l'allicine, ce qui suggère qu'il peut être utilisé comme traitement

d'appoint dans les cas d'hypertension non contrôlée, chez des patients avec un profil lipidique perturbé.

2. L'Olivier : *Olea Europaea* L. (Oleaceae)

2.1. Détermination botanique (31)(23)(16)

L'olivier est l'arbre qui a accompagné toutes les civilisations du bassin méditerranéen depuis la naissance de l'écriture il y a 5500 ans environ au Proche-Orient. Egyptiens (1350 av JC), Hébreux, Grecs, Romains et arabes relatent dans leurs écrits la culture de l'olivier et le rôle de l'huile comme aliment, cosmétique et combustible pour lampe à huile, sans oublier le travail artisanal de son bois. Arbre mythique, il est le symbole de la paix, avec le rameau choisi par Dieu pour annoncer à Noé la fin du déluge, et le symbole de la longévité, avec ses individus millénaires, voire plurimillénaires, témoins de l'époque de JC, qui parsème encore le bassin méditerranéen.

La feuille était connue des anciens, en médecine grecque avec Dioscoride (1^{e} siècle) et en médecine arabe avec Avicenne (Xe siècle) qui recommandaient la feuille astringente en décoction contre les dents cariées pour les faire tomber. Au XIXe siècle, Cazin reconnait aux feuilles et à l'écorce des propriétés amères, toniques et fébrifuges capables de traiter, comme le quinquina, des fièvres intermittentes comme le paludisme ou la fièvre typhoïde.

Fournier (XXe siècle) ajoute les effets diurétiques des feuilles et de l'écorce et l'action hypotensive des feuilles chez des patients hypertendus. En application locale, la décoction de feuilles est utile sur les plaies putrides ou gangréneuses. L'huile d'olive était préconisée en onction après les fièvres éruptives et sur les brûlures.

Description botanique : L'olivier est un arbre ou un arbuste à feuilles persistantes, richement ramifié, et atteint (selon la variété) des hauteurs de 10 à 20 mètres. Les oliviers sauvages sont plus petits que les variétés. Les jeunes branches sont sans nervures. L'écorce des jeunes branches est vert gris et lisse, les pétioles et le limbe des feuilles sont intensément gris argent ou rouillées. L'écorce se fissure avec l'âge. La feuille simple, entière à apex mucroné (apex qui forme une pointe raide dure et non aigüe) est épaisse, coriace, lancéolée à obovale. La face supérieure est de couleur vert gris, lisse et luisante ; la face inférieure est plus claire et pubescente. Le fruit (l'olive) est une drupe solitaire à noyau ellipsoïdal à presque sphérique, d'une longueur de 0,7 à 4 cm et d'un diamètre de 1 à 2 cm. Le « noyau » dur, la graine, est entourée de pulpe molle. La couleur des olives vertes est le vert, celles des olives mûres est le

noir ou le violet-brun. L'olivier le plus productif a environ 20 ans.

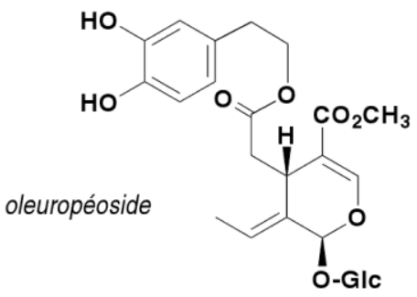


Figure 2 : L'olivier

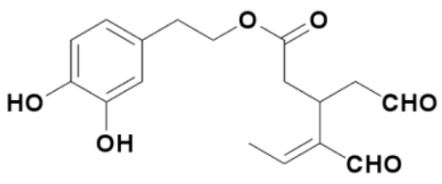
Drogue végétale : La feuille d'*Olea europeae* L. La drogue desséchée doit avoir une teneur en minimum de 5,0 pour cent d'oleuropéine ($C_{25}H_{32}O_{13}$) et l'extrait desséché doit avec une teneur au minimum de 16,0 pour cent d'oleuropéine. [Pharmacopée Européenne 10^{e}édition]

2.2. Constituants chimiques principaux (23)

La feuille de l'olivier est caractérisée par la présence de plusieurs séco-iridoïdes : oleuropéine (majoritaire, 60-90mg/g), 11-déméthyl-oleuropéoside, diester méthylique (7,11) de l'oléoside, ligustroside, oleuroside et des aldéhydes séco-iridoïdiques non hétérosidiques (oléacine). On note également la présence de triterpènes, d'acides-phénols (acide caféique), de flavonoïdes…. La composition est étroitement dépendante de l'origine géographique et des conditions agro-écologiques, notamment de la saison.



oleuropéoside



oléacine

2.3. Etudes pharmacologiques (32)

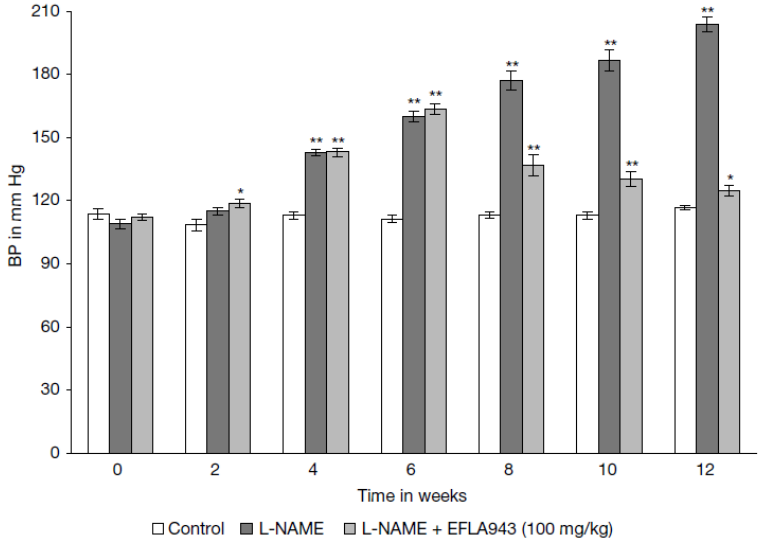
Dans le début des années 1900, une substance amère des feuilles d'olivier a été isolée et identifié comme étant l'oleuropéine, principe actif auquel on attribuait l'activité hypotensive des extraits de feuilles d'olivier. En 1986, après avoir réalisé une extraction des feuilles d'olivier dans un mélange hydro-alcoolique (50:50, v/v) à basse température, et après avoir administré cet extrait chez des rats hypertendus à la dose de 40ml/kg, l'étude de Ribeiro et al (32) conclu qu'un effet hypotenseur significatif a bien été observé. Cet effet hypotenseur, étudié in vitro, pourrait être associé à l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine induit non seulement par l'oleuropéine mais également par l'oléacine (33) et a une activité de blocage des canaux calciques dû à un produit de dégradation de l'oleuropéine, le 3,4-dihydroxy-phényl-éthanol (34). Cependant des études sont toujours en cours pour mieux élucider son mécanisme d'action.

De nombreuses études in vitro et in vivo ont été réalisées depuis, dont celle de Zarzuelo et al. (35) qui a, une fois de plus, confirmé l'effet hypotenseur et vasodilatateur d'une décoction lyophilisée de feuille d'olivier sur des aortes de rats isolées. Cependant les résultats sur les effets hypotenseurs d'extrait de la feuille d'olivier n'étaient pas toujours cohérents en raison de l'instabilité de l'extrait et du manque de standardisation de ses constituants. C'est pourquoi Flachsmann AG a développé et validé un extrait sec standardisé de la feuille d'olivier EFLA 943, titrant 18 à 26% m/m d'oleuropéine.

Avec cet extrait standardisé EFLA 948, une nouvelle étude (36) a été menée sur des rats préalablement rendus hypertendus après traitement par L-NAME (NG-nitro-L-arginine méthyle ester : inhibiteur de l'oxyde nitrique synthase). Dans un premier temps, l'administration orale de l'extrait à différentes doses (25, 50 et 100 mg/kg) en même temps que L-NAME pendant une période de 8 semaines a montré une relation dose-effet dépendante contre l'augmentation de la pression artérielle induite par L-NAME, les meilleurs effets étant induits par une dose de 100 mg/kg d'EFLA 948. Dans un 2^{e} temps, afin d'étudier si l'extrait est capable de réduire la tension artérielle, les animaux ont été répartis dans 3 groupes différents. Le premier groupe étant le groupe témoin qui n'a reçu aucun médicament mais une dose orale de solution saline (0,2ml) par jour pendant la durée de la période expérimentale (12 semaines) ainsi que les 2^{e} et 3^{e} groupes dans lesquels tous les rats ont été rendus hypertendus à la suite d'un traitement avec L-NAME par voie orale a une dose quotidienne de 50mg/kg

pendant 6 semaines. A la fin de cette période de 6 semaines, les rats hypertendus ont été répartis aléatoirement dans les groupes 2 et 3. Dans le groupe 2 les rats ont reçu du L-NAME seul pendant 6 autres semaines et dans le groupe 3 les animaux ont reçu l'extrait de feuilles d'olivier à une dose orale de 100 mg/kg avec L-NAME pour les 6 autres semaines.

Figure 1 : Les changements de la pression artérielle systolique des animaux traités avec L-NAME (50 mg/kg par jour par voie orale) pendant 12 semaines (n=20) et des animaux traités avec L-NAME pendant 6 semaines, puis avec l'extrait de feuilles d'olivier, EFLA 943 (100 mg/kg par jour par voie orale) pendant 6 semaines supplémentaires tout en continuant le traitement avec L-NAME (n = 20) par rapport aux contrôles normaux (n = 15).



Chaque point représente les valeurs moyennes de la pression artérielle + les astérisques indiquent une différence significative par rapport au contrôle p<0,05* et à p<0,01 **, respectivement

La pression artérielle moyenne des animaux au début de l'expérience était de 109 mmHg mais atteignait 204 mmHg au bout de 12 semaines de traitement par L-NAME, soit une augmentation de 87%. 6 semaines après le début du traitement, dans les 2^{e} et 3^{e} groupes, la tension artérielle moyenne des rats avait atteint 160 mmHg constituant une augmentation d'environ 46%. Dans le 3^{e} groupe les rats ont commencés à être traités par l'extrait de feuille d'olivier à la dose de 100 mg/kg par jour après 6 semaines de traitement par L-NAME, tout en poursuivant ce dernier traitement. La pression artérielle des animaux qui avait augmenté de 46% après 6 semaines de traitement par L-NAME seul, a commencé à baisser progressivement au cours des 6 semaines suivantes pour atteindre une moyenne de 125 mmHg à la fin de la période expérimentale, constituant seulement une augmentation de 12% par rapport aux valeurs initiales, signalant ainsi une normalisation de la pression artérielle.

L'EFLA 948 inverse donc le dysfonctionnement induit par L-NAME lorsqu'il est administré après le développement de l'hypertension artérielle et prévient l'apparition d'un tel dysfonctionnement lorsqu'ils sont administrés au début ensemble avec L-NAME.

2.4. Etudes cliniques

Sur la base des résultats positifs observés en préclinique, un essai clinique (37) comparant les effets de EFLA 943 par rapport aux effets du Captopril en double aveugle a été conçu principalement pour confirmer l'effet antihypertenseur de l'extrait de la feuille d'olivier ainsi que sa tolérance par rapport au captopril chez les patients souffrant d'hypertension (PAS de 140-159 mmHg avec PAD < 99 mmHg) au dépistage, traités ou non par des médicaments antihypertenseurs et âgés entre 25 et 60 ans. Secondairement, l'amélioration du profil lipidique a également été étudié (modification des taux plasmatiques à jeun de LDL, HDL, taux de cholestérol total et triglycérides). Les sujets qui avaient été sous médicament antihypertenseur ont été invités à arrêter leur traitement pendant la participation à l'étude et n'ont été inscrits qu'après accord.

L'essai dans un premier temps consistait à réaliser une période de rodage de 4 semaines par régime alimentaire seul. S'en est suivi une période de traitement en double aveugle de 8 semaines où les patients recevaient soit le médicament de contrôle actif, le Captopril, soit l'extrait standardisé de feuille d'Olivier EFLA 943 (le lot utilisé avait une teneur de 19,9% m/m d'oleuropéine). Dans cette étude, des visites hebdomadaires aux patients ont été réalisées afin de minimiser les risques de non-conformité ainsi que la perte de suivi des évènements.
Pendant les 8 semaines de traitement, l'extrait de feuille d'olivier a été administré en dose continue de 500 mg deux fois par jour, tandis que le Captopril a été administré à une dose initiale de 12,5 mg deux fois par jour pendant les deux premières semaines. La réponse du patient au traitement a été évaluée après deux semaines de traitement, après quoi si la PAS était inférieure à 140 mmHg ou s'il y avait une diminution de 5 mmHg par rapport à la valeur initiale, le patient restait à la dose initiale, autrement il se voyait augmenter son dosage de Captopril à 25 mg deux fois par jour pendant le reste de l'étude. En cas d'évènements indésirables graves, le médicament d'essai a été arrêté immédiatement et le patient traité avec un traitement approprié.

Cette étude réalisée d'octobre 2007 à août 2008 a inclus 232 patients dont seulement 148 sujets ont terminé l'étude conformément au protocole de l'étude. Au total, 1057 effets

indésirables ont été signalés. La majorité des évènements indésirables étaient assez légers (99,8%) et comparables entre les groupes. Les évènements indésirables les plus courants ayant contribués à plus de 5% du total des évènements observés au cours de l'étude étaient de la toux (4,6% dans le groupe d'extrait de feuille d'olivier et 7,0% dans le groupe Captopril) et les vertiges (5,9% dans le groupe d'extrait de feuille d'olivier et 6,3% dans le groupe captopril).

Après 8 semaines de traitement, on observe chez tous les patients une réduction significative de la pression artérielle systolique ainsi que de la pression artérielle diastolique par rapport à leurs valeurs tensionnelle de départ. L'extrait de feuille d'olivier, à une dose quotidienne de 500mg, deux fois par jour, a démontré une activité comparable à celle exercée par Captopril administré à 12,5 ou 25 mg (en fonction de la réponse des sujets au traitement) deux fois par jour. En plus de ses effets bénéfiques sur la pression artérielle, l'extrait de feuille d'olivier a également démontré une amélioration du profil lipidique des sujets hypertendus. L'extrait a considérablement réduit le taux de cholestérol total ainsi que les taux de triglycérides des sujets de l'étude respectivement de 2,8% et 7,8%. Il y a également eu une réduction significative du LDL-cholestérol (2,9%). Un tel effet favorable sur le cholestérol n'a pas été observé chez les patients traités par Captopril alors que la réduction des triglycérides était également observée chez ces derniers mais de manière moins prononcée que chez les sujets traités par l'extrait des feuilles d'olivier. D'autres études, impliquant en particulier des sujets dyslipidémiques, sont nécessaires pour confirmer l'effet de l'extrait sur le profil lipidique.

2.5. Indications retenues (38)

Il est reconnu par l'EMA comme médicament traditionnel à base de plantes utilisé pour favoriser l'élimination rénale de l'eau. Le produit est un médicament traditionnel à base de plantes destiné à être utilisé dans une indication spécifiée exclusivement basé sur une utilisation de longue durée.

2.6. Posologie (38)

L'olivier peut être utilisé chez les adultes et les personnes âgées :

- Sous forme de tisane : 10 g de feuilles fraîches ou 5 g de feuilles séchées dans 150 ml d'eau en décoction 2 fois par jour (matin et soir).
- Sous forme de feuilles séchées broyées pour l'infusion en dose unique : 6-10 g, jusqu'à 3 fois par jour soit en dose journalière : 6-30 g

- Sous forme de feuilles séchées en poudre en dose unique : 275 mg, 3 à 5 fois par jour ou210-400 mg, 3 fois par jour soit en dose journalière : 630-1375 mg.

Le médicament est traditionnellement utilisé sur une période de 2-4 semaines. Si les symptômes persistent plus d'une semaine lors de l'utilisation du médicament, un médecin ou praticien de la santé qualifié doit être consulté. L'utilisation chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'est pas recommandé.

Voie d'administration : voie orale

2.7. Effets secondaires et interactions

Aucun effet secondaire n'a été rapporté. La prise est contre-indiquée chez patients atteints de maladie cardiaque ou rénale sévères (pour lesquels un apport hydrique réduit est recommandé). L'usage de la feuille d'olivier n'est recommandé ni avant l'âge de 18 ans, ni chez la femme enceinte ou allaitante.

Interactions : Aucune interaction à ce jour n'a été signalée.

2.8. Conclusion

L'effet des feuilles d'olivier sur l'hypertension a été prouvé à de nombreuses reprises à travers des études bien conduites. Cet effet hypotenseur pourrait être associé à l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et à une activité de blocage des canaux calciques mais également à la capacité de la feuille d'Olivier à favoriser l'élasticité et la capacité de dilatation des artères. En plus de ses effets bénéfiques sur la pression artérielle, l'extrait de feuille d'olivier a également démontré une amélioration du profil lipidique des sujets hypertendus. L'utilisation d'extrait de feuilles d'olivier s'avère donc intéressante chez ce profil de patients. Cependant l'EMA n'approuve pas encore ces indications concernant les feuilles d'olivier car des études sont toujours en cours pour mieux élucider son mécanisme d'action dans l'hypertension et d'autres études, impliquant en particulier des sujets dyslipidémiques, sont nécessaires pour confirmer l'effet de l'extrait sur le profil lipidique malgré le fait que toutes les études effectuées à ce sujet soient encourageantes.

3. Gui : *Viscum Album* L. (Santalaceae)

3.1. Détermination botanique (16)

Origine : Les Grecs associaient le gui à Hermès, grand messager de l'Olympe. Du temps des Gaulois, les druides allaient en forêt pour couper le gui sacré, le sixième jour de l'année celtique. Buisson toujours vert sur un arbre apparemment mort en hiver, il symbolisait la vie perpétuelle. Plante sacrée, les druides lui attribuaient des vertus médicinales et même miraculeuses. Le gui était un talisman qui chassait les mauvais esprits, purifiait les âmes, guérissait les corps, neutralisait les poisons, assurait la fécondité des troupeaux, permettait même de voir les fantômes et de les faire parler. Les Gaulois le nommaient « celui qui guérit tout ».

En Europe du Nord (y compris en France), il est d'usage de s'embrasser sous une branche de gui et de choisir une baie de la gerbe, symbole de prospérité et de longue vie au moment des fêtes de Noël et du jour de l'an (à minuit précisément), la gerbe de gui étant accrochée au plafond ou au-dessus de la porte d'entrée. Cette tradition du baiser fait partie de tout un rituel du mariage lors des fêtes grecques des Saturnales. La saison voulant que le gui abonde, on en cueillit dès le Moyen Âge pour l'offrir avec ce souhait : « Au gui l'an neuf ». En Angleterre au XVIII^{e} siècle, si une jeune femme célibataire acceptait un baiser alors qu'elle se trouvait sous la « kissingball » (littéralement la « boule à baisers », boule de gui décorée et accrochée aux portes), elle était promise à un mariage dans l'année, comme pour les Saturnales. Au XIX^{e} siècle on disait « Bonne et sainte année, le paradis à la fin de vos jours », expression modernisée au XX^{e} siècle en « Bonne et heureuse année ».

Description botanique : C'est un hémiparasite qui vit, fixé par des racines modifiées en suçoirs, sur diverses espèces de feuillus : peupliers, pommiers et autres espèces, mais aussi sur les sapins. Morphologiquement, le gui est un sous-arbrisseau dioïque formant une touffe plus ou moins sphérique, à feuilles disposées symétriquement à l'extrémité de tiges jaune verdâtre ramifiées selon une fausse dichotomie. Les fleurs, mâles et femelles, sont insérées par 2-6 à l'aisselle des feuilles. Le fruit est une baie sphérique charnue, blanchâtre et translucide à maturité, monoséminée. La feuille était décrite par la 8^{e} édition de la Pharmacopée française. Elle est jaunâtre, épaisse, coriace et parcourue par 3-6 nervures sensiblement parallèles. Le limbe, elliptique, est comme articulé sur le rameau et s'en détache facilement.



Drogue végétale : La plante fraiche entière peut être utilisée et les feuilles. La drogue peut être aussi coupée ou pulvérisée.

3.2. Constituants chimiques principaux

La composition est influencée par l'arbre hôte et par la période de récolte, mais ces variations sont mal connues. Les tiges feuillées de la plante renferment des polysaccharides, des amines (choline, histamine, tyramine), des triterpènes, des stérols, et des composés phénoliques : acides-phénols, lignanes (éleuthéroside E, glucoside de syringarésinol), syringoside et flavonoïdes (hétérosides des mono-, di- et triéthers méthyliques du quercétol, glucosides de flavonones et de chalconesmethoxylées).
Ce sont surtout des protéines spécifiques qui ont retenu l'attention : viscotoxines et lectines. Les viscotoxines A2, A3 et B ont une masse moléculaire voisine de 5000 daltons (elles comportent 46 acides-aminés), elles résistent à la chaleur et aux protéases. Les lectines, ML I (ou viscumine), ML II et ML III, sont des glycoprotéines spécifiques pour le D-galactose (ML I, PM : 115 000), pour la N-acétylglucosamine (ML III) ou pour les deux (ML II). La viscumine, comme la ricine, comporte deux chaînes A et B : son mode de pénétration dans les cellules est le même ainsi d'ailleurs que son site et son mode d'action. La toxicité est également très importante (100µg/kg, Rat, voie intra péritonéale).

3.3. Etudes pharmacologiques in vivo chez l'animal

La tradition attribue au gui des propriétés hypotensives qui eut été mises en évidence chez le Chien (voie IV) au début du XXe siècle. (23)

En 2005 (39), une étude sur 42 rats mâles albinos Wistar (130-150g) est réalisée dans le but d'enquêter sur le fondement scientifique des allégations des herboristes sur l'utilité d'un extrait aqueux brut des feuilles fraiches de Gui pour abaisser la tension artérielle car il existe

très peu de littérature scientifique à ce sujet. Les feuilles fraîches de *Viscum Album* ont été récoltées dans une plantation de Gui au Nigéria avant d'être broyées et extraites avec un volume approprié d'eau à 100°C pendant 8 à 10h.

Les 42 rats ont été répartis au hasard en trois groupes de 12 rats chacun.
Dans le 1^{e} groupe les rats étaient normotendus (groupe témoin), dans le 2^{e} groupe, les rats ont été rendus hypertendus par occlusion unilatérale de l'artère rénale (ROH) et dans le 3^{e} groupe, les rats ont été rendus hypertendus après ingestion d'une forte dose de sel (SIH). Chaque groupe était divisé en deux sous-groupes traités et non-traités de 6 rats chacun. L'extrait a été administré par voie orale dans les groupes traités, à la dose de 150mg/kg, une fois par jour, pendant six semaines. Seuls les animaux avec une pression artérielle moyenne comprise entre 120 et 130 mmHg ont été considérés comme hypertendus.

A la fin de la période de traitement de 6 semaines, chaque rat a été anesthésié avec 6% de pentobarbital après quoi l'artère carotidienne a été canulée pour les mesures de la pression artérielle (Figure 1) et de la fréquence cardiaque des rats (figure 2).
Pour aller plus loin dans l'étude du mécanisme d'action et des interactions de l'extrait de Gui, du propanolol (0,5 µg/kg), de la noradrénaline (1,0 µg/kg) et de l'atropine (1,5 µg/kg) ont été administrés par voie IV aux rats normotendus après quoi l'extrait de Gui a été rajouté à la dose de 15mg/kg par voie IV.

Figure 1 : Extrait brut sur la PA (mmHg) de divers groupes de Wistar rats (valeurs + SEM)

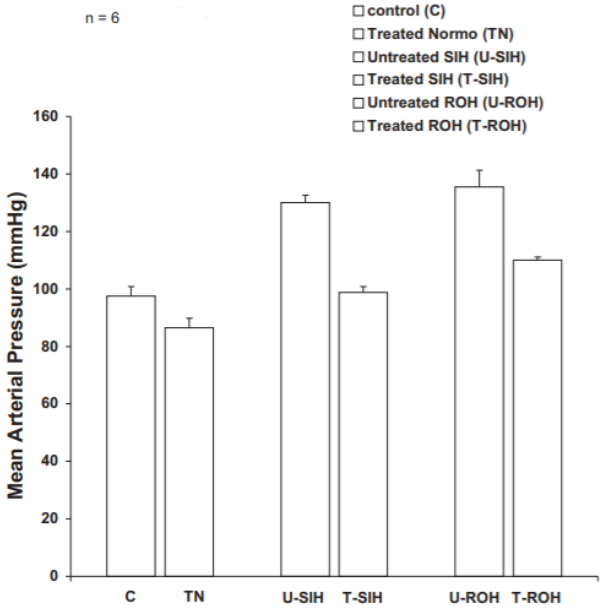
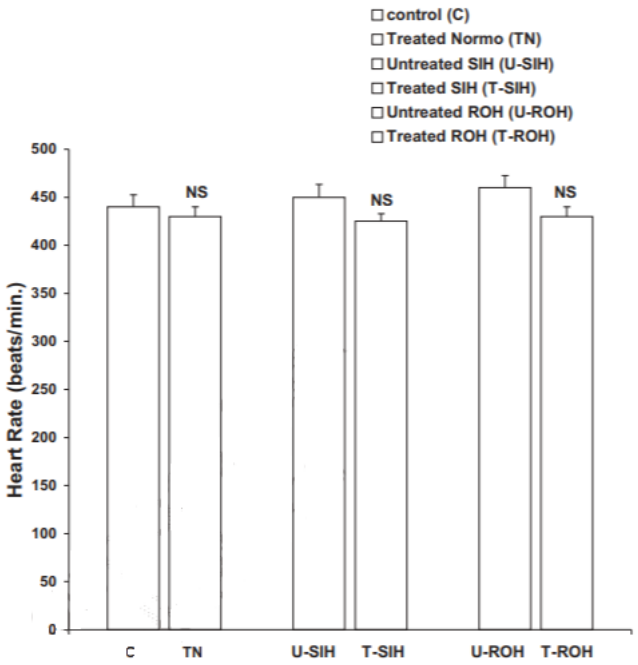


Figure 2: Histogramme montrant l'effet de l'administration de l'extrait brut de Gui (150 mg / kg voie orale) sur la fréquence cardiaque (battements / min.) de divers groupes de rats Wistar, mesurés simultanément avec la TA.



Résultats : La pression artérielle moyenne systolique chez les rats témoins normotendus était de 97,5 ± 3,28 mmHg et l'administration de l'extrait de Gui a réduit significativement cette pression artérielle. Les rats hypertendus après administration de forte dose de sel (SIH) avaient une pression artérielle systolique moyenne de 130,00 ± 2,58 mmHg soit 33,33% plus élevée que dans le groupe témoin. De même, les rats hypertendus après occlusion unilatérale de l'artère rénale avaient une pression artérielle systolique moyenne de 135,5 ± 5,75 mmHg soit plus élevée par rapport au groupe de rats témoins qui avaient été anesthésiés mais non opérés (105,00 ± 7,18 mmHg). Les animaux alors hypertendus traités par l'extrait de Gui avaient une pression artérielle systolique moyenne significativement plus faible par rapport au groupe respectif non traité. Ces réductions étaient d'environ 23,98% et 18,82% pour les sous-groupes SIH et ROH, respectivement (Figure 1).

Cependant, il n'y avait pas de différence de fréquence cardiaque entre les témoins et les rats anesthésiés mais non opérés. L'extrait de Gui n'a donc pas influencé le rythme cardiaque de manière significative et cela dans aucun des groupes (Figure 2).

En ce qui concerne la dernière expérience, le propranolol a bloqué l'action de l'extrait sur la pression artérielle. A contrario, la Noradrénaline a, tout comme l'atropine, été bloqué par l'administration de l'extrait.

Conclusion :

La charge saline produit une hypertension par effet vasopresseur des catécholamines accumulées dans la circulation. D'autre part, le mécanisme de développement de l'hypertension dans le modèle d'occlusion de l'artère rénale se fait via le système rénine-angiotensine. Les deux méthodes produisent donc une importante activité vasopressive. Ainsi, l'hypertension induite chez les animaux dans les deux cas précédemment exposés ne peut pas être réduite par des substances actives qui n'ont pas d'action sur les vaisseaux sanguins périphériques. Le manque d'influence de l'extrait sur la fréquence cardiaque chez les rats normotendus et hypertendus suggère également qu'il pourrait agir principalement sur les vaisseaux sanguins périphériques. Autrement dit, l'effet antihypertenseur de l'extrait est probablement dû à l'action de l'extrait sur les récepteurs α1-adrénergiques, entraînant une réduction de la pression cardiovasculaire périphérique (en particulier les vaisseaux sanguins). Alternativement, l'extrait peut contenir des agents de type agoniste qui agissent sur les récepteurs adrénergiques β-2 pour produire une action relaxante sur les muscles lisses vasculaires, puisque le propranolol, un β-bloquant, était capable de bloquer l'action de l'extrait.

D'autre part, il apparait que l'effet antihypertenseur marqué chez les rats SIH et ROH peut résulter d'une diminution de la libération de catécholamines surréno-médullaires en réponse à l'administration de l'extrait de Gui.

L'extrait des feuilles de *V. album* contient probablement plusieurs constituants pharmacologiquement actifs. Des études complémentaires sont nécessaires pour identifier le ou les principes actifs responsables de l'activité antihypertensive de l'extrait.

3.4. Etudes cliniques

L'étude clinique la plus récente a été menée par Kurian John Poruthukaren et al. (40) et publiée en 2013. Il s'agit d'une étude pilote menée sur un groupe de sujets hypertendus constitué de 50 à 100 patients au départ pour garantir l'inscription d'au moins 30 patients participant à l'essai. Selon la catégorisation JNC 7 pour l'hypertension, il a été observé que 7% des patients traités appartenaient au groupe « pré-hypertendu », 59% au stade 1 et 33% au

stade 2 de l'hypertension. Les patients sélectionnés ont été nouvellement diagnostiqués et n'ont pas encore pris de médicament contre l'hypertension. Ils devaient répondre aux critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude ci-dessous (Tableau 1).

Tableau 1 : Critères d'inclusions et d'exclusions

Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
Age 40 and older	Patients who are on ACEI/ARB, etc, for hypertension
Systole—Pre-hypertension, stage 1 and stage 2 up to 180 mm Hg (JNC 7 categorization)	Diseases in which life expectancy is less than 6 months
Diastole—Pre-hypertension, stage 1 and stage 2 up to 110 mm Hg (JNC 7 categorization)	Secondary hypertension
Both sexes are included	CHD
	Family history of mental illness such as anxiety or depression
	Nasal congestion

Abbreviations: ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; CHD, coronary heart disease.

Les paramètres utilisés dans cette étude pour prouver l'efficacité des médicaments sont la pression artérielle systolique, la pression artérielle diastolique, le cholestérol et les triglycérides sériques. Les dosages biochimiques de l'urée sérique, la lactate déshydrogénase sérique, et la créatine phosphokinase sérique vont permettre d'observer les effets indésirables potentiels.

Les échantillons de sang ont été prélevés sur les patients au début comme à la fin de l'étude pour les tests biochimiques. Le dosage de la créatine phosphokinase sérique a été répété 2 mois après l'étude pour étudier la cardiotoxicité du médicament. La tension artérielle de chaque patient a été mesurée 3 fois par jour sur une période de 2 à 3 semaines avant le début de l'étude. Les patients ont ensuite été traités pendant 12 semaines consécutives avec une teinture mère de *Viscum album* qui a été préparée selon les normes de la Pharmacopée Indienne. La posologie était de 10 gouttes dans 30 ml d'eau, trois fois par jour (matin, après-midi et nuit) pendant 12 semaines consécutives. Le traitement était pris une demi-heure après le repas. Il y a eu 2 suivis en une semaine, qui étaient menée par l'équipe de recherche. À chaque visite, la pression artérielle du patient a été enregistrée et ils ont été interrogés sur l'apparition de potentiels effets secondaires dus au traitement administré. Par conséquent, un total de 27 mesures de tension artérielle ont été enregistrées pour chaque patient pendant la période de l'étude.

Résultats : La valeur moyenne de la pression artérielle systolique des sujets inclus à l'étude est passée de 155,74 mm Hg à 141,45 mm Hg après 3 mois de traitement. La baisse de la valeur moyenne de la pression diastolique est passée de 84,42 mm Hg à 79,55 mm Hg. Les

changements des paramètres biochimiques sont indiqués dans le Tableau 2. Il n'y a pas eu de changement statistiquement significatif du cholestérol sérique tandis que la réduction des triglycérides sériques était hautement significative. La valeur moyenne de l'échantillon est passé de 1,708 à 1,133 mg / ml.

Tableau 2 : Paramètres biochimiques avant et après traitement.

Biochemical Parameters	Mean Value Before Medicine	Mean Value at the End of 12 Weeks	*P* Value
Serum cholesterol	193.2 mg/dL (SD 30.8)	197.5 mg/dL (SD 37.3)	.142
Serum triglycerides	170.8 mg/dL (SD 87.9)	113.3 mg/dL (SD 53.7)	<.0001
Serum urea	24.6 mg/dL (SD 12.2)	28.5 mg/dL (SD 13.1)	.01
Serum LDH	208.7 U/L (SD 42.2)	241.5 U/L (SD 62.0)	.006
Serum CKMB	14 U/L (SD 3.86)	21 U/L (SD 10.96)	.001

Abbreviation: SD, standard deviation; LHD, lactate dehydrogenase; CKMB, creatine phosphokinase myocardial band.

La préparation a provoqué une augmentation des valeurs de la créatine phosphokinase sérique (CPK). La valeur moyenne de ce marqueur cardiaque est passé de 14 à 21 U / L au bout de 12 semaines de traitement. Bien que la valeur moyenne de l'échantillon se situe dans la normale, 11 patients ont montré des valeurs supérieures à la normale (> 24 U / L). Aucun des patients n'a présenté de signes d'inconforts cardiaques ou musculo-squelettiques. Après 2 mois sans traitement, le sang des échantillons de tous les individus ont été analysés pour estimer ce marqueur enzymatique. La créatine phosphokinase sérique des 11 patients qui avaient une valeur élevée en raison de l'administration de la préparation a montré une baisse marquée, ce qui signifie que l'augmentation était bien due au traitement administré.

L'élévation parallèle des deux marqueurs représentant l'intégrité du muscle cardiaque donne une forte tendance à la capacité cardiotoxique du médicament, qui peut être attribuée à la présence de viscotoxines et de lectines dans l'extrait.

3.5. Indications retenues

Au niveau Européen (41), l'EMA a estimé que les données disponibles étaient insuffisantes pour élaborer une monographie.

3.6. Conclusion

D'autres études cliniques comparatives de *Viscum album* avec d'autres molécules thérapeutiques standards sont nécessaires ainsi que des études toxicologiques plus poussées concernant les effets secondaires de la plante. Le manque de données disponibles sur le gui et

la mise en évidence de nombreux effets secondaires rendent sa balance bénéfice-risque insuffisante et celui-ci n'est donc pas recommandé.

PARTIE 2 : Plantes relaxantes

4. Aubépine : *Crataegus monogyna* Jacq., *Crataegus laevigata* DC. (Rosaceae)

4.1. Détermination botanique

Origine : L'aubépine est un arbuste utilisé à différentes fins depuis plusieurs siècles. Le terme aubépine vient du latin *alba spina* qui signifie « épine blanche » et fait référence à l'aspect épineux de l'aubépine et de ses fleurs blanches. L'étymologie du genre botanique Crataegus, auquel appartient l'aubépine, fait quant à elle mention à une légende. En grec, « cratos » correspond à la force et « aigon » signifie la chèvre. La légende raconte que les chèvres qui broutaient les fleurs et les feuilles d'aubépine acquéraient une grande force. Quoi qu'il en soit, l'aubépine connaît un grand succès depuis la Préhistoire. A cette période, ses fruits étaient utilisés comme denrées alimentaires. Ressemblant à des baies, ils étaient séchés, moulus puis incorporés dans les bouillies et pâtes à pain. Les fleurs d'aubépine ont quant à elles acquis plusieurs valeurs symboliques dès l'Antiquité : d'abord pour préserver la chasteté et accroître la fidélité, puis pour chasser le mauvais œil.

Ce n'est réellement qu'à la fin du XIX^{ème} siècle que l'on se met à rechercher plus sérieusement quelle peut être son utilisation en phytothérapie. Des études plus approfondies menées en France à cette époque prouvent ses effets apaisants sur le cœur, et mettent également en avant ses propriétés relaxantes et antistress. Son action sur le cœur lui vaut alors son surnom de " Plante du cœur ". Depuis les années 1980, les études sur l'aubépine ont repris en Europe, pour en extraire ses principes actifs, et développer de nouveaux médicaments.

A la croissance lente, l'aubépine peut vivre pendant plusieurs centaines d'années. Sa floraison se déroule d'avril à mai et les fruits apparaissent d'août à octobre. La récolte des fleurs se fait ainsi durant le printemps, et celle des fruits durant l'automne.

Description botanique : Les aubépines sont des arbustes épineux de 2-4 mètres communs dans presque toutes les zones tempérées de l'hémisphère nord.

Les feuilles vert foncé à vert-brun à la face supérieure ont 3, 5 ou 7 lobes obtus peu profonds (*C. laevigata*) ou 3 ou 5 lobes aigus plus profonds et écartés (*C. monogyna*).

Les fleurs odorantes sont groupées en corymbes, elles ont 5 sépales triangulaires réfléchis, 5 pétales blanc-jaune à brunâtre et un androcée à nombreuses étamines insérées sur le bord d'un réceptacle brun-vert avec 1 carpellé (*C. monogyna*), 2-3 carpelés (*C. laevigata*).

Le pseudo-fruit de *C. monogyna* est obové (6-10 x 4-8 mm), brun rouge à rouge sombre, il est couronné par les restes de 5 sépales réfléchis. Il renferme une seule graine, lisse et luisante, insérée dans un pseudo-fruit brun-jaune à paroi épaisse. Le pseudo-fruit de *C. Laevigata* est plus allongé que le précédent, il peut atteindre 13 mm et contient 2 à 3 drupes.



Figure 2 : Fleurs de *C. monogyna*



Figure 1 : Fruit de *C. monogyna*

Drogues végétales (Ph. Eur.) :

- Rameaux florifères séchés, entiers ou coupés d'Aubépine (*C. monogyna*, *C. laevigata* ou leurs hybrides). La drogue desséchée doit avoir une teneur au minimum de 1,5% de flavonoïdes totaux, exprimés en hypéroside ($C_{21}H_{20}O_{12}$).

- Pseudo-fruit séché de *C. monogyna* ou de *C. laevigata* ou de leurs hybrides, ou mélange de ces pseudo-fruits. La drogue desséchée doit avoir une teneur au minimum de 0,06% de procyanidines, exprimées en chlorure de cyanidine ($C_{15}H_{11}ClO_6$).

Préparations à base de drogue végétale (Ph. Eur.) :

- Extrait sec produit à partir des rameaux florifères séchés. L'extrait desséché doit avoir une teneur au minimum de 2,5% de flavonoïdes totaux exprimés en hypéroside pour les extraits

aqueux et pour les extraits hydro alcooliques la teneur doit être au minimum de 6% de flavonoïdes totaux, exprimés en hypéroside.

- Extrait fluide quantifié produit à partir de rameaux florifères séchés. La teneur doit être au minimum de 0,8% à 3,0% de flavonoïdes, exprimés en hypéroside.

4.2. Constituants chimiques principaux

A côté d'acides terpéniques pentacycliques (acide oléanique, l'acide ursolique), les rameux fleuris renferment, une trace d'huile essentielle, des acides phénols notamment l'acide caféique et l'acide chlorogénique, des flavonoïdes tels que l'hypéroside, le quercétine et la vitexine (1-2% dans la feuille et fleur, beaucoup moins dans les fruits) et des proanthocyanidols (2-3% dans la feuille et la fleur), des traces d'amines aromatiques.

Feuilles et fleurs renferment de l'hypéroside. Ce flavonoïde est accompagné, entre autres, de rutoside. On remarque aussi la présence de mono-C-hétérosides de flavones : vitexine, orientine, isovitexine et, surtout, celle de leurs dérivés 2"-O-rhamnosylés (ex. : 2"-O-rhamnosylvitexine et son dérivé acétylé en 4", la 4"'-acétyl-2"-O-rhamnosylvitexine). Les proportions relatives de ces différents flavonoïdes pourraient constituer de bons marqueurs taxonomiques pour différencier les feuilles et fleurs des principales espèces admises par la Pharmacopée européenne.

La composition de la fraction procyanidolique des feuilles et fleurs est caractéristique : procyanidols dimères B-2 [épicatéchol-(4β->8)-épicatéchol], B-4 catéchol-(4β->8)-épicatéchol et B-5 [épicatéchol-(4β->6)-épicatéchol] ; procyanidol trimère C-1 [épicatéchol-(4β->8)-épicatéchol (4β->8)- épicatéchol] et autres trimères ; [épicatéchol-(4β->6)-épicatéchol (4β->8)-épicatéchol], [épicatéchol-(4β->8)-épicatéchol (4β->6)-épicatéchol] ; tétramère (D-1) ; pentamère de 5 unités de (-)-épicatéchol liées (4β->8) ; fraction hexamérique. Le (-)-épicatéchol est lui-même présent en quantité notable. Des dérivés phénylpropaniques de proanthocyanidols ont également été identifiés.

De fait, la composition en oligomères procyanidoliques des fleurs, des feuilles et des fruits est identique : seule varie la quantité totale : 1,6% dans les feuilles, 1,2% dans les fleurs, 0,2% dans les fruits (échantillon de *C. laevigata*, majoritaires : tétramère D-1, trimère C-1, pentamère et dimère B-2). D'autres auteurs décrivent soit des teneurs du même ordre, sauf pour le trimère C-1 en teneur plus faible, soit des teneurs en dimères B-2 qui dépassent les 1%. De fait, il y a des variations en fonction du temps (fleur en bouton ou épanouie), et sans

doute aussi d'autres facteurs.

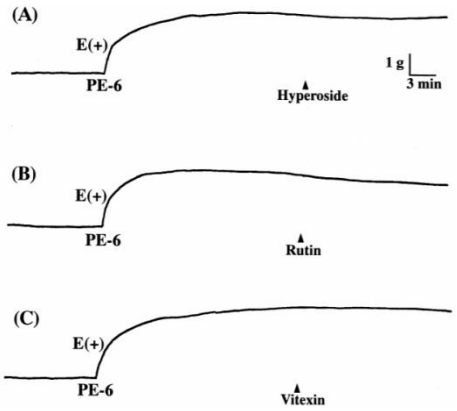
4.3. Etudes pharmacologiques

Les études expérimentales publiées mettent en évidence, malgré des lacunes expérimentales parfois importantes, les effets positifs des extraits d'aubépine sur la contractilité et le débit myocardique, aussi bien sur organe isolé que sur animal entier (23).
Son activité hypotensive serait étroitement liée à la teneur en procyanidines, mise en évidence en 1981 sur des chiens (42) et sa propension à diminuer les résistances vasculaires périphériques, ce que Kim et al. (43) dans les années 2000 ont voulu mettre en évidence sur l'aorte de rat isolé.

Dans cette dernière étude, des rats mâles Sprague-Dawley (270 à 330 g) ont été utilisés pour réaliser des préparations d'anneaux d'aorte thoracique des rats avec ou sans endothélium. L'extrait de feuilles et de fleurs de *Crataegus* utilisé est un extrait fourni par Emil Flaschman AG (Allemagne) possédant une teneur de plus de 2% en hypéroside et une teneur de 5,1% en procyanidines. D'autre part, les fractions d'extrait entrainant plus de 70% de relaxation (des anneaux d'aorte thoracique) ont été rassemblées, séchées et utilisées comme « fraction de procyanidines » car elles possèdent une teneur de 45,7% en procyanidines.

L'extrait et les « fractions de procyanidines » ont considérablement relâché les anneaux aortiques de rat avec de l'endothélium contracté avec la phényléphrine (1026 M) en fonction de la concentration, mais n'a pas affecté ceux sans endothélium. L'activité des procyanidines pour induire une relaxation dépendante de l'endothélium était 18 fois supérieure à celle de l'extrait. De plus, l'hypéroside, la rutine et la vitexine n'ont pas relâché les anneaux aortiques de rat avec endothélium contracté avec la phényléphrine (figure 1). Ces expériences démontrent que les procyanidines peuvent expliquer la relaxation dépendante de l'endothélium de l'extrait d'Aubépine.

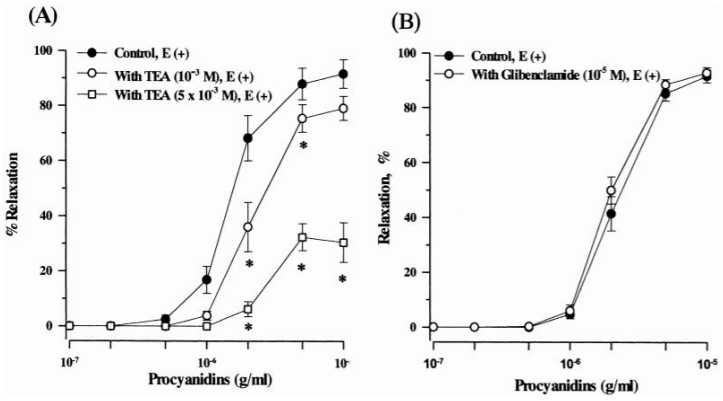
Figure 1 : Tracés montrant les réponses de concentration-relaxation induites par (A) l'hypéroside (10^{-5} g/ml) (B) la rutine (10^{-5} g/ml) (C) la vitexine (10^{-5} g/ml) dans les anneaux aortiques de rat avec endothélium contracté avec la phényléphrine (10^{-6} M). Toutes les expériences ont été réalisées en présence d'indométacine (10^{-5} M)



D'autre part, le traitement des anneaux aortiques intacts avec de l'extrait (1024 g/ml) et procyanidines (1025 g/ml) a augmenté la teneur en GMPc de 3,2 et 4,2 fois, respectivement, par rapport au témoin. Le bleu de méthylène (MB) et NG-nitro-L-arginine (NLA), un inhibiteur de la guanylylcyclase et un inhibiteur de l'oxyde nitrique synthase, respectivement, ont aboli cette augmentation de GMPc. Ces résultats indiquent donc que les procyanidines stimulent efficacement la production de NO (monoxyde d'azote) dans les cellules endothéliales, ce qui explique la relaxation et la production de GMPc dépendant de l'endothélium dans l'aorte du rat.

La relaxation dépendante de l'endothélium induite par les procyanidines n'a pas été affectée par le glibenclamide, un bloqueur des canaux K1 sensible à l'ATP mais l'exposition des anneaux aortiques au tétraéthylammonium (inhibiteur non sélectif des canaux K1) a significativement déplacée la courbe de relaxation concentration-dépendante en procyanidines vers la droite et a réduit la relaxation maximale dans les anneaux avec endothélium (figure 2). Ces dernières découvertes montrent que les procyanidines activent les canaux K1 sensibles au tétraéthylammonium dans les cellules endothéliales, ce qui conduit vraisemblablement à un afflux de Ca^{2+} et à l'activation ultérieure d'oxyde nitrique synthase endothéliale.

Figure 2 : Effet de (A) tétraéthylammonium (TEA) et (B) glibenclamide sur la relaxation des anneaux aortiques en fonction de la concentration induite par les procyanidines, l'endothélium étant contracté par la phényléphrine (10-6 M). Toutes les expériences ont été réalisées en présence d'indométacine (10-5 M).



* Significant inhibitory effect of tetraethylammonium (10^{-3} M, $P<0.05$; 5×10^{-3} M, $p<0.01$).

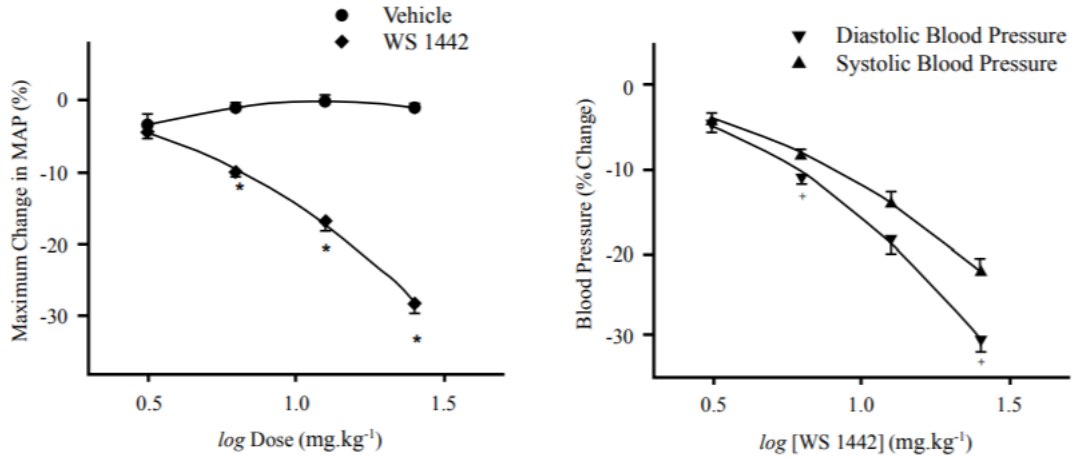
En 2006, c'est à travers une nouvelle expérimentation menée *in vitro* que K.Brixius et al. (44) confirment qu'un extrait éthanolique sec (solvant d'extraction : 45% v/v, rapport drogue-solvant 4–6,6: 1) de feuilles et de fleurs de *Crataegus* normalisé pour contenir 17,3 à 20,1% de procyanidines oligomérique (WS 1442), préparé selon la Pharmacopée Européenne, induit une relaxation dépendante de l'endothélium sur des anneaux d'aortes de rats isolés et des préparations de vaisseaux humains avec une puissance et une efficacité similaire.

De ces deux études in vitro, il est alors conclu que l'action vasodilatatrice d'extrait de *Crataegus* (45) (teneur en procyanidines oligomères [OPC]: 21,3%) est médiée par sa fraction enrichie en procyanidines qui active la NO-synthase endothéliale responsable, après phosphorylation du résidu sérine 1177, de la libération de monoxyde d'azote (NO), le plus important facteur relaxant dérivé de l'endothélium, dans les cellules musculaires lisses. Par activation de la guanylate cyclase et en augmentant la concentration de GMPc, NO induit une vasodilatation améliorant ainsi l'apport sanguin à l'organe respectif. Les effets vasodilatateurs des extraits d'aubépine peuvent être en outre médiée par une activation de K+, ce qui conduit vraisemblablement à un afflux de Ca^{2+} et à l'activation ultérieure d'oxyde nitrique synthase endothéliale.

Avec toutes ces données, on s'attend alors à ce que l'aubépine puisse contribuer à la régulation de la pression artérielle.

Par conséquent, une étude de 2013 (46) a examiné l'effet de l'extrait d'aubépine standardisé WS 1442 (contenant 18,75% de procyanidines oligomériques) sur la pression artérielle de rats (rats mâles Sprague-Dawley adultes pesant entre 300 et 400g). Les rats ont été répartis au hasard en différents groupes composés chacun de 5 rats recevant des doses croissantes de WS 1442 (3,125, 6,25, 12,5 et 25 mg/kg) ou des doses croissantes correspondantes de DMSO (0,625, 1,25, 2,5 et 5% dans une solution saline). Les tensions artérielles moyennes des rats entre les différents groupes n'étaient pas significativement différentes. Alors que l'administration cumulative du DMSO n'a pas affecté de manière significative la pression artérielle (Figure 3A), l'administration de WS 1442 a induit une réduction de la pression artérielle moyenne en fonction de la dose (Figure 3B).

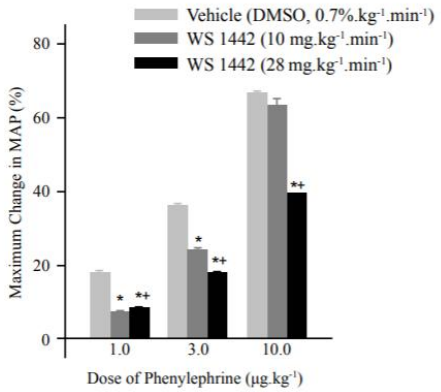
Figures 3A et B : Modifications maximales (A) de la pression artérielle moyenne (MAP) et (B) de la pression artérielle diastolique et systolique après l'administration intraveineuse en bolus de différentes doses de WS 1442 ou de DMSO (0,5% en solution saline), chez des rats anesthésiés. Les données sont représentées par la moyenne ± l'écart-type de la moyenne.



* P<0,05 vs. The vehicule group and + P<0,05 vs. The corresponding values in systolic blood pressure

Afin d'étudier l'influence de WS 1442 sur l'effet de la pression artérielle, de la phényléphrine (1,0, 3,0 et 10 mg/kg) était administré en bolus aux rats 20 minutes après la perfusion intraveineuse de WS 1442 (10 et 28 $mg.kg^{-1}.min^{-1}$) ou de DMSO (0,7% $kg^{-1}.min^{-1}$). Dans le groupe traité avec le DMSO, la phényléphrine a augmenté la pression artérielle de manière dose-dépendante et l'augmentation était significativement plus faible chez les rats exposés au WS 1442 (Figure 4).

Figure 4 : Modifications de la pression artérielle moyenne (MAP) induites par différentes doses de phényléphrine 20 minutes après la perfusion de WS 1442 ou de son véhicule pendant 7 minutes chez des rats anesthésiés. Les données sont représentées par la moyenne ± l'écart-type de la moyenne (n=5)



*P<0,05 vs. The vehicule group and + P<0,05 vs. The corresponding values in rats that were treated with WS 1442 (10 mg.kg^{-1}.min^{-1})

Cette étude *in vivo* indique que l'extrait d'aubépine exerce des effets bénéfiques sur le système cardiovasculaire en abaissant directement la pression artérielle ainsi qu'en modifiant les réponses à l'augmentation de pression induite par la phényléphrine. WS 1442 réduit très probablement la résistance vasculaire périphérique (en provoquant une vasodilatation) pour abaisser la tension artérielle.

4.4. Etudes cliniques

Plusieurs études cliniques ont montré que chez des patients ayant fait un infarctus du myocarde, un traitement avec un extrait sec (solvant d'extraction : éthanol 49% V/V ; DER 1:3,2) de *Crataegus oxyacantha* L. et *monogyna* Jacq. administré à une dose quotidienne d'au moins 6,4 mg en procyanidines oligomériques ont montré des améliorations de la fréquence cardiaque, diminution de la pression artérielle et augmentation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (47) (48).

Dans une étude préliminaire randomisée avec un nombre limité de sujets inclus (n=19), un extrait sec de 500 mg (solvant d'extraction : éthanol 49% V/V ; DER 1: 3.2) de feuilles et de fleurs d'aubépine titré à 1,8% de vitexine-2-rhamnoside s'est révélé prometteur par son effet hypotenseur mis en évidence chez des patients légèrement hypertendus après 10 semaines de traitement contre placebo (48).

Dans une autre étude réalisée en double aveugle, il a également été démontré que l'extrait sec d'aubépine à 1200 mg / jour qui équivaut à 6 g de sommités fleuries séchées (Faros® 600 [LI

132, Lichtwer Pharma, Berlin] extrait 3: 1, normalisé à 2,2% de flavonoïdes) (n=39) par rapport à un placebo (n=40) affecte favorablement la tension artérielle chez les diabétiques de type 2 hypertendus et sous traitement hypotenseurs (49). Aucune interaction plante-médicament n'avait d'ailleurs été signalée. Cependant, peu d'études cliniques à long terme ont été menées jusqu'à présent en ce qui concerne l'effet de l'aubépine sur la pression artérielle et le profil lipidique.

Ainsi, Al-Gareeb (50) a mené un essai clinique pour étudier l'effet à long terme de l'aubépine sur les paramètres mentionnés ci-dessus dans une étude en double aveugle. Cet essai clinique mené d'Août 2008 à Décembre 2010 a inclus 60 patients souffrant d'hypertension essentielle de stade 1 au JNC 7 (Pression Artérielle Diastolique entre 90 et 100 mmHg et Pression Artérielle Systolique entre 140 et 160 mmHg) sans aucun traitement antihypertenseur. L'étude a durée 12 semaines pendant lesquelles les patients, au hasard, recevaient deux capsules par jour soit d'un placebo (n=30) soit de 450 mg d'extrait sec d'Aubépine (WillmarSchwabe Pharmaceuticals, Karlsruhe, Allemagne) (n=30). Les deux groupes étaient soumis au même régime alimentaire et au même programme d'exercice. Chez tous les patients, la pression artérielle a été mesurée avec un sphygmomanomètre à mercure avec brassard de taille standard conformément aux recommandations du JNC 7. La moyenne de deux lectures ou plus avec un écart d'au moins cinq minutes ont été prises à chaque enregistrement de la tension artérielle : initialement et à la fin des 4^{e}, 8^{e} et 12^{e} semaines de traitement. Des échantillons biologiques ont été prélevés sur tous les patients après 10-12 heures de jeûne : initialement et à la fin des 4^{e}, 8^{e} et 12^{e} semaine de traitement pour analyser le profil lipidique des patients incluant leur taux de cholestérol total (CT), de triglycérides (TG) de lipoprotéines de haute densité (HDL) et de lipoprotéine de basse densité (LDL).
A la fin de la 4^{e} semaine de traitement, on observe déjà une diminution significative ($p<0,01$) de la pression artérielle systolique et de la pression artérielle diastolique sans atteindre des valeurs normales de tension artérielle c'est-à-dire < 140/90 mmHg chez les patients traités avec l'extrait d'Aubépine.
Au bout de 3 mois, la pression artérielle systolique (136,8 ± 3,32 mmHg) et la pression artérielle diastolique (84,6 ± 1,92 mm Hg) de ces mêmes patients avait atteint un niveau tensionnel normal comme défini par les critères JNC 7. Dans le groupe traité par placebo on n'observait pas de réduction de la pression artérielle (Tableau 1).

Tableau 1 : Modification de la pression artérielle entre la semaine 0, la semaine 4, la semaine 8 et la semaine 12 de traitement par l'extrait d'Aubépine et placebo chez les patients atteints d'hypertension de stade 1.

Blood pressure	Drugs	Week 0 (mm Hg)	Week 4 (mm Hg)	*P* Value Week 0 -4	Week 8 (mm Hg)	*P* Value Week 0 -8	Week12 (mg/dl)	*P* Value Week 0-12
Systolic	hawthorn	153.95 ± 3.14 (n=30)	144.79 ± 2.07 (n=29)	<0.01	139.88 ± 2.81 (n=29)	<0.001	136.8 ± 3.32 (n=29)	<0.001
	placebo	153.08 ± 2.25 (n=30)	150.64 ± 2.30 (n=28)	N.S	148.64 ± 2.30 (n=28)	N.S	150.34 ± 3.05 (n=28)	N.S
Diastolic	hawthorn	93.8 ± 2.19 (n=30)	89.6 ± 1.43 (n=29)	<0.01	86.4 ± 2.54 (n=29)	<0.001	84.6 ± 1.92 (n=29)	<0.001
	placebo	92.11 ± 2.37 (n=30)	91.84.2 ± 3.40 (n=28)	N.S	90.88 ± 3.21 (n=28)	N.S	91.38 ± 3.56 (n=28)	N.S

NS= Not significant using paired samples t-test

Concernant le profil lipidique des patients (Tableau 2), au bout de 12 semaines, il a été constaté que l'extrait d'Aubépine, dans le groupe traité, avait entrainé une réduction significative du CT et des LDL-cholestérol contrairement au groupe placebo. Les valeurs de HDL-cholestérol étaient également significativement élevées chez les patients traités par l'aubépine contrairement au groupe placebo. Cependant, cette étude a montré une petite diminution non significative de la concentration sérique en TG dans les deux groupes.

Tableau 2 : Modification du profil lipidique sérique entre la semaine 0, la semaine 4, la semaine 8 et la semaine 12 de traitement par l'aubépine et placebo chez les patients atteints d'hypertension de stade 1.

Lipid profile	Drugs	Week 0 (mg/dl)	Week 4 (mg/dl)	*P* Value Week 0 -4	Week8 (mg/dl)	*P* Value Week 0 -8	Week12 (mg/dl)	*P* Value Week 0-12
TC	Hawthorn	226.22 ± 4.54 (n=30)	215. 3 ± 4.08 (n=29)	<0.05	206. 3 ± 4.93 (n=29)	<0.01	201.97 ± 5.10 (n=29)	<0.001
	Placebo	224.45 ± 2.25 (n=30)	221.64 ± 2.10 (n=28)	N.S	220.64 ± 2.95 (n=28)	N.S	220.98 ± 3.05 (n=28)	N.S
TG	Hawthorn	203.03 ± 8.59 (n=30)	202.61 ± 8.93 (n=29)	N.S	201.66 ± 8.93 (n=29)	N.S	202.59± 8.81 (n=29)	N.S
	Placebo	201.43 ± 4.98 (n=30)	200.03 ± 4.76 (n=28)	N.S	199.42 ± 4.65 (n=28)	N.S	199.89 ± 4.48 (n=28)	N.S
HDL	Hawthorn	37 ± 1.67 (n=30)	38.85 ± 1.73 (n=29)	N.S	39.9 ± 1.48 (n=29)	N.S	40.01 ± 1.53 (n=29)	<0.05
	Placebo	37.51 ± 2.54 (n=30)	38.03 ± 2.64 (n=28)	N.S	3793 ± 2.21 (n=28)	N.S	38.58 ± 2.87 (n=28)	N.S
LDL	Hawthorn	166.57 ± 4.66 (n=30)	151.42 ± 4.60 (n=29)	<0.05	144.42 ± 4.63 (n=29)	<0.01	135.42 ± 4.59 (n=29)	<0.001
	Placebo	163 ± 3.37 (n=30)	162.2 ± 3.45 (n=28)	N.S	159.2 ± 3.45 (n=28)	N.S	159.3 ± 3.56 (n=28)	N.S

TC = Total Cholesterol, TG. = Triglyceride, HDL = High Density lipoprotein, LDL = Low Density Lipoprotein, n= Number of patients, NS= Not significant using paired samples t-test.

Les résultats de cette étude démontrent donc que le traitement avec l'extrait d'Aubépine à une dose de 450 mg, deux fois par jour, pendant 12 semaines, entraine une diminution significative des tensions artérielles systoliques et diastoliques respectivement de 9,5% et 11%. De plus, il provoque une diminution significative de CT de 10,7% et de LDL de 18,67% alors qu'il provoque une augmentation significative de HDL de 8,13%. L'apparition des effets hypolipidémiants a été évidente dès les 4 premières semaines de traitement par l'extrait

d'Aubépine et s’est accentuée avec le temps.

En conclusion, la présente étude suggère qu’une prise au long cours d'extrait d'Aubépine a un effet bénéfique sur l’abaissement de la tension artérielle ainsi que sur le profil lipidique des patients souffrant d’hypertension de stade 1, bien que des études à long terme contrôlée contre placebo avec un plus grand nombre de patients sont nécessaires pour établir davantage le potentiel thérapeutique de l’extrait d’aubépine.

4.5. Indications retenues (51)

Il est reconnu par l’EMA comme médicament traditionnel à base de plantes, utilisé pour soulager les symptômes cardiaques temporaires dus à la nervosité (par ex. palpitations, battements cardiaques irréguliers dus à une légère anxiété) après qu’une autre cause ait été exclue par un médecin mais également pour le soulagement des symptômes légers de stress mental et pour favoriser le sommeil.

4.6. Posologie

L’aubépine peut être utilisée chez les adultes et les personnes âgées pour soulager les symptômes cardiaques temporaires dus à la nervosité sous forme de préparations à base de plante :

- Tisane : infusion réalisée avec 1 à 2 g de drogue végétale broyée dans 150 ml d'eau bouillante, jusqu'à 4 fois par jour (max.6g).
- Poudre de plante, en dose unitaire de 190 à 350 mg, jusqu’à 5 fois par jour, soit à dose quotidienne de 570 à 1750 mg
- Extrait sec (4-7: 1), [solvant d'extraction méthanol 70% v/v] à dose unitaire de 80 à 300 mg, 3 fois par jour, soit à dose quotidienne de 240 à 900 mg
- Extrait sec (4-7.1: 1), [solvant d'extraction éthanol 45-70% v/v3] à dose unitaire de 80 à 450 mg, en 2 prises par jour, soit à dose quotidienne de 240 à 900 mg
- Extrait liquide (1:0.9-1.1), [solvant d’extraction éthanol 45% v/v] à dose unitaire de 0,56 à 1,25 g, jusqu’à 3 fois par jour, soit à dose quotidienne de 1,68 à 3,75 g
- Extrait liquide (1:2), [solvant d'extraction éthanol 45% v/v] à dose unitaire de 1,84 g, 3 à 4 fois par jour, soit à dose quotidienne de 5,52 g
- Extrait liquide (1:19.2-20), [solvant d’extraction : le vin doux] à dose unitaire de 8,24 g, 2 fois par jour, soit en dose quotidienne de 16,5 g

- Jus des feuilles fraîches et fleurs (1:0,63-0,9) à dose unitaire de 7 ml 3 fois par jour, soit à dose quotidienne de 21 ml
- Jus des feuilles fraîches et fleurs (1:0.9-1.1) à dose unitaire de 2,4 ml 3 fois par jour, soit à dose quotidienne de 7,5 ml
- Teinture (1:3,5-4,5), [solvant d'extraction éthanol 35% v/v] à dose unitaire de 1,68 g, 3 fois par jour, soit à dose quotidienne de 5,1 g

L'utilisation chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'est pas recommandée.

L'aubépine peut être utilisée pour soulager les symptômes légers de stress mental et favoriser le sommeil sous forme de préparations à base de plantes chez les adolescents, les adultes et les personnes âgées :

- Poudre de plante à dose unitaire de 190 à 350 mg, 4 à 5 fois par jour, soit en dose quotidienne de 570 à 1750 mg
- Extrait sec (4-5: 1), [solvant d'extraction : l'eau] à dose unitaire de 250 mg, jusqu'à 4 fois par jour, soit à dose quotidienne de 750 à 1000 mg

L'utilisation chez les enfants de moins de 12 ans n'est pas conseillée. Si les symptômes persistent plus de 2 semaines lors de l'utilisation du médicament, un médecin ou un professionnel de la santé qualifié devrait être consultés.

4.7. Effets secondaires et interactions

Aucun effet indésirable connu. Cependant, si les symptômes s'aggravent pendant l'utilisation du médicament, si les chevilles ou les jambes deviennent enflées, si une douleur se produit dans la région du cœur, qu'elle s'étale sur les bras, le haut de l'abdomen ou la zone autour du cou ou en cas de détresse respiratoire (dyspnée), un médecin doit être consulté immédiatement.

Interactions : Aucune interaction n'a été rapportée

4.8. Conclusion

Quelques études suggèrent l'utilisation de l'aubépine en traitement de l'hypertension artérielle légère (même si cette indication n'a pas été validée par l'agence européenne du médicament)

et notamment lorsque celle-ci est associée, chez le patient à des symptômes cardiaques temporaire dus à la nervosité (par ex. palpitations, battements cardiaques irréguliers dus à une légère anxiété). Elle semble également améliorer le profil lipidique des patients mais cela reste encore à prouver.

5. Valériane : *Valeriana officinalis* L. (Caprifoliaceae)

5.1. Détermination botanique

Origine : Son nom vient du latin " valere " qui signifie " bien se porter ".

Avant l'arrivée des molécules tranquillisantes synthétiques, la racine de valériane officinale était considérée comme le plus efficace des calmants. Dans l'Antiquité grecque, Hippocrate et Dioscoride au 5^{e} siècle avant J-C la recommandaient déjà pour traiter l'insomnie. Les Romains l'utilisaient pour combattre les palpitations et l'arythmie. Au Moyen Âge, la valériane était recommandée comme tranquillisant et somnifère. Dès la fin du XVIe siècle, les Européens et les Amérindiens ont commencé à l'employer pour soigner l'épilepsie. Durant la Première Guerre mondiale, l'utilisation de la valériane s'est développée pour traiter les chocs nerveux causés par les bombardements. Aujourd'hui, elle est cultivée dans de nombreux pays pour répondre à la demande de l'industrie pharmaceutique.

L'odeur forte de la racine est identique à celle de l'urine des félins, d'où son nom d'herbe aux chats. Les plantes très odorantes ont toujours et partout jouer un grand rôle pour éloigner les démons, sorcières et autres mauvais esprits. De nos jours encore, dans certaines régions rurales, on accroche au-dessus de la porte des fermes et des étables une touffe de valériane parfois associée à de l'origan en guise de protection contre le mauvais sort.

Description botanique (16): Plante vivace de 25-100 cm de haut. Son rhizome, court et cylindrique, porte de nombreuses racines brunâtres, blanchâtres, d'une longueur de doigt, en forme de nids, avec une odeur caractéristique. Sa tige simple est sillonnée, avec des poils courts au-dessous et glabre au-dessus. Les feuilles pennées non appariées sont pourvues de 5 à 11 paires de folioles lancéolées ou linéaires, à grosses dents. Les fleurs sont blanches en ombrelles paniculées.

Drogue végétale (17) [Pharmacopée Européenne 10^{e}édition] : Organes souterrains séchés.

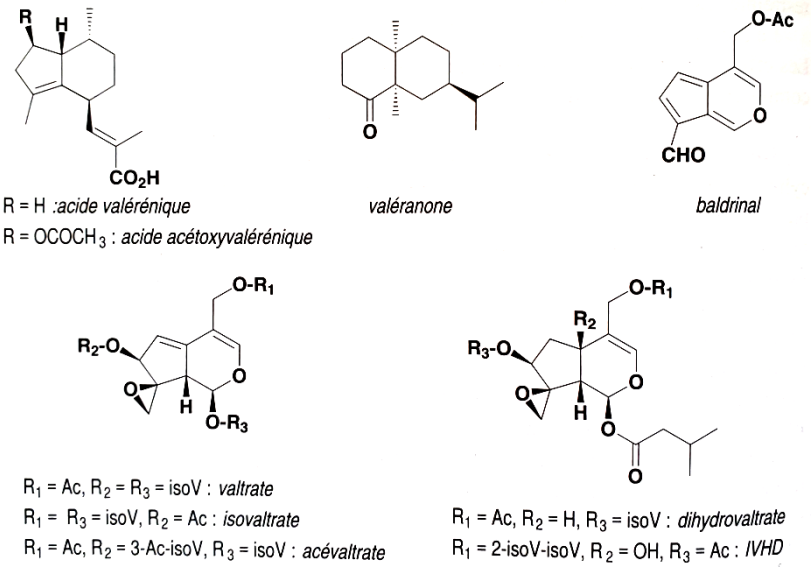
La drogue végétale :
- entière ou fragmentée doit contenir au minimum 4ml/kg d'huile essentielle et au minimum 0,17% d'acides sesquiterpéniques, exprimés en acide valérénique
- coupée doit contenir au minimum 3 ml/kg d'huile essentielle et au minimum 0,10% d'acides sesquiterpéniques, exprimés en acide valérénique

5.2. Constituants chimiques principaux (23) :

Les substances (actuellement connues) qui peuvent intervenir dans l'activité sont de nature terpénique : sesquiterpènes et iridoïdes.

Les sesquiterpènes les plus importants sont des acides carboxyliques cyclopentaniques. Chimiquement stables, ils ne sont pas volatils : acide valérénique, acide acétoxyvalérénique et, dans les racines mal conservées, acide hydroxyvalérénique. La teneur en acide valérénique et ses dérivés (0,2-0,7%) des meilleures variétés cultivées est maximale en mars, époque à laquelle elle pourrait atteindre 0,9%. D'autres sesquiterpènes sont volatils : valérénal, valérianol, valérénol et ses esters (acétate, valérate), valéranone, alcool kessylique, eudesmatriène et autres carbures. Ces sesquiterpènes constituent une partie de l'huile essentielle qui renferme également de nombreux monoterpènes (acétate de bornyle, acétate de myrtényle, camphère, etc.). La fraction volatile représente de 2 à 20 ml/kg de la racine sèche; sa composition varie selon la sous-espèce, la saison, les conditions de culture et, surtout, le procédé d'obtention (racine sèche ou fraîche, hydrodistillation ou extraction).

En pratique, les acides valéréniques sont sensibles aux conditions de stockage et ne se conservent bien dans la racine que si celle-ci est stockée à basse température (<14°C).



Les iridoïdes – des valépotriates – sont ici très spécifiques. Non hétérosidiques, ce sont des esters lipophiles de triols dérivés de l'iridane, 8,10-époxydés, 3(4)-5(6)-diéniques (valtrate, isovaltrate, acévaltrate) ou 3(4)-monoéniques (dihydrovaltrate, isovaléroxy-hydroxydihydrovaltrate [IVHD]). De structures très proches les uns des autres, ils se différencient surtout par la nature des acides aliphatiques (acétique [Ac], isovalérique [isoV]) estérifiant les trois hydroxyles en C-1, C-7 et C-11, ils forment un mélange difficile à séparer dans lequel valtrate et isovaltrate sont largement majoritaires. La teneur en valépotriates est généralement comprise entre 0,8 et 1,7%. Ces composés sont particulièrement instables : ils s'hydrolysent puis se décomposent rapidement sous l'influence de l'humidité, de la chaleur (>40°C) ou de l'acidité (pH < 3) pour conduire à des aldhéydes dépourvus des substituants en C-1 et C-7, insaturés, colorés en jaune (baldrinal, homobaldrinals). Conservée à 20°C, une teinture de racine ne contient plus, deux semaines après sa préparation, qu'environ 1/3 des valépotriates initialement présents. Les baldrinals, eux-même très réactifs, se polymérisent, ce qui peut expliquer qu'ils ne sont pas non plus détectables dans ces conditions. L'expérience montre par ailleurs que les valépotriates, non extractibles par l'eau, ne sont extraits de la racine que par des solutions hydro-alcooliques titrant au minimum 70% d'éthanol (l'extraction n'est réellement efficace qu'avec l'éthanol pur). On a en outre isolé des parties souterraines de la plante des traces d'alcaloïdes (actinidine, naphtyridylméthylcétone), des lignanes (hydroxypinorésinol), des flavonoïdes (6-méthyl-apigénol, linarine), divers acides-phénols et de l'acide γ-amino-butyrique.

5.3. Etudes pharmacologiques

Dès les années 1980, Zhang et al. (52) ont rapporté que l'extrait éthanolique de valériane pouvait dilater l'artère coronaire, réduire les risques d'arythmie et réduire la consommation d'oxygène myocardique chez les chats anesthésiés. Au même moment, Petkov(53) rapporte que des extraits liquides de valériane ont une activité anti-coronarospastique, antihypertensive et anti-bronchospastique chez les animaux.
Ces résultats ont amené d'autres chercheurs, par la suite, à étudier davantage les effets de la valériane sur la pression artérielle ainsi que son mécanisme d'action.

En 2003, Fiels et al. (54) dans le but d'étudier la réponse vasculaire pulmonaire à la valériane réalisent une étude sur 34 chats adultes pesant entre 3,0 et 4,7 kg. Des agonistes, antagonistes ainsi que l'extrait liquide de racine de valériane ont été administrés (par voie IV) dans la veine fémorale des animaux anesthésiés au pentobarbital. L'extrait de valériane administré était un extrait de racine de valériane
Suite à une succession d'expériences, les résultats de la présente étude ont montré que l'extrait de racine de valériane a diminué la pression artérielle pulmonaire de manière significative, lorsque le tonus du lit vasculaire pulmonaire a été porté à un niveau d'équilibre élevé. Ces diminutions de la pression artérielle pulmonaire étaient dépendantes de la dose (0,1 à 3µL) d'extrait de valériane et ont été réduites par le saclofène (antagoniste GABA-B) et la bicuculline (antagoniste de récepteurs GABA-A) mais pas par le méclofénamate (inhibiteur non sélectif de la cyclooxygénase), ni l'esther méthylique de NG-L-nitro-L-arginine (un inhibiteur de l'oxyde nitrique synthase) ou le glibenclamide (inhibiteur des canaux potassiques K1). Ces résultats suggèrent donc que l'effet vasodilatateur de la racine de valériane passe en partie par une action non sélective du GABA.

Plus récemment Zhou et al.(55) (2009) ont constaté que la valériane pouvait diminuer le rythme cardiaque et la pression artérielle du lapin stimulée par l'adrénaline, ce qui pourrait être lié à la relaxation des cellules musculaires lisses vasculaires (VSMC), l'élargissement du diamètre des vaisseaux et la diminution de la résistance du sang. La valériane a également inhibé de façon observable la contraction des VSMC stimulées par l'adrénaline, la dilatation des artères coronaires et la diminution de la consommation en oxygène du myocarde.

Circosta et al. (56) ont étudiés en 2007 les activités antispastiques coronaires d'extraits

éthanoliques et aqueux de racines de *Valeriana officinalis* chez des cobayes anesthésiés. Les résultats ont été corrélés avec la composition chimique qualitative/quantitative des extraits.
Les effets protecteurs des extraits éthanoliques (EtOH 70%) et aqueux administrés par voie orale (50, 100 et 200 mg/kg) ont été évalués contre les spasmes coronariens induits par la pitressine et les modifications de la pression artérielle chez les cobayes ont été comparées à celles de la nifédipine. Les résultats ont montré que les deux extraits de valériane possédaient des propriétés antispastiques coronaires et antihypertensives significatives. Cette étude a justifié l'utilisation traditionnelle de cette plante dans le traitement de certains troubles cardiovasculaires dont l'hypertension artérielle.

5.4. Etudes cliniques

Aucune étude clinique concluante à ce jour.

5.5. Indications retenues

Il est reconnu par l'EMA comme médicament traditionnel à base de plantes pour le soulagement de symptômes légers de stress mental et pour favoriser le sommeil (tout en diminuant le temps d'endormissement).

5.6. Posologie (57)

L'utilisation est recommandée chez les adolescents, adultes et personnes âgées et non recommandée chez les enfants de moins de 12 ans.

Dose unitaire : 400-600 mg d'extrait sec [(DER 3-7.4: 1), solvant d'extraction: éthanol 40-70% (V/V)] pour le soulagement de la tension nerveuse légère jusqu'à 3 fois par jour. Pour le soulagement des troubles du sommeil, une dose unitaire en soirée plus une dose supplémentaire une demi-heure à une heure avant le coucher est recommandée si nécessaire (maximum 4 prises par jour).

En raison d'une efficacité non immédiate, la racine de valériane ne convient pas au traitement aigu de la tension nerveuse légère ou des troubles du sommeil. Pour obtenir un effet optimal du traitement, une utilisation continue pendant 2-4 semaines est conseillée.

Si les symptômes persistent ou s'aggravent après 2 semaines d'utilisation continue, un médecin ou un pharmacien doit être consulté.

5.7. Effets secondaires et interactions

Des symptômes gastro-intestinaux (nausées, crampes abdominales) peuvent survenir après l'ingestion de préparations de racine de valériane. Des symptômes tels que fatigue, crampes abdominale, oppression thoracique, étourdissements, tremblement des mains et mydriase ont été observés à une dose d'environ 20g de racine de Valériane. Ces symptômes ont disparu en 24 heures.

La prise de Valériane est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance active.

Interactions : Aucune interaction rapportée à ce jour.

5.8. Conclusion

L'étude bibliographique sur les propriétés pharmacologiques des parties souterraines de la Valériane est difficile à interpréter car les extraits testés ont une composition différente (et très rarement précisée) et les voies d'administration ainsi que les espèces animales utilisées varient énormément. La Valériane, principalement reconnue pour son activité de « tranquillisant » mineur, est cependant souvent citée comme bénéfique dans l'hypertension artérielle. Malgré les études réalisées in vitro et in vivo sur des modèles animaux, aujourd'hui la valériane n'est pas reconnue comme hypotensive en tant que telle au niveau des instances européennes (HMPC de l'EMA) mais peut être conseillée en tant qu'adjuvant au traitement antihypertenseur pour les personnes présentant des symptômes de stress mental.

PARTIE 3 : plantes diurétiques

6. Orthosiphon = Thé de Java, *Orthosiphon stamineus* Benth. (Lamiaceae)

6.1. Détermination botanique

Origine : L'*Orthosiphon stamineus* ou Thé de Java ou Moustache de chat. Originaire d'Asie du Sud-est (Indonésie et Malaisie) et d'Australie, il est aujourd'hui cultivé en tant que plante médicinale sous un climat chaud et humide. Il est récolté tout au long de l'année en fonction des besoins. Son surnom de Thé de Java est en rapport avec son origine indonésienne et vient du fait que les asiatiques le consomment essentiellement en infusion.

L'histoire et l'origine de l'orthosiphon ne sont pas récentes. Il est inscrit dans les Pharmacopées Européenne et Suisse.
Il s'agit d'une plante utilisée depuis des siècles en Inde pour soulager les problèmes de reins ou de vessie. Mais il a fallu attendre la fin du 19ème siècle pour que l'Occident s'intéresse enfin aux qualités thérapeutiques de cette plante.

Description botanique : Plante herbacée de 50 cm de hauteur, vivace, à poils fins, avec des tiges florales et des feuilles ovales. Les fleurs en forme de lèvre blanc bleuté sont munies d'un long tube et sont réunies en verticilles à 6 fleurs pour des becs allongés. La feuille est à pétiole quadrangulaire, à limbe ovale et à base cunéiforme; la face inférieure est vert-gris clair alors que la face supérieure est vert-brun.



Figure 1 : Feuilles et fleur d'*Orthosiphon stamineus*

Drogue végétale [Pharmacopée Européenne 10^{e} édition] : feuilles et extrémités de tige séchées et entières ou fragmentées, d'*Orthosiphon aristatus* (Blume) Miq. Var. *aristatus* (syn. *Orthosiphon stamineus* Benth.). La drogue séchée doit avoir une teneur minimum de 0,3% d'acide rosmarinique.

6.2. Constituants chimiques principaux

La tige feuillée renferme une quantité notable de sels de potassium (3%), une petite quantité d'huile essentielle (0,2-0,6 ml/kg) riche en carbures sesquiterpéniques, des triterpènes libres et des composés phénoliques. Ceux-ci sont représentés par 0,4-0,5% de flavones : sinensétine (= 5,6,7,3',4'-pentaméthoxyflavone, jusqu'à 0,2%) et autres dérivés di-, tri- et tétraméthylés (eupatorine, salvigénine, rhamnazine, ladanéine, cirsimaritine, tétraméthoxyflavone, tétraméthylscutellaréine, etc.) et par 0,5 à 1% d'esters caféiques : acide rosmarinique, acides mono- et dicaféyltartrique, caftarique, salvianolique B et sagerinique. La présence de chromènes a été signalée (méthylripariochromène).

La composition des parties aériennes de la plante est, de fait, marquée par la présence d'une cinquantaine de diterpènes. La majorité de ceux-ci dérivent de l'isopimarane (orthosiphols, A-Z, siphonols, désacétylorthosiphols, orthosiphonones, orthoarisines A-G), accompagnés de séco-isopimaranes (séco-orthosiphols, orthoarisine H), de pimaranes (néo-orthosiphols), de staminanes et de leurs homologues nor- et séco- (staminols, norstaminones, staminolactones, orthoarisine I)

6.3. Etudes pharmacologiques

L'Orthosiphon est traditionnellement utilisé en Indonésie pour le traitement de l'hypertension artérielle (58).

C'est en 1999, par Matsubara et al (59) que le méthylripariochromène A (MRC A) isolé de l'Orthosiphon a été étudié pour ses propriétés sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque après administration sous cutané chez des rats mâles Wistar hypertendus (pesant de 250 à 300g et âgés de 13 semaines). Le méthylripariochromène A a été préparé à partir des feuilles d'orthosiphon aristatus acheté en Indonésie qui ont été préparés par décoction (composition de la décoction en MRC A de 2,3%). Le MRC A a finalement été isolé après passage de la décoction dans le chloroforme.

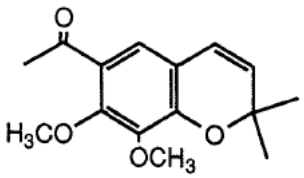
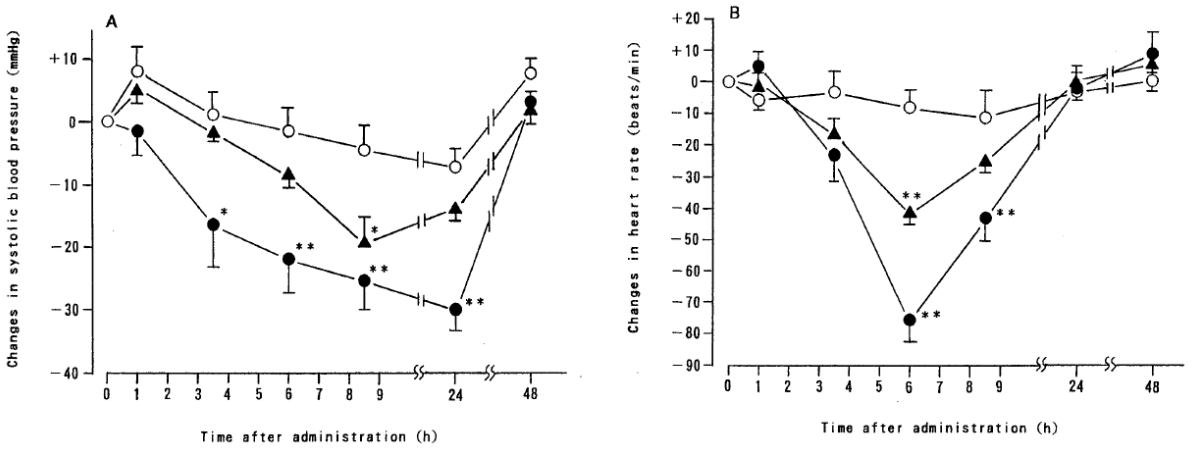


Figure 1 : Structure chimique du Méthylripariochromène A d'*Orthosiphon aristatus*

Cette molécule isolée a, par la suite, été remise en solution avant d'être administrée par voie sous-cutanée chez les rats hypertendus. Le premier groupe (n=8) a reçu des doses de 50 mg/kg de MRC A, le 2^{e} groupe (n=8) à reçu des doses de 100 mg/kg de MRC A et le 3^{e} groupe (n=9) considéré comme groupe témoin a reçu un véhicule témoin. Les pressions artérielles systoliques et les fréquences cardiaques des animaux ont été mesurées à 1, 3,5, 6, 8,5, 24 et 48h après administration par une méthode de brassard de queue. Au début de l'expérience, les pressions artérielles systoliques des rats étaient pour le groupe 1 de 231±3 mmHg, pour le groupe 2 de 239±3 mmHg et pour le groupe témoin de 236±3 mmHg. Le MRC A a provoqué des diminutions continues de manière dose-dépendante. Une diminution de 15 à 30 mmHg de la pression artérielle moyenne a été observée 3,5h à 24h après

l'administration sous-cutanée à 100 mg/kg alors qu'aucun changement n'a été observé dans le groupe témoin (Figure 2 A)

Figure 2 : Evolution dans le temps des modifications de la pression artérielle systolique (A) et de la fréquence cardiaque (B) après administration sous-cutanée de Méthylpariochromène A (MRC A) chez les rats hypertendus.



MRC was administered at doses of 50 mg/kg (▲) and 100 mg/kg (●) to 8 animals in each group. The vehicle (0.5% Tween 80) was similarly given to 9 animals (○). Each point is expressed as the mean±S.E. of changes from the initial values. $*p<0.05$, $**p<0.01$, significantly different from the corresponding value in the vehicle control group on the respective time(Dunnett's multiple comparison).

La MRC A à 50 mg/kg n'a provoqué une baisse significative qu'à 8h. Les valeurs initiales de la fréquence cardiaque des groupes MRC A et du groupe témoin étaient de 334±4 (50 mg/kg), de 340±7 (100 mg/kg) et 345±4 battements/ min, respectivement. Le MRC A a exercé des réductions significatives de 75 et 45 battements / minutes uniquement à 6 et 8,5h, respectivement, après administration de 100 mg/kg de MRC A (Figure 2 B). Une légère diminution de la fréquence cardiaque n'a été observée que 6h après l'administration de 50 mg/kg de MRC A. Le véhicule n'a pas affecté la fréquence cardiaque lors d'un examen de 48h.

La présente étude a donc démontré que la MRC A provoquait des diminutions continues de la pression artérielle systolique et de la fréquence cardiaque après une administration sous-cutanée chez des rats hypertendus.

Malgré ces démonstrations, les études sur les mécanismes antihypertenseur de l'Orthosiphon restent encore floues. Des études supplémentaires sont nécessaires.

6.4. Etudes cliniques

Chez l'homme, l'Orthosiphon n'a pas fait l'objet d'études cliniques pour démontrer son effet antihypertenseur malgré les propriétés diurétique et antihypertensive mises en évidence sur des modèles animaux.

6.5. Indications retenues

Au niveau Européen, l'EMA (60) reconnait que la feuille d'*Orthosiphon* peut être utilisée comme médicament traditionnel à base de plantes utilisé pour augmenter la quantité d'urine ou comme adjuvant dans les troubles urinaires mineurs.

6.6. Posologie

Chez les adultes et les personnes âgées l'orthosiphon peut être administré sous forme :

- Tisane : Infusion de 2-3 g de drogue végétale ou de drogue végétale divisée dans 150 ml d'eau bouillante, 6 à 12 g par jour
- Extrait liquide (DER 1:1, éthanol 25% m/m) : 2 g, 1 à 2 fois par jour.
- Extrait sec (DER 5-7:1, eau) : 360 mg, 3 à 4 fois par jour
- Extrait sec (DER 8-12:1 éthanol 60% V/V) : 200 à 400 mg, 3 fois par jour
- Extrait sec (DER 7-8:1, éthanol 70% V/V) : 280 mg, 3 fois par jour.

L'utilisation n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans du fait du manque d'informations.

Mode d'administration : Voie orale

6.7. Effets secondaires et interactions

En cas de fièvre, dysurie, de spasmes ou du sang dans les urines pendant l'utilisation du médicament, un médecin ou une personne qualifiée doit être consultée. L'utilisation de ce produit n'est pas recommandée dans les cas d'œdème dû à une insuffisance cardiaque et rénale. Pour assurer une augmentation de la quantité d'urine, un apport hydrique suffisant est nécessaire pendant le traitement.

Interactions : aucune interaction rapportée

6.8. Conclusion

Les études exposées précédemment mettent en évidence l'action antihypertensive de la plante, cependant les mécanismes d'action de l'Orthosiphon dans la diminution de la pression artérielle restent flous.

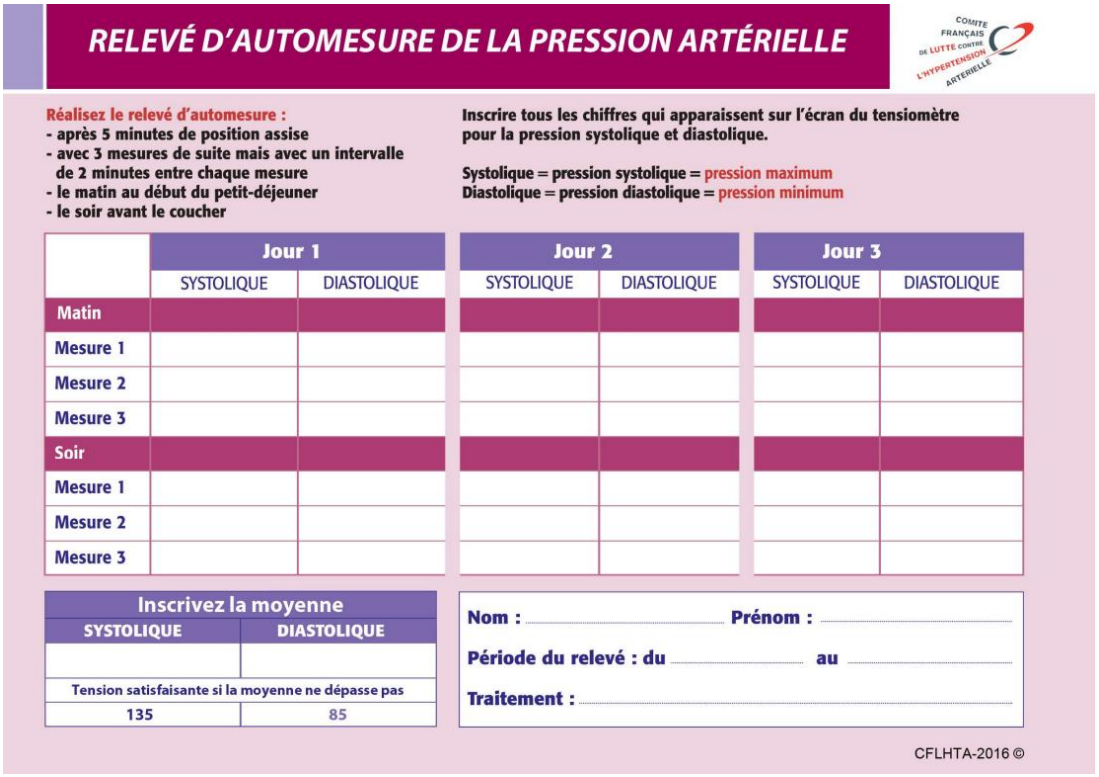
L'absence d'études cliniques et pharmacologiques justifie le fait que l'Agence Européenne du médicament ne reconnait pas l'effet antihypertenseur des extraits de feuilles d'*Orthosiphon stamineus*.

III. CONCLUSION FINALE

Pour une meilleure prise en charge du patient hypertendu, la découverte de la maladie ainsi que sa prise en charge doivent se faire au plus tôt. Le pharmacien est donc l'interlocuteur privilégié pour une découverte précoce et le traitement d'une hypertension légère à modérée.

Parmi les plantes qui ont déjà fait l'objet d'études pharmacologiques et/ou cliniques dans le domaine de l'hypertension artérielle, on retrouve des plantes aux propriétés hypotensives directes telles que l'Ail ou l'Olivier pour les plus connues. On parle également des plantes relaxantes telles que l'Aubépine ou la Valériane ainsi que des plantes diurétiques telle que l'Orthosiphon. La liste des plantes étudiées est loin d'être exhaustive, chaque plante a un rôle différent ce qui les rend d'autant plus intéressantes. Pour un très grand nombre de plantes, les études pharmacologiques et cliniques sont rares et mériteraient de faire l'objet d'études plus approfondies pour proposer des alternatives naturelles de première intention en cas d'hypertension légère et répondre aux demandes de médecine naturelle de la part des patients.

ANNEXE 1 : Relevé d'automesure de la pression artérielle



RELEVÉ D'AUTOMESURE DE LA PRESSION ARTÉRIELLE

COMITÉ FRANÇAIS DE LUTTE CONTRE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Réalisez le relevé d'automesure :
- après 5 minutes de position assise
- avec 3 mesures de suite mais avec un intervalle de 2 minutes entre chaque mesure
- le matin au début du petit-déjeuner
- le soir avant le coucher

Inscrire tous les chiffres qui apparaissent sur l'écran du tensiomètre pour la pression systolique et diastolique.

Systolique = pression systolique = pression maximum
Diastolique = pression diastolique = pression minimum

	Jour 1		Jour 2		Jour 3	
	SYSTOLIQUE	DIASTOLIQUE	SYSTOLIQUE	DIASTOLIQUE	SYSTOLIQUE	DIASTOLIQUE
Matin						
Mesure 1						
Mesure 2						
Mesure 3						
Soir						
Mesure 1						
Mesure 2						
Mesure 3						

Inscrivez la moyenne	
SYSTOLIQUE	DIASTOLIQUE
Tension satisfaisante si la moyenne ne dépasse pas	
135	85

Nom : ..... **Prénom :** .....

Période du relevé : du ..... **au** .....

Traitement : .....

CFLHTA-2016 ©

ANNEXE 2 (61) **: Liste des médicaments torsadogènes**

LES MEDICAMENTS TORSADOGENES QUI SONT **RESPONSABLES D'UN ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT** ET QUI PROVOQUENT DIRECTEMENT DES TORSADES DE POINTES	
Anti-arythmiques	Amiodarone CORDARONE Sotalol SOTALEX
Certains ATD	Citalopram SEROPRAM Escitalopram SEROPLEX
Certains antihistaminiques	Hydroxyzine ATARAX Méquitazine PRIMALAN Mizolastine MIZOLLEN
Anti-vomitif	Dompéridone MOTILIUM
Certains ATB de la famille des quinolones	Moxifloxacine IZILOX
Certains NL	Halopéridol HALDOL Cyamémazine TERCIAN Amisulpride SOLIAN
FACTEUR FAVORISANT LES TORSADES DE POINTE : **LA BRADYCARDIE** CAR ELLE ALLONGE LE QT	
Antihypertenseurs	Bêtabloquants et antihypertenseurs centraux
Antiangoreux	Ivabradine PROCORALAN
Contre l'insuffisance cardiaque	DIGOXINE
FACTEUR FAVORISANT LES TORSADES DE POINTE : **L'HYPOKALIEMIE** CAR ELLE ALLONGE LE QT	
Diurétiques hypokaliémiants, corticoïdes, les laxatifs stimulants ou la digoxine	
D'AUTRES FACTEURS AGGRAVENT LES TORSADES DE POINTE COMME **L'HYPOCALCEMIE, L'HYPONATREMIE** ou **L'HYPOMAGNESEMIE**	

ANNEXE 3 (62) **: Tableau récapitulatif inducteurs/inhibiteurs enzymatiques**

Les médicaments de la colonne « principe actif » peuvent avoir leur métabolisme hépatique ralenti par certains inhibiteurs enzymatiques ou accéléré par les inducteurs enzymatiques

principe actif	inhibiteurs	inducteurs
- alcaloïdes ergot seigle **- antiarythmiques :** amiodarone (Cordarone®), disopyramide (Rythmodan®, etc), flécainide (Flécaine®), propafénone (Rythmol®) **- anticoagulants oraux** **- benzodiazépines** et apparentés : midazolam (Hypnovel®), triazolam (Halcion®), zolpidem (Stilnox®) **- cisapride** (Prépulsid®) **- ifosfamide** (Holoxan®) **- immunosuppresseurs :** ciclosporine, tacrolimus **- neuroleptiques :** clozapine (Léponex®), pimozide (Orap®), thioridazine (Melleril®) **- opiacés :** alfentanil, fentanyl, méthadone **- phénytoïne** **- sildénafil** (Viagra®) **- statines :** atorvastatine (Tahor®), simvastatine (Zocor®) **- théophylline**	**- antiarythmiques :** amiodarone (Cordarone®), quinidine (Quinimax®) **- antifongiques :** fluconazole (Triflucan®), itraconazole (Sporanox®), kétoconazole (Nizoral®), miconazole (Daktarin®) **- antiprotéases :** amprénavir (Agenérase®), indinavir (Crixivan®), nelfinavir (Viracept®), ritonavir (Norvir®, Kalétra®) **- énoxacine** (Enoxor®) **- inhibiteurs calciques :** diltiazem (Tildiem®), vérapamil (Isoptine®) **- IRS :** fluoxétine (Prozac®), fluvoxamine (Floxyfral®), paroxétine (Deroxat®) **- macrolides :** clarithromycine (Zeclar®), érythromycine, josamycine (Josacine®), etc. **- autres :** jus pamplemousse	**- anticonvulsivants :** carbamazépine (Tégretol®), phénobarbital (Gardenal®), phénytoïne (Di-Hydan®) **- antifongique :** griséofulvine (Griséfuline®) **- antirétroviraux :** éfavirenz (Sustiva®), névirapine (Viramune®) **- rifamycines :** rifabutine (Ansatipine®), rifampicine (Rifadine®, etc.) **- autres :** alcool (consommation excessive chronique), tabac, millepertuis

BIBLIOGRAPHIE :

1. Panorama mondial de l'hypertension [Internet]. [cité 16 juill 2019]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85334/WHO_DCO_WHD_2013.2_fre.pdf;jsessionid=BC366B5071846F984F66BD71F0E1B451?sequence=1

2. Hypertension artérielle (HTA) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 16 juill 2019]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/hypertension-arterielle-hta

3. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 17 juill 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2059286/fr/prise-en-charge-de-l-hypertension-arterielle-de-l-adulte

4. Comment mesure-t-on la pression artérielle ? [Internet]. CFLHTA. [cité 9 sept 2019]. Disponible sur: http://www.comitehta.org/l-hta-c-est-quoi/comment-mesure-t-on-la-pression-arterielle/

5. FEDECARDIO | L'hypertension artérielle [Internet]. https://www.fedecardio.org. 2016 [cité 30 juill 2019]. Disponible sur: https://www.fedecardio.org/Je-m-informe/Reduire-le-risque-cardio-vasculaire/lhypertension-arterielle

6. Hypertension artérielle d'origine médicamenteuse ou toxique : Fiche technique de la Société Française d'Hypertension Artérielle (SFHTA) [Internet]. [cité 30 mars 2020]. Disponible sur: http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2018/12/Fiche-Tcehnique-HTA-dorigine-toxique-et-m%C3%A9dicamenteuse-D%C3%A9c.-2015.pdf

7. Consensus d'experts « HTA, hormones et femmes » : pour une optimisation de la prise en charge du risque cardio-vasculaire chez la femme [Internet]. [cité 1 oct 2019]. Disponible sur: https://www.fedecardio.org/sites/default/files/image_article/CP-FFC-HTA-hormones-femmes-Optimisation-de-la-prise-du-risque-cardio-vasculaire.pdf

8. FEDECARDIO | Tabac et tension artérielle [Internet]. https://www.fedecardio.org. 2016 [cité 2 nov 2020]. Disponible sur: https://www.fedecardio.org/Je-m-informe/Je-dis-non-au-tabac/tabac-et-tension-arterielle

9. Can nicotine replacement therapy (NRT) help people quit smoking? [Internet]. [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: /CD000146/TOBACCO_can-nicotine-replacement-therapy-nrt-help-people-quit-smoking

10. Postel-Vinay N, Bobrie G. L'hypertension artérielle: ce qu'il faut savoir pour la surveiller et la traiter. Paris, France: O. Jacob; 2012. 252 p.

11. Verdier J-C. Place du sport dans le traitement de l'hypertension artérielle. EMC - Cardiologie-Angéiologie. 1 nov 2005;2(4):431-5.

12. Blacher J. Comment je traite… une hypertension artérielle. La Presse Médicale Formation. 1 mars 2020;1(1):89-93.

13. Macq AR. Le système rénine-angiotensine (SRA) ou le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). [Internet]. 2010 [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Systeme_renine-angiotensine-aldosterone.png

14. Aouam K, Berdeaux A. De la première à la quatrième génération de dihydropyridines : vers une meilleure efficacité et une meilleure tolérance. Therapies. juill 2003;58(4):333-9.

15. Bessaguet F, Desmoulière A. Les reins. Actualités Pharmaceutiques. 1 avr 2020;59(595):57-60.

16. Goetz P, Hadji-Minaglou F. Conseil en phytothérapie: guide à l'usage du prescripteur. Paris: Lavoisier Tec & Doc; 2019.

17. Service européen de la qualité du médicament, Conseil de l'Europe, Conseil de l'Europe, éditeurs. Pharmacopée européenne. Sainte-Ruffine: Maisonneuve S.A; 1969.

18. Pharmacopée Française - Tisanes [Internet]. [cité 4 janv 2021]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/776692729ee89ebe62fa581ecdd6e641.pdf

19. Debuigne G, Couplan F, Folliard T. Le Petit Larousse des plantes qui guérissent: 500 plantes et leurs remèdes. Paris: Larousse; 2013.

20. Murray MT, Nowicki J. 51 - Allium sativum (Garlic). In: Pizzorno JE, Murray MT, éditeurs. Textbook of Natural Medicine (Fifth Edition) [Internet]. St. Louis (MO): Churchill Livingstone; 2020 [cité 3 nov 2020]. p. 414-420.e3. Disponible sur: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323430449000510

21. Ail : description de la plante [Internet]. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: http://www.guide-phytosante.org/autres-soins/ail/description-plante.html

22. Allium sativum — PlantUse Français [Internet]. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: https://uses.plantnet-project.org/fr/Allium_sativum

23. Jean B. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4e ed.). Lavoisier; 2009. 1289 p.

24. Bruneton J, Poupon E. Pharmacognosie: phytochimie, plantes médicinales. Paris, France: Lavoisier, Tec & Doc; 2016. xv+1487.

25. Cui T, Liu W, Chen S, Yu C, Li Y, Zhang J-Y. Antihypertensive effects of allicin on spontaneously hypertensive rats via vasorelaxation and hydrogen sulfide mechanisms. Biomedicine & Pharmacotherapy. août 2020;128:110240.

26. Matsutomo T. Potential benefits of garlic and other dietary supplements for the management of hypertension. Exp Ther Med. févr 2020;19(2):1479-84.

27. Nakasone Y, Nakamura Y, Yamamoto T, Yamaguchi H. Effect of a traditional Japanese garlic preparation on blood pressure in prehypertensive and mildly hypertensive adults. Exp Ther Med. févr 2013;5(2):399-405.

28. Ried K, Frank OR, Stocks NP. Aged garlic extract reduces blood pressure in hypertensives: a dose–response trial. Eur J Clin Nutr. janv 2013;67(1):64-70.

29. European Union herbal monograph on Allium sativum L., bulbus. :7.

30. Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, Gallicano KD, Falloon J. The Effect of Garlic Supplements on the Pharmacokinetics of Saquinavir. Clin Infect Dis. 15 janv 2002;34(2):234-8.

31. Fleurentin J, Hayon J-C, Pelt J-M. Du bon usage des plantes qui soignent. Rennes: Editions Ouest-France; 2016.

32. Acute antihypertensive effect in conscious rats produced by some medicinal plants used in the state of São Paulo. Journal of Ethnopharmacology. 1 mars 1986;15(3):261-9.

33. Hansen K, Adsersen A, Christensen SB, Jensen SR, Nyman U, Smitt UW. Isolation of an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor from Olea europaea and Olea lancea. Phytomedicine. mars 1996;2(4):319-25.

34. Rauwald HW, Brehm O, Odenthal KP. Screening of nine vasoactive medicinal plants for their possible calcium antagonistic activity. Strategy of selection and isolation for the active principles of Olea europaea and Peucedanum ostruthium. Phytotherapy Research. mai 1994;8(3):135-40.

35. Zarzuelo A, Duarte J, Jiménez J, González M, Utrilla MP. Vasodilator Effect of Olive Leaf. Planta Med. oct 1991;57(05):417-9.

36. Khayyal M, el-Ghazaly M, Abdallah D, Nassar N, Okpanyi S, Kreuter M. Blood Pressure Lowering Effect of an Olive Leaf Extract {Olea europaed) in L-NAME Induced Hypertension in Rats. Arzneimittel-Forschung. 1 févr 2002;52:797-802.

37. Susalit E, Agus N, Effendi I, Tjandrawinata RR, Nofiarny D, Perrinjaquet-Moccetti T, et al. Olive (Olea europaea) leaf extract effective in patients with stage-1 hypertension: Comparison with Captopril. Phytomedicine. févr 2011;18(4):251-8.

38. European Union herbal monograph on Olea europaea L., folium. :7.

39. Ofem OE, Eno AE, Imoru J, Nkanu E, Unoh F, Ibu JO. Effect of crude aqueous leaf extract of Viscum album (mistletoe) in hypertensive rats. Indian Journal of Pharmacology. 1 janv 2007;39(1):15.

40. Poruthukaren KJ, Palatty PL, Baliga MS, Suresh S. Clinical Evaluation of Viscum album Mother Tincture as an Antihypertensive: A Pilot Study. J Evid

Based Complementary Altern Med. 1 janv 2014;19(1):31-5.

41. Assessment report on Viscum album L., herba. :26.

42. Ammon HP, Händel M. [Crataegus, toxicology and pharmacology. Part II: Pharmacodynamics (author's transl)]. Planta Med. nov 1981;43(3):209-39.

43. Kim SH, Kang KW, Kim KW, Kim ND. Procyanidins in crataegus extract evoke endothelium-dependent vasorelaxation in rat aorta. Life Sciences. juin 2000;67(2):121-31.

44. Brixius K, Willms S, Napp A, Tossios P, Ladage D, Bloch W, et al. Crataegus Special Extract WS® 1442 Induces an Endothelium-Dependent, NO-mediated Vasorelaxation via eNOS-Phosphorylation at Serine 1177. Cardiovasc Drugs Ther. 1 juin 2006;20(3):177-84.

45. Chatterjee SS, Koch E, Jaggy H, Krzeminski T. In vitro and in vivo studies on the cardioprotective action of oligomeric procyanidins in a Crataegus extract of leaves and blooms. Arzneimittelforschung. juill 1997;47(7):821-5.

46. Leung SW, MW Wong M. Effects of an Extract of Hawthorn on Arterial Blood Pressure in Anaesthetized Rats. Cardiovascular Pharmacology: Open Access [Internet]. 2013 [cité 5 févr 2021];2(1). Disponible sur: http://www.esciencecentral.org/journals/effects-of-an-extract-of-hawthorn-on-arterial-blood-pressure-in-anaesthetized-rats-2329-6607.1000104.php?aid=11269

47. Degenring FH, Suter A, Weber M, Saller R. A randomised double blind placebo controlled clinical trial of a standardised extract of fresh Crataegus berries (Crataegisan) in the treatment of patients with congestive heart failure NYHA II. Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology. 2003;10(5):363-9.

48. Walker A, Marakis G, Morris AP, Robinson P. Promising hypotensive effect of hawthorn extract: A randomized double-blind pilot study of mild, essential hypertension. Phytotherapy research : PTR. 2002;16(1):48-54.

49. Walker AF, Marakis G, Simpson E, Hope JL, Robinson PA, Hassanein M, et al. Hypotensive effects of hawthorn for patients with diabetes taking prescription drugs: a randomised controlled trial. Br J Gen Pract. 1 juin 2006;56(527):437-43.

50. Al-Gareeb A. Effect of hawthorn extract on blood pressure and lipid profile in patients with stage I hypertension: A placebo-controlled, double-blind randomized trial. Mustansiriya Medical Journal. 1 juill 2012;11:52-7.

51. European Union herbal monograph on Crataegus spp., folium cum flore. :7.

52. Yadegari M, Ghasemi Pirbalouti A, Khamesipour F, Talebiyan R, Banitalebi E. Effects of the valerian root extract on cardiac echocardiography indexes in the female Cats. Human & Veterinary Medicine - International Journal of the Bioflux Society. 11 janv 2015;7:27-30.

53. Petkov V. Plants with Hypotensive, Antiatheromatous and Coronarodilatating Action. Am J Chin Med. 1 janv 1979;07(03):197-236.

54. Fields AM, Richards TA, Felton JA, Felton SK, Bayer EZ, Ibrahim IN, et al. Analysis of Responses to Valerian Root Extract in the Feline Pulmonary Vascular Bed. The Journal of Alternative and Complementary Medicine. déc 2003;9(6):909-18.

55. Chemical Components and Cardiovascular Activities of Valeriana spp. [Internet]. [cité 4 févr 2021]. Disponible sur: https://www.hindawi.com/journals/ecam/2015/947619/

56. Circosta C, De Pasquale R, Samperi S, Pino A, Occhiuto F. Biological and analytical characterization of two extracts from Valeriana officinalis. Journal of Ethnopharmacology. 13 juin 2007;112(2):361-7.

57. European Union herbal monograph on Valeriana officinalis L., radix. :9.

58. Awale S, Tezuka Y, Banskota AH, Shimoji S, Taira K, Kadota S. Norstaminane- and isopimarane-type diterpenes of Orthosiphon stamineus from Okinawa. Tetrahedron. 1 juill 2002;58(27):5503-12.

59. Matsubara T, Bohgaki T, Watarai M, Suzuki H, Ohashi K, Shibuya H. Antihypertensive actions of methylripariochromene A from Orthosiphon aristatus, an Indonesian traditional medicinal plant. Biol Pharm Bull. oct 1999;22(10):1083-8.

60. Community herbal monograph on Orthosiphon stamineus Benth., folium. :5.

61. Torsades de pointes médicamenteuses. CH Bel Air.pdf [Internet]. [cité 30 mars 2020]. Disponible sur: http://www.reseau-pic.info/travaux/documents/Torsades%20de%20pointes%20m%C3%A9dicamenteuses.%20CH%20Bel%20Air.pdf

62. Intéractions médicamenteuses : quelques associations formellement contre-indiquées [Internet]. [cité 30 mars 2020]. Disponible sur: http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/documents/pharmacovigilance/afci.pdf

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ✓ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèles à leur enseignement
- ✓ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement
- ✓ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel
- ✓ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 - 13385 Marseille cedex 05 - France Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 - Fax : +33 (0)4 91 80 26 12