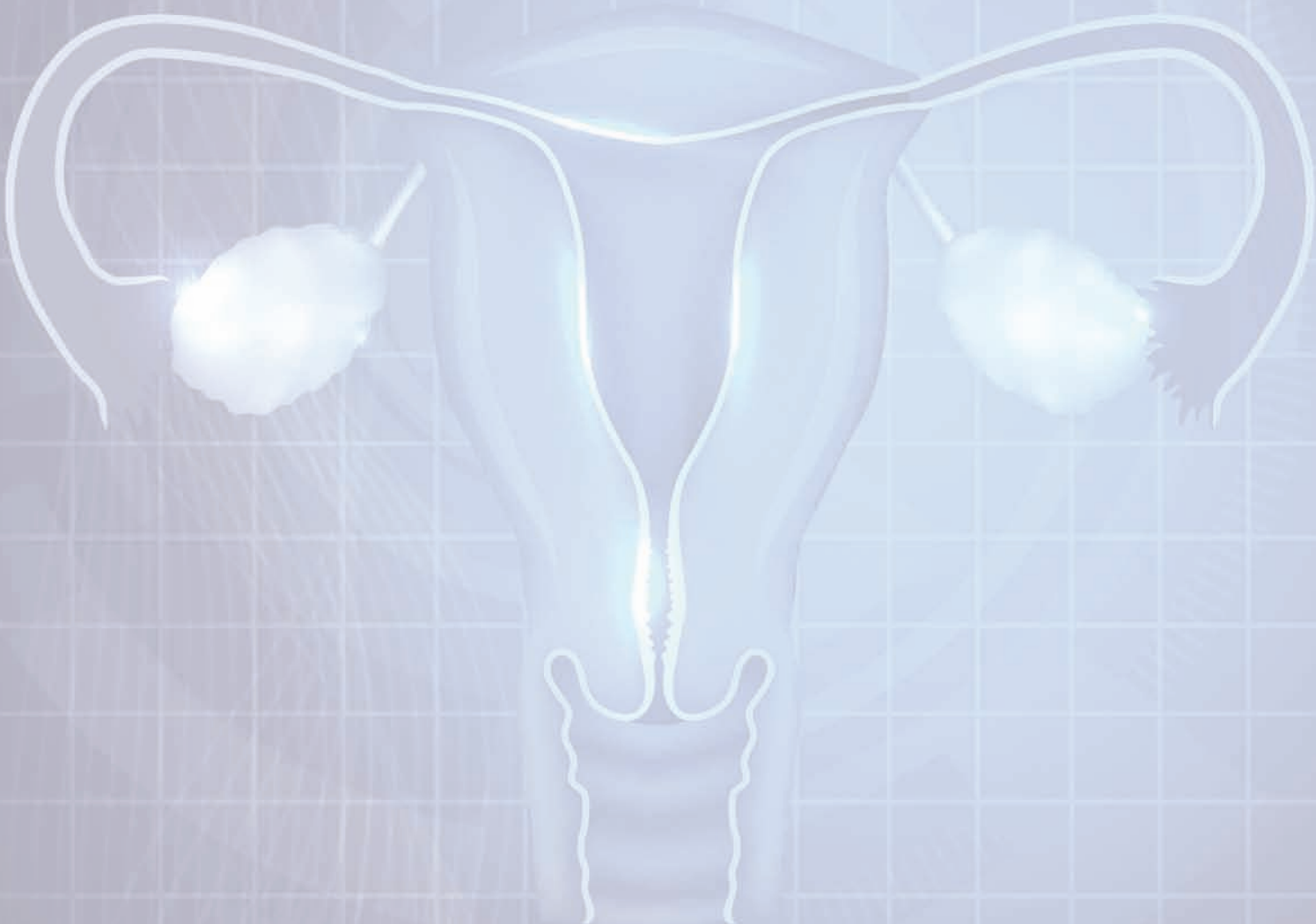


numéro 20

la lettre

de l'Institut Européen de Physionutrition et de Phytothérapie

La régulation de la progestérone par les composés bioactifs naturels : Une alternative aux traitements pharmacologiques ?



Dr Jacques BASSIER
Médecin nutritionniste, Marseille

Introduction

Le rôle principal de la progestérone est de favoriser la nidation de l'ovule fécondé et la gestation. La progestérone modifie les caractères vasculaires et chimiques de la muqueuse utérine pour la rendre propice à l'implantation de l'œuf dans l'utérus. Pendant les trois premiers mois de la grossesse, une production suffisante de progestérone par le corps jaune est indispensable, jusqu'au moment où le placenta prend le relais. Pendant la grossesse, la progestérone a un effet relaxant sur le muscle utérin, elle augmente les sécrétions du col de l'utérus, maintient l'importante vascularisation de la muqueuse utérine et prépare les glandes mammaires à la lactation.

La balance œstrogènes/progestagènes détermine le « climat » hormonal de chaque femme qui change tout au long de la vie. Au-delà de l'équilibre imparfait entre les œstrogènes et les progestagènes à l'origine de nombreux troubles féminins (syndrome prémenstruel, préménopause...), la progestérone a un effet bénéfique souvent méconnu sur les troubles de l'humeur, la régulation hydro-électrolytique, l'ostéoporose et la santé cardio-vasculaire.

Un bon équilibre hormonal est bénéfique aussi chez l'homme, notamment pour la prostate, où la progestérone s'oppose à l'effet délétère des œstrogènes (voir Lettre IEP n°19).

Les polémiques autour des traitements hormonaux de synthèse, associées aux recommandations récentes de diverses sociétés savantes et de l'OMS sur l'utilisation de la phytothérapie à visée hormonale, provoquent un regain d'intérêt pour les phyto-nutriments.

Issus de la médecine traditionnelle, ces phyto-nutriments, seuls ou en association, ont fait l'objet d'études d'intervention et de plusieurs méta-analyses. Ces données ont permis de définir les doses utiles et de proposer les associations efficaces qui seront décrites dans cette revue.

1. Rappel : rôles et biogénèse de la progestérone

La progestérone est une hormone stéroïdienne appartenant à la famille des progestagènes, dont elle est le principal représentant, formée à partir d'un précurseur commun à toutes les hormones stéroïdiennes, le cholestérol mitochondrial (figure 1).

Rôles :

Chez la femme, la progestérone :

- est complémentaire des œstrogènes pour la procréation (contrôle de l'ovulation, implantation, nidation, gestation),
- est antagoniste des œstrogènes par son action diurétique et en baissant la perméabilité vasculaire par le blocage des récepteurs de l'aldostérone et la réduction du nombre de récepteurs œstrogéniques (seins et utérus),
- est anxiolytique (allopregnanolone : métabolite de la progestérone sous l'action de la 5- α réductase),
- « protège » la sérotonine,
- stimule la formation osseuse par ses récepteurs ostéoblastiques,
- est anti-androgène pour la di-hydro-testostérone par inhibition de la 5- α réductase (par compétition) mais pro-androgène pour la testostérone,
- inhibe la sécrétion de prolactine en stimulant la dopamine cérébrale (production de prolactin inhibitor factor : PIF),
- baisse la production de cytokines pro-inflammatoires.

Chez l'homme, la progestérone :

- stimule la motilité des spermatozoïdes,
- a les mêmes effets généraux que pour la femme mais qui semblent moins importants par la différence de production.

Métabolisme :

- Produite en petite quantité par les surrénales :
 - en première partie du cycle chez la femme (1 à 2 mg par jour),
 - en permanence chez l'homme (1,5 à 3 mg par jour).
- Produite en plus grande quantité par les ovaires :
 - en deuxième partie du cycle (20 à 40 mg par jour) = phase lutéale.

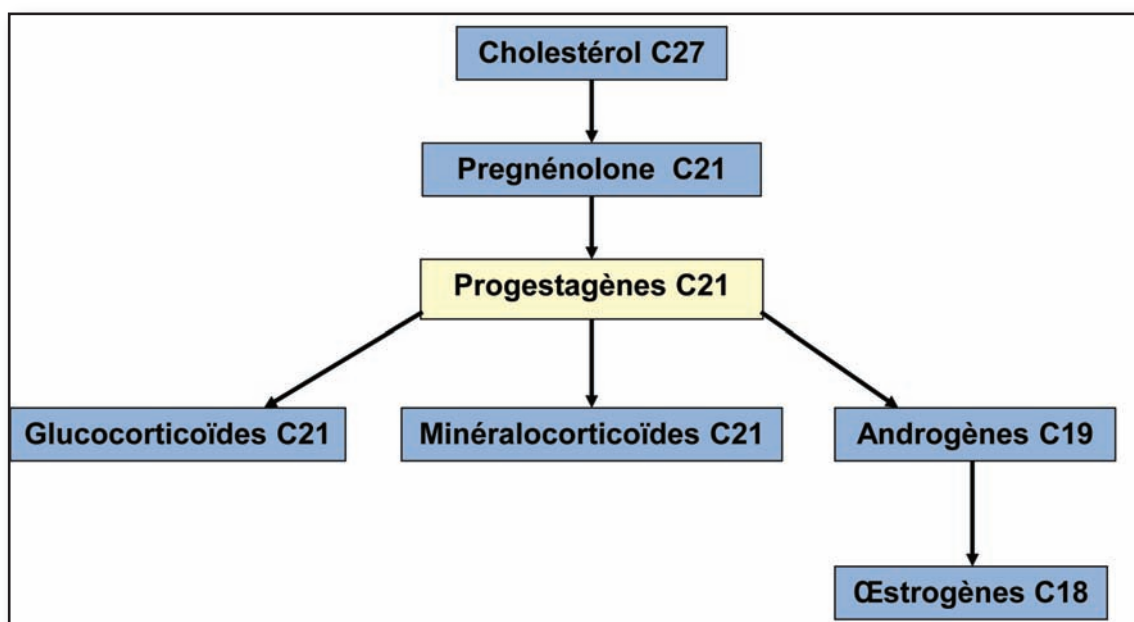


Figure 1 : Synthèse de la progestérone.

Cette synthèse est régulée par l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les gonadotrophines hypophysaires, FSH (folliculo-stimulante) et LH (lutéinisante) vont provoquer la ponte ovulaire chez la femme (pic de LH), avec formation du corps jaune s'il n'y a pas de fécondation (figure 2).

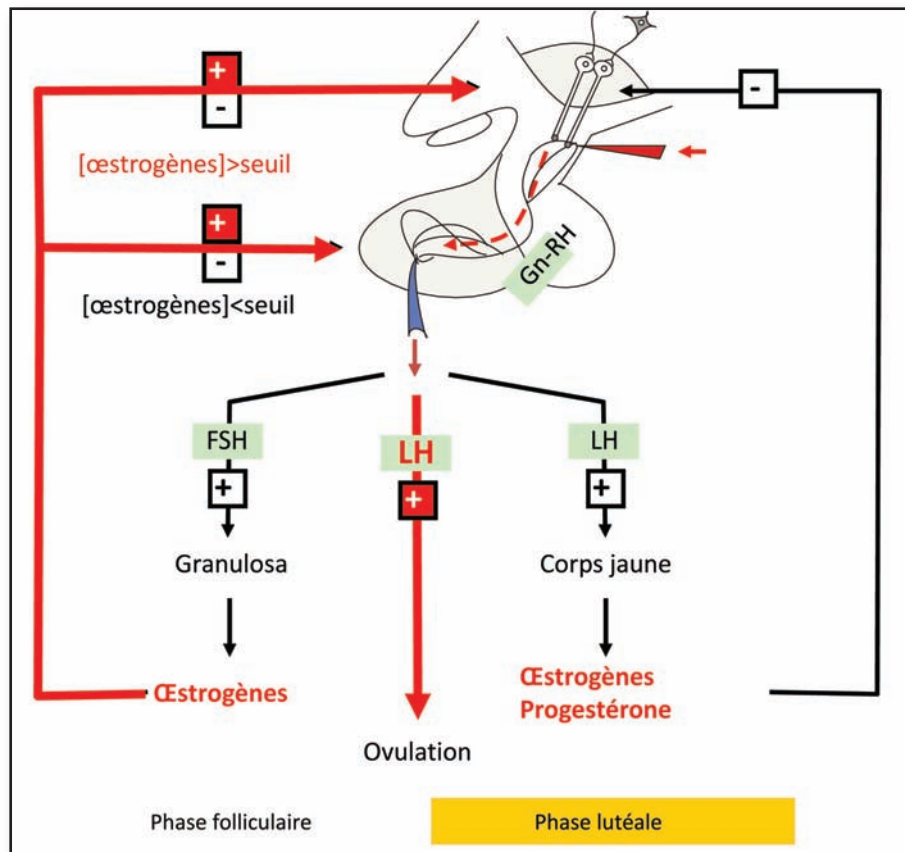


Figure 2 : Régulation de la synthèse de la progestérone

En phase folliculaire la granulosa ovarienne sécrète de l'inhibine B qui participe au rétrocontrôle (baisse FSH et rapport LH /FSH optimal) (figure 3).

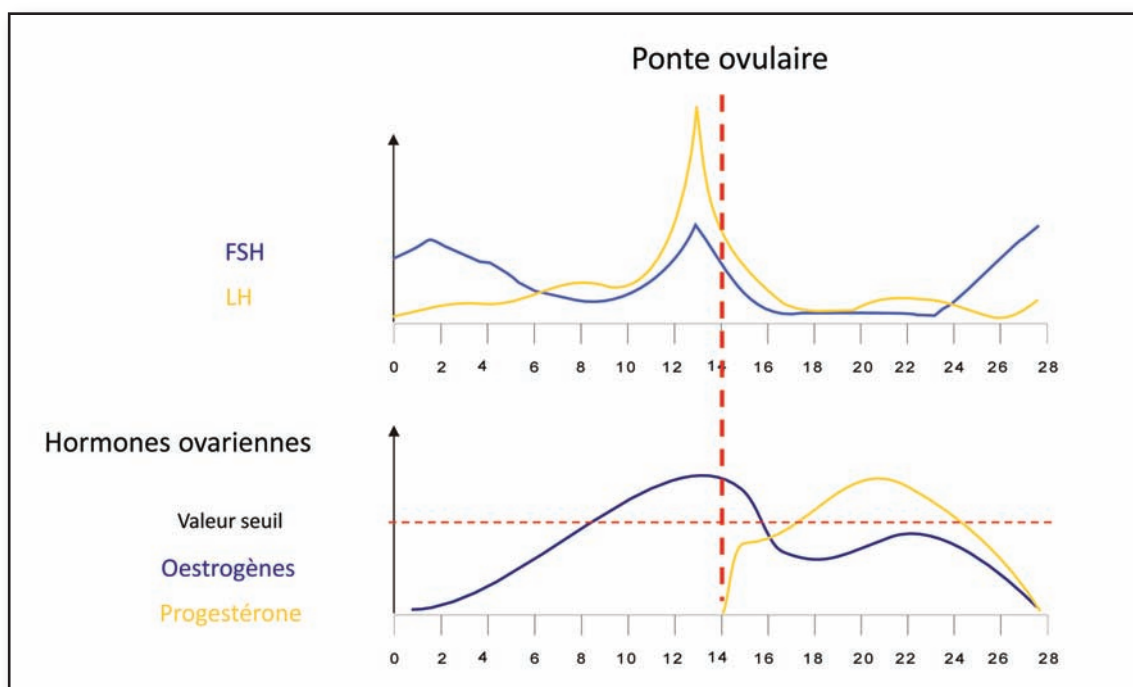


Figure 3 : Evolutions hormonales

Au niveau surrénalien, sous l'action de la LH, il va y avoir transcription et activation des enzymes (desmolase et 3- β HSD) pour former la prénénolone et la progestérone.

La progestérone sera, en dehors de son action propre, un intermédiaire dans la fabrication des minéralocorticoïdes, des glucocorticoïdes et des androgènes (Figure 4).

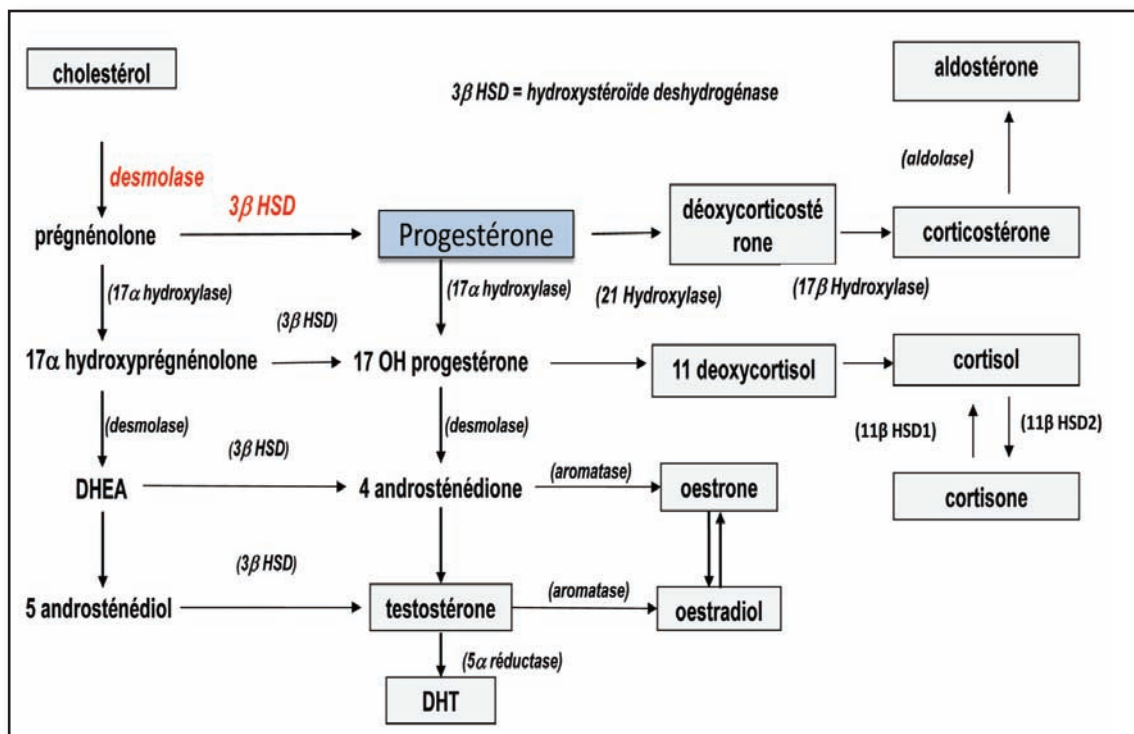


Figure 4 : Biosynthèse et conversion de la progestérone

La progestérone est transportée, inactive, dans le plasma, liée à deux types de protéines : la transcortine (CBG : globuline qui lie la progestérone et les glucocorticoïdes) et l'albumine.

La partie libre (environ 2%) est l'hormone active qui se lie directement aux récepteurs des progestagènes.

La progestérone pénètre dans les cellules cibles par diffusion, puis se fixe sur les récepteurs intracellulaires. Des récepteurs spécifiques ont été identifiés, non seulement dans les seins et l'utérus mais aussi dans les ostéoblastes, les cellules cérébrales, les adipocytes, les entérocytes, les cellules musculaires, la peau, l'endothélium vasculaire, comme les autres hormones sexuelles, ainsi que les reins. Le complexe hormone-récepteur se lie alors à l'ADN et régule la transcription des gènes pour obtenir l'effet biologique programmé.

Evolution des taux de progestérone :

Chez la femme, il existe une grande variabilité individuelle des taux de progestérone durant la période d'activité génitale, avec une baisse moyenne à partir de 35-40 ans.

Chez l'homme la production surrénalienne décline avec l'âge, mais comme toujours c'est l'équilibre global hormonal qu'il faut appréhender (rapport œstrogènes /progestérone...).

La biologie :

	Femme pré-ménopause J 21 du cycle	Optimal	Homme 8h00 matin	Optimal
Progestérone (nmol/L)	10 - 86	40 - 75	0,3 - 4,1	3,8
Prégnandiol Urines de 24h, µmol/24h	3 - 21,8	15,5 – 18,5	0,5 - 2,7	2
SHBG (mg/L)	3,8 – 7,4	6,1	1,9 – 5,1	2,3 – 2,8
Œstradiol (nmol/L)	0,37 – 0,77	0,55	0,04 – 0,17	0,09

Tableau 1 : Bilan biologique

Mais la clinique doit prévaloir...

2. Situations prédisposant à un déficit en progestérone

Au-delà du polymorphisme génétique, facteur majeur du niveau de progestérone, certaines situations favorisent la baisse d'activité des progestagènes :

- âge,
- alcoolisme chronique,
- tabagisme, marijuana et autres drogues,
- caféine en excès,
- stress important,
- obésité,
- perturbateurs hormonaux (bisphénol A...),
- médicaments :
 - œstrogènes,
 - anabolisants stéroïdiens.

3. Les dysfonctionnements liés à la progestérone

Conséquences possibles d'un déficit en progestérone (hyper-œstrogénie relative) :

- mastose,
- cancer du sein,
- kystes ovariens,
- endométriose,
- cancer de l'endomètre,
- fibrome utérin,
- infertilité,
- problèmes lors de la grossesse : pré-éclampsie, augmentation du risque de fausse couche et d'accouchement prématuré.

Ces situations nécessitent, pour la plupart, un traitement pharmacologique et/ou chirurgical.

Syndrome prémenstruel (SPM)

Touche de 50 à 75% des femmes suivant les ethnies et environ 10 % d'entre elles rapportent des difficultés importantes qui influent sur leur qualité de vie. Quoique ces symptômes peuvent être présents dès l'adolescence, la majorité des femmes en sont incommodées vers l'âge de 30 ans.

Ces symptômes présentent un caractère cyclique suivant quatre scénarios.

Scénario 1

- Les manifestations débutent lors de l'ovulation et s'aggravent pendant la phase prémenstruelle.

Scénario 2

- Les problèmes atteignent leur sommet durant la semaine précédant les menstruations.

Scénario 3

- Beaucoup de femmes éprouvent des symptômes pendant une courte période lors de l'ovulation et sont ensuite soulagées pendant quelques jours. Par contre, les difficultés réapparaissent vers la fin de la phase prémenstruelle.

(Pour les scénarios 1, 2 et 3, les symptômes disparaissent avec l'arrivée des menstruations).

Scénario 4

- Les femmes les plus sévèrement affectées ressentent les symptômes dès l'ovulation de façon continue et ce jusqu'à la fin des menstruations.

Les symptômes sont physiques : fatigue, douleur aux seins, gonflement et prise de poids, maux de tête, étourdissements, insomnie / hypersomnie, fringales, troubles de l'appétit, douleurs articulaires, douleurs musculaires, malaises gastriques, crampes et acné.

Les symptômes sont aussi psychiques : dépression, irritabilité / agressivité, sautes d'humeur, manque de contrôle, anxiété, panique, agitation, difficulté à se concentrer, apathie, désespoir, idées suicidaires. On différencie aujourd'hui, le SPM décrit depuis 1931 (signes physiques avec des signes psychiques modérés), des Troubles Dysphoriques Prémenstruels (TDPM) où la symptomatologie psychique est omniprésente et sévère (3 à 8 % des femmes).

Différentes théories sont avancées:

- l'hyper-œstrogénie relative semble faire consensus, par manque de progestérone et/ou excès d'œstrogènes, mais la biologie est souvent normale (Potter et al, 2009),
- polymorphismes génétiques:
 - Transporteur sérotonine (Gingnell et al, 2010 ; Magnay et al, 2010),
 - Estrogen receptor 1, glutathione S-transférase (Woo et al, 2010),
- baisse du nombre de récepteurs dopamine (par chute E2 et P en fin de phase lutéale) (conduite additive-plaisir) (Ossewaarde et al, 2011),
- psychologie évolutionniste (Bohler, 2012).

Le déficit ou l'hypofonctionnement en progestérone a pour conséquence l'hyper-œstrogénie relative, l'excès d'aldostérone, de prolactine (baisse de l'effet dopaminergique et PIF), la baisse de production d'allopregnanolone (GABAergique) et l'augmentation du rapport pro-inflammatoire prostaglandine type2/type1 (baisse de l'effet sérotoninergique). Ceci semble expliquer la plupart des symptômes du SPM et du TDPM.

Pré-ménopause

Vers la fin du travail des ovaires...

- 1 à 2 millions de follicules primordiaux à la naissance,
- 500 000 au début de la puberté dont 600 meurent tous les mois,
- 400 ovulations en moyenne durant la vie génitale,
- diminution progressive du nombre de follicules primordiaux, avec accélération à partir de 38 ans, entraînant une baisse de la sécrétion d'inhibine B (M Soules, 1998),
- avec pour conséquence une augmentation de FSH (baisse LH/FSH),
- baisse de la fertilité.
- à la fin de la 4ème décade (45 ans en moyenne), alternance d'hypo et d'hyper-œstrogénie avec hypo-progestéronémie (anovulation),
- âge médian : 45,5 ans, durée 3,8 ans,
- rôle de l'ethnie et de l'IMC (Harlow et al. 2006; Soules et al. 2001).

Les symptômes cliniques ressemblent au SPM et au TDPM avec moins de signes d'hyper-œstrogénie en fin de pré-ménopause.

● 4. Prévenir et/ou traiter les déficits en progestérone : intérêt des composés naturels bioactifs

4.1 : Vitex agnus-castus L (gattilier)

Les auteurs anciens, d'Hippocrate à Dioscoride, s'accordaient à lui attribuer des vertus anaphrodisiaques sur la gent masculine. Cette réputation explique le nom latin agnus-castus, "agneau chaste".

Principe actif (fruit)

Parmi les principes actifs, deux ont montré leur efficacité pour réduire de nombreux symptômes du déficit en progestérone, des iridoïdes (agnuside) et des flavonoïdes (casticine). A noter la présence de di-terpènes et de tanins.

Mécanisme d'action

Plusieurs mécanismes d'action, complémentaires et synergiques expliquent les résultats des agnusides et casticines. Une action lutéotrope qui stimule la production de progestérone par le corps jaune. Une action anti-prolactine qui baisse l'intensité des mastodynies (Wuttke et al. 2003 ; Jarry et al. 1994 ; Sliutz et al. 1993). Une activation sur les récepteurs μ aux opioïdes qui provoque une analgésie (Webster et al. 2006). Enfin une action GABAergique et sérotoninergique qui va atténuer la composante psychique (Ciotta et al. 2011).

Etudes d'intervention

Des études récentes confirment l'intérêt du Vitex agnus.

Il ressort que 40 mg d'extrait de gattilier, administré en une prise, améliore significativement de nombreuses plaintes du SPM.

Ainsi en 1998, Halaska et al. montraient dans une étude en double aveugle contre placebo, la réduction des mastodynies prémenstruelles.

En 2001, dans une étude du même type, Schellenberg et al. rapportent l'amélioration de 6 symptômes : irritabilité, troubles de l'humeur, colère, migraine, œdèmes et mastodynies.

En 2011, Zamani et al. indiquent une baisse des maux de têtes, de la fatigue, de l'humeur dépressive, de la nervosité et des mastodynies.

En 2014, Su Hee Jang et al. confirment, dans une méta-analyse de 11 études 2002-2012, l'efficacité et l'innocuité du Vitex agnus.

Sécurité de la posologie

Il n'y a pas d'effets secondaires (Danielle et al. 2005) (Posadzki et al. 2013).

4.2 : Alchemilla vulgaris (alchemille)

Fait partie depuis le moyen-âge de la pharmacopée traditionnelle des maux de la femme, connu sous le nom de « manteau de Notre-Dame ».

Les alchimistes s'en servaient pour recueillir la rosée nécessaire à leurs préparations, d'où le nom de « rosée céleste ».

Principe actif (feuilles et parties aériennes)

Riche en tanins, pro-anthocyanidols, flavonoïdes (glycosides et quercétol) et en phénols.

Mécanisme d'action et propriétés

C'est une plante étudiée in vitro et in vivo, mais de manière surprenante, il n'existe pas d'études en double aveugle contre placebo. L'utilisation confirme ses vertus dans les « maux de la femme » par ses nombreuses propriétés :

- l'alchemille est lutéotrope, stimule la sécrétion de progestérone par les ovaires (G. Van Snick. 2003),
- elle est spasmolytique et sédative (KJ.Sufka et al. 2001),
- elle a des propriétés hémostatique et décongestionnante pelvienne (M. Wichtl et R. Anton. 1999),
- elle présente une activité antibactérienne (staphylocoque et yersinia) (C.D. Djipa et al. 2000), anti-oxydante (O. Oktyabrsky et al. 2009). (Y. Kiselova et al. 2006) et antimycotique,
- elle inhibe l'élastase (aide au maintien de l'élasticité de la peau) (A. Benaiges et al. 1998),
- a une activité angioprotectrice (anti-trypsine et α -chymotrypsine) (M. Jonadet. 1986).

Sécurité d'emploi

Il n'existe pas à ce jour, de toxicité avérée ou potentielle rapportée, chez la femme.

4.3 : Prunus cerasus (queue de cerise)

Originaire de Moyen-Orient, le cerisier sauvage, était connu des Grecs anciens pour ses vertus médicinales et utilisé contre les crises de goutte (pédoncules). La queue de cerise a été prescrite pour favoriser les urines dès le Moyen-âge et durant les siècles suivants. Ses vertus diurétiques et anti-inflammatoires ont été prouvées depuis (M. Petriccione. 2009).

Principe actif

Ses vertus thérapeutiques reposent sur sa richesse en :

- polyphénols,
- flavonoïdes,
- pro- et anthocyanidines
- et en sels de potassium.

Mécanisme d'action

Son action diurétique (anti-aldostérone) (N. Hooman et al. 2009), anti-oxydante et anti-inflammatoire (A. Saric et al. 2009) la rend intéressante dans la lutte contre la rétention d'eau souvent constatée lors d'un « manque » de progestérone.

« Cerise sur le gâteau »...il a été démontré récemment une augmentation du niveau de mélatonine (G. Howatson et al. 2012) (VN. Sarropoulou et al. 2012) par la prise de Prunus cerasus (le sommeil perturbé est une composante des troubles psychiques du SPM et de la pré-ménopause).

4.4 : Tryptophane

En 1988, Ashby CR Jr et al. ont fait le lien entre une altération de la sérotonine et le SPM.

Il est à noter que des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (SSRI) sont efficaces dans le traitement du SPM avec TDPM (Jovanovic et al. 2006).

Mais dès 1991, J. Bancroft et al. ont montré une amélioration sous tryptophane des troubles dystrophiques du SPM.

Depuis lors, de nombreuses études d'intervention ont confirmé cette première constatation (Rapkin AT. et al. 1991), (Steinberg S. et al. 1994 et 1999), (Rasgon N. et al. 2000 et 2001), (Freeman EW. et al. 2004), (Schmitt JA. et al. 2005).

5. En résumé

La progestérone joue un rôle majeur dans la symphonie des hormones stéroïdiennes souvent en contre balançant les autres hormones.

De nombreuses études d'intervention et les pratiques ancestrales ont montré l'efficacité de plusieurs phyto-nutriments dans la régulation des déficits en progestérone.

Effets	Mécanismes	Composés actifs
Inflammation ↘	Prostaglandines série 2 ↘ COX ↘ LOX ↘ Cytokines ↘ TNFa ↘	Queue de cerise
Mastodynie ↘	Prolactine ↘	Gattilier
SNC (dépression-anxiété-sommeil)	Précurseur sérotonine Agoniste GABA-A Mélatonine ↗	Tryptophane Queue de cerise
Progestérone ↗	LH ↗ Progestérone « like »	Gattilier Alchémille
Anti-androgène	Inhibition de la 5a réductase DHP Progestérone bloque R-DHT	Alchémille
Diurétique	Aldostérone ↘	Queue de cerise
Antalgique	Activation des récepteurs μ aux opioïdes	Gattilier

Tableau 2 : Effets et mécanismes d'action des composés bioactifs naturels dans le déficit en progestérone

Le tableau 2, résume l'effet et les mécanismes d'action de ces composés bioactifs naturels.

Leur utilisation est dépourvue d'effets secondaires et de ce fait offre une alternative aux traitements pharmacologiques des déficits en progestérone rencontrés dans le syndrome prémenstruel, les troubles dystrophiques prémenstruels et la pré-ménopause.

Bibliographie

- Ahmad B, Azam S, Bashir S, Khan I, Adhikari A, Choudhary MI. Anti-inflammatory and enzyme inhibitory activities of a crude extract and a pterocarpan isolated from the aerial parts of *Vitex agnus-castus*. *Biotechnol J*. 2010 Nov;5(11):1207-15.
- Ambrosini A, Di Lorenzo C, Coppola G, Pierelli F. Use of *Vitex agnus-castus* in migrainous women with premenstrual syndrome: an open-label clinical observation.
- Arch Womens Ment Health. 2013 Aug;16(4):279-91.
- Ashby CR Jr et al. Alteration of platelet serotonergic mechanisms and monoamine oxidase activity in premenstrual syndrome. *Biol Psychiatry*. 1988 Jun;24(2):225-33.
- Bancroft J et al. Blunting of neuroendocrine responses to infusion of L-tryptophan in women with perimenstrual mood change. *Psychol Med*. 1991 May;21(2):305-12.
- Bancroft J, Cook A. The neuroendocrine response to d-fenfluramine in women with premenstrual depression. *J Affect Disord*. 1995 Dec 24;36(1-2):57-64.
- Bell CJ, Hood SD, Nutt DJ. Acute tryptophan depletion. Part II: clinical effects and implications. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005 Jul;39(7):565-74.
- Benaiges A et al. Study of the reffirming effect of a plant complex. *Int j cosmet sci*. 1998 aug;20(4):223-33
- Berger D, Schaffner W, Schrader E. Efficacy of *Vitex agnus castus* L. extract Ze 440 in patients with pre-menstrual syndrome (PMS). *Arch Gynecol Obstet*. 2000 Nov;264(3):150-3.
- Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J. (Ed). Expanded Commission E Monographs. Chaste Tree fruit. American Botanical Council, publié par Integrative Medicine Communications, 2000.
- Bond AJ, Wingrove J, Critchlow DG. Tryptophan depletion increases aggression in women during the premenstrual phase. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001 Aug;156(4):477-80.
- Borges AR, Aires JR, Higino TM, de Medeiros Md, Citó AM, Lopes JA, de Figueiredo RC.
- Bruneton J. Pharmacognosie : Phytochimie et plantes médicinales 3ème ed. tec & doc., 1999, 394.
- Bruneton J. Phytothérapie, les données de l'évaluation Ed. tec & doc., 2002, 169.
- Brzezinski A et al. Plasma concentrations of tryptophan and dieting. *BMJ*. 1990 Jul 21;301(6744):183.
- Brzezinski A. Serotonin and premenstrual dysphoric disorder. *Lancet*. 1996 Feb 17;347(8999):470-1
- Cahill DJ, Fox R, et al. Multiple follicular development associated with herbal medicine. *Hum Reprod* 1994 Aug;9(8):1469-70.
- Chen SN, Friesen JB, Webster D, Nikolic D, van Breemen RB, Wang ZJ, Fong HH, Farnsworth NR, Pauli GF. Phytoconstituents from *Vitex agnus-castus* fruits.
- Christie S, Walker AF. *Vitex agnus-castus* L.: (1) A Review of Its Traditional and Modern Therapeutic use; (2) Current Use from a Survey of Practitioners. *Eur J Herbal Med* 1997;3:29-45.
- Ciotto L, Pagano I, Stracquandano M, Di Leo S, Andò A, Formoso C. Psychic aspects of the premenstrual dysphoric disorders. New therapeutic strategies: our experience with *Vitex agnus castus*. *Minerva Ginecol*. 2011 Jun;63(3):237-45.
- Damar I, Ekşi A. Antioxidant capacity and anthocyanin profile of sour cherry (*Prunus cerasus* L.) juice. *Food Chem*. 2012 Dec 15;135(4):2910-4
- Daniele C, Thompson Coon J, et al. *Vitex agnus castus*: a systematic review of adverse events. *Drug Saf*. 2005;28(4):319-32.
- Dante G, Facchinetti F. Herbal treatments for alleviating premenstrual symptoms: a systematic review. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2011 Mar;32(1):42-51
- Duckstein SM, Lotter EM, Meyer U, Lindequist U, Stintzing FC. Phenolic constituents from *alchemilla vulgaris* L. and *alchemilla mollis* (buser) rothm. at different dates of harvest.
- Eriksson O et al. Mood changes correlate to changes in brain serotonin precursor trapping in women with premenstrual dysphoria. *Psychiatry Res*. 2006 Mar 31;146(2):107-16
- Freeman EW. Luteal phase administration of agents for the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *CNS Drugs*. 2004;18(7):453-68
- Freeman EW. Therapeutic management of premenstrual syndrome. *Expert Opin Pharmacother*. 2010 Dec;11(17):2879-89
- Fuller RW. Role of serotonin in therapy of depression and related disorders.
- Gerhard II, Patek A, et al. Mastodynon(R) bei weiblicher Sterilität. Mastodynon for female infertility. *Forsch Komplementarmed* 1998;5(6):272-278.
- Ghannadi A, Bagherinejad M, Abedi D, Jalali M, Absalan B, Sadeghi N. Antibacterial activity and composition of essential oils from *Pelargonium graveolens* L'Her and *Vitex agnus-castus* L. *Iran J Microbiol*. 2012 Dec;4(4):171-6.
- Halaska M, Raus K, et al. [Treatment of cyclical mastodynia using an extract of *Vitex agnus castus*: results of a double-blind comparison with a placebo]. *Ceska Gynkol* 1998 Oct;63(5):388-92.
- He Z, Chen R, et al. Treatment for premenstrual syndrome with *Vitex agnus castus*: A prospective, randomized, multi-center placebo controlled study in China. *Maturitas*. 2009 May 20;63(1):99-103.
- Hooman N et al. Diuretic effect of powdered *Cerasus avium* (cherry) tails on healthy volunteers. *Pak J Pharm Sci*. 2009 Oct;22(4):381-3.
- Howatson G et al. Effect of tart cherry juice (*Prunus cerasus*) on melatonin levels and enhanced sleep quality. *Eur J Nutr*. 2012 Dec;51(8):909-16
- Jonadet M et Al. Flavonoids extracted from *ribes nigrum* L. and *alchemilla vulgaris* L.: 1. in vitro inhibitory activities on elastase, trypsin and chymotrypsin. 2. angioprotective activities compared in vivo. *J pharmacol*. 1986 jan-mar;17(1):21-7.
- Kiselova Y et Al. Correlation between the in vitro antioxidant activity and polyphenol content of aqueous extracts from Bulgarian herbs. *Phytother res*. 2006 nov;20(11):961-5.
- Kubista E, Muller G, Spona J. Treatment of mastopathies with cyclic mastodynia. Clinical results and hormonal profiles. *Rev Fr Gynecol Obstet*. 1987 Apr;82(4):221-7.
- Laakmann E, Grajecki D, Doege K, zu Eulenburg C, Buhling KJ. Efficacy of *Cimicifuga racemosa*, *Hypericum perforatum* and *Agnus castus* in the treatment of climacteric complaints: a systematic review. *Gynecol Endocrinol*. 2012 Sep;28(9):703-9
- Lans C et Al. Ethnoveterinary medicines used for ruminants in british columbia, canada. *J ethnobiol ethnomed*. 2007 feb 26;3:11.
- Lauritzen CH, Reuter HD, et al. Treatment of premenstrual tension syndrome with *Vitex agnus castus*: controlled, double-blind study versus pyridoxine. *Phytomedicine* 1997;4:183-9.
- Leclerc H. Précis de phytothérapie, thérapeutique par les plantes françaises Ed Masson, 113.
- Li Y, Pehrson AL, Budac DP, Sánchez C, Gulino M. A rodent model of premenstrual dysphoria: progesterone withdrawal induces depression-like behavior that is differentially sensitive to classes of antidepressants. *Behav Brain Res*. 2012 Oct 1;234(2):238-47
- Liu Y et al. Comparative study of phenolic compounds and antioxidant activity in different species of cherries. *J Food Sci*. 2011 May;76(4):C633-8.
- Loch EG, Selle H, Boblitz N. Treatment of premenstrual syndrome with a phytopharmaceutical formulation containing *Vitex agnus castus*. *J Womens Health Gend Based Med* 2000 Apr;9(3):315-20.
- Ma L, Lin S, Chen R, Zhang Y, Chen F, Wang X. Evaluating therapeutic effect in symptoms of moderate-to-severe premenstrual syndrome with *Vitex agnus castus* (BNO 1095) in Chinese women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2010 Apr;50(2):189-93
- Ma L, Lin S, et al. Treatment of moderate to severe premenstrual syndrome with *Vitex agnus castus* (BNO 1095) in Chinese women. *Gynecol Endocrinol*. 2010 Aug;26(8):612-6.
- Magnay JL et al. Serotonin transporter, tryptophan hydroxylase, and monoamine oxidase A gene polymorphisms in premenstrual dysphoric disorder. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Nov;195(5):1254-9.
- Mahmoud F et al. Sour cherry (*Prunus cerasus*) seed extract increases heme oxygenase-1 expression and decreases proinflammatory signaling in peripheral blood human leukocytes from rheumatoid arthritis patients. *Int Immunopharmacol*. 2014 May;20(1):188-96.
- Mahmoud FF et al. Sour cherry seed kernel extract increases heme oxygenase-1 expression and decreases representation of CD3+ TNF-α+ and CD3+IL-8+ subpopulations in peripheral blood leukocyte cultures from type 2 diabetes patients. *Phytother Res*. 2013

May;27(5):767-74

Mari A, Montoro P, Pizzi C, Piacente S. Liquid chromatography tandem mass spectrometry determination of chemical markers and principal component analysis of *Vitex agnus-castus* L. fruits (Verbenaceae) and derived food supplements. *J Pharm Biomed Anal.* 2012 Nov;70:224-30

Mazaro-Costa R, Andersen ML, Hachul H, Tufik S. Medicinal plants as alternative treatments for female sexual dysfunction: utopian vision or possible treatment in climacteric women?

Menkes DB, Coates DC, Fawcett JP. Acute tryptophan depletion aggravates premenstrual syndrome. *J Affect Disord.* 1994 Sep;32(1):37-44.

Murakami K et al. Dietary glycemic index is associated with decreased premenstrual symptoms in young Japanese women. *Nutrition.* 2008 Jun;24(6):554-61.

Nevatte et al. ISPMDC consensus on the management of premenstrual disorders.

Ogur R et al. Report: investigation of anti-cancer effects of cherry in vitro. *Pak J Pharm Sci.* 2014 May;27(3):587-92.

Oktyabrsky O et al. Assessment of anti-oxidant activity of plant extracts using microbial test systems. *J appl microbiol.* 2009 apr;106(4):1175-83.

Ollier c. Spm, une symptomatologie pleine de mystère 37°C le magazine, n°50, 16-23.

Ono M. et al. A new diterpenoid glucoside and two new diterpenoids from the fruit of *Vitex agnus-castus*. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2011;59(3):392-6.

Ou B et al. Processed tart cherry products--comparative phytochemical content, in vitro antioxidant capacity and in vitro anti-inflammatory activity. *J Food Sci.* 2012 May;77(5):H105-12.

Parry BL. The role of central serotonergic dysfunction in the aetiology of premenstrual dysphoric disorder: therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001;15:277-85.

Pearlstein T, Steiner M. Non-antidepressant treatment of premenstrual syndrome. *J Clin Psychiatry.* 2000;61 Suppl 12:22-7.

Petriccione M. Ethnobotany of Peach, Cherry and Walnut- Cetara, 26-28 October 2009

Plotnikov MB. et al. Effect of *alchemilla vulgaris* extract on the structure and function of erythrocyte membranes during experimental arterial hypertension. *Bull exp biol med.* 2006 jun;141(6):708-11.

Posadzki P, Watson LK, Ernst E. Adverse effects of herbal medicines: an overview of systematic reviews. *Clin Med.* 2013 Feb;13(1):7-12.

Rapkin A. A review of treatment of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2003 Aug;28 Suppl 3:39-53.

Rapkin AJ et al. Tryptophan and neutral amino acids in premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Dec;165(6 Pt 1):1830-3.

Rasgon N. et al. Neuroactive steroid-serotonergic interaction: responses to an intravenous L-tryptophan challenge in women with premenstrual syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2001 Jul;145(1):25-33.

Said O et al. Weight loss in animals and humans treated with "weighlevel", a combination of four medicinal plants used in traditional arabic and islamic medicine. *Evid based complement alternat med.* 2011;2011:874538.

Saric A et al: Improved Antioxidant and Anti-inflammatory Potential in Mice Consuming Sour Cherry Juice (*Prunus Cerasus* cv. Maraska). *Plant foods for human nutrition* 2009, vol. 64, no4, pp. 231-237.

Sarropoulou V et al. Melatonin enhances root regeneration, photosynthetic pigments, biomass, total carbohydrates and proline content in the cherry rootstock PHL-C (*Prunus avium* × *Prunus cerasus*). *Plant Physiol Biochem.* 2012 Dec;61:162-8.

Sarropoulou VN et al. Melatonin promotes adventitious root regeneration in in vitro shoot tip explants of the commercial sweet cherry rootstocks CAB-6P (*Prunus cerasus* L.), Gisela 6 (*P. cerasus* × *P. canescens*), and MxM 60 (*P. avium* × *P. mahaleb*). *J Pineal Res.* 2012 Jan;52(1):38-46.

Sayegh R et al. The effect of a carbohydrate-rich beverage on mood, appetite, and cognitive function in women with premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol.* 1995 Oct;86(4 Pt 1):520-8.

Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus

castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ* 2001 Jan 20;322(7279):134-7.

Schmitt JA, Jorissen BL, Dye L, Markus CR, Deutz NE, Riedel WJ. Memory function in women with premenstrual complaints and the effect of serotonergic stimulation by acute administration of an alpha-lactalbumin protein. *J Psychopharmacol.* 2005 Jul;19(4):375-84.

Shrivastava R et al. Effects of *alchemilla vulgaris* and glycerine on epithelial and myofibroblast cell growth and cutaneous lesion healing in rats. *Phytother res.* 2007 apr;21(4):369-73.

Shrivastava R, John GW. Treatment of aphthous stomatitis with topical *alchemilla vulgaris* in glycerine. *Clin drug investig.* 2006;26(10):567-73.

Steinberg S, Annable L, Young SN, Bélanger MC. Tryptophan in the treatment of late luteal phase dysphoric disorder: a pilot study. *J Psychiatry Neurosci.* 1994 Mar;19(2):114-9.

Steinberg S, Annable L, Young SN, Liyanage N. A placebo-controlled clinical trial of L-tryptophan in premenstrual dysphoria. *Biol Psychiatry.* 1999 Feb 1;45(3):313-20.

Steinberg S. The treatment of late luteal phase dysphoric disorder. *Life Sci.* 1991;49(11):767-802.

Van Die et al. *Hypericum perforatum* with *Vitex agnus-castus* in menopausal symptoms: a randomized, controlled trial. *Menopause.* 2009 Jan-Feb;16(1):156-63.

Van Die MD, Burger HG, et al. *Vitex agnus-castus* (Chaste-Tree/Berry) in the treatment of menopause-related complaints. *J Altern Complement Med.* 2009 Aug;15(8):853-62.

Van Die MD, Burger HG, Teede HJ, Bone KM. *Vitex agnus-castus* extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta Med.* 2013 May;79(7):562-75.

Van Snick G. Ménopause et phytothérapie la phytothérapie européenne, mai-juin 2003, 19-24.

Veeninga AT, Westenberg HG. Serotonergic function and late luteal phase dysphoric disorder.

Vitulo M Ripabelli G, Fanelli I, Tamburro M, Delfino S, Sammarco ML. Von Studnitz FS, Eulenburg C, Mueck AO, Buhling KJ The value of complementary and alternative medicine in the treatment of climacteric symptoms: results of a survey among German gynecologists. *Complement Ther Med.* 2013 Oct;21(5):492-5

Webster DE, He Y, Chen SN, Pauli GF, Farnsworth NR, Wang ZJ. Opioidergic mechanisms underlying the actions of *Vitex agnus-castus* L. *Biochem Pharmacol.* 2011 Jan 1;81(1):170-7.

Westphal LM, Polan ML, et al. A nutritional supplement for improving fertility in women: a pilot study. *J Reprod Med.* 2004 Apr;49(4):289-93.

Wichtl M. et Anton R.

Plantes thérapeutiques, tradition, pratique officinale, science et thérapeutique. Ed tec & doc., 1999, 10-2.

Wurtman RJ, Wurtman JJ. Brain serotonin, carbohydrate-craving, obesity and depression. *Obes Res.* 1995 Nov;3 Suppl 4:477S-480S
Wuttke W, Splitt G, et al. Behandlung zyklusabhängiger brustschmerzen mit einem *Agnus castus*-haltigen arzneimittel. *Geburtsh u Frauenheilk* 1997;57:569-5749.

Yaghmaei et al. Possible Modulation of the Anxiogenic Effects of *Vitex Agnus-castus* by the Serotonergic System. *Naturforsch c.* 2013 jan-feb;68(1-2):529-40.

Zamani M, Neghab N, Torabian S. Therapeutic effect of *Vitex agnus castus* in patients with premenstrual syndrome. *Acta Med Iran.* 2012;50(2):101-6.



12/14, Rond-Point des Champs-Élysées - 75008 PARIS
Tél. : 01 53 53 14 08 - Fax : 01 53 53 14 00

E. Mail : info@iepp-fr.com
Site Internet : www.iepp-fr.com



VDOC658