

Toux et phytothérapie

G. Laekeman¹

Termes MeSH

Phytotherapy ; Cough ; Risk assessment.
Phytothérapie ; Toux ; Evaluation des risques.

Mots-clés

Toux ; Phytothérapie ; Réglementation européenne ; Monographie ; Eucalyptus ; Thym ; Lierre ; Primevère ; Plantain ; Guimauve ; Sisymbre.

Abréviations

BSS : Bronchitis Severity Score
EBM : Evidence Based Medicine
EMA : European Medicines Agency
HMPC : Herbal Medicinal Product Committee
ICD : International Code of Diseases
MLWP : Monography List Working Party
OTC : Over-The-Counter
PSURs : Periodic Safety Update Reports
PS : Public Statement
TU : Traditional Use
EVA : Echelle visuelle analogique
WEU : Well established use

Résumé

La Belgique suit la réglementation européenne pour l'enregistrement des médicaments à base de plantes. Pour ce faire, les monographies européennes sur les plantes médicinales constituent une importante source d'inspiration. Cela vaut aussi pour les plantes utilisées contre la toux. Les produits végétaux contre la toux ne sont généralement pas inclus dans les articles de synthèse ou les méta-analyses. Il est néanmoins important de pouvoir informer les patients de manière transparente sur la place de la phytothérapie dans le traitement de la toux.

Le lierre, l'eucalyptus, la primevère, le thym, le plantain, la guimauve et le sisymbre font l'objet de cet article. Les extraits de feuilles de lierre semblent les plus étudiés en recherche clinique. La manière dont l'efficacité a été évaluée sera examinée plus en détail. En ce qui concerne l'eucalyptus, les essais cliniques concernent principalement l'eucalyptol. L'utilisation des autres plantes repose sur la tradition européenne. L'Agence Européenne des Médicaments (EMA) restreint l'usage des plantes médicinales à des préparations spécifiques, ce qui facilite la traduction en des posologies de référence. Il peut s'agir d'infusions, d'extraits (principalement aqueux et alcooliques), de macérats et de teintures. Pour l'évaluation des plantes, l'efficacité clinique est importante, mais également l'identité et la qualité de la matière première ou de la substance végétale. Pour cela, l'EMA travaille en étroite collaboration avec la Commission européenne de Pharmacopée. Une préparation végétale clairement définie contribue également à la sécurité du patient. Cet article traite des options et des limites. Plus que jamais, il est important que les pharmaciens s'informent correctement des risques et des bienfaits des plantes médicinales. Une expertise suffisante est nécessaire pour convaincre les patients de notre place dans ce secteur.

Abstract

Belgium follows the EU regulations for registration of herbal medicines. These registrations are based upon EU herbal monographs. It certainly applies to herbs used for coughing. Meta-analysis do mostly not take herbs into account. Nevertheless, patients should be informed on a transparent way about herbs used in case of cough.

Eucalyptus, ivy, primula, thyme, ribwort plantain, marshmallow and hedge mustard were selected for review. Therapeutic activity is most evident for extracts of ivy leaves. The way to evaluate effectiveness is discussed. With regard to Eucalyptus, it should be taken into account that most clinical studies were conducted with eucalyptol. The use of the other plant species is mainly based on European tradition. The European Medicines Agency (EMA) narrows the use of herbs to well-defined preparations, like infusions, extracts (mostly made with water or ethanol), macerates and tinctures, with clearly defined posologies. When evaluating herbs, one should not only focus on clinical efficacy, but also on identity and quality of herbal substances, guaranteed by a close cooperation with the European Pharmacopoeia. Safe use by the patient is a third issue. This article deals with opportunities and limits. The pharmacist should be able to make a risk-benefit approach and by this confirm his status as an expert.

¹. Sciences pharmaceutiques, KULeuven

1. Introduction

La Classification Internationale des Maladies (CIM-10)¹ décrit les symptômes du rhume. Ceux-ci sont tellement bien connus que presque tout le monde est capable de le diagnostiquer. La toux passagère est l'un des symptômes caractéristiques. Sachant qu'après environ une semaine la toux et le rhume se résolvent normalement spontanément, l'utilité des médicaments et autres remèdes reste sujette à discussion.

1.1. Quels sont les remèdes possibles contre la toux et comment sont-ils supposés agir ?

L'utilisation des médicaments d'automédication ou médicaments en vente libre (Over-The-Counter [OTC]) contre la toux repose sur différentes hypothèses.

- Les opioïdes à action centrale ou les médicaments antitussifs à action périphérique sont supposés supprimer le réflexe de la toux et réduire son intensité^[1]. Certains auteurs citent le dextrométhorphanne comme une option pour la toux non productive^[2]. D'autres soulignent les insuffisances des études cliniques et soutiennent qu'il est difficile de formuler des arguments convaincants pour ou contre certains médicaments en vente libre^[3].
- Les expectorants sont censés fluidifier les sécrétions bronchiques, ce qui les rend plus faciles à éliminer des voies respiratoires via le transport ciliaire. Les sécrétions sont dans ce cas éliminées par la toux^[4].
- Un effet similaire est attendu des mucolytiques, censés réduire la viscosité des sécrétions bronchiques. A nouveau, la toux est nécessaire pour éliminer ces sécrétions des voies respiratoires^[5].
- Les antihistaminiques (en particulier les antihistaminiques anti-H1) agissent sur le centre de la respiration et

suppriment ainsi le réflexe de la toux. Ils sont pour la plupart tombés en désuétude, certainement chez les enfants. En effet, un lien entre l'utilisation des antihistaminiques et la mort subite du nourrisson chez les jeunes enfants a été établi^[6]. En bloquant les récepteurs H1, les antihistaminiques peuvent avoir une valeur ajoutée dans la toux à composante allergique^[7-9].

- L'ajout de décongestionnents a pour objectif de favoriser la respiration en dégageant le nez par stimulation des récepteurs alpha des capillaires^[10].
- Selon une étude Cochrane, le miel calme la toux chez les enfants, plus que quand aucun traitement n'est donné. Le miel semble mieux fonctionner qu'un placebo et le salbutamol. L'effet serait comparable à celui du dextrométhorphanne. La plupart des enfants ont reçu une seule dose^[11]. La contamination possible du miel par des alcaloïdes pyrrolizidiniques est un inconvénient à son utilisation régulière^[12].

Les médicaments contre la toux à base de plantes ne sont généralement pas abordés dans la littérature classique.

1.2. Quels sont les principes de base qui s'appliquent aux médicaments à base de plantes ?

La qualité doit être démontrée par un dossier analytique. L'identité, la culture de la plante, la récolte, la conservation de la matière première, la contamination (pesticides, micro-organismes, métaux lourds, pollution environnementale), l'extraction, le conditionnement et la durée de conservation jouent un rôle. La sécurité peut être établie à partir d'essais cliniques, mais aussi à partir des Rapports périodiques actualisés de sécurité (Periodic Safety Update Reports [PSURs]) que les firmes doivent pouvoir présenter en tout temps à la demande de l'Inspection pharmaceutique. L'efficacité thérapeutique et la manière dont elle a été déterminée viennent en 3^{ème} lieu.

L'Evidence Based Medicine (EBM) se focalise souvent sur l'efficacité thérapeutique. Les études contrôlées randomisées en double aveugle (RCTs) sont considérées comme le « gold standard ». Toutefois, les conclusions de ces études doivent être traitées avec prudence. Krauss (2018)^[13] a analysé les 10 études cliniques les plus fréquemment citées (sélection jusqu'en juin 2016). Il souligne un certain nombre de faiblesses, dont des différences entre les patients, des inexactitudes dans l'évaluation des résultats et un insu incorrect. De plus, les résultats sont souvent donnés sous forme de moyennes, ce qui ne permet pas une extrapolation au patient individuel dans la pratique quotidienne.

1.3. Comment les médicaments à base de plantes sont-ils enregistrés dans l'Union européenne ?

L'Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency (EMA)) a été créée en 1994. Peu après, des discussions pour une approche paneuropéenne de l'enregistrement des produits phytothérapeutiques ont eu lieu au sein de l'EMA. Un groupe de travail avec des représentants des agences nationales des Etats membres a été créé à cet effet. Ce groupe de travail a largement contribué à l'établissement de la directive européenne 2001/83/CE², laquelle définit le contexte réglementaire de l'enregistrement des médicaments à base de plantes^[14].

En 2004, le groupe de travail est devenu le Comité des médicaments à base de plantes (Herbal Medicinal Product Committee (HMPC)). Il comporte des représentants de chaque pays de l'Union européenne, ainsi qu'un certain nombre

1. ICD (International Code of Diseases) consulté le 11 juin 2018 via www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/J00-J99/J00-J06/J00.

2. Directive 2004/24/EC of the European Parliament and the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal L – 136, 30/04/2004, p. 85 – 90.

d'experts cooptés. Un *Monography List Working Party* (MLWP) a également été créé. Ce groupe de travail a pour tâche de réaliser des études sur les plantes médicinales. Ces études ou rapports d'évaluation sont mis à disposition des firmes pharmaceutiques pour faciliter l'enregistrement des médicaments à base de plantes. À ce jour, plus de 180 rapports sur des plantes médicinales ont été établis. Selon les cas, une plante reçoit la mention « Usage traditionnel » (*Traditional Use* (TU)) ou « Usage bien établi » (*Well Established Use* (WEU)). La mention « Usage traditionnel » ne peut être accordée qu'aux préparations de plantes utilisées depuis au moins 30 ans dans la tradition occidentale, dont au moins 15 ans d'utilisation reconnue dans les pays de l'Union européenne.

Si suffisamment d'études cliniques bien étayées sont disponibles, une préparation de plante peut recevoir le statut « Usage bien établi ». En outre, la préparation doit également être commercialisée depuis au moins 10 ans dans un ou plusieurs pays de l'Union européenne. Les plantes qui ne remplissent pas ces conditions peuvent faire l'objet d'une Déclaration publique (*Public statement* (PS)). C'est le cas, par exemple, d'herbes chinoises récemment enregistrées dans l'un ou l'autre des États membres. L'HMPC et l'EMA peuvent également communiquer l'existence de problèmes de toxicité pour une plante au moyen d'une déclaration publique. *Chelidonium majus* ou grande chélidoine est un exemple d'une telle plante. Depuis la publication des

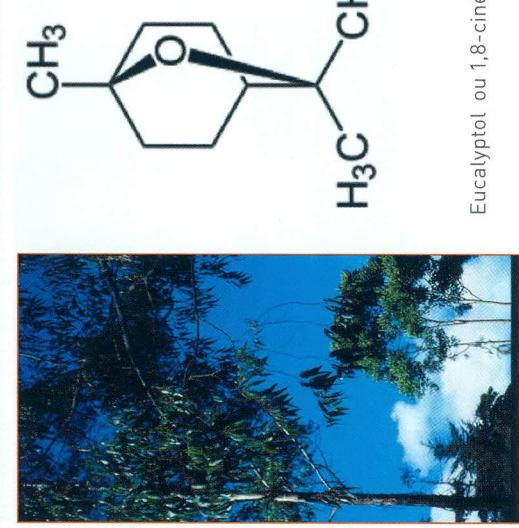
premières monographies en 2007, plus de 3500 demandes d'enregistrement (TU ou WEU) ont été déposées dans les 28 pays de l'Union européenne. Plus de 2300 de celles-ci ont été approuvées.

2. Que sait-on des plantes utilisées contre la toux ?

Les plantes suivantes sont traitées ci-après : l'eucalyptus*, le lierre, la primevère, le thym, le plantain, la guimauve et le sisymbre. À l'exception de l'eucalyptus, il s'agit de plantes qui poussent dans nos contrées et sont donc bien connues. L'information repose principalement sur les monographies de l'EMA.



2.1. Eucalyptus globulus Labill.



Métabolites secondaires

Les espèces du genre Eucalyptus précitées ont une teneur différente en eucalyptol ou 1,8-cinéol, un alcool monoterpéniique. L'huile essentielle contient au moins 70% d'eucalyptol.

Pharmacologie pré-clinique [15]

- Augmentation de la production de sécrétions bronchiques chez les cobayes après administration par sonde gastrique.
- En concentrations supra-thérapeutiques, légère augmentation de l'activité ciliaire dans l'épithélium nasal.
- Anti-inflammatoire dans le modèle d'œdème de la patte de rat (« rat paw oedema »).
- Stimulation de l'immunité : augmentation des cellules mononucléaires circulantes (in vivo) et libération d'interleukines (in vitro).
- Effet analgésique chez les souris après administration intraperitoneale (test de Writhing).

Discussion

Dans quelle mesure les patients étudiés correspondent-ils à ceux rencontrés à la pharmacie ?

Les études mentionnées incluent des patients atteints de diverses pathologies des voies respiratoires. L'indication est limitée à la toux en cas de rhume. L'eucalyptol a été étudié comme traitement adjuvant dans des pathologies telles que l'asthme et la BPCO.

Qu'en est-il de la sécurité des préparations à base d'eucalyptus ?

Les trois espèces d'eucalyptus traitées font l'objet d'une monographie de la Pharmacopée européenne. L'identité et les caractéristiques de la matière première sont clairement décrites. L'inhalation directe d'huile essentielle d'eucalyptus ou d'eucalyptol est contre-indiquée chez les enfants de moins de 2,5 ans (laryngospasme). L'huile essentielle abaisse le seuil convulsif et est contre-indiquée en cas d'antécédents de convulsions fébriles. Chez les enfants à partir de 4 ans, l'huile essentielle peut être inhalée de façon indirecte (par exemple par pulvérisation dans une pièce comme la chambre ou en l'ajoutant à l'huile de bain).

Des données expérimentales chez l'animal indiquent le passage des composants volatils de l'huile essentielle à travers le placenta, mais pas de passage dans le lait maternel. Aucune tératogénicité n'a été rapportée (doses jusqu'à 500 fois la dose thérapeutique). En raison de données insuffisantes, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée. Cette recommandation repose sur une publication plus ancienne [23].

Qu'en est-il de l'efficacité thérapeutique ?

L'huile essentielle a reçu le statut d'usage traditionnel, car les études ont été réalisées avec l'eucalyptol et pas avec l'huile essentielle. L'utilisation de l'huile essentielle dans les affections des voies respiratoires (par voie orale ou par inhalation) repose sur la tradition. L'huile essentielle d'eucalyptus rend les récepteurs au froid plus sensibles, ce qui peut donner une sensation de confort au passage de l'air [23].

Suite à la prise orale d'eucalyptol, on obtient le T_{max} en environ une heure (comprimé mâché) ou dans les 2,5 heures (non mâché) chez l'homme. Par inhalation de l'huile essentielle, on obtient le T_{max} de l'eucalyptol dans les 20 minutes. Suivent ensuite une phase de distribution ($T_{1/2} = 2 à 13 minutes$) et une phase d'élimination ($T_{1/2} = 30 à 280 minutes$). A l'arrêt de l'inhalation, les taux plasmatiques diminuent immédiatement. Après 40 minutes, ils n'atteignent plus que 10% du maximum (données chez l'être humain). L'eucalyptol est principalement hydroxylé en hydroxycinéol (phase I), puis hydroxyloses atteignent leur pic plasmatique (lapin) après environ une heure. Les métabolites ont pu être détectés lors de recherches expérimentales chez l'animal (rats) [27-29].

Etudes cliniques [17-24]

Patients

- Principalement adultes ($n > 450$) souffrant de rhinosinusite aiguë, BPCO, bronchite aiguë, asthme.

Intervention

- Dans les études cliniques, on utilise presque exclusivement de l'eucalyptol : 100 à 200 mg jusqu'à 4 x par jour sous forme de gélules gastro-résistantes.
- Etudes en double aveugle et ouvertes (comparatives). Comparaison par rapport à des mélanges de plantes ou à l'ambroxol.
- Selon la pathologie des patients, les études ont duré de quelques jours à 6 mois.

Résultats

L'eucalyptol obtient des résultats significativement meilleurs (par rapport au placebo ou aux mélanges) pour les symptômes suivants : mal de tête lorsque la tête est penchée vers l'avant, douleur par pression du trijumeau, quantité et viscosité des sécrétions nasales, congestion nasale, rougeur de la muqueuse. Pas de différences significatives pour la trachéite, la pharyngite, la conjonctivite et la bronchite. Dans les affections pulmonaires, les paramètres respiratoires sont évalués (capacité vitale, débit de pointe) et la dose de prednisolone est réduite.

Restrictions [15]

- Contre-indiqué chez les enfants ayant des antécédents de convulsions (fébriles).
- Laryngospasme possible après inhalation chez les enfants de moins de 30 mois.
- Avis médical nécessaire en cas de dyspnée, de fièvre ou d'expectorations purulentes.
- Déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement.

Indication thérapeutique [15]

Médicament traditionnel à base de plantes utilisé en cas de toux associée à un rhume.

Discussion

Qu'en est-il de la sécurité des préparations à base de eucalyptol ?

Les études mentionnées incluent des patients atteints de diverses pathologies des voies respiratoires. L'indication est limitée à la toux en cas de rhume. L'eucalyptol a été étudié comme traitement adjuvant dans des pathologies telles que l'asthme et la BPCO.

Qu'en est-il de la sécurité des préparations à base d'eucalyptol ?

Les trois espèces d'eucalyptus traitées font l'objet d'une monographie de la Pharmacopée européenne. L'identité et les caractéristiques de la matière première sont clairement décrites. L'inhalation directe d'huile essentielle d'eucalyptus ou d'eucalyptol est contre-indiquée chez les enfants de moins de 2,5 ans (laryngospasme). L'huile essentielle abaisse le seuil convulsif et est contre-indiquée en cas d'antécédents de convulsions fébriles. Chez les enfants à partir de 4 ans, l'huile essentielle peut être inhalée de façon indirecte (par exemple par pulvérisation dans une pièce comme la chambre ou en l'ajoutant à l'huile de bain).

Des données expérimentales chez l'animal indiquent le passage des composants volatils de l'huile essentielle à travers le placenta, mais pas de passage dans le lait maternel. Aucune tératogénicité n'a été rapportée (doses jusqu'à 500 fois la dose thérapeutique). En raison de données insuffisantes, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée. Cette recommandation repose sur une publication plus ancienne [23].

Qu'en est-il de l'efficacité thérapeutique ?

L'huile essentielle a reçu le statut d'usage traditionnel, car les études ont été réalisées avec l'eucalyptol et pas avec l'huile essentielle. L'utilisation de l'huile essentielle dans les affections des voies respiratoires (par voie orale ou par inhalation) repose sur la tradition. L'huile essentielle d'eucalyptus rend les récepteurs au froid plus sensibles, ce qui peut donner une sensation de confort au passage de l'air [23].

Etudes cliniques [17-24]

Patients

Principalement adultes ($n > 450$) souffrant de rhinosinusite aiguë, BPCO, bronchite aiguë, asthme.

Intervention

- Dans les études cliniques, on utilise presque exclusivement de l'eucalyptol : 100 à 200 mg jusqu'à 4 x par jour sous forme de gélules gastro-résistantes.
- Etudes en double aveugle et ouvertes (comparatives). Comparaison par rapport à des mélanges de plantes ou à l'ambroxol.
- Selon la pathologie des patients, les études ont duré de quelques jours à 6 mois.

Des données expérimentales chez l'animal indiquent le passage des composants volatils de l'huile essentielle à travers le placenta, mais pas de passage dans le lait maternel. Aucune tératogénicité n'a été rapportée (doses jusqu'à 500 fois la dose thérapeutique). En raison de données insuffisantes, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée. Cette recommandation repose sur une publication plus ancienne [23].

Qu'en est-il de l'efficacité thérapeutique ?

L'huile essentielle a reçu le statut d'usage traditionnel, car les études ont été réalisées avec l'eucalyptol et pas avec l'huile essentielle. L'utilisation de l'huile essentielle dans les affections des voies respiratoires (par voie orale ou par inhalation) repose sur la tradition. L'huile essentielle d'eucalyptus rend les récepteurs au froid plus sensibles, ce qui peut donner une sensation de confort au passage de l'air [23].

Etudes cliniques [17-24]

Patients

Principalement adultes ($n > 450$) souffrant de rhinosinusite aiguë, BPCO, bronchite aiguë, asthme.

Intervention

- Dans les études cliniques, on utilise presque exclusivement de l'eucalyptol : 100 à 200 mg jusqu'à 4 x par jour sous forme de gélules gastro-résistantes.
- Etudes en double aveugle et ouvertes (comparatives). Comparaison par rapport à des mélanges de plantes ou à l'ambroxol.
- Selon la pathologie des patients, les études ont duré de quelques jours à 6 mois.

Des données expérimentales chez l'animal indiquent le passage des composants volatils de l'huile essentielle à travers le placenta, mais pas de passage dans le lait maternel. Aucune tératogénicité n'a été rapportée (doses jusqu'à 500 fois la dose thérapeutique). En raison de données insuffisantes, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée. Cette recommandation repose sur une publication plus ancienne [23].

Qu'en est-il de l'efficacité thérapeutique ?

L'huile essentielle a reçu le statut d'usage traditionnel, car les études ont été réalisées avec l'eucalyptol et pas avec l'huile essentielle. L'utilisation de l'huile essentielle dans les affections des voies respiratoires (par voie orale ou par inhalation) repose sur la tradition. L'huile essentielle d'eucalyptus rend les récepteurs au froid plus sensibles, ce qui peut donner une sensation de confort au passage de l'air [23].

Etudes cliniques [17-24]

Patients

Principalement adultes ($n > 450$) souffrant de rhinosinusite aiguë, BPCO, bronchite aiguë, asthme.

Intervention

- Dans les études cliniques, on utilise presque exclusivement de l'eucalyptol : 100 à 200 mg jusqu'à 4 x par jour sous forme de gélules gastro-résistantes.
- Etudes en double aveugle et ouvertes (comparatives). Comparaison par rapport à des mélanges de plantes ou à l'ambroxol.
- Selon la pathologie des patients, les études ont duré de quelques jours à 6 mois.

Des données expérimentales chez l'animal indiquent le passage des composants volatils de l'huile essentielle à travers le placenta, mais pas de passage dans le lait maternel. Aucune tératogénicité n'a été rapportée (doses jusqu'à 500 fois la dose thérapeutique). En raison de données insuffisantes, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée. Cette recommandation repose sur une publication plus ancienne [23].

Qu'en est-il de l'efficacité thérapeutique ?

L'huile essentielle a reçu le statut d'usage traditionnel, car les études ont été réalisées avec l'eucalyptol et pas avec l'huile essentielle. L'utilisation de l'huile essentielle dans les affections des voies respiratoires (par voie orale ou par inhalation) repose sur la tradition. L'huile essentielle d'eucalyptus rend les récepteurs au froid plus sensibles, ce qui peut donner une sensation de confort au passage de l'air [23].

Etudes cliniques [17-24]

Patients

Principalement adultes ($n > 450$) souffrant de rhinosinusite aiguë, BPCO, bronchite aiguë, asthme.

Intervention

- Dans les études cliniques, on utilise presque exclusivement de l'eucalyptol : 100 à 200 mg jusqu'à 4 x par jour sous forme de gélules gastro-résistantes.
- Etudes en double aveugle et ouvertes (comparatives). Comparaison par rapport à des mélanges de plantes ou à l'ambroxol.
- Selon la pathologie des patients, les études ont duré de quelques jours à 6 mois.

Des données expérimentales chez l'animal indiquent le passage des composants volatils de l'huile essentielle à travers le placenta, mais pas de passage dans le lait maternel. Aucune tératogénicité n'a été rapportée (doses jusqu'à 500 fois la dose thérapeutique). En raison de données insuffisantes, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée. Cette recommandation repose sur une publication plus ancienne [23].

Qu'en est-il de l'efficacité thérapeutique ?

L'huile essentielle a reçu le statut d'usage traditionnel, car les études ont été réalisées avec l'eucalyptol et pas avec l'huile essentielle. L'utilisation de l'huile essentielle dans les affections des voies respiratoires (par voie orale ou par inhalation) repose sur la tradition. L'huile essentielle d'eucalyptus rend les récepteurs au froid plus sensibles, ce qui peut donner une sensation de confort au passage de l'air [23].

Etudes cliniques [17-24]

Patients

Principalement adultes ($n > 450$) souffrant de rhinosinusite aiguë, BPCO, bronchite aiguë, asthme.

Intervention

- Dans les études cliniques, on utilise presque exclusivement de l'eucalyptol : 100 à 200 mg jusqu'à 4 x par jour sous forme de gélules gastro-résistantes.
- Etudes en double aveugle et ouvertes (comparatives). Comparaison par rapport à des mélanges de plantes ou à l'ambroxol.
- Selon la pathologie des patients, les études ont duré de quelques jours à 6 mois.

Des données expérimentales chez l'animal indiquent le passage des composants volatils de l'huile essentielle à travers le placenta, mais pas de passage dans le lait maternel. Aucune tératogénicité n'a été rapportée (doses jusqu'à 500 fois la dose thérapeutique). En raison de données insuffisantes, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée. Cette recommandation repose sur une publication plus ancienne [23].

Qu'en est-il de l'efficacité thérapeutique ?

L'huile essentielle a reçu le statut d'usage traditionnel, car les études ont été réalisées avec l'eucalyptol et pas avec l'huile essentielle. L'utilisation de l'huile essentielle dans les affections des voies respiratoires (par voie orale ou par inhalation) repose sur la tradition. L'huile essentielle d'eucalyptus rend les récepteurs au froid plus sensibles, ce qui peut donner une sensation de confort au passage de l'air [23].

Etudes cliniques [17-24]

Patients

Principalement adultes ($n > 450$) souffrant de rhinosinusite aiguë, BPCO, bronchite aiguë, asthme.

Intervention

- Dans les études cliniques, on utilise presque exclusivement de l'eucalyptol : 100 à 200 mg jusqu'à 4 x par jour sous forme de gélules gastro-résistantes.
- Etudes en double aveugle et ouvertes (comparatives). Comparaison par rapport à des mélanges de plantes ou à l'ambroxol.
- Selon la pathologie des patients, les études ont duré de quelques jours à 6 mois.

Des données expérimentales chez l'animal indiquent le passage des composants volatils de l'huile essentielle à travers le placenta, mais pas de passage dans le lait maternel. Aucune tératogénicité n'a été rapportée (doses jusqu'à 500 fois la dose thérapeutique). En raison de données insuffisantes, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée. Cette recommandation repose sur une publication plus ancienne [23].

Qu'en est-il de l'efficacité thérapeutique ?

L'huile essentielle a reçu le statut d'usage traditionnel, car les études ont été réalisées avec l'eucalyptol et pas avec l'huile essentielle. L'utilisation de l'huile essentielle dans les affections des voies respiratoires (par voie orale ou par inhalation) repose sur la tradition. L'huile essentielle d'eucalyptus rend les récepteurs au froid plus sensibles, ce qui peut donner une sensation de confort au passage de l'air [23].

Etudes cliniques [17-24]

Patients

Principalement adultes ($n > 450$) souffrant de rhinosinusite aiguë, BPCO, bronchite aiguë, asthme.

Intervention

- Dans les études cliniques, on utilise presque exclusivement de l'eucalyptol : 100 à 200 mg jusqu'à 4 x par jour sous forme de gélules gastro-résistantes.
- Etudes en double aveugle et ouvertes (comparatives). Comparaison par rapport à des mélanges de plantes ou à l'ambroxol.
- Selon la pathologie des patients, les études ont duré de quelques jours à 6 mois.

Des données expérimentales chez l'animal indiquent le passage des composants volatils de l'huile essentielle à travers le placenta, mais pas de passage dans le lait maternel. Aucune tératogénicité n'a été rapportée (doses jusqu'à 500 fois la dose thérapeutique). En raison de données insuffisantes, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée. Cette recommandation repose sur une publication plus ancienne [23].

Qu'en est-il de l'efficacité thérapeutique ?

L'huile essentielle a reçu le statut d'usage traditionnel, car les études ont été réalisées avec l'eucalyptol et pas avec l'huile essentielle. L'utilisation de l'huile essentielle dans les affections des voies respiratoires (par voie orale ou par inhalation) repose sur la tradition. L'huile essentielle d'eucalyptus rend les récepteurs au froid plus sensibles, ce qui peut donner une sensation de confort au passage de l'air [23].

Etudes cliniques [17-24]

Patients

Principalement adultes ($n > 450$) souffrant de rhinosinusite aiguë, BPCO, bronchite aiguë, asthme.

Intervention

- Dans les études cliniques, on utilise presque exclusivement de l'eucalyptol : 100 à 200 mg jusqu'à 4 x par jour sous forme de gélules gastro-résistantes.
- Etudes en double aveugle et ouvertes (comparatives). Comparaison par rapport à des mélanges de plantes ou à l'ambroxol.
- Selon la pathologie des patients, les études ont duré de quelques jours à 6 mois.

Des données expérimentales chez l'animal indiquent le passage des composants volatils de l'huile essentielle à travers le placenta, mais pas de passage dans le lait maternel. Aucune tératogénicité n'a été rapportée (doses jusqu'à 500 fois la dose thérapeutique). En raison de données insuffisantes, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée. Cette recommandation repose sur une publication plus ancienne [23].

Qu'en est-il de l'efficacité thérapeutique ?

L'huile essentielle a reçu le statut d'usage traditionnel, car les études ont été réalisées avec l'eucalyptol et pas avec l'huile essentielle. L'utilisation de l'huile essentielle dans les affections des voies respiratoires (par voie orale ou par inhalation) repose sur la tradition. L'huile essentielle d'eucalyptus rend les récepteurs au froid plus sensibles, ce qui peut donner une sensation de confort au passage de l'air [23].

Etudes cliniques [17-24]

Patients

Principalement adultes ($n > 450$) souffrant de rhinosinusite aiguë, BPCO, bronchite aiguë, asthme.

Intervention

- Dans les études cliniques, on utilise presque exclusivement de l'eucalyptol : 100 à 200 mg jusqu'à 4 x par jour sous forme de gélules gastro-résistantes.
- Etudes en double aveugle et ouvertes (comparatives). Comparaison par rapport à des mélanges de plantes ou à l'ambroxol.
- Selon la pathologie des patients, les études ont duré de quelques jours à 6 mois.

Des données expérimentales chez l'animal indiquent le passage des composants volatils de l'huile essentielle à travers le placenta, mais pas de passage dans le lait maternel. Aucune tératogénicité n'a été rapportée (doses jusqu'à 500 fois la dose thérapeutique). En raison de données insuffisantes, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée. Cette recommandation repose sur une publication plus ancienne [23].

Qu'en est-il de l'efficacité thérapeutique ?

L'huile essentielle a reçu le statut d'usage traditionnel, car les études ont été réalisées avec l'eucalyptol et pas avec l'huile essentielle. L'utilisation de l'huile essentielle dans les affections des voies respiratoires (par voie orale ou par inhalation) repose sur la tradition. L'huile essentielle d'eucalyptus rend les récepteurs au froid plus sensibles, ce qui peut donner une sensation de confort au passage de l'air [23].

Etudes cliniques [17-24]

Patients

Principalement adultes ($n > 450$) souffrant de rhinosinusite aiguë, BPCO, bronchite aiguë, asthme.

Intervention

- Dans les études cliniques, on utilise presque exclusivement de l'eucalyptol : 100 à 200 mg jusqu'à 4 x par jour sous forme de gélules gastro-résistantes.
- Etudes en double aveugle et ouvertes (comparatives). Comparaison par rapport à des mélanges de plantes ou à l'ambroxol.
- Selon la pathologie des patients, les études ont duré de quelques jours à 6 mois.

Des données expérimentales chez l'animal indiquent le passage des composants volatils de l'huile essentielle à travers le placenta, mais pas de passage dans le lait maternel. Aucune tératogénicité n'a été rapportée (doses jusqu'à 500 fois la dose thérapeutique). En raison de données insuffisantes, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée. Cette recommandation repose sur une publication plus ancienne [23].

Qu'en est-il de l'efficacité thérapeutique ?

L'huile essentielle a reçu le statut d'usage traditionnel, car les études ont été réalisées avec l'eucalyptol et pas avec l'huile essentielle. L'utilisation de l'huile essentielle dans les affections des voies respiratoires (par voie orale ou par inhalation) repose sur la tradition. L'huile essentielle d'eucalyptus rend les récepteurs au froid plus sensibles, ce qui peut donner une sensation de confort au passage de l'air [23].

Etudes cliniques [17-24]

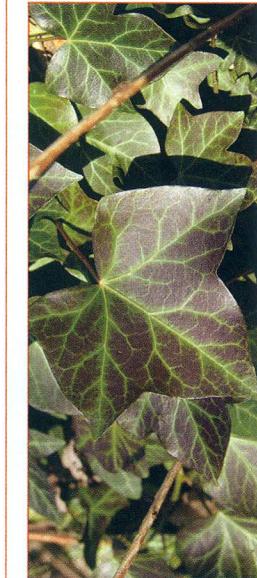
Patients

Principalement adultes ($n > 450$) souffrant de rhinosinusite aiguë, BPCO, bronchite aiguë, asthme.

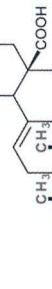
Intervention

- Dans les études cliniques, on utilise presque exclusivement de

2.2. Hedera helix L.



Hedera helix L. - Lierre grimpant



Hédéragénine = saponine triterpénique

Pharmacologie pré-clinique [30]

- Spasmolytique et bronchodilatateur (modèle *in vitro* d'iléon de cobaye).
- Inhibition de l'internalisation des récepteurs bêta dans les cellules épithéliales alvéolaires.
- Inhibition de la bronchoconstriction induite par un allergène (ovalbumine chez des cobayes sensibilisés).
- Sécrétolytique : stimulation vagale possible et stimulation par activation des récepteurs bêta.

Etudes cliniques [31-37]

Patients

- A partir de l'âge de 2 ans.
- Coqueluche, bronchite aiguë, toux consécutives à des affections malignes, BPCO, asthme et pneumonie.
- Plus de 800 patients dans des études contrôlées randomisées en double aveugle, dont plus de 400 enfants.
- Plus de 60 000 patients dans des études observationnelles ouvertes, dont plus de 30 000 enfants.

Intervention

Etude ouverte versus traitement standard (= antitusifs classiques), études en double aveugle contre placebo, cross-over, études comparatives (acétylcystéine, ambroxol).

Résultats

Bronchitis severity score (BSS), spirométrie, échelle visuelle analogique (EVA) pour l'expectoration et la toux, fréquence et intensité de la toux.

Effets indésirables [30]

- Surtout plaintes gastro-intestinales (nausées, vomissements et diarrhée). Fréquence : 1%-10%.

Restrictions [30]

- Ne pas utiliser plus d'une semaine.
- Ne pas utiliser en cas d'anécdotes d'ulcère gastro-duodénal.
- Déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement.

Discussion

Dans quelle mesure les patients étudiés correspondent-ils à ceux rencontrés à la pharmacie ?

Les patients inclus dans les études cliniques présentent une grande diversité de pathologies. Cela a conduit à une indication thérapeutique large, axée sur la toux productive.

Indication thérapeutique (WEU) [30]

Médicament à base de plantes utilisé comme expectorant en cas de toux productive.

Métabolites secondaires

Hédéragénine = saponine triterpénique (molécules formées de 30 atomes de carbone ayant des propriétés saponifiantes).

L'expérience avec les médicaments à base de lierre dans divers pays européens est suffisante, particulièrement en Europe germanophone et dans les pays de l'ancien bloc de l'Est. Les doses de ces médicaments sont bien connues et correspondent à celles des études de recherche de dose telle que celle de Gulyas et al [1997] [32]. Des effets indésirables gastro-intestinaux peuvent survenir (saponines). La prise se fera donc de préférence après le repas. Quelques cas d'aggravation des symptômes respiratoires lors de l'utilisation d'extraits de lierre ont été rapportés. Par conséquent, l'utilisation chez les enfants de moins de 2 ans est contre-indiquée. Les extraits à haute teneur en éthanol (70% V/V) sont déconseillés chez les enfants. En raison d'une expérience insuffisante, les extraits de lierre ne peuvent pas être utilisés pendant la grossesse et l'allaitement.

Les études ouvertes, portant sur plus de 60 000 patients, jouent un rôle important en pharmacovigilance. Lorsque le lierre est utilisé, les médicaments enregistrés sont à préférer, car une pharmacovigilance structurelle n'est possible que dans un environnement médico-pharmaceutique.

Qu'en est-il de l'efficacité thérapeutique ?

Le nombre de patients étudiés est important, composé pour plus de la moitié d'enfants. Les extraits alcooliques de feuille de lierre sont parmi les médicaments les plus étudiés pour le traitement de toux d'origines diverses, en particulier chez les enfants.

L'HMPC a accepté l'utilisation du *Bronchitis Severity Score* (BSS) pour l'évaluation de l'efficacité thérapeutique des extraits de lierre. Le BSS repose sur les symptômes typiques de la bronchite. Après observation, les symptômes reçoivent un score : toux, expectorations, respiration sifflante à l'auscultation, douleur thoracique à la toux et dyspnée. Le choix des symptômes est basé sur la recherche clinique. Chacun est noté sur une échelle de 5 points et les scores sont additionnés. Une analyse factorielle détermine le poids de chaque symptôme individuel sur la totalité du score [38-39]. Il s'agit d'une procédure bien connue pour valider les outils d'évaluation. La toux est la composante la plus importante du BSS.

Le rapport d'évaluation de l'EMA mentionne 8 études cliniques randomisées en double aveugle avec des extraits alcooliques de lierre. Le nombre de patients variait de 25 à 590 par étude. L'effet thérapeutique a été évalué au moyen du BSS chez plus de la moitié des patients. En fonction de la pathologie, des paramètres respiratoires ou des composantes individuelles du BSS ont également été utilisés. Les extraits de lierre ont obtenu des scores significativement meilleurs que le placebo et la lactacyclisteine et comparables à ceux de l'ambroxol. Par conséquent, l'HMPC a attribué le statut d'usage bien établi à l'extrait alcoolique de lierre avec la toux productive comme indication thérapeutique.

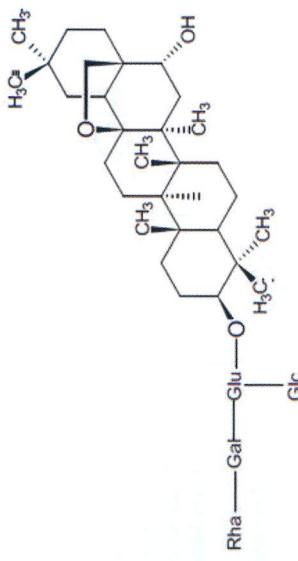
Qu'en est-il de la sécurité des préparations à base de lierre ?

La matière première fait l'objet d'une monographie dans la Pharmacopée européenne. L'identité repose sur l'identification macroscopique, microscopique et chimique.

2.3. Primula veris L. et Primula elatior (L.) Hill.



Primula veris L. et Primula elatior (L.) Hill. – Primevère officinale et primevère des bois



Dans la pharmacie

Il existe une monographie européenne et un rapport d'évaluation concernant la racine des deux espèces de primevère. Il s'agit majoritairement d'extraits alcooliques et aqueux.

Note : Aucune restriction ne s'applique aux compléments alimentaires à base de racine des deux espèces de primevère.

Restrictions

- Déconseillé en cas d'antécédents d'ulcère gastro-duodénal.
- Déconseillé pendant la grossesse.
- La monographie renseigne des posologies à partir de 4 ans.

Indication thérapeutique

Médicament traditionnel à base de plantes utilisé en tant qu'expectorant en cas de toux associée à un rhume.

Métabolites secondaires [40]

L'effet est attribué aux primulasaponines.

Pharmacologie pré-clinique [40]

L'expectoration reposeraient principalement sur le réflexe gastrique.

In vivo (lapins), une augmentation de la sécrétion dans le tractus bronchique a été observée.

Etudes cliniques [40]

- Uniquement des études ouvertes avec l'association *Primula-Thymus*.

- Les patients sont pour la plupart des enfants à partir d'un âge < 1 an. Plus de 2000 patients présentant un rhume ou une bronchite aiguë.
 - La toux est le critère de jugement.

Effets indésirables [40]

- Non rapportés.

Discussion

Dans quelle mesure les patients étudiés correspondent-ils à ceux rencontrés à la pharmacie ?

Des extraits de primevère et de thym ont été étudiés chez des enfants présentant de la toux et un rhume. Les enfants étaient très jeunes (6 mois). Dans la monographie, la limite d'âge inférieure est de 4 ans.

Qu'en est-il de la sécurité des préparations à base de primevère ?

La racine des espèces de primevère discutée ici est décrite dans une monographie de la Pharmacopée européenne. Cela facilite l'identification et l'étude de la qualité des matières premières.

Aucun effet indésirable n'a été rapporté. En raison d'une irritation gastrique possible par les saponines, les extraits de racine de primevère sont contre-indiqués chez les patients ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodénal. Ces préparations seront prises de préférence après le repas.

Qu'en est-il de l'efficacité thérapeutique ?

Il n'y a pas d'études cliniques disponibles au sujet de la racine de primevère utilisée seule. Son usage repose sur la tradition. Il existe aussi une tradition européenne en ce qui concerne l'association primevère et thym, pour laquelle une monographie séparée a été établie.

2.4. Thymus vulgaris L.

Note : La Commission pour les médicaments à base de plantes de l'AFMPS autorise l'utilisation des sirops à base d'extrait de thym à partir de 2 ans, par analogie avec, entre autres, l'acétylcystéine, la bromhexine et la carbocystéine.

Indication thérapeutique [41]

Médicament traditionnel à base de plantes utilisé en cas de toux associée à un rhume.

Métabolites secondaires

Il existe au moins 6 phénotypes de *Thymus vulgaris*, lesquels diffèrent par leur composition. Seul le thym de type « thymol », composant phénolique prédominant, correspond au type décrit dans la Pharmacopée européenne. La plante séchée contient environ 2,5% d'huile essentielle. Il existe également des phénotypes pauvres en phénols, dont la composition est caractérisée par des flavonoïdes.

Pharmacologie pré-clinique [41]

Activité spasmolytique *in vitro* sur la trachée (rat, cobaye) et l'iléon (cobaye).

Activité antibactérienne et antimycotique *in vitro*.

Les études ont le plus souvent été réalisées avec de l'huile essentielle de thym en concentrations supra-thérapeutiques.

Etudes cliniques [42,43]

Patients

Enfants (à partir de 2 ans) avec bronchite aiguë ($n=153$) et adultes avec toux ($n=60$).

Intervention

Etudes ouvertes (enfants) ou comparatives par rapport à l'ambroxol (adultes).

Résultats

Amélioration subjective de la toux comme paramètre le plus important.

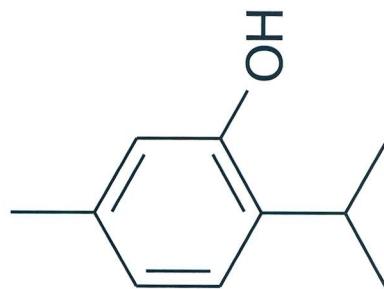
Note : L'association *Primula-Thymus* est la plus étudiée d'un point de vue clinique.

Effets indésirables [41]

→ Des effets indésirables gastro-intestinaux peuvent survenir.



Thymus vulgaris L. – Thym commun



Dans la pharmacie [16,41]

Il existe une monographie européenne et un rapport d'évaluation concernant le thym. Les médicaments enregistrés en Belgique contiennent des extraits alcooliques de *Thymus vulgaris*. Il s'agit d'un usage traditionnel.

Note : Pour les compléments alimentaires, il n'y a pas de restrictions pour l'utilisation des préparations à base de thym.

Restrictions [41]

- Avis médical nécessaire si les symptômes durent plus d'une semaine et en cas de dyspnée, d'expectorations purulentes et de fièvre.
- Risque théorique en cas de grossesse et d'allaitement dû à la présence de phénols.

Discussion

Dans quelle mesure les patients étudiés correspondent-ils à ceux rencontrés à la pharmacie ?

Les études cliniques concernant les extraits de thym en monopréparation sont limitées, tant chez les enfants que chez les adultes. L'indication thérapeutique repose sur un usage traditionnel dans les infections des voies respiratoires.

Qu'en est-il de la sécurité des préparations à base de thym ?

Thymus vulgaris est décrit dans une monographie de la Pharmacopée européenne. Cela facilite l'identification et l'étude de la qualité des matières premières.

L'utilisation du thym depuis plusieurs siècles n'a pas mis en évidence de problèmes majeurs de sécurité.

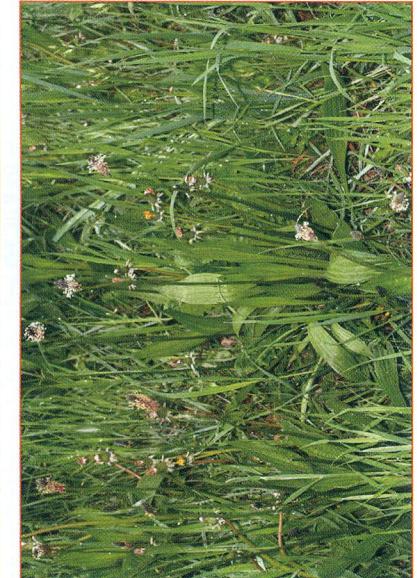
Qu'en est-il de l'efficacité thérapeutique ?

L'utilisation du thym repose sur la tradition. La recherche préclinique et clinique contribue à la plausibilité de l'indication.

Après administration orale d'une dose unique d'extrait de thym (correspondant à environ 1 mg de thymol), seul le sulfate de thymol a pu être détecté dans le plasma humain, pas le thymol libre ni glucurononconjugué. Le sulfate a été détecté après 20 minutes, avec un T_{max} d'environ 2 heures. Le thymol était détectable dans le plasma jusqu'à plus de 38 heures. L'élimination rénale était complète après 24 heures. Une demi-vie d'élimination d'environ 10 heures a été calculée [44].

Conclusion

2.5. Plantago lanceolata L.



Plantago lanceolata L. - Plantain lancéolé

Métabolites secondaires [45]

Glycosides iridoïdes (aucubine et catalpol) principalement dans les feuilles fraîchement récoltées (jusqu'à 9%) et tanins (environ 6,5%).

Les propriétés apaisantes sont principalement attribuées aux mucilages (2 à 6,5%), dont les extraits sont enrichis. Il s'agit principalement d'arabinogalactane, de glucomannane, de rhamnogalacturonane avec une chaîne latérale d'arabinogalactane, ainsi que de rhamnoarabinogalactane et d'un (1-6)-alpha-D-glucane linéaire.

Pharmacologie pré-clinique [45]

Activité spasmolytique sur l'iléon de cobaye.

L'activité antibactérienne, antivirale et immunostimulante a plutôt un caractère qualitatif.

Etudes cliniques [45]

Patients

Affections des voies respiratoires.

Intervention

- Etudes ouvertes post-marketing sur plus de 500 patients (1 à 88 ans).
 - Durée de traitement avec le sirop de plantain comprise entre 3 et 14 jours.

Résultats

Appréciation positive des patients et des médecins traitants.

Dans la pharmacie [16,45]

Il existe une monographie européenne et un rapport d'évaluation concernant la feuille de plantain. Les extraits alcooliques et aqueux sont tous deux décrits pour un usage traditionnel.

Note : Les parties aériennes du plantain peuvent être utilisées sans restriction dans les compléments alimentaires.

Restrictions [45]

- La monographie de l'EMA fixe la limite d'âge inférieure à 3 ans.
- Avis médical nécessaire en cas de dyspnée ou d'expectorations purulentes.

- Traitement limité à une semaine.
- Données insuffisantes pour une utilisation sûre pendant la grossesse et l'allaitement.

Indication thérapeutique [45]

Traditionnellement utilisé comme agent apaisant pour le traitement symptomatique des irritations de la bouche et de la gorge accompagnées de toux.

Discussion

Dans quelle mesure les patients étudiés correspondent-ils à ceux rencontrés à la pharmacie ?

Les patients repris dans les études cliniques souffrent d'infections des voies respiratoires et présentent une forte variation au niveau des âges. Les cohortes cliniques sont représentatives, mais limitées en nombre.

Qu'en est-il de la sécurité des préparations à base de plantain ?

Les caractéristiques de la feuille de *Plantago lanceolata* sont décris dans la Pharmacopée européenne, ce qui permet l'identification de la matière première.

L'usage repose sur la tradition. Aucun effet indésirable sévère n'est mentionné.

Qu'en est-il de l'efficacité thérapeutique ?

Il n'y a pas suffisamment d'essais cliniques contrôlés et randomisés pour établir l'efficacité. L'usage repose sur la tradition.

2.6. *Althaea officinalis* L.



Althaea officinalis L. – Guimauve officinale

Indication thérapeutique [4,6]

Traditionnellement utilisé comme agent apaisant pour le traitement symptomatique des irritations de la bouche et de la gorge accompagnées de toux.

Composants [4,6]

Les composants principaux (5 à 12%) forment un mucilage constitué de polysaccharides colloïdaux hydrosolubles.

Pharmacologie pré-clinique [polysaccharides] [4,6]

Effets bio-adhésifs sur les membranes (*in vitro*).

Calmé la toux induite par effet mécanique ou par l'acide citrique (respectivement chez les chats et les cobayes).

Etudes cliniques [4,6]

Patients

- Nourrissons et enfant (à partir de 0 an) avec toux irritative.
- Patients adultes avec toux irritative sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Intervention

- Nourrissons et enfants : études ouvertes ($n > 800$).
- Adultes : double aveugle, contrôlée contre placebo.

Résultats

Résultat positif sur la toux.

Effets indésirables [4,6]

→ La monographie européenne ne mentionne pas d'effets indésirables.

Dans la pharmacie [16,4,6]

Il existe une monographie européenne et un rapport d'évaluation concernant la racine de la guimauve. Des extraits aqueux et alcooliques (25%) sont décrits pour un usage traditionnel.

Note : La plante entière peut être utilisée sans restriction dans les compléments alimentaires.

Restrictions [4,6]

- Dans la monographie de l'EMA, la limite d'âge inférieure est fixée à 3 ans.
- Avis médical nécessaire en cas de dyspnée ou d'expectorations purulentes.
- Selon la préparation, le traitement est limité à une ou deux semaines.
- La guimauve peut ralentir l'absorption des médicaments pris concomitamment. Les préparations contenant de la guimauve ne doivent pas être prises dans les 30 à 60 minutes qui précèdent la prise d'autres médicaments.

2.7. *Sisymbrium officinale* (L.) Scop.

Indication thérapeutique [47]

Médicament traditionnel utilisé pour le traitement de symptômes qui indiquent une irritation de la gorge, en particulier étranglement et toux sèche.

Métabolites secondaires

Glucosinolates (caractéristique des espèces appartenant à la famille des Brassicacées ou crucifères), en particulier la glucoputranjivine. Ces substances contribuent à leur goût caractéristique (les feuilles de la plante goûtent le radis).

Note : La présence de polysaccharides (métabolites primaires) donne une certaine plausibilité à l'indication thérapeutique.

Pharmacologie pré-clinique [47]

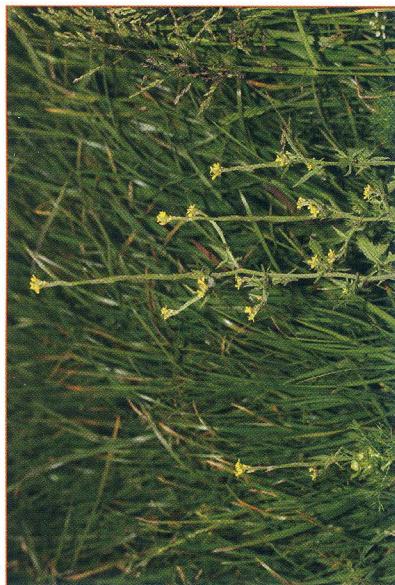
Aucune activité spécifique en relation avec l'utilisation clinique.

Etudes cliniques [47]

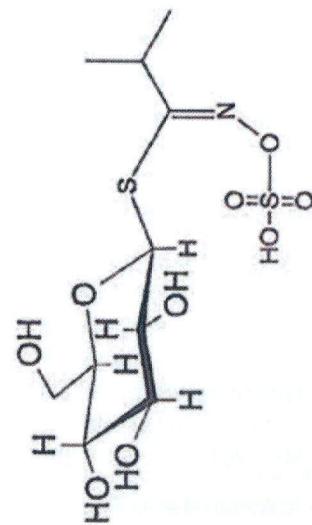
Pas d'études cliniques.

Effets indésirables [47]

→ Pas d'effets indésirables mentionnés.



Sisymbrium officinale (L.) Scop. – Sisymbre officinal



Dans la pharmacie [47]

Il existe une monographie européenne et un rapport d'évaluation concernant les parties aériennes de *Sisymbrium officinale*. Des extraits aqueux sont produits à partir de la plante.

Note : L'utilisation des parties aériennes dans les suppléments alimentaires est autorisée.

Restrictions [47]

La limite d'âge inférieure est fixée à 3 ans.

Note : Pour les compléments alimentaires, l'analyse doit démontrer que la préparation ne contient pas des quantités détectables de glycosides stéroïdiens cardiotoniques.

Discussion

L'utilisation des extraits aqueux de *Sisymbrium officinale* repose sur une tradition de plus de 30 ans selon la directive européenne 2004/24/CE. En l'absence de preuves précliniques et cliniques, l'effet apaisant potentiel peut être attribué à la présence de polysaccharides.

Pour obtenir des extraits suffisamment riches en polysaccharides mucilagineux, l'extraction aqueuse est préférée. Elle est également une garantie de ne pas extraire simultanément des cardénolides ; une limite ≤ 1 ppm est mentionnée dans la monographie (voir également restrictions pour les compléments alimentaires).

La monographie européenne déconseille l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement.

3. Conclusion

EBM et qualité

Evaluer les médicaments à base de plantes uniquement sur base de l'efficacité clinique démontrée par l'EBM est scientifiquement insuffisant. Outre l'efficacité, il faut aussi tenir compte de la qualité et de la sécurité. La qualité est un aspect qui devrait intéresser tous les pharmaciens. Nous le devons à notre formation fondamentale unique. Le pharmacien est en effet le seul dispensateur de soins qui, au cours de ses études, apprend à connaître les spécificités des plantes médicinales. L'étroite collaboration entre la Commission européenne de Pharmacopée et l'Agence européenne des médicaments garantit des matières premières de haute qualité. La préférence va aux plantes issues de la tradition séculaire européenne.

Primum non nocere

L'EBM orientée uniquement sur l'efficacité thérapeutique peut conduire à un nihilisme thérapeutique, les patients se détournant des soins

médicaux et pharmaceutiques. L'*Evidence of absence* (la preuve par l'absence) est un principe important à prendre en compte pour une évaluation scientifique des risques. Lorsque les patients cherchent un moyen de réduire la gêne occasionnée par la toux, il est souhaitable qu'ils utilisent des produits sûrs dans un environnement de soins professionnel. En tant que pharmaciens, nous pouvons guider les patients de façon honnête, en modérant des attentes exagérées, sans les priver de moyens sûrs, en ayant toujours à l'esprit leur liberté et en tenant compte de l'utilisation d'autres médicaments et des facteurs de risque.

EBM et efficacité clinique

Lorsque la qualité et la sécurité sont garanties, le score est déjà de 2 sur 3. Obtenir le troisième point n'est pas évident pour la toux. C'est un défi de mettre en place une étude clinique solide avec la toux comme critère d'évaluation principal. A ce titre, le travail réalisé concernant le lierre est estimable. C'est la seule plante à avoir reçu le statut d'usage bien établi par l'EMA. Toutes les

autres plantes ont reçu le statut d'usage traditionnel. Pour la plupart de ces plantes, il existe des données cliniques, même chez les nourrissons et les jeunes enfants. Nous espérons que les données de cet article contribueront à une pratique de soins de santé responsable, prenant en compte tant les sur- que les sous-évaluations.

Remerciements

Les photos de plantes proviennent en partie du guide botanique KULAK : www.kuleuven-kulak.be/bioweb/ avec mes remerciements à la KULeuven pour l'utilisation des images.

Copyright KU Leuven

Correspondance

Prof. dr. Gert Laekeman
Emeritus
Farmaceutische Wetenschappen,
KULeuven
ON2 – Herestraat 49, 3000 Leuven
gert.laekeman@kuleuven.be

Références

- [1] Irwin RS, Curley FJ, Bennett FM. Appropriate use of antitussives and expectorants. A practical review. *Drugs* 1993; 46(1): 80-91.
- [2] Morice A, Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives. *BMJ Open Resp Res* 2016; 3:e000137. doi:10.1136/bmjresp-2016-000137.
- [3] Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 11. Art. No.: CD001831 DOI: 10.1002/14651858.CD001831.pub5.
- [4] Ziment I. What to expect from expectorants. *JAMA* 1976; 236: 193-4.
- [5] Reynolds JEF. Cough suppressants, expectorants and mucolytics. *Martindale - The Extra Pharmacopoeia*. 30th Edition. London: The Pharmaceutical Press, 1993: pp.741-53.
- [6] Kahn A, Hasaerts D, Blum D. Phenothiazine-induced sleep apneas in normal infants. *Pediatrics* 1985; 75: 844-847.
- [7] Church M, Makino S. Drugs for the treatment of allergic disease. In: *Allergy* (3rd edition). Church MK, Lichtenstein LM (Eds), Mosby Elsevier, London, 2006: pp. 407-428.
- [8] Leurs R, Church MK, Taglialatela M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin. Exp. Allergy* 2002; 32: 489-498.
- [9] Laekeman G, Simoens S, Buffels J, Gillard M, Robillard T, Benedetti MS, Watelet JB, Liekendael G, Ghys L, Church M. Continuous versus on-demand pharmacotherapy of allergic rhinitis: evidence and practice. *Respir. Med.* 2010; 104: 615-625.
- [10] Morice A, Abdul-Manap R. Drug treatments for coughs and colds. *Prescriber* 1998; 9 (17): 74-9.
- [11] Oduwole O, Udo EH, Oyo-Ita A, Meremikwu MM. Honey for acute cough in children (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 4. Art. No.: CD007094. DOI: 10.1002/14651858.CD007094.pub5.
- [12] Griffin CT, Danaher M, Elliott CT, D. Kennedy DG, Furey A. Detection of pyrrolizidine alkaloids in commercial honey using liquid chromatography-ion trap mass spectrometry. *Food Chemistry* 2013; 136: 1577-1583.
- [13] Krauss A. Why all randomised controlled trials produce biased results. *Annals of medicine* 2018 <https://doi.org/10.1080/07853890.2018.1453233>.
- [14] Qu L, Zoua W, Wang YT, Wang M. European regulation model for herbal medicine: The assessment of the EU. *Phytomedicine* 2018; 42: 219-225.

- [15] Wiesner J. Assessment report on *Eucalyptus globulus* Labill., *Eucalyptus polybractea* R.T. Baker and/or *Eucalyptus smithii* R.T. Baker, aetheroleum. European Medicines Agency 2014.
- [16] Koninklijk besluit tot wijziging van het koninklijk besluit van 29 augustus 1997 betreffende de fabricage van en de handel in voedingsmiddelen die uit planten of uit plantenbereidingen samengesteld zijn of deze bevatten. Belgisch Staatsblad 10.02.2017.
- [17] Grimm H. Antibiotische Wirksamkeit von Cineol bei Atemwegserkrankungen. Therapiewoche 1987, 37:4306-4311.
- [18] Dorow P. Welchen Einfluß hat Cineol auf die mukoziliare Clearance? Therapiewoche 1989, 39:2652-2654.
- [19] Habich G, Repges R. Chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen - Cineol als Medikation sinnvoll und bewährt! Therapiewoche 1994, 44(6):356-365.
- [20] Wittmann M, Petro W, Kaspar P, Repges R, Dethlefsen U. Zur Therapie chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen mit Sekretolytika. Atemwegs- und Lungenkrankungen 1998, 24(2):67-74.
- [21] Juergens UR, Dethlefsen U, Steinkamp G, Gillissen A, Repges R, Vetter H. Anti-inflammatory activity of 1,8-cineole [eucalyptol] in bronchial asthma: a double-blind placebo-controlled trial. Respir Med 2003, 97:250-256
- [22] Kehrl W, Sonnemann U, Dethlefsen U. Therapy for acute non-purulent rhinosinusitis with cineole: results of a double-blind randomised, placebo-controlled trial. Laryngoscope 2004, 114:738-742.
- [23] Tesche S, Metternich F, Sonnemann U, Engelke JC, Dethlefsen U. The value of herbal medicines in the treatment of acute non-purulent rhinosinusitis. Eur Arch Otorhinolaryngol 2008, 265:1355-1359.
- [24] Worth H, Schacher C, Dethlefsen U. Concomitant therapy with cineole (eucalyptol) reduces exacerbations in COPD: a placebo-controlled double-blind trial. Respir Res 2009, 10:69-75.
- [25] Jori A, Briatico G. Effect of eucalyptol on microsomal enzyme activity of foetal and newborn rats. Biochem Pharmacol 1973, 22: 543-544.
- [26] Burrow A, Eccles R, Jones AS. The effects of camphor, Eucalyptus and menthol vapour on nasal resistance to airflow and nasal sensation. Acta Otolaryngol 1983, 96:157-161.
- [27] Stimpfl T, Našel B, Našel Ch, Binder R, Vycudilík W, Buchbauer G. Concentration of 1,8-cineole in human blood during prolonged inhalation. Chem Senses 1995, 20:349-350.
- [28] Jäger W, Nasel B, Nasel C, Binder R, Stimpfl T, Vycudilík W, Buchbauer G. Pharmacokinetic studies of the fragrance compound 1,8-cineole in human during inhalation. Chem Senses 1996, 21:477-480.
- [29] Kohlert C, Van Rensen I, März R, Schindler G, Graefe EU, Veit M. Bioavailability and pharmacokinetics of natural volatile terpenes in animals and humans. Planta Med 2000, 66:495-505.
- [30] Wiesner J. Assessment report on *Hedera helix* L., folium. European Medicines Agency 2015.
- [31] Meyer-Wegener J, Liebscher K, Hettich M, Kaster HG. Efeu versus Ambroxol bei chronischer Bronchitis. Zeitschrift für Allgemeinmedizin 1993, 69(3): 61-66.
- [32] Gulyas A, Repges R, Dethlefsen U. Konsequente Therapie chronisch-obstruktiver Atemwegs-erkrankungen bei Kindern. Atemwegs- und Lungenkrankheiten 1997, 23(5): 291-294.
- [33] Mansfeld HJ, Höhre H, Repges R, Dethlefsen U. Sekretolyse und Bronchospasmolyse. TW Pädiatrie 1997, 10(3): 153-157.
- [34] Mansfeld HJ, Höhre H, Repges R, Dethlefsen U. Therapie des Asthma bronchiale mit Efeublätter-Trockenextrakt. Münchener Medizinische Wochenschrift 1998, 140(3): 26-30.
- [35] Gulyas A. Efeublätter-Extrakt zeigt bei Kindern mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen vergleichbare Effekte wie Acetylcysteine. 1999, Available at: www.phytotherapie-komitee.de.
- [36] Unkauf M, Friedrich M. Bronchitis bei Kindern - Klinische Studie mit Efeublätter-Trockenextrakt. Der Bayrische Internist 2000, 4: 1-4.
- [37] Cwientzek U, Ottlinger B, Arenberger P. Acute bronchitis therapy with ivy leaves extracts in a two-arm study. A double-blind, randomised study vs. an other ivy leaves extract. Phytomedicine 2011, 18: 1105-1109.
- [38] Knutson D, Braun C. Diagnosis and management of acute bronchitis. Am Fam Physician 2002; 65:2039-44.
- [39] Hueston WJ, Mainous AG. Acute bronchitis. Am Fam Physician 1998; 57:1270-6,1281-2.
- [40] Länger R. Assessment report on *Primula veris* L. and/or *Primula elatior* (L.) Hill, radix. European Medicines Agency 2012.
- [41] Länger R. Assessment report on *Thymus vulgaris* L., *Thymus zygis* L., herba. European Medicines Agency 2013.
- [42] Knols G, Stal PC, van Ree JW. Produktieve hoest: tijm of broomhexine? Een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek. Huisarts en Wetenschap 1994, 37: 392-394.
- [43] Koch U. Thymiankrautextrakt: Studie überprüft klinische Effizienz empfohlener Kinderdosierungen. Natura Med 2003, 18: 22-25.
- [44] Kohlert C, Schindler G, März RW, Abel G, Brinkhaus B, Derendorf H, Gräfe EU, Veit M. Systematic availability and pharmacokinetics of thymol in humans. J Clin Pharmacol 2002, 42: 731-737
- [45] Knöss W, Wiesner J. Assessment report on *Plantago lanceolata* L., folium. European Medicines Agency 2011.
- [46] Heroutová M. Assessment report on *Althaea officinalis* L. European Medicines Agency 2016.
- [47] Biró-Sándor Z. Assessment report on *Sisymbrium officinale* (L.) Scop., herba. European Medicines Agency 2014.