



**HAL**  
open science

## Interactions plantes et médicaments post-greffe : participation à HEDRINE

Roselyne Chaudier

► **To cite this version:**

Roselyne Chaudier. Interactions plantes et médicaments post-greffe: participation à HEDRINE. Sciences pharmaceutiques. 2013. dumas-00858658

**HAL Id: dumas-00858658**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00858658>**

Submitted on 5 Sep 2013

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

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

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année 2013

N°

|  |
|--|
| <p style="font-size: 1.2em;"><b>Interactions Plantes et Médicaments post-<br/>greffe : participation à HEDRINE</b></p> |
|--|

**THÈSE**

Présentée pour l'obtention du titre de DOCTEUR EN  
PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

Par

Melle CHAUDIER Roselyne, Née le 22 Mai 1989 à Tournon-sur-  
Rhône

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE  
GRENOBLE\*

Le 03 Septembre 2013

Devant le jury composé de :

Président du jury : Mme SAGE Lucile, Docteur en Pharmacie, HDR

Directeur : Mme SOUARD Florence, MCU

Membres : Mme BAUDRANT Magalie, Praticien Hospitalier, Pôle  
Pharmacie, CHU Grenoble

Mme VILLIER Céline, Praticien Hospitalier, CRPV Grenoble

Mme NALPOWIK Catherine, Docteur en Pharmacie, Titulaire

*\*La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

# LISTE DES ENSEIGNANTS

## UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI  
38706 LA TRONCHE CEDEX - France  
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00  
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



Doyen de la Faculté : M. Christophe RIBUOT

Vice-doyen et Directeur des Etudes : Mme Delphine ALDEBERT

Année 2012-2013

### ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

#### PROFESSEURS DES UNIVERSITES (n=11)

|              |            |  |
|--------------|------------|--|
| BAKRI        | Aziz       | Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG) |
| BOUMENDJEL   | Ahcène     | Chimie Organique (D.P.M.)  |
| BURMEISTER   | Wim        | Biophysique (U.V.H.C.I.)   |
| DECOUT       | Jean-Luc   | Chimie Inorganique (D.P.M.)  |
| DROUET       | Christian  | Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)   |
| DROUET       | Emmanuel   | Microbiologie (U.V.H.C.I.) -   |
| GODIN-RIBUOT | Diane      | Physiologie-Pharmacologie (HP2)  |
| LENORMAND    | Jean Luc   | Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)                                 |
| PEYRIN       | Eric       | Chimie Analytique (D.P.M.)   |
| RIBUOT       | Christophe | Physiologie - Pharmacologie (HP2)  |
| WOUESSIDJEWÉ | Denis      | Pharmacotechnie (D.P.M.)   |

#### PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=6)

|        |          |   |
|--------|----------|---|
| CALOP  | Jean     | Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)               |
| CORNET | Murielle | Parasitologie - Mycologie Médicale (L.A.P.M, PU-PH) |
| DANEL  | Vincent  | Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)                     |
| FAURE  | Patrice  | Biochimie (HP2/PU-PH)                               |
| MOSSUZ | Pascal   | Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)                     |
| SEVE   | Michel   | Biochimie - Biotechnologie (IAB, PU-PH)             |

#### PROFESSEUR EMERITE (n=1)

|         |       |  |
|---------|-------|--|
| GRILLOT | Renée | Parasitologie - Mycologie Médicale (L.A.P.M) |
|---------|-------|--|

#### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (n=31)

|                    |          |  |
|--------------------|----------|--|
| ALDEBERT           | Delphine | Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)                |
| BATANDIER          | Cécile   | Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)               |
| BELAIDI-CORSAT     | Elise    | Pharmacologie Physiologie -(HP2)                 |
| BOURGOIN           | Sandrine | Biochimie - Biotechnologie (IAB)                 |
| BRETON             | Jean     | Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B - LAN) |
| BRIANCON-MARJOLLET | Anne     | Physiologie Pharmacologie (HP2)                  |
| BUDAYOVA SPANO     | Monika   | Biophysique (I.B.S)                              |

Dernière mise à jour : 10/06/2013

Rédacteur : LANTOU FAURE ; Secrétaire doyen Pharmacie

DOMAINE DE LA MERCI - 38706 LA TRONCHE CEDEX - France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 - FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

## UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI  
38706 LA TRONCHE CEDEX - France  
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00  
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



|                   |            |  |
|-------------------|------------|--|
| CAVAILLES         | Pierre     | Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)                                 |
| CHOISNARD         | Luc        | Pharmacotechnie (D.P.M)  |
| DELETRAZ-DELPORTE | Martine    | Droit Pharmaceutique<br>(Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128) |
| DEMEILLIERS       | Christine  | Biochimie (L.B.F.A)  |
| DURMORT-MEUNIER   | Claire     | Biotechnologies (I.B.S)  |
| GEZE              | Annabelle  | Pharmacotechnie (D.P.M)  |
| GILLY             | Catherine  | Chimie Thérapeutique (D.P.M)   |
| GROSSET           | Catherine  | Chimie Analytique (D.P.M)  |
| GUIEU             | Valérie    | Chimie Analytique (D.P.M)  |
| HININGER-FAVIER   | Isabelle   | Biochimie (L.B.F.A)  |
| JOYEUX-FAURE      | Marie      | Physiologie - Pharmacologie (HP2)  |
| KHALEF            | Nawal      | Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)  |
| KRIVOBOK          | Serge      | Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)                                   |
| MOUHAMADOU        | Bello      | Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)                                  |
| MORAND            | Jean-Marc  | Chimie Thérapeutique (D.P.M)   |
| MELO DE LIMA      | Christelle | Biochimie (L.E.C.A)  |
| NICOLLE           | Edwige     | Chimie Thérapeutique (D.P.M)   |
| PERES             | Basile     | Pharmacognosie (D.P.M)   |
| PEUCHMAUR         | Marine     | Chimie Organique (D.P.M)   |
| RACHIDI           | Walid      | Biochimie (L.C.I.B)  |
| RAVEL             | Anne       | Chimie Analytique (D.P.M)  |
| RAVELET           | Corinne    | Chimie Analytique (D.P.M)  |
| SOUARD            | Florence   | Pharmacognosie (D.P.M)   |
| TARBOURIECH       | Nicolas    | Biophysique (U.V.H.C.I.)   |
| VANHAVERBEKE      | Cécile     | Chimie (D.P.M)   |

### MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=3)

|         |           |  |
|---------|-----------|--|
| ALLENET | Benoit    | Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH) |
| BUSSER  | Benoit    | Pharmacie (MCU-PH-LAB-INSERM)                |
| GERMI   | Raphaëlle | Microbiologie (U.V.H.C.I/MCU-PH)             |

### PROFESSEUR CERTIFIE (PRCE) (n=2)

|         |          |         |
|---------|----------|---------|
| FITE    | Andrée   | P.R.C.E |
| GOUBIER | Laurence | P.R.C.E |

## UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI  
38706 LA TRONCHE CEDEX - France  
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00  
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



### PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=4)

|           |          |  |
|-----------|----------|--|
| BELLET    | Beatrice | Pharmacie Clinique                           |
| RIEU      | Isabelle | Qualinologie (Praticien Attaché - CHU)       |
| TROUILLER | Patrice  | Santé Publique (Praticien Hospitalier - CHU) |
| DON       | Martin   | Laboratoire TIMC-IMAG                        |

### PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (n=1)

|          |               |         |
|----------|---------------|---------|
| GAUCHARD | Pierre-Alexis | (D.P.M) |
|----------|---------------|---------|

### ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

|            |           |                                      |
|------------|-----------|--------------------------------------|
| SUEUR      | Charlotte | Virologie (U.V.H.C.I)                |
| VAN NOOLEN | Laetitia  | Biochimie Toxicologie (HP2-DBTP-BGM) |

### ATER (n= 6)

|                        |      |                                      |
|------------------------|------|--------------------------------------|
| DAYDE David            | ATER | Parasitologie Mycologie (JR)         |
| FAVIER Mathieu         | ATER | Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR) |
| HADDAD-AMAMOU Amis     | ATER | Laboratoire de Pharmacie Galénique   |
| HENRI Marion           | ATER | Physiologie - Laboratoire HP2 (JR)   |
| LEHMANN Sylvia         | ATER | Biochimie Biotechnologie (JR)        |
| REGENT-KLOEKNER Myriam | ATER | Biochimie (LECA-UJF)                 |

### MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=9)

|               |             |                            |                                |
|---------------|-------------|----------------------------|--------------------------------|
| CAVAREC       | Fanny       | (01-10-2011 au 30-09-2014) | Laboratoire HP2 (JR)           |
| GRAS          | Emmanuelle  | (01-10-2010 au 30-09-2013) | Laboratoire HP2 (JR)           |
| LESART        | Anne-Cécile | (01-10-2009 au 30-09-2013) | Laboratoire (TIMC-IMAG)        |
| MELAINE       | Feriel      | (01-10-2011 au 30-09-2014) | Laboratoire HP2(JR)            |
| NASRALLAH     | Chady       | (01-10-2011 au 30-09-2014) | Laboratoire HP2(JR)            |
| THOMAS        | Amandine    | (01-10-2011 au 30-09-2014) | Laboratoire HP2 (JR)           |
| LECERF-SHMIDT | Florine     | (01-10-2012 au 30-09-2015) | Pharmacochimie (DPM)           |
| BERTHOIN      | Lionel      | (01-10-2012 au 30-09-2015) | Laboratoire (TIMC-IMAG-THEREX) |
| MORAND        | Jessica     | (01-10-2012 au 30-09-2015) | Laboratoire HP2 (JR)           |

CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CIB : Centre d'Innovation en Biologie  
DFM : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
HP2 : Hygiène Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
IAS : Institut Albert Boncompagni, Centre de Recherche « Oncogénèse et Oncothérapie »  
IBS : Institut de Biologie Structurale  
LAFM : Laboratoire Adaptation et Pathogénicité des Microorganismes  
LEFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
LR : Laboratoire des Radio-pharmaceutiques  
TIMC-IMAG : Laboratoire Technologique de l'Imagerie, de la Modélisation et de la Cognition  
UMR5175 : Unité of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : 10/06/2015

Rédacteur : LANTOU FAURE ; Secrétaire doyen Pharmacie

DOMAINE DE LA MERCI - 38706 LA TRONCHE CEDEX - France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 - FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

## **REMERCIEMENTS**

*A mon président de thèse,*

Mme SAGE Lucile,

Merci d'avoir accepté de présider le jury et de juger mon travail.

*A mon directeur de thèse,*

**Mme SOUARD Florence**

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse et de m'avoir permis de continuer votre travail.

Merci pour le temps accordé et la patience dont vous avez fait preuve à l'égard de mon travail.

*A mes juges,*

**Mme VILLIER Céline, Mme BAUDRANT Magalie, Mme NALPOWIK Catherine,**

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail,

Pour l'intérêt et le temps que vous avez bien voulu porter à mon travail,

Veillez trouver ici mes profonds remerciements.

Merci particulièrement à Mme NALPOWICK d'avoir fait le déplacement.

*A tous les professeurs de la faculté de pharmacie de Grenoble,*

Pour nous avoir transmis leurs connaissances.

*A mes parents,*

Merci de m'avoir soutenue et encouragée pendant ces six années d'études,

Je vous dédie ce travail, l'aboutissement d'un long chemin.

Merci pour tout ce que vous m'avez enseigné et l'amour que vous m'avez apporté.

*A ma sœur et mon frère,*

Qui ont toujours été là pour moi quand j'en avais besoin.

*A Marielle,*

Ma préparatrice préférée et future psychomotricienne,

Merci pour le soutien et les encouragements malgré la distance et pour les précieux moments passés ensemble.

*A Marie-Pierre,*

D'avoir accepté de relire cette thèse et de corriger les erreurs de français.

*A Caroline,*

Merci d'avoir récupéré les quelques documents au CHU et pour les quelques balles échangées,

Merci pour les encouragements et le soutien reçus.

*A mes amis, de la fac ou en dehors,*

Pour votre simple présence à mes côtés.

*A mon maître de stage et l'équipe de la Pharmacie des Buclos,*

Pour m'avoir accueillie au sein de votre officine,

Pour votre patience, gentillesse et pour tout ce que vous m'avez appris sur le métier.

Merci !



# TABLE DES MATIERES

|  |           |
|--|-----------|
| <b>LISTE DES ENSEIGNANTS .....</b>                       | <b>2</b>  |
| <b>REMERCIEMENTS .....</b>                               | <b>5</b>  |
| <b>TABLE DES MATIERES .....</b>                          | <b>7</b>  |
| <b>PRINCIPALES ABREVIATIONS .....</b>                    | <b>9</b>  |
| <b>LISTE DES FIGURES .....</b>                           | <b>10</b> |
| <b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>                           | <b>11</b> |
| <b>INTRODUCTION .....</b>                                | <b>12</b> |
| <b>I. MEDECINES COMPLEMENTAIRES ET ALTERNATIVES.....</b> | <b>14</b> |
| 1. Définitions .....                                     | 14        |
| 2. Epidémiologie .....                                   | 16        |
| 2.a. Aux USA .....                                       | 17        |
| 2.b. En Europe.....                                      | 18        |
| 2.c. Au sein des patients transplantés.....              | 18        |
| 3. Attraites et usages .....                             | 20        |
| <b>II. INTERACTIONS PLANTES ET MEDICAMENTS .....</b>     | <b>26</b> |
| 1. Généralités .....                                     | 26        |
| 2. Interactions d'ordre pharmacocinétique .....          | 27        |
| 2.a. Le cytochrome P450 .....                            | 30        |

|   |            |
|---|------------|
| 2.b. La glycoprotéine P .....   | 30         |
| 2.c. Autres enzymes et transporteurs .....  | 31         |
| 3. Interactions d'ordre pharmacodynamique .....   | 34         |
| 4. Les données cliniques .....  | 36         |
| 5. Où trouver les informations ? .....  | 37         |
| <br>  |            |
| <b>III.PARTICIPATION A LA MISE EN PLACE D'UN NOUVEL OUTIL<br/>D'AIDE A LA DECISION POUR LES INTERACTIONS PLANTE-<br/>MEDICAMENT : HEDRINE .....</b> | <b>39</b>  |
| 1. Pourquoi avoir développé cet outil ? .....   | 39         |
| 2. Ma participation : les protocoles post-transplantation et les<br>interactions avec les plantes .....   | 40         |
| <br>  |            |
| <b>IV.DISCUSSION .....</b>  | <b>42</b>  |
| 1. Intérêt de cet outil pour les pharmaciens/praticiens hospitaliers...   | 42         |
| 2. Limites .....  | 42         |
| 3. Améliorations .....  | 44         |
| 4. Perspectives .....   | 45         |
| <br>  |            |
| <b>CONCLUSION.....</b>  | <b>46</b>  |
| <br>  |            |
| <b>ANNEXES .....</b>  | <b>49</b>  |
| <br>  |            |
| <b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>  | <b>96</b>  |
| <br>  |            |
| <b>SERMENT DES APOTHICAIRES .....</b>   | <b>113</b> |

## PRINCIPALES ABREVIATIONS

ABC : ATP-Binding Cassette

ANSM : Agence National de Sécurité du Médicament

ARN : Acide RiboNucléique

Cas : Case report

CYP : Cytochrome P 450

DCI : Dénomination Commune Internationale

EA : Etude sur des animaux

EC : Etude Clinique

EIV : Etude *In Vitro*

EVS : Etude sur volontaires sains

EMM : Etude sur modèle murin

IS : Immunosuppresseurs

MAC : Médecines Alternatives et Complémentaires

NCCAM : National Center for Complementary and Alternative Medecine

NIH : National Institutes of Health

OATP : Organic Anion-Transporting Polypeptides

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PGP : Glycoprotéine P

PSN : Produit(s) de Santé d'origine Naturelle

PVD : Pays en voie de développement

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

UGT : Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransférase

WHO : World Health Organization

## **LISTE DES FIGURES**

**Figure 1 – Populations des pays développés qui ont utilisé les MAC au moins une fois (Robinson, 2011)**

**Figure 2 – Le marché de la phytothérapie en Europe, en 2003 (Robinson, 2011)**

**Figure 3 – Mécanismes et conséquences des interactions entre plantes et médicaments via les enzymes et les transporteurs, figure adaptée selon Gouws, 2012**

## **LISTE DES TABLEAUX**

**Tableau 1 - Principaux problèmes médicaux traités par la phytothérapie (Knotek, 2012)**

**Tableau 2 - Fréquence et type de compléments alimentaires et produits de phytothérapie utilisés (Foroniewicz, 2011)**

**Tableau 3 – Plantes et vitamines consommées par les patients selon le questionnaire (Neff, 2004)**

## INTRODUCTION

A l'heure actuelle, dans un contexte de méfiance grandissant envers les médicaments, les Médecines Alternatives et Complémentaires (MAC) se développent. Les patients se tournent vers ces médecines, et l'utilisation de la phytothérapie, entre autres, est remise au goût du jour.

Le marché se reporte ainsi sur ces MAC car certains patients sont déçus de la manière d'être pris en charge par la médecine conventionnelle. Cette dernière considère essentiellement les facteurs biologiques de la maladie. Les facteurs psychologiques, sociaux et culturels sont laissés de côté. A l'inverse, les praticiens adeptes de MAC essayent de prendre le patient dans sa globalité. Par le biais des plantes, A. MERCAN (médecin généraliste et phytothérapeute) commente que de proposer des plantes médicinales aide la discussion pour parler hygiène de vie<sup>1</sup>.

Par ailleurs, ces produits sont considérés par la population générale comme naturels et donc dénués de toxicité mais cela n'est pas tout à fait vrai. Les données scientifiques le montrent : les produits de santé d'origine naturelle (PSN) ne sont pas forcément anodins. Des interactions entre plantes et médicaments sont connues et reconnues même si les données manquent à ce sujet.

C'est dans ce contexte que la base de données HEDRINE a été créée, pour permettre un accès plus rapide à des données, validées scientifiquement, sur les interactions entre plantes et médicaments.

---

<sup>1</sup> Emission « Cultures, santé, sociétés » de France Culture avec Aline MERCAN – Podcast à retrouver à l'adresse suivante : <http://www.franceculture.fr/emission-terre-a-terre-cultures-sante-societes-2012-05-26>

Après le rappel de quelques définitions sur les médecines complémentaires et alternatives, quelques données d'épidémiologie sur l'utilisation de ces MAC seront présentées ainsi que les attraits et les usages de ces médecines.

Ensuite, une partie plus théorique sera consacrée aux différentes interactions possibles et les mécanismes pouvant être mis en jeu.

Puis, je parlerai du cœur de mon travail, la participation au développement de la base de données HEDRINE. Je me suis intéressée tout particulièrement aux plantes médicinales interagissant avec les médicaments post-greffe (rénales et hépatiques surtout).

Et, enfin, j'aborderai l'intérêt de cet outil en pratique courante, les limites, les améliorations possibles et les perspectives.

# **I. MEDECINES COMPLEMENTAIRES ET ALTERNATIVES**

## **1. Définitions**

Le terme « Médecines Complémentaires et Alternatives » (MAC) a été adapté du terme anglosaxon CAM (Complementary and Alternative Medicine).

En Europe, différents termes sont utilisés pour parler de ces MAC : « médecines douces », « médecines alternatives », « médecines complémentaires ». Tout cela est regroupé au sein d'une même entité : « les médecines non conventionnelles », dénomination adoptée par le Parlement Européen, lors de sa résolution sur le statut de ces médecines le 29/05/97 (selon le Parlement Européen<sup>1</sup>).

A la différence de la « médecine conventionnelle », ces médecines ne font pas l'objet de consensus et peu d'études fiables ont prouvé une efficacité selon des critères cliniques admis par la communauté scientifique.

Le terme retenu par l'OMS <sup>2</sup> est « Médecine Traditionnelle » qui réunit « l'ensemble des connaissances, compétences et pratiques basées sur les théories, croyances et expériences auxquelles différentes cultures ont recours pour entretenir la santé ainsi que pour prévenir, diagnostiquer, soulager ou soigner des maladies physiques et mentales ».

---

<sup>1</sup> Définitions décrites sur le site du Parlement Européen - Résolution sur le statut des médecines non conventionnelles. JO C 182 du 16.6.1997 p 67. <http://www.europarl.europa.eu/>, consulté le 17 mai 2013

<sup>2</sup> OMS - Médecine traditionnelle – consulté le 17 mai 2013 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs134/fr/>



Aux Etats-Unis, selon le Centre National pour les Médecines Complémentaires et Alternatives (NCCAM), la définition des MAC reste difficile à établir clairement.

Le terme semble vouloir regrouper plusieurs pratiques non considérées comme de la médecine conventionnelle. Mais la frontière entre les deux est ténue. Le NCCAM a été créé en 1998 sous la dépendance du NIH qui accordait déjà des fonds à un bureau d'études depuis le début des années 90 pour la recherche sur les médecines non conventionnelles.

Leur mission mise en avant sur leur site internet<sup>1</sup>, est de définir par des investigations scientifiques rigoureuses, l'utilité et la sécurité des MAC et leurs rôles dans l'amélioration de la santé et des soins.

Ils ont défini plusieurs objectifs à atteindre et pour cela, ils réalisent eux-mêmes des études. Ils communiquent leurs résultats de différentes manières, via leur site internet, via des publications dans des revues scientifiques, via les réseaux sociaux ou encore via des conférences.

Sous la désignation MAC, on peut différencier les médecines complémentaires qui sont utilisées de manière conjointe à la médecine conventionnelle et les médecines dites alternatives, utilisées en lieu et place de la médecine conventionnelle.

---

<sup>1</sup> NCCAM - <http://www.nih.gov/about/almanac/organization/NCCAM.htm#mission> – consulté le 04 juin 2013

Le NCCAM a classé ces MAC en différentes catégories :

- Produits naturels (à fondement biologique) : phytothérapie, vitamines, minéraux, probiotiques...
- Approches corps-esprit : acupuncture, méditation, yoga...
- Systèmes axés sur le corps et la manipulation : massothérapie, ostéopathie...
- Médecines traditionnelles : ayurvédique, chinoise, homéopathique...
- Traitements énergétiques : utilisation des champs énergétiques, de l'énergie corporelle Qi Gong, Reiki...

Dans le cadre de ce travail, on ne s'intéressera qu'à l'utilisation de la phytothérapie et donc de PSN à base de plantes, administrés principalement par voie orale.

Ces plantes peuvent être utilisées sous différentes formes :

- En vrac : feuilles, fleurs, racines, graines...
- Tisane
- Produits/médicaments à base d'extraits de plantes

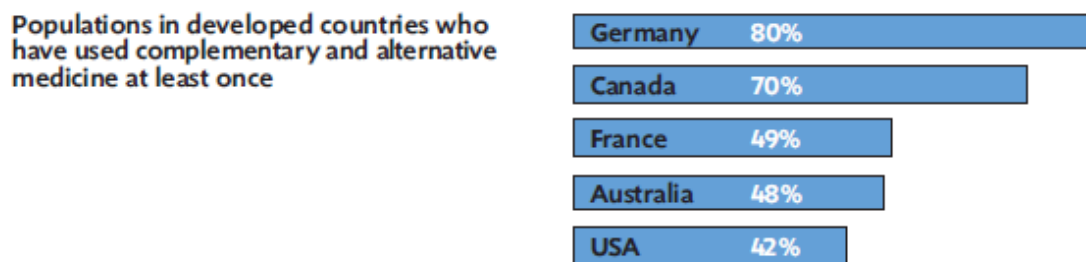
A cette diversité de formes de consommation des plantes s'ajoute celle de la teneur en principe actif. D'un produit à un autre, la composition peut être très différente et cela nécessite une attention toute particulière pour les professionnels de santé notamment chez les patients à risque.

## 2. Epidémiologie

Les MAC sont de plus en plus utilisées dans le monde. Les ventes de compléments alimentaires, mais également de produits de phytothérapie sont en forte

progression, que ce soit dans les pays développés, ou dans les pays en voie de développement (PVD), même si dans ces pays, les plantes sont davantage utilisées à l'état naturel.

Dans les pays développés, il est estimé que 33% de la population consomme de la phytothérapie, alors qu'ils seraient près de 80% à en utiliser dans les PVD, par le biais des médecines traditionnelles. (Tsai, 2012)



**Figure 1 – Populations des pays développés qui ont utilisé les MAC au moins une fois (Robinson, 2011)**

## 2.a. Aux USA

Aux Etats-Unis, la consommation de produits à base de plantes connaît une croissance notable.

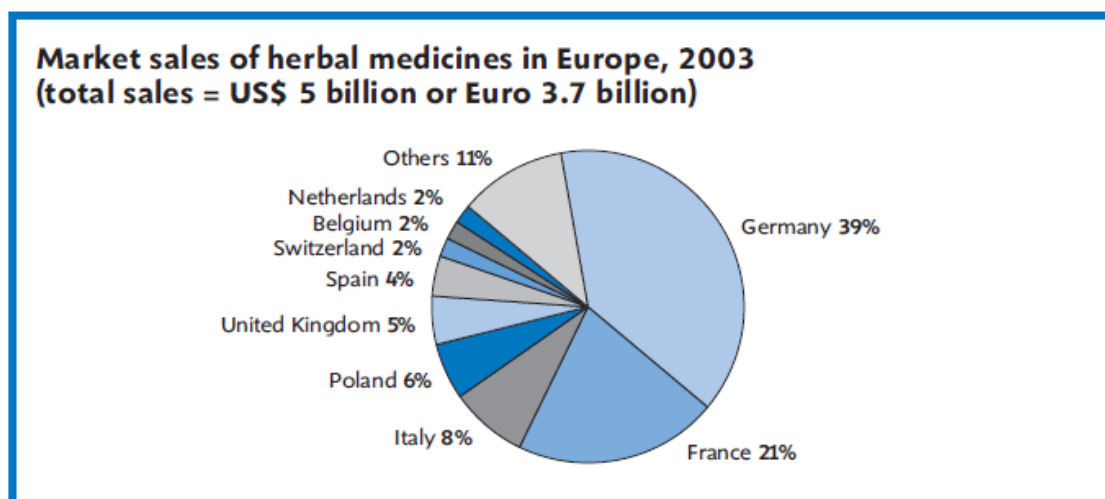
Plusieurs études évaluant la consommation de ces produits au sein de la population américaine estimaient en 2004 que 19% des américains en consommaient. Mais les chiffres varient selon les régions. (Hermann, 2012)

En 2010, on estime à 1/3 la proportion des américains qui en consommeraient. (Chen, 2011 et Sachar, 2013)

## 2.b. En Europe

En Europe, la consommation des produits à base de plantes connaît une croissance exponentielle.

Les deux leaders, en termes de consommation, sont l'Allemagne et la France comme l'illustre la figure 2, représentant le marché de la phytothérapie en Europe.



**Figure 2 – Le marché de la phytothérapie en Europe, en 2003 (Robinson, 2011)**

En Allemagne, 50% de la population qui consommerait de la phytothérapie (Mohamed, 2011), alors qu'au Royaume-Uni, le pourcentage de consommateurs ne s'élève qu'à 37%. (Posadski, 2013)

En France, 49% de la population aurait déjà utilisé au moins une fois les MAC. (Robinson, 2011)

## 2.c. Au sein des patients transplantés

Plusieurs études, principalement aux Etats-Unis, ont évalué la consommation de MAC, et aussi de phytothérapie, par les patients transplantés (foie ou rein) au cours d'une visite médicale en post-transplantation.

Suivant les régions, les pourcentages varient de 19 à 58% de consommateurs de MAC. (Tickerhoff, 2006 ; Foroncewicz, 2011 ; Neff, 2004).

De surcroît, ces personnes-là ne limitent pas leur consommation à un seul produit naturel.

La phytothérapie est utilisée à hauteur de 45% au sein des différentes MAC.

Une étude transversale et descriptive a été menée en 2008 dans la région du sud de l'Allemagne, au sein de patients atteints de pathologies rénales (en dialyse ou transplantés) par l'intermédiaire d'un questionnaire pour évaluer la consommation de MAC.

Dans cette cohorte de 45 patients transplantés rénaux, 49% consommeraient des compléments alimentaires en plus de leurs traitements. La phytothérapie serait utilisée à hauteur de 33%. (Nowack, 2009)

A travers ces chiffres, on peut s'apercevoir que la consommation de produits annexes par les patients greffés n'est pas à négliger et qu'il est important de vérifier l'absence d'interactions entre ces produits et les traitements de ces patients, ce qui justifie la création de la base de données HEDRINE, base qui regroupe des données issues de la littérature scientifique sur les interactions entre plantes et médicaments. Cette base de données est d'autant plus importante que les cliniciens sont peu sensibilisés sur les MAC au cours de leur formation ou même dans leur pratique quotidienne.

### 3. Attraites et usages

A travers le monde, on note un regain d'intérêt pour ces MAC.

On peut parler de regain d'intérêt, car l'utilisation des MAC, et des plantes notamment, est très ancienne.

Avant l'avènement de la médecine conventionnelle, les peuples se soignaient avec ce qu'ils pouvaient trouver autour d'eux, et notamment avec les plantes en grande partie.

Et aujourd'hui, les ethnopharmacologues recensent ces usages en vue de mieux les connaître et de trouver, peut-être, de nouvelles sources de médicaments.

Pendant l'ère de l'industrialisation et de l'urbanisation, ces pratiques ont reculé, laissant place à la médecine conventionnelle. (Chen, 2011)

Mais depuis les deux dernières décennies, un renouveau pour l'utilisation des plantes et autres pratiques non conventionnelles se fait sentir.

Cela va de pair avec une perte de confiance dans les médicaments de la médecine conventionnelle en lien avec les différents scandales qui touchent l'industrie pharmaceutique comme par exemple le Médiator®, les pilules contraceptives...

L'utilisation actuelle de produits de phytothérapie, et plus largement des MAC, est attribuée au désir inné de l'homme de vivre plus longtemps et d'avoir une meilleure qualité de vie. (Sachar, 2013)

De plus, ces PSN sont souvent considérés par les patients comme naturels donc dénués de toxicité et de risque pour la santé.

Différentes raisons sont évoquées par les patients pour expliquer leur attrait pour les MAC. Ces raisons peuvent se diviser en deux catégories : « push » et « pull ».

- « Push », les raisons qui les poussent à s'orienter vers les MAC : l'inefficacité perçue à la suite de certains traitements, les mauvaises relations avec un médecin, la survenue d'effets indésirables, une autonomie insuffisante...
- « Pull », les raisons de l'attrance des MAC : le désir de mieux contrôler sa santé, d'avoir un rôle actif dans la prise en charge de pathologies, d'avoir une autonomie accrue, une certaine curiosité...

Ces raisons sont plus le reflet d'une expérience personnelle.

D'autres raisons font référence à la culture. Certains se penchent vers les MAC et notamment la phytothérapie car ces pratiques sont utilisées depuis longtemps et leur efficacité leur semble par conséquent démontrée. D'autres vont utiliser les MAC par tradition familiale ou parce que c'est la tendance actuelle. (Little, 2009 ; Joos, 2012)

Notre culture occidentale présente également un problème : on veut toujours avaler quelque chose. Et du fait des récents événements et de la méfiance envers les médicaments conventionnels, quand on ne veut plus les avaler, on se tourne vers les plantes. Certains praticiens évoquent même les expressions « boulimie de remèdes » ou « *Homo pharmaceuticus* » pour évoquer cette problématique.<sup>1</sup>

Malgré l'absence de preuves formelles et de recherches rigoureuses dans ce domaine, malgré également l'absence de contrôles stricts avant la mise sur le marché, les consommateurs les utilisent dans différentes situations : pour soulager la douleur, favoriser la cicatrisation, stimuler la digestion, traiter le diabète, la dépression, et même les problèmes cardiaques (Light, 2003 ; Sachar, 2013).

---

<sup>1</sup> Emission « Cultures, santé, sociétés » de France Culture avec Aline MERCAN – Podcast à retrouver à l'adresse suivante : <http://www.franceculture.fr/emission-terre-a-terre-cultures-sante-societes-2012-05-26>

Un sondage réalisé dans une pharmacie en République Tchèque en 2012 a donné les résultats suivants, concernant les raisons de l'utilisation de phytothérapie. (Knotek, 2012)

| <b>Problème médical ciblé</b>    | <b>Pourcentage d'utilisation de la phytothérapie</b> |
|----------------------------------|--|
| Rhume                            | 30%  |
| Troubles gastro-intestinaux      | 14%  |
| Immunité                         | 8%   |
| Troubles urologiques             | 5%   |
| Insomnie                         | 4%   |
| Fièvre                           | 4%   |
| Anxiété                          | 3%   |
| Ménopause et troubles menstruels | 2%   |
| Douleurs chroniques              | 2%   |
| Problèmes dermatologiques        | 1%   |
| Troubles prostatiques            | 1%   |

**Tableau 1 – Principaux problèmes médicaux traités par la phytothérapie (Knotek, 2012)**

Si on s'intéresse plus particulièrement aux patients transplantés, les raisons de la consommation de produits à base de plantes sont diverses.

Plusieurs études ont évalué la consommation de phytothérapie ou compléments alimentaires au sein de populations transplantées, notamment pour en connaître les raisons.



Un sondage réalisé en Pologne en 2011 chez des patients greffés rénaux et hépatiques a donné les résultats suivants.

| <b>Produits</b>   | <b>% de patients</b> |
|---|----------------------|
| Vitamines et minéraux                                     | 36                   |
| Plantes diurétiques                                       | 15                   |
| Plantes régulant la motilité du tractus gastro-intestinal | 15                   |
| Plantes sédatives   | 11                   |
| Plantes « purgatives »                                    | 9                    |
| Plantes amincissantes                                     | 6                    |
| Plantes immunostimulantes                                 | 4                    |
| Plantes pour problèmes de peau localisés sur le visage    | 3                    |
| Plantes améliorant la fonction respiratoire               | 3                    |

**Tableau 2 - Fréquence et type de compléments alimentaires et produits de phytothérapie utilisés (Foroncewicz, 2011)**

En 2004, un autre sondage chez des greffés hépatiques aux Etats-Unis avait mis en évidence les plantes les plus consommées par leurs patients.

| <b>Plantes consommées par les patients de l'étude (évaluation par le biais d'un questionnaire remis aux patients)<br/>[nombre de patients]*</b> |                        |
|---|------------------------|
| Chardon-Marie [30]  | Camomille [2]          |
| Thé vert [15]   | Kava kava [2]          |
| Pépin de raisins [6]  | Palmier de Floride [2] |
| Ail [6]   | Curcuma [2]            |
| Aloès [5]   | Racine de Réglisse [1] |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| Echinacée [5]   | Créosotier [1]            |
| Ephédra [5]   | Hydrastis [1]             |
| Gingembre [5]   | Sauge [1]                 |
| Ginkgo [4]  | Millepertuis [2]          |
| Ginseng [3]   | Arbre à thé [1]           |
| Menthe poivrée [2]  | Valériane [1]             |
| Noni [2]  | Germe de blé [1]          |
| Saule blanc [2]   | Hamamélis de Virginie [1] |
| *Un certain nombre de patients consommaient plus de 5 produits. |                           |

**Tableau 3 – Plantes et vitamines consommées par les patients selon le questionnaire (Neff, 2004)**

D'après ce tableau, on peut voir que la plante la plus consommée par les patients greffés hépatiques de ce sondage est le Chardon Marie, connu pour être hépatoprotecteur.

Le thé vert arrive derrière, plante utilisée comme tonique et/ou diurétique.

On retrouve également des plantes notamment immunostimulantes dans ce tableau : Echinacée, Ginseng, Ail, Noni.

L'Aloès est présent aussi dans ce tableau, peut être en lien avec des effets indésirables de traitements comme par exemple avec les morphiniques, vu qu'il est indiqué en cas de constipation.

De plus, si on s'intéresse aux cas cliniques d'interactions rapportés entre un médicament et un PSN, on s'aperçoit que beaucoup de transplantés utilisent les plantes pour traiter une dépression soit en auto-médication, soit après avis d'un psychiatre (Alscher, 2003 ; Barone, 2001 ; Bolley, 2002 ; Karliova, 2000 ; Moschella, 2001 ; Ruschitza, 2000).

La phytothérapie peut être prescrite ou conseillée par un médecin généraliste, un pharmacien, un dentiste, une infirmière, un homéopathe, un naturopathe, un guérisseur...

La consommation peut débuter après l'annonce de la pathologie ou alors après la transplantation.

En post-transplantation, une hyperlipidémie est fréquente. De ce fait, certains vont faire appel aux compléments alimentaires pour pallier ce problème et notamment on peut éventuellement penser à la levure rouge de riz.

A travers plusieurs sondages, on s'aperçoit qu'une large proportion de transplantés consomment des produits naturels en plus de leur traitement et souvent, sans en informer leurs médecins ce qui expose ces populations à risque à des problèmes qui peuvent s'avérer assez graves.

Certains ne le communiquent pas à leur médecin par peur de les offenser, ou alors, tout simplement, parce qu'ils considèrent que ce ne sont pas des médicaments et qu'ils ne présentent donc pas de risques particuliers. (Light, 2003)

Le système de soins étant composé de différents secteurs, les gens y cheminent et chacun construit son « itinéraire thérapeutique »<sup>1</sup>. Les informations concernant la prise de médicaments, compléments alimentaires ou autres produits ne sont ainsi pas forcément transmises à toutes les personnes consultées, et notamment au médecin généraliste.

---

<sup>1</sup> Emission « Cultures, santé, sociétés » de France Culture avec Aline MERCAN – Podcast à retrouver à l'adresse suivante : <http://www.franceculture.fr/emission-terre-a-terre-cultures-sante-societes-2012-05-26>

## **II. INTERACTIONS PLANTES ET MEDICAMENTS**

### **1. Généralités**

Pour tout médicament mis sur le marché, l'industriel se doit d'étudier les interactions potentielles avec d'autres médicaments. Ces interactions figurent sur les RCP des médicaments.

Un intérêt croissant se développe pour les interactions des plantes avec les médicaments, mais les données restent, à l'heure actuelle, limitées.

Les mentalités évoluent et on se rend compte, petit à petit, que la consommation de plantes n'est pas anodine.

En effet, les plantes utilisées en phytothérapie sont souvent constituées de plusieurs principes potentiellement actifs ou autres éléments, à l'inverse d'un médicament qui ne se compose que d'une seule entité chimique active. Le risque d'interactions est donc théoriquement beaucoup plus important entre les produits à base de plantes et les médicaments, qu'entre médicaments. (Izzo, 2012).

De plus, les produits de phytothérapie vont subir le même sort dans l'organisme que les xénobiotiques ; ils vont être soumis aux mêmes processus d'absorption, de distribution, de métabolisation et d'excrétion.

On va donc retrouver les mêmes catégories d'interactions ; à savoir, soit des interactions d'ordre pharmacocinétique, soit d'ordre pharmacodynamique.

## 2. Interactions d'ordre pharmacocinétique

Les interactions d'ordre pharmacocinétique sont les interactions qui prédominent et qui peuvent rapidement causer des problèmes assez graves.

En effet, de part certaines propriétés des constituants des PSN, des modifications au niveau de l'absorption, la distribution, la métabolisation ou l'élimination des médicaments peuvent avoir lieu. Cela peut avoir des conséquences importantes si les médicaments en cause sont des médicaments à marge thérapeutique étroite, comme les immunosuppresseurs par exemple.

A cause d'une interaction pharmacocinétique, un médicament pourra être éliminé plus lentement, ou à l'inverse plus rapidement, ce qui peut altérer potentiellement l'efficacité et la sécurité de ce médicament.

Les interactions pharmacocinétiques peuvent intervenir au niveau de quatre entités différentes :

- L'absorption : modification du pH gastrique, formation de complexes, modification de la motilité intestinale, inhibition de la P-gp...

Par ailleurs, la P-gp est une protéine qui agit *via* un mécanisme d'efflux et elle est présente à différents endroits de l'organisme. (cf. 2.b.)

- Les protéines : Les protéines, plasmatiques ou tissulaires, sont impliquées dans le transport et la diffusion de quelques médicaments. Certains, fortement fixés aux protéines peuvent être déplacés de leur site de fixation par un autre médicament ou constituant de plante, ce qui entraîne un risque de surdosage.

- Le foie : les PSN peuvent être des inhibiteurs ou des inducteurs enzymatiques, comme décrit plus bas.
- Le rein : L'élimination rénale d'un médicament (M1) peut être modifiée par un produit naturel (P2) ou un autre constituant de plante (modification du pH urinaire, compétition pour le transport actif, sécrétion tubulaire...). Les conséquences peuvent être soit une inefficacité du médicament (M1), soit une augmentation de sa toxicité si l'élimination rénale est retardée.

Les interactions les plus souvent rencontrées sont celles qui passent par une modulation des enzymes responsables de la métabolisation, surtout au niveau hépatique. Cela peut toucher :

- La voie des isoenzymes du cytochrome P-450
- La voie de la glycoprotéine P
- D'autres enzymes et transporteurs

Les constituants des PSN peuvent agir de plusieurs manières au niveau de ces enzymes. (Sachar, 2013)

- ☉ Ils peuvent induire l'activité de ces enzymes ou transporteurs ce qui entraînera une accélération du métabolisme et de l'élimination d'un médicament substrat et une baisse de la concentration sanguine en ce médicament.

Suivant le médicament de départ, trois conséquences sont possibles :

- ✚ Si cela accélère la formation de métabolites secondaires inactifs, la durée de l'effet thérapeutique sera raccourcie ;
- ✚ Si cela conduit à une augmentation de métabolites secondaires actifs, l'effet thérapeutique sera accru ;

- ✚ Si cela augmente la formation de métabolites secondaires toxiques, des effets indésirables graves peuvent survenir.

Par ailleurs, il faut savoir que le phénomène d'induction passe par une action sur des gènes ou sur de l'ARN messager donc c'est un processus qui peut mettre plus de temps à se mettre en place et par conséquent, l'effet persiste également quelques jours après l'arrêt de l'inducteur.

- Ⓢ Ils peuvent, à l'inverse, inhiber des enzymes ou transporteurs, et ralentir l'élimination d'un médicament substrat, ce qui conduit à une augmentation de la concentration sanguine en ce médicament.

Suivant le médicament de départ, deux conséquences cliniques sont possibles :

- ✚ Une augmentation de la concentration de produit actif et une augmentation de la durée de l'effet thérapeutique avec un risque de toxicité si la formation de métabolites inactifs est ralentie par l'inhibition enzymatique, cas le plus fréquent.
- ✚ Une diminution de l'effet thérapeutique si l'inhibition conduit à une diminution de la formation de métabolites actifs.

L'inhibition des enzymes est un processus immédiat.

Il existe, par ailleurs, différents types d'inhibition enzymatique : compétitive ou non-compétitive. Tout dépend du site de fixation de la molécule inhibitrice.

- Ⓢ Ils peuvent aussi agir uniquement comme substrat d'enzymes responsables de la métabolisation de médicaments ou substrat de transporteurs et il y aura ainsi une inhibition compétitive de ces processus. La conséquence de cette interaction

dépendra de la différence d'affinité pour l'enzyme ou transporteur mis en jeu, entre le médicament et les composants du PSN.

### 2.a. Le cytochrome P450

Le cytochrome P450 regroupe plusieurs isoenzymes et correspond au plus important système de métabolisation de phase I des xénobiotiques de l'organisme.

Cinq de ces isoenzymes sont impliquées dans le métabolisme d'environ 90% des médicaments couramment utilisés (CYP3A, CYP2C9, CYP2D6, CYP2C19, CYP1A).

(De Lima Toccafondo, 2012 ; Wienkers, 2005)

Ce sont des enzymes qui catalysent des réactions d'oxydation nécessitant de l'oxygène et du NADPH.

Ces enzymes sont présentes dans le foie au niveau des microsomes hépatiques mais aussi dans l'intestin, le rein, le poumon.

Un CYP n'est pas spécifique d'un substrat : il métabolise plusieurs substrats différents et un substrat peut être métabolisé par plusieurs CYP.

### 2.b. La glycoprotéine P

La glycoprotéine P est une glycoprotéine qui appartient à la super famille des transporteurs ABC (ATP-Binding Cassette).

La PGP est une pompe d'efflux.

Elle influence l'absorption et l'élimination des xénobiotiques en limitant le transport cellulaire entre la lumière de l'intestin et les cellules épithéliales et en augmentant



l'excrétion des médicaments depuis les hépatocytes et tubules rénaux vers les espaces interluminaires. (Izzo, 2012)

Mais la PGP est également présente au niveau de la barrière hématoencéphalique et placentaire où elle assure une fonction de protection du cerveau et du fœtus.

Du fait de sa localisation à différents endroits de l'organisme, la PGP peut ainsi intervenir à presque toutes les étapes : absorption, distribution et élimination.

L'inhibition de la PGP facilite l'absorption et la distribution des médicaments qui sont substrats de cette PGP ; l'élimination de ces médicaments est aussi réduite, ce qui contribue à une élévation de leur concentration plasmatique. Et inversement si la PGP est induite.

## 2.c. Autres enzymes et transporteurs

Il convient aussi d'évoquer la super famille d'enzymes, les UDP-Glucuronosyltransférases.

Ce sont des enzymes de phase II de la métabolisation. Elles sont impliquées dans les réactions de glucurono-conjugaison, réaction qui permet de faciliter l'excrétion du principe actif par la bile ou l'urine.

Les UGT sont responsables de la glucuronidation de 35% des médicaments métabolisés par les enzymes de phase II. (De Lima Toccafondo, 2012)

Quelques interactions peuvent impliquer cette enzyme.

Les OATP (Organic Anion-Transporting Polypeptide) sont une famille de transporteurs présents dans tout l'organisme et notamment à certains endroits clés des

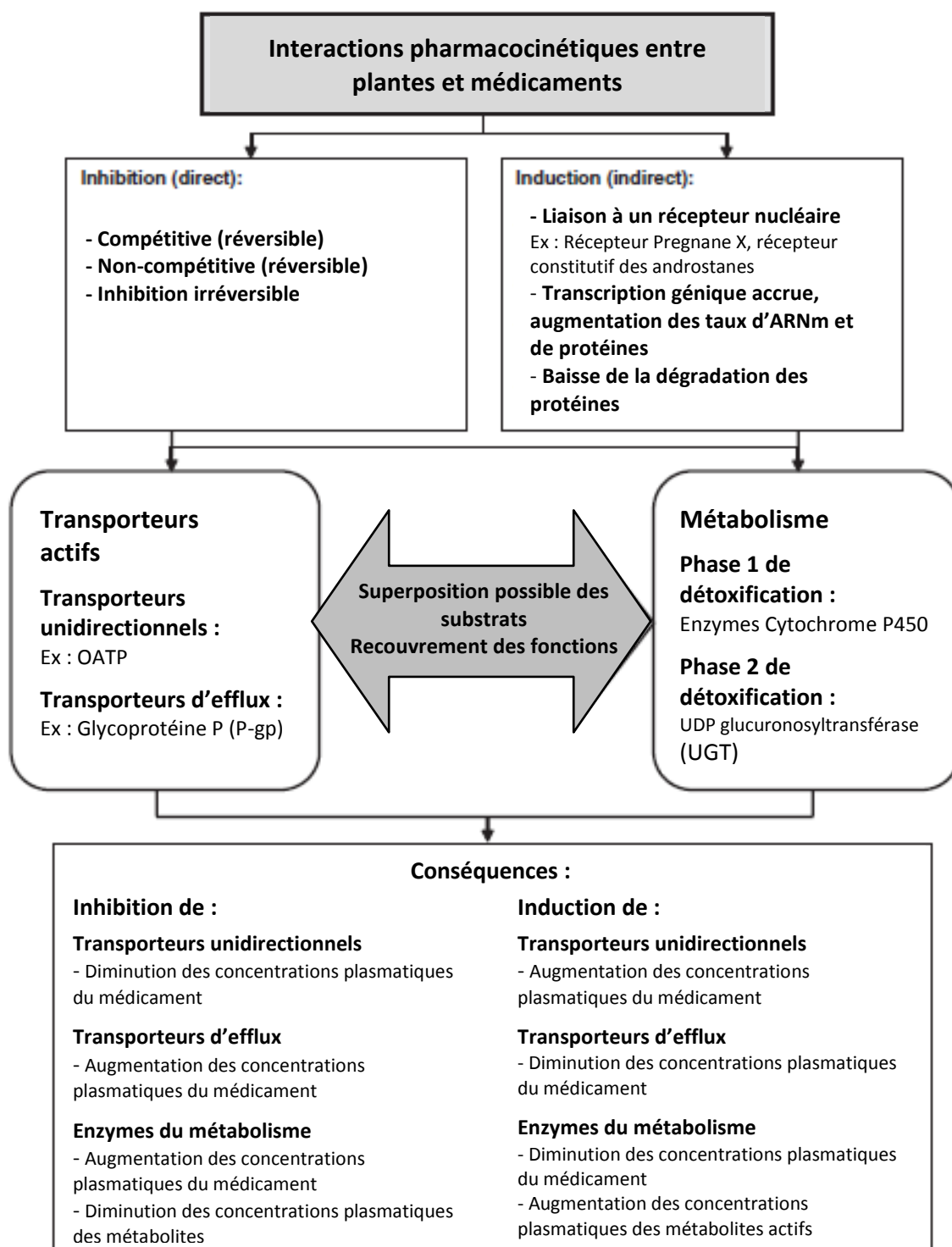
étapes d'absorption, distribution, métabolisation et d'élimination des médicaments.

Cette famille porte également le nom de « famille des Solute Carriers ».

On retrouve par exemple dans l'intestin grêle l'OATP1A2 et l'OATP2B1 qui sont les deux principaux transporteurs de cette famille. (De Lima Toccafondo, 2012)

L'OATP1A1 est situé au niveau hépatique et il a un rôle d'influx, captant les médicaments des capillaires sanguins pour les faire pénétrer dans l'hépatocyte.

La figure 3 (Gouws, 2012) résume bien ces différents types d'interactions d'ordre pharmacocinétique.



**Figure 3 – Mécanismes et conséquences des interactions entre plantes et médicaments via les enzymes et les transporteurs, figure adaptée selon Gouws, 2012**

### 3. Interactions d'ordre pharmacodynamique

Les interactions pharmacodynamiques résultent d'une action directe ou indirecte des composants issus de plantes sur une cible moléculaire d'un médicament, sans modification de la concentration de ce dernier.

Certains composants peuvent être des agonistes et, dans ce cas, potentialiser l'efficacité du médicament, mais cela peut aussi favoriser de fait l'apparition d'effets indésirables et une certaine toxicité.

A l'inverse, d'autres composants peuvent être des antagonistes en agissant sur la même cible que le médicament et diminuer ainsi son efficacité et cela peut conduire à des échecs thérapeutiques. (De Lima Toccafondo, 2012 ; Sachar, 2013)

Les mécanismes pharmacodynamiques mis en jeu peuvent être différents. Trois situations sont possibles lors d'une interaction pharmacodynamique :

- ⊗ Interaction au niveau d'un même système, avec des effets exercés identiques ou opposés
- ⊗ Interaction au niveau d'une même cible cellulaire, avec des effets exercés identiques ou opposés
- ⊗ Interaction par action au niveau de deux systèmes distincts, régulant le même effet.

Ces interactions ont été beaucoup moins étudiées mais elles ne sont pas à négliger car un composant de plante et un médicament peuvent avoir les mêmes cibles, et notamment au niveau des effets indésirables ; l'interaction pharmacodynamique qui en résulte peut conduire à une potentialisation des effets indésirables, avec des

conséquences pouvant être importantes, comme une hépatotoxicité, une néphrotoxicité, un risque hémorragique accru, etc.

Il sera déconseillé par exemple d'associer une plante immunostimulante avec un traitement immunosuppresseur.

Il est à noter que, même si la plupart des interactions peuvent être considérées comme négatives, certaines peuvent s'avérer bénéfiques pour augmenter l'efficacité de médicaments sans utiliser de doses trop importantes ou pour diminuer les effets indésirables potentielles qui peuvent survenir à des doses élevées (Shi, 2012).

Par exemple, il existe une interaction d'ordre pharmacocinétique entre le pomélo (*Citrus paradisi*) et le tacrolimus. Le pomélo inhibe le CYP450 3A4 et la P-gp et le tacrolimus est substrat de ces deux entités. Leur administration concomitante aboutit à une augmentation des concentrations en tacrolimus par diminution de son métabolisme. En comptant sur cette interaction, on pourrait diminuer les doses de tacrolimus et co-administrer du pomélo, pour aboutir aux mêmes concentrations et limiter les effets indésirables du tacrolimus.

Mais, baser la réussite d'un traitement sur cette interaction peut s'avérer risqué car d'autres paramètres doivent être pris en compte.

Tout d'abord, dans une situation comme celle-ci, l'observance du patient devra être stricte. Si le patient ne prend pas le pomélo, les concentrations en tacrolimus seront infra-thérapeutique et un risque de rejet de greffe apparaît. Peut-on être sûr que les patients, après avoir été stabilisés du point de vue médicamenteux à l'hôpital, respecteront à la lettre les consignes ? Est-ce qu'il vaut la peine de prendre ce risque ?

La deuxième interrogation concerne la reproductibilité des lots de pomélo. Suivant la composition en furanocoumarines notamment, la puissance de l'inhibition peut varier. Il faudrait être sûr que les patients reçoivent à chaque fois un produit à base de pomélo identique à celui reçu précédemment, ce qui semble complexe.

Et enfin, la gestion de cette interaction paraît difficile pour la pratique clinique. Il peut exister des différences de métabolisation entre un individu et un autre et il faudrait donc adapter la dose de tacrolimus et de pomélo à chaque individu. Les médecins ont-ils le temps ? Est-ce que cela ne serait pas plus coûteux de passer plus de temps à équilibrer les traitements par rapport à la différence de coût du tacrolimus avec et sans pomélo ?

#### 4. Les données cliniques

Mis à part les essais qui décrivent les interactions d'ordre pharmacocinétique et pharmacodynamique, les données peuvent provenir de cas rapportés.

Certaines interactions entre plantes et médicaments peuvent avoir des conséquences cliniques d'une importance telle qu'elle peut aller jusqu'à nécessiter une hospitalisation.

Lors du séjour, les patients peuvent être interrogés sur la consommation de produits annexes, comme les compléments alimentaires par exemple. L'imputabilité de ces produits peut être évoquée et confirmée ainsi les professionnels de santé peuvent être amenés à publier ces cas dans des revues scientifiques.

Lors de ce travail sur les interactions médicamenteuses entre les principaux médicaments des protocoles de greffes et les PSN, en particulier la phytothérapie, je me suis appuyée sur :

- 52 cas cliniques rapportés dans la littérature scientifique

- 13 études cliniques réalisées sur des patients transplantés
- Et 6 études cliniques réalisées sur des volontaires sains.

## 5. Où trouver les informations ?

Pour ce qui est des interactions entre médicaments, les informations sont relativement faciles à trouver (RCP des médicaments, Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM...).

Mais pour les interactions entre phytothérapie et médecines conventionnelles, il y a peu de données et peu de bases de données auxquelles se référer pour trouver les informations recherchées.

Pour cela, il faut se tourner vers les Etats-Unis pour trouver quelques sites internet qui recensent des interactions, sans être exhaustifs pour autant.

En France, très peu de données sont recensées sur des sites.

- NCCAM – National Center for Complementary and Alternative Medicine –  
<http://nccam.nih.gov>

Site américain sur les MAC où l'on peut trouver quelques interactions plantes-médicaments ; accès libre.

« Health Info » - « Herbs at a Glance »

- Memorial Sloan Kettering Cancer Center – <http://www.mskcc.org>

Ce site est plus orienté sur des thèmes de cancérologie mais en faisant une recherche avec un nom de plante, on peut trouver les interactions entre plantes et médicaments ; accès libre.

« Cancer care » - « Cancer and Treatment » - « Integrative Medecine » - « About Herbs, Botanicals & Other Products »

- University of Maryland Medical center – <http://www.umm.edu>

« Health Library » – « Complementary and Alternative Medicine Guide »

Recensement de quelques interactions ; accès libre

- Natural Comprehensive Database -  
<http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com>

Site internet avec un accès payant qui recense aussi les interactions médicamenteuses mais les données sont incomplètes et pas mises à jour très régulièrement.

- Thésaurus des interactions médicamenteuses sur le site de l'ANSM

On peut retrouver les interactions plantes-médicaments concernant le pamplemousse et le millepertuis dans ce document que l'ANSM publie deux fois par an.

- Stockley's Herbal Medicines Interactions – 2<sup>ème</sup> édition – Williamson E., Driver S., Baxter K.
- PubMed - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Base de données – Recherche par mots-clés - Accès libre

- Tableau des interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et PGP -  
[http://pharmacoclin.hug-ge.ch/\\_library/pdf/cytp450pgp.pdf](http://pharmacoclin.hug-ge.ch/_library/pdf/cytp450pgp.pdf) (Annexe 3)



### **III. PARTICIPATION A LA MISE EN PLACE D'UN NOUVEL OUTIL D'AIDE A LA DECISION POUR LES INTERACTIONS PLANTE- MEDICAMENT : HEDRINE**

#### 1. Pourquoi avoir développé cet outil ?

Le projet de développement de ce nouvel outil a été l'œuvre de F. SOUARD dans le cadre de sa thèse d'exercice pour l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie.

Lors de son année hospitalo-universitaire, elle a été souvent sollicitée pour répondre à des questions sur la réalité ou non des interactions entre plantes consommées par les patients hospitalisés et leurs médicaments.

Peu de données sont facilement accessibles en France, d'où l'idée de développer un site regroupant des données à ce sujet.

Dans le cadre de sa thèse, elle a développé plus particulièrement les interactions entre les médicaments anti-cancéreux et les plantes, tout en assurant la réalisation technique du site.

Ce site a été baptisé HEDRINE, un nouvel outil d'aide à la décision pour les interactions plante-médicament.

L'acronyme se décompose en HE-DR-IN(e) et signifie **HErb-DRug-INteraction (databasE)**.

L'adresse est la suivante : <https://hedrine.ujf-grenoble.fr/>

Le didacticiel réalisé par F. SOUARD est disponible à l'Annexe 5.

Pour rendre ce site plus pertinent, d'autres sphères médicamenteuses se devaient d'être explorées.

Elle a donc confié ce travail à différents étudiants dans le cadre de leurs thèses respectives ; dans mon cas particulier, pour l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie, j'ai choisi de me pencher sur les interactions entre les immunosuppresseurs et les plantes, mais également quelques autres médicaments des protocoles de greffe (hépatique et rénale surtout).

## 2. Ma participation : les protocoles post-transplantation et les interactions avec les plantes

Comme évoqué précédemment, il a semblé nécessaire d'élargir le domaine des données qui se trouvent sur HEDRINE.

Après la sphère des anti-cancéreux, il m'a été proposé de m'intéresser aux immunosuppresseurs. En effet, cette classe est intéressante car de nombreuses personnes sont confrontées à des greffes, que ce soit des greffes de rein, foie, cœur, poumon, etc. mais aussi parce que les immunosuppresseurs sont qualifiés de médicaments à marge thérapeutique étroite.

Cela signifie que les doses efficaces et toxiques sont très rapprochées. La concentration en médicament doit être surveillée tout particulièrement pour qu'elle soit dans une fourchette bien précise, car si elle est trop faible, un rejet de greffe est à craindre, et si, au contraire, elle est trop élevée, les médicaments sont rapidement toxiques et les effets indésirables peuvent être dangereux.

De là l'importance de s'intéresser aux interactions entre les plantes et les immunosuppresseurs pour éviter l'utilisation d'une plante qui aurait un effet contraire à celui recherché et qui pourrait diminuer les concentrations des médicaments administrés.

Le sujet a été élargi aux médicaments qui rentrent dans les protocoles de greffe hépatique et rénale, à savoir quelques antibiotiques comme le Bactrim®, ou certains antirétroviraux même si la littérature ne recense pas forcément d'interactions, mais également à l'érythropoïétine, qui peut être donnée en cas d'anémie (cf. Protocoles de greffe hépatique et rénale du CHU de Grenoble, en Annexe 1 et 2).

A cela s'ajoute aussi une recherche sur toutes les plantes qui pourraient annuler le bénéfice de la greffe en abîmant le greffon (plantes hépatotoxiques et néphrotoxiques).

Au total, sur les 206 références que j'ai consultées, j'ai pu ajouter 182 nouvelles références au travail de Florence SOUARD ; les autres ayant été déjà répertoriées auparavant.

Les tableaux recensant toutes les interactions, à la fois pharmacocinétique et pharmacodynamique, que j'ai pu trouver au cours de mes recherches entre les protocoles post-transplantation hépatique et rénale et les plantes, se retrouvent en annexe (Annexe 4).

Toutes ces données sont disponibles sur le site HEDRINE.

## **IV. DISCUSSION**

### **1. Intérêt de cet outil pour les pharmaciens/praticiens hospitaliers**

A travers ce nouvel outil, les pharmaciens officinaux et/ou praticiens hospitaliers pourront trouver plus facilement des informations concernant les interactions plantes-médicaments.

Ce site ne sera pas librement accessible mais les professionnels de santé qui le désirent pourront demander des codes d'accès.

Il s'adresse à la fois aux pharmaciens d'officine, qui sont amenés à conseiller des produits de phytothérapie, mais également aux praticiens hospitaliers, pour qui il est important de s'intéresser à ce que les patients hospitalisés consomment pour vérifier l'absence d'interactions et disculper ces produits comme causes éventuelles de problèmes ou d'hospitalisation.

Les informations concernant les interactions plantes-médicaments sont souvent difficiles à trouver rapidement et sont la plupart du temps en anglais.

Ce nouvel outil permettra de recueillir des informations plus rapidement que sur les sites internet classiques de recherche bibliographique et de surcroît en français.

### **2. Limites**

Lors de la lecture de différents articles scientifiques, j'ai pu me rendre compte que les données que l'on peut trouver se contredisent parfois. Certains auteurs vont mentionner dans leur article que telle plante a un effet inhibiteur et un autre, que cette même plante a un effet inducteur.

Il faut garder un esprit critique.

Bien souvent, les données sont établies à partir d'études réalisées chez des animaux (rats, cochons) voire à partir d'études *in vitro*, et la question se pose alors de savoir si ces résultats chez les animaux sont transposables à l'homme.

De plus, selon les études, différents extraits de plantes peuvent être étudiés et les concentrations en principes actifs ne sont pas les mêmes suivant le type d'extrait et la forme galénique (vrac, tisane...) utilisés. Les compositions varient également en fonction du lieu de cueillette, de la saison, du climat. Ce sont des produits non standardisés, vivants, à l'inverse des médicaments conventionnels. De ce fait, il est très difficile d'avoir deux produits à base de plantes de composition identique et donc difficile de savoir si les résultats des études se retrouveront en clinique.

Les résultats incohérents évoqués au début de ce paragraphe peuvent être sûrement liés à l'utilisation d'extraits différents.

Mais, par mesure de précaution, il faut parfois éviter l'association d'une plante inhibitrice ou inductrice de tel ou tel cytochrome avec un médicament interagissant avec cette même enzyme si les conséquences cliniques peuvent être préjudiciables chez le patient.

C'est pour cela qu'une notion de force d'interaction a été intégrée à la base de données. Suivant l'origine des données (étude *in vitro*, étude sur des animaux, étude clinique chez l'homme ou cas rapportés), les conséquences cliniques ne seront pas les mêmes et l'attitude à adopter sera différente.

Par ailleurs, certains articles traitent d'études cliniques réalisées chez des volontaires sains ou même chez des patients malades, mais le nombre de patients inclus

reste très limité (10 à 15 sujets). Est-ce que les données extraites de ces études peuvent être considérées comme significatives et applicables à l'ensemble de la population ?

Il faut être très prudent et gérer les problématiques au cas par cas. Ces études nous donnent plutôt des tendances.

Enfin, HEDRINE n'est pas un système d'expert. Les données retrouvées sur le site doivent être interprétées par le professionnel de santé qui l'utilise. Un travail est fait actuellement pour élargir le contenu à d'autres sphères médicamenteuses mais HEDRINE n'est pas exhaustif.

### 3. Améliorations

D'autres sphères médicamenteuses sont à explorer pour que la base de données soit utile.

Quelques étudiants se penchent actuellement sur la rhumatologie et le diabète.

Les données doivent aussi être régulièrement actualisées car la science évolue et de nouveaux articles sur le sujet sont publiés régulièrement.

D'autres améliorations sont notamment envisagées et cela par rapport à l'outil informatique en lui-même.

Un travail sur la mise en page, le choix des couleurs et l'esthétique générale est envisagé (webdesign) pour rendre la consultation d'HEDRINE plus agréable et conviviale.

## 4. Perspectives

Les interactions plante-médicament ne sont pas toujours délétères. Certes, de nombreuses plantes sont à éviter avec certains médicaments car elles peuvent accroître les effets indésirables, rendre inefficace les traitements ou avoir d'autres conséquences plus ou moins significatives cliniquement.

Mais certaines interactions pourraient avoir un bénéfice sur le plan économique, et en particulier pour les pays en voie de développement pour qui l'accès aux soins reste parfois limité à certaines catégories de personnes.

Quelques auteurs ont développé cet aspect-là dans leurs articles (Wacher V. J. / Wu X. / Xin H. W. / Liu C.).

Dans les pays où les coûts de traitement reviennent chers pour des patients qui n'ont pas des revenus suffisants, l'idée de consommer des produits plus naturels et dont le coût n'est pas très élevé, pourrait permettre, pourquoi pas, une amélioration de l'accès aux soins.

**THESE SOUTENUE PAR : CHAUDIER Roselyne**

**TITRE : Interactions Plantes et Médicaments post-greffe : Participation à Hedrine**

## **CONCLUSION**

De nos jours, les patients développent une certaine méfiance vis-à-vis des médecines conventionnelles en lien surtout avec les effets indésirables rapportés par les médias grand public.

Certains se tournent donc vers les MAC (Médecines Alternatives et Complémentaires), soit à la place des traitements classiques allopathiques, en rejetant les systèmes de soins conventionnels, soit de manière conjointe dans l'idée de lutter contre les effets indésirables ou dans l'objectif d'obtenir une prise en charge plus globale...

Nous nous sommes donc intéressés aux médecines complémentaires naturelles et plus précisément aux risques potentiels d'interactions médicamenteuses.

Bien souvent cette consommation de produits annexes au traitement classique n'est pas communiquée aux médecins. Cela vient principalement du fait que le consommateur/patient pense que ce sont des produits dénués de toxicité et qu'ils n'auront pas d'influence sur son traitement.

Et pourtant, en cherchant dans la littérature scientifique, on peut retrouver des cas rapportés et des études (*in vitro* ou *in vivo*, chez l'homme ou chez l'animal) qui montrent le contraire.

De la même façon qu'un médicament peut interagir avec un autre médicament, les produits à base de plantes peuvent interagir avec des médicaments.



Pour certains patients à risque (patients affaiblis, traitements avec des médicaments à marge thérapeutique étroite...), des précautions sont à prendre lors de l'association d'une plante avec un médicament.

Malheureusement, les données scientifiques à ce sujet sont peu nombreuses et l'accessibilité restreinte ; les recherches peuvent être longues et prendre beaucoup de temps.

Dans l'optique d'optimiser la prise en charge et pour permettre aux cliniciens/professionnels de santé un accès plus rapide, la base de données HEDRINE (HErb DRug INteraction databasE) a donc été conçue dans le but de fournir des informations sur les interactions entre plantes et médicaments et de les compiler.

Que ce soit au comptoir de l'officine ou à l'hôpital, l'accès à cette base permettra aux utilisateurs de mettre le patient en sécurité ou de le conseiller lorsqu'il consomme de sa propre initiative des plantes médicinales.

Si un patient doit nécessiter en particulier notre attention, c'est par exemple le patient greffé pour trois raisons essentielles : les patients sont affaiblis et les traitements par immunosuppresseurs nécessitent une surveillance accrue au niveau des concentrations pour éviter, soit le rejet de greffe, soit le surdosage avec une toxicité accrue et un risque d'altération du greffon.

L'essentiel de mon travail a été de faire une recherche bibliographique sur les interactions plantes et médicaments post-greffe et ainsi d'enrichir HEDRINE en entrant les données répertoriées au sujet de ces interactions (case report, études cliniques...). L'intérêt de ce travail est mis en évidence par la découverte de case reports avec parfois des issues fatales en lien avec la consommation de plantes.

Pourtant, la prise en charge des patients est importante. La consommation de plantes relève d'une démarche active et il ne faut pas les décourager. On doit chercher à établir un rapport de confiance avec les patients et leur délivrer le bon conseil en tenant compte de la situation de la personne (traitements, antécédents, pathologies...).

VU ET PERMIS D'IMPRIMER  
Grenoble, le 24/6/2013

LE DOYEN  
Professeur Christophe RIBUOT




LE PRESIDENT DE LA THESE  
Docteur Lucile SAGE

A handwritten signature in cursive script, which reads 'Lucile Sage'.

# ANNEXES

## Annexe 1 : Protocole Traitement immunosuppresseur – Greffe rénale

|   |  |                          |
|---|--|--------------------------|
|  | Clinique Universitaire de Néphrologie  | DIGIDUNE-NEPHRO- PR0- 53 |
|   | Protocole d'Immunosuppression 2011<br>« Receveur à faible risque immunologique » |                          |
| Date de diffusion : janvier 2011  | Rédigé par : B. Janbon   |                          |
| Version : 1   | Vérfié par : P. Malvezzi, F. Bayle   |                          |
| Nombre de pages : 2   | Approuvé par : Cellule Qualité, Pr P. Zaoui                                      |                          |

### I. OBJET

Description du traitement immunosuppresseur à instituer lors d'une transplantation rénale à partir de J0 (jour de la greffe) et jusqu'à 3 mois de greffe.

### II. CHAMP D'APPLICATION

Secteurs :

Clinique de Néphrologie : équipes médicales

Domaine :

Transplantation

### III. DEFINITIONS : INDICATIONS

Patient recevant une 1<sup>o</sup> greffe, faible risque immunologique, diabétique ou non, avec ou sans facteur de risque de le devenir (2 critères parmi les suivants : Hyperglycémie à jeun, Age > 60, BMI > 25, HCV, ATCD personnels ou familiaux de diabète...).

### IV. SCHEMA THERAPEUTIQUE

**1.1 - Methyl prednisolone (Solu médrol<sup>®</sup>) :** Flacons 500 mg, 120 mg, 40 mg, 20 mg

Perfusion IV en 1/2 heure sur voie périphérique ou centrale.

\* J0 (Avant Bloc opératoire) : 10 mg/kg (Maximum 500 mg)

\* J1 : 6 mg/kg le matin

\* J2 : 4 mg/kg

\* J3 : 2 mg/kg

\* J4 : 1 mg/kg

\* J5 : 0,5 mg/kg

**- Prednisone (Cortancyl<sup>®</sup>) :**

Comprimés (20 mg ou 5 mg) per os, en 1 prise le matin

\* J6 : 0,25 mg/kg

\* J7 : 0,10 à 0,15 mg/kg à poursuivre jusqu'à J90.

Attention : Si le patient est diabétique ou présente un risque de le devenir, la corticothérapie est interrompue après la dose de J3.

**1.2 - Mycophénolate (Cellcept<sup>®</sup>) :** Gélules 250 mg ou Comprimés 500 mg

\* J0, avant le bloc opératoire, avec la prémédication : 1 gramme per os

\* J1 et suivant : 1 gramme matin et soir

\* Après J15 : 500 mg matin et soir

\* Cinétique à J45 < ou = 40 mg/ml.h

\* Adaptation posologique :

- Réduire de 50 % si leucocytes ≤ à 3, 5 G/l

- Arrêt si leucocytes ≤ 3.5 G/l, à reprendre si leucocytes ≥ 3,5 G/l

**1.3 - Thymoglobulines de Lapin : Thymoglobuline<sup>R</sup> Gemzyme : Flacons de 25 mg**

\* Posologie de 0,5 mg / kg.j

\* Perfusion IV, au PSE, sur voie veineuse profonde.

\* J0 à J5 : à débiter au bloc. Arrêt à J5.

**1.4 - Tacrolimus (Prograf<sup>R</sup>) : Gélules 0,5 mg, 1 mg, 5 mg**

\* Début à J4 à 0,15 mg / kg. j, en 2 prises espacées de 12 heures.

\* Posologie à ajuster selon le taux résiduel de Tacrolimus mesurés 3 fois par semaine (T0 souhaité 8 à 12 µg / l jusqu'à J30, puis 5 à 10 µg / l).

**V. TRAITEMENT ADJUVANT**

**1.1 - Prophylaxie des ulcères : Inhibiteur de la pompe à protons :**

\* selon l'IPP disponible au CHU, avec la prémédication puis le soir.

\* jusqu'à l'arrêt de la corticothérapie.

**1.2 - Prophylaxie des mycoses : Amphotéricine B (Fungizone<sup>R</sup>)**

\* Solution buvable 10 % ; 1 cuillère à café matin, midi, soir.

\* jusqu'à la sortie.

**1.3 - Prophylaxie des infections urinaires : Bactrim Forte<sup>R</sup>**

\* Début dès J1, ½ cp de Bactrim Forte le soir

\* Jusqu'à l'ablation de la sonde JJ.

**1.4 - Gestion de l'anémie :**

\* EPO :

Poursuite de l'EPO si sous EPO avant la greffe,

Double dose par rapport à la dose antérieure,

Poursuivie jusqu'à ce que l'hématocrite soit > 30 %.

\* Si Femtine pré-opératoire < 200 µg / l ;

Venofer IV : 2 ampoules avant J4, IV en perfusion de 4 heures.

**1.5 – Antibio prophylaxie :**

\* En l'absence de risque d'endocardite infectieuse :

- non allergique aux □ lactamines : Ceftriaxone, 1 g IV au bloc,

- allergique aux □ lactamines : Ciflox 500 mg IV au bloc.

\* En cas de risque d'endocardite infectieuse :

- non allergique aux □ lactamines :

\* Clamoxyl, 1 g IV au bloc, puis 1 g 8 heures plus tard,

\* et Ciflox 500 mg IV au bloc.

- Allergique aux □ lactamines :


\* Dalacine, 600 mg IV au bloc

\* et Ciflox, 500 mg au bloc

|            |   |              |
|------------|---|--------------|
| Diffusion  | UF de Néphrologie, Pôle DIGIDUNE                      | Janvier 2011 |
| Classement | VDoc, rubrique Pôle DIGIDUNE, Clinique de Néphrologie |              |

|                      |  |              |
|----------------------|--|--------------|
| Rédaction            | Dr D. Janbon, Clinique de Néphrologie                | Janvier 2011 |
| Vérification         | Dr P. Malvezi, Dr. F. Bayle, Clinique de Néphrologie | Janvier 2011 |
| Vérification qualité | F.Imburchia, Ingénieur Qualité UQEM                  | Février 2011 |
| Approbation          | Cellule qualité                                      | Janvier 2011 |
| Historique           | V2   |              |

## Annexe 2 : Protocole Traitement immunosuppresseur – Greffe hépatique

|   |  |                         |
|---|--|-------------------------|
|  | Clinique Universitaire d'Hépatogastro-Entérologie  | DIGIDUNE-HEPATO-PRO-009 |
|   | <b>IMMUNOSUPPRESSION EN TRANSPLANTATION HEPATIQUE</b>  |                         |
| Date de diffusion : 18/03/13<br>Version : 1<br>Nombre de pages : 3                | Rédigé par : MN HILLERET<br>Vérifié par : A. BONADONA ; V. LEROY<br>Approuvé par : Ch. LETOUBLON |                         |

### I. OBJET

Protocole d'immunosuppression en transplantation hépatique

### II. CHAMP D'APPLICATION

Secteurs :

Clinique d'Hépatogastroentérologie ; clinique de Chirurgie Digestive ; clinique de Réanimation médicale ; clinique d'infectiologie

Domaine :

Ce document couvre le domaine de la transplantation hépatique

### III. IMMUNOSUPPRESSION EN TRANSPLANTATION HEPATIQUE

#### I. Protocole d'immunosuppression classique

#### J0-M1 : corticoïdes – tacrolimus - mycophénolate mofetil

1. Corticoïdes : Solumedrol® (iv) puis Solupred® (po) :

J0 : 10 mg/kg administrés au bloc opératoire (à vérifier sur la feuille d'anesthésie)  
 J1 : 200 mg (en 1x)  
 J2 : 160 mg (en 1x)  
 J3 : 120 mg (en 1x)  
 J4 : 80 mg (en 1x)  
 J5 : 40 mg (en 1x)  
 De J6 à J15 : 40 mg/j  
 De J16 à J30 : 30 mg/j

Effets secondaires : hyperglycémie, catabolisme azoté et musculaire, troubles psychiatriques, etc...

2. Tacrolimus : Prograf®

- gel de 0,5mg, 1 mg, 5mg, sol IV à 5mg/ml.
- Voie orale ou entérale (SNG) à privilégier impérativement
- Posologie : 0,10 à 0,20 mg/kg/j en 2 prises, dès J0, à commencer environ 8-12h après la TH.

Soit, à titre indicatif :

- pour 40-49 kg : 3 à 3,5 mg x 2 /j
- pour 50-59 kg : 4 à 4,5 mg x 2 /j
- pour 60-69 kg : 4,5 à 5 mg x 2 /j
- pour 70-90 kg : 5 à 6 mg x 2 /j

- Horaire d'administration : si possible vers 8h et 20h

- En cas d'intolérance digestive confirmée (= vomissements) de 2 prises consécutives à 12 h d'intervalle, ou en cas de malabsorption (taux sériques restant bas malgré l'augmentation de doses), le prograf peut être administré par voie IV continue (PSE/24h) à la posologie de 1/3 de la dose orale préconisée. La voie orale doit être reprise dès que possible.

- L'adaptation secondaire de la posologie se fait à partir des taux résiduels plasmatiques (12 heures après la prise, et avant la prise suivante)

- Taux sérique cible JO-J15 :
  - 10 -12 ng/ml si Cellcept a dose efficace (2g/24h)
  - 12-15 ng/ml si absence de cellcept ou dose réduite
- Les dosages sont réalisés par le laboratoire de pharmacologie les lundi, mercredi et vendredi. Néanmoins, l'équilibre étant difficile à obtenir au début, un dosage peut être demandé les mardi et jeudi, sur accord téléphonique avec le médecin de pharmacologie, à condition d'appeler **AVANT 10h**. Aucun dosage ne peut être effectué les samedi et dimanche à Grenoble (si cas exceptionnel, peuvent être envoyé à Lyon avec accord préalable).

- Il n'y a pas d'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale. Néanmoins, en raison de la néphrotoxicité du Prograf, il y a lieu de surveiller attentivement les taux sérique en cas d'insuffisance rénale.

- En cas d'insuffisance hépatique (dysfonction initiale du greffon) il faut réduire les posologies recommandées.

- Effets secondaires principaux :

- très fréquents (>10%) : hyperglycémie, diabète, insomnies, tremblements, céphalées, HTA, diarrhées
- fréquents (>1%) : anémie, leucopénie, thrombopénie, troubles hydroélectrolytiques, confusion, convulsions, tachycardie, coronaropathie ischémique, insuffisance rénale aiguë.

- Interactions médicamenteuses :

| Risque de surdosage de tacrolimus  | Risque de sous dosage de tacrolimus |
|------------------------------------|-------------------------------------|
| Azolés (fluconazole, voriconazole) | Phénytoïne                          |
| Erythromycine                      | Rifampicine                         |
| Inhibiteurs de protéase (VIH)      | Phénobarbital                       |

### 3. Mycophenolate Mofetil (MMF) : Cellcept®

- gel de 250 et 500 mg, sol buvable à 1g/5ml, sol IV à 500 mg/l

- Voie orale ou entérale à privilégier

- Posologie :

- débiter à 500 mg x 2/j po entre J3 et J5
- ➔ à 1g x 2 /j po entre J5 et J10 en l'absence de vomissements

- En cas de nécessité d'administration IV, la posologie est la même. L'administration se fait en 2 fois/j avec des PSE sur 1 heure.

- Absence de surveillance de taux plasmatiques

- Effets secondaires principaux :

- très fréquents (> 10%) : leucopénie, thrombopénie, anémie, vomissements, diarrhées.
- fréquents (> 1%) : troubles hydroélectrolytiques, confusion, convulsions, tachycardie

#### M1-M9 Protocole immunosuppression

| Date      | IS | Tacrolimus (taux résiduel)                    | Corticostéroïdes (posologie)                                    | MMF (posologie)   |
|-----------|----|---|---|---|
| M1-M2     |    | 7-9<br>Switch<br>Tacrolimus LP<br>(Advagraf®) | 20mg/j puis 15mg/j  | 2g/j  |
| M2-M3     |    | 7-9   | 10mg/j puis 7.5mg/j<br>puis 5mg/j (baisse tous<br>les 10 jours) | 2g/j  |
| M3-M4     |    | 6-8   | Arrêt   | 2g/j  |
| M4-M6     |    | 6-8   | HSJC uniquement si<br>sepsis ou AEG ...etc                      | 2g/j  |
| M6-M9     |    | 6-8   |   | Arrêt sauf cas particulier (cf<br>DIGIDUNE-HEPATO-PRO.06<br>« situations particulières ») |
| M9-M12    |    | 6-8   |   |   |
| M12 – M24 |    | 5-7   |   |   |
| >M24      |    | 3-5   |   |   |

Immunosuppression en transplantation hépatique – DIGIDUNE-HEPATO-PRO-009

2/3

### Annexe 3 : Interactions médicamenteuses, CYP450 et P-gp (Juin 2012)

|                   | 1A2 | 2B6 | 2C8 | 2C9 | 2C19 | 2D6 | 2E1 | 3A4/5 | Pgp |                      | 1A2 | 2B6 | 2C8 | 2C9 | 2C19 | 2D6 | 2E1 | 3A4/5 | Pgp |  | 1A2          | 2B6              | 2C8 | 2C9 | 2C19 | 2D6 | 2E1 | 3A4/5 | Pgp |  |  |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-------|-----|----------------------|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-------|-----|--|--------------|------------------|-----|-----|------|-----|-----|-------|-----|--|--|
| acénocoumarol     |     |     |     |     |      |     |     |       |     | felbamate            |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  | pantoprazole |                  |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| acide méfénamique |     |     |     |     |      |     |     |       |     | félodipine           |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | paracétamol      |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| acide valproïque  |     |     |     |     |      |     |     |       |     | fentanyl             |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | paroxétine       |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| agomélatine       |     |     |     |     |      |     |     |       |     | féxofénadine         |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | phénobarbital    |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| alfentanil        |     |     |     |     |      |     |     |       |     | finastéride          |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | phenprocoumone   |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| alprazolam        |     |     |     |     |      |     |     |       |     | flécalide            |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | phénytoïne       |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| amiodarone        |     |     |     |     |      |     |     |       |     | fluoxétine           |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | pioglitazone     |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| amitriptyline     |     |     |     |     |      |     |     |       |     | flurbiprofène        |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | piroxicam        |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| amlodipine        |     |     |     |     |      |     |     |       |     | fluvastatine         |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | prasugrel        |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| apixaban          |     |     |     |     |      |     |     |       |     | fluvoxamine          |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | prednisolone     |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| aripiprazole      |     |     |     |     |      |     |     |       |     | fosampnénavir        |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | proguanil        |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| artéméthér        |     |     |     |     |      |     |     |       |     | galantamine          |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | prométhazine     |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| atazanavir        |     |     |     |     |      |     |     |       |     | géfitinib            |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | propafénone      |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| atomoxétine       |     |     |     |     |      |     |     |       |     | gestodène            |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | propofol         |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| atorvastatine     |     |     |     |     |      |     |     |       |     | glibenclamide        |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | propranolol      |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| bisoprolol        |     |     |     |     |      |     |     |       |     | gliclazide           |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | quetiapine       |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| bortézomib        |     |     |     |     |      |     |     |       |     | glimépérine          |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | quinidine        |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| bosentan          |     |     |     |     |      |     |     |       |     | granisétron          |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | quinine          |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| bromocriptine     |     |     |     |     |      |     |     |       |     | halopéridol          |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | raniïdine        |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| buprénorphine     |     |     |     |     |      |     |     |       |     | hydrocodone          |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | rabéprazole      |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| bupropion         |     |     |     |     |      |     |     |       |     | ibuprofène           |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | réboxétine       |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| caféine           |     |     |     |     |      |     |     |       |     | ifosfamide           |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | répaglinide      |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| carbamazépine     |     |     |     |     |      |     |     |       |     | imatinib             |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | rifabutine       |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| carvédilol        |     |     |     |     |      |     |     |       |     | imipramine           |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | rispéridone      |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| célécoxib         |     |     |     |     |      |     |     |       |     | indinavir            |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | ritonavir        |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| celiprolol        |     |     |     |     |      |     |     |       |     | irbésartan           |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | rivaroxaban      |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| chlorphéniramine  |     |     |     |     |      |     |     |       |     | isradipine           |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | saquinavir       |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| ciclosporine      |     |     |     |     |      |     |     |       |     | itraconazole         |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | saxagliptine     |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| citalopram        |     |     |     |     |      |     |     |       |     | kétoconazole         |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | sertraline       |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| clarithromycine   |     |     |     |     |      |     |     |       |     | lansoprazole         |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | sildénafil       |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| clobazam          |     |     |     |     |      |     |     |       |     | letrozole            |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | simvastatine     |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| clomipramine      |     |     |     |     |      |     |     |       |     | lévomépromazine      |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | sirolimus        |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| clonazépam        |     |     |     |     |      |     |     |       |     | lidocaline           |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | sorafénib        |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| clopidogrel       |     |     |     |     |      |     |     |       |     | lopéramide           |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | sufentanil       |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| clozapine         |     |     |     |     |      |     |     |       |     | lopinavir            |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | sulfaméthoxazole |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| codéine           |     |     |     |     |      |     |     |       |     | loratadine           |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | sunitinib        |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| colchicine        |     |     |     |     |      |     |     |       |     | losartan             |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | tacrolimus       |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| cortisol          |     |     |     |     |      |     |     |       |     | luméfántrine         |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | tadalafil        |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| cyclophosphamide  |     |     |     |     |      |     |     |       |     | maprotiline          |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | tamoxifène       |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| dabigatran        |     |     |     |     |      |     |     |       |     | médroxyprogestérone  |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | tamsulosine      |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| darunavir         |     |     |     |     |      |     |     |       |     | méfloquine           |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | ténoxicam        |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| dasafinib         |     |     |     |     |      |     |     |       |     | méloxicam            |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | terbinafine      |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| désogestrel       |     |     |     |     |      |     |     |       |     | méthadone            |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | terfenadine      |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| dexaméthasone     |     |     |     |     |      |     |     |       |     | méthylprednisolone   |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | testostérone     |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| dextrométhorphane |     |     |     |     |      |     |     |       |     | métoprolol           |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | THC              |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| diazépam          |     |     |     |     |      |     |     |       |     | miansérine           |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | théophylline     |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| diclofénac        |     |     |     |     |      |     |     |       |     | midazolam            |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | ticagrelor       |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| dienogest         |     |     |     |     |      |     |     |       |     | mifépristone (RU486) |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  | timolol      |                  |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| digoxine          |     |     |     |     |      |     |     |       |     | mirtazapine          |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | tizanidine       |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| dihydrocodéine    |     |     |     |     |      |     |     |       |     | moclobémide          |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | tolbutamide      |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| dihydroergotamine |     |     |     |     |      |     |     |       |     | modafinil            |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | toltérodine      |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| diltiazem         |     |     |     |     |      |     |     |       |     | montélukast          |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | torasémide       |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| diphényldramine   |     |     |     |     |      |     |     |       |     | naproxène            |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | tramadol         |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| docétaxel         |     |     |     |     |      |     |     |       |     | natéglinide          |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | trazodone        |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| donépézil         |     |     |     |     |      |     |     |       |     | nébivolol            |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | triazolam        |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| dronédarone       |     |     |     |     |      |     |     |       |     | nelfinavir           |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | trimipramine     |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| duloxétine        |     |     |     |     |      |     |     |       |     | névirapine           |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | tropisétro       |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| dutastéride       |     |     |     |     |      |     |     |       |     | nifédipine           |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | vardénafil       |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| ecstasy (MDMA)    |     |     |     |     |      |     |     |       |     | nikotinib            |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | venlafaxine      |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| efavirenz         |     |     |     |     |      |     |     |       |     | nimodipine           |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | vérapamil        |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| ergotamine        |     |     |     |     |      |     |     |       |     | nitrendipine         |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | vinblastine      |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| erlotinib         |     |     |     |     |      |     |     |       |     | noréthistérone       |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | vincristine      |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| érythromycine     |     |     |     |     |      |     |     |       |     | nortriptyline        |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | voriconazole     |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| ésoméprazole      |     |     |     |     |      |     |     |       |     | olanzapine           |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | warfarine        |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| éthanol           |     |     |     |     |      |     |     |       |     | oméprazole           |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | zafirlukast      |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| éthinyloestradiol |     |     |     |     |      |     |     |       |     | ondansétron          |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | zolmitriptan     |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| éthosuximide      |     |     |     |     |      |     |     |       |     | oxybutynine          |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | zopiclone        |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| étoposide         |     |     |     |     |      |     |     |       |     | oxycodone            |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              | zuclopenthixol   |     |     |      |     |     |       |     |  |  |
| étravirine        |     |     |     |     |      |     |     |       |     | paclitaxel           |     |     |     |     |      |     |     |       |     |  |              |                  |     |     |      |     |     |       |     |  |  |

voie conduisant à un métabolite actif !  
 voie métabolique majeure ■  
 voie métabolique mineure □

Tableau 1 : Substrats des cytochromes P450 et de la P-gp

|                            | 1A2 | 2B6 | 2C8 | 2C9 | 2D6 | 2E1 | 3A4/5 | Pgp |                               | 1A2 | 2B6 | 2C8 | 2C9 | 2D6 | 2E1 | 3A4/5 | Pgp |  | 1A2               | 2B6 | 2C8 | 2C9 | 2D6 | 2E1 | 3A4/5 | Pgp |  |
|----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|--|-------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|--|
| acide valproïque           |     |     |     |     |     |     |       |     | éthinyloestradiol             |     |     |     |     |     |     |       |     |  | montélukast       |     |     |     |     |     |       |     |  |
| amiodarone                 |     |     |     |     |     |     |       |     | étravirine                    |     |     |     |     |     |     |       |     |  | natéglinide       |     |     |     |     |     |       |     |  |
| ananas                     |     |     |     |     |     |     |       |     | felbamate                     |     |     |     |     |     |     |       |     |  | néfazodone        |     |     |     |     |     |       |     |  |
| atazanavir                 |     |     |     |     |     |     |       |     | flécaïnide                    |     |     |     |     |     |     |       |     |  | nelfinavir        |     |     |     |     |     |       |     |  |
| bortézomib                 |     |     |     |     |     |     |       |     | fluconazole                   |     |     |     |     |     |     |       |     |  | nifédipine        |     |     |     |     |     |       |     |  |
| bupropion                  |     |     |     |     |     |     |       |     | fluoxétine                    |     |     |     |     |     |     |       |     |  | nilotinib         |     |     |     |     |     |       |     |  |
| célécoxib                  |     |     |     |     |     |     |       |     | fluvastatine                  |     |     |     |     |     |     |       |     |  | nitrendipine      |     |     |     |     |     |       |     |  |
| chardon marie (silibinine) |     |     |     |     |     |     |       |     | fluvoxamine                   |     |     |     |     |     |     |       |     |  | norfloxacine      |     |     |     |     |     |       |     |  |
| chloroquine                |     |     |     |     |     |     |       |     | fosamprénavir                 |     |     |     |     |     |     |       |     |  | oméprazole        |     |     |     |     |     |       |     |  |
| chlorpromazine             |     |     |     |     |     |     |       |     | géfitinib                     |     |     |     |     |     |     |       |     |  | pantoprazole      |     |     |     |     |     |       |     |  |
| ciclosporine               |     |     |     |     |     |     |       |     | gemfibrozil                   |     |     |     |     |     |     |       |     |  | paroxétine        |     |     |     |     |     |       |     |  |
| cimétidine                 |     |     |     |     |     |     |       |     | gestodène                     |     |     |     |     |     |     |       |     |  | prasugrel         |     |     |     |     |     |       |     |  |
| ciprofloxacine             |     |     |     |     |     |     |       |     | grapefruit, orange de Séville |     |     |     |     |     |     |       |     |  | prométhazine      |     |     |     |     |     |       |     |  |
| citalopram                 |     |     |     |     |     |     |       |     | halopéridol                   |     |     |     |     |     |     |       |     |  | propafénone       |     |     |     |     |     |       |     |  |
| clarithromycine            |     |     |     |     |     |     |       |     | imatinib                      |     |     |     |     |     |     |       |     |  | quétiapine        |     |     |     |     |     |       |     |  |
| clomipramine               |     |     |     |     |     |     |       |     | indinavir                     |     |     |     |     |     |     |       |     |  | quinidine         |     |     |     |     |     |       |     |  |
| clopidogrel                |     |     |     |     |     |     |       |     | irbésartan                    |     |     |     |     |     |     |       |     |  | réboxétine        |     |     |     |     |     |       |     |  |
| curcuma                    |     |     |     |     |     |     |       |     | isoniazide                    |     |     |     |     |     |     |       |     |  | régliasse         |     |     |     |     |     |       |     |  |
| darunavir                  |     |     |     |     |     |     |       |     | itraconazole                  |     |     |     |     |     |     |       |     |  | rispéridone       |     |     |     |     |     |       |     |  |
| dasatinib                  |     |     |     |     |     |     |       |     | kétoconazole                  |     |     |     |     |     |     |       |     |  | ritonavir         |     |     |     |     |     |       |     |  |
| désogestrel                |     |     |     |     |     |     |       |     | lansoprazole                  |     |     |     |     |     |     |       |     |  | roxithromycine    |     |     |     |     |     |       |     |  |
| dihydralazine              |     |     |     |     |     |     |       |     | lévomépromazine               |     |     |     |     |     |     |       |     |  | saquinavir        |     |     |     |     |     |       |     |  |
| diltiazem                  |     |     |     |     |     |     |       |     | lopinavir                     |     |     |     |     |     |     |       |     |  | sertraline        |     |     |     |     |     |       |     |  |
| diphéhydramine             |     |     |     |     |     |     |       |     | losartan                      |     |     |     |     |     |     |       |     |  | simvastatine      |     |     |     |     |     |       |     |  |
| dipyridamole               |     |     |     |     |     |     |       |     | luméfantrine                  |     |     |     |     |     |     |       |     |  | sorafénib         |     |     |     |     |     |       |     |  |
| disulfirame                |     |     |     |     |     |     |       |     | méthadone                     |     |     |     |     |     |     |       |     |  | sulphaméthoxazole |     |     |     |     |     |       |     |  |
| doxycycline                |     |     |     |     |     |     |       |     | méthylprednisolone            |     |     |     |     |     |     |       |     |  | terbinafine       |     |     |     |     |     |       |     |  |
| dronédarone                |     |     |     |     |     |     |       |     | métoclopramide                |     |     |     |     |     |     |       |     |  | topiramate        |     |     |     |     |     |       |     |  |
| duloxétine                 |     |     |     |     |     |     |       |     | métronidazole                 |     |     |     |     |     |     |       |     |  | venlafaxine       |     |     |     |     |     |       |     |  |
| efavirenz                  |     |     |     |     |     |     |       |     | miconazole                    |     |     |     |     |     |     |       |     |  | vérapamil         |     |     |     |     |     |       |     |  |
| erlotinib                  |     |     |     |     |     |     |       |     | moclobémide                   |     |     |     |     |     |     |       |     |  | vinblastine       |     |     |     |     |     |       |     |  |
| érythromycine              |     |     |     |     |     |     |       |     | modafinil                     |     |     |     |     |     |     |       |     |  | voriconazole      |     |     |     |     |     |       |     |  |
| ésoméprazole               |     |     |     |     |     |     |       |     |                               |     |     |     |     |     |     |       |     |  | zafirlukast       |     |     |     |     |     |       |     |  |

Tableau 2. Inhibiteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

inhibiteur puissant

inhibiteur modéré

|                  | 1A2 | 2B6 | 2C8 | 2C9 | 2D6 | 2E1 | 3A4/5 | Pgp |                         | 1A2 | 2B6 | 2C8 | 2C9 | 2D6 | 2E1 | 3A4/5 | Pgp |  | 1A2              | 2B6 | 2C8 | 2C9 | 2D6 | 2E1 | 3A4/5 | Pgp |  |
|------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|--|------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|--|
| bosentan         |     |     |     |     |     |     |       |     | isoniazide              |     |     |     |     |     |     |       |     |  | oxcarbazépine    |     |     |     |     |     |       |     |  |
| carbamazépine    |     |     |     |     |     |     |       |     | lansoprazole            |     |     |     |     |     |     |       |     |  | phénobarbital    |     |     |     |     |     |       |     |  |
| cyclophosphamide |     |     |     |     |     |     |       |     | légumes (chou, brocoli) |     |     |     |     |     |     |       |     |  | phénytoïne       |     |     |     |     |     |       |     |  |
| dexaméthasone    |     |     |     |     |     |     |       |     | méprobamate             |     |     |     |     |     |     |       |     |  | primidone        |     |     |     |     |     |       |     |  |
| efavirenz        |     |     |     |     |     |     |       |     | métamizole              |     |     |     |     |     |     |       |     |  | rifabutine       |     |     |     |     |     |       |     |  |
| éthanol          |     |     |     |     |     |     |       |     | millepertuis            |     |     |     |     |     |     |       |     |  | rifampicine      |     |     |     |     |     |       |     |  |
| étravirine       |     |     |     |     |     |     |       |     | modafinil               |     |     |     |     |     |     |       |     |  | ritonavir        |     |     |     |     |     |       |     |  |
| felbamate        |     |     |     |     |     |     |       |     | névirapine              |     |     |     |     |     |     |       |     |  | tabac (goudrons) |     |     |     |     |     |       |     |  |
| ifosfamide       |     |     |     |     |     |     |       |     | oméprazole              |     |     |     |     |     |     |       |     |  | topiramate       |     |     |     |     |     |       |     |  |

Tableau 3. Inducteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

inducteur puissant

inducteur modéré



## **Annexe 4 : Tableaux recensant les interactions entre protocoles post-transplantation et plantes**

### Abréviations retrouvées au sein du tableau :

AUC : Area Under the Curve = Aire sous la courbe

Cas : Case report

EA : Etude sur des animaux

EC : Etude Clinique

EI : Effets Indésirables

EIV : Etude *In Vitro*

EVS : Etude sur volontaires sains

EMM : Etude sur modèle murin

IS : Immunosuppresseurs

Les données en orange correspondent aux références issues de mes recherches mais déjà rentrées dans la base de données par F. SOUARD.

Toutes ces données sont disponibles sur le site internet HEDRINE.

| Médicament   | Plante                                      | Mécanisme interaction et constituants en cause   | Conséquences   | Sources  |
|--------------|---|--|--|--|
| Ciclosporine | Millepertuis<br><i>Hypericum perforatum</i> | L'interaction entre la ciclosporine et le millepertuis passe par une induction des CYP450, et notamment de la CYP3A4, et de la P-gp. Les constituants responsables de cette induction sont l'hyperforine et possiblement aussi l'hypericine. | Plusieurs rejets de greffes ont été observés par diminution de la concentration en ciclosporine.<br><br>Cas rapportés : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 rejets de greffe cardiaque</li> <li>- 1 rejet aigu de greffe hépatique</li> <li>- 1 rejet aigu de greffe rénal</li> </ul> 6 cas rapportés de réactions de rejet (aigu pour la plupart) et plusieurs autres cas de modifications de concentrations.<br><br>Quelques essais cliniques recensés aussi. | Asif, 2012 ; Barnes, 2003 ; Beaulieu, 2001 ; Borrelli, 2009 ; Bressler, 2005 ; Bunchorntavakul, 2013 ; Chavez, 2005 ; Chavez, 2006 ; Chen, 2011 ; Choi, 2011 ; Cohen, 2010 ; Colalto, 2010 ; De Lima Toccafondo, 2012 ; Di, 2008 ; Ernst, Arch Surg. 2002 ; Ernst, Ann Intern Med. 2002 ; Fasinu, 2012 ; Fugh-Berman, 2000 ; Fugh-Berman, 2001 ; Goldstein, 2007 ; Gouws, 2012 ; Gurley, 2012 ; Haller, 2006 ; He, 2010 ; He, 2011 ; Henderson, 2002 ; Hennessy, 2002 ; Hu, 2005 ; Izzo, 2004 ; Izzo, 2005 ; Izzo, 2009 ; Izzo, 2012 ; Kim, 2002 ; Laird, 2012 ; Light, 2003 ; Liu, 2011 ; Madabushi, 2006 ; Mai, 2003 ; Mannel, 2004 ; Markowitz, 2008 ; Mills, 2005 ; Mohamed, 2011 ; Na, 2011 ; Nowack, 2005 ; Nowack, Nephrology. 2008 ; Nowack, Clin Nephrol. 2008 ; Pal, 2006 ; Petitet, 2012 ; Posadzki, 2013 ; Rahimi, 2012 ; Sachar, 2013 ; Shakeel, 2010 ; Shi, 2012 ; Sinxadi, 2008 ; Skalli, 2007 ; Steinhoff, 2012 ; Tachjian, 2010 ; Tarirai, 2010 ; Tirona, 2006 ; Tovar, 2009 ; Tsai, 2012 ; Turton-Weeks, 2001 ; Venkataramanan, 2006 ; Williamson, 2005 ; Woo, 2008 ; Yang, 2006 ; Zadoyan, 2012 ; Zhou, 2003 ; Zhou, 2004 ; Zhou, 2007. |

|              |   |   |  |  |
|--------------|---|---|--|--|
|              |   |   |  | <p><b>Cas :</b> Ahmed, 2001 ; Alscher, 2003 ; Barone, 2000 ; Barone, 2001 ; Breidenbach, Lancet. 2000 ; Breidenbach, Transplantation. 2000 ; Karliova, 2000 ; Mai, 2000 ; Mandelbaum, 2000 ; Moschella, 2001 ; Ruschitzka, 2000.</p> <p><b>EC :</b> Bauer, 2003 ; Mueller, 2006.</p>   |
| Ciclosporine | <p>Pomélo<br/><i>Citrus paradisi</i></p>          | <p>L'interaction passe par une inhibition du CYP450 3A4 et de la P-gp, inhibition par les furanocoumarines (bergamottine et dihydroxybergamottine).</p> | <p>L'AUC de la ciclosporine est augmentée ; le risque d'EI est accru.</p> <p>2 études chez des volontaires sains.</p>  | <p>Barone, 2001 ; Bunchorntavakul, 2013 ; Colalto, 2010 ; De Lima Toccafondo, 2012 ; Gunston, 2000 ; Kiani, 2007 ; Light, 2003 ; Nowack, 2005 ; Nowack, Nephrology. 2008 ; Nowack, Clin Nephrol. 2008 ; Pal, 2006 ; Petitet, 2012 ; Sagir, 2003 ; Seden, 2010 ; Tachjian, 2010 ; Tarirai, 2010 ; Zhou, 2003 ; Zhou, 2004.</p> <p><b>EVS :</b> Jetter, 2002 ; Paine, 2008</p> |
|              | <p>Pamplemousse<br/><i>Citrus maxima</i></p>      | <p>L'interaction passe par une inhibition du CYP450 3A4 et de la P-gp, inhibition par les furanocoumarines (bergamottine et dihydroxybergamottine).</p> | <p>L'AUC de la ciclosporine est augmentée ; le risque d'EI est accru.</p> <p>Une étude chez des volontaires sains.</p> | <p>Nowack, Nephrology. 2008 ; Tarirai, 2010.</p> <p><b>EVS :</b> Grenier, 2006.</p>  |
|              | <p>Schisandra<br/><i>Schisandra chinensis</i></p> | <p>L'interaction est d'ordre pharmacocinétique et passe par une probable inhibition du CYP3A4 et de la P-gp, via un constituant, la schisandrine.</p>   | <p>L'augmentation des concentrations de ciclosporine est modérée.</p>  | <p><b>EMM :</b> Xue, 2012.</p>   |

| Médicament   | Plante  | Mécanisme interaction et constituants en cause  | Conséquences  | Sources  |
|--------------|---|---|---|--|
| Ciclosporine | Camomille allemande<br>+/- Romaine<br><i>Matricaria recutita</i><br>+/- <i>Chamaemulum nobile</i> | L'interaction passe par une inhibition des CYP450 (2C19, 2C9 et 3A4 surtout).   | L'interaction entraîne une augmentation des concentrations en ciclosporine.<br>Cas de patients greffés. | Goldstein, 2007 ; Nowack, Nephrology. 2008 ; Nowack, Clin Nephrol. 2008 ;<br><b>Williamson, 2005</b><br><b>Cas :</b> Nowack, 2005. |
|              | Thé<br><i>Camellia sinensis</i>   | L'interaction passe par une probable inhibition du CYP3A4 et de la P-gp.  | L'interaction entraîne une diminution des concentrations des substrats des CYP3A4.                      | Colalto, 2010 ; Posadzki, 2013 ;<br>Williamson, 2005.  |
|              | Levure rouge de riz<br><i>Monascus purpureus</i>  | Interaction d'ordre pharmacocinétique, par compétition pour le CYP3A4, par le constituant, la monacoline.             | La conséquence est un surdosage en monacoline, et rhabdomyolyse possible (cas).<br>Elévation des CPK.   | Izzo, 2005 ; Izzo, 2013 ; Petitet, 2012 ;<br>Tsai, 2012.<br><b>Cas :</b> Prasad, 2002.   |
|              | Benoîte<br><i>Geum quellyon</i>   | Interaction d'ordre pharmacocinétique, via une inhibition du CYP450 3A4.  | Taux de ciclosporine brutalement augmenté.  | Izzo, 2005.<br><b>Cas :</b> Duclos, 2001.  |
|              | Ginkgo<br><i>Ginkgo biloba</i>  | Interaction de la quercétine (ou des dérivés de la quercétine) avec la P-gp et CYP450 3A4 surtout.                    | Diminution de la biodisponibilité et de l'AUC de la ciclosporine.                                       | Nowack, Nephrology. 2008 ; Tarirai, 2010.<br><b>EA :</b> Hsiu, 2002.<br><b>EMM :</b> Yang, 2006 ; Yu, 2011.                        |
|              | Sophora du Japon<br><i>Styphnolobium japonicum</i>  | Interaction de la quercétine (ou des dérivés de la quercétine) avec la P-gp et CYP450 3A4.<br>Effet inducteur plutôt. | Diminution de la biodisponibilité de la ciclosporine.   | Tarirai, 2010.<br><b>EA :</b> Hsiu, 2002.  |

| Médicament   | Plante                                      | Mécanisme interaction et constituants en cause  | Conséquences  | Sources   |
|--------------|---|---|---|---|
| Ciclosporine | Ail<br><i>Allium sativum</i>                | Mécanisme inconnu<br>Inhibition ou induction possible du CYP3A4, via la quercétine.   | Diminution de la biodisponibilité de la ciclosporine.   | Nowack, Nephrology. 2008  |
|              | Menthe officinale<br><i>Mentha piperita</i> | Interaction par inhibition du CYP450 3A4.<br>(Vrac, HE...)  | Augmentation des concentrations en ciclosporine.  | Posadzki, 2013 ; Ulbricht, 2006.<br><b>EMM</b> : Wachter, 2002.   |
|              | Hydrastis<br><i>Hydrastis canadensis</i>    | L'interaction passe par une inhibition des CYP450 2C9, 2C19, mais surtout 3A4, 2D6. Ces interactions sont liées aux constituants suivant : berbérine, hydrastine.   | Augmentation des concentrations en ciclosporine et risque accru d'EI.<br>Etude clinique sujets sains et greffés | De Lima Toccafondo, 2012 ; Gurley, 2012 ; Hermann, 2012 ; Izzo, 2012 ; Kennedy, 2010 ; Laird, 2012 ; Nowack, Nephrology. 2008 ; Nowack, Clin Nephrol. 2008 ; Shi, 2012 ; Williamson, 2005 ; Zadoyan, 2012.<br><b>EVS</b> : Xin, 2006. |
|              | Huanglian<br><i>Coptis chinensis</i>        | Interaction passe par une meilleure absorption et une diminution de l'élimination ; il y a aussi une possible faible inhibition du CYP3A4. Le composé en cause est la berbérine, qu'on trouve au niveau de la racine. | Augmentation de la concentration et risque d'EI plus importants.  | <b>EC</b> : Wu, 2005  |

| Médicament   | Plante                                   | Mécanisme interaction et constituants en cause   | Conséquences   | Sources                           |
|--------------|--|--|--|-----------------------------------|
| Ciclosporine | Chardon-Marie<br><i>Silybum marianum</i> | L'interaction passe par une possible induction du CYP3A4 mais d'autres sources parlent d'une inhibition.   | Diminution des taux de ciclosporine.                                   | Pal. 2006 ; Shi, 2012.            |
|              | Réglisse<br><i>Glycyrrhiza glabra</i>    | L'interaction passe par une induction du CYP3A4, par la glycyrrhizine, constituant retrouvé dans la réglisse. D'autres sources parlent d'une inhibition. | Diminution des taux de ciclosporine probable.                          | Tu, 2010 ; Williamson, 2005.      |
|              | Romarin<br><i>Rosmarinus officinalis</i> | L'interaction passe par une possible augmentation de la biodisponibilité par une inhibition de la P-gp.  | Augmentation possible des concentrations en ciclosporine.              | Beaulieu, 2001                    |
|              | Menthe verte<br><i>Mentha spicata</i>    | Interaction théorique par mise en évidence d'une inhibition du CYP3A4 <i>in vitro</i> .  | Augmentation potentielle des concentrations en ciclosporine.           | Ulbricht, J Diet Suppl. 7(2) 2010 |
|              | Poivre noir<br><i>Piper nigrum</i>       | Interaction par une inhibition du CYP3A4 et de la P-gp, par la pipérine, un alcaloïde.   | Concentrations accrues en ciclosporine et risque d'EI accru également. | Bhardwaj, 2002 ; Zhou, 2003.      |

| Médicament | Plante                                      | Mécanisme interaction et constituants en cause   | Conséquences   | Sources  |
|------------|---|--|--|--|
| Tacrolimus | Millepertuis<br><i>Hypericum perforatum</i> | L'interaction entre le tacrolimus et le millepertuis passe par une induction du CYP450 3A4 et de la P-gp. Les composés responsables sont l'hyperforine et possiblement l'hypericine également. | La conséquence est une diminution des taux de tacrolimus.<br><br>Un cas reporté.<br><br>Un essai clinique. | Beaulieu, 2001 ; Borrelli, 2009 ; Bressler, 2005 ; Chavez, 2005 ; Chavez, 2006 ; Chen, 2011 ; Choi, 2011 ; Colalto, 2010 ; De Lima Toccafondo, 2012 ; Di, 2008 ; Ernst, 2002 ; Fasinu, 2012 ; Gouws, 2012 ; Gurley, 2012 ; Hu, 2005 ; Izzo, 2004 ; Izzo, 2005 ; Izzo, 2009 ; Izzo, 2012 ; Liu, 2011 ; Madabushi, 2006 ; Mannel, 2004 ; Mills, 2005 ; Mohamed, 2011 ; Na, 2011 ; Neff, 2004 ; <b>Nowack, Nephrology. 2008 ; Nowack, Clin Nephrol. 2008 ;</b> Pal, 2006 ; Petitet, 2012 ; <b>Rahimi, 2012 ;</b> Shi, 2012 ; Sinxadi, 2008 ; Skalli, 2007 ; Steinhoff, 2012 ; Tarirai, 2010 ; Tirona, 2006 ; Tsai, 2012 ; Venkataramanan, 2006 ; Williamson, 2005 ; Yang, 2006 ; Zhou, 2003 ; Zhou, 2007.<br><br><b>Cas :</b> Bolley, 2002<br><b>EC :</b> Mai, 2003 |
|            | Pamplemousse<br><i>Citrus maxima</i>        | L'interaction passe par une inhibition du CYP450 3A4 et de la P-gp ; les furanocoumarines (bergamottine et dihydroxybergamottine étant responsables de cette inhibition).                      | La conséquence est une augmentation des taux de tacrolimus.<br><br>Un cas recensé.                         | Nowack, Nephrology. 2008 ; Tarirai, 2010.<br><b>Cas :</b> Egashira, 2003<br><b>EMM :</b> Egashira, 2012<br><b>EIVitro :</b> Egashira, 2004   |

| Médicament | Plante                                    | Mécanisme interaction et constituants en cause  | Conséquences   | Sources  |
|------------|---|---|--|--|
| Tacrolimus | Pomélo<br><i>Citrus paradisi</i>          | L'interaction passe par une inhibition du CYP3A4 et de la P-gp ; les furanocoumarines (bergamottine et dihydroxybergamottine) étant responsables de cette inhibition. | La conséquence est une augmentation de la concentration en tacrolimus. | Colalto, 2010 ; De Lima Toccafondo, 2012 ; Nowack, Nephrology. 2008 ; Nowack, Clin Nephrol. 2008 ; Pal, 2006 ; Petitet, 2012 ; Seden, 2010.<br><b>Cas</b> : Fukatsu, 2006 ; Peynaud, 2007.<br><b>EC</b> : Liu, 2009<br><b>EVS</b> : Jetter, 2002 |
|            | Schisandra<br><i>Schisandra chinensis</i> | L'interaction passe par une probable inhibition de la CYP3A4 et de la P-gp, par la schisandrine A et B  | Augmentation de la concentration en tacrolimus.                        | Gurley, 2012 ; Izzo, 2012 ; <b>Kennedy, 2010</b> ; Sachar, 2013 ; Xin, 2011.<br><b>EC</b> : Xin, 2007<br><b>EMM</b> : Wei, 2013  |
|            | Curcuma<br><i>Curcuma longa</i>           | L'interaction passe par une inhibition de la P-gp et du CYP3A4, par la curcumine.   | Augmentation des taux de tacrolimus.                                   | Williamson, 2005<br><b>EMM</b> : Egashira, 2012  |
|            | Gingembre<br><i>Zingiber officinale</i>   | L'interaction passe par une inhibition de la P-gp et du CYP3A4.   | Augmentation des taux de tacrolimus.                                   | <b>EMM</b> : Egashira, 2012  |



| Médicament | Plante                                      | Mécanisme interaction et constituants en cause   | Conséquences   | Sources  |
|------------|---|--|--|--|
| Sirolimus  | Millepertuis<br><i>Hypericum perforatum</i> | L'interaction passe par une induction du CYP3A4 et de la P-gp.<br>Les furanocoumarines en sont responsables. | La conséquence est une diminution des concentrations en sirolimus. | Beaulieu, 2001 ; Chavez, 2005 ;<br>Nowack, Clin Nephrol. 2008 ; Tirona, 2006 ; Tsai, 2012. |
|            | Pomélo<br><i>Citrus paradisi</i>            | L'interaction passe par une inhibition du CYP3A4.<br>Les furanocoumarines en sont responsables.              | La conséquence est une augmentation des concentrations et des EI.  | Nowack, Clin Nephrol. 2008 ; Seden, 2010.<br>EVS : Jetter, 2002                            |

|                      |   |  |  |  |
|----------------------|---|--|--|--|
| Acide mycophénolique | Millepertuis<br><i>Hypericum perforatum</i> | Aucun effet  | Aucun effet  | Borrelli, 2009 ; Mills, 2005 ; Rahimi, 2012.<br>EC : Mai, 2003                               |
|                      | Ginkgo<br><i>Ginkgo biloba</i>              | L'interaction passe par une inhibition des UGT (glucuronidation), par les flavonoïdes.         | Augmentation de la concentration et des EI<br>Plus de risque avec le comprimé enrobé.<br>Essai in vivo (animaux) | Choi, 2011 ; De Lima Toccafondo, 2012 ; Fasinu, 2012 ; Mohamed, 2011.<br>EIV : Mohamed, 2010 |
|                      | Curcuma<br><i>Curcuma longa</i>             | L'interaction passe par une inhibition réversible des UGT (glucuronidation), par la curcumine. | Augmentation des taux et potentiellement des EI<br>Concentration dépendant                                       | Colalto, 2010<br>EMM : Basu, 2007  |

| Médicament          | Plante                                 | Mécanisme interaction et constituants en cause  | Conséquences  | Sources   |
|---------------------|--|---|---|---|
| Immuno-suppresseurs | Echinacées                             | L'interaction passe par un antagonisme pharmacodynamique.<br>Les échinacées sont des plantes dites immunostimulantes, par les alkamides, polyphénols, polysaccharides et échinacosides. | Augmentation possible des globules blancs, stimulation des macrophages, des monocytes, des cellules NK.<br>Diminution de l'effet des immunosuppresseurs ce qui peut engendrer un risque théorique de rejet de greffe. | <a href="#">Barnes, 2005</a> ; <a href="#">Barrett, 2003</a> ; Beaulieu, 2001 ; Chavez, 2006 ; Ernst, 2002 ; Fasinu, 2012 ; <a href="#">Goetz, 2004</a> ; Gurley, 2012 ; He, 2010 ; He, 2011 ; Hermann, 2012 ; Izzo, 2005 ; Izzo, 2012 ; Light, 2003 ; Miller, 1998 ; Neff, 2004 ; Nowack, Clin Nephrol. 2008 ; Nowack, Nephrology. 2008 ; Posadzki, 2013 ; Shakeel, 2010 ; Shi, 2012 ; Sinxadi, 2008 ; Tovar, 2009 ; Ulbricht, 2006 ; Wilasrumee, 2002 ; Williamson, 2005 ; Woo, 2008 ; Zadoyan, 2012. |
|                     | Goji (baies)<br><i>Lyceum barbarum</i> | Il y a antagonisme pharmacodynamique ; les baies sont immunostimulantes par la présence de glycoprotéines, polysaccharides et vitamine C.   | Les conséquences sont la diminution des effets des immunosuppresseurs et un risque théorique de rejet de greffe.  | Fasinu, 2012 ; Izzo, 2005.  |

| Médicament          | Plante  | Mécanisme interaction et constituants en cause   | Conséquences  | Sources  |
|---------------------|---|--|---|--|
| Immuno-suppresseurs | Ginseng<br><i>Panax ginseng</i>   | L'interaction passe par un antagonisme pharmacodynamique – Le ginseng est dit immunomodulateur/stimulant de par la présence de ginsénosides. | Les ginsénosides, notamment, entraînent une activation des macrophages, une libération d'INF, TNF...<br>Cela entraîne une diminution de l'effet des IS avec un risque théorique de rejet de greffe. | Beaulieu, 2001 ; Beckert, 2007 ; Chen, 2011 ; Choi, 2011 ; Fasinu, 2012 ; Goetz, 2004 ; Gurley, 2012 ; He, 2010 ; He, 2011 ; Hermann, 2012 ; Hu, 2002 ; Izzo, 2005 ; Kennedy, 2010 ; Kiefer, 2003 ; Light, 2003 ; Liu, 2011 ; Miller, 1998 ; Shi, 2012 ; <b>Shin, 2000</b> ; Tovar, 2009 ; Ulbricht, 2006 ; Wang, 2001 ; Wilasrume, 2002 ; Zadoyan, 2012 ; Zhou, 2003. |
|                     | Ginseng américain<br><i>Panax quinquefolium</i>                         | Il y a antagonisme pharmacodynamique ; le ginseng américain est dit immunostimulant.   | Il y a augmentation de la transformation lymphocytaire, induction de la production d'INF, IL1.<br>Diminution de l'effet des IS.   | Kennedy, 2010 ; Wang, 2001.  |
|                     | Ginseng sibérien<br>Eleuthérocoque<br><i>Eleutherococcus senticosus</i> | Il y a antagonisme pharmacodynamique.<br>L'éléuthérocoque est dit immunomodulateur par la présence d'éléuthérosides.                         | La conséquence est une diminution de l'effet des IS avec possible risque de rejet de greffe.  | Fasinu, 2012 ; Goetz, 2004 ; Hu, 2002 ; Izzo, 2005 ; <b>Kennedy, 2010</b> ; Szolomicki, 2000.  |

| Médicament              | Plante  | Mécanisme interaction et constituants en cause  | Conséquences   | Sources  |
|-------------------------|---|---|--|--|
| Immuno-<br>suppresseurs | Pelargonium<br><i>Pelargonium<br/>sidoides</i>  | Il y a antagonisme pharmacodynamique. Le perlargonium est potentiellement immunostimulant.            | Cela passe par une activation des macrophages, une production de TNF, d'INF, d'interleukines...<br>Risque théorique de diminution des effets des IS. | Koch, 2002 ; Kolodziej, 2007 ; Posadzki, 2013 ; Ulbricht, J Diet Suppl. 7(3) 2010.             |
|                         | Gui<br><i>Viscum album</i>                      | Antagonisme pharmacodynamique. Le gui est immunostimulant par ses composés (viscotoxines, lectine...) | Il y a activation des cellules présentatrices d'Ag, NK, T et sécrétion de cytokines.<br>Effet contraire aux IS et risque théorique de rejet.         | Berk, 2012 ; Klein, 2007 ; Posadzki, 2013 ; Tovar, 2009 ; Ulbricht, 2006.                      |
|                         | Astragale<br><i>Astragalus<br/>membranaceus</i> | Antagonisme pharmacodynamique ; l'astragale est immunostimulant.                                      | Il y a stimulation entre autre des cellules T.<br>Effet contraire aux IS avec risque théorique de rejet.   | Beaulieu, 2001 ; Goetz, 2004 ; Light, 2003 ; Miller, 1998 ; Ulbricht, 2006 ; Williamson, 2005. |

| Médicament          | Plante                                     | Mécanisme interaction et constituants en cause                            | Conséquences   | Sources   |
|---------------------|--|---|--|---|
| Immuno-suppresseurs | Réglisse<br><i>Glycyrrhiza glabra</i>      | Antagonisme pharmacodynamique.<br>La réglisse est immunostimulante.       | Il y a stimulation des glandes du système immunitaire et activation potentielle de la production d'INF.<br>Effet contraire aux IS avec un risque théorique de rejet. | Beaulieu, 2001 ; Light, 2003 ; Miller, 1998.    |
|                     | Griffe de chat<br><i>Uncaria tomentosa</i> | Antagonisme pharmacodynamique car la griffe de chat est immunostimulante. | Effets contraires aux IS avec risque théorique de rejet par stimulation de l'immunité.   | Izzo, 2012 ; Ulbricht, 2006 ; Williamson, 2005. |
|                     | Hydrocotyle<br><i>Cantella asiatica</i>    | Antagonisme pharmacodynamique car l'hydrocotyle est immunostimulant.      | Peu de données.<br>Effets contraires aux IS avec risque théorique de rejet.  | Ulbricht, 2006 ; Williamson, 2005.              |
|                     | Hydrastis<br><i>Hydrastis canadensis</i>   | Antagonisme pharmacodynamique car l'hydrastis est immunostimulant.        | Effets contraires aux IS avec risque théorique de rejet de greffe par stimulation de l'immunité.   | Ulbricht, 2006                                  |

| Médicament          | Plante  | Mécanisme interaction et constituants en cause  | Conséquences  | Sources   |
|---------------------|---|---|---|---|
| Immuno-suppresseurs | Luzerne<br><i>Medicago sativa</i>                           | Antagonisme pharmacodynamique car la luzerne est immunostimulante.  | Il y a stimulation des cellules T.<br>Effets contraires aux IS et possible rejets aigus (case report).  | Beaulieu, 2001 ; Miller, 1998.<br><b>Cas</b> : Light, 2003  |
|                     | Angélique de Chine<br>Dong quai<br><i>Angelica sinensis</i> | Antagonisme pharmacodynamique car l'angélique de Chine est immunostimulante.  | Effets contraires aux IS et risque de rejet de greffe par stimulation de l'immunité.  | Tovar, 2009 ; Wilasrumee, 2002.   |
|                     | Chardon-Marie<br><i>Silybum marianum</i>                    | Antagonisme pharmacodynamique car le chardon-marie est immunostimulant  | Effets contraires aux IS avec risque de rejet de greffe.  | Wilasrumee, 2002  |
|                     | Ail<br><i>Allium sativum</i>                                | Antagonisme pharmacodynamique car l'ail est immunostimulant de par l'aliine, et l'alicine, deux composés présents dans l'ail. | Il y a augmentation de l'IL2, IL12, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , de l'activité des cellules NK, de la phagocytose...<br>Effets contraires aux IS avec risque de rejet de greffe. | Chen, 2011 ; Choi, 2011 ; Hermann, 2012 ; Hu, 2002 ; Kyo, 2001 ; Liu, 2011 ; Neff, 2004 ; Shi, 2012 ; Zhou, 2003. |

| Médicament          | Plante  | Mécanisme interaction et constituants en cause   | Conséquences   | Sources                           |
|---------------------|---|--|--|-----------------------------------|
| Immuno-suppresseurs | Sauge Chinoise<br>Danshen<br><i>Salvia miltiorrhiza</i> | Interaction pharmacodynamique.<br>La sauge chinoise démontre une activité immuno-modulatrice avec un possible effet immunosuppresseur par les tanshinones. | Il y aurait inhibition de la production d'IL12, d'INF- $\gamma$ ...<br>Risque d'effets additifs avec les immunosuppresseurs. | He, 2010 ; Hu, 2002 ; Kang, 2000. |
|                     | Thé<br><i>Camellia sinensis</i>                         | Interaction pharmacodynamique car le thé est immunostimulant.  | Effets contraires aux IS avec risque de rejet de greffe.   | Zadoyan, 2012                     |
|                     | Gingembre<br><i>Zingiber officinale</i>                 | Le gingembre possède une propriété immuno-modulatrice.<br>Interaction pharmacodynamique.   | Effets contraires aux IS.<br>Possible rejet de greffe.   | He, 2010 ; Ulbricht, 2006.        |

|   |                                       |  |  |   |
|---|---------------------------------------|--|--|---|
| Corticoïdes (prednisone, prednisolone...) | <i>Glycyrrhiza glabra</i><br>Réglisse | L'interaction est pharmacodynamique ; il y a potentialisation de l'effet hypokaliémiant, par la glycyrrhizine. | La conséquence est un risque majoré d'hypokaliémie.<br>Des cas d'augmentation de la concentration en prednisolone. | Barone, 2001 ; Bunchorntavakul, 2013 ; Cohen, 2010 ; Fasinu, 2012 ; Fugh-Berman, 2000 ; Fugh-Berman, 2001 ; He, 2011 ; Hu, 2005 ; Isbrucker, 2006 ; Izzo, 2012 ; Nowack, Clin Nephrol. 2008 ; Quinkler, 2003 ; Sigurjonsdottir, 2001 ; Steinhoff, 2012 ; Tovar, 2009 ; Tsai, 2012 ; Williamson, 2005 ; Yang, 2006 ; Zhou, 2003.<br><b>Cas :</b> Elinav, 2003 ; Francini-Pesenti, 2008 ; Lin, 2003 ; Mumoli, 2008 ; Murphy, 2009 ; Yorgun, 2010. |
|---|---------------------------------------|--|--|---|

| Médicament                                      | Plante                                    | Mécanisme interaction et constituants en cause  | Conséquences   | Sources  |
|---|---|---|--|--|
| Corticoïdes<br>(prednisone,<br>prednisolone...) | Séné<br><i>Cassia angustifolia</i>        | L'interaction est pharmacodynamique avec majoration des EI. Ce sont des laxatifs stimulants par la présence d'anthraquinones. | Les conséquences sont des désordres hydroélectrolytiques si utilisation régulière avec les corticoïdes.    | Cohen, 2010 ; Nowack, Clin Nephrol. 2008 ; Posadzki, 2013 ; Steinhoff, 2012 ; Tsai, 2012 ; Williamson, 2005. |
|   | Cascara<br><i>Rhamnus purshiana</i>       |   |  | Tsai, 2012 ; Williamson, 2005.   |
|   | Bourdaine<br><i>Rhamnus frangula</i>      |   |  | Steinhoff, 2012 ; Williamson, 2005.  |
|   | Aloès<br><i>Aloe vera</i>                 |   |  | Cohen, 2010 ; Mohamed, 2011 ; Posadzki, 2013 ; Tsai, 2012 ; Williamson, 2005.                                |
|   | Ginseng asiatique<br><i>Panax ginseng</i> | Interaction pharmacodynamique. Similitude des effets toxiques entre ginseng et corticoïdes. Effet stéroïde-like.              | Potentialisation de l'action des corticoïdes et risque accru d'EI (hypokaliémie...)                        | Bunchorntavakul, 2013 ; Miller, 1998 ; Skalli, 2007.   |
| Méthyl-prednisolone                             | Pomélo<br><i>Citrus paradisi</i>          | L'interaction passe par une induction du CYP3A4. Les furanocoumarines en sont responsables.                                   | La conséquence est une augmentation des concentrations et des EI. Pas de conséquences cliniques observées. | Jetter, 2002 ; Petitet, 2012.  |



| Médicament | Plante  | Mécanisme interaction et constituants en cause  | Conséquences   | Sources  |
|------------|---|---|--|--|
| Epoétine   | Ail<br><i>Allium sativum</i>                                | L'interaction est d'ordre pharmacodynamique.<br>Il y a antagonisme pharmacodynamique ; l'époétine entraîne un risque thrombogène et l'ail, un risque hémorragique, via l'aliine et l'alicine, deux de ses composés. | Interaction pharmacodynamique.<br>Antagonisme d'action avec des conséquences non définies. (majoration d'une anémie ?) | Barone, 2001 ; Beckert, 2007 ; Borrelli, 2007 ; Bunchorntavakul, 2013 ; Chavez, 2005 ; Chavez, 2006 ; Chen, 2011 ; Choi, 2011 ; Cohen, 2010 ; De Lima Toccafondo, 2012 ; Fasinu, 2012 ; Fugh-Berman, 2000 ; Fugh-Berman, 2001 ; Hermann, 2012 ; Hu, 2005 ; Izzo, 2005 ; Izzo, 2009 ; Izzo, 2012 ; Miller, 1998 ; Nowack, Clin Nephrol. 2008 ; Pal, 2006 ; Rahman, 2007 ; Saw, 2006 ; Shakeel, 2010 ; Shi, 2012 ; Sinxadi, 2008 ; Skalli, 2007 ; Tovar, 2009 ; Tsai, 2012 ; Tsai, 2013 ; Ulbricht, 2006 ; Williamson, 2005 ; Woo, 2008 ; Yang, 2006 ; Zadoyan, 2012 ; Zhou, 2003 ; Zhou, 2007.<br><b>EC</b> : Briggs, 2000 ; Rahman, 2000.<br><b>EIV</b> : Kyo, 2001 ; MacDonald, 2000. |
|            | Angélique de chine<br>Dong quai<br><i>Angelica sinensis</i> | L'interaction est d'ordre pharmacodynamique.<br>Il y a antagonisme pharmacodynamique ; l'époétine entraîne un risque thrombogène et l'angélique de Chine, un risque hémorragique.                                   | Interaction pharmacodynamique.<br>Antagonisme d'action avec des conséquences non définies. (majoration d'une anémie ?) | Chavez, 2005 ; Chavez, 2006 ; Chen, 2011 ; Cohen, 2010 ; De Lima Toccafondo, 2012 ; Fugh-Berman, 2000 ; Fugh-Berman, 2001 ; Hu, 2005 ; Izzo, 2005 ; Izzo, 2012 ; Miller, 1998 ; Nowack, Clin Nephrol. 2008 ; Page, 1999 ; Saw, 2006 ; Tovar, 2009 ; Tsai, 2012 ; Tsai, 2013 ; Ulbricht, 2006 ; Williamson, 2005 ; Woo, 2008 ; Yang, 2006 ; Zhou, 2003 ; Zhou, 2007.  |

| Médicament | Plante                         | Mécanisme interaction et constituants en cause   | Conséquences   | Sources   |
|------------|--------------------------------|--|--|---|
| Epoétine   | Ginkgo<br><i>Ginkgo biloba</i> | L'interaction est d'ordre pharmacodynamique.<br>Il y a antagonisme pharmacodynamique ; l'époétine entraîne un risque thrombogène et le ginkgo, un risque hémorragique par ses propriétés antiagrégante et d'antagoniste du facteur d'activation plaquettaire, via les ginkgolides. | Interaction pharmacodynamique.<br>Antagonisme d'action avec des conséquences non définies. (majoration d'une anémie ?)<br><br>Quelques études contradictoires. | Barone, 2001 ; Beckert, 2007 ; Bone, 2008 ; Bunchorntavakul, 2013 ; Chavez, 2005 ; Chavez, 2006 ; Chen, 2011 ; Cohen, 2010 ; De Lima Toccafondo, 2012 ; Ernst, 2002 ; Fasinu, 2012 ; Fugh-Berman, 2000 ; Fugh-Berman, 2001 ; Gouws, 2012 ; Hermann, 2012 ; Hu, 2005 ; Izzo, 2005 ; Izzo, 2009 ; Izzo, 2012 ; Kennedy, 2010 ; Miller, 1998 ; Neff, 2004 ; Nowack, Clin Nephrol. 2008 ; Pal, 2006 ; Posadzki, 2013 ; Savovic', 2005 ; Saw, 2006 ; Shakeel, 2010 ; Shi, 2012 ; Sinxadi, 2008 ; Skalli, 2007 ; Tovar, 2009 ; Tsai, 2012 ; Tsai, 2013 ; Ulbricht, 2006 ; Williamson, 2005 ; Woo, 2008 ; Yang, 2006 ; Zhou, 2003 ; Zhou, 2007.<br><br><b>Cas :</b> Jayasekera, 2005 |

| Médicament | Plante  | Mécanisme interaction et constituants en cause   | Conséquences  | Sources   |
|------------|---|--|---|---|
| Epoétine   | Ginseng asiatique<br><i>Panax ginseng</i>               | L'interaction est d'ordre pharmacodynamique.<br>Il y a antagonisme pharmacodynamique ; l'époétine entraîne un risque thrombogène et le ginseng asiatique, un risque hémorragique par ses propriétés antiagrégante et d'antagoniste du facteur d'activation plaquettaire, via les ginsénosides. | Interaction pharmacodynamique.<br>Antagonisme d'action avec des conséquences non définies. (majoration d'une anémie ?)<br><br>Quelques études contradictoires.<br>(Certaines études ont mis en évidence une diminution de l'INR.) | Beckert, 2007 ; Chavez, 2005 ; Chavez, 2006 ; Chen, 2011 ; Cohen, 2010 ; De Lima Toccafondo, 2012 ; Ernst, 2002 ; Fugh-Berman, 2000 ; Fugh-Berman, 2001 ; Hu, 2005 ; Izzo, 2005 ; Izzo, 2009 ; Izzo, 2012 ; Miller, 1998 ; Mills, 2005 ; Nowack, Clin Nephrol. 2008 ; Pal, 2006 ; Posadzki, 2013 ; Saw, 2006 ; Shakeel, 2010 ; Shi, 2012 ; Sinxadi, 2008 ; Skalli, 2007 ; Ulbricht, 2006 ; Williamson, 2005 ; Woo, 2008 ; Yang, 2006 ; Zadoyan, 2012 ; Zhou, 2003 ; Zhou, 2007. |
|            | Sauge Chinoise<br>Danshen<br><i>Salvia miltiorrhiza</i> | L'interaction est d'ordre pharmacodynamique.<br>Il y a antagonisme pharmacodynamique ; l'époétine entraîne un risque thrombogène et la sauge chinoise, un risque hémorragique par ses propriétés antiagrégantes via les thanshinoles.  | Interaction pharmacodynamique.<br>Antagonisme d'action avec des conséquences non définies. (majoration d'une anémie ?)  | Chan, 2001 ; Chavez, 2005 ; Chavez, 2006 ; Chen, 2011 ; Fasinu, 2012 ; Fugh-Berman, 2000 ; Fugh-Berman, 2001 ; Gouws, 2012 ; Hu, 2005 ; Izzo, 2005 ; Izzo, 2012 ; Kang, 2000 ; Liu, 2011 ; Miller, 1998 ; Nowack, Clin Nephrol. 2008 ; Saw, 2006 ; Skalli, 2007 ; Tsai, 2012 ; Tsai, 2013 ; Ulbricht, 2006 ; Williamson, 2005 ; Woo, 2008 ; Yang, 2006 ; Zhou, 2003 ; Zhou, 2007.   |

| Médicament | Plante                                       | Mécanisme interaction et constituants en cause  | Conséquences   | Sources   |
|------------|--|---|--|---|
| Epoétine   | Gingembre<br><i>Zingiber officinale</i>      | L'interaction est d'ordre pharmacodynamique.<br>Il y a antagonisme pharmacodynamique ; l'époétine présente un risque thrombogène et le gingembre, un risque hémorragique par ses propriétés antiagrégantes, via les zingerone et gingerols. | Interaction pharmacodynamique.<br>Antagonisme d'action avec des conséquences non définies. (majoration d'une anémie ?) | Chavez, 2005 ; Cohen, 2010 ; Fasinu, 2012 ; Izzo, 2005 ; Izzo, 2012 ; Miller, 1998 ; Neff, 2004 ; Skalli, 2007 ; Tsai, 2013 ; Ulbricht, 2006. |
|            | Boldo<br><i>Peumus boldus</i>                | L'interaction est d'ordre pharmacodynamique.<br>Il y a antagonisme pharmacodynamique ; l'époétine entraîne un risque thrombogène alors que le boldo entraîne un risque hémorragique par ses propriétés antiagrégantes.                      |  | Chavez, 2005 ; Izzo, 2005 ; Izzo, 2012 ; Nowack, Clin Nephrol. 2008.  |
|            | Fenugrec<br><i>Trigonella foenum-graecum</i> | L'interaction est d'ordre pharmacodynamique.<br>Il y a antagonisme pharmacodynamique ; l'époétine entraîne un risque thrombogène et le fenugrec, un risque hémorragique par ses propriétés antiagrégantes.                                  |  | Chavez, 2005 ; Cohen, 2010 ; Izzo, 2005 ; Izzo, 2012 ; Nowack, Clin Nephrol. 2008 ; Skalli, 2007 ; Tsai, 2013.                                |

| Médicament | Plante  | Mécanisme interaction et constituants en cause   | Conséquences   | Sources   |
|------------|---|--|--|---|
| Epoétine   | Camomille (Grande ou partenelle)<br><i>Tanacetum parthenium</i> | L'interaction est d'ordre pharmacodynamique.<br>Il y a antagonisme pharmacodynamique ; l'époétine entraîne un risque thrombogène et la camomille, un risque hémorragique par ses propriétés antiagrégantes.  | Interaction pharmacodynamique.<br>Antagonisme d'action avec des conséquences non définies. (majoration d'une anémie ?) | Bunchorntavakul, 2013 ; Cohen, 2010 ; Miller, 1998 ; Skalli, 2007 ; Williamson, 2005. |
|            | Camomille allemande<br><i>Matricaria recutita</i>               | L'interaction est d'ordre pharmacodynamique.<br>Il y a antagonisme pharmacodynamique ; l'époétine entraîne un risque thrombogène et la matricaire, un risque hémorragique par ses propriétés antiagrégantes. |  | Cohen, 2010 ; Izzo, 2012 ; Saw, 2006.   |

NB : Le risque thrombogène avec l'époétine peut se rencontrer surtout chez des patients qui ne sont pas anémiés.

| Médicament                      | Plante                                    | Mécanisme interaction et constituants en cause   | Conséquences  | Sources                                  |
|---------------------------------|---|--|---|--|
| Amphotéricine B (IV)            | Curcuma<br><i>Curcuma longa</i>           | L'interaction est pharmacodynamique ; il y a synergie d'action.<br>Formation d'un complexe Amphotéricine B, curcumine et albumine.<br>Effet antifongique mis en évidence sur des cultures de <i>Candida albicans</i> . | Cela permet une diminution des EI et une augmentation de l'effet antifongique.<br>A prendre en compte | Kudva, 2011 ; Tsao, 2000.                |
|                                 | Thym<br><i>Thymus vulgaris</i>            | L'interaction est pharmacodynamique ; il y a synergie d'action.<br>Effet antifongique mis en évidence sur des cultures de <i>Candida albicans</i> .  | Cela permet une diminution des EI et une augmentation de l'effet antifongique.                        | Giordani, 2004 ; Pina-Vaz, 2004.         |
|                                 | Passiflore<br><i>Passiflora incarnata</i> | L'interaction est d'ordre pharmacodynamique.<br>Allongement du QT  | Les conséquences sont une augmentation des EI et un risque accru de toxicité cardiaque.               | Tovar, 2009<br><b>Cas</b> : Fisher, 2000 |
|                                 | Ephédra<br><i>Ephedra sinica</i>          |  |   | Tovar, 2009                              |
| Ginseng<br><i>Panax ginseng</i> | <b>Cas</b> : Torbey, 2011                 |  |   |  |

| Médicament  | Plante   | Mécanisme interaction et constituants en cause   | Conséquences   | Sources  |
|---|--|--|--|--|
| Médicaments Hépatotoxiques<br>Et en cas de greffe hépatique | Chélidoine<br><i>Chelidonium majus</i>               | L'interaction est pharmacodynamique avec majoration de l'hépatotoxicité liée aux alcaloïdes pyrrolizidiniques. | Si la plante est utilisée chez un patient greffé du foie, il y a un risque d'altération du greffon. A éviter chez les patients greffés hépatiques.<br><br>Il y aussi un risque de majoration de l'hépatotoxicité, si ces plantes sont utilisées avec des médicaments hépatotoxiques. | Bunchorntavakul, 2013 ; Chitturi, 2008 ; Conti, 2008 ; Fasinu, 2012 ; Gabardi, 2007 ; Mullin, 2013 ; Stickel, 2005 ; Teschke, Regul Toxicol Pharmacol. 2011 ; Teschke, Ann Hepatol. 2012 ; Teschke, Eur J Gastroenterol Hepatol. 2012 ; Teschke, Liver Int. 2012 ; Teschke, 2013 ; Ulbricht, 2006 ; Willett, 2004.<br><b>Cas : Moro, 2009 ;</b> Stickel, 2003. |
|   | Créosotier<br><i>Larrea tridentata</i>               | L'interaction est pharmacodynamique avec majoration de l'hépatotoxicité liée à l'acide nordihydroguaiarétique. |  | Asif, 2012 ; Bunchorntavakul, 2013 ; Chitturi, 2008 ; Estes, 2003 ; Fasinu, 2012 ; Gabardi, 2007 ; Mullin, 2013 ; Neff, 2004 ; Posadzki, 2013 ; Stickel, 2005 ; Teschke, Liver Int. 2012 ; Teschke, 2013 ; Tovar, 2009 ; Ulbricht, 2006 ; Willett, 2004.<br><b>Cas : Kauma, 2004</b>   |
|   | Germandrée petit chêne<br><i>Teucrium chamaedrys</i> | L'interaction est pharmacodynamique avec majoration de l'hépatotoxicité liée aux diterpénoïdes.                |  | Asif, 2012 ; Bunchorntavakul, 2013 ; Chen, 2011 ; Chitturi, 2008 ; Estes, 2003 ; Gabardi, 2007 ; He, 2010 ; He, 2011 ; Mullin, 2013 ; Neff, 2004 ; Peyrin-Biroulet, 2004 ; Stickel, 2005 ; Teschke, Liver Int. 2012 ; Teschke, 2013 ; Tovar, 2009 ; Ulbricht, 2006 ; Willett, 2004.<br><b>Cas : Gori, 2011</b>   |

| Médicament  | Plante                                    | Mécanisme interaction et constituants en cause   | Conséquences   | Sources  |
|---|---|--|--|--|
| Médicaments Hépatotoxiques<br>Et en cas de greffe hépatique | Ho Shou Wu<br><i>Polygoni multiflori</i>  | L'interaction est pharmacodynamique avec majoration de l'hépatotoxicité.                               | Si la plante est utilisée chez un patient greffé du foie, il y a un risque d'altération du greffon. A éviter chez les patients greffés hépatiques.<br><br>Il y aussi un risque de majoration de l'hépatotoxicité, si ces plantes sont utilisées avec des médicaments hépatotoxiques. | Bunchorntavakul, 2013 ; Chitturi, 2008 ; He, 2010 ; He, 2011 ; Mullin, 2013 ; Teschke, Liver Int. 2012 ; Teschke, 2013 ; Willett, 2004.<br><b>Cas :</b> Bae, 2010 ; Furukawa, 2010 ; Mazzanti, 2004 ; Park, 2001.  |
|   | Jin Bu Huan<br><i>Lycopodium serratum</i> | L'interaction est pharmacodynamique avec majoration de l'hépatotoxicité liée à la tétrahydropalmitine. |  | Bunchorntavakul, 2013 ; Chitturi, 2008 ; Fasinu, 2012 ; He, 2010 ; He, 2011 ; Mullin, 2013 ; Peyrin-Biroulet, 2004 ; Stickel, 2005 ; Teschke, Liver Int. 2012 ; Teschke, 2013 ; Ulbricht, 2006 ; Willett, 2004.<br><b>Cas :</b> Conti, 2008  |
|   | Kava kava<br><i>Piper methysticum</i>     | L'interaction est pharmacodynamique avec majoration de l'hépatotoxicité liée aux kavapyrones.          |  | Barnes, 2003 ; Bunchorntavakul, 2013 ; Chen, 2011 ; Chitturi, 2008 ; Conti, 2008 ; Ernst, Ann Intern Med. 2002 ; Estes, 2003 ; Gabardi, 2007 ; Gurley, 2012 ; Izzo, 2009 ; Izzo, 2012 ; Mullin, 2013 ; Neff, 2004 ; Peyrin-Biroulet, 2004 ; Posadzki, 2013 ; Shakeel, 2010 ; Shi, 2012 ; Stickel, J Hepatol. 2003 ; Stickel, 2005 ; Teschke, 2008 ; Teschke, Ann Hepatol. 2009 ; Teschke, Dig Liv Dis. 2009 ; Teschke, Ann Hepatol. 2010 ; Teschke, Liver Int. 2010 ; Teschke, Liver Int. 2012 ; Teschke, 2013 ; Tovar, 2009 ; Ulbricht, 2006 ; Willett, 2004 ; Woo, 2008 ; Zadoyan, 2012. |



| Médicament  | Plante  | Mécanisme interaction et constituants en cause   | Conséquences   | Sources   |
|---|---|--|--|---|
| Médicaments Hépatotoxiques<br>Et en cas de greffe hépatique | Ephédra<br><i>Ephedra sinica</i>                            | L'interaction est pharmacodynamique avec majoration de l'hépatotoxicité liée à l'éphédrine.                    | Si la plante est utilisée chez un patient greffé du foie, il y a un risque d'altération du greffon. A éviter chez les patients greffés hépatiques.<br><br>Il y aussi un risque de majoration de l'hépatotoxicité, si ces plantes sont utilisées avec des médicaments hépatotoxiques. | Asif, 2012 ; Bunchorntavakul, 2013 ; Chitturi, 2008 ; Estes, 2003 ; Fasinu, 2012 ; He, 2010 ; He, 2011 ; Mullin, 2013 ; Stickel, 2005 ; Teschke, Liver Int. 2012 ; Teschke, 2013 ; Tovar, 2009.<br><b>Cas :</b> Skoulidis, 2005 |
|   | Gui<br><i>Viscum album</i>                                  | L'interaction est pharmacodynamique avec majoration de l'hépatotoxicité.                                       |  | Bunchorntavakul, 2013 ; Gabardi, 2007 ; Mullin, 2013 ; Teschke, Liver Int. 2012 ; Teschke, 2013 ; Tovar, 2009 ; Ulbricht, 2006.   |
|   | Séneçon<br><i>Senecio jacobea</i><br><i>Senecio vulgari</i> | L'interaction est pharmacodynamique avec majoration de l'hépatotoxicité liée aux alcaloïdes pyrrolizidiniques. |  | Asif, 2012 ; Bunchorntavakul, 2013 ; Estes, 2003 ; Fasinu, 2012 ; Mullin, 2013 ; Peyrin-Biroulet, 2004 ; Stickel, 2005 ; Teschke, Liver Int. 2012 ; Tovar, 2009 ; Ulbricht, 2006.   |
|   | Bourrache<br><i>Borago officinalis</i>                      |  |  | Asif, 2012 ; Gabardi, 2007 ; Ulbricht, 2006.  |
|   | Tussilage<br><i>Tussilago farfara</i>                       |  |  | Asif, 2012 ; Gabardi, 2007 ; Teschke, Liver Int. 2012 ; Tovar, 2009 ; Ulbricht, 2006.   |
|   | Grande consoude<br><i>Symphytum officinale</i>              |  |  | Asif, 2012 ; Bunchorntavakul, 2013 ; Fasinu, 2012 ; Gabardi, 2007 ; Mullin, 2013 ; Neff, 2004 ; Peyrin-Biroulet, 2004 ; Shakeel 2010 ; Stickel, 2005 ; Teschke, Liver Int. 2012 ; Tovar, 2009 ; Ulbricht, 2006 ; Willett, 2004. |

| Médicament  | Plante                                     | Mécanisme interaction et constituants en cause   | Conséquences   | Sources  |
|---|--|--|--|--|
| Médicaments Hépatotoxiques<br>Et en cas de greffe hépatique | Tusanqi<br><i>Gynura segetum</i>           | L'interaction est pharmacodynamique avec majoration de l'hépatotoxicité liée aux alcaloïdes pyrrolizidiniques.   | Si la plante est utilisée chez un patient greffé du foie, il y a un risque d'altération du greffon. A éviter chez les patients greffés hépatiques. | Chitturi, 2008 ; Ulbricht, 2006.<br><b>Cas :</b> Chen, 2007  |
|   | Hydrocotyle<br><i>Cantennella asiatica</i> | L'interaction est pharmacodynamique avec majoration de l'hépatotoxicité.   |  | Chitturi, 2008   |
|   | Thé<br><i>Camellia sinensis</i>            | L'interaction est pharmacodynamique avec majoration de l'hépatotoxicité liée aux catéchines et acides galliques, et notamment le gallate d'épigallocatecol (GEPC). | Il y aussi un risque de majoration de l'hépatotoxicité, si ces plantes sont utilisées avec des médicaments hépatotoxiques.                         | Bunchorntavakul, 2013 ; Chitturi, 2008 ; Gabardi, 2007 ; Mazzanti, 2009 ; Mullin, 2013 ; Peyrin-Biroulet, 2004 ; Posadzki, 2013 ; Shakeel, 2010 ; Teschke, Liver Int. 2012 ; Ulbricht, 2006.<br><b>Cas :</b> Gloro, 2005 ; Verhelst, 2009. |
|   | Menthe pouliot<br><i>Mentha pulegium</i>   | L'interaction est pharmacodynamique avec majoration de l'hépatotoxicité liée au menthofurane.  | Un syndrome hépatorénal entraînant une insuffisance hépatique et rénale peut survenir.   | Bunchorntavakul, 2013 ; Chen, 2011 ; Chitturi, 2008 ; Fasinu, 2012 ; Gabardi, 2007 ; Mullin, 2013 ; Stickel, 2005 ; Teschke, Liver Int. 2012 ; Tovar, 2009 ; Ulbricht, 2006 ; Willett, 2004.   |
|   | Hoffe<br><i>Dioscorea bulbifera</i>        | L'interaction est pharmacodynamique avec majoration de l'hépatotoxicité liée à la disobulbine-D.   | La conséquence est une majoration de l'hépatotoxicité. Un cas de décès.  | Chen, 2011   |

| Médicament  | Plante                                       | Mécanisme interaction et constituants en cause  | Conséquences  | Sources  |
|---|--|---|---|--|
| Médicaments Hépatotoxiques<br>Et en cas de greffe hépatique | Actée à grappe<br><i>Actaea racemosa</i>     | L'interaction est pharmacodynamique avec majoration possible de l'hépatotoxicité.<br>Etudes contradictoires mais par précaution, éviter.                      | Si la plante est utilisée chez un patient greffé du foie, il y a un risque d'altération du greffon.<br>A éviter chez les patients greffés hépatiques.<br><br>Il y aussi un risque de majoration de l'hépatotoxicité, si ces plantes sont utilisées avec des médicaments hépatotoxiques. | Bunchorntavakul, 2013 ; Chitturi, 2008 ; Izzo, 2012 ; Naser, 2011 ; Posadzki, 2013 ; Shi, 2012 ; Teschke, Phytomedicine. 2009 ; Teschke, Ann Hepatol. 2011.<br><b>Cas :</b> Levitsky, 2005 ; Lynch, 2006.  |
|   | Rue fétide<br><i>Ruta graveolens</i>         | L'interaction est pharmacodynamique avec majoration de l'hépatotoxicité.  |   | Beaulieu, 2001 ; Ulbricht, 2006.   |
|   | Chardon à glu<br><i>Atractylis gummifera</i> | L'interaction est pharmacodynamique avec majoration de l'hépatotoxicité, liée à l'atractylate de potassium et carboxyatractylosides, présents dans la racine. |   | Bunchorntavakul, 2013 ; Chitturi, 2008 ; Daniele, 2005 ; Gabardi, 2007 ; Peyrin-Biroulet, 2004 ; Stickel, 2005 ; Teschke, Liver Int. 2012 ; Tovar, 2009 ; Ulbricht, 2006 ; Willett, 2004.<br><b>Cas :</b> Bouziri, 2010 ; Mouaffak, 2013 ; Skalli, 2002. |
|   | Impila<br><i>Callilepis laureola</i>         | L'interaction est pharmacodynamique avec majoration de l'hépatotoxicité liée à l'atractylate de potassium (racine).   |   | Bunchorntavakul, 2013 ; Chitturi, 2008 ; Fasinu, 2012 ; Peyrin-Biroulet, 2004 ; Popat, 2001 ; Stickel, 2005 ; Teschke, Liver Int. 2012 ; Willett, 2004.  |
|   | Jasmin du cap<br><i>Gardenia jasminoides</i> | L'interaction est pharmacodynamique avec majoration de l'hépatotoxicité liée aux géniposides.   |   | Bunchorntavakul, 2013  |

| Médicament  | Plante                                   | Mécanisme interaction et constituants en cause   | Conséquences   | Sources  |
|---|--|--|--|--|
| Médicaments Hépatotoxiques<br>Et en cas de greffe hépatique | Noni<br><i>Morinda citrifolia</i>        | L'interaction est pharmacodynamique avec majoration de l'hépatotoxicité liée aux anthraquinones.     | Si la plante est utilisée chez un patient greffé du foie, il y a un risque d'altération du greffon. A éviter chez les patients greffés hépatiques.                               | Chitturi, 2008 ; Fasinu, 2012 ; Stickel, 2005 ; Teschke, Liver Int. 2012 ; (200),<br><b>Cas : Millonig 2005 ; Stadlbauer, 2005 ; Yuce, 2006.</b> |
|   | Menthe verte<br><i>Mentha spicata</i>    | L'interaction est pharmacodynamique avec majoration de l'hépatotoxicité.                             | Il y aussi un risque de majoration de l'hépatotoxicité, si ces plantes sont utilisées avec des médicaments hépatotoxiques.   | Ulbricht, J Diet Suppl. 7(2) 2010  |
|   | Chardon-Marie<br><i>Silybum marianum</i> | Ce n'est pas réellement une interaction mais plutôt un effet hépatoprotecteur pour le chardon-marie. | L'association avec le chardon-marie pourrait être bénéfique pour protéger le greffon hépatique, si toutefois, il n'interagit pas avec les autres médicaments à d'autres niveaux. | Chen, 2011   |

| Médicament  | Plante                                     | Mécanisme interaction et constituants en cause  | Conséquences   | Sources                                      |
|---|--|---|--|--|
| Médicaments néphrotoxiques (ciclosporine, tacrolimus)<br>Et en cas de greffe rénale | Créosotier<br><i>Larrea tridentata</i>     | L'interaction est pharmacodynamique avec majoration de la néphrotoxicité liée à l'acide nordihydroguaiarétique. | La conséquence est le développement possible d'une maladie kystique rénale bilatérale et d'une tumeur kystique.  | Asif, 2012 ; Gabardi, 2007 ; Posadzki, 2013. |
|   | Yohimbe<br><i>Pausinystalia yohimbe</i>    | L'interaction est pharmacodynamique avec majoration de la néphrotoxicité liée à la yohimbine.                   | La conséquence peut être une insuffisance rénale progressive et l'apparition d'une protéinurie.                  | Gabardi, 2007                                |
|   | Griffe de chat<br><i>Uncaria tomentosa</i> | L'interaction est pharmacodynamique avec majoration de la néphrotoxicité.                                       | La conséquence peut être une aggravation de la fonction rénale.  | Asif, 2012 ; Gabardi, 2007 ; He, 2011.       |
|   | Ephédra<br><i>Ephedra sinica</i>           | L'interaction est pharmacodynamique avec majoration de la néphrotoxicité liée à la présence d'oxalate.          | Plusieurs cas de lithiases rénales peuvent survenir.   | Asif, 2012 ; Gabardi, 2007.                  |
|   | Canneberge<br><i>Vaccinium macrocarpon</i> |   |  | Gabardi, 2007                                |
|   | Menthe pouliot<br><i>Mentha pulegium</i>   | L'interaction est pharmacodynamique avec majoration de la néphrotoxicité.                                       | Une des conséquences est l'apparition d'un syndrome hépatorénal entraînant une insuffisance hépatique et rénale. | Gabardi, 2007                                |

| Médicament  | Plante   | Mécanisme interaction et constituants en cause   | Conséquences   | Sources  |
|---|--|--|--|--|
| Médicaments néphrotoxiques (ciclosporine, tacrolimus...) Et en cas de greffe rénale | Thévétia du Pérou<br><i>Thevetia peruviana</i>         | L'interaction est pharmacodynamique avec majoration de la néphrotoxicité.  | 4 personnes sont décédées de défaillances multiviscérales.   | Gabardi, 2007  |
|   | Aristoloches<br><i>Aristolochia sp.</i>                | L'interaction est pharmacodynamique avec majoration de la néphrotoxicité liée aux acides aristolochiques.                              | La conséquence est une néphrotoxicité accrue avec des risques +/- importants suivant les patients. | Asif, 2012 ; Beaulieu, 2001 ; Chen, 2011 ; Debelle, 2008 ; De Jonge, 2008 ; Fasinu, 2012 ; He, 2010 ; He, 2011 |
|   | Acore odorant<br><i>Acorus calamus</i>                 | L'interaction est pharmacodynamique avec majoration de la néphrotoxicité. Néphrotoxicité sur le long terme et à des doses importantes. | Les conséquences sont une potentialisation des EI et une néphrotoxicité accrue.                    | Beaulieu, 2001   |
|   | Hang fang ji<br>Stephania<br><i>Stephania tetandra</i> | L'interaction est pharmacodynamique avec majoration de la néphrotoxicité.  |  | Beaulieu, 2001   |

| Médicament  | Plante                                       | Mécanisme interaction et constituants en cause  | Conséquences  | Sources   |
|---|--|---|---|---|
| Médicaments néphrotoxiques (ciclosporine, tacrolimus)<br>Et en cas de greffe rénale | Chardon à glu<br><i>Atractylis gummifera</i> | L'interaction est pharmacodynamique avec majoration de la néphrotoxicité, causée par l'atractylate de potassium et les carboxyatractylosides. (racine)  | Les conséquences sont une potentialisation des EI et une néphrotoxicité accrue. | Bunchorntavakul, 2013 ; Stickel, 2005.<br><b>Cas :</b> Bouziri, 2010 ; Mouaffak, 2013 ; Skalli, 2002. |
|   | Impila<br><i>Callilepis laureola</i>         | L'interaction est pharmacodynamique avec majoration de la néphrotoxicité, causée par l'atractylate de potassium. (racine)                               |   | Bunchorntavakul, 2013 ; Fasinu, 2012 ; He, 2011 ; Popat, 2001 ; Stickel, 2005.                        |
|   | Rhubarbe<br><i>Rheum officinale</i>          | L'interaction est pharmacodynamique avec majoration de la néphrotoxicité, causée par les acides oxaliques. Cela peut accélérer la formation de calculs. | Les conséquences sont une potentialisation des EI et une néphrotoxicité accrue. | Fasinu, 2012  |
|   | Menthe verte<br><i>Mentha spicata</i>        | L'interaction est pharmacodynamique avec majoration de la néphrotoxicité.   |   | Ulbricht, J Diet Suppl 7(2) 2010  |

## Annexe 5 : HEDRINE, le didacticiel

### (Extrait de la thèse de Florence SOUARD : « HEDRINE : un nouvel outil d'aide à la décision pour les interactions plante-médicament »)

Pour pouvoir réaliser ces requêtes vous devez accéder à HEDRINE. Pour ceci vous devez saisir l'adresse <https://hedrine.ujf-grenoble> dans la barre d'adresse URL de votre navigateur :

The image shows a screenshot of a web browser displaying the HEDRINE website. The browser's address bar shows the URL [hedrine.ujf-grenoble.fr](https://hedrine.ujf-grenoble.fr). The website header features a logo of a green plant growing from a white and green pill, with the text "HEDRINE Herb Drug Interaction Database". Below the logo, there is a brief description of the database's purpose. The page is divided into several sections: "Sources", "Acces", "Controles et validat", and "Entrer". The "Entrer" section contains a login button with a key icon and a statistics bar showing 95, 110, 997, and 314. A "Mentions légales" link is visible in the footer. Annotations include a black silhouette of a person pointing to the address bar, a green arrow pointing to the URL, a text box explaining the legend, and a callout for the login button.

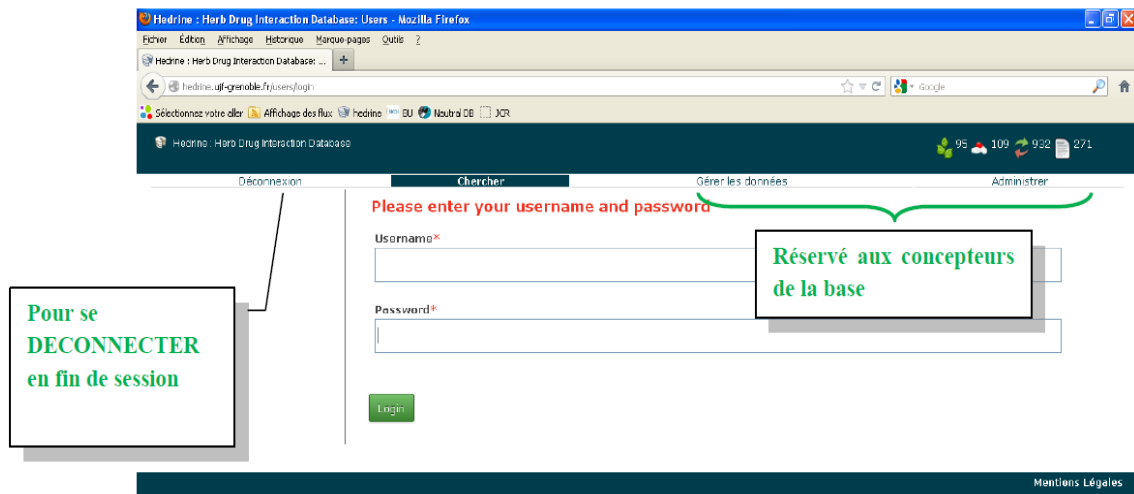
**Cette légende (qui apparaîtra sur différentes pages) vous indique combien de plantes, DCI, interactions et références bibliographiques sont présentes et validées.**

**Pour ENTRER**

**Mentions légales**

Lorsque vous souhaitez entrer dans HEDRINE après avoir cliqué sur le bouton indiqué ci-dessus, vous accédez à la page suivante. Un *username* ainsi qu'un *password* vous ont été fournis.





Une fois que vous êtes entrés dans HEDRINE, vous pouvez accéder à la page suivante. Je vous conseille lors de votre première connexion de modifier votre mot de passe qui doit rester confidentiel. Pour ce faire cliquez sur votre nom au centre de la page :



Après avoir cliqué sur votre nom, vous accédez alors à la page suivante. Pour modifier votre mot de passe personnel, merci de renseigner les 2 dernières cases.

The screenshot shows the 'Edit User' interface for 'John Doe (lecteur)'. The form includes the following fields:

- Nom\*: Doe
- Prénom: John
- Email\*: john.doe@inconu.fr
- Username\*: jo
- Changer le mot de passe (non obligatoire !): [masked]
- Re-saisir le mot de passe: [masked]

A green box highlights the password fields and the 'Enregistrer' button. A green arrow points from the box to the button. The text inside the box reads: 'Cases à remplir et cliquer sur « Enregistrer »'.

Une fois cette formalité faite, vous êtes de retour sur la page d'accueil où les boutons du menu de gauche vous permettront de naviguer dans la base et de l'interroger. Je vous conseille de commencer par parcourir le [Mode d'emploi].

The screenshot shows the HEDRINE website interface. At the top, there is a navigation bar with options: Déconnexion, Chercher, Gérer les données, and Administrer. Below this, a red banner displays the user's session: "Session ouverte : bonjour admin Sourd !".

On the left side, there is a vertical menu with several buttons: "Mode d'Emploi", "Chercher", "Plante <-> DCI", "Plante <-> Mécanisme", "Listes", "Plantes", "DCI", and "Cas Rapportés et Mécanismes". A green arrow points from the "Chercher" button to the "Plante <-> DCI" button.

The main content area is titled "Last news" and contains several news items with dates and titles. Below the news, there are sections for "Mode d'emploi", "Architecture de la base", "Menu vertical", "Plante <-> DCI", "Plante <-> Mécanisme", "Plantes", "DCI", and "Cas Rapportés et Mécanismes". Each section provides detailed information about the database's structure and search capabilities.

Pour consulter HEDRINE plusieurs méthodes s'ouvrent à vous en fonction de votre requête.

📍 Si vous souhaitez connaître quels sont les études cliniques ou cas rapportés (*case report*) ou interactions potentielles entre une plante et un médicament donné, choisissez le bouton [Plante<->DCI], et veuillez utiliser les menus déroulants pour sélectionner la plante et la DCI de votre choix.

Session ouverte : bonjour admin Souard !

Mode d'Emploi

Chercher

Plante <-> DCI

Plante <-> Mécanisme

Listes

Plantes

DCI

Cas Rapportés et Mécanismes

Intensité d'interaction

|         |
|---------|
| fort    |
| moyen   |
| faible  |
| aucun   |
| inconnu |

Ce code couleur vous aide à quantifier l'interaction. Il se base sur les données bibliographiques et mon expérience. Il n'est pas transposable aux valeurs de référence en allopathie.

Un code couleur aide à l'interprétation du risque d'interaction entre la plante et la DCI. Il va de fort en rouge à aucun effet en vert. Dans le cadre des anti-cancéreux une cotation OMS décrit les effets toxiques aigus et subaigus. Cette cotation a donc été ajoutée pour classer les éventuelles interactions pharmacodynamiques. Le classement de ces grades allant de G4 à G0 est décrit en annexe.

Si on prend l'exemple suivant, en interrogeant la base sur une éventuelle interaction entre la plante de phytothérapie **chardon-marie** et l'antinéoplasique, inhibiteur de la topoisomérase 1, l'**irinotecan**, on peut voir qu'il existe une étude clinique publiée référençant qu'il n'y a pas interaction. Il y a aussi des interactions potentielles via des mécanismes pharmacocinétiques (*ici le cytochrome 3A4, la P-g et UGT*).

Selon les sources l'effet du chardon-marie sur le 3A4 est différent et donc le code couleur est mauve.

Ce lien permet d'accéder à la **fiche HEDRINE** de la référence bibliographique.

Ce lien permet d'accéder directement au site internet de l'éditeur de la **publication**.

### Etudes et Cas Cliniques

Chardon-marie (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.) + IRINOTECAN (injectable)

**Etude clinique** Effet : pas de modification Intensité : aucune  
 200 mg de Chardon-Marie 3 fois par jour pendant 4 ou 12 jours n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de l'Irinotecan  
 2005, Clin Cancer Res 11:17800-6

### Interactions Potentielles

| Chardon-marie ( <i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn.)  |           |        | IRINOTECAN (injectable)   |           |
|--|-----------|--------|---|-----------|
| Effets   | Intensité |        | Effets  | Intensité |
| ni inducteur ni inhibiteur, inhibiteur   | inconnue  | CYP3A4 | substrat  | --        |
| Les études cliniques contradictoires suggèrent que le chardon-marie doit au pas provoquer des interactions au niveau clinique avec les substrats du CYP3A4 chez l'homme. Les études pharmacocinétiques avec 200 mg 3 fois par jour de chardon-marie montrent que le profil de l'Irinotecan (substrat du CYP3A4) n'est pas affecté significativement.<br>2011, Service de pharmacologie et toxicologie, Hôpital Universitaire, 1211, Genève, 14<br>2010, Expert Opin Drug Saf 9(11): 170-174<br>2008, Clin Cancer Res 11: 7800-6<br>2004, Clin Pharmacol Ther 76(5): 438-49<br>2000, Drug Metab Dispos 28:1427-31 |           |        | 2012, Int J Clin Pract 2012; 66: 1049-50<br>2010, Expert Opin Drug Metab Toxicol 6(10): 1495-1512<br>2008, Lett Drug Discov 5(10): 769-78<br>2005, Clin Cancer Res 11(17): 6171-6176<br>2012:20 |           |
| ni inducteur ni inhibiteur   | aucun     | P-gp   | substrat  | --        |
| En comparaison avec la rifampicine et la clarithromyline, la supplémentation avec du chardon-marie ne semble pas avoir modifié les paramètres pharmacocinétiques de digoxine, ce qui suggère que le chardon-marie n'est pas modulateur puissant de la P-gp in vivo.<br>2010, Expert Opin Drug Metab Toxicol 6(10): 1195-1213<br>2006, Drug Metab Dispos 34(1): 67-74   |           |        | 2011, Expert Opin Drug Metab Toxicol 6(10): 1195-1213<br>2010, Expert Opin Drug Metab Toxicol 6(10): 1195-1213<br>2006, Drug Metab Dispos 34(1): 67-74  |           |
| ni inducteur ni inhibiteur, inhibiteur   | inconnue  | UGT    | inducteur   | forte     |
| Théoriquement, le chardon-marie pourrait affecter la détoxification des médicaments qui font l'objet d'une conjugaison. Certaines études préliminaires suggèrent que la silymarine pourrait inhiber la voie de conjugaison. Théoriquement, cela pourrait entraîner une augmentation des concentrations de certains médicaments.  |           |        | UGT1A3/7/9 avec augmentation de la toxicité non documentée  |           |

Si vous souhaitez connaître si une plante est sujette à un mécanisme d'interaction particulier. Choisissez le bouton [Plante<->Mécanisme], et utilisez les menus déroulants pour sélectionner la plante et le mécanisme de votre choix.

HEDRINE - Herb Drug Interaction Database

Déconnexion Chercher Gérer les données Administrer  
 Florence Souard (admin)

Session ouverte : bonjour admin Souard !

**Last news**  
 Actualités du jour ( Souard - 2012-11-05 17:36:26 )  
 La revue prescrire - Pamplémousses : des interactions avec les médicaments (Rev Prescrire 2012 ; 32 (347) : 674-679).  
 Actualités du jour ( Souard - 2012-11-05 17:36:03 )  
 Le bulletin HEDRINE - Herb Drug Interaction Database

Mode HEDRINE vous a posé Page 1

Déconnexion Chercher Gérer les données Florence Souard (admin)

Mode d'emploi  
 Chercher  
 Plante <-> DCI  
 Plante <-> Mécanisme  
 Listes  
 Plantes  
 DCI  
 Cas Rapportés et Mécanismes

Intensité d'interaction  
 forte  
 moyen  
 faible  
 aucun  
 inconnu

**Interactions ...**  
 Plante\*  
 Choisir une plante ...  
 Mécanisme\*  
 eVous choisir un mécanisme ...  
 chercher ...

En prenant un autre exemple et en interrogeant la base sur une éventuelle interaction entre la plante de phytothérapie **bourrache** et l'enzyme de métabolisation le **cytochrome P450 3A4**, on peut voir qu'il existe des interactions potentielles via ce mécanisme pharmacocinétique.

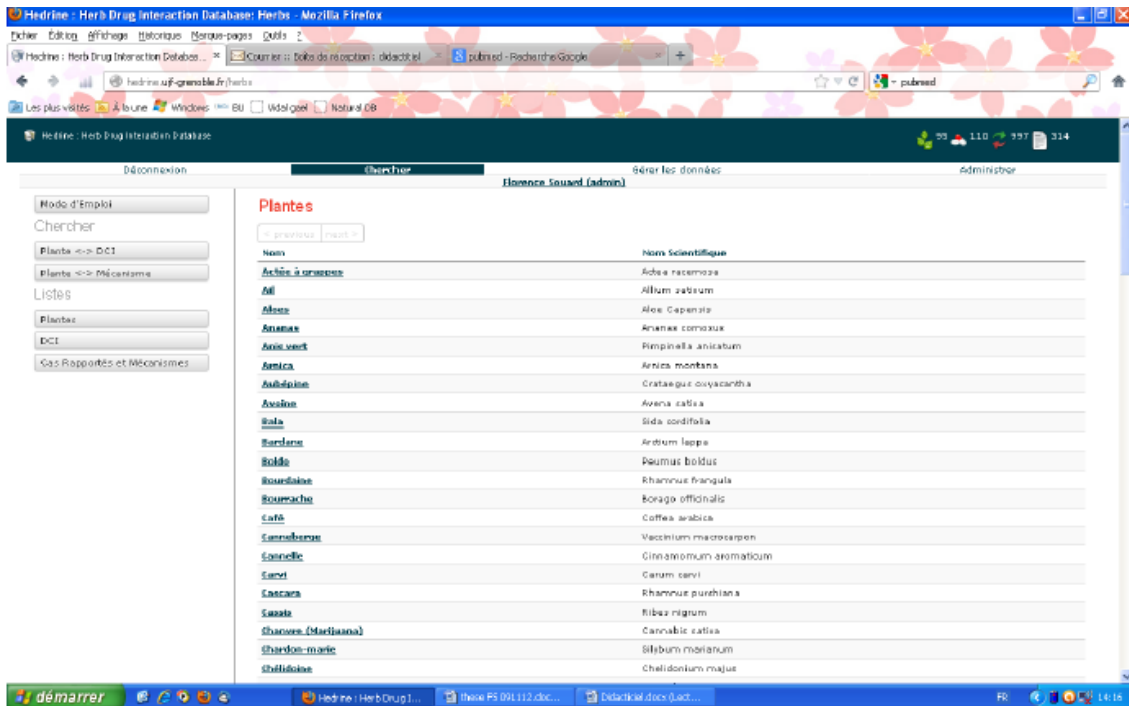
The screenshot shows the HEDRINE Herb Drug Interaction Database interface. The search criteria are set to 'Plante: Bourrache' and 'Mécanisme: CYP3A4'. The results section, titled 'Interactions Potentielles', contains a table with the following data:

| Plantes   | Mécanismes  | Effets   | Potentiel | Notes  |
|-----------|-------------|----------|-----------|--|
| Bourrache | CYP3A4 (PC) | substrat | --        | Les alcaloïdes pyrrolizidiniques sont substrats du cytochrome P450 3A4 |

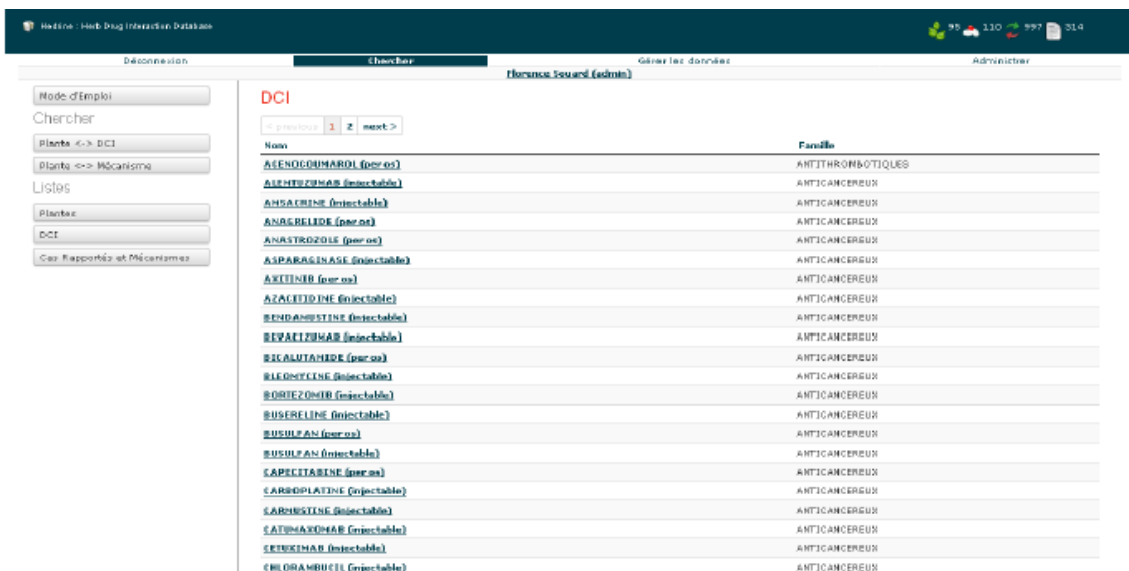
Below the table, there is a reference: '2005; Toxicol Lett. 159: 411-20'.

Cette ligne est sans code couleur (blanc). En effet, lorsque une plante médicinale ou une DCI est substrat d'un cytochrome, il n'y a pas lieu de préciser l'intensité (potentielle) de l'interaction. Il s'agit d'un substrat ou pas. Dans ce cas, l'intensité est notée [--].

📍 Vous pouvez aussi choisir de consulter quelles sont les informations déposées sur HEDRINE pour une plante donnée. Dans ce cas, il vous suffira de cliquer sur le bouton de gauche [Plantes] et de cliquer sur le Nom commun de la plante de votre choix.



④ Vous pouvez choisir de consulter quelles sont les informations accessibles sur HEDRINE pour un médicament donné. Dans ce cas, il vous suffira de cliquer sur le bouton de gauche [DCI] et de cliquer sur la DCI de votre choix.



Enfin, vous pouvez consulter quelles sont les informations stockées dans HEDRINE dans la liste des Cas Rapportés et Mécanismes. Dans ce cas, il vous suffira de cliquer sur le bouton de gauche correspondant et de cliquer sur le cas ou mécanisme de votre choix.

| Type | Nom   | Nom Long   | Notes   |
|------|---|--|---|
| EC   | <b>Etude clinique (Actem+Tamox)</b>   | Etude clinique (Actem+Tamox)   | Des patients ont reçu tamoxifène + acide estroïque de manière vaginale et d'hypertension artérielle. Ces effets sont plus particulièrement attribués au tamoxifène qu'à l'actem.  |
| EC   | <b>Etude clinique (Ail+doctane)</b>   | Etude Clinique (Ail+doctane)   | EM documentée en 2AS <sup>1</sup> IA en cas de modification du CYP 2A6  |
| EC   | <b>Etude clinique (gpi+5-FU, doxorifidine)</b>                                      | Etude Clinique (gpi+5-FU, doxorifidine)                                      | Etude sur 32 patients avec un cancer gastrique (stage Ib et II) après avoir été traités par 5-FU et doxorifidine. La gpi a été administrée jusqu'à la semaine 24 en augmentant les doses. Pas d'interactions médicamenteuses. Etude clinique (Registration number: NCT01401073)   |
| EC   | <b>Etude clinique (Hypericum + imatinib)</b>  | Etude clinique (Hypericum + imatinib)  | Une étude chez 12 sujets a été réalisée de l'impact de l'association concomitante (400mg par jour aux jours 1 et 15) au imatinib (400 mg par jour les jours 4 à 17) a montré qu'il y avait une diminution des concentrations plasmatiques d'imatinib de 30%. Cette interaction est probablement due au imatinib en tant que substrat du cytochrome P450 3A4 |
| EC   | <b>Etude clinique (Hypericum + 5H-3B ou imatinib)</b>                               | Etude clinique (Hypericum + 5H-3B ou imatinib)                               | L'activation concomitante avec le imatinib peut diminuer les concentrations sériques de l'imatinib d'au moins 50%. La clairance du métabolite actif de l'imatinib, le 5H-3B, est augmentée, entraînant une diminution de 42% de l'aire sous la courbe.  |
| EC   | <b>Etude clinique (Hypericum + fenofibrate)</b>                                     | Etude clinique (Hypericum + fenofibrate)                                     | Etude de surveillance active faite avec une dose usuelle sur 15 jours   |
| EC   | <b>Etude clinique (Hypericum + medroxyprogesterone)</b>                             | Etude clinique (Hypericum + medroxyprogesterone)                             | Dans les études cliniques de patients atteints d'un cancer du sein, anti-estrogéniques, un inducteur du CYP3A4, a fait diminuer les niveaux sériques de médroxyprogesterone de plus de 50%, accompagnés d'une augmentation de la teneur de cortisol sérique.  |
| EC   | <b>Etude clinique (Hypericum + rifampicine)</b>                                     | Etude Clinique (Hypericum + rifampicine)                                     | Etude Clinique sur 4 semaines avec 325 mg de rifampicine en pré-traitement sur 18 volontaires sains (gpi+5-FU). La prise de rifampicine pendant 14j n'a pas d'activité sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du gpi+5-FU.  |
| EC   | <b>Etude clinique (pamplemousse + rifampicine)</b>                                  | Etude clinique (pamplemousse + rifampicine)                                  | Les effets pharmacocinétiques du rifampicine et augmente l'absorption de rifampicine. La prise de pamplemousse augmente les niveaux de 20% et la concentration maximale de 60%  |
| EC   | <b>Etude clinique multicentrique (Gpi + MTX, 5FU, Gemtazabine)</b>                  | Etude clinique multicentrique (Gpi + MTX, 5FU, Gemtazabine)                  | L'activation concomitante de gpi serait favorable au traitement   |
| EC   | <b>Etude clinique pilote (Pamplemousse + rifampicine)</b>                           | Etude clinique pilote sur 6 patients (Pamplemousse + rifampicine)            | Diminution de l'AUC jusqu'à 26% de l'isoposide  |
| EC   | <b>Etude clinique sur patient en étude IV (Gpi + Gemtazabine, étude en phase I)</b> | Etude clinique sur patient en étude IV (Gpi + Gemtazabine), étude en phase I | Observation l'influence d'une thérapie gpi sur la concentration plasmatique de gemtazabine durant le traitement. La gpi n'a pas influencé les concentrations de gemtazabine.  |
| EC   | <b>Etude en phase II (Gingko + 5-FU)</b>  | Etude en phase II (Gingko + 5-FU)  | Dans les cas cliniques une augmentation AUC du 5-FU a été décrite. Des études cliniques suggèrent que des extraits de gingko (EGb 761, Tanakan, Ispen) co-administrés avec 5-fluorouracile pourraient être bénéfiques dans le cas d'un cancer du colon métastatique.  |
| EC   | <b>Etude sur volontaires sains (gingko + ampicilline)</b>                           | Etude sur volontaires sains (gingko + ampicilline)                           | Etude clinique sur 18 volontaires sains sur 12 jours (140 mg). Le gingko induit l'hydrolyse de l'ampicilline par le CYP3A4 et conduit à une clairance sérique.  |
| EC   | <b>Etude Clinique (Chardon-Marie + imatinib)</b>                                    | Etude Clinique sur 6 patients (Chardon-Marie + imatinib)                     | 200 mg de Chardon-Marie 3 fois par jour pendant 4 ou 12 jours n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de l'imatinib.   |
| CAS  | <b>Cas report (Ail + Vindesine)</b>   | Cas report (Ail + Vindesine)   |   |
| CAS  | <b>Cas report (Chardon-Marie + doctane)</b>   | Cas report (Chardon-Marie + doctane)   | L'administration concomitante de cannabidiol, en raison, chez les patients traités par de l'imatinib ou le doctane n'influence pas significativement la pharmacocinétique de ces médicaments.   |

Dans cette fenêtre, le classement suit l'ordre suivant :

Les études cliniques sont précédées d'une case « EC » bleue marine.

Les Case report sont précédées d'une case « CAS » bleue.

Les interactions pharmacocinétiques sont précédées d'une case « PC » jaune.

Les interactions pharmacodynamiques sont précédées d'une case « PD » rose.

| Type | Nom   | Nom Long  | Notes  |
|------|---|---|--|
| EC   | <b>Etude clinique (Actem + doctane)</b>   | Etude clinique sur 32 patients atteints d'un cancer gastrique (stage Ib et II) après avoir été traités par 5-FU et doxorifidine. La gpi a été administrée jusqu'à la semaine 24 en augmentant les doses. Pas d'interactions médicamenteuses. Etude clinique (Registration number: NCT01401073)  |  |
| EC   | <b>Etude clinique (Ail + doctane)</b>   | EM documentée en 2AS <sup>1</sup> IA en cas de modification du CYP 2A6  |  |
| EC   | <b>Etude clinique (gpi + 5-FU, doxorifidine)</b>                                    | Etude sur 32 patients avec un cancer gastrique (stage Ib et II) après avoir été traités par 5-FU et doxorifidine. La gpi a été administrée jusqu'à la semaine 24 en augmentant les doses. Pas d'interactions médicamenteuses. Etude clinique (Registration number: NCT01401073)   |  |
| EC   | <b>Etude clinique (Hypericum + imatinib)</b>  | Une étude chez 12 sujets a été réalisée de l'impact de l'association concomitante (400mg par jour aux jours 1 et 15) au imatinib (400 mg par jour les jours 4 à 17) a montré qu'il y avait une diminution des concentrations plasmatiques d'imatinib de 30%. Cette interaction est probablement due au imatinib en tant que substrat du cytochrome P450 3A4 |  |
| EC   | <b>Etude clinique (Hypericum + 5H-3B ou imatinib)</b>                               | L'activation concomitante avec le imatinib peut diminuer les concentrations sériques de l'imatinib d'au moins 50%. La clairance du métabolite actif de l'imatinib, le 5H-3B, est augmentée, entraînant une diminution de 42% de l'aire sous la courbe.  |  |
| EC   | <b>Etude clinique (Hypericum + fenofibrate)</b>                                     | Etude de surveillance active faite avec une dose usuelle sur 15 jours   |  |
| EC   | <b>Etude clinique (Hypericum + medroxyprogesterone)</b>                             | Dans les études cliniques de patients atteints d'un cancer du sein, anti-estrogéniques, un inducteur du CYP3A4, a fait diminuer les niveaux sériques de médroxyprogesterone de plus de 50%, accompagnés d'une augmentation de la teneur de cortisol sérique.  |  |
| EC   | <b>Etude clinique (Hypericum + rifampicine)</b>                                     | Etude Clinique sur 4 semaines avec 325 mg de rifampicine en pré-traitement sur 18 volontaires sains (gpi+5-FU). La prise de rifampicine pendant 14j n'a pas d'activité sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du gpi+5-FU.  |  |
| EC   | <b>Etude clinique (pamplemousse + rifampicine)</b>                                  | Les effets pharmacocinétiques du rifampicine et augmente l'absorption de rifampicine. La prise de pamplemousse augmente les niveaux de 20% et la concentration maximale de 60%  |  |
| EC   | <b>Etude clinique multicentrique (Gpi + MTX, 5FU, Gemtazabine)</b>                  | Etude clinique multicentrique (Gpi + MTX, 5FU, Gemtazabine)   | L'activation concomitante de gpi serait favorable au traitement  |
| EC   | <b>Etude clinique pilote (Pamplemousse + rifampicine)</b>                           | Etude clinique pilote sur 6 patients (Pamplemousse + rifampicine)   | Diminution de l'AUC jusqu'à 26% de l'isoposide   |
| EC   | <b>Etude clinique sur patient en étude IV (Gpi + Gemtazabine, étude en phase I)</b> | Etude clinique sur patient en étude IV (Gpi + Gemtazabine), étude en phase I  | Observation l'influence d'une thérapie gpi sur la concentration plasmatique de gemtazabine durant le traitement. La gpi n'a pas influencé les concentrations de gemtazabine.   |
| EC   | <b>Etude en phase II (Gingko + 5-FU)</b>  | Etude en phase II (Gingko + 5-FU)   | Dans les cas cliniques une augmentation AUC du 5-FU a été décrite. Des études cliniques suggèrent que des extraits de gingko (EGb 761, Tanakan, Ispen) co-administrés avec 5-fluorouracile pourraient être bénéfiques dans le cas d'un cancer du colon métastatique. |
| EC   | <b>Etude sur volontaires sains (gingko + ampicilline)</b>                           | Etude sur volontaires sains (gingko + ampicilline)  | Etude clinique sur 18 volontaires sains sur 12 jours (140 mg). Le gingko induit l'hydrolyse de l'ampicilline par le CYP3A4 et conduit à une clairance sérique.   |
| EC   | <b>Etude Clinique (Chardon-Marie + imatinib)</b>                                    | Etude Clinique sur 6 patients (Chardon-Marie + imatinib)  | 200 mg de Chardon-Marie 3 fois par jour pendant 4 ou 12 jours n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de l'imatinib.  |
| CAS  | <b>Cas report (Ail + Vindesine)</b>   | Cas report (Ail + Vindesine)  |  |
| CAS  | <b>Cas report (Chardon-Marie + doctane)</b>   | Cas report (Chardon-Marie + doctane)  | L'administration concomitante de cannabidiol, en raison, chez les patients traités par de l'imatinib ou le doctane n'influence pas significativement la pharmacocinétique de ces médicaments.  |



Vous aurez compris que vous pouvez accéder aux mêmes données archivées par différents parcours.

En tant que consultant/lecteur, vous avez uniquement l'accès à l'onglet « Chercher » (en haut à gauche) et il vous est théoriquement impossible de modifier des données. Les autres onglets sont réservés à la mise à jour de la base et à sa maintenance. HEDRINE a pour ambition de se développer. C'est une base évolutive qui se focalise pour l'instant uniquement sur les interactions avec les médicaments anticancéreux et quelques plantes de phytothérapie, mais qui a vocation à s'élargir dans un avenir proche... Merci de votre patience et bonne visite !

## BIBLIOGRAPHIE

- Ahmed S. M., Banner N. R., Dubrey S. W. Low cyclosporin-A level due to Saint John's wort in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant*. 2001; 20(7): 795
- Alscher D.M., Klotz U. Drug interaction of herbal tea containing St. John's wort with cyclosporine. *Transpl Int*. 2003; 16(7): 543-4
- Asif M. A brief study of toxic effects of some medicinal herbs on kidney. *Adv Biomed Res*. 2012; 1(3): 44-8
- Bae S.H., Kim D.H., et al. Toxic hepatitis associated with *Polygoni multiflori*. *Korean J Hepatol*. 2010; 16(2): 182-6
- Barnes J. Quality, efficacy and safety of complementary medicines: fashions, facts and future. Part II: Efficacy and safety. *Br J Clin Pharmacol*. 2003; 55(4): 331-40
- Barnes J., Anderson L.A., et al. *Echinacea* species (*Echinacea angustifolia* (DC.)Hell, *Echinacea pallida* (Nutt.)Nutt., *Echinacea purpurea* (L.) Moench: a review of their chemistry, pharmacology and clinical properties. *J Pharm Pharmacol*. 2005; 57(8): 929–54
- Barone G. W., Gurley B. J., Ketel B. L., et al. Drug interaction between St. John's wort and cyclosporine. *Ann Pharmacother*. 2000; 34(9): 1013-6
- Barone G.W., Gurley B.J., et al. Herbal supplements: a potential for drug interactions in transplant recipients. *Transplantation*. 2001; 71(2): 239-41
- Barrett B. Medicinal properties of Echinacea: a critical review. *Phytomedicine*. 2003; 10(1): 66-86
- Basu N.K., Kole L., et al. Targeted inhibition of glucuronidation markedly improves drug efficacy in mice-a model. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007; 360(1): 7-13
- Bauer S., Störmer E., Johne A., et al. Alterations in cyclosporin A pharmacokinetics and metabolism during treatment with St John's wort in renal transplant patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2003; 55(2): 203-11
- Beaulieu J. E. Herbal therapy interactions with immunosuppressive agents. *US Pharmacist*. 2001; 26(7): 13-22

Beckert B. W., Concannon M. J., Henry S. L., et al. The effect of herbal medicines on platelet function: an in vivo experiment and review of the literature. *Plast Reconstr Surg.* 2007; 120(7): 2044-50

Berk L. B., Beutler J. A., et al. Mistletoe (PDQ). National Cancer Institute. CancerNet. 2012

Bhardwaj R.K., Glaeser H., Becquemont L. et al. Piperine, a major constituent of black pepper, inhibits human glycoprotein and CYP 3A4. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 302(2): 645-50

Bolley R., Zülke C., et al. Tacrolimus-induced nephrotoxicity unmasked by induction of the CYP3A4 system with St John's wort. *Transplantation.* 2002; 73(6): 1009

Bone K. M. Potential interaction of *Ginkgo biloba* leaf with antiplatelet or anticoagulant drugs: what is the evidence? *Mol Nutr Food Res.* 2008; 52(7): 764-71

Borrelli F., Capasso R., Izzo A. A. Garlic (*Allium sativum L.*): adverse effects and drug interactions in humans. *Mol Nutr Food Res.* 2007; 51(11): 1386-97

Borrelli F., Izzo AA. Herb–Drug Interactions with St John's Wort (*Hypericum perforatum*): an Update on Clinical Observations. *AAPS J.* 2009; 11(4): 710-27

Bouziri A., Hamdi A., Menif K., et al. Hepatorenal injury induced by cutaneous application of *Atractylis gummifera L.* *Clin Toxicol. (Phila)* 2010; 48(7): 752-4

Breidenbach T., Hoffmann M.W., et al. Drug interaction of St John's wort with cyclosporin. *Lancet.* 2000; 355(9218): 1912

Breidenbach T., Kliem V., Burg M., et al. Profound drop of cyclosporin A whole blood trough levels caused by St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Transplantation.* 2000; 69(10): 2229-30

Bressler R. Herb-drug interactions. St. John's wort and prescription medications. *Geriatrics.* 2005; 60(7): 21-3

Briggs W. H., Xiao H., Parkin K. L., et al. Differential inhibition of human platelet aggregation by selected *Allium* thiosulfinates. *J Agric Food Chem.* 2000; 48(11): 5731-5

Bunchorntavakul C., Reddy K. R. Herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 37(1): 3-17

Chan T. Y. Interaction between warfarin and danshen (*Salvia miltiorrhiza*). *Ann Pharmacother.* 2001; 35(4): 501-4

Chavez M. L. Herbal-Drug Interactions. *InetCE.* 2005; 9(10): 1-30

Chavez M.L., Jordan M.A., Chavez PI. Evidence-based drug–herbal interactions. *Life Sci.* 2006; 78(18): 2146-57

Chen M.Y., Cai J.T., Du Q. Hepatic veno-occlusive disease associated with the use of *Gynura segetum*. *Eur J Intern Med.* 2007; 18(8): 609

Chen X-W., Serag E., Sneed K., et al. Herbal bioactivation, molecular targets and the toxicity relevance. *Chem Biol Interact.* 2011; 192(3): 161-76

Chen X. W., Serag E. S., Zhou S. F., et al. Clinical herbal interactions with conventional drugs: from molecules to maladies. *Curr Med Chem.* 2011; 18(31): 4836-50

Chitturi S., Farrell G. C. Hepatotoxic slimming aids and other herbal hepatotoxins. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 23(3): 366-73

Choi Y. H., Chin Y. W., Kim Y. G. Herb-drug interactions: Focus on metabolic enzymes and transporters. *Arch Pharm Res.* 2011; 34(11): 1843-63

Cohen P. A., Ernst E. Safety of herbal supplements: a guide for cardiologists. *Cardiovasc Ther.* 2010; 28(4): 246-53

Colalto C. Herbal interactions on absorption of drugs: mechanism of action and clinical risk assessment. *Pharmacol Res.* 2010; 62(3): 207-27

Conti E., De Checchi G., et al. *Lycopodium similiaplex* – induced acute hepatitis: a case report. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 20(5): 469-71

Daniele C., Dahamna S., et al. *Atractylis gummifera* L. poisoning: an ethnopharmacological review. *J Ethnopharmacol.* 2005; 97(2):175-81

Debelle F.D., Vanherweghem J.L., Nortier J.L. Aristolochic acid nephropathy: a worldwide problem. *Kidney Int.* 2008; 74(2): 158-69

De Jonge H., Vanrenterghem Y. Aristolochic acid: the common culprit of Chinese herbs nephropathy and Balkan endemic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23(1): 39-41

De Lima Toccafondo Vieira M., Huang S. M. Botanical-Drug Interactions: A scientific perspective. *Planta Med.* 2012; 78(13): 1400-15

De Smet P. Herbal medicine in Europe – Relaxing regulatory standards. *N Engl J Med.* 2005; 352(12): 1176-8

Di Y. M., Li C. G., Zhou S. F., et al. Clinical drugs that interact with St. John's wort and implication in drug development. *Curr Pharm Des.* 2008; 14(17): 1723-42

Duclos J., Goecke H. Hierba del clavo (*Geum chilense*) modifying cyclosporine levels: potential risk for transplanted people. *Rev Med Chil.* 2001; 129(7): 789-90

Egashira K., Fukuda E., et al. Pomelo-induced increase in the blood level of tacrolimus in a renal transplant patient. *Transplantation.* 2003; 75(7): 1057

Egashira K., Ohtani H., Itoh S., et al. Inhibitory effects of pomelo on the metabolism of tacrolimus and the activities of CYP3A4 and P-glycoprotein. *Drug Metab Dispos.* 2004; 32(8): 828-33

Egashira K., Sasaki H., et al. Food-drug interaction of tacrolimus with pomelo, ginger, and turmeric juice in rats. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2012; 27(2): 242-7

Elinav E., Chajek-Shaul T. Licorice consumption causing severe hypokalemic paralysis. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78(6): 767-8

Ernst E. St John's Wort supplements endanger the success of organ transplantation. *Arch Surg.* 2002; 137(3): 316-9

Ernst E. The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: Ginkgo, St. John's Wort, ginseng, echinacea, saw palmetto, and kava. *Ann Inter Med.* 2002; 136(1): 42-53

Estes J. D., Stolpman D., Olyaei A., et al. High prevalence of potentially hepatotoxic herbal supplement use in patients with fulminant hepatic failure. *Arch Surg.* 2003; 138(8): 852-8

Fasinu P.S., Bouic P.J., Rosenkranz B. An overview of the evidence and mechanisms of herb-drug interactions. *Front Pharmacol.* 2012; 3: 69

Fisher A., Purcell P., Le Couteur P. Toxicity of *Passiflora incarnata* L. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2000; 38(1): 63-6

Foronczewicz B., Mucha K., et al. Dietary supplements and herbal preparations in renal and liver transplant recipients. *Transplant Proc.* 2011; 43(8): 2935-7

Francini-Pesenti F., Puato M., Piccoli A., et al. Licorice-induced hypokalaemia and water retention in the absence of hypertension. *Phytother Res.* 2008; 22(4): 563-5

- Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet*. 2000; 355(9198): 134-8
- Fugh-Berman A., Ernst E. Herb–drug interactions: review and assessment of report reliability. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 52(5): 587-95.
- Fukatsu S., Fukudo M., Masuda S., et al. Delayed effect of grapefruit juice on pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in a living-donor liver transplant recipient. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2006; 21(2): 122-5
- Furukawa M., Kasajima S., Nakamura Y., et al. Toxic hepatitis induced by show-wu-pian, a Chinese herbal preparation. *Intern Med*. 2010; 49(15): 1537-40
- Gabardi S., Munz G., Ulbricht C. A review of dietary supplement-induced renal dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007; 2(4): 757-65
- Giordani R., Regli P., Kaloustian J., et al. Antifungal effect of various essential oils against *Candida albicans*. Potentiation of antifungal action of amphotericin B by essential oil from *Thymus vulgaris*. *Phytother Res*. 2004; 18(12): 990-5
- Gloro R., Hourmand-Ollivier I., Mosquet B., et al. Fulminant hepatitis during self-medication with hydroalcoholic extract of green tea. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005; 17(10): 1135-7
- Goetz P. Les plantes immunostimulantes adjuvantes de la thérapie antitumorale. *Phytothérapie*. 2004; 2(6): 180-2
- Goldstein L. H., Elias M., et al. Consumption of herbal remedies and dietary supplements amongst patients hospitalized in medical wards. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 64(3): 373-80
- Gori L., Galluzzi P., Mascherini V., et al. Two contemporary cases of hepatitis associated with *Teucrium chamaedrys* L. decoction use: case reports and review of literature. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2011; 109(6): 521-6
- Gouws C., Steyn D., et al. Combination therapy of Western drugs and herbal medicines: recent advances in understanding interactions involving metabolism and efflux. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012; 8(8): 973-84
- Grenier J., Fradette C., Morelli G., et al. Pomelo juice, but not cranberry juice affects the pharmacokinetics of cyclosporine in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 2006; 79(3): 255-62
- Gunston G. D., Mehta U. Potentially serious drug interactions with grapefruit juice. *S Afr Med J*. 2000; 90(1): 41

- Gurley B. J. Pharmacokinetic herb-drug interactions (Part 2): Drug interactions involving popular botanical dietary supplements and their clinical relevance. *Planta Med.* 2012; 78(13): 1490-1514
- Haller C. Clinical approach to adverse events and interactions related to herbal and dietary supplements. *Clin toxicol.* 2006; 44(5): 605-10
- He S.-M., Li C. G., Liu J.-P., et al. Disposition pathways and pharmacokinetics of herbal medicines in humans. *Curr Med Chem.* 2010; 17(33): 4072-113
- He S.- M., Chan E., Zhou S.- F. ADME properties of herbal medicines in humans: evidence, challenges and strategies. *Curr Pharm Des.* 2011; 17(4): 357-407
- Henderson L., Yue Q. Y., et al. St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *Br J Clin Pharmacol.* 2002; 54(4): 349-56
- Hennessy M., Kelleher D., et al. St John's Wort increases expression of P-glycoprotein: Implications for drug interactions. *Br J Clin Pharmacol.* 2002; 53(1): 75-82
- Hermann R., Von Richter O. Clinical evidence of herbal drug as perpetrators of pharmacokinetic drug interactions. *Planta Med.* 2012; 78(13): 1458-77
- Hsiu S.L., Hou Y.C., Wang Y.H., et al. Quercetin significantly decreased cyclosporine oral bioavailability in pigs and rats. *Life Sci.* 2002; 72(3): 227-35
- Hu Z., Yang X., Ho P. C., et al. Herb–drug interactions: a literature review. *Drugs.* 2005; 65(9): 1239-82
- Isbrucker R.A., Burdock G.A. Risk and safety assessment on the consumption of licorice root (*Glycyrrhiza* sp.), its extract and powder as a food ingredient, with emphasis on the pharmacology and toxicology of glycyrrhizin. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2006; 46(3): 167-92
- Izzo A. A. Drug interactions with St. John's Wort (*Hypericum perforatum*): a review of clinical evidence. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2004; 42(3): 139-48
- Izzo AA. Herb-drug interactions: an overview of the clinical evidence. *Fundam Clin Pharmacol.* 2005; 19(1): 1-16
- Izzo A. A., Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review. *Drugs.* 2009; 69(13): 1777-98
- Izzo A. A. Interactions between herbs and conventional drugs: overview of the clinical data. *Med Princ Pract.* 2012; 21(5): 404-28

- Jayasekera N., Moghal A., Kashif F., et al. Herbal medicines and postoperative haemorrhage. *Anaesthesia*. 2005; 60(7): 725-6
- Jetter A., Kinzig-Schippers M., Walchner-Bonjean M., et al. Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of sildenafil. *Clin Pharmacol Ther*. 2002; 71(1):21-9
- Joos S., Glassen K., Musselmann B. Herbal Medicine in Primary Healthcare in Germany: The Patient's Perspective. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012; Epub 2012 Dec 31
- Kang B. Y., Chung S. W., Kim S. H., et al. Inhibition of interleukin-12 and interferon-gamma production in immune cells by tanshinones from *Salvia miltiorrhiza*. *Immunopharmacology*. 2000; 49(3): 355-61
- Karlioiva M., Treichel U., Malagò M., et al. Interaction of *Hypericum perforatum* (St. John's wort) with cyclosporin A metabolism in a patient after liver transplantation. *J Hepatol*. 2000; 33(5): 853-5
- Kauma H., Koskela R., Makisalo H., et al. Toxic acute hepatitis and hepatic fibrosis after consumption of chaparral tablets. *Scand J Gastroenterol*. 2004; 39(11): 1168-71
- Kennedy D.A., Seely D. Clinically based evidence of drug-herb interactions: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf*. 2010; 9(1): 79-124
- Kiani J., Imam S. Z. Medicinal importance of grapefruit juice and its interaction with various drugs. *Nutrition Journal*. 2007; 6(1): 33-41
- Kiefer D., Pantuso T. *Panax ginseng*. *Am Fam Physician*. 2003; 68(8): 1539-42
- Kim R. B. Drugs as P-glycoprotein substrates, inhibitors, and inducers. *Drug Metab Rev*. 2002; 34(1-2): 47-54
- Klein R. Effects of Mistletoe extracts on immunocompetent cells *in vitro* and *in vivo*. *Phytomedicine*. 2007; 14(7): 6
- Knotek K., Verner V., et al. Prevalence and use of herbal products in the Czech Republic: Over-the-counter survey among adult pharmacies clients. *Complement Ther Med*. 2012; 20(4): 199-206
- Koch E., Lanzendörfer-Goosens W, Wohn C. Stimulation of interferon (IFN) $\alpha$ -synthesis and natural killer (NK) cell activity by an aqueous-ethanolic extract from roots of *Pelargonium sidoides*. *Naunyn-Schmiederbergs Arch Pharmacol*. 2002; 365(1s): R75



- Kolodziej H., Kiderlen A. F. In vitro evaluation of antibacterial and immunomodulatory activities of *Pelargonium reniforme*, *Pelargonium sidoides* and the related herbal drug preparation EPs 7630. *Phytomedicine*. 2007; 14(1s): 18-26
- Kudva A. K., Manoj M. N., Swamy B.M., et al. Complexation of amphotericin B and curcumin with serum albumins: solubility and effect on erythrocyte membrane damage. *J Exp Pharmacol*. 2011; 3: 1-6
- Kyo E., Uda N., Kasuga S., et al. Immunomodulatory effects of aged garlic extract. *J Nutr*. 2001; 131(3s): S1075-9
- Laird J. Interactions between supplements and drugs: deciphering the evidence. *JAAPA*. 2012; 24(12): 44-6, 48-9
- Levitsky J., Alli T. A., Wisecarver J., et al. Fulminant liver failure associated with the use of black cohosh. *Dig Dis Sci*. 2005; 50(3): 538-9
- Light T. D., Light J.A. Acute renal transplant rejection possibly related to herbal medications. *Am J Transplant*. 2003; 3(12): 1608-9
- Lin S. H., Yang S. S., Chau T., et al. An unusual cause of hypokalemic paralysis: chronic licorice ingestion. *Am J Med Sci*. 2003; 325(3): 153-6
- Little C. Patient expectations of 'effectiveness' in health care: an example from medical herbalism. *J Clin Nurs*. 2012; 21(5-6): 718-27
- Liu C., Shang Y.F., Zhang X.F., et al. Co-administration of grapefruit juice increases bioavailability of tacrolimus in liver transplant patients: a prospective study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009; 65(9): 881-5
- Liu C.-X., Yi X.-L., Si D.-Y., et al. Herb-drug interactions involving drug metabolizing enzymes and transporters. *Curr Drug Metab*. 2011; 12(9): 835-49
- Lynch C. R., Folkers M. E., Hutson W. R. Fulminant hepatic failure associated with the use of black cohosh: a case report. *Liver Transpl*. 2006; 12(6): 989-92
- MacDonald J. A., Langer R. F. Structure-activity relationships for selected sulfur-rich antithrombotic compounds. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000; 273(2): 421-4
- Madabushi R., Frank B., et al. Hyperforin in St. John's wort drug interactions. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006; 62(3): 225-33

Mai I., Krüger H., et al. Hazardous pharmacokinetic interaction of Saint John's wort (*Hypericum perforatum*) with the immunosuppressant cyclosporin. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2000; 38(10): 500-2

Mai I., Störmer E., Bauer S., et al. Impact of St John's wort treatment on the pharmacokinetics of tacrolimus and mycophenolic acid in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18(4): 819-22

Mandelbaum A., Pertzborn F., Martin-Facklam M. et al. Unexplained decrease of cyclosporin trough levels in a compliant renal transplant patient. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15(9): 1473-4

Mannel M. Drug interactions with St John's wort: mechanisms and clinical implications. *Drug Saf.* 2004; 27(11): 773-97

Markowitz J.S., Von Moltke L.L., et al. Predicting interactions between conventional medications and botanical products on the basis of in vitro investigations. *Mol Nutr Food Res.* 2008; 52(7): 747-54

Mazzanti G., Battinelli L., Daniele C., et al. New case of acute hepatitis following the consumption of Shou Wu Pian, a Chinese herbal product derived from *Polygonum multiflorum*. *Ann Intern Med.* 2004; 140(7): 587-8

Mazzanti G., Menniti-Ippolito F., Moro P. A., et al. Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009; 65(4): 331-41

Miller L. G. Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch Intern Med.* 1998; 158(20): 2200-11

Millonig G., Stadlmann S., Vogel W. Herbal hepatotoxicity: acute hepatitis caused by a Noni preparation (*Morinda citrifolia*). *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 17(4): 445-7

Mills E., Wu P., Johnston B. C. Natural health product–drug interactions: a systematic review of clinical trials. *Ther Drug Monit.* 2005; 27(5): 549-57

Mohamed M. F., Frye R. F. Inhibition of Intestinal and Hepatic Glucuronidation of Mycophenolic Acid by *Ginkgo biloba* extract and flavonoids. *Drug Metab Dispos.* 2010; 38(2): 270-75

Mohamed M. F., Frye R. F. Effects of herbal supplements on drug glucuronidation. Review of clinical, animal, and *In vitro* studies. *Planta Med.* 2011; 77(4): 311-21

- Moro P. A., Cassetti F., Giugliano G., et al. Hepatitis from Greater celandine (*Chelidonium majus* L.): review of literature and report of a new case. *J Ethnopharmacol.* 2009; 124(2): 328-32
- Moschella C., Jaber B. L. Interaction between cyclosporine and *Hypericum perforatum* (St. John's wort) after organ transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38(5): 1105-7
- Mouaffak Y, Boutbaoucht M., Eljaidi A., et al. Intoxication mortelle au chardon à glu : à propos d'un cas. 2013; *Arch Pediatr.* 20(5): 496-8
- Mueller S.C., Majcher-Peszynska J., et al. The extent of induction of CYP3A by St. John's wort varies among products and is linked to hyperforin dose. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006; 62(1): 29-36
- Mullin G. The use of complementary and alternative medicine for liver disease: part II. *Nutr Clin Pract.* 2013; 28(2): 277-9
- Mumoli N., Cei M. Licorice-induced hypokalemia. *Int J Cardiol.* 2008; 124(3): e42-4
- Murphy S.C., Agger S., Rainey P.M. Too much of a good thing: a woman with hypertension and hypokalemia. *Clin Chem.* 2009; 55(12): 2093-6
- Na H., Ji H. Y., et al. Evaluation of metabolism-mediated herb-drug interactions. *Arch Pharm Res.* 2011; 34(11): 1829-42
- Naser B., Schnitker J., Minkin M. J., et al. Suspected black cohosh hepatotoxicity: no evidence by meta-analysis of randomized controlled clinical trials for isopropanolic black cohosh extract. *Menopause.* 2011; 18(4): 366-75
- Neff G. W., O'Brien C., Montalbano M., et al. Consumption of dietary supplements in a liver transplant population. *Liver Transpl.* 2004; 10(7): 881-5
- Nowack R., Nowack B. Herbal teas interfere with cyclosporin levels in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20(11): 2554-6
- Nowack R. Herb-drug interactions in nephrology: documented and theoretical. *Clin Nephrol.* 2008; 69(5): 319-25
- Nowack R. Review article: cytochrome P450 enzyme, and transport protein mediated herb-drug interactions in renal transplant patients: Grapefruit juice, St John' Wort - and beyond! *Nephrology.* 2008; 13(4): 337-47
- Nowack R., Ballé C., Birnkammer F., et al. Complementary and alternative medications consumed by renal patients in southern Germany. *J Ren Nutr.* 2009; 19(3): 211-9

Page R.L. 2nd, Lawrence J. D. Potentiation of warfarin by Dong quai. *Pharmacotherapy*. 1999; 19(7): 870-6

Paine M.F., Widmer W.W., et al. Further characterization of a furanocoumarin-free grapefruit juice on drug disposition: studies with cyclosporine. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87(4): 863-71

Pal D., Mitra A.K. MDR- and CYP3A4-mediated drug-herbal interactions. *Life Sci*. 2006; 78(18): 2131-45

Park G. J., Mann S. P., Ngu M. C. Acute hepatitis induced by Shou-Wu-Pian, a herbal product derived from *Polygonum multiflorum*. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001; 16(1): 115-7

Petit F. Interactions pharmacocinétiques entre préparation à base de plantes et médicament : une revue de l'importance clinique. *Phytothérapie*. 2012; 10(3): 170-82

Peynaud D., Charpiat B., Vial T., et al. Tacrolimus severe overdose after intake of masked grapefruit in orange marmalade. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007; 63(7): 721-2

Peyrin-Biroulet L., Barraud H., Petit-Laurent F., et al. Hépatotoxicité de la phytothérapie: données cliniques, biologiques, histologiques et mécanismes en cause pour quelques exemples caractéristiques. *Gastroenterol Clin Biol*. 2004; 28(6-7): 540-50

Pina-Vaz C., Goncalves Rodrigues A., Pinto E., et al. Antifungal activity of *Thymus* oils and their major compounds. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004; 18(1): 73-8

Popat A., Shear N. H., Malkiewicz I., et al. The toxicity of *Callilepis laureola*, a South African traditional herbal medicine. *Clin Biochem*. 2001; 34(3): 229-36

Posadzki P., Watson L., Ernst E. Herb-drug interactions: an overview of systematic reviews. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 75(3): 603-18

Posadzki P., Watson L., Alotaibi A., et al. Prevalence of herbal medicine use by UK patients/consumers: a systematic review of surveys. *Focus Altern Complement Ther*. 2013; 18(1): 19-26

Prasad G.V., Wong T., Meliton G., et al. Rhabdomyolysis due to red yeast rice (*Monascus purpureus*) in a renal transplant recipient. *Transplantation*. 2002; 74(8): 1200-1

Quinkler M., Stewart P. M. Hypertension and the cortisol-cortisone shuttle. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(6): 2384-92

- Rahimi R., Abdollahi M. An update on the ability of St. John's wort to affect the metabolism of other drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012; 8(6): 691-708
- Rahman K., Billington D. Dietary supplementation with aged garlic extract inhibits ADP-induced platelet aggregation in humans. *J Nutr.* 2000; 130(11): 2662-5
- Rahman K. Effects of garlic on platelet biochemistry and physiology. *Mol Nutr Food Res.* 2007; 51(11): 1335-44
- Robinson M. M., Zhang X.X. The World medicines situation 2011 – Traditional medicines: global situation, issues and challenges. WHO. 2011
- Ruschitzka F., Meier P.J., et al. Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. *Lancet.* 2000; 355(9203): 548-9
- Sachar M., Ma X. Nuclear receptors in herb-drug interactions. *Drug Metab Rev.* 2013; 45(1): 73-8
- Sagir A., Schmitt M., Dilger K., et al. Inhibition of cytochrome P450 3A: relevant drug interactions in gastroenterology. *Digestion.* 2003; 68(1): 41-8
- Savovic' J., Wider B., Ernst E. Effects of *Ginkgo biloba* on blood coagulation parameters: a systematic review of randomised clinical trials. *Evid Based Integrative Med.* 2005; 2(3): 167-76
- Saw J. T., Bahari M. B., Ang H. H., et al. Potential drug-herb interaction with antiplatelet/anticoagulant drugs. *Complement Ther Clin Pract.* 2006; 12(4): 236-41
- Seden K., Dickinson L., Khoo S., et al. Grapefruit-Drug interactions. *Drugs.* 2010; 70(18): 2373-407
- Shakeel M., Trinidad A., Ah-See K. W. Complementary and alternative medicine use by otolaryngology patients: a paradigm for practitioners in all surgical specialties. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010; 267(6): 961-71
- Shi S., Klotz U. Drug interactions with herbal medicines. *Clin Pharmacokinet.* 2012; 51(2): 77-104
- Shin H. R., Kim J. Y., Yun T. K., et al. The cancer-preventive potential of *Panax ginseng*: a review of human and experimental evidence. *Cancer Causes Control.* 2000; 11(6): 565-76
- Sigurjonsdottir H.A., Franzson L., et al. Licorice-induced rise in blood pressure: a linear dose response relationship. *J Hum Hypertens.* 2001; 15(8): 549–52

Sinxadi P., Blockman M. Possible herbal medicine-drug interactions in the postoperative period. CME. 2008; 26(3): 157-9

Skalli S., Alaoui I., Pineau A., et al. L'intoxication par le chardon à glu (*Atractylis gummifera* L.); à propos d'un cas clinique. Santé publique. 2002; Manuscrit n°2395: 284-6

Skalli S., Zaid A, Soulaymani R. Drug interactions with herbal medicines. Ther Drug Monit. 2007; 29(6): 679-86

Skoulidis F., Alexander G. J., Davies S. E. Ma huang associated acute liver failure requiring liver transplantation. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005; 17(5): 581-4

Stadlbauer V., Fickert P., Lackner C., et al. Hepatotoxicity of NONI juice: report of two cases. World J Gastroenterol. 2005; 11(30): 4758-60

Steinhoff B. Current perspectives on herb-drug interactions in the European regulatory landscape. Planta Med. 2012; 78(13): 1416-20

Stickel F., Baumuller H. M., Seitz K., et al. Hepatitis induced by Kava (*Piper methysticum* rhizoma). J Hepatol. 2003; 39(1): 62-7

Stickel F., Poschl G., Seitz H. K. Acute hepatitis induced by Greater Celandine (*Chelidonium majus*). Scand J Gastroenterol. 2003; 38(5): 565-8

Stickel F., Patsenker E., Schuppan D. Herbal hepatotoxicity. J Hepatol. 2005; 43(5): 901-10

Szolomicki S., Samochowiec L., et al. The influence of active components of *Eleutherococcus senticosus* on cellular defence and physical fitness in man. Phytother Res. 2000; 14(1): 30-5

Tachjian A., Maria V., Jahangir A. Use of herbal products and potential interactions in patients with cardiovascular diseases. J Am Coll Cardiol. 2010; 55(6): 515-25

Tarirai C., Viljoen A.M., Hamman J.H. Herb-drug pharmacokinetic interactions reviewed. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2010; 6(12): 1515-38

Teschke R., Schwarzenboeck A., Hennermann K. H. Kava hepatotoxicity: a clinical survey and critical analysis of 26 suspected cases. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2008; 20(12): 1182-93

Teschke R. Hepatotoxicity by drugs and dietary supplements: safety perspectives on clinical and regulatory issues. Ann Hepatol. 2009; 8(3): 184-95

- Teschke R., Wolff A. Kava hepatotoxicity. *Dig Liver Dis.* 2009; 41(12): 891-901
- Teschke R., Schwarzenboeck A. Suspected hepatotoxicity by *Cimicifugae racemosae* rhizoma (black cohosh, root): critical analysis and structured causality assessment. *Phytomedicine.* 2009; 16(1): 72-84
- Teschke R. Kava hepatotoxicity—a clinical review. *Ann Hepatol.* 2010; 9(3): 251-65
- Teschke R. Kava hepatotoxicity: pathogenetic aspects and prospective considerations. *Liver Int.* 2010; 30(9): 1270-9
- Teschke R., Schwarzenboeck A., et al. Herb induced liver injury presumably caused by black cohosh: a survey of initially purported cases and herbal quality specifications. *Ann Hepatol.* 2011; 10(3): 249-59
- Teschke R., Glass X., Schulze J. Herbal hepatotoxicity by Greater Celandine (*Chelidonium majus*): Causality assessment of 22 spontaneous reports. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2011; 61(3): 282-91
- Teschke R., Glass X., et al. Suspected Greater Celandine hepatotoxicity: Liver specific causality evaluation of published case reports from Europe. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012; 24(3): 270-80
- Teschke R., Frenzel C., Glass X., et al. Greater Celandine hepatotoxicity: a clinical review. *Ann Hepatol.* 2012; 11(6): 838-48
- Teschke R., Wolff A., Frenzel C., et al. Herbal hepatotoxicity: a tabular compilation of reported cases. *Liver Int.* 2012; 32(10): 1543-56
- Teschke R., Frenzel C., et al. Herbal hepatotoxicity: A critical review. *Br J Clin Pharmacol.* 2013; 75(3): 630-6
- Tickerhoof L., Wegener M. M., Cacciarelli T.V., et al. Alternative therapy use in liver transplant recipients. *Prog Transplant.* 2006; 16(3): 226-31
- Tirona R.G., Bailey D.G. Herbal product-drug interactions mediated by induction. *Br J Clin Pharmacol.* 2006; 61(6): 677-81
- Tsao S., Yin M. Enhanced inhibitory effect from interaction of curcumin with amphotericin B or fluconazole against *Candida* species. *J Food Drug Anal.* 2000; 8(3):208-12
- Torbey E., Abi Rafeh N., Khoueiry G., et al. Ginseng: a potential of long QT. *J Electrocardiol.* 2011; 44(3): 357-8

Tovar R. T., Petzel R. M. Herbal toxicity. *Dis Mon.* 2010; 55(10): 592-641

Tsai H.-H., Lin H.-W., Simon Pickard A. Evaluation of documented drug interactions and contraindications associated with herbs and dietary supplements: a systematic literature review. *Int J Clin Pract.* 2012; 66(11): 1056-78

Tsai H.-H., Lin H.-W., et al. A review of potential harmful interactions between anticoagulant/antiplatelet agents and Chinese herbal medicines. 2013; *PLoS ONE* 8(5): e64255

Tu J.H., He Y.J., et al. Effect of glycyrrhizin on the activity of CYP3A enzyme in humans. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010; 66(8): 805-10

Turton-Weeks S. M., Barone G. W., Gurley B. J., et al. St John's wort: a hidden risk for transplant patients. *Prog Transplant.* 2001; 11(2): 116-20

Ulbricht C., Basch E., et al. An evidence-based systematic review of herb and supplement interactions by the Natural Standard Research Collaboration. *Expert Opin Drug Saf.* 2006; 5(5): 719-28

Ulbricht C., Costa D., et al. An Evidence-Based Systematic Review of Spearmint by the Natural Standard Research Collaboration. *J Diet Suppl.* 2010; 7(2): 179-215

Ulbricht C., Abrams T. R., et al. An Evidence-Based Systematic Review of Umckaloabo (*Pelargonium sidoides*) by the Natural Standard Research Collaboration. *J Diet Suppl.* 2010; 7(3): 283-302

Venkataramanan R., Komoroski B., Strom S. *In vitro* and *in vivo* assessment of herb drug interactions. *Life Sci.* 2006; 78(18): 2105-15

Verhelst X., Burvenich P., et al. Acute hepatitis after treatment for hair loss with oral green tea extracts (*Camellia sinensis*). *Acta Gastroenterol Belg.* 2010; 72: 262-4

Wacher V. J., Wong S., Wong H. T. Peppermint oil enhances cyclosporine oral bioavailability in rats: comparison with D-alpha-tocopheryl poly(ethylene glycol 1000) succinate (TPGS) and ketoconazole. *J Pharm Sci.* 2002; 91(1): 77-90

Wang M. Q., Guilbert L. J., Ling L., et al. Immunomodulating activity of CVT-E002, a proprietary extract from North American ginseng (*Panax quinquefolium*). *J Pharm Pharmacol.* 2001; 53(11): 1515-23

Wei H., Tao X., Di P., et al. Effects of traditional Chinese medicine Wuzhi Capsule on pharmacokinetics of Tacrolimus in rats. *Drug Metab Dispos.* 2013; 41(7): 1398-403



Wienkers L., Heath Y. Predicting *in vivo* drug interactions from *in vitro* drug discovery data. 2005; 4(10): 825-33

Wilasrusmee C., Kittur S., et al. *In vitro* immunomodulatory effects of ten commonly used herbs on murine lymphocytes. J Altern Complement Med. 2002; 8(4): 467-75

Willett K., Roth R., Walker L. Workshop overview: hepatotoxicity assessment for botanical dietary supplements. Toxicol Sci. 2004; 79(1): 4-9

Williamson E.M. Interactions between herbal and conventional medicines. Expert Opin Drug Saf. 2005; 4(2): 355-78

Woo T. M. When nature and pharmacy collide: drug interactions with commonly used herbs. Adv Nurse Pract. 2008; 16(7): 69-72

Wu X., Li Q., et al. Effects of berberine on the blood concentration of cyclosporin A in renal transplanted recipients: Clinical and pharmacokinetic study. Eur J Clin Pharmacol. 2005; 61(8): 567-72

Xin H. W., Wu X. C., Li Q., et al. The effects of berberine on the pharmacokinetics of cyclosporin A in healthy volunteers. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2006; 28(1): 25-9

Xin H. W., Wu X. C., Li Q., et al. Effects of *Schisandra sphenanthera* extract on the pharmacokinetics of tacrolimus in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 2007; 64(4): 469-75

Xin H.W., Li Q., et al. Effects of *Schisandra sphenanthera* extract on the blood concentration of tacrolimus in renal transplant recipients. Eur J Clin Pharmacol. 2011; 67(12): 1309-11

Xue X., Qin X., Xu C., et al. Effect of Wuzhi Tablet (*Schisandra sphenanthera* extract) on the Pharmacokinetics of Cyclosporin A in Rats. Phytother Res. 2012; 1099-1573

Yang C., Y. Chao P.D., et al. Marked decrease of cyclosporin bioavailability caused by coadministration of ginkgo and onion in rats. Food Chem Tox. 2006; 44(9): 1572-8

Yang X. X., Hu Z. P., Duan W., et al. Drug-herb interactions: eliminating toxicity with hard drug design. Curr Pharm Des. 2006; 12(35): 4649-64

Yorgun H., Aksoy H., Sendur M.A., et al. Brugada syndrome with aborted sudden cardiac death related to liquorice-induced hypokalemia. Med Princ Pract. 2010. 19(6): 485-9

Yu C.P., Wu P.P., et al. Quercetin and rutin reduced the bioavailability of cyclosporine from Neoral, an immunosuppressant, through activating P-glycoprotein and CYP 3A4. *J Agric Food Chem.* 2011; 59(9): 4644-8

Yuce B., Gulberg V., Diebold J., et al. Hepatitis induced by Noni juice from *Morinda citrifolia*: a rare cause of hepatotoxicity or the tip of the iceberg? *Digestion.* 2006; 73(2-3): 167-70

Zadoyan G., Fuhr U. Phenotyping studies to assess the effects of phytopharmaceuticals on in vivo activity of main human cytochrome P450 enzymes. *Planta Med.* 2012; 78(13): 1428-57

Zhou S. F., Gao Y., Jiang W., et al. Interactions of Herbs with Cytochrome P450. *Drug Metab Rev.* 2003; 35(1): 35-98

Zhou S. F., Lim L. Y., Chowbay B. Herbal Modulation of P-Glycoprotein. *Drug Metab Rev.* 2004; 36(1): 57-104

Zhou S. F., Zhou Z. W., Li C. G., et al. Identification of drugs that interact with herbs in drug development. *Drug Discov Today.* 2007; 12(15-16): 664-73

## SERMENT DES APOTHICAIRES

Faculté de Pharmacie de Grenoble



# Serment des Apothicares



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

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

NOM : CHAUDIER Roselyne

TITRE : Interactions Plantes et Médicaments post-greffe : participation à HEDRINE

## Résumé

Ce travail de thèse a permis d'enrichir HEDRINE, base de données créée par Florence SOUARD, en s'intéressant aux interactions entre les plantes et les médicaments utilisés après des greffes hépatique et rénale surtout.

Les patients greffés sont particulièrement à risque du fait de leur état affaibli et des médicaments qu'ils prennent, des médicaments dits à marge thérapeutique étroite. Il faut donc être très vigilant par rapport à ce qu'ils consomment sachant que les médecines complémentaires et alternatives dont la phytothérapie sont de plus en plus utilisées et que tout n'est pas sans risque.

## MOTS CLES

Médecines complémentaires et alternatives, HEDRINE, base de données, interaction plante-médicament, immunosuppresseur, greffe.

Adresse :

12 rue des Luettes

07300 TOURNON

pinklinechaudier@hotmail.com