



HAL
open science

Les interactions entre plantes et médicaments

Navarette Sandra, Saussays Charline

► **To cite this version:**

Navarette Sandra, Saussays Charline. Les interactions entre plantes et médicaments. Sciences pharmaceutiques. 2011. dumas-00641779

HAL Id: dumas-00641779

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00641779v1>

Submitted on 16 Nov 2011

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.

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

2011

N°

**LES INTERACTIONS ENTRE PLANTES ET
MÉDICAMENTS**

THÈSE

Présentée pour l'obtention du titre de DOCTEUR EN
PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

Par

M^{elle} NAVARETTE Sandra, Née le 25 Décembre 1985 à Echirolles
Et

M^{elle} SAUSSAYS Charline, Née le 6 Aout 1986 à Cluses

Thèse soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de Grenoble le
9 Novembre 2011

Devant le jury composé de :

Pr MARIOTTE Anne Marie

Mme VILLIER Céline : Praticien hospitalier, CRPV de Grenoble

Mme SOUARD Florence, MCU, Directeur de la thèse

Président du jury :

M. ALLENET Benoît, MCU-PH, Pôle Pharmacie, CHU de Grenoble

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 2010-2011

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (n = 18)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Gélénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)- <i>À partir du 1^{er} mai</i>
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	René	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH) - <i>À partir du 1^{er} mai</i>
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotecnologie (IAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

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

BUSSER	Benoît	Biochimie (IAB, AHU-Biochimie)
MONNERET	Denis	Biochimie (HP2, AHU-Biochimie)

ENSEIGNANTS ANGLAIS (n=3)

COLLE	Pierre Emmanuel	Maître de conférence
FITE	Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER	Laurence	professeur Certifié

ATER (n= 5)

DEFENDI Frédérica	ATER	Immunologie Médicale (GREPI-TIMC)
GRATIA Séverine	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (LBFA)
REGENT Myriam	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (IAB)
ROSSI Caroline	ATER	Anglais Master ISM (JR)
RUFFIN Emilie	ATER	Pharmacie Galénique (Therex/TIMC, La serve)
SAPIN Emilie	ATER	Physiologie Pharmacologie (HP2)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=7)

BOUCHET	Audrey	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Biotechnologie (GIN, ESRF)
DUCAROUGE	Benjamin	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Laboratoire HP2 (JR)
FAVIER	Mathieu	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
HAUDECOEUR	Romain	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Chimie Thérapeutique (DPM)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Informatique C2i
POULAIN	Laureline	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=3)

BELLET :	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

Doyen de la Faculté : **M. Christophe RIBUOT**
 Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2010-2011

MAITRE DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 34)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I / MCU-PH)
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	Nawel	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	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (GIN / MCU-PH)
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 Organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roget
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : 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
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

A notre président de thèse,

M. ALLENET Benoît

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de présider ce jury et de juger notre travail,

Nous vous remercions pour vos précieux conseils et votre confiance,

Veillez trouver ici la preuve de notre sincère reconnaissance.

A notre directeur de thèse,

Mme SOUARD Florence

Vous nous avez fait l'honneur de diriger notre travail,

Nous vous remercions pour la patience dont vous avez fait preuve à l'égard de nos travaux,

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

A nos juges,

Mme MARIOTTE Anne-Marie

Mme VILLIER Céline

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

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

Veillez trouver ici nos profonds remerciements.

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

Pour nous avoir transmis leurs connaissances et avoir fait de nous les pharmaciens que nous sommes aujourd'hui.

A tous ceux qui, d'une manière ou d'une autre, nous ont soutenues ou aidées dans la réalisation de notre travail.

Remerciements personnels

À mes parents,

Pour leur contribution, leur soutien et leur patience tout au long de mes études et sans lesquels je ne serai pas là aujourd'hui,

C'est à vous que je 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.

À mes grands parents,

Pour l'intérêt qu'ils ont porté à mes études et pour leur soutien.

À Audrey,

Pour m'avoir toujours épaulée malgré la distance qui nous sépare.

À Noémie,

Pour tous ces bons moments passés ensemble.

À Sébastien,

Pour m'avoir encouragée à entreprendre ces études et avoir toujours cru en moi.

Merci !

Sandra

À mes parents,

À qui je dois tout,

Pour m'avoir soutenue et encouragée tout au long de mes études,

Pour tout ce que vous m'avez inculqué et appris, pour votre présence et votre exemple,

Pour m'avoir permis de devenir qui je suis aujourd'hui.

J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi.

Je vous dédie tout particulièrement cette thèse car c'est grâce à vous si je la soutiens aujourd'hui.

À mes beaux parents,

Pour les innombrables heures de révisions que vous m'avez permis de passer chez vous.

À Aurélie et Georges,

Pour m'avoir supportée et épaulée depuis toutes ces années,

Pour m'avoir aidée lors de mes révisions et ainsi participé à ma réussite.

À Thomas,

À qui je souhaite de trouver, tout comme moi, dans quelques années une voie dans laquelle tu t'épanouiras.

À mes grands parents,

Pour tous les merveilleux souvenirs de mon enfance passés en votre présence.

À mes amis,

Pour votre simple présence à mes côtés.

À mon maître de stage et l'équipe de la pharmacie du Foron

Pour m'avoir accueillie au sein de votre officine,

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

Pour m'avoir donné le temps nécessaire à la réalisation de cette thèse

Veillez trouver ici mes remerciements sincères.

À Jérémy,

Pour m'avoir soutenue, conseillée mais surtout supportée ces six dernières années dans les bons et les mauvais moments,

Pour avoir participé à ma réussite en m'encourageant et me poussant à travailler toujours plus,

Pour avoir su m'enfermer dans un bureau, face à mes révisions, quand il le fallait.

Avec cette thèse une page se tourne ; je suis heureuse d'ouvrir la suivante en ta présence, en espérant que nous pourrons enfin mener à bien tous nos projets.

Merci !

Charline

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	19
PARTIE I : LES MEDECINES ALTERNATIVES ET COMPLÉMENTAIRES (MCA) : ETAT DES LIEUX	22
1. Définitions de la médecine alternative	23
2. Utilisation des MCA.....	27
2.1. Etat des lieux dans le monde	27
2.2. Aux Etats-Unis	28
2.3. En Europe	29
2.4. Place du marché Français	30
3. Coût des MCA.....	30
3.1. Aux Etats-Unis	30
3.2. En Europe	32
4. Les MCA du côté des patients.....	33
4.1. Comportement du patient vis-à-vis de la prise de MCA.....	33
4.1.1. Pourquoi cette demande de la part du malade ?	33
4.1.2. Prise de MCA et observance pharmaceutique.....	34
4.2. Prise de MCA : risques encourus par rapport à la sécurité des produits.....	34
4.3. L'identification imprécise des composants	35
4.4. Les falsifications	35
4.5. Les contaminations.....	36
5. MCA : place du pharmacien.....	36

5.1. Rôle vis-à-vis de l'observance des traitements classiques et analyse du comportement des patients	37
5.2. Le potentiel d'interactions.....	37
5.3. Le cytochrome P450.....	38
5.4. La glycoprotéine P	38
5.5. Les interactions cliniquement significatives	38
5.6. Comment limiter le risque d'interactions médicamenteuses impliquant des MCA ? ...	39
5.7. Les difficultés de terrain et de la prise de MCA pour le pharmacien.....	39

PARTIE II : MISE EN PLACE D'OUTILS UTILES AU PHARMACIEN

DANS SA PRATIQUE COURRANTE..... 40

1. Matériel et Méthode	41
1.1. Recherche bibliographique.....	41
1.2. Matériel	42
1.2.1. Fiches informatives	42
1.2.2. Liste de sites Internet.....	43
2. Résultats	44
2.1. Fiches informatives	44
2.1.1. Plantes responsables de la majorité des interactions plante-médicaments.....	44
ECHINACÉE POURPRE	51
ELEUTHEROCOQUE.....	57
GINGEMBRE	62
GINKGO	66
GINSENG	76
MILLEPERTUIS	83
REGLISSE	103

SOJA	109
THÉ	119
2.2. Principales plantes utilisées en rhumatologie.....	130
BAMBOU	130
CASSIS	133
HARPAGOPHYTUM.....	136
ORTHOSIPHON.....	141
ORTIE	144
PRELE DES CHAMPS.....	148
REINE DES PRES	151
RÉSINE DE BOSWELLA.....	154
SAULE	157
2.3. Tableau récapitulatif.....	161
2.4. Liste de sites internet.....	162
DISCUSSION.....	165
1. Notre travail.....	166
1.1. Les outils développés au cours de notre travail.....	166
Notre travail a permis la réalisation de plusieurs outils à destination du pharmacien qu’il soit officinal ou hospitalier :	166
1.2. Les biais.....	166
Lors de la réalisation de ce travail, nous avons été confrontées à plusieurs difficultés.	166
2. Les apports de notre travail par rapport à ce qui existe déjà.....	168
3. Intérêt pour la pratique du pharmacien	168
4. Améliorations possible de notre travail.....	172
5. Interrogations – perspectives.....	173

ANNEXES.....177

BIBLIOGRAPHIE200

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : Classification des MCA (d'après VI et VIII)	26
TABLEAU 2 : Pourcentage d'utilisation des MCA selon le type de pathologie (d'après IX)	29
TABLEAU 3 : Pourcentage d'utilisation des différents types de MCA en Europe (d'après X)	30
TABLEAU 4 : Tableau récapitulatif permettant l'identification rapide d'interaction entre plantes et médicaments.....	161
TABLEAU 5 : Liste de sites internet	163

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : Pourcentages d'utilisation des MCA dans différents pays industrialisés (d'après VII).....	27
FIGURE 2 : Répartition des dépenses totales relatives aux MCA chez les adultes de plus de 18 ans aux états unis en 2007 (d'après V).....	31
FIGURE 3 : Répartition européenne de la vente OTC des produits de phytothérapie en 2003 (en milliards de dollars) (d'après XVI).....	32
FIGURE 4 : Répartition européenne de la vente OTC des produits de phytothérapie en 2003 (en pourcentages) (d'après XVI).....	33

ABRÉVIATIONS

5HT : 5 hydroxy tryptophane (Sérotonine)
AD3C : antidépresseur tricyclique
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé
AINS : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens
ATP : Adénosine TriPhosphate
AUC : Area Under the Curve
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
AVK : Anti Vitamine K
BHA : Butylhydroxyanisol
BHT : Butylhydroxytoluene
BMO : Bilan Médical Optimisé
BZD : Benzodiazépine
Cmax : Concentration maximale
Cmin : Concentration minimale
CYP : Cytochrome
DCI : Dénomination Commune Internationale
DL 50 : Dose Létale 50
DT2 : Diabète de type 2
ECG : EpiCatechin Gallate
EGC : EpiGalloCatéchin
EGCG : EpiGalloCatéchine Gallate
FDA : Food and Drug Administration
FPIA : Fluorescence Polarization ImmunoAssay
GABA : Acide gamma aminobutyrique
GPX : Glutathion Peroxydase
HAS : Haute Autorité de Santé
HBA1C : Hémoglobine Glycquée
HBP : Hypertrophie Bénigne de la Prostate
HBPM : Héparines de Bas Poids Moléculaire
HDL : High Density Lipoprotéine
HSV2 : Herpès Simplex Virus type 2

IDM : Infarctus Du Myocarde
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IMAO : Inhibiteur de la MonoAmine Oxydase
INR : Indice National Ratio
IPP : Inhibiteur de la Pompe à Proton
ISRNa : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Noradrénaline
ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
IV : Intra veineux
LDL : Low Density Lipoprotéine
LMC : Leucémie Myéloïde Chronique
MAO : MonoAmine Oxydase
MCA : Médecines alternatives et complémentaires
MEIA : Microparticle Enzyme Immunoassay
MHRA : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MMP : Metalloprotéinase
Na : Sodium
NCCAM : National Center for Complementary and Alternative Medicine
NIH : National Institute of Health
NVNMNP : Nonvitam, nonmineral natural products
OMS : Organisation mondiale de la santé
OTC : Over The Counter
PAF : Platelet Activating Factor
PGP : Glycoprotéine P
PPARS : Peroxisome Proliferator Activating Receptors
SIDA : Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis
SNC : Système Nerveux Central
SOD : SuperOxyde Dismutase
TCA : Temps de Céphaline Activé
THMPD : Traditional Herbal Medicinal Products Directive
THS : Traitement Hormonal Substitutif
TP : Temps de Prothrombine
TS : Temps de Saignement
TSH : Thyroïd Stimulating Hormone
TT : Temps de Thrombine

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

WHO UMC : World Health Organization Uppsala Monitoring Center

INTRODUCTION

De nombreux patients recherchent aujourd'hui une meilleure prise en charge de leur état de santé.

Acupuncture, homéopathie, phytothérapie, nutrithérapie, et médecine traditionnelle chinoise représentent les thérapeutiques non conventionnelles (dites «alternatives», «complémentaires», «parallèles», «douces» et/ou «naturelles») les plus utilisées au sein de l'Union Européenne^I.

L'attrait vers ces thérapeutiques est grandissant et peut s'expliquer de diverses façons : volonté de se soigner soi-même, manque de confiance face aux traitements «chimiques» ou encore incompréhension face à la pathologie. En France, la consommation de plantes médicinales et aromatiques a plus que triplé en trente ans^{II}.

De plus en plus de patients consomment des médicaments à base de plantes considérant que, puisqu'ils sont naturels, ils sont sans danger. Les plantes médicinales peuvent cependant comporter certaines contre-indications, interagir avec les médicaments de synthèse ou avec d'autres produits naturels, et même, occasionner des effets secondaires.

Face à cet attrait pour le « naturel », il est important que les professionnels de santé et notamment les pharmaciens puissent intervenir en ce qui concerne la sécurité du patient. Pour cela, le pharmacien doit s'assurer de l'innocuité des produits consommés, connaître ce qui a motivé le patient à se tourner vers les Médecines Complémentaires et Alternatives (MCA) et prévenir le risque d'interaction entre plantes et médicaments.

Cependant, il existe peu d'études fiables menées sur la consommation des médicaments à base de plantes et il est donc difficile pour le pharmacien d'accéder à l'information.

Ce sont ces constatations qui ont motivé notre travail. Ses objectifs sont d'apporter au pharmacien une meilleure connaissance des interactions entre les produits naturels et les médicaments en mettant à leur disposition un outil de synthèse visant à la validation d'une ordonnance mais également de faciliter l'accès à l'information concernant les plantes médicinales. Nous nous intéresserons uniquement aux plantes médicinales administrées par voie orale et non aux compléments alimentaires. Les plantes médicinales seront définies selon la législation française.

Après avoir défini les différentes médecines alternatives et complémentaires, nous ferons le bilan de leur utilisation grandissante en France et dans le monde. Nous établirons ensuite un outil de synthèse visant à la validation thérapeutique face à un patient utilisant à la fois un traitement conventionnel et un traitement alternatif. Ce dernier comportera d'une part une fiche individuelle sur les plantes thérapeutiques les plus utilisées et d'autre part un tableau récapitulatif des interactions entre les plantes référencées et les différentes classes thérapeutiques. Il pourra être utilisé au comptoir de l'officine comme à l'hôpital.

Enfin, une liste de sites fiables sera établie de manière à permettre un accès rapide à l'information.

**PARTIE I : LES MEDECINES ALTERNATIVES ET
COMPLÉMENTAIRES (MCA) : ETAT DES LIEUX**

1. Définitions de la médecine alternative

Différentes appellations sont rencontrées pour qualifier les médecines complémentaires :

Le Parlement Européen a officiellement adopté la dénomination de « médecines non conventionnelles » lors de sa résolution sur le statut de ces médecines le 29/05/97, afin d'éviter les confusions pour les désigner : « *le terme "médecines non conventionnelles" recouvre les notions de "médecines alternatives", "médecines douces", "médecines complémentaires" indistinctement utilisées dans certains Etats membres pour désigner les autres disciplines médicales que la médecine conventionnelle...* ». Le qualificatif de « non conventionnelles » évoque aussi bien l'aspect médical que juridique : ces médecines ne font pas l'objet d'un consensus et ont en commun le fait que leur validité n'est pas, ou que partiellement reconnue.^{III IV}

L'Ordre National des Médecins préfère parler de pratiques médicales non éprouvées, terme plus orienté sur l'aspect scientifique : par opposition à la médecine classique, conventionnelle, qui est rigoureusement étudiée, discutée, validée, et régulièrement soumise à la critique scientifique, les pratiques non conventionnelles sont caractérisées par l'absence d'évaluations complètes et le manque de critères scientifiques ou cliniques d'efficacité.^{III}

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) utilise l'expression médecine traditionnelle qui se rapporte aux « *pratiques, méthodes, savoirs et croyances en matière de santé qui impliquent l'usage à des fins médicales de plantes, de parties d'animaux et de minéraux, de thérapies spirituelles, de techniques et d'exercices manuels - séparément ou en association - pour soigner, diagnostiquer et prévenir les maladies ou préserver la santé* ».

L'OMS spécifie que dans les pays développés, la médecine traditionnelle est qualifiée de « complémentaire » ou « parallèle » car elle ne fait pas partie de leur système de santé prédominant.^{IV V}

En parcourant la littérature, nous pouvons observer que les traitements « parallèles » ou « non conventionnels », et les médecines qui leur sont associées sont regroupés sous le terme de « Complementary and Alternative Medicine » ou « CAM » c'est – à – dire « Médecines Complémentaires et Alternatives » ou « MCA ». C'est ce terme ou cette abréviation qui sera repris tout au long de ce travail.

La définition reconnue des MCA qui est donnée par les *National Institutes of Health (NIH)* des Etats-Unis et reprise par la Collaboration Cochrane est la suivante :^{VI VII}
« [...] un large domaine de ressources de guérison qui englobe tous les systèmes, modalités et pratiques de santé, de même que leurs théories ou croyances connexes, autres que ceux qui sont intrinsèques au système de santé politiquement dominant d'une société ou culture particulière dans une période historique donnée. »

Aux Etats-Unis, le Centre National pour les Médecines Alternatives et Complémentaires (*National Center for Complementary and Alternative Medicine, NCCAM, un élément du NIH*) distingue les médecines complémentaires des médecines alternatives :

- les traitements complémentaires sont utilisés comme support en plus du traitement conventionnel et en même temps, pour améliorer des symptômes et la qualité de vie.
- les traitements alternatifs sont utilisés à la place du traitement classique dans un but curatif.

En France, ces différences semblent moins claires, les médecines complémentaires et alternatives sont souvent confondues et considérées ensemble comme médecines parallèles, sans présager du but du traitement.

Quand on recense les approches complémentaires, on constate qu'il en existe une grande variété. En effet, plus de 4000 pratiques ou disciplines ont été répertoriées.

Une classification a été élaborée par le NCCAM des Etats-Unis^{VI} (tableau 1), elle organise les MCA en cinq grandes catégories.

Parmi les approches présentées dans ce tableau, certaines sont utilisées dans les hôpitaux et sont « proches » de la médecine occidentale, comme la massothérapie ou l'emploi de compléments alimentaires. D'autres en sont plus éloignées. Certaines approches constituent des systèmes complets de soins allant du diagnostic au traitement (comme la médecine traditionnelle chinoise) alors que d'autres sont des modalités de traitement ou de prévention (comme l'utilisation de produits de santé naturels).

Tableau 1 : classification des MCA (d'après VI et VIII)

Systèmes médicaux parallèles
<ul style="list-style-type: none">- Systèmes complets avec fondements théoriques et pratiques- Homéopathie, naturopathie, médecine traditionnelle chinoise, Ayurvédique, etc.
Approches corps-esprit
<ul style="list-style-type: none">- Utilisation de l'esprit pour agir sur les mécanismes de guérison- Groupes de soutien, méditation, prière, thérapie cognitivo-comportementale, art, musique, danse, etc.
Traitements à fondement biologique
<ul style="list-style-type: none">- Utilisation de substances trouvées dans la nature- compléments alimentaires, plantes médicinales, alicaments, vitamines, cartilage de requin, etc.
Systèmes axés sur le corps et la manipulation
<ul style="list-style-type: none">- Utilisation de la manipulation ou du mouvement d'une ou de plusieurs parties du corps- Ostéopathie, chiropraxie, massothérapie, etc.
Traitements énergétiques
<ul style="list-style-type: none">- Utilisation de l'énergie corporelle Qi Gong, Reiki, etc.- Bio électromagnétisme, utilisation des champs énergétiques

Dans le cadre de notre travail, nous nous intéresserons uniquement produits contenant uniquement des extraits de plantes administrés par voie orale. Nous n'aborderons donc pas de la cosmetologie, la nutrithérapie, de l'homéopathie ou de l'aromathérapie. Seules les plantes médicinales les plus utilisées dans les pathologies rhumatismales et celles présentant des interactions majeures avec les traitements conventionnels seront traitées.

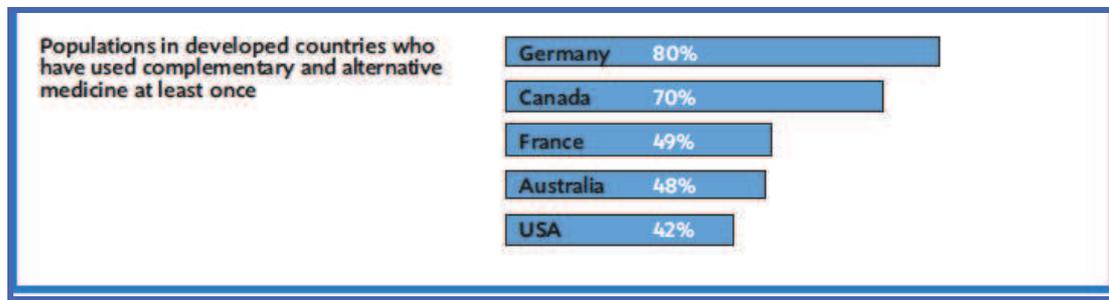
2. Utilisation des MCA

2.1. Etat des lieux dans le monde

De nombreuses études sur l'utilisation des MCA ont été conduites ces dernières années. Les résultats varient d'une étude à l'autre, et parfois même pour un même pays. Ces écarts peuvent être attribués à des biais relatifs aux différentes méthodologies utilisées mais aussi au fait d'intégrer ou non certaines des nombreuses pratiques pouvant être considérées comme MCA. En effet, d'après le rapport de l'Ordre National des Médecins sur les Pratiques médicales non éprouvées,^{IV} il existerait près d'une cinquantaine de pratiques non conventionnelles en France, 58 en Allemagne, 67 au Royaume-Uni, et plus de 200 en Suède.

La plupart des données disponibles sont en général considérées comme en dessous de la réalité actuelle de l'impact économique que représente ces médecines.^{VIII} En revanche, ce qui est sûr c'est que le marché global des MCA s'est largement étendu ces dix dernières années avec une augmentation de la demande, de la production et des ventes. Certaines estimations économiques parlent d'un taux d'augmentation de la vente de MCA entre 5 et 18% par an.^{IX} Preuve de cette importante consommation, il semble, selon plusieurs études, que dans les pays industrialisés, entre 70 et 90% des populations aient déjà utilisé une MCA sous les termes de médecine "complémentaires", "alternatives" ou "non conventionnelles".^{VII} (Figure 1)

**Figure 1 : Pourcentages d'utilisation des MCA dans différents pays industrialisés
(d'après VII)**



2.2. Aux Etats-Unis

En 2004, le NCCAM a publié une étude annuelle réalisée en 2002 auprès de 30 000 américains sur leur rapport à la santé et à la maladie. Cette étude incluait des questions concernant les pratiques de santé complémentaires des personnes interrogées.

Il en ressort qu'aux Etats-Unis en 2002, 36% des adultes utilisaient au moins une forme de MCA. Lorsque des soins à base de complexes de vitamines sont inclus à la définition des MCA, ce chiffre s'élève alors à 62%.^X

Concernant plus particulièrement les produits naturels (plantes, substances extraites de plantes... à l'exception des vitamines et minéraux), 19% des personnes interrogées les utilisent.

Selon cette même enquête, il ressort que les femmes utilisent plus les MCA que les hommes. Les données de cette étude ont également montré que la plupart des patients utilisant les MCA souhaitent traiter des pathologies chroniques et en particulier les douleurs chroniques (sachant qu'un tiers de la population américaine pourrait en souffrir). Le tableau 2 (ci-après) présente le pourcentage d'utilisation des MCA selon la pathologie.

Tableau 2 : Pourcentage d'utilisation des MCA selon le type de pathologie (d'après IX)

Pathologie	% d'utilisation des MCA
Douleurs (tous types confondus)	16.8
Rhume	9.5
Douleur du cou	6.6
Douleur articulaire ou rigidité	4.9
Anxiété/dépression	4.5
Arthrite, goutte, lupus, fibromyalgie	4.9
Maladie intestinale	3.7
Mal de tête/migraine	3.1
Douleur récurrente	2.4
Insomnie	2.2
Sinusite	1.2
Cholestérol	1.1
Asthme	1.1
Hypertension	1.0
Ménopause	0.8

2.3. En Europe

Une étude menée sur l'utilisation des MCA en Europe a estimé que 49% de la population française y avait eu recours dans l'année précédent l'enquête. L'homéopathie et l'acupuncture arrivent en tête des MCA utilisées.^{XI}

Le tableau 3 résume les résultats de cette enquête.

Tableau 3 : Pourcentage d'utilisation des différents types de MCA en Europe (d'après X)

	Toute forme de médecine complémentaire	Acupuncture	Homéopathie	Manipulation (dont ostéopathie et chiropraxie)	Phytothérapie
France	49	21	32	7	12
Allemagne	46	Pas de données	Pas de données	Pas de données	Pas de données
Belgique	31	19	56	19	31
Royaume-Uni	26	16	16	36	24

2.4. Place du marché Français

En France, la consommation de plantes médicinales et aromatiques a plus que triplé en trente ans et leur utilisation concerne une proportion importante de la population adulte. De la même manière, le marché des compléments alimentaires, répondant à une attente de mieux être et de mieux vivre des patients, connaît une croissance très forte ces dernières années. En effet, en 2008, le marché français des compléments alimentaires a atteint 640 millions d'euros^{XII}, rattrapant ainsi son retard par rapport aux autres marchés européens (Allemagne, Italie, Royaume-Uni).

3. Coût des MCA

3.1. Aux Etats-Unis

Selon une enquête menée aux Etats-Unis entre 1990 et 1997, les américains auraient dépensé plus de 27 milliards de dollars par an dans les MCA (en tenant compte des

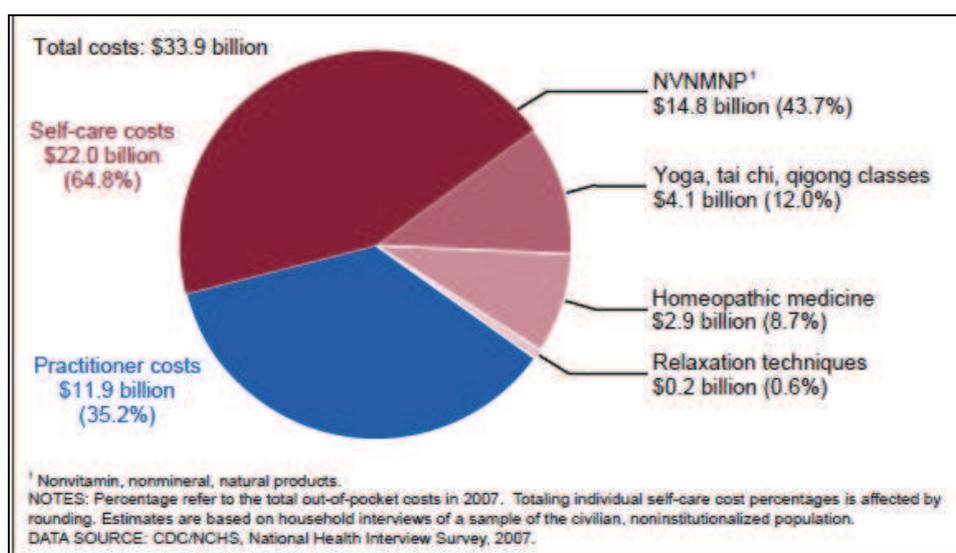
consultations spécialisées et des produits utilisés), ce qui représente plus que la somme dépensée pour les hospitalisations.^{XIII}

En 2007, aux Etats-Unis : 33,9 milliards de dollars ont été dépensés dans des consultations de médecins spécialistes dans les MCA et dans l'achat de MCA. Un peu plus de 15% des patients ont consulté pour plus de 100 dollars et près de 2/3 des dépenses totales (soit 22,6 milliards de dollars) ont été dépensés dans l'achat de produits de MCA.^{XIV} (Figure 2)

Le taux d'utilisation des MCA aux Etats Unis est estimé par les auteurs à 38,3% chez les adultes (83 millions de personnes) et 11,8% chez les enfants (8,5 millions d'enfants de moins de 18 ans).^{XV}

Les produits naturels non minéraux non vitaminiques (classe à laquelle appartiennent les produits de phytothérapie) représentent, avec un total de 14,8 milliards de dollars de dépenses, la classe de MCA la plus utilisée.

Figure 2 : Répartition des dépenses totales relatives aux MCA chez les adultes de plus de 18 ans aux Etats unis en 2007 (d'après V)



3.2. En Europe

En 2003, les pays européens ont dépensé près de 5 milliards de dollars en produits de phytothérapie en vente libre (« over the counter », OTC) soit 3,7 milliards d'euros. Tous les pays européens ne sont pas égaux en terme d'utilisation de traitements à base de plantes : l'Allemagne et la France sont largement en tête des ventes de plantes OTC mais également pour le nombre de prescriptions de phytothérapie^{XVI} (Figures 3 et 4)

Figure 3 : Répartition européenne de la vente OTC des produits de phytothérapie en 2003 (en millions de dollars) (d'après XVI)

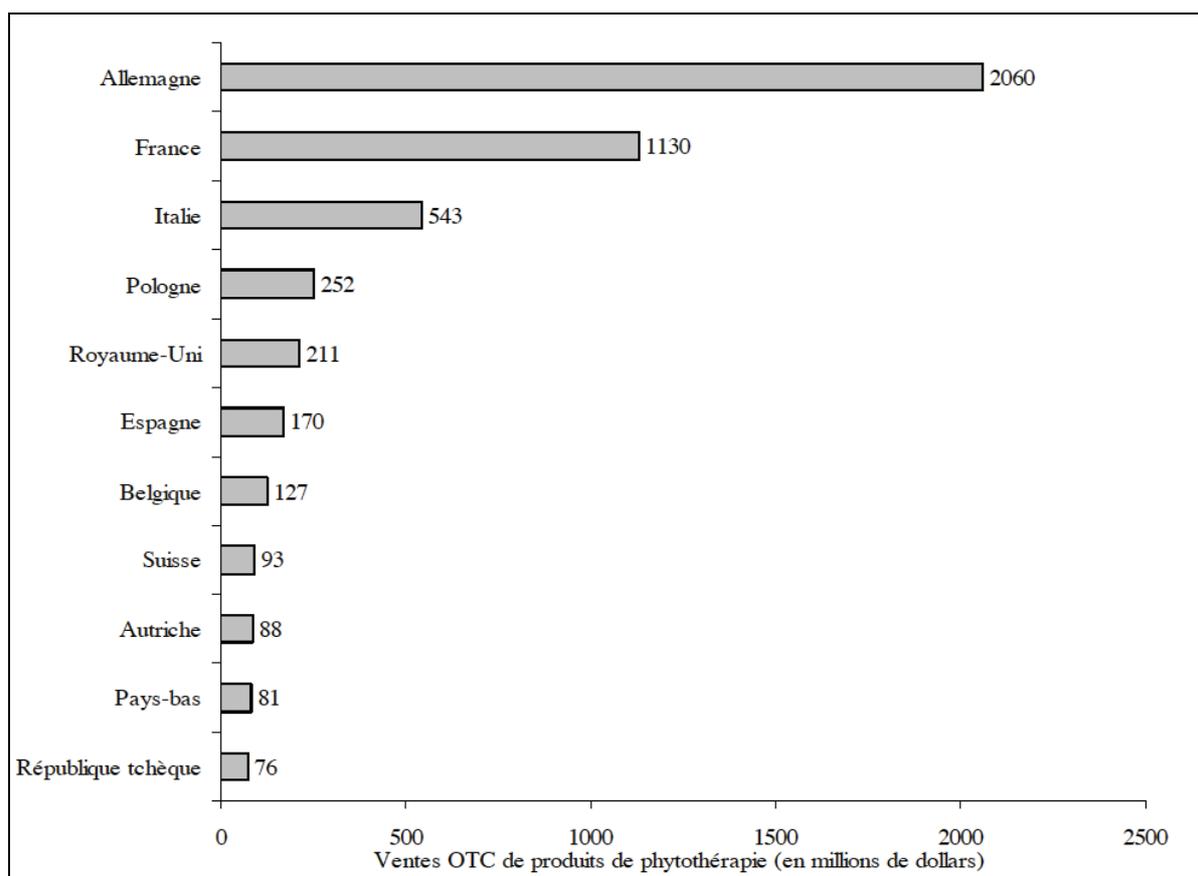
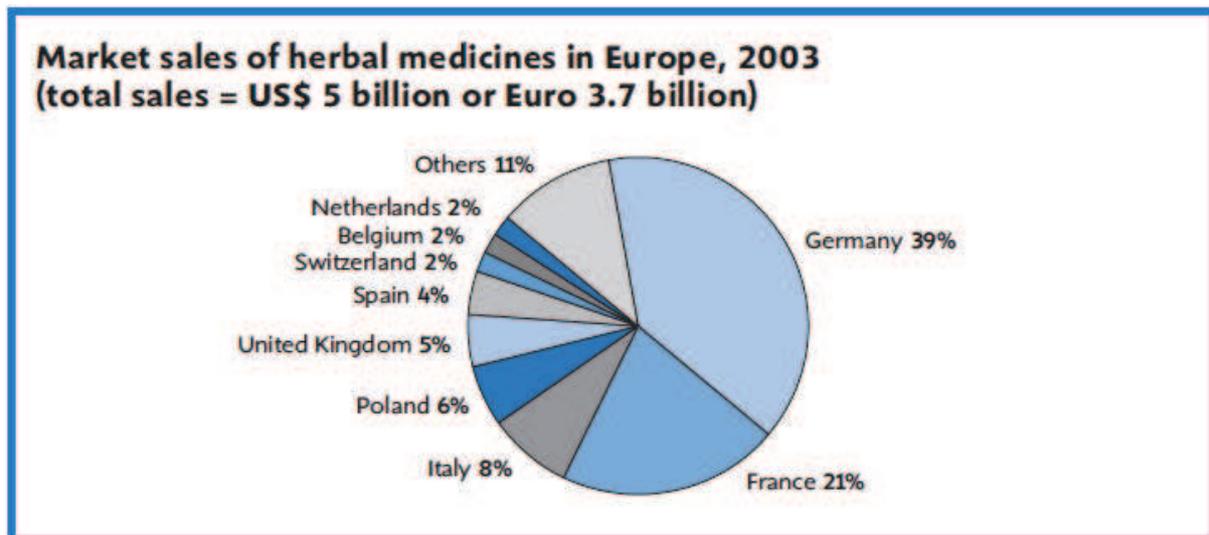


Figure 4 : Répartition européenne de la vente OTC des produits de phytothérapie en 2003 (en pourcentages) (d'après XVI)



4. Les MCA du côté des patients

4.1. Comportement du patient vis-à-vis de la prise de MCA

4.1.1. Pourquoi cette demande de la part du malade ?

Selon une étude de 2004 menée dans 14 pays auprès de 956 patients atteints d'un cancer, la majorité d'entre eux utiliseraient les MCA dans le but d'augmenter la capacité de l'organisme à se battre contre le cancer et d'améliorer le bien être physique.^{XVII}

Selon une étude américaine de 2006, les patients avaient eu recours aux MCA pour les raisons suivantes :^{XIX}

- Non accessibilité à la thérapie du fait du coût élevé du traitement
- Echec thérapeutique notamment dans les cas d'insuffisance rénale ou hépatique
- Maintien de l'état général dans le cas de maladies chroniques

4.1.2. Prise de MCA et observance pharmaceutique

Selon une étude de 2006 menée en Inde, il semble qu'une mauvaise observance pharmaceutique puisse être rapprochée de la prise de MCA. Cela s'expliquerait par une réticence des consommateurs de MCA face aux « produits chimiques » et donc aux prescriptions courantes. Par ailleurs, il semblerait que les praticiens de MCA influencent les patients de sorte qu'ils se méfient de la médecine conventionnelle. Par exemple, de nombreux praticiens recommanderaient aux parents des programmes d'immunisation pour les enfants. Ce qui présente donc un risque pour l'enfant non vacciné mais également pour la population toute entière et qui soulève ainsi un problème de santé publique.^{XVIII}

Une seconde étude a été menée en 2006 aux Etats-Unis dans le but de déterminer l'association entre l'utilisation des MCA et la mauvaise observance pharmaceutique.^{XIX} Celle-ci a été réalisée sur 506 patients admis aux urgences. Dans l'ensemble, 33% des patients ont une mauvaise observance qui s'explique par la prise de MCA dans plus de 69% des cas. Les patients admis pour hypertension, diabète, asthme, tuberculose, hémophilie, insuffisance rénale ou hépatique sont ceux qui consomment le plus de MCA.

Par ailleurs, la prise de 5 à 6 médicaments au long cours augmente le risque d'interactions médicamenteuses et de mauvaise observance. La prise de MCA chez ce type de patients pourrait augmenter ces phénomènes.

4.2. Prise de MCA : risques encourus par rapport à la sécurité des produits

Selon une étude réalisée en 2008, la moitié des compléments alimentaires (incluant les produits naturels à base de plantes) est achetée en pharmacie. Les parapharmacies, grandes surfaces, magasins spécialisés et magasins de ventes par correspondance se partagent le reste du marché.^{II}

En fonction de la source d'approvisionnement des MCA, les niveaux de contrôle peuvent varier. En effet, la directive européenne THMPD (Traditional Herbal Medicinal Products Directive) impose aux produits thérapeutiques à base de plantes de passer par une procédure simplifiée. Elle vise les produits de phytothérapie distribués exclusivement par le circuit pharmaceutique.^{XX}

Les produits naturels commercialisés hors du circuit pharmaceutique soulèvent donc plusieurs interrogations quant à la nature des composants, aux problèmes de contamination, de falsifications et d'adjonction à ces produits de médicaments classiques (paracétamol, indométacine, prednisolone...)

4.3. L'identification imprécise des composants

Les MCA peuvent devenir toxiques lorsqu'un ou plusieurs constituants, susceptibles d'avoir des effets toxiques graves, ne sont pas ou mal identifiés.^{XXI} En 1991 et 1992, la substitution de *Stephania tetrandra* par *Aristolocha fangchi* par simple confusion linguistique dans une préparation amaigrissante a été la cause de néphropathies graves chez des consommatrices. Au moins 70 patientes ont dû recevoir des traitements de dialyse ou subir une transplantation rénale, et 18 ont eu un diagnostic de cancer de l'urètre.

On a découvert dans cette préparation la présence d'acide aristolochique — un agent néphrotoxique — qui n'avait pas été identifié ni mentionné.

4.4. Les falsifications

L'adjonction de médicaments classiques à des herbes médicinales est un problème courant pour les plantes chinoises. C'est ainsi que sur 2 609 échantillons de médicaments chinois traditionnels collectés à Taïwan dans 8 hôpitaux, 23,7 % contenaient des composants pharmaceutiques dont les plus fréquents sont : la caféine, le paracétamol, l'indométacine, la

prednisolone, l'hydrochlorotiazide. On a même trouvé des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans de nombreuses spécialités pharmaceutiques chinoises.^{XXII}

4.5. Les contaminations

Les MCA d'origine végétale peuvent contenir des contaminants toxiques, tels les pesticides et les métaux lourds, ainsi que des pollens, des champignons microscopiques et des moisissures susceptibles de causer des réactions allergiques.^{XXI}

5. MCA : place du pharmacien

Le rôle du pharmacien se justifie à plusieurs niveaux vis-à-vis des MCA :

- Par rapport à l'approvisionnement

Le pharmacien assure au patient la sécurité des produits trouvés au sein de son officine.

Il assure notamment la traçabilité des MCA qu'il délivre.^{XX}

- Par rapport à l'utilisation et à la sécurisation de la dispensation.

La pharmacie clinique représente un ensemble large de services visant à sécuriser et optimiser l'utilisation des médicaments.

Le pharmacien clinicien est défini comme étant « la personne assurance qualité en charge de la mise en place de la stratégie thérapeutique efficiente et sûre définie par le médecin pour un patient donné ». ^{XXIII} Il a donc un rôle clé dans l'identification, la gestion et la prévention des interactions médicamenteuses, lors de l'analyse de la prescription.

5.1. Rôle vis-à-vis de l'observance des traitements classiques et analyse du comportement des patients

Chez les patients traités par anti-vitamines K, 44.3% utilisant de la warfarine ont déclaré utiliser des MCA au moins une fois par semaine.^{XXIV}

Compte tenu de la pharmacocinétique des anti-vitamines K (médicaments à marge thérapeutique étroite) et des conséquences d'une mauvaise observance de ce traitement, cette constatation montre qu'il est essentiel que le pharmacien soit informé de la prise de MCA pour qu'il détecte d'éventuelles interactions et qu'il analyse le comportement du patient face à son traitement habituel.

5.2. Le potentiel d'interactions

La littérature renferme de plus en plus d'études démontrant clairement le potentiel d'interactions des MCA avec les traitements conventionnels.^{XXV}

-Les interactions pharmacodynamiques

Les MCA peuvent provoquer des interactions de type pharmacodynamique, c'est-à-dire qu'ils peuvent soit potentialiser soit diminuer l'effet d'un médicament par une action pharmacologique agoniste ou antagoniste.^{XXVI}

-Les interactions pharmacocinétiques

Les MCA peuvent aussi provoquer une interaction de type pharmacocinétique en venant modifier l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'élimination du médicament, notamment par des interactions au niveau de la voie des isoenzymes du cytochrome P-450^{XXVII} ou de la glycoprotéine P.

5.3. Le cytochrome P450

Le cytochrome P450 est un système complexe d'isoenzymes. Quatre de ces isoenzymes sont impliquées dans le métabolisme d'environ 90% des médicaments couramment utilisés. En présence d'un inducteur enzymatique, les médicaments métabolisés par le cytochrome P450 ont un métabolisme accéléré et leur demie-vie d'élimination plasmatique diminue. A l'inverse, en présence d'un inhibiteur enzymatique la demie-vie d'élimination plasmatique des médicaments métabolisés va augmenter.^{XXVIII}

5.4. La glycoprotéine P

Les médicaments traversent les membranes biologiques selon plusieurs modalités : diffusion (active ou passive) et processus de transports. La glycoprotéine P (PGP) est la plus connue de ces transporteurs. Elle constitue une pompe dans les membranes de certaines cellules qui expulse hors de la cellule toutes sortes de substrats, dont les médicaments.

Lorsque l'activité de la PGP est inhibée, une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments substrats est prévisible par augmentation de l'absorption intestinale, rénale ou hépatique. A l'inverse, en présence d'un inducteur de la PGP les concentrations plasmatiques d'un médicament substrat de la PGP seront diminuées.^{XXVIII}

5.5. Les interactions cliniquement significatives

Il existe un nombre important de produits impliqués et la sévérité de l'interaction potentielle est variable. Cependant, certains médicaments partageant un risque élevé d'interactions médicamenteuses peuvent être ciblés. Parmi ceux-ci, il est important de mentionner les médicaments avec une marge thérapeutique étroite, comme la warfarine, le lithium, la cyclosporine, et certains anticonvulsivants, comme la phénytoïne.^{XXVI}

5.6. Comment limiter le risque d'interactions médicamenteuses impliquant des MCA ?

Pour les raisons énoncées précédemment, toute observation pharmaceutique doit impérativement inclure la consommation de MCA, à l'hôpital comme à l'officine. Dans le cas des médicaments conventionnels, le nombre d'interactions potentielles est élevé, et leur sévérité ainsi que le délai d'apparition sont variables. Toutefois, le fait de connaître le profil de consommation de MCA du patient permettra au pharmacien de vérifier le potentiel d'interactions.

Le bilan complet des traitements médicamenteux est dénommé Bilan Médicamenteux Optimisé (BMO).^{XXIX} Ce dernier s'inscrit dans le processus de conciliation médicamenteuse et permet d'obtenir une liste exhaustive des traitements du patient au moment de son admission dans un établissement de soins. Il s'agit donc d'un outil essentiellement destiné au pharmacien hospitalier.

5.7. Les difficultés de terrain et de la prise de MCA pour le pharmacien

Comme nous l'avons évoqué ci-dessus, la consommation de MCA soulève un problème de sécurité des produits selon la source d'approvisionnement. Le pharmacien garantit la sécurité de ses produits via le circuit pharmaceutique.

Par ailleurs, nous avons pu constater qu'il existe un réel problème pour les pharmaciens en ce qui concerne l'accès à l'information sur les MCA : problème en termes de quantités et de qualités des informations. En effet, peu d'études sont réalisées, tant sur le plan des bénéfices (les effets pharmacologiques des MCA étant souvent mis en évidence chez l'animal, ce qui n'équivaut pas à une investigation chez l'homme), que sur le plan des effets indésirables et des éventuelles interactions avec des traitements médicamenteux concomitants.

D'autre part, il semble que le pharmacien ne soit pas suffisamment informé en ce qui concerne la phytothérapie et ne puisse donc pas intervenir en termes de « phytovigilance ».

**PARTIE II : MISE EN PLACE D'OUTILS UTILES AU
PHARMACIEN DANS SA PRATIQUE COURANTE**

1. Matériel et Méthode

1.1. Recherche bibliographique

La recherche bibliographique a été effectuée au moyen de deux bases de données : PUBMED et NATURAL MEDICINES COMPREHENSIVE DATABASE.

Dans un premier temps, la recherche a été effectuée sur la base PUBMED en utilisant des termes généraux permettant la mise en évidence d'interactions générales entre MCA et traitements conventionnels. Les termes utilisés ont été : «herbal medicine », «plant extracts», «herb-drug interactions» et « herb-med interactions ».

Une première partie de la recherche s'est ensuite centrée, après avis du centre régional de pharmacovigilance de Grenoble, uniquement sur les dix plantes responsables de la majorité des déclarations de pharmacovigilance. Ces plantes sont : l'ail, l'échinacée, l'éleuthérocoque le gingembre, le ginkgo, le ginseng (asiatique et américain), le millepertuis, la réglisse, le soja et le thé.

Une seconde partie de la recherche s'est orientée vers les plantes les plus utilisées en rhumatologie. Il s'agit de la prêle des champs, l'orthosiphon, le cassis, la résine de boswalia, le bambou, la reine des prés, l'harpagophytum, l'ortie et le saule.

Pour se faire, les recherches ont été réalisées à la fois sur PUBMED et NATURAL MEDICINES COMPREHENSIVE DATABASE en utilisant des mots-clés relatifs aux plantes sélectionnées : « nom de la plante + interaction », par exemple « ginkgo + interaction »

La recherche bibliographique a également été enrichie par la lecture de 4 ouvrages principaux : « Phytothérapie, Les données de l'évaluation de Jean Bruneton », « Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs, and cosmetics de AY Leung et Y Foster », « Stockley's Herbal Medicines Interactions de E Williamson, S Driver et K Baxter » et « Thesaurus des interactions médicamenteuse, AFSSAPS, septembre 2011 ».

1.2. Matériel

1.2.1. Fiches informatives

Les interactions mises en évidence par la recherche bibliographique ont permis d'une part d'abonder une base de donnée française préexistante sur les interactions plantes et traitements conventionnels (base de donnée de Bruno Charpiat) et d'autre part la réalisation de fiches d'informations sur les plantes sélectionnées.

Chaque fiche correspond à une plante avec un classement des plantes par action sur la sphère rhumatologique pour les plantes les plus utilisées dans le domaine de la rhumatologie, et par ordre alphabétique du nom latin pour les dix plantes responsables de la majorité des interactions plantes - médicaments.

Chaque fiche comporte huit parties, elles - mêmes divisées en plusieurs sous parties.

1. Généralités

- a) *Statut légal*
- b) *Principale indication*
- c) *Autres utilisations possibles*
- d) *Efficacité*
- e) *Composition*

2. Pharmacocinétique

- a) *Effets sur les isoenzymes du cytochrome P450*
- b) *Effets sur la glycoprotéine P*

3. Interactions entre plante et médicaments

- a) *Interactions pharmacodynamiques*
- b) *Interactions pharmacocinétiques*

4. Interactions avec d'autres plantes et suppléments

5. Précautions d'emploi

6. Contre-indications physiopathologiques

7. Toxicité

8. Sécurité

Pour chaque plante, on retrouve le nom français, le nom anglais, les synonymes, la classification et la partie utilisée.

Dans la partie numéro 3, les interactions entre la plante et les médicaments sont classées en trois catégories en fonction du niveau de preuves scientifiques (classification inspirée des niveaux de preuve scientifique et grades des recommandations de l'HAS)^{xxx}

- Niveau 1 : Interactions probables, qui ont de fortes chances d'exister (en rouge) : études cliniques et/ou rapports de cas
- Niveau 2 : Interactions possibles, qui peuvent exister (en jaune) : études chez l'animal et/ou in vitro
- Niveau 3 : Interactions théoriques possibles (en vert) : pas de preuve clinique ou expérimentale, présomption basée sur les mécanismes pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique.

Les interactions étudiées ont été synthétisées sous forme d'un tableau récapitulatif par plantes et classes de médicaments en utilisant le même code couleur (tableau 4).

1.2.2. Liste de sites Internet

Une liste de sites Internet permettant la recherche facile et efficace de données pertinentes sur les interactions entre phytothérapie et médecines conventionnelles a également été dressée (tableau 5). La liste a été conçue en évaluant et sélectionnant les différents sites grâce à la grille d'analyse de sites Web de la région régionale de la santé et des services sociaux de Montréal centre (annexe 1).

Cette grille d'analyse contient une partie générale d'identification et de présentation du site puis quatre grandes sections font l'objet d'une évaluation :^{xxxI} le contenu, la navigation, la

présentation visuelle et l'accessibilité. Des points sont accordés en fonction des différents éléments de chaque section. La pondération est faite de façon à privilégier l'élément « contenu » étant donné l'importance de la pertinence de l'information. La note finale exprimée en pourcentage permet de classer les sites en trois catégories : très bien, bien et faible.

La note finale faisant appel à des données subjectives, elle peut varier en fonction de la sensibilité de l'utilisateur aux différents items, c'est pourquoi nous avons décidé de ne pas faire apparaître cette notation dans notre tableau récapitulatif. En revanche, nous avons décidé, pour évaluer la concordance et la reproductibilité de la notation, de calculer un score de concordance grâce au test de kappa. Pour ceci, nous avons chacune attribuées une note à chaque site, puis calculé le coefficient kappa.^{xxxii} L'interprétation des résultats de ce test a été effectuée suivant le classement de Landis et Koch (annexe 2).^{xxxiii}

2. Résultats

2.1. Fiches informatives

2.1.1. Plantes responsables de la majorité des interactions plantes-médicaments



Références générales¹⁻⁶

Nom latin : *Allium sativum*

Nom anglais : Garlic

Synonymes : Ail cultivé, ail a tige tendre

Famille : Liliacées

Partie utilisée : Bulbe

1. Généralités

a) *Statut légal*

Bulbe inscrit à la pharmacopée française

Poudre d'ail officinale inscrite à la pharmacopée européenne

b) *Principale indication*

Pharmacopée européenne² : « *Traditionnellement utilisé dans le traitement des troubles circulatoires mineurs* ».

c) *Autres utilisations possibles*^{7,8}

- Hypercholestérolémie^{9,10}
- Hypertension artérielle^{11, 14}
- Infections bactériennes, virales et fongiques¹²⁻¹⁴
- Prévention du risque cardiovasculaire¹⁵⁻¹⁹
- Prévention de certains cancers (gastriques et colorectaux)²⁰⁻²³
- Hypertrophie bénigne de la prostate²⁴

d) *Efficacité*

Efficacité possible dans :

- Prévention du risque cardiovasculaire - athérosclérose : la consommation quotidienne de faibles doses de poudre d'ail semble diminuer la perte d'élasticité liée à l'âge de l'aorte. De fortes doses quotidiennes semblent ralentir le développement de l'athérosclérose à la fois dans les artères fémorales et aortiques.¹⁵⁻¹⁹
- Cancer colorectal : plusieurs études suggèrent que la consommation d'ail diminue le risque de développer un cancer colorectal.²¹⁻²³
- Cancer de l'estomac : plusieurs études suggèrent que la consommation d'ail diminue le risque de développer un cancer gastrique.^{20,21}
- Hypertension : plusieurs recherches cliniques montrent que la prise d'ail par voie orale peut diminuer modestement la pression sanguine chez les patients hypertendus mais aussi chez les normotendus.^{11,14} Dans une des études¹¹, l'ail réduit la pression artérielle systolique de 8% et la pression diastolique de 7% en comparaison avec le placebo chez des patients hypertendus. Ces effets sur la pression artérielle semblent être dus à l'activation, par l'ail, de la production du facteur de relaxation endothéliale (ERDF), ce qui provoquerait une relaxation du muscle lisse et une vasodilatation.

- Hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) : des études préliminaires montrent que l'ail pourrait être utile dans l'amélioration du flux urinaire, la diminution de la fréquence des mictions et des autres symptômes associés à l'HBP.²⁴
- Infections virales, bactériennes et fongiques : potentiel antibactérien, antifongique et antiviral démontré dans plusieurs études *in vitro*.^{12,13} Une recherche clinique préliminaire suggère également une diminution de la fréquence et du nombre de rhumes lorsque l'ail est pris de façon prophylactique.¹⁴

e) Composition chimique

Composés organosulfurés (thiosulfates) : alliéine dans ail frais, alliéine dans la poudre d'ail (issu de l'alliéine après dégradation par une enzyme l'alliéinase).^{2,4}

2. Pharmacocinétique

a) Effets sur les isoenzymes du cytochrome P450

Des études *in vivo* suggèrent que l'ail inhibe, à des degrés variables le CYP 2C9²⁵⁻²⁷, le CYP 2C19^{25,27}, la sous-famille des isoenzymes CYP 3A^{25,28}, le CYP 2A6²⁹, le CYP1A2²⁷, le CYP2D6²⁷ et le CYP2E1.³⁰

Les études animales (sur rats) suggèrent que l'ail inhibe le CYP2E1³¹ et induit le CYP 2C9.²⁵ Cependant, dans les études cliniques, l'ail et ses constituants ne semblent pas affecter les isoenzymes du cytochrome P450 de façon cliniquement pertinente.

CYP 3A4³²⁻³⁴ : les études cliniques utilisant le midazolam comme substrat témoin de l'activité du CYP 3A4 ne montrent pas de modification significative de cette isoenzyme par l'ail.

Cependant, d'autres études utilisant d'autres substrats montrent une possible induction du CYP3A4 par l'ail.³⁵⁻³⁸

CYP1A2^{30, 33, 34} : les études cliniques utilisant la caféine comme substrat témoin de l'activité du CYP1A2 ne montrent pas d'effet significatif de l'ail sur cette isoenzyme.

CYP2D6 : les études cliniques utilisant le dextrométhorphan comme substrat témoin de l'activité du CYP2D6^{33,34,39} ne montrent pas d'effet significatif de l'ail sur cette isoenzyme.

CYP2E1 : les études cliniques utilisant le chloroxazone comme substrat témoin de l'activité du 2E1^{33,34,40}, montrent une diminution de la conversion de chloroxazone en son métabolite (6-hydroxychloroxazone) ce qui suggère une inhibition de l'isoenzyme 2E1 par l'ail.

b) Effets sur la glycoprotéine P

Induction de la PGP intestinale indépendamment de l'effet sur le CYP3A4 intestinal et hépatique.^{41,42}

3. Interactions plante - médicaments

a) Interactions pharmacodynamiques

- Antiagrégants plaquettaires (aspirine et ticlopidine) : augmentation du risque de saignements par addition d'effets antiagrégants.⁴³

Absence de preuve clinique ou expérimentale.

Mécanisme probable de l'interaction : l'ail semble posséder des propriétés antiagrégantes¹⁶⁻¹⁹ qui pourraient s'additionner à l'effet des médicaments antiagrégants.

Importance : Interaction théorique possible.

Conseil au patient : surveillance clinique des signes d'hémorragies.

→ **Anticoagulants** (AVK et héparines) : augmentation du risque de saignements par addition d'effets.⁴³

Preuves cliniques : il existe plusieurs rapports de cas d'augmentation de l'INR par addition d'effet après prise d'ail chez des patients stabilisés sous warfarine.⁴⁴⁻⁴⁶ Cependant des études sur patients également stables sous warfarine n'ont pas montré de modification de l'INR après prise d'ail.^{47,48}

Mécanisme probable de l'interaction : les propriétés antiagrégantes de l'ail ont mené, dans plusieurs cas documentés, à des saignements spontanés en l'absence d'anticoagulants.^{7,49} Cet effet pourrait donc augmenter le risque de saignements des anticoagulants mais sans augmentation de l'INR.

Importance : interaction probable.

Conseil au patient : Surveillance clinique des signes d'hémorragie.

→ **Insuline et antidiabétiques oraux** : augmentation du risque d'hypoglycémie par addition d'effet.⁸

Absence de preuve clinique ou expérimentale.

Mécanisme probable de l'interaction : addition d'effets hypoglycémisants.

Importance : Interaction théorique possible.

Conseil au patient : Contrôle de la glycémie avec possible adaptation posologique de l'insuline ou de l'antidiabétique oral.

→ **Médicaments anti-hypertenseurs** : risque d'hypotension par addition d'effets.^{1,12}

Absence de preuve clinique ou expérimentale.

Mécanisme probable de l'interaction : addition d'effets hypotenseurs.

Importance : Interaction théorique possible.

Conseil au patient : surveillance clinique de la tension artérielle et des signes d'hypotension.

b) Interactions pharmacocinétiques

→ **Inhibiteurs de protéases** : modification des concentrations plasmatiques des inhibiteurs de protéases par l'ail.

Preuves cliniques : dans une étude sur sujets sains, la prise d'ail sur une longue période a diminué de façon significative les taux plasmatiques de saquinavir²⁹ alors que dans une autre, l'administration à court terme d'ail ne modifie pas de façon significative la pharmacocinétique du ritonavir.³⁵ Une des explication à ces résultats mitigés serait que l'administration d'ail sur une courte période ne représente pas ce qui se passe à l'état d'équilibre. D'autre part, le ritonavir est à la fois inducteur et inhibiteur du CYP3A4 ce qui peut également être un biais à l'étude.

Mécanisme probable de l'interaction : induction de l'isoenzyme 3A4 du système enzymatique CYP450, isoenzyme par laquelle est métabolisé le saquinavir.³⁵ Étant donné que le métabolisme du saquinavir met en jeu la glycoprotéine P, une induction de cette protéine par l'ail est également envisageable. Plusieurs études *in vitro* montrent une modification des activités des protéines d'efflux hépatiques et de l'activité de l'isoenzyme 3A4 par l'ail.³⁶⁻³⁸

Importance : interaction probable.

Conseil au patient : en attendant d'autres données, mieux vaut ne pas utiliser d'ail lorsqu'un traitement avec des inhibiteurs de protéases est en cours.

→ **Médicaments anticancéreux**: possible diminution des concentrations plasmatiques de certains anticancéreux métabolisés par le CYP3A4.⁵¹

Absence de preuve clinique ou expérimentale.

Mécanisme probable de l'interaction : induction du CYP3A4.

Importance : Interaction théorique possible.

Conseil au patient : mieux vaut éviter la prise d'ail avec les anticancéreux métabolisés par le CYP3A4.

→ **Isoniazide** :

Preuves expérimentales : des recherches animales suggèrent que l'extrait aqueux d'ail peut réduire les taux d'isoniazide de 65%. L'ail réduit à la fois la concentration maximale (Cmax) et l'aire sous la courbe (AUC) mais n'affecte pas la demie vie plasmatique.⁵²

Mécanisme probable de l'interaction : inhibition de l'absorption intestinale de l'isoniazide par l'ail.

Importance : interaction possible.

Conseil au patient : éviter l'association.

4. Interactions avec d'autres plantes ou compléments

Plantes ou compléments ayant également des effets anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires : augmentation théorique du risque de saignement par addition d'effets, en particulier avec l'angélique, le ginkgo, le ginseng, le gingembre et le thé.

5. Précautions d'emploi

Arrêter la prise d'ail au moins une semaine avant une intervention chirurgicale ou des soins dentaires (risque de saignements).^{49,53}

6. Contre-indications physiopathologiques

Hypersensibilité à l'ail ou à d'autres plantes de la famille des liliacées (des réactions allergiques ont été rapportées pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique).⁵⁴

7. Toxicité

Possibles dermatites de contact et brûlures lors d'utilisation cutanée.⁵⁵

Risque de saignements et hémorragies spontanées.^{7,49}

8. Sécurité

Attention à la confusion avec *Colchicum autumnale* : risque mortel⁵⁶ (un cas rapporté d'empoisonnement avec *Colchicum autumnale* par confusion avec l'ail sauvage en 2003).

Références

1. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal Medicines. Third edition. London: Pharmaceutical Press, 2007, 721p
2. Bruneton J. Phytothérapie. Les données de l'évaluation. Paris: Lavoisier; 2002. P.53-62
3. Lam FYW, Ernst E. Botanical Products–Drug Interactions: Focus on Garlic, Ginkgo and Ginseng. In: Lam FYW, Huang SM, Hall SD. Herbal - Supplements Drug Interactions: Scientific and Regulatory Perspectives. New York: Taylor & Francis Group, 2006, p.108-112

4. Leung AY, Foster Y. Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs, and cosmetics. 2nd edition. New York: John Wiley and sons, Inc.; 1996. p. 261-263
5. Masson P. Dietary supplements. Third edition. London: Pharmaceutical Press, 2007, 417p
6. Williamson E, Driver S, Baxter K. Stockley's Herbal Medicines Interactions. London: Pharmaceutical Press, 2009, 432p
7. Heck AM, Dewitt BA, Lukes AL. Potential Interactions Between alternative Therapies and Warfarin. American Journal of Health-System Pharmacy. 2000; 57 (13): 1221-1227
8. Tattelman E. Health Effects of Garlic. American Family Physician 2005; 72 (1): 103-106
9. Gardner CD, Lawson LD, Block E, et al. Effect of raw garlic vs. commercial garlic supplements on plasma lipid concentrations in adults with moderate hypercholesterolemia: a randomized clinical trial. Archives of Internal Medicine 2007; 167 (4): 346-353.
10. Stevinson C, et al. Garlic for treating hypercholesterolemia: a meta-analysis of randomized clinical trials. Annals of internal medicine 2000; 133:420-9.
11. Ried K, Frank OR, Stocks NP, et al. Effect of garlic on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovascular Disorder 2008; 8: 13
12. Fujisawa H, Watanabe K, Suma K, et al. Antibacterial potential of garlic-derived allicin and its cancellation by sulfhydryl compounds. Bioscience, Biotechnology and Biochemistry 2009; 73 (9): 1948-1955.
13. Kim JS, Kim Y. The inhibitory effect of natural bioactives on the growth of pathogenic bacteria. Nutrition Research and Practice 2007; 1 (4): 273-278
14. Josling P. Preventing the common cold with a garlic supplement: a double blind, placebo-controlled survey. Adv. Ther 2001; 18:189-93
15. Ackermann RT, Mulrow CD, Ramirez G et al. Garlic shows promise for improving some cardiovascular risk factors. Archives of internal medicine 2001; 161: 813-824
16. Cavagnaro PF, Camargo A, Galmarini CR, et al. Effect of cooking on garlic (*Allium sativum L.*) anti platelet activity and thiosulfates content. Journal of Agricultural and Food Chemistry 2007; 55 (4): 1280-1288
17. Fukao H, Yoshida H, Tazawa et al. Antithrombotic effects of odourless garlic powder both in vitro and in vivo. Bioscience, Biotechnology and Biochemistry 2007; 71(1): 84-90
18. Rahman K, Billington D. Dietary supplementation with aged garlic extract inhibits ADP-induced platelet aggregation in humans. Journal of Nutrition 2000; 130 (11): 2662-2665.
19. Steiner M, Li W. Aged garlic extract, a modulator of cardiovascular risk factors: a dose finding study on the effect of AGE on platelet functions. The Journal of Nutrition 2001; 131: 980S-984S
20. Fleischauer AT, Poole C, Arab L. Garlic consumption and cancer prevention: meta-analyses of colorectal and stomach cancers. American Journal of Clinical Nutrition 2000; 72: 1047-1052
21. Galeone C, Pelucchi C, Levi F et al. Onion and garlic use in human cancer. American Journal of Clinical Nutrition 2006; 84: 1027-1032
22. Ngo SN, Williams DB, Cobiac L, et al. Does garlic reduce risk of colorectal cancer? A systematic review. The Journal of Nutrition 2007; 137(10): 2264-2269
23. Zhang W, Ha M, Gong Y, et al Allicin induces apoptosis in gastric cancer cells through activation of both extrinsic and intrinsic pathways. Oncol Rep. 2010; 24(6): 1585-92.
24. Durak I, Yilmaz E, Devrim E, et al. Consumption of aqueous garlic extract leads to significant improvement in patients with benign prostate hyperplasia and prostate cancer. Nutr Res 2003; 23:199-204.
25. Foster BC, Foster MS, Vandenhoeck S, et al. An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 and P glycoprotein inhibition by garlic. J Pharm Sci 2001; 4, 176-84.
26. Ho BE, Shen DD, McCune JSet al, Effects of Garlic on Cytochromes P450 2C9- and 3A4-Mediated Drug Metabolism in Human Hepatocytes. Sci Pharm. 2010; 78(3): 473-481
27. Zou L, Harkey MR, Henderson GL. Effects of herbal components on cDNA-expressed cytochrome P450 enzyme catalytic activity. Life Sci 2002; 71, 1579-89.
28. Greenblatt DJ, Leigh-Pemberton RA, von Moltke LL. In vitro interactions of water-soluble garlic components with human cytochromes P450. J Nutr 2006; 136, 806S-9S
29. Fujita K-I, Kamataki T. Screening of organosulfur compounds as inhibitors of human CYP2A6. Drug Metab Dispos 2001; 29, 983-9.
30. Zeng T, Zhang CL, Song FY, et al. The modulatory effects of garlic oil on hepatic cytochrome P450s in mice. Hum Exp Toxicol. 2009; 28(12): 777-83.
31. Wargovich MJ. Diallylsulfide and allylmethylsulfide are uniquely effective among organosulfur compounds in inhibiting CYP2E1 protein in animal models. J Nutr 2006; 136, 832S-4S.
32. Markowitz JS, DeVane CL, Chavin KD, et al. Effects of garlic (*Allium sativum L.*) supplementation on cytochrome P450 2D6 and 3A4 activity in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther 2003; 74, 170-7.
33. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, et al. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. Clin Pharmacol Ther 2002; 72, 276-87.

34. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, et al. Clinical assessment of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St John's wort, garlic oil, Panax ginseng, and Ginkgo biloba. *Drugs Aging* 2005; 22, 525–39.
35. Gallicano K, Foster B, Choudhri S. Effect of short-term administration of garlic supplements on single-dose ritonavir pharmacokinetics in healthy volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2003; 55: 199-202
36. Berginc K, Tronteli J, Kristl A. The influences of Aged Garlic Extract on the Uptake of Saquinavir and Darunavir into HepG2 Cells and Rat Liver Slices. *Drug Metabolism and Pharmacokinetic* 2010; 25 (3): 307-313
37. Foster BC, Foster MS, Vanhenhoek S, et al. An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein inhibition by garlic. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2001; 4: 159-167
38. Greenblatt DJ, Leigh-Pemberton RA, von Moltke LL. In vitro interactions of water-soluble garlic components with human cytochromes p450. *The Journal of Nutrition* 2006; 136 (3): 806S-809S
39. Markowitz JS, DeVane CL, Chavin KD, et al. Effects of garlic (*Allium sativum* L.) supplementation on cytochrome P450 2D6 and 3A4 activity in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74, 170–7.
40. Loizou GD, Cocker J. The effects of alcohol and diallyl sulphide on CYP2E1 activity in humans: a phenotyping study using chlorzoxazone. *Hum Exp Toxicol* 2001; 20, 321–7.
41. Hajda J, Rentsch KM, Gubler C, et al. Garlic extract induces intestinal P-glycoprotein, but exhibits no effect on intestinal and hepatic CYP3A4 in humans. *Eur J Pharm Sci.* 2010; 41(5): 729-35
42. Patel J, Buddha B, Dey S, et al. In vitro interaction of the HIV protease inhibitor ritonavir with herbal constituents: changes in PGP and CYP3A4 activity. *Am J Ther.* 2004; 11(4): 262-77
43. Elmer GW, Lafferty WE, Tyree PT, et al. Potential interactions between complementary/alternative products and conventional medicines in a Medicare population. *Annals of Pharmacotherapy* 2007; 41:1617-1624
44. Ernst E. Herb-drug interactions: potentially important but woefully under-researched. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2000; 56: 523-524
45. Fugh-Berman A, Ernst E. Herb-Drug interactions: Review and assessment of report reliability. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 2001; 52: 587-595
46. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs.* 2001; 61(15): 2163-2175
47. Macan H, Uykimpang R, Alconcel M, et al. Aged Garlic Extract May Be Safe for Patients on Warfarin Therapy. *The Journal of Nutrition* 2006; 136:793S-795S
48. Shalansky S, Lynd L, Richardson K, et al. Risk of Warfarin-Related Bleeding Events and Supratherapeutic International Normalized Ratios Associated with Complementary and Alternative Medicine: A Longitudinal Analysis. *Pharmacotherapy* 2007; 27(9): 1237-1247.
49. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *The Lancet.* 2000; 355: 134-138
50. Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, et al. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34: 234-238
51. Meijerman I, Beijnen JH, Schellens JHM. Herb–Drug Interactions in Oncology: Focus on Mechanisms of Induction. *The Oncologist* 2006; 11: 742–752
52. Dhamija P, Malhotra S, Pandhi P. Effect of oral administration of crude aqueous extract of garlic on pharmacokinetic parameters of isoniazid and rifampicin in rabbits. *Pharmacology* 2006; 77:100-4.
53. Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS. Herbal Medicines and perioperative care. *JAMA* 2001; 286: 208-216.
54. Vovolis V, Kalogiros L, Ivanova D, et al. Garlic-Induced Severe Anaphylaxis in a Nonatopic Patient. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 2010; 20(4): 352-363
55. Yilmaz HH, Gormez O, Hastar E et al. Garlic burn in a patient with trigeminal neuralgia: a case report. *European Journal of Dentistry* 2010; 4(1): 88-90.
56. Brvar M, Ploj T, Kozelj G et al. Case report: fatal poisoning with *Colchicum autumnal*. *Critical Care* 2004; 8 (1): R56-59



ECHINACÉE POURPRE

Références générales ¹⁻⁴

Nom latin : *Echinacea purpurea*

Nom anglais : Coneflower, Purple coneflower

Synonymes : American conflower, Black Sampson

Famille : Astéracées

Partie utilisée : Racine ou tige feuillée

Il existe deux autres espèces d'Echinacée, *Echinacea angustifolia* et *Echinacea pallida*, cependant c'est *Echinacea purpurea* qui est la plus utilisée.

1. Généralités

a) *Statut légal*

L'échinacée pourpre est inscrite sur la liste des plantes médicinales, mais ne fait pas l'objet d'une monographie dans la Pharmacopée française ou la Pharmacopée européenne.

b) *Principale utilisation*

→ Stimulation des défenses immunitaires, immunomodulation. ⁵⁻¹⁰

L'Echinacée pourpre est principalement utilisée pour ses effets immunomodulateurs, en particulier dans le traitement et la prévention du rhume et des autres infections respiratoires hautes. Par ailleurs, d'autres propriétés, antivirales, antifongiques, anti-inflammatoires et antioxydantes, ont été étudiées. Les effets sur le système immunitaire jouent certainement un rôle dans ces autres activités.

c) *Efficacité*

Efficacité possible dans :

→ Prévention et traitement du rhume et des autres infections respiratoires hautes : l'Echinacée semble diminuer, modestement, dans de nombreuses études, les symptômes, la sévérité et la durée du rhume. ⁵⁻¹⁰

Il semble que cette plante soit plus efficace lorsque la prise est commencée dès les premiers symptômes et poursuivie pendant 7 à 10 jours.

Toutes les recherches ne montrent pas d'effet positif. Certaines études ne montrent aucun bénéfice dans le traitement du rhume chez l'adulte. ¹¹⁻¹⁴

Une étude chez des enfants âgés de 2 à 11 ans ne montre pas non plus d'effet bénéfique dans la diminution des symptômes du rhume. ¹⁵

La prise d'échinacée de façon prophylactique ne semble pas être efficace dans la prévention du développement d'un rhume. ¹⁶⁻²¹

Les différences de résultats retrouvés dans les différentes études peuvent être dues à la grande variété des méthodes de préparation et aux différences entre les populations étudiées.

d) Composition chimique

→ Polysaccharides et composés phénoliques : fraction hydrophile

- Dérivés de l'acide caféique
- Acide cinchonique
- Echinacosides

→ Alkylamides : partie lipophile

2. Pharmacocinétique

a) Effets sur les isoenzymes du cytochrome P450

De nombreuses études de pharmacocinétiques ont été réalisées avec *E. purpurea*.

→ Isoenzymes 2D6, 1A2, 2C9 et 2C19

Des études *in vitro* n'utilisant pas de substrat témoins suggèrent que *E. purpurea* ne modifie pas de façon significative l'activité de l'isoenzyme 2D6^{22,23} et n'a pas ou peu d'effet sur les CYP 1A2, 2C9, et 2C19.^{23,24}

Ces données sont appuyées par des études cliniques.

Une étude sur volontaires sains a évalué les effets de la racine de *E. purpurea* sur l'activité des isoenzymes du cytochrome P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP 2D6 et CYP3A en utilisant, comme substrats témoins respectivement la caféine, le tolbutamide, le dextrométhorphan et le midazolam. Les résultats de cette étude montre une inhibition du CYP1A2 par *E.purpurea* mais pas d'action significative sur les CYP 2D6 et 2C9.²⁵

De même, une autre étude sur volontaires sains ne montre pas d'effets significatifs de l'Echinacée pourpre sur l'activité des isoenzymes 2D6, 2E1 et 3A4.²⁶

→ Isoenzyme 3A4

Les effets sur le 3A4 sont moins clairs : certains extraits de *E. purpurea* inhibent le 3A4 de façon modeste à minime alors que d'autres provoquent à la fois une inhibition et une induction du 3A4. Ces différents résultats sont probablement dus au fait que le CYP3A est modulé sélectivement : l'Echinacée pourpre semble inhiber l'activité du CYP3A intestinal et induire le CYP3A hépatique.²⁵

Plusieurs hypothèses permettent d'expliquer ce phénomène : l'inhibition peut être due à un constituant qui ne serait pas toujours présents dans les différents extraits (évite l'inhibition hépatique) ; le constituant responsable de l'induction pourrait être rapidement absorbé (évite l'induction intestinale)...

Par ailleurs, les recherches d'une étude clinique utilisant le midazolam (substrat témoin du 3A4) montre un effet clinique modeste de *E. purpurea* sur le 3A4²⁶ et une autre étude montre que les dérivés de l'acide caféique, les echinacosides et l'acide cinchonique provoquent une inhibition du 3A4.²⁷

b) Effets sur la glycoprotéine P

Une récente étude semble montrer une faible inhibition de la glycoprotéine P *in vitro*. Cependant, aucune étude clinique ne vient appuyer ces données.²⁸

3. Interaction plante - médicaments

a) Interactions pharmacodynamiques

→ **Médicaments immunosuppresseurs** (ciclosporine, méthotrexate): antagonisme d'action.²⁹

Absence de preuve clinique ou expérimentale.

Mécanisme probable de l'interaction : il a été prouvé, par de nombreuses études, que l'Echinacée possède des effets immunostimulants. Il est donc possible que cette plante interagisse avec les médicaments immunosuppresseurs en inhibant leur action.

Importance : interaction théorique possible.

Conseil au patient : éviter l'association en particulier avec les immunosuppresseurs comme la cyclosporine ou le méthotrexate.

→ **Médicaments hépatotoxiques** : addition d'effet.^{30, 31}

Absence de preuve clinique ou expérimentale.

Mécanisme probable de l'interaction : addition d'effets indésirables hépatotoxiques.

Importance : interaction théorique possible.

Conseil au patient : en cas d'association, surveillance de la toxicité hépatique.

b) Interactions pharmacocinétiques

→ **Médicaments métabolisés par l'isoenzyme 1A2 du cytochrome P450** : augmentation des concentrations plasmatiques.

Preuves cliniques : une étude sur volontaires sains utilisant la caféine comme substrat témoin de l'activité de l'isoenzyme 1A2 montre une diminution de la clairance et une augmentation de la Tmax sans modification de la $\frac{1}{2}$ vie, de l'AUC ou de la Cmax de la caféine après ajout d'Echinacée pourpre. Ceci suggère que cette plante pourrait posséder une action inhibitrice sur l'isoenzyme 1A2. En théorie, l'échinacée pourpre pourrait donc augmenter les taux des médicaments métabolisés par le 1A2²⁵ comme la clozapine, le ropirinole, la tacrine, l'olanzapine... (annexe 3)

Cependant, une étude plus récente, également sur sujets sains ne montre pas de modification significative de l'activité du 1A2 par l'échinacée pourpre.²⁶

Preuves expérimentales : une étude *in vitro* ne montre pas ou peu d'effet de l'Echinacée pourpre sur le 1A2.²⁴

Mécanisme probable de l'interaction : inhibition du CYP1A2.

Importance : interaction possible, d'autres études sont nécessaires pour pouvoir conclure. Pas de données sur l'importance clinique de cette interaction.

Conseil au patient : en cas d'association, surveillance clinique et/ou biologique des signes de surdosage.

→ **Médicaments métabolisés par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450** : modification des concentrations plasmatiques.

Preuves cliniques : une étude sur volontaires sains utilisant le midazolam comme substrat témoin de l'activité du CYP3A4 montre que cette isoenzyme est modulé sélectivement par l'Echinacée pourpre qui inhibe son activité intestinale et induit son activité hépatique.²⁵

Preuves expérimentales : deux études *in vitro* semblent montrer que les effets inhibiteurs de l'échinacée pourpre sur le CYP3A4 sont dus aux dérivés de l'acide caféique, aux echinacosides et à l'acide cichorique.^{27,32}

En théorie, l'échinacée pourpre pourrait donc modifier les concentrations plasmatiques de médicaments substrats du 3A4 comme la cyclosporine, le diltiazem, l'indinavir, le triazolam... (annexe 3)

Des études récentes semblent cependant démontrer qu'il n'existe pas d'interaction entre l'échinacée pourpre et les inhibiteurs de protéase qui sont pourtant métabolisés par le 3A4.^{33,34}

Mécanisme probable de l'interaction : inhibition du CYP3A4 intestinal et induction du CYP3A4 hépatique.

Importance : l'impact clinique de cette interaction n'est pas encore élucidé, cependant, une interaction théorique reste possible.

Conseil au patient : en cas d'association, surveillance clinique et/ou biologiques des signes de sur ou sous dosage.

4. Interactions avec d'autres plantes ou compléments

Il ne semble pas exister d'interactions entre l'échinacée pourpre et d'autres plante ou compléments.

5. Précautions d'emploi

Arrêter la prise d'échinacée avant une intervention chirurgicale, en particulier pour les opérations à risque hépatotoxique (médicaments anesthésiants hépatotoxiques).

6. Contre-indications physiopathologiques

→ Hypersensibilité : la famille des astéracées est connue pour provoquer des réactions allergiques. Les personnes à tendance atopique, et en particulier ceux avec une allergie connue aux astéracées ne doivent pas prendre d'échinacée.

→ Maladies auto-immunes : l'échinacée semble stimuler les défenses immunitaires, elle pourrait donc aggraver certaines maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux disséminé, l'arthrite rhumatoïde ou la sclérose en plaque mais aussi les maladies évolutives comme la tuberculose ou le SIDA.

7. Toxicité

Le dispositif de déclarations spontanées du « UK Committee on Safety of Medicines (CSM) » et de la « Medicines and Healthcare products Regulatory Agency » (MHRA) a répertorié, entre le 1^{er} juillet 1963 et le 1^{er} juin 2004, 34 rapports décrivant 64 effets indésirables possibles associés à la prise d'échinacée. Dans la majorité des cas, l'échinacée avait été administrée par voie orale.³⁶

Le centre de surveillance de l'Uppsala de l'OMS (WHO-UMC; centre collaborateur pour la surveillance internationale des médicaments), qui reçoit les résumés de rapports d'effets indésirables suspectés des centres de pharmacovigilance nationaux de 70 pays dans le monde, a répertorié, à la fin de l'année 2004, un total de 259 rapports décrivant un total de 537 effets indésirables pour des produits contenant une seule espèce d'échinacée.

La grande majorité de ces rapports décrivait des réactions avec *E. purpurea* et principalement des douleurs abdominales, angioedèmes, dyspnée, nausées, prurit, rash cutané, et urticaire.

Dans la plupart des cas, il s'agit de réactions allergiques.

Plusieurs cas graves d'allergies ont été déclarés en Australie : deux cas d'anaphylaxie, une attaque aigüe d'asthme, un asthme moyen récurant et un rash maculopapuleux.

Dans trois de ces cas, les prick-tests cutanés ont été positifs pour l'échinacée.³⁷

De même, une femme de 37 ans, à tendance atopique, a développé une réaction d'anaphylaxie 30 minutes après l'ingestion d'un mélange de suppléments (vitamines B12 et E, préparation à base de fer, folates, complexe de vitamine B, préparation multi vitaminée, zinc, antioxydants, préparation à base d'oignon et d'ail, et huile d'onagre) et 15 minutes après la prise d'un

mélange d'*E. purpurea* et *E. angustifolia*. Le prick-test a été positif pour l'échinacée mais pas pour les autres suppléments.³⁸

Des prick-tests cutanés positifs pour l'échinacée ont également été rapportés pour 20% d'individus atopiques naïfs pour l'échinacée et pour plus de 50% de 26 Australiens ayant rapportés des réactions de type hypersensibilité associée à la prise d'échinacée.³⁷

Un rapport de cas isolé décrit un homme de 41 ans qui a souffert de 4 épisodes d'érythèmes noueux après consommation de préparation d'échinacée à chaque fois pour un début de syndrome grippal.

Prudence donc lors de l'utilisation de cette plante que ce soit par voie orale ou topique, en particulier chez les individus à tendance atopique.

8. Sécurité

Il existe un risque possible de contamination par du sélénium, de l'arsenic et du plomb. Attention donc à la provenance de la plante.³⁹

Références

1. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal Medicines. Third edition. London: Pharmaceutical Press. 2007, 721p
2. Bruneton J. Phytothérapie. Les données de l'évaluation. Paris: Lavoisier. 2002, p. 53-62
3. Leung AY, Foster Y. Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs, and cosmetics. 2nd edition. New York: John Wiley and sons, Inc.; 1996. p. 261-263
4. Williamson E, Driver S, Baxter K. Stockley's Herbal Medicines Interactions. London: Pharmaceutical Press, 2009, 432p
5. Caruso TJ, Gwaltney JM Jr. Treatment of the common cold with echinacea: a structured review. Clin Infect Dis 2005; 40:807-10.
6. Giles JT, Palat CT III, Chien SH, et al. Evaluation of Echinacea for treatment of the common cold. Pharmacother 2000; 20:690-7.
7. Goel V, Lovlin R, Barton R, et al. Efficacy of a standardized echinacea preparation (Echinilin) for the treatment of the common cold: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Pharm Ther 2004; 29:75-83.
8. Linde K, Barrett B, Wolkart K, et al. Echinacea for preventing and treating the common cold. Cochrane Database Syst Rev 2006;(1): CD000530.
9. Lindenmuth GF, Lindenmuth EB. The efficacy of echinacea compound herbal tea preparation on the severity and duration of upper respiratory and flu symptoms: a randomized, double blind, placebo-controlled study. J Altern Complement Med 2000; 6:327-34
10. Melchart D, Linde K, Fischer P, Kaesmayr J. Echinacea for preventing and treating the common cold. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2:CD000530.
11. Barrett BP, Brown RL, Locken K, et al. Treatment of the common cold with unrefined echinacea. A randomized, double blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2002; 137:939-46.
12. Linde K, Barrett B, Wolkart K, et al. Echinacea for preventing and treating the common cold. Cochrane Database Syst Rev 2006;(1): CD000530.
13. Turner RB, Bauer R, Woelkart K, et al. An evaluation of Echinacea angustifolia in experimental rhinovirus infections. N Engl J Med 2005; 353:341-8.
14. Yale SH, Liu K. Echinacea purpurea therapy for the treatment of the common cold: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. Arch Intern Med 2004; 164:1237-41.
15. Taylor JA, Weber W, Standish L, et al. Efficacy and safety of echinacea in treating upper respiratory tract infections in children: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290:2824-30.
16. Giles JT, Palat CT III, Chien SH, et al. Evaluation of Echinacea for treatment of the common cold. Pharmacother 2000; 20:690-7.
17. Linde K, Barrett B, Wolkart K, et al. Echinacea for preventing and treating the common cold. Cochrane Database Syst Rev 2006;(1): CD000530.
18. Melchart D, Linde K, Fischer P, Kaesmayr J. Echinacea for preventing and treating the common cold. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2:CD000530.
19. Sperber SJ, Shah LP, Gilbert RD, et al. Echinacea purpurea for prevention of experimental rhinovirus colds. Clin Infect Dis 2004; 38:1367-71.

20. Turner RB, Riker DK, Gangemi JD. Ineffectiveness of echinacea for prevention of experimental rhinovirus colds. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1708-9.
21. Turner RB, Bauer R, Woelkart K, et al. An evaluation of *Echinacea angustifolia* in experimental rhinovirus infections. *N Engl J Med* 2005; 353:341-8.
22. Modarai M, Gertsch J, Suter A, et al. Cytochrome P450 inhibitory action of *Echinacea* preparations differs widely and co-varies with alkylamide content. *J Pharm Pharmacol*. 2007; 59, 567–73
23. Yale SH, Glurich I. Analysis of the inhibitory potential of *Ginkgo biloba*, *Echinacea purpurea*, and *Serenoa repens* on the metabolic activity of cytochrome P450 3A4, 2D6, and 2C9. *J Altern Complement Med*. 2005; 11, 433–9.
24. Hellum BH, Hu Z, Nilsen OG. The induction of CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A4 by six trade herbal products in cultured primary human hepatocytes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2007; 100, 23–30.
25. Gorski JC et al. The effect of *Echinacea* (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 89–100
26. Gurley BJ et al. In vivo assessment of botanical supplementation on human cytochrome P450 phenotypes: *Citrus aurantium*, *Echinacea purpurea*, milk thistle, and saw palmetto. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 428–440.
27. Budzinski JW, Foster BC, Vandehoek S, et al. An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. *Phytomedicine*. 2000; 7, 273–82.
28. Modarai M, Silva E, Suter A, et al. A Safety of Herbal Medicinal Products: *Echinacea* and Selected Alkylamides do not Induce CYP3A4 mRNA Expression. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2009
29. Brinker F. *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 3rd ed. Sandy (OR): Eclectic Medical Publications; 2001.
30. Abebe W. Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs. *J Clin Pharm Ther*. 2002; 27(6): 391-401. Review.
31. Bielory L. Complementary and alternative interventions in asthma, allergy, and immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004; 93(2 Suppl 1): S45-54.
32. Yale SH, Glurich I. Analysis of the inhibitory potential of *Ginkgo biloba*, *Echinacea purpurea*, and *Serenoa repens* on the metabolic activity of cytochrome P450 3A4, 2D6, and 2C9. *J Altern Complement Med* 2005; 11:433-9.
33. Moltó J, Valle M, Miranda C, et al. Herb-drug interaction between *Echinacea purpurea* and darunavir/ritonavir in HIV-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55(1): 326-30.
34. Penzak SR, Robertson SM, Hunt JD, et al. *Echinacea purpurea* significantly induces cytochrome P450 3A activity but does not alter lopinavir-ritonavir exposure in healthy subjects. *Pharmacotherapy*. 2010; 30(8): 797-805.
35. Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS. Herbal medicines and perioperative care. *JAMA*. 2001; 286 (2): 208-16
36. Barnes J 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: 929–954
37. Mullins RJ, Heddle R. Adverse reactions associated with echinacea: the Australian experience. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002; 88(1): 42-51.
38. Mullins RJ. *Echinacea*-associated anaphylaxis. *Med J Aust* 1998; 168: 170–171. 39. Soon SL, Crawford RI. Recurrent erythema nodosum associated with echinacea herbal therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 298–299.
39. Huntley AL, Thompson Coon J, Ernst E. The safety of herbal medicinal products derived from *Echinacea* species: a systematic review. *Drug Saf* 2005; 28:387-400.

ELEUTHEROCOQUE



Références générales¹⁻³

Nom latin : *Eleutherococcus senticosus*

Nom anglais : Siberian ginseng

Famille : Araliacées

Synonyme : Ginseng sibérien, *Acanthopanax senticosus*, éleuthero

Partie utilisée : Racine

1. Généralités

a) Statut légal

Plante inscrite à la pharmacopée européenne

La racine fait l'objet d'une monographie à la pharmacopée européenne

b) Principale indication

Pharmacopée européenne : « Traditionnellement utilisé dans les états de fatigue passagers ».

c) Autres utilisations possibles

- Rhume et atteintes respiratoires supérieures (possible)⁴⁻⁹
- Infections à HSV2 (possible).¹⁰
- Prévention du DT2 (?).^{11,12}
- Effet antioxydant (?).¹³⁻¹⁵
- Immunomodulation (?).^{16,17}
- Fatigue (?).¹⁸

d) Efficacité

Efficacité possible dans :

→ Rhume et atteintes respiratoires supérieures : plusieurs études cliniques montrent que le ginseng sibérien en association à l'Andrographis améliore significativement les symptômes du rhume lorsque la prise de cette association commence dans les 72 heures suivant les premiers symptômes.⁴⁻⁷

Une autre étude montre que cette même association a une efficacité supérieure à l'Echinacée ou au placebo dans la prise en charge des symptômes du rhume chez les enfants.⁸

Grippe : une étude clinique préliminaire montre que les patients atteints de grippe prenant l'association ginseng sibérien et Andrographis voient leurs symptômes diminuer plus rapidement que sous Amantadine. Cette association semble également diminuer le risque de complications post-grippale⁹

→ Herpes simplex virus type 2 (HSV-2) : diminution de la fréquence, de la sévérité et de la durée des infections à herpes simplex de type 2.¹⁰

→ Diabète : une étude expérimentale sur rats montre un effet hypoglycémiant de la syringine, un composant de l'éleutherocoque¹¹. Une autre étude, *in vitro*, montre un effet bénéfique du ginseng sibérien dans la prévention du DT2 en diminuant l'hyperglycémie post-prandiale¹²

- Action antioxydante : plusieurs études *in vitro* montrent des effets bénéfiques d'*Eleutherococcus senticosus* sur les marqueurs du stress oxydant¹³⁻¹⁵. L'une d'elles montre également un effet bénéfique sur le profil lipidique.¹³
- Immunomodulation : plusieurs études *in vitro* montrent une augmentation de l'expression des facteurs de l'immunité.^{16,17}
- Fatigue : une étude *in vitro* montre un effet anti-fatigue, à la fois sur la fatigue physique et la fatigue mentale, du ginseng sibérien et en particulier des eleuthérosides E.¹⁸

e) Composition chimique

Hétérosides très hétérogènes appelés éleuthérosides

2. Pharmacocinétique

a) Effets sur les isoenzymes du cytochrome P450

→ Pas d'effet sur le 3A4 ni sur le 2D6

Des études sur volontaires sains utilisant des substrats témoins (le dextrometorphane pour le CYP 2D6 et l'alprazolam pour le CYP 3A4) ne montrent pas de modification significative de la pharmacocinétique de ces substrats par *Eleutherococcus senticosus*. On en déduit que le ginseng sibérien n'a pas d'effet sur ces isoenzymes du CYP450.¹⁹⁻²¹

→ Inhibition du 1A2 et 2C9

Des études *in vitro* et *in vivo* montrent une inhibition des CYP1A2 et 2C9. Des interactions d'ordre pharmacocinétique sont donc possibles avec les substrats de ces isoenzymes.¹⁹⁻²¹

b) Effets sur la glycoprotéine P

Inhibition de la PGP de façon non compétitive : augmentation du transport de la digoxine, substrat de la PGP, après addition d'éleuthérocoque, d'une manière non concentration dépendante.²²

3. Interactions plante - médicaments

a) Interactions pharmacodynamiques

→ Antiagrégants plaquettaires et anticoagulants : augmentation du risque de saignements par addition d'effets.

Pas de preuve clinique ni expérimentale.

Mécanisme probable de l'interaction : Un des composants du ginseng sibérien, l'acide dihydrobenzoïque semble inhiber l'agrégation plaquettaire.²³

Importance : interaction théorique possible.

Conseils au patient : en cas d'association, surveillance clinique des signes d'hémorragie.

→ Médicaments antidiabétiques et insuline : augmentation du risque d'hypoglycémie par addition d'effets.

Absence de preuve clinique.

Preuves expérimentales : plusieurs études *in vitro* montrent une amélioration de la glycémie voire un effet hypoglycémiant du ginseng sibérien.^{11,12}

Mécanisme probable de l'interaction : addition d'effets hypoglycémiants.

Importance : interaction possible.

Conseil au patient : en cas d'association, surveillance étroite de la glycémie et des signes d'hypoglycémie.

b) Interactions pharmacocinétiques

→ **Médicaments métabolisés par l'isoenzyme 1A2 du cytochrome P450** : augmentation des concentrations plasmatiques.

Absence de preuve clinique.

Preuves expérimentales : des études expérimentales *in vitro* et sur des modèles animaux suggèrent que les extraits de ginseng sibérien inhibent le CYP1A2.²¹

Interactions possibles avec des molécules substrats du 1A2 telles que : clozapine, fluvoxamine, halopéridol, imipramine, olanzapine, propranolol, tacrine, théophylline, zolmitriptan... (annexe 3)

Mécanisme probable de l'interaction : inhibition du CYP1A2.

Importance : interaction possible.

Conseil au patient : en cas d'association, surveillance clinique et/ou biologique des signes de surdosage

→ **Médicaments métabolisés par l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P450** : augmentation des concentrations plasmatiques.

Absence de preuve clinique.

Preuves expérimentales : des études expérimentales *in vitro* et sur modèles animaux suggèrent que les extraits de ginseng sibérien inhibent le 2C9.²¹

Interactions possibles avec les molécules substrats du 2C9 telles que : amitriptylline, diazépam, estradiol, tacrine, verapamil... (annexe 3)

Mécanisme probable de l'interaction : inhibition du CYP2C9.

Importance : interaction possible.

Conseil au patient : en cas d'association, surveillance clinique et/ou biologique des signes de surdosage.

c) Mécanisme non déterminé

→ **Digoxine** : augmentation de la digoxinémie

Preuves cliniques : il existe un cas isolé rapporté d'augmentation de la digoxinémie suite à la prise de ginseng sibérien pendant une durée indéterminée chez un patient précédemment stable sous digoxine depuis plus de 10 ans. Il n'a pas été trouvé de contamination par digitoxine ou digoxine dans les capsules et les auteurs du rapport rejettent également l'idée que les éléuthérosides (ressemblant chimiquement à la structure des glycosides cardiotoniques) auraient pu être convertis *in vivo* en digoxine ou que l'élimination rénale de la digoxine aurait pu être altéré car le patient n'a pas montré de signe de toxicité.²⁴

Preuves expérimentales : il a été montré que *Panax ginseng* (ginseng asiatique), *Panax quinquefolius* (ginseng américain) et *Eleutherococcus senticosus* (ginseng sibérien) interfèrent avec certains dosages de la digoxine dont les dosages immunologiques par polarisation de fluorescence (FPIA)^{25,26} et les dosages immuno-enzymatiques sur microparticules (MEIA).^{26,27}

Mécanisme probable de l'interaction : non élucidé. Il est difficile de savoir si l'augmentation de digoxinémie est due à une interaction pharmacocinétique (inhibition de la PGP qui augmenterait l'absorption de la digoxine et donc la C_{max}²²) ou s'il s'agit d'une interférence avec le dosage de la digoxine qui donnerait de faux résultats.

Une autre possibilité serait la contamination du produit par une plante chinoise, *Periploca sepium*, qui contient des glucosides cardiotoniques et qui est connue pour être une falsification du ginseng sibérien.²⁸

Importance : interaction probable.

Conseil au patient : en cas d'association, surveillance clinique des signes de surdosage en digoxine.

4. Interactions avec d'autres plantes ou compléments

→ *Plantes ou compléments ayant également des effets anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires* : augmentation théorique du risque de saignements par addition d'effet, en particulier avec l'angélique, l'ail, les autres types de ginseng, le gingembre, le ginkgo, l'ail...

→ *Plantes ou compléments ayant également des effets hypoglycémiantes* : augmentation théorique du risque d'hypoglycémies par addition d'effet, en particulier avec le fenugrec ou l'olivier.

5. Précautions d'emploi

Absence de données

6. Contre-indications physiopathologiques

Le ginseng sibérien doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de troubles cardiovasculaires car il peut provoquer des palpitations, tachycardies et hypertension.²⁹

7. Toxicité

L'utilisation à long terme est associée à une inflammation des nerfs pouvant provoquer des spasmes musculaires, en particulier au niveau du nerf sciatique.

L'utilisation à forte dose peut provoquer des mastalgies, des saignements utérins, et des troubles de l'humeur.³⁰

8. Sécurité

Falsification fréquente par *Periploca sepium*, une plante chinoise de la famille des Asclépiadacées.

Un rapport de cas montre une androgénisation néonatale suite à la prise, durant la grossesse, de ginseng sibérien falsifié par *Periploca sepium*.³⁰

Il est également possible que ce type de falsification ait été la cause du cas clinique d'augmentation de la digoxinémie.²⁸

Références :

1. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal Medicines. Third edition. London: Pharmaceutical Press. 2007, 721p
2. Leung AY, Foster Y. Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs, and cosmetics. 2nd edition. New York: John Wiley and sons, Inc.; 1996. p. 261-263
3. Williamson E, Driver S, Baxter K. Stockley's Herbal Medicines Interactions. London: Pharmaceutical Press, 2009, 432p
4. Gabrielian ES, Shukarian AK, Goukasova GI, et al. A double blind, placebo controlled study of *Andrographis paniculata* fixed combination Kan Jang in the treatment of acute upper respiratory tract infections including sinusitis. *Phytomedicine* 2002; 9:589-97.

5. Melchoir J, Spasov AA, Ostrovskij OV, et al. Double-blind, placebo-controlled pilot and phase III study of activity of standardized *Andrographis paniculata* Herba Nees extract fixed combination (Kan Jang) in the treatment of uncomplicated upper-respiratory tract infection. *Phytomedicine* 2000; 7:341-50.
6. Poolsup N, Suthisisang C, Prathanturug S, et al. *Andrographis paniculata* in the symptomatic treatment of uncomplicated upper respiratory tract infection: systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther* 2004; 29:37-45.
7. Roxas M, Jurenka J. Colds and Influenza: A Review of Diagnosis and Conventional, Botanical, and Nutritional Considerations *Alternative Medicine Review* 2007; 12: 25-48
8. Spasov AA, Ostrovskij OV, Chernikov MV, Wikman G. Comparative controlled study of *Andrographis paniculata* fixed combination, Kan Jang and an Echinacea preparation as adjuvant, in the treatment of uncomplicated respiratory disease in children. *Phytother Res* 2004; 18:47-53.
9. Kulichenko LL, Kireyeva LV, Malyshkina EN, Wikman G. A Randomized, Controlled Study of Kan Jang versus Amantadine in the Treatment of Influenza in Volgograd. *J Herb Pharmacother* 2003; 3:77-92.
10. Vogler BK, Pittler MH, Ernst E. The efficacy of ginseng. A systemic review of randomized clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55:567-75.
11. Niu HS, Liu IM, Cheng JT, Lin CL, Hsu FL. Hypoglycemic effect of syringin from *Eleutherococcus senticosus* in streptozotocin-induced diabetic rats. : *Planta Med.* 2008; 74(2): 109-13.
12. Watanabe K, Kamata K, Sato J, Takahashi T. Fundamental studies on the inhibitory action of *Acanthopanax senticosus* Harms on glucose absorption. *J Ethnopharmacol.* 2010; 132(1): 193-9.
13. Lee YJ, Chung HY, Kwak HK, Yoon S. The effects of *A. senticosus* supplementation on serum lipid profiles, biomarkers of oxidative stress, and lymphocyte DNA damage in postmenopausal women. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008; 375(1): 44-8.
14. Liang Q, Qu S, Yu X, Xu H, Sui D. *Acanthopanax senticosus* saponins ameliorates oxidative damage induced by hydrogen peroxide in neonatal rat cardiomyocytes. *Zhong Yao Za Zhi* 2009; 34(19): 2489-93.
15. Wang X, Hai CX, Liang X, Yu SX, Zhang W, Li YL. The protective effects of *Acanthopanax senticosus* Harms aqueous extracts against oxidative stress: role of Nrf2 and antioxidant enzymes. *J Ethnopharmacol.* 2010; 127(2): 424-32.
16. Jung CH, Jung H, Shin YC, Park JH, Jun CY, Kim HM, Yim HS, Shin MG, Bae HS, Kim SH, Ko SG. *Eleutherococcus senticosus* extract attenuates LPS-induced iNOS expression through the inhibition of Akt and JNK pathways in murine macrophage. *J Ethnopharmacol.* 2007; 113(1): 183-7.
17. Rogala E, Skopińska-Rózewska E, Sawicka T, Sommer E, Prosińska J, Drozd J. The influence of *Eleutherococcus senticosus* on cellular and humoral immunological response of mice. *Pol J Vet Sci.* 2003; 6(3 Suppl): 37-9
18. Huang LZ, Huang BK, Ye Q, Qin LP. Bioactivity-guided fractionation for anti-fatigue property of *Acanthopanax senticosus*. *J Ethnopharmacol.* 2010 Oct 20.
19. Donovan JL, DeVane CL, Chavin KD, et al. Siberian Ginseng (*Eleutherococcus senticosus*) Effects on CYP2D6 and CYP3A4 Activity in Normal Volunteers. *Drug Metab Dispos* 2003; 31:519-22
20. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, Ang CYW. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72, 276–87.
21. Harkey MR, Henderson GL, Zhou L, et al. Effects of Siberian ginseng (*Eleutherococcus senticosus*) on c-DNA-expressed P450 drug metabolizing enzymes. *Alt Ther* 2001; 7:S14.
22. Takahashi T, Kaku T, Sato T, Watanabe K, Sato J. Effects of *Acanthopanax senticosus* HARMS extract on drug transport in human intestinal cell line Caco-2. *J Nat Med.* 2010; 64(1): 55-62
23. Yun-Choi HS, Kim JH, Lee JR. Potential inhibitors of platelet aggregation from plant sources, III. *J Nat Prod* 1987; 50:1059-64.
24. McRae S. Elevated serum digoxin levels in a patient taking digoxin and Siberian ginseng. *CMAJ* 1996; 155:293-5.
25. Chow L, Johnson M, Wells A, et al. Effect of the traditional Chinese medicines Chan Su, Lu-Shen-Wan, Dan Shen, and Asian ginseng on serum digoxin measurement by Tina-quant (Roche) and Synchron LX System (Beckman) digoxin immunoassays. *J Clin Lab Anal* 2003; 17, 22–7.
26. Dasgupta A, Wu S, Actor J, et al. Effect of Asian and Siberian ginseng on serum digoxin measurement by five digoxin immunoassays. Significant variation in digoxin-like immunoreactivity among commercial ginsengs. *Am J Clin Pathol* 2003; 119, 298–303.
27. Dasgupta A, Reyes MA. Effect of Brazilian, Indian, Siberian, Asian, and North American ginseng on serum digoxin measurement by immunoassays and binding of digoxin-like immunoreactive components of ginseng with Fab fragment of antidigoxin antibody (Digibind). *Am J Clin Pathol* 2005; 124, 229–36.
28. Awang DVC. Siberian ginseng toxicity may be case of mistaken identity (letter). *CMAJ* 1996; 155:1237
29. Mills S, Bone K. Principles and Practice of Phytotherapy. London: Churchill Livingstone, 2000.
30. Hartz AJ, Bentler S, Noyes R et al. Randomized controlled trial of Siberian ginseng for chronic fatigue. *Psychol Med* 2004; 34:51-61

GINGEMBRE



Références générales¹⁻⁴

Nom latin : *Zingiber officinale*

Nom anglais : Ginger

Synonymes : *Zingiberis rhizoma*, ginger root, shen jiang

Famille : Zingibéracée

Partie utilisée : Rhizome

1. Généralités

a) *Statut légal*

Le rhizome séché fait l'objet d'une monographie à la pharmacopée européenne²

b) *Principale indication*

Pharmacopée européenne² : « Traditionnellement utilisée dans le mal des transports ».

c) *Autres utilisations possibles*

Nausées et vomissements.⁴

d) *Efficacité*

Efficacité possible dans :

→ Nausées matinales : le gingembre semble plus efficace que le placebo et d'efficacité comparable la vitamine B6 dans la diminution des nausées matinales de la femme enceinte.⁵⁻⁹

→ Nausées et vomissements post-opératoires : la prise de gingembre 1 heure avant une opération semble diminuer les nausées et vomissement post opératoires.^{10,11}

Certaines études suggèrent que l'efficacité du gingembre serait comparable à celle du métoclopramide dans les nausées et vomissements.¹²

e) *Composition chimique*

Rhizome :

- Riche en amidon (60%)
- Huiles : nombreux sesquiterpènes : zingibérène, curcumène et bisabolène
- Résines (Oléorésines) : gingérols, shogaols (produits de déshydratation)

2. Pharmacocinétique

Il n'existe actuellement pas d'études montrant un effet du gingembre sur les cytochromes ou la glycoprotéine P

3. Interactions plante - médicaments

a) *Interactions pharmacodynamiques*

→ **Antiagrégants plaquettaires, anticoagulants** : possible augmentation du risque de saignement par addition d'effets

Preuve clinique : il existe un rapport de cas décrivant une augmentation de l'INR (>10) avec épistaxis chez une femme stabilisée sous AVK (phenprocoumon, molécule dérivée de la warfarine, non commercialisée en France) quelques semaines après avoir commencé la consommation quotidienne de gingembre. L'INR est revenu à la normale après l'arrêt du gingembre et l'administration de vitamine K.¹³ Un cas similaire a été décrit avec de la warfarine chez une femme de 76 ans ayant commencé la consommation de gingembre (racine de gingembre et thé au gingembre) pour soigner des douleurs gastriques. Son INR est passé de 2 à 7 avec saignements gingivaux et hématurie.¹⁴

De plus, dans une étude clinique sur des patients sous warfarine consommant différents types de suppléments naturels, il a été montré une augmentation statistiquement significative du nombre de saignements rapportés chez les patients consommant du gingembre et de la warfarine mais sans augmentation de l'INR.²²

Cependant, une étude randomisée en double aveugle chez 12 sujets sains ne montre pas d'altération ni de la pharmacocinétique ni de la pharmacodynamie de la warfarine après la prise de gingembre. De plus, la prise de gingembre seul ne semble pas, dans cette étude, affecter l'INR ou l'agrégation plaquettaire.¹⁵

Preuves expérimentales : plusieurs autres études *in vitro* et *in vivo* démontrent que le gingembre diminue l'agrégation plaquettaire par inhibition de la thromboxane synthase. Il existe donc un risque théorique d'augmentation du risque de saignement en cas d'association.¹⁶⁻²¹

Mécanisme probable de l'interaction : inhibition de l'agrégation plaquettaire via l'inhibition de la thromboxane synthase.

Importance : interaction probable.

Conseil au patient : en cas d'association surveillance clinique des signes d'hémorragies

→ **Médicaments antidiabétiques et insuline** : augmentation du risque d'hypoglycémie par addition d'effet.

Absence de preuve clinique

Preuves expérimentales : des études montrent une possible augmentation des taux d'insuline après la prise de gingembre, et donc possible addition d'effet avec les médicaments antidiabétiques pouvant en conséquence provoquer des hypoglycémies.²³

Mécanisme probable de l'interaction : addition d'effets hypoglycémifiants.

Importance : interaction possible.

Conseils aux patients : en cas d'association, surveillance étroite de la glycémie et des signes d'hypoglycémie.

→ **Inhibiteurs calciques** : possible addition d'effets

Absence de preuve clinique

Preuves expérimentales : certaines études cliniques suggèrent que le gingembre pourrait avoir une action hypotensive et des effets inhibiteurs des canaux calciques²⁴

Mécanisme probable de l'interaction : addition d'effets hypotenseurs

Importance : interaction possible

Conseils aux patients : en cas d'association, surveillance clinique des signes d'hypotension

4. Interactions avec d'autres plantes ou compléments

Plantes ou compléments ayant également des effets anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires : augmentation théorique du risque de saignement par addition d'effets, en particulier avec l'angélique, le ginkgo, le ginseng, l'ail et le thé.

5. Précautions d'emploi

Prudence en cas d'utilisation péri-opératoire car possible augmentation du risque de saignements.²⁵

6. Contre-indications physiopathologiques

- Troubles de la coagulation : en théorie, des doses excessives de gingembre peuvent augmenter le risque de saignements.¹⁹
- Diabète : en théorie, des doses excessives de gingembre peuvent provoquer des hypoglycémies pouvant nécessiter des modifications dans les doses de médicaments antidiabétiques.²³
- Pathologies cardiaques : possible action inotrope et chronotrope négatif pouvant dégrader la fonction cardiaque chez les individus sensibles.²⁴

7. Toxicité

La consommation orale de gingembre est généralement bien tolérée, mais des doses supérieures à 5 grammes par jour peuvent augmenter le risque d'effets indésirables et diminuer la bonne tolérance.

8. Sécurité

Il n'existe pas dans la littérature de rapport de cas décrivant une possible contamination ou falsification du gingembre pouvant altérer la santé humaine.

Références

1. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal Medicines. Third edition. London: Pharmaceutical Press, 2007, 721p
2. Bruneton J. Phytothérapie. Les données de l'évaluation. Paris: Lavoisier; 2002. P.53-62
3. Leung AY, Foster Y. Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs, and cosmetics. 2nd edition. New York: John Wiley and sons, Inc.; 1996. p. 261-263
4. Williamson E, Driver S, Baxter K. Stockley's Herbal Medicines Interactions. London: Pharmaceutical Press, 2009, 432p
5. Borrelli F, Capasso R, Aviello G, et al. Effectiveness and safety of ginger in the treatment of pregnancy-induced nausea and vomiting. Obstet Gynecol 2005; 105:849-56.
6. Chittumma P, Kaewkiattikun K, Wiriyasiriwach B. Comparison of the effectiveness of ginger and vitamin B6 for treatment of nausea and vomiting in early pregnancy: a randomized double-blind controlled trial. J Med Assoc Thai 2007; 90:15-20.
7. Jewell D, Young G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2): CD000145.
8. Portnoi G, Chng LA, Karimi-Tabesh L, et al. Prospective comparative study of the safety and effectiveness of ginger for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2003; 189:1374-7.
9. Vutyavanich T, Kraisarin T, Ruangsri R. Ginger for nausea and vomiting in pregnancy: randomized, double-masked, placebo-controlled trial. Obstet Gynecol 2001; 97:577-82.
10. Chaiyakunapruk N, Kitikannakorn N, Nathisuwan S, et al. The efficacy of ginger for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2006; 194:95-9.

11. Ernst E, Pittler MH. Efficacy of ginger for nausea and vomiting: a systematic review of randomized clinical trials. *Br J Anaesth* 2000; 84:367-71.
12. Ernst E, Pittler MH. Efficacy of ginger for nausea and vomiting: a systematic review of randomized clinical trials. *Br J Anaesth* 2000; 84:367-71.
13. Krüth P, Brosi E, Fux R et al. Ginger-associated over anticoagulation by phenprocoumon. *Ann Pharmacother.* 2004; 38(2): 257-60.
14. Lesho EP, Saullo L, Udvari-Nagy S. A 76-year-old woman with erratic anticoagulation. *Cleve Clin J Med.* 2004; 71, 651–6.
15. Jiang X, Williams KM, Liauw WS, et al. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2005; 59, 425–32.
16. Al-Qattan KK, Al-Sawan SM et al. The use of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) as a potential anti-inflammatory and antithrombotic agent. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2002 Dec; 67(6): 475-8.
17. Mousa SA. Antithrombotic effects of naturally derived products on coagulation and platelet function. *Methods Mol Biol* 2010; 663: 229-40
18. Nicoll R, Henein MY. Ginger (*Zingiber officinale*): a hot remedy for cardiovascular disease? *Int J Cardiol* 2009; 131 (3): 408-9
19. Thomson M, Al-Qattan KK, Al-Sawan SM, et al. The use of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) as a potential anti-inflammatory and antithrombotic agent. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002; 67:475-8.
20. Nurtjahja-tjendraputra E, Ammit AJ, Roufogalis BD et al. Effective anti-platelet and COX-1 enzyme inhibitors from pungent constituents of ginger. *Thromb Res,* 2003; 111(4-5): 259-65.
21. Young HY, Liao JC, Chang YS et al. Synergistic effect of ginger and nifedipine on human platelet aggregation: a study in hypertensive patients and normal volunteers. *Am J Clin Med* 2006; 34 (4): 545-51
22. Shalansky S, Lynd L, Richardson K, Ingaszewski A, Kerr C. Risk of warfarin-related bleeding events and supratherapeutic international normalized ratios associated with complementary and alternative medicine: a longitudinal analysis. *Pharmacotherapy.* 2007; 27, 1237–47.
23. Akhani SP, Vishwakarma SL, Goyal RK. Anti-diabetic activity of *Zingiber officinale* in streptozotocin-induced type I diabetic rats. *J Pharm Pharmacol* 2004; 56:101-5.
24. Ghayur MN, Gilani AH. Ginger lowers blood pressure through blockade of voltage-dependent calcium channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 45:74-80.
25. Spolarich AE, Andrews L. An examination of the bleeding complications associated with herbal supplements, antiplatelet and anticoagulant medications *J Dent Hyg.* 2007; 81 (3): 67.



GINKGO

Références générales ¹⁻⁶

Nom latin : *Ginkgo biloba* L.

Nom anglais : Ginkgo

Synonymes : Arbre aux Écus, Arbre aux Quarante Écus, Maidenhair Tree

Famille : Ginkgoaceae

Partie utilisée : Feuille

1. Généralités

a) *Statut légal*

Feuille inscrite à la pharmacopée française et à la pharmacopée européenne.

b) *Principales utilisations*

En France, le ginkgo entre dans la composition de médicament vasculoprotecteurs et veinotoniques indiqués entre autres dans :

- Amélioration des fonctions cognitives⁷⁻¹¹ et de la démence chez les personnes âgées en particulier la maladie d'Alzheimer.¹²⁻²⁰
- Troubles artériels périphérique en particulier la claudication intermittente.²¹⁻²³
- Insuffisance vasculaire cérébrale.²⁴⁻³⁰

c) *Composition chimique*

Composés terpéniques :

→ Sesquiterpènes : bilobalides

→ Lactones diterpéniques : ginkgolides A, B, C et J

Hétérosides de flavonols : dérivés du quercétol

d) *Efficacité*

Efficacité possible dans :

- Amélioration des fonctions cognitives : La prise de ginkgo semble améliorer certains caractères de la fonction cognitive chez des sujets jeunes ou d'âge moyen en bonne santé. Le ginkgo pourrait améliorer modestement la mémoire et la rapidité des processus cognitifs chez des personnes n'ayant pas de troubles cognitifs.⁷⁻¹⁰ Des doses quotidiennes faibles semblent être aussi efficaces voire plus efficaces que des doses quotidiennes plus élevées.^{7,8}

Certaines études suggèrent également que la combinaison de *Panax ginseng* et de ginkgo est efficace pour améliorer la mémoire et que cette combinaison pourrait être plus efficace que chacun de ces produits pris séparément.^{10,11}

- Démence : Des études montrent une amélioration modeste des symptômes dans les démences d'Alzheimer, vasculaires ou mixtes après la prise de ginkgo. D'autres, menées sur des périodes allant de 3 mois à un an, montrent que le ginkgo pourrait stabiliser ou améliorer certaines mesures de la fonction cognitive et les fonctions sociales chez des

patients souffrant de différents types de démence.¹²⁻¹⁵ Cependant, du fait de la faible qualité des études, il est possible que la plupart des études sur le ginkgo ne soient pas fiables. Par ailleurs, bien que la plupart des études cliniques montrent des bénéfices, certains résultats contradictoires suggèrent des bénéfices potentiels inconstants ou imprévisibles.^{12, 16, 17}

La plupart des études n'ont pas comparé le ginkgo à des médicaments conventionnels comme les inhibiteurs de cholinestérase. Une étude comparative préliminaire, utilisant un extrait spécifique de ginkgo (Tanakan®) pris quotidiennement semble montrer qu'il aurait une efficacité comparable à celle du donépézil dans les formes mineures à modérées de la maladie d'Alzheimer après 24 semaines de traitement.¹⁸

Le ginkgo a également été évalué dans la prévention de la démence. Des recherches épidémiologiques montrent que la prise de ginkgo n'est pas associée à une diminution du risque de développer une démence chez les patients âgés avec des troubles de la mémoire.¹⁹

Une étude clinique à grande échelle, montre que la prise de ginkgo ne réduit pas le risque de développer toutes causes de démence ainsi que la démence d'Alzheimer chez les patients âgés avec une fonction cognitive normale ou chez les patients avec des troubles cognitifs.²⁰

→ Maladies vasculaires périphériques : la prise d'un extrait spécifique de ginkgo (Tanakan®) par voie orale semble augmenter la distance de marche sans douleur chez les patients souffrant de maladies vasculaires périphériques et pourrait diminuer l'incidence globale des complications comme la chirurgie ou l'amputation chez les patients âgés.^{21, 22}

Bien que la plupart des recherches montrent des effets bénéfiques, une étude récente montre que la prise quotidienne de ginkgo n'améliore pas significativement le temps de marche maximale sur tapis chez les patients souffrant de maladie vasculaire périphérique comparativement au placebo.²³

→ Déclin cognitif lié à l'âge :

D'anciennes études montrent que la prise d'extrait de ginkgo peut améliorer les fonctions cognitives chez certains patients âgés souffrant de troubles cognitifs mineurs à modérés. En effet, dans ces études, il semble que le ginkgo puisse améliorer modestement certains scores de la fonction cognitive, en particulier la mémoire à court terme et peut être la vitesse des processus cognitifs chez les patients non dément avec une altération de la mémoire relative à l'âge.^{24, 25}

Cependant, des études plus récentes montrent que la prise de ginkgo n'améliore pas la mémoire chez les personnes de plus de 60 ans avec une fonction mentale normale.²⁶⁻²⁹

Des recherches cliniques montrent également que la prise d'extrait de ginkgo standardisé ne réduit pas le risque de développer un déclin cognitif chez des patients âgés 85 ans et plus ayant une fonction cognitive normale.³⁰

2. Pharmacocinétique du ginkgo

a) *Effets sur les isoenzymes du cytochrome P450*

Des études *in vitro* et *in vivo* (rats) ont trouvé que le ginkgo pouvait inhiber faiblement le CYP1A2.³¹⁻³⁴ Cependant, des données issues d'études cliniques utilisant la caféine comme substrat témoin de l'activité du CYP1A2 suggèrent que le ginkgo n'affecte pas significativement cet isoenzyme.^{35, 36}

De même, plusieurs études *in vitro* et *in vivo* (sur rats) prouvent que le ginkgo affecte les CYP2C9^{32, 37, 38}, 2D6^{39, 31} et 1E2^{32, 38, 40, 41}. Cependant, les études cliniques utilisant les substrats spécifiques tolbutamide pour le 2C9^{37, 42}, dextrometorphane 2D6^{33, 35, 36, 43, 44} et chlorzoxazone 1E2^{35, 36} n'ont pas prouvé d'effet clinique significatif.

À noter que le ginkgo ne modifie pas non plus les concentrations plasmatiques du donépézil, un substrat du 2D6.⁴⁵

Une étude utilisant l'oméprazole comme substrat témoin de l'activité de l'isoenzyme 2C19 montre une possible induction de cette isoenzyme par le ginkgo.⁴⁶

Les études *in vitro* sur l'effet du ginkgo sur le 3A4 sont contradictoires, certaines ne montrent pas d'effets³⁵, d'autres un effet inhibiteur^{32,47-51} ou inducteur.^{33,40,52-55}

b) Effets sur la glycoprotéine P

De récentes études montrent une possible inhibition de la glycoprotéine P, ce qui pourrait affecter les concentrations de nombreux médicaments.⁵⁶

3. Interactions plante - médicaments

a) Interactions pharmacodynamiques

→ **Antiagrégants plaquettaires** (aspirine, ticlopidine, clopidogrel): augmentation du risque de saignements par addition d'effets (propriétés antiagrégants du ginkgo)

Preuves cliniques : Plusieurs études utilisant des antiagrégants ne montrent pas d'effet antiagrégant plaquettaire significativement supérieur après l'ajout de ginkgo.⁵⁷⁻⁶²

Une récente étude évaluant les conséquences de la co-administration d'une dose unique de ginkgo et de ticlopidine ne montre pas d'allongement du TS ni d'addition d'effet antiagrégant en comparaison à la ticlopidine seule.⁶³

Cependant, une autre étude sur des volontaires sains montre une augmentation significative du temps de saignement quand le cilostazol (antiagrégant utilisé dans la claudication intermittente des membres inférieurs) est associé au ginkgo. Aucun de ces sujets n'a développé d'effet indésirable significatif.⁶³

Il existe plusieurs cas rapportés montrant des saignements suite à l'association d'agents antiagrégant et de ginkgo : hyphéma spontané⁶⁵ (ginkgo + aspirine), hémorragie intracérébrale fatale (ginkgo + ibuprofène)⁶⁶, saignements post-opératoires persistants après chirurgies^{67,68} ainsi que des saignements spontanés avec du ginkgo seul.⁶⁹⁻⁷³

Preuves expérimentales : chez le rat, l'ajout de ginkgo à la ticlopidine pendant une courte période n'augmente pas l'activité antiagrégante de la ticlopidine. Cependant, la prise de ces 2 composés pendant une durée plus importante provoque une augmentation de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire par rapport à la ticlopidine seule ainsi qu'une augmentation du temps de saignement.⁷⁴

Une étude expérimentale plus récente montre une augmentation de l'effet antiagrégant du cilostazol après ajout de *Ginkgo biloba* sans modification du temps de saignement ni du temps de coagulation.⁷⁵ D'autres études sont nécessaires.

Mécanisme probable de l'interaction: propriétés fibrinolytiques⁷⁶ et inhibition du PAF par les ginkgolides B du ginkgo.⁷⁷

Importance : interaction probable.

Conseil au patient : en cas d'association, surveillance clinique des signes d'hémorragies.

→ **Anticoagulants** (AVK et héparines) : possible augmentation du risque de saignements.

Preuves cliniques : Des données issues d'études pharmacologiques chez des patients sous warfarine⁷⁸ et chez des sujets sains^{79,80} suggèrent que le ginkgo n'interagit pas avec la warfarine. Cependant, il existe plusieurs cas rapportés de saignements spontanés après association de ginkgo à la warfarine⁸¹ ou après la prise de ginkgo seul.⁶⁹⁻⁷³

Preuves expérimentales : Une étude animale montre une diminution significative de l'AUC de la warfarine après ajout de ginkgo ainsi qu'une diminution du TP ce qui suggère que le ginkgo diminue les effets de la warfarine.⁸²

Par ailleurs, les extraits de ginkgo ne semblent pas affecter le métabolisme de plusieurs substrats de l'isoenzyme 2C9 du CYP450 (enzyme par laquelle est métabolisée la warfarine) ce qui suggère qu'il n'existe pas d'interaction pharmacocinétique entre le ginkgo et la warfarine.⁸³

Cependant, il faut prendre en compte l'effet additif sur l'hémostase d'une telle association et donc l'augmentation du risque de saignements.

Mécanisme probable de l'interaction : addition d'effets sur l'hémostase par addition d'effet inhibiteur sur l'agrégation plaquettaire.

Importance : interaction probable.

Conseil au patient : surveiller INR et les signes cliniques d'hémorragie.

→ **Antipsychotiques** (halopéridol et olanzapine): augmentation de l'efficacité et diminution des effets indésirables.

Preuves cliniques: Dans une étude clinique, une amélioration des symptômes a été observée chez des patients schizophréniques recevant de l'halopéridol et du ginkgo.^{84,85} Des résultats similaires ont également été retrouvés avec l'olanzapine.⁸⁶

Preuves expérimentales : Dans une étude animale, de fortes doses de ginkgo augmentent les effets extrapyramidaux de l'halopéridol⁸⁷, ce qui suggère que le ginkgo augmente l'action de l'halopéridol.

Mécanisme probable de l'interaction: action du ginkgo sur la transmission dopaminergique.

Importance : interaction probable.

Conseil au patient : prévenir le patient du risque majoré d'effets indésirables en cas d'association de neuroleptique avec le ginkgo.

b) Interaction mixte

→ **Antidépresseurs** (trazodone) : augmentation de l'effet de la trazodone.

Preuves cliniques : un rapport de cas de coma chez une patiente atteinte de la maladie d'Alzheimer consommant des extraits de ginkgo suggère une augmentation de l'effet de la trazodone par le ginkgo.^{88,89}

Mécanisme probable de l'interaction : action directe des flavonoïdes du ginkgo sur les récepteurs aux BZD et donc augmentation de l'activité GABAergique (interaction pharmacodynamique). Le ginkgo semble également augmenter le métabolisme de la trazodone (ginkgo inducteur du CYP 3A4 ?) en son métabolite actif qui agit sur les récepteurs aux BZD et provoque la libération de GABA (interaction pharmacocinétique).

Plusieurs études expérimentales utilisant le midazolam (substrat marqueur de l'isoenzyme 3A4 du CYP 450), montrent un faible effet du ginkgo sur le CYP 3A4. Certaines montrant une induction, d'autres une inhibition. D'autres études sont nécessaires pour pouvoir conclure sur l'effet du ginkgo sur le CYP3A4.

Importance : interaction probable.

Conseil au patient : Éviter l'association de ginkgo avec des médicaments métabolisés par le CYP3A4.

c) Interactions pharmacocinétiques

→ **Médicaments antiépileptiques**

Valproate de Na, phénytoïne: diminution de l'efficacité des antiépileptiques.

Preuves cliniques : plusieurs cas rapportés montrent des crises convulsives chez des patients sous antiépileptiques : valproate de Na + ginkgo⁹⁰ ou valproate + phénytoïne + ginkgo.⁹¹

Dans un des cas, on note des taux subthérapeutiques des antiépileptiques.

Mécanisme probable de l'interaction: les graines de ginkgo contiennent une neurotoxine (ginkgotoxine) qui inhibe indirectement l'activité de la glutamate décarboxylase ce qui résulte en une diminution des taux de GABA et donc provoque des convulsions.

L'ingestion d'une grande quantité de graines de ginkgo seules a également été à l'origine de plusieurs crises convulsives chez une patiente saine.⁹²

Les extraits de ginkgo ne doivent normalement pas ou peu contenir de ginkgolides, cependant, il est possible que ceux qui ont été ingérés par les patients ayant souffert de convulsions aient été contaminés.

Autre mécanisme possible : induction du CYP 2C19 par le ginkgo, isoenzyme métabolisant la phénytoïne sachant que l'induction du 2C19 par le ginkgo a également été démontrée dans des études expérimentales utilisant comme marqueur l'oméprazole.⁴⁶

Importance : interaction probable

Phénobarbital : diminution modeste des concentrations plasmatiques et réduction marquée du temps de sommeil induit par le phénobarbital après ajout de ginkgo (chez le rat).⁹³

Absence de preuves cliniques ou expérimentales.

Mécanisme probable de l'interaction : induction du CYP2B6 par le ginkgo, isoenzyme métabolisant le phénobarbital.

Importance : Interaction théorique possible

Conseil au patient : étant donné que les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique étroite, mieux vaut ne pas leur associer de médecine complémentaire pouvant modifier leurs taux plasmatiques.

→ **Inhibiteurs calciques** :

Diltiazem : augmentation marquée des concentrations plasmatiques

Preuves expérimentales : dans une étude animale (rat) il a été montré le doublement de l'AUC et de la Cmax du diltiazem après ajout de ginkgo per os. Ces résultats n'ont pas été retrouvés après une administration en IV.⁴⁸

Mécanisme probable de l'interaction: inhibition du CYP3A4 ou de la PGP. Cependant, les études cliniques ne montrent pas d'effet significatif du ginkgo sur la PGP (étude utilisant la digoxine comme substrat marqueur d'activité de la PGP).⁴⁸

Importance : interaction possible.

Conseil au patient : Des études supplémentaires chez l'homme sont nécessaires pour pouvoir conclure.

Nifédipine : augmentation des concentrations et des effets après ajout de ginkgo, sans modification de la tension artérielle.

Preuves cliniques : Plusieurs études cliniques sur des volontaires sains montrent une augmentation marquée des taux de nifédipine administrée par voie orale ainsi qu'une augmentation de ses effets indésirables après ajout de ginkgo.^{49,50}

Preuves expérimentales : Les mêmes résultats sont retrouvés chez l'animal mais pas en IV.⁵¹

Mécanisme probable de l'interaction: diminution du premier passage hépatique de la nifédipine par le ginkgo. De plus, possible inhibition du 3A4 qui diminue le métabolisme pré systémique de la nifédipine.

Importance : interaction possible.

Conseil au patient : surveiller la survenue des effets indésirables.

Nicardipine : diminution des concentrations et des effets thérapeutiques après ajout de ginkgo (chez le rat).

Preuves expérimentales : Chez le rat, diminution de l'effet hypotenseur de la nicardipine orale et IV ainsi que diminution de ses taux plasmatiques et AUC après ajout de ginkgo.^{52,55}

Mécanisme probable de l'interaction : induction du CYP 3A4.

Importance : interaction possible.

Conseil au patient : surveillance régulière de la tension artérielle.

→ **Benzodiazépines (Midazolam)** : données contradictoires

Preuves cliniques : plusieurs études sur volontaires sains utilisant le midazolam ont été réalisées. Les études les plus anciennes ne montrent pas d'effets du ginkgo sur la pharmacocinétique du midazolam^{35,36}, alors que les plus récentes montrent une augmentation⁴² et pour d'autres une diminution⁵⁴ des concentrations plasmatiques du midazolam après ajout de ginkgo.

Mécanisme probable de l'interaction : induction ou inhibition du CYP 3A4.

Les études expérimentales sur le 3A4 sont également contradictoires, certaines montrant une induction, d'autre une inhibition de cette isoenzyme.

Importance : interaction ?

Conseil au patient : D'autres études sont nécessaires pour pouvoir conclure, mais il semble qu'il existe bien une interaction de type pharmacocinétique entre le midazolam et le ginkgo.

→ **Inhibiteurs de la pompe à proton (Oméprazole)** : induction du métabolisme de l'oméprazole par le ginkgo.

Preuves cliniques : une étude sur des sujets sains montre une diminution de l'AUC de l'oméprazole et une augmentation des taux plasmatiques de son métabolite actif après ajout de ginkgo. La clairance rénale du métabolite a également été diminuée.⁴⁶

Mécanisme probable : induction du CYP 2C19.

Importance : interaction probable.

Conseil au patient : précaution d'emploi chez les patients pour qui une diminution de l'action des IPP pourrait avoir des conséquences importantes, en cas d'ulcère gastrique par exemple.

À noter que des interactions entre le ginkgo et d'autres médicaments substrats du 2C19 sont également possibles du fait de l'induction de cette isoenzyme par le ginkgo.

4. Interactions avec d'autres plantes ou compléments

Plantes ou compléments ayant également des effets anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires : augmentation théorique du risque de saignement par addition d'effet, en particulier avec l'angélique, l'ail, le gingembre, le ginseng et le thé.

Plantes ou compléments abaissant le seuil épileptogène : augmentation théorique du risque de crise épileptique par addition d'effet.

Hypericum perforatum : risque théorique majoré d'hypomanie chez les patients dépressifs.

5. Précautions d'emploi

Arrêter la prise de ginkgo au moins 1 semaine avant une intervention chirurgicale ou des soins dentaires^{94,95} (risque de saignements péri opératoires^{67,68}).

6. Contre-indications physiopathologiques

Hypersensibilité au *Ginkgo biloba* ou d'autres plantes de la famille des ginkgoacées. La littérature décrit un cas de syndrome de Stevens Johnson⁹⁶ ainsi qu'un cas de pustulose exanthématique généralisée⁹⁷ après consommation de ginkgo.

Possible sensibilité croisée au ginkgo chez les patients allergiques à l'urusiol (toxine trouvée dans les plantes de la famille des anacardiées comme le sumac vénéneux).

7. Toxicité

Ne pas manger la graine, elle contient une neurotoxine⁹⁸ (ginkgotoxine) pouvant provoquer des convulsions.⁹⁹

Références

1. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal Medicines. Third edition. London: Pharmaceutical Press, 2007, 721p
2. Bruneton J. Phytothérapie. Les données de l'évaluation. Paris: Lavoisier; 2002. P.53-62
3. Lam FYW, Ernst E. Botanical Products–Drug Interactions: Focus on Garlic, Ginkgo and Ginseng. In: Lam FYW, Huang SM, Hall SD. Herbal - Supplements Drug Interactions: Scientific and Regulatory Perspectives. New York: Taylor & Francis Group, 2006, p.108-112
4. Leung AY, Foster Y. Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs, and cosmetics. 2nd edition. New York: John Wiley and sons, Inc.; 1996. p. 261-263
5. Masson P. Dietary supplements. Third edition. London: Pharmaceutical Press, 2007, 417p
6. Williamson E, Driver S, Baxter K. Stockley's Herbal Medicines Interactions. London: Pharmaceutical Press, 2009, 432p
7. Kennedy DO, Scholey AB, Wesnes KA. The dose-dependent cognitive effects of acute administration of *Ginkgo biloba* to healthy young volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 151:416-23.
8. Mix JA, Crews WD. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of *Ginkgo biloba* extract EGb 761 in a sample of cognitively intact older adults: neuropsychological findings. *Hum Psychopharmacol* 2002; 17:267-277.
9. Polich J, Gloria R. Cognitive effects of a *Ginkgo biloba*/vinpocetine compound in normal adults: systematic assessment of perception, attention and memory. *Hum Psychopharmacol* 2001; 16:409-16
10. Wesnes KA, Ward T, McGinty A, Petrini O. The memory enhancing effects of a *Ginkgo biloba*/Panax ginseng combination in healthy middle-aged volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 152:353-61.
11. Scholey AB, Kennedy DO. Acute, dose-dependent cognitive effects of *Ginkgo biloba*, Panax ginseng and their combination in healthy young volunteers: differential interactions with cognitive demand. *Hum Psychopharmacol* 2002; 17:35-44.
12. Birks J, Grimley Evans J. *Ginkgo biloba* for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2): CD003120.
13. Kurz A, Van Baelen B. *Ginkgo biloba* compared with cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia: a review based on meta-analyses by the Cochrane collaboration. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 18:217-26.
14. Le Bars PL, Kieser M, Itil KZ. A 26-week analysis of a double blind, placebo-controlled trial of the *Ginkgo biloba* extracts EGb 761 in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11:230-7.
15. Wettstein A. Cholinesterase inhibitors and *Ginkgo* extracts- are they comparable in the treatment of dementia? Comparison of published, placebo-controlled efficacy studies of at least six months duration (abstract). *Phytomedicine* 2000; 6:393-401.
16. van Dongen MC, van Rossum E, Kessels AG, et al. The efficacy of ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: new results of a randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48:1183-94.
17. Schneider LS, DeKosky ST, Farlow MR, et al. A randomized, double blind, placebo controlled trial of two doses of *Ginkgo biloba* extract in dementia of the Alzheimer's type. *Curr Alzheimer Res* 2005; 2:541-51.
18. Mazza M, Capuano A, Bria P, et al. *Ginkgo biloba* and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double blind study. *Eur J Neurol* 2006; 13:981-5
19. Dartigues JF, Carcaillon L, Helmer C, et al. Vasodilators and nootropics as predictors of dementia and mortality in the PAQUID cohort. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55:395-9.
20. DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, et al. *Ginkgo biloba* for prevention of dementia. *JAMA* 2008; 300:2253-62.
21. Kuller LH, Ives DG, Fitzpatrick AL, et al. Does *Ginkgo biloba* reduce the risk of cardiovascular events? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3:41-7.

22. Pittler MH, Ernst E. Ginkgo biloba extract for the treatment of intermittent claudication: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2000; 108:276-81.
23. Gardner CD, Taylor-Piliae RE, Kiazand A, et al. Effect of Ginkgo biloba (EGb 761) on treadmill walking time among adults with peripheral artery disease: a randomized clinical
24. Brautigam MR, Blommaert FA, Verleye G, et al. Treatment of age-related memory complaints with Ginkgo biloba extract: a randomized double blind placebo-controlled study. *Phytomedicine* 1998; 5:425-34.
25. Rai GS, Shovlin C, Wesnes KA. A double blind, placebo-controlled study of Ginkgo biloba extract ('tanakan') in elderly outpatients with mild to moderate memory impairment. *Curr Med Res Opin* 1991; 12:350-5.
26. Mix JA, Crews WD Jr. An examination of the efficacy of Ginkgo biloba extracts EGb761 on the neuropsychologic functioning of cognitively intact older adults. *J Altern Complement Med* 2000; 6:219-29.
27. Mix JA, Crews WD. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of Ginkgo biloba extract EGb 761 in a sample of cognitively intact older adults: neuropsychological findings. *Hum Psychopharmacol* 2002; 17:267-277.
28. Nathan PJ, Ricketts E, Wesnes K, et al. The acute nootropic effects of Ginkgo biloba in healthy older human subjects: a preliminary investigation. *Hum Psychopharmacol* 2002; 17:45-9.
29. Solomon PR, Adams F, Silver A, et al. Ginkgo for memory enhancement: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:835-40.
30. Dodge HH, Zitzelberger T, Oken BS, et al. A randomized placebo-controlled trial of ginkgo biloba for the prevention of cognitive decline. *Neurology* 2008; 70(19 Pt 2): 1809-17.
30. Budzinski JW, Foster BC, Vandenhoeck S, et al. An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. *Phytomedicine* 2000; 7:273-82.
31. Galluzzi S, Zanetti O, Binetti G, et al. Coma in a patient with Alzheimer's disease taking low dose trazodone and Ginkgo biloba. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68:679-80.
32. Gaudineau C, Beckerman R, Welbourn S, et al. Inhibition of human P450 enzymes by multiple constituents of the Ginkgo biloba extract. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 318, 1072-8.
33. Hellum BH, Hu Z, Nilsen OG. The induction of CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A4 by six trade herbal products in cultured primary human hepatocytes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007; 100, 23-30.
34. Tang J, Sun J, Zhang Y, et al. Herb-drug interactions: Effect of Ginkgo biloba extract on the pharmacokinetics of theophylline in rats. *Food Chem Toxicol* 2007; 45, 2441-5.
35. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, et al. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72, 276-87.
36. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, et al. Clinical assessment of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St John's wort, garlic oil, Panax ginseng, and Ginkgo biloba. *Drugs Aging* 2005; 22, 525-39.
37. Mohutsky MA, Anderson GD, Miller JW, et al. Ginkgo biloba: evaluation of CYP2C9 drug interactions in vitro and in vivo. *Am J Ther* 2006; 13:24-31
38. Yale SH, Glurich I. Analysis of the inhibitory potential of Ginkgo biloba, Echinacea purpurea, and Serenoa repens on the metabolic activity of cytochrome P450 3A4, 2D6, and 2C9. *J Altern Complement Med* 2005; 11:433-9.
39. Budzinski JW, Foster BC, Vandenhoeck S, et al. An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. *Phytomedicine* 2000; 7:273-82.
40. Sugiyama T, Kubota Y, Shinozuka K, et al. Induction and recovery of hepatic drug metabolizing enzymes in rats treated with Ginkgo biloba extract. *Food Chem Toxicol* (2004) 42, 953-7
41. Etheridge AS, Black SR, Patel PR et al. An in vitro evaluation of cytochrome P450 inhibition and P-glycoprotein interaction with goldenseal, Ginkgo biloba, grape seed, milk thistle, and ginseng extracts and their constituents. *Planta Med.* 2007; 73, 731-41.
42. Uchida S, Yamada H, Li DX, et al. Effects of Ginkgo biloba extract on pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolbutamide and midazolam in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2006; 46, 1290-8.
43. Hellum BH, Nilsen OG. The in vitro inhibitory potential of trade herbal products on human CYP2D6-mediated metabolism and the influence of ethanol. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* (2007) 101, 350-8.
44. Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL, et al. Multiple-dose administration of Ginkgo biloba did not affect cytochrome P-450 2D6 or 3A4 activity in normal volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23, 576-81.
45. Yasui-Furukori N, Furukori H, Kaneda A, et al. The effects of Ginkgo biloba extracts on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of donepezil. *J Clin Pharmacol* 2004; 44:538-42.
46. Yin OQ, Tomlinson B, Waye MM, et al. Pharmacogenetics and herb-drug interactions: experience with Ginkgo biloba and omeprazole. *Pharmacogenetics.* 2004; 14:841-50
47. Hellum BH, Nilsen OG. In vitro inhibition of CYP3A4 metabolism and P-glycoprotein mediated transport by trade herbal products. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2008; 102: 466-75

48. Ohnishi N, Kusuhara M, Yoshioka M, et al. Studies on interactions between functional foods or dietary supplements and medicines. I. Effects of Ginkgo biloba leaf extract on the pharmacokinetics of diltiazem in rats. *Biol Pharm Bull*, 2003; 26: 1315–20.
49. Smith M, Lin KM, Zheng YP. An open trial of nifedipine-herb interactions: nifedipine with St. John's wort, ginseng or Ginkgo [sic] biloba. *Clin Pharmacol Ther*, 2001; 69: 86
50. Yoshioka M, Ohnishi N, Koishi T, et al. Studies on interactions between functional foods or dietary supplements and medicines. IV. Effects of Ginkgo biloba leaf extract on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nifedipine in healthy volunteers. *Biol Pharm Bull*, 2004; 27: 2006–9.
51. Yoshioka M, Ohnishi N, Sone N, et al. Studies on interactions between functional foods or dietary supplements and medicines. III. Effects of Ginkgo biloba leaf extract on the pharmacokinetics of nifedipine in rats. *Biol Pharm Bull*, 2004; 27: 2042–5.
52. Kubota Y, Kobayashi K, Tanaka N, et al. Interaction of Ginkgo biloba extract (GBE) with hypotensive agent, nicardipine, in rats. *In Vivo*, 2003; 17: 409–12.
53. Li L, Stanton JD, Tolson AH, et al. Bioactive terpenoids and flavonoids from ginkgo biloba extract induce the expression of hepatic drug-metabolizing enzymes through Pregnane X receptor, Constitutive androstane receptor, and Aryl hydrocarbon receptor-mediated pathways. *Pharm Res*, 2009; 26 (4): 872-82.
54. Robertson SM, Davey RT, Voell J, et al. Effect of Ginkgo biloba extract on lopinavir, midazolam and fexofenadine pharmacokinetics in healthy subjects *Curr Med Res Opin*. 2008; 24 (2): 591-9
55. Shinozuka K, Umegaki K, Kubota Y et al. Feeding of Ginkgo biloba extract (GBE) enhances gene expression of hepatic cytochrome P-450 and attenuates the hypotensive effect of nicardipine in rats. *Life Sci* 2002; 70: 2783–92.
56. Fan L, Mao XQ, Tao GY, et al. Effect of Schisandra chinensis extract and Ginkgo biloba extract on the pharmacokinetics of talinolol in healthy volunteers. *Xenobiotica*. 2009; 39 (3): 249-54.
57. Bone KM. Potential interaction of Ginkgo biloba leaf with antiplatelet or anticoagulant drugs: what is the evidence? *Mol Nutr Food Res*. 2008; 52 (7): 764-71.
58. Gardner CD, Zehnder JL, Rigby AJ, et al. Effect of Ginkgo biloba (EGb 761) and aspirin on platelet aggregation and platelet function analysis among older adults at risk of cardiovascular disease: a randomized clinical trial. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2007; 18: 787–93.
59. Köhler S, Funk P, Kieser M. Influence of a 7-day treatment with Ginkgo biloba special extract EGb 761 on bleeding time and coagulation: a randomized, placebo-controlled, double-blind study in healthy volunteers. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2004; 15 (4): 303-9.
60. Lu W-J, Huang J-d, Lai M-L. The effects of ergoloid mesylates and Ginkgo biloba on the pharmacokinetics of ticlopidine. *Journal of Clinical Pharmacology* 2006; 46: 628–34
61. Ly J, Percy L, Dhanani S. Use of dietary supplements and their interactions with prescription drugs in the elderly. *Am J Health-Syst Pharm*, 2002; 59, 1759–62.
62. Wolf HRD. Does Ginkgo biloba special extract EGb 761(R) provide additional effects on coagulation and bleeding when added to acetylsalicylic acid 500mg daily? *Drugs*, 2006; 7: 163–72.
63. Kim BH, Kim KP, Lim KS, et al. Influence of Ginkgo biloba extract on the pharmacodynamics effects and pharmacokinetic properties of ticlopidine: an open-label, randomized, two-period, two-treatment, two-sequence, single-dose crossover study in healthy Korean male volunteers. *Clin Ther*. 2010; 32 (2): 380-90.
64. Aruna D, Naidu M. U. R. Pharmacodynamic interaction studies of Ginkgo biloba with cilostazol and clopidogrel in healthy human subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2006; 63 (3): 333–338
65. Schneider C, Bord C, Misse P, et al. Spontaneous hyphema caused by Ginkgo biloba extract. *J Fr Ophtalmol*. 2002; 25 (7): 731-2.
66. Meisel C, Johne A, Roots I. Fatal intracerebral mass bleeding associated with Ginkgo biloba and ibuprofen Atherosclerosis. 2003; 167 (2): 367.
67. Bebbington A, Kulkarni R, Roberts P Ginkgo biloba: persistent bleeding after total hip arthroplasty caused by herbal self-medication. *J Arthroplasty*. 2005; 20 (1): 125-6.
68. Fessenden JM, Wittenborn W, Clarke L. Ginkgo biloba: a case report of herbal medicine and bleeding postoperatively from a laparoscopic cholecystectomy. *Am Surg*. 2001; 67 (1): 33-5.
69. Fong K C S, Kinnear P E. Retrobulbar hemorrhage associated with chronic Ginkgo biloba ingestion *Postgrad Med J* 2003; 79: 531–532
70. Benjamin J, Muir T, Briggs K. A case of cerebral hemorrhage-can Ginkgo biloba be implicated? *Postgrad Med J*. 2001; 77 (904): 112-3
71. Miller LG, Freeman B Possible subdural hematoma associated with Ginkgo biloba. *J Herb Pharmacother*. 2002; 2 (2): 57-63
72. Rowin J, Lewis SL. Spontaneous bilateral subdural hematomas with chronic Ginkgo biloba ingestion. *Neurology*. 1996; 46: 1775-1776.
73. Vale S. Subarachnoid hemorrhage associated with Ginkgo biloba [letter]. *Lancet*. 1998; 352: 36.

74. Kim YS, Pyo MK, Park KM, et al. Antiplatelet and antithrombotic effects of a combination of ticlopidine and Ginkgo biloba ext (EGb 761). *Thromb Res*, 1998; 91: 33–8.
75. Ryu KH, Han HY, Lee SY, et al. Ginkgo biloba extract enhances antiplatelet and antithrombotic effects of cilostazol without prolongation of bleeding time. *Thromb Res*. 2009; 124 (3): 328-34.
76. Naderi GA, Asgary S, Jafarian A, et al. Fibrinolytic effects of Ginkgo biloba extract. *Exp Clin Cardiol*. 2005; 10 (2): 85-7
77. Xia SH, Fang DC, Pharmacological action and mechanisms of ginkgolid B. *Clin Med J* 2007; 120 (10): 922-928
78. Engelsen J, Nielsen JD, Winther K. Effect of coenzyme Q10 and Ginkgo biloba on warfarin dosage in stable, long-term warfarin treated outpatients. A randomized, double blind, placebo-crossover trial *Thromb Haemost*. 2002; 87 (6): 1075-6.
79. Jiang X, Blair EY, McLachlan AJ. Investigation of the effects of herbal medicines on warfarin response in healthy subjects: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling approach. *J Clin Pharmacol*. 2006; 46 (11): 1370-8.
80. Xuemin Jiang, Kenneth M. Williams, et al. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 4 425–432
81. Mathews MK. Association of ginkgo with intracerebral hemorrhage. *Neurol* 1998; 50: 1933
82. Lai C-F, Chang C-C, Fu C-H. Evaluation of the interaction between warfarin and ginkgo biloba extract. *Pharmacotherapy*, 2002; 22, 1326.
83. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Luo Y, et al. Ginkgo biloba does not alter clearance of flurbiprofen, a cytochrome P450-2C9 substrate. *J Clin Pharmacol*. 2006; 46 (2): 214-21.
84. Zhang XY, Zhou DF, Zhang PY, et al. A double blind, placebo-controlled trial of extract of Ginkgo biloba added to haloperidol in treatment-resistant patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62 (11): 878-83.
85. Zhang XY, Zhou DF, Zhang PY et al. The effect of extract of ginkgo biloba added to haloperidol on superoxide dismutase in inpatients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2001; 21 (1): 85-8.
86. Atmaca M, Tezcan E, Kuloglu M, et al. The effect of extract of ginkgo biloba addition to olanzapine on therapeutic effect and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2005; 59 (6): 652-6.
87. Fontana L, Souza AS, Del Bel EA. Ginkgo biloba leaf extract (EGb 761) enhances catalepsy induced by haloperidol and L-nitroarginine in mice. *Braz J Med Biol Res*. 2005; 38 (11): 1649-54.
88. Galluzzi S, Zanetti O, Binetti G, et al. Coma in a patient with Alzheimer's disease taking low dose trazodone and ginkgo biloba. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 68 (5): 679-80.
89. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review. *Drugs*. 2009; 69 (13): 1777-98.
90. Granger AS. Ginkgo biloba precipitating epileptic seizures. *Age ageing* 2001; 30: 523-525
91. Kupiec T, Raj V. Fatal seizures due to potential herb-drug interactions with Ginkgo biloba. *J Anal Toxicol*. 2005; 29, 755–8.
92. Miwa H, Iijima M, Tanaka S, et al. Generalized convulsions after consuming a large amount of ginkgo nuts. *Epilepsia*. 2001; 42 (2): 280-1.
93. Kubota Y, Kobayashi K, Tanaka N et al. Pretreatment with Ginkgo biloba extract weakens the hypnosis action of phenobarbital and its plasma concentration in rats. *J Pharm Pharmacol*. 2004; 56 (3): 401-5.
94. Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS. Herbal medicines and perioperative care. *JAMA*. 2001; 286 (2): 208-16.
95. Spolarich AE, Andrews L. An examination of the bleeding complications associated with herbal supplements, antiplatelet and anticoagulant medications *J Dent Hyg*. 2007; 81 (3): 67.
96. Yuste M, Sánchez-Estella J, Santos JC, et al. Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treated with intravenous immunoglobulins. *Actas Dermosifiliogr*. 2005; 96 (9): 589-92.
97. Pennisi RS. Acute generalised exanthematous pustulosis induced by the herbal remedy Ginkgo biloba. *Med J Aust*. 2006; 184 (11): 583-4
98. Miwa H, Iijima M, Tanaka S, et al. Generalized convulsions after consuming a large amount of ginkgo nuts. *Epilepsia*. 2001; 42 (2): 280-1.
99. Yo Kajiyama, Kenichi Fujii, Hajime Takeuchi et al. Ginkgo Seed Poisoning. *Pediatrics*, 2002; 109 (2): 325-327

GINSENG



Références générales : ¹⁻⁷

Genre : Panax

Noms latins :

Il existe principalement 2 espèces de ginsengs appartenant au genre Panax :

- Ginseng asiatique: *Panax ginseng* CA Meyer
- Ginseng américain : *Panax quinquefolius*

Noms anglais :

Ginseng asiatique : Asian ginseng, ginseng chinois, coréen ou japonais

Ginseng américain : American ginseng, western ginseng

Famille : Araliacées

Partie utilisée : Racine

1. Généralités

a) *Statut légal*

Pharmacopée européenne :

Le *Panax ginseng* fait l'objet d'une monographie dans la pharmacopée européenne : totalité ou une partie de la racine séchée « Panax ginseng blanc » traité à la vapeur puis séchées désigné « Panax ginseng rouge » issus de *Panax ginseng* CA Meyer

b) *Principale indication*

Pharmacopée européenne : « Traditionnellement utilisée dans les états de fatigue passagers ».

c) *Autres utilisations possibles*

- Cognition¹⁰ et maladie d'Alzheimer.¹²⁻¹⁴
- Infections respiratoires hautes, immunomodulation.¹⁵⁻²⁰
- Diabète.²¹⁻³²
- Dysfonction érectile.^{33,34}

d) *Efficacité*

Efficacité possible dans :

- Fonction cognitive et maladie d'Alzheimer : une récente étude montre une amélioration significative des fonctions cognitives avec *Panax quinquefolius*.¹⁰ Ces résultats rejoignent ceux trouvés avec *Panax ginseng* chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.^{12,13} Il semblerait que ces effets soient dus à la présence de ginsenosides R_{b1}, ce qui explique la différence d'intensité d'effets entre les différents extraits testés.¹⁴
- Infections respiratoires hautes, immunomodulation : les résultats de plusieurs études suggèrent que la prise d'un extrait standardisé de Ginseng américain (200 mg de *P. quinquefolius*) durant la période hivernale, puisse diminuer le risque de développer les symptômes d'une infection respiratoire haute comme le rhume ou la grippe chez des patients sains ou malades. Il semble également que cet extrait puisse diminuer la sévérité et la durée des symptômes.¹⁵⁻¹⁷

Une récente étude montre également une amélioration de la réponse immunitaire au vaccin grippal (H3N2) par les ginsenosides R_c.¹⁸

Par ailleurs, des études *in vivo* chez des patients atteints du VIH 1 montre des bénéfices à l'utilisation de *P. ginseng* en particulier dans le ralentissement de la diminution des cellules CD4.^{19,20}

- Diabète: plusieurs études, certaines menées avec *P. ginseng*, d'autres avec *P. quinquefolius*, montrent un effet bénéfique de ces plantes sur la glycémie post-prandiale, en particulier dans le diabète de type 2.²¹⁻³² Il semblerait que le Ginseng asiatique soit plus efficace que le Ginseng américain. Cette différence d'efficacité pourrait venir de la composition en ginsenosides.
- Dysfonction érectile: la prise de *P. ginseng* semble améliorer les fonctions sexuelles chez les hommes souffrant de dysfonction érectile.^{33,34}
- Performance athlétiques : la prise de Ginseng américain ne semble pas améliorer les performances athlétiques. Cependant, il semble diminuer la production de créatine kinase durant les exercices aérobies ce qui suggère une diminution des dommages musculaires à l'exercice.³⁵

e) Composition chimique

Saponosides triterpéniques : ginsenosides ou panaxosides.

Ginsenosides majoritaires dans *P. ginseng* : R_{b1}, R_c et R_{g1}

Ginsenoside majoritaire dans *P. quinquefolius* : R_{b1}

La composition et la concentration en ginsenosides varient selon les espèces. Ces variations donnant des effets pharmacologiques différents voire opposés expliquent les résultats contradictoires obtenus dans les différentes études cliniques. De plus, certains paramètres, comme le moment de la cueillette ou le mode de préparation peuvent également modifier l'action du ginseng, ils sont donc à prendre en compte.

2. Pharmacocinétique

a) Effets sur les isoenzymes du cytochrome P450

Des études *in vitro* sur plusieurs extraits de *P. ginseng* et *P. quinquefolius* mais aussi de leurs ginsenosides ont montré qu'ils interféraient avec les isoenzymes du cytochrome P450.^{36,37}

Les ginsenosides semblent inhiber le CYP 1A2³⁸ et certains de leurs métabolites semblent exercer un effet inhibiteur sur le CYP 3A4.^{36,39}

Cependant, des études cliniques utilisant le midazolam⁴⁰ comme substrat témoin de l'activité du 3A4, la caféine^{40,41} comme substrat du 1A2 et la chloroxazone^{40,41} comme substrat du 2E1 ne montre pas d'effets cliniques significatifs de *P. ginseng* sur ces isoenzymes.

Il n'existe pas d'étude clinique concernant *P. quinquefolius*.

b) Effet sur la glycoprotéine P

Certains ginsenosides ont montré une possible inhibition de la PGP *in vitro*.^{39,43}

3. Interactions plante - médicaments

a) Interactions pharmacodynamiques

- Antiagrégants plaquettaires (aspirine): augmentation du risque de saignements.

Absence de preuves cliniques

Preuves expérimentales : plusieurs études *in vitro* et *in vivo* montrent une inhibition de l'agrégation plaquettaire par les ginsenosides, en particulier avec *P. ginseng*.^{44,47} Cependant aucune preuve clinique ne vient appuyer ces données.

Mécanisme probable de l'interaction: addition d'effet antiagrégant.

Importance : interaction possible.

Conseil au patient : en cas d'association, surveillance clinique des signes de saignements.

→ **Antidiabétiques oraux et insuline** : augmentation du risque d'hypoglycémies.

Preuves cliniques : plusieurs études montrent une amélioration de la glycémie que ce soit chez des sujets sains, des diabétiques de type 1 ou de type 2 après prise de ginseng aussi bien avec *P. ginseng* que *P. quinquefolius*.²¹⁻³²

Preuves expérimentales : les effets hypoglycémisants de *P. ginseng* et *P. quinquefolius* ont également été démontrés dans plusieurs études animales et *in vitro*.²²⁻²⁴

De récentes études *in vitro* sur l'effet des ginsenosides montrent d'une part un ralentissement de l'évolution du diabète de type 2 par protection des cellules β pancréatiques et d'autre part, une amélioration de l'expression des PPARs gamma et du métabolisme lipidique.²⁴

Mécanisme probable de l'interaction : addition d'effets hypoglycémisants.

Importance : interaction probable.

Conseil au patient: en cas d'association, surveillance clinique des signes d'hypoglycémie et surveillance étroite de la glycémie.

b) Interaction mixte

→ **Inhibiteur de protéine tyrosine kinase (Imatinib)** : augmentation de l'hépatotoxicité

Preuves clinique : il existe un cas rapporté d'hépatite aigue induite par l'imatinib après une consommation importante de *P. ginseng* chez un patient souffrant de LMC (leucémie myéloïde chronique).⁴⁸

Absence de preuves expérimentales.

Mécanisme de l'interaction:

- Addition d'effets hépatotoxiques : interaction pharmacodynamique.
- *In vivo*, *P. ginseng* est inhibiteur du CYP3A4,^{48,49} 1^{ère} enzyme impliquée dans le métabolisme de l'imatinib : interaction pharmacocinétique avec diminution du métabolisme de l'imatinib.

Importance : interaction probable.

Conseil au patient: éviter l'association.

c) Interactions pharmacocinétiques

→ **Anticoagulants** : diminution de l'effet de la warfarine

Preuves cliniques : une étude sur volontaires sains utilisant *P. quinquefolius* et de la warfarine montre une diminution significative de l'INR après 2 semaines de ginseng ainsi qu'une diminution du pic plasmatique et de l'AUC de la warfarine.⁵⁰

Par ailleurs, il existe 2 rapports de cas de diminution de l'INR chez des patients ayant associé la warfarine et *Panax ginseng*.^{51,52} Chez l'un d'entre eux, cette diminution a provoqué une thrombose de prothèse de valve aortique.⁵²

Cependant, deux études cliniques sur des patients sous warfarine (les uns suite à un remplacement de valve cardiaque⁵³ et les autres suite à un AVC⁵⁴) ne montre pas de modification significative de l'INR après ajout de *Panax ginseng*.

Deux autres études sur sujets volontaires sains ne montrent pas non plus de modification de la pharmacocinétique ni de la pharmacodynamie de la warfarine après ajout de *Panax ginseng*.^{55,56}

Preuves expérimentales : Une étude animale sur des rats montre une possible inhibition de l'action de la warfarine par le ginseng asiatique.⁵⁷

Mécanisme probable de l'interaction: Plusieurs études *in vitro* et *in vivo* (animales) ont montré que *P.ginseng* et *P. quinquefolius* pouvait moduler les différentes isoenzymes du cytochrome P450. Les ginsenosides R_e et R_f pourraient augmenter l'activité du 2C9 et donc diminuer l'efficacité de la warfarine.⁵⁸⁻⁶⁰

Importance : interaction probable.

Conseil au patient : en cas d'association, surveillance étroite de l'INR.

→ **Antiallergique** (Fexofénadine): diminution de concentration.⁶¹

Absence de preuves cliniques.

Preuves expérimentales : une étude animale sur des rats montre une diminution de la biodisponibilité de la fexofénadine après ajout de *P. ginseng*.

Mécanisme probable de l'interaction : possible augmentation de l'expression de la PGP intestinale et cérébrale.

Importance : interaction possible.

Conseil au patient : en cas d'association, surveillance clinique des signes d'inefficacité du traitement.

4. Interaction avec d'autres plantes ou compléments

Plantes ou compléments ayant également des effets anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires: augmentation théorique du risque de saignement par addition d'effet, en particulier avec l'angélique, l'ail, le ginkgo, le gingembre et le thé.

Plantes pouvant provoquer un allongement de l'intervalle QT : augmentation théorique du risque d'arythmies, en particulier avec l'éphédra et l'oranger amer.

Plantes ou compléments avec un potentiel hypoglycémiant: augmentation théorique du risque d'hypoglycémies par addition d'effets, en particulier avec le fenugrec et le gingembre.

5. Précautions d'emploi

Arrêter la prise de Ginseng au moins 7 jours avant une chirurgie^{62,63} (risque de saignements du fait de l'effet antiagrégant plaquettaire possible⁴⁴⁻⁴⁷).

6. Contre-indications physiopathologiques

Individus avec un allongement physiologique de l'intervalle QT. Il a été montré que le ginseng provoque un allongement du QT.⁶⁴

7. Toxicité

Un cas d'épisode maniaque chez une femme sans antécédents psychiatrique deux mois après avoir commencer la consommation de *P. ginseng* a été rapporté. L'analyse du produit n'a pas montré de contaminant.^{65,66}

8. Sécurité

Ne pas confondre avec l'Eleuthérocoque, aussi appelé Ginseng Sibérien qui est également une plante de la famille des Araliacées, mais qui ne fait pas partie du genre *Panax*. Cette plante est non toxique, mais ses constituants diffèrent de ceux du genre *Panax* et donc ses propriétés également.

Références :

1. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal Medicines. Third edition. London: Pharmaceutical Press. 2007, 721p
2. Bruneton J. Phytothérapie. Les données de l'évaluation. Paris: Lavoisier. 2002, p. 53-62
3. Lam FYW, Ernst E. Botanical Products–Drug Interactions: Focus on Garlic, Ginkgo and Ginseng. In: Lam FYW, Huang SM, Hall SD. Herbal - Supplements Drug Interactions: Scientific and Regulatory Perspectives. New York: Taylor & Francis Group, 2006, p.108-112
4. Leung AY, Foster Y. Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs, and cosmetics. 2nd edition. New York: John Wiley and sons, Inc.; 1996. p. 261-263
5. Masson P. Dietary supplements. Third edition. London: Pharmaceutical Press, 2007, 417p
6. Williamson E, Driver S, Baxter K. Stockley's Herbal Medicines Interactions. London: Pharmaceutical Press, 2009, 432p
7. JK Aronsnon. Meyler's side effect of Herbal medicine. 1^{ère} édition. Amsterdam: Elsevier, 2009. 320p
8. Wang J, Li S, Fan Y, et al. Anti-fatigue activity of the water-soluble polysaccharides isolated from *Panax ginseng* C. A. Meyer. *J Ethnopharmacol.* 2010; 130(2): 421-3.
9. Zhao W, Zhang X, Wang W, Zhang L. Experimental study for the anti-fatigue effect of ginseng general ginsenosides P.E. in vivo. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2009; 38(2): 184-7
10. Scholey A, Ossoukhova A, Owen L, et al. Effects of American ginseng (*Panax quinquefolius*) on neurocognitive function: an acute, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover study. *Psychopharmacology.* 2010; 212(3): 345-56.
11. Choi RC, Zhu JT, Leung KW, et al. A flavonol glycoside, isolated from roots of *Panax notoginseng*, reduces amyloid-beta-induced neurotoxicity in cultured neurons: signaling transduction and drug development for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2010; 19(3): 795-811.
12. Heo JH, Lee ST, Chu K, et al. An open-label trial of Korean red ginseng as an adjuvant treatment for cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2008; 15(8): 865-8.
13. Lee ST, Chu K, Sim JY, et al. *Panax ginseng* enhances cognitive performance in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2008; 22(3): 222-6.
14. Y, Liu J, Qi Z, Bi P, Zhang Z, et al. Anti-neuroinflammation effect of ginsenoside Rbl in a rat model of Alzheimer disease. *Neurosci Lett.* 2010
15. McElhaney JE, Gravenstein S, Cole SK, et al. A Placebo-Controlled Trial of a Proprietary Extract of North American Ginseng (CVT-E002) to Prevent Acute Respiratory Illness in Institutionalized Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:13-9.
16. McElhaney JE, Goel V, Toane B, et al. Efficacy of COLD-fX in the prevention of respiratory symptoms in community-dwelling adults: a randomized, double-blinded, placebo controlled trial. *J Altern Complement Med* 2006; 12:153-7.
17. Predy GN, Goel V, Lovlin R, et al. Efficacy of an extract of North American ginseng containing poly-furanosyl-pyranosyl-saccharides for preventing upper respiratory tract infections: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2005; 173:1043-8.
18. Song X, Chen J, Sakwivatkul K, Li R, et al. Enhancement of immune responses to influenza vaccine (H3N2) by ginsenoside Re. *Int Immunopharmacol.* 2010; 10(3): 351-6
19. Sung H, Jung YS, Cho YK. Beneficial effects of a combination of Korean red ginseng and highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected patients. *Clin Vaccine Immunol.* 2009; 16(8): 1127-31.
20. Sung H, Kang SM, Lee MS, et al. Korean red ginseng slows depletion of CD4 T cells in human immunodeficiency virus type 1-infected patients *Clin Diagn Lab Immunol.* 2005; 12(4): 497-501.
21. Hui H, Tang G, Go VL. Hypoglycemic herbs and their action mechanisms. *Chin Med.* 2009; 4:11.
22. Kim K, Park M, Young Kim H. Ginsenoside Rg3 Suppresses Palmitate-Induced Apoptosis in MIN6N8 Pancreatic beta Cells. *J Clin Biochem Nutr.* 2010; 46(1): 30-5.
23. Lee HJ, Lee YH, Park SK, et al. Korean red ginseng (*Panax ginseng*) improves insulin sensitivity and attenuates the development of diabetes in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Metabolism.* 2009; 58 (8): 1170-7.

24. Ni HX, Yu NJ, Yang XH. The study of ginsenoside on PPAR γ expression of mononuclear macrophage in type 2 diabetes. *Mol Biol Rep*. 2010; 37(6): 2975-9.
25. Sievenpiper JL, Sung MK, Di Buono M, et al. Korean red ginseng rootlets decrease acute postprandial glycemia: results from sequential preparation- and dose-finding studies. *J Am Coll Nutr*. 2006; 25 (2): 100-7
26. Vuksan V, Sung MK, Sievenpiper JL, et al. Korean red ginseng (*Panax ginseng*) improves glucose and insulin regulation in well-controlled, type 2 diabetes: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008; 18 (1): 46-56
27. Vuksan V, Stavro MP, Sievenpiper JL, et al. American ginseng improves glycemia in individuals with normal glucose tolerance: effect of dose and time escalation. *J Am Coll Nutr*. 2000; 19 (6): 738-44.
28. Vuksan V, Sievenpiper JL, Wong J, et al. American ginseng (*Panax quinquefolius* L.) attenuates postprandial glycemia in a time-dependent but not dose-dependent manner in healthy individuals. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73(4): 753-8
29. Vuksan V, Stavro MP, Sievenpiper JL, et al. Similar postprandial glycemic reductions with escalation of dose and administration time of American ginseng in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000; 23(9): 1221-6.
30. Wu Z, Luo JZ, Luo L. American ginseng modulates pancreatic beta cell activities. *Chin Med*. 2007; 2: 11.
31. Vuksan V, Sievenpiper JL, Koo VY, et al. American ginseng (*Panax quinquefolius* L) reduces postprandial glycemia in nondiabetic subjects and subjects with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2000; 160(7): 1009-13.
32. Zhang Y, Lu S, Liu YY. Effect of panax quinquefolius saponin on insulin sensitivity in patients of coronary heart disease with blood glucose abnormality. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2007; 27 (12): 1066-9
33. Andrade E, de Mesquita AA, Claro Jde A, et al. Study of the efficacy of Korean Red Ginseng in the treatment of erectile dysfunction. *Asian J Androl*. 2007; 9(2): 241-4.
34. Hong B, Ji YH, Hong JH, et al. A double-blind crossover study evaluating the efficacy of Korean red ginseng in patients with erectile dysfunction: a preliminary report. *J Urol* 2002; 168:2070-3.
35. Hsu CC, Ho MC, Lin LC, et al. American ginseng supplementation attenuates creatine kinase level induced by submaximal exercise in human beings. *World J Gastroenterol* 2005; 11:5327-31.
36. Budzinski JW, Foster BC, Vandenhoeck S, Arnason JT. An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. *Phytomedicine* 2000; 7, 273–82.
37. Liu Y, Li W, Li P, Deng M-C, Yang S-L, Yang L. The inhibitory effect of intestinal bacterial metabolite of ginsenosides on CYP3A activity. *Biol Pharm Bull* 2004; 27, 1555–60
38. Chang TKH, Chen J, Benetton SA. In vitro effect of standardized ginseng extracts and individual ginsenosides on the catalytic activity of human CYP1A1, CYP1A2, and CYP1B1. *Drug Metab Dispos* 2002; 30, 378–84.
39. Etheridge AS, Black SR, Patel PR, So J, Mathews JM. An in vitro evaluation of cytochrome P450 inhibition and P-glycoprotein interaction with Goldenseal, Ginkgo biloba, grape seed, milk thistle, and ginseng extracts and their constituents. *Planta Med* 2007; 73, 731–41.
40. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, Ang CYW. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72, 276–87.
42. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, Ang CYW. Clinical assessment of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St John's wort, garlic oil, Panax ginseng, and Ginkgo biloba. *Drugs Aging* 2005; 22, 525–39.
43. Kim S-W, Kwon H-Y, Chi D-W, Shim J-H, Park J-D, Lee Y-H, Pyo S, Rhee D-K. Reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance by ginsenoside Rg3. *Biochem Pharmacol* 2003; 65, 75–82.
44. Jin YR, Yu JY, Lee JJ, et al. Antithrombotic and antiplatelet activities of Korean red ginseng extract. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2007; 100(3): 170-5
45. Lee JG, Lee YY, Kim SY, et al. Platelet ant-aggregating activity of ginsenosides isolated from processed ginseng. *Pharmazie*. 2009; 64 (9): 602-4.
46. Mouse SA. Antithrombotic effects of naturally derived products on coagulation and platelet function *Methods Mol Biol*. 2010; 663: 229-40.
47. Nie DN, Yin SM, Xie SF. Experimental study on anti-platelet effects of ginsenoside -2A in vitro. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2006; 26 Suppl: 83-5.
49. Anderson GD, Rosito G, Mohustsy MA, et al. Drug interaction potential of soy extract and Panax ginseng. *J Clin Pharmacol*. 2003 Jun; 43(6): 643-8.
50. Yuan CS, Wei G, Dey L, et al. Brief communication: American ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 2004; 141: 23–27.
51. Janetzky K, Morreale AP. Probable interaction between warfarin and ginseng. *Am J Health-Syst Pharm* 1997; 54, 692–3.
52. Rosado MF. Thrombosis of a prosthetic aortic valve disclosing a hazardous interaction between warfarin and a commercial ginseng product. *Cardiology* 2003; 99(2): 111

53. Lee YH, Lee BK, Choi YJ, et al. Interaction between warfarin and korean red ginseng in patient with cardiac valve replacement. *Int J Cardiol* 2009
54. Lee SH, Ahn YM, Ahn SY, et al. Interaction between warfarin and panax ginseng in ischemic stroke patient. *J Altern Complement Med* 2008; 14(6): 715-21
55. Jiang X, Blair EY, McLachlan AJ. Investigation of the effects of herbal medicines on warfarin response in healthy subjects: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling approach. *J Clin Pharmacol.* 2006; 46(11): 1370-8.
56. Jiang X, Williams KM, Liauw WS, et al. Effect of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects *Br J Clin Pharmacol.* 2004; 57(5): 592-9.
57. Zhu M, Chan KW, Ng LS, Chang Q, Chang S, Li RC Possible influences of ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in rats. *J Pharm Pharmacol.* 1999; 51(2): 175-80.
58. Akansha S, Kumar P T, Sudeep R et al. Pharmacovigilance: Effects of herbal components on human drugs interactions involving Cytochrome P450. *Bioinformation.* 2008; 3(5): 198–204.
59. Elmer GW, Lafferty WE et al. Potential Interactions between Complementary/Alternative Products and Conventional Medicines in a Medicare Population *Ann Pharmacother.* 2007; 41(10): 1617–1624
60. Greenblatt DJ, von Moltke LL. Interaction of warfarin with drugs, natural substances, and foods. *J Clin Pharmacol.* 2005; 45(2): 127-32.
61. Zhang R, Jie J, Zhou Y, Cao Z, Li W. Long-term effects of Panax ginseng on disposition of fexofenadine in rats in vivo. *Am J Chin Med.* 2009; 37(4): 657-67.
62. Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS. Herbal medicines and perioperative care. *JAMA.* 2001; 286 (2): 208-16.
63. Spolarich AE, Andrews L. An examination of the bleeding complications associated with herbal supplements, antiplatelet and anticoagulant medications *J Dent Hyg.* 2007; 81 (3): 67.
64. Caron MF, Hotsko AL, Robertson S, et al. Electrocardiographic and hemodynamic effects of Panax ginseng. *Ann Pharmacother.* 2002; 36(5): 758-63.
65. Coon JT, Ernst E. Panax ginseng: a systematic review of adverse effects and drug interactions *Drug Saf.* 2002; 25(5): 323-44
66. Engelberg D et al. A case of ginseng-induced mania. *J Clin. Psychopharmacol* 2001; 21(5): 535–537. Electrocardiographic and hemodynamic effects of Panax ginseng. *Ann pharmacother.* 2002; 36(5): 758-63

MILLEPERTUIS



Références générales ¹⁻⁷

Nom latin : *Hypericum perforatum*

Nom anglais : Saint John's wort

Synonymes : Millepertuis perforé, herbe à mille trous, Millepertuis commun, herbe de la Saint-Jean, herbe percée, herbe aux piqûres

Famille : Hypéricacées

Partie utilisée : Sommités fleuries

1. Généralités

a) Statut légal

Plante inscrite à la pharmacopée française et à la pharmacopée européenne

b) Principale indication

Voie orale : « Traditionnellement utilisé dans les manifestations dépressives légères et transitoires ».

Voie locale :

- « Traditionnellement utilisé en usage local comme traitement d'appoint adoucissant et antiprurigineux des affections dermatologiques, comme trophique protecteur ».
- « Traditionnellement utilisé en cas d'érythème solaire, de brûlures superficielles et peu étendues, d'érythèmes fessiers ».
- « Traditionnellement utilisé par voie locale (collutoire, pastille), comme antalgique dans les affections de la cavité buccale et/ou du pharynx ».

c) Autres utilisations possibles

→ Symptômes de la ménopause²²⁻²⁸

→ Syndrome pré-menstruel^{29,30}

d) Efficacité

Efficacité possible dans :

- Dépression légère à modérée : plusieurs études montrent que le millepertuis est plus efficace que le placebo et d'efficacité comparable aux médicaments antidépresseurs dans le traitement à court terme des troubles dépressifs dont les dépressions modérées.⁸⁻¹⁷ La consommation de millepertuis améliore l'humeur, diminue l'anxiété, les symptômes somatiques et l'insomnie liée aux dépressions légères à modérées^{8,11,12,14-18}. L'administration à long terme semble plus efficace qu'à court terme.¹⁹ Dans des études expérimentales, le millepertuis et l'hyperforine semblent inhiber la recapture de plusieurs neurotransmetteurs dont la sérotonine, la noradrénaline, la dopamine, le glutamate et le GABA.^{20,21}
- Péri et post-ménopause : possible amélioration des symptômes de péri-ménopause et post-ménopause par la consommation de millepertuis seul^{22,23} ou en association à de l'actée à grappe noire (*Cimifuga racemosa*)²⁴⁻²⁶ ou à du gattilier (*Vitex agnus castus*).^{27,28}

→ Syndrome prémenstruel : deux études cliniques montrent une possible diminution des syndromes prémenstruels (physiques et comportementaux) suite à la consommation de millepertuis.^{29,30}

e) *Composition*

- Naphtodianthrones : hypericine et dérivés
- Dérivés du phloroglucinol : hyperforine et dérivés
- Flavonoïdes : hypéroside, rutoside, quercitroside, isoquercitroside, biflavones
- Huiles essentielles : hydrocarbures terpéniques, 2-méthyl-octane, *n*-alcanols...
- Xanthones
- Procyanidines sous forme d'oligomères du catéchol et de l'épicatéchol

2. Pharmacocinétique

a) *Effets sur les isoenzymes du cytochrome P450*

Plusieurs résultats d'études animales, cliniques et pré cliniques suggèrent que le millepertuis module l'activité des isoenzymes du cytochrome P 450.

En utilisant des substrats témoins bien établis (alprazolam et midazolam pour le 3A4, caféine pour le 1A2, chloroxazone pour le 2E1, dextrométhorphan et debrisoquine pour le 2D6, tolbutamide pour le 2C9 et oméprazole pour le 2C19) plusieurs études cliniques ont démontré que le millepertuis induit le 3A4, le 2E1, et le 2C19³¹⁻⁴¹ mais n'a pas d'effet sur le 1A2, 2D6 ou 2C9.^{32,33,36-38,40,43-45}

L'effet du millepertuis sur le midazolam (substrat du CYP 3A4) semble être bien moins important après une administration intraveineuse qu'après une administration orale, ce qui suggère que le premier site d'action du millepertuis se situe sur le CYP3A4 intestinale et non hépatique.^{31,38}

D'autres auteurs ont montrés que l'activité du CYP3A4 *in vivo* revenait progressive à son état de base environ une semaine après l'arrêt du millepertuis.³⁵ Cependant, une autre étude montre que les effets du millepertuis peuvent, chez certaines personnes, durer plus de 2 semaines.⁴⁶

b) *Effets sur la glycoprotéine P*

Le millepertuis semble induire l'expression de la glycoprotéine P, *in vitro*, sur des cellules intestinales isolées⁴⁷ mais également sur des volontaires sains.⁴⁸ Il semble que cette interaction soit également due à la présence d'hyperforine.

De même, il apparaît que le millepertuis diminue les concentrations plasmatiques de substrats connus de la PGP dont la digoxine⁴⁹⁻⁵¹ et la fexofénadine^{31,42}, ce qui montre qu'il induit bien cette glycoprotéine.

Les effets du millepertuis sur la PGP ou les CYP sont en général observés après les traitements de longue durée (10 jours ou plus)^{31,42,50,53} et semblent comparables dans les différentes ethnies (africains, caucasiens, hispaniques, indiens...)⁴²

L'importance de l'hyperforine sur l'expression de la PGP ou les CYP a été évaluée dans plusieurs études cliniques^{43,54-58}, il semblerait que se soit cette molécule la responsable de l'effet inducteur du millepertuis sur le 3A4 et la PGP.⁵⁹

Les études cliniques suggèrent que la teneur en hyperforine des extraits de millepertuis conditionne l'importance des interactions. Ainsi, les extraits contenant de fortes

concentrations d'hyperforine, consommés pendant de longues périodes, modulent l'activité des CYP et de la PGP, alors que les extraits pauvres en hyperforine ne semble pas ou peu modifier leurs activités.^{43,54-58} Par ailleurs, des études cliniques utilisant des extraits peu concentrés en hyperforine ne montrent pas de changement de la pharmacocinétique de l'alprazolam ni du midazolam (substrats du CYP3)^{43,55}, de la tolbutamide (substrat du 2C9)⁴³, de la digoxine (substrat de la PGP)⁴³, de la cyclosporine (substrat du 3A4 et de la PGP)⁵⁴, de l'éthinylestradiol et du desogestrel.⁵⁸ Étant donné que la teneur en hyperforine varie selon les extraits, il est difficile de prédire si une interaction va se produire ou non.

3. Interactions plante - médicaments

a) *Interactions pharmacodynamiques*

→ **Antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine** (fluoxétine, paroxétine, sertraline, venlafaxine) : addition d'effets sérotoninergiques.

Preuves cliniques : De nombreux rapports de cas montrent que le millepertuis interagit avec les ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) dont la fluoxétine, la paroxétine et la sertraline et avec les IRSNa (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) dont la venlafaxine, provoquant des syndromes sérotoninergiques.⁵⁹⁻⁶²

Un cas d'épisode maniaque chez une femme de 28 ans prenant du millepertuis et de la sertraline a également été rapporté.⁶³

Absence de preuves expérimentales. Cependant, étant donné la grande quantité de preuves cliniques fiables, celles-ci suffisent à affirmer l'interaction.

Mécanisme probable de l'interaction : Il s'agirait ici d'une interaction pharmacodynamique et non pharmacocinétique (ISRS non métabolisé par les CYP ni par PGP). En effet, le millepertuis tout comme les ISRS et IRSNa agissent par inhibition de la recapture de la sérotonine. Il existe donc une addition d'effet sérotoninergiques pouvant provoquer un syndrome sérotoninergique.

(Rappels sur le syndrome sérotoninergique : syndrome dû à un excès de sérotonine au niveau cérébral. Le tableau clinique associe rigidité musculaire, agitation, myoclonies, hyperréflexie, troubles du comportement et hyperthermie. Les complications peuvent être sévères avec convulsion, coma, choc et coagulation intravasculaire disséminée)

Importance : interaction probable

Conseils aux patients : mieux vaut éviter l'association, précaution d'emploi avec surveillance clinique et biologique régulière en particulier en début d'association.

→ **Autres antidépresseurs** (Bupropion, Zyban®) : addition d'effets sérotoninergiques.

Preuves cliniques : deux cas cliniques décrivent des syndromes sérotoninergiques après association du bupropion avec un traitement au millepertuis.

Une femme de 58 ans consommant du millepertuis à raison de 300mg par jour depuis plusieurs années et suivant un THS (estradiol et medroxyprogestérone) a développé une dystonie orofaciale droite touchant également le bras après avoir commencé un traitement par bupropion à 150mg par jour depuis 4 jours.⁶⁴

Un autre rapport de cas décrit des symptômes maniaques chez un patient associant le millepertuis et le bupropion.⁶⁵

Mécanisme probable de l'interaction : interaction pharmacodynamique par addition d'effet sur la recapture de la sérotonine et de la dopamine (le millepertuis et le bupropion sont tous deux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la dopamine). À noter que des cas de syndrome sérotoninergiques ont été décrits avec le millepertuis seul.

Importance : interaction probable

Conseils aux patients : mieux vaut éviter l'association. En cas d'utilisation de millepertuis, mieux vaut utiliser une autre méthode de sevrage nicotinique (patch nicotine par exemple).

→ **Anxiolytiques (Buspirone)** : addition d'effets sérotoninergiques.

Preuves cliniques : en théorie, la prise concomitante de buspirone et de millepertuis (inhibiteur de la recapture de la 5HT) peut mener à un effet additif sur la signalisation de la 5HT. Deux rapports de cas semblent appuyer cette hypothèse.

Un possible cas de syndrome sérotoninergique après combinaison de buspirone et millepertuis a été rapporté chez une femme de 27 ans présentant des symptômes d'anxiété généralisée.⁶⁶. Les symptômes ont diminué après l'arrêt du millepertuis et la diminution de la dose de buspirone.

D'autre part, une femme de 42 ans avec des antécédents de dépression a expérimenté une hypomanie après avoir consommé du millepertuis et du ginkgo en plus de son traitement habituel contenant de la buspirone et de la fluoxétine.⁶⁷ Une rémission a été observée à l'arrêt des compléments de phytothérapie.

Absence de preuves expérimentales.

Mécanisme probable de l'interaction : possible addition d'effet de la buspirone et du millepertuis qui tous deux améliorent l'humeur en agissant sur la sérotonine (la buspirone est un agoniste des récepteurs 5 HT1A).

Importance : interaction probable.

Conseils aux patients : mieux vaut éviter l'association.

→ **Triptans (Elétriptan)** : addition d'effets sérotoninergiques.

Preuves cliniques : Un cas de syndrome sérotoninergique et de rhabdomyolyse induits par l'administration concomitante d'Elétriptan, fluoxétine et millepertuis a été diagnostiqué chez une femme de 28 ans.⁶⁸ Elle prenait de la fluoxétine depuis 1 an et du millepertuis en automédication depuis environ 1 mois. Trois jours avant son hospitalisation, elle a pris de l'Elétriptan pour traiter une migraine récurrente. À noter que cette patiente avait déjà consommé de la fluoxétine et de l'Elétriptan de façon concomitante sans développer d'effet indésirable. Les auteurs pensent que le millepertuis et la fluoxétine ont prédisposé la patiente à développer un syndrome sérotoninergique, précipité par la prise subséquente d'Elétriptan.

Absence de preuves expérimentales.

Mécanisme probable de l'interaction : addition d'effets sérotoninergiques. A noter qu'il existe des cas cliniques de syndrome sérotoninergiques avec le millepertuis seul et les triptans seuls.

Importance : interaction probable.

Conseils aux patients : mieux vaut éviter l'association.

→ **Inhibiteurs de la monoamine oxydase non sélectifs et sélectif A** (moclobémide, iproniazide) : addition d'effets sérotoninergiques

Absence de preuves cliniques ou expérimentales.

Mécanisme probable de l'interaction : en inhibant les monoamines oxydases, enzymes responsables de la dégradation de la sérotonine, les IMAO augmentent la concentration en sérotonine. Il existe donc une possible addition d'effet avec le millepertuis et sa composante sérotoninergique avec risque de syndrome sérotoninergique

Importance : interaction théorique possible.

Conseils aux patients : précaution d'emploi avec surveillance clinique et biologique en particulier en début de traitement.

→ **Linezolid (Zyvoxid®)** : addition d'effets serotoninergiques

Mécanisme probable de l'interaction : le linezolid a un effet inhibiteur de la monoamine oxydase, c'est un IMAO faible, il existe donc une possible addition d'effet avec le millepertuis et sa composante serotoninergique avec risque de syndrome sérotoninergique

Importance : interaction théorique possible.

Conseils aux patients : précaution d'emploi avec surveillance clinique et biologique en particulier en début de traitement

b) Interactions pharmacocinétiques

Immunosuppresseurs

→ **Cyclosporine** : diminution des concentrations plasmatiques de la cyclosporine

Preuves cliniques L'interaction entre la cyclosporine et le millepertuis est la mieux documentée. Elle a été mise en évidence par de nombreux cas cliniques⁶⁹⁻⁸³ et études clinique.^{31,54}

De nombreux patients transplantés rénaux, cardiaques, ou hépatiques, préalablement stables sous cyclosporine, ont connu une diminution des concentrations sanguines de cyclosporine après consommation de millepertuis (à dosage thérapeutique) ayant abouti dans certains cas à des rejets de greffes. Dans tous les cas, il y a eu amélioration de la clinique après arrêt du millepertuis.

Preuves expérimentales : il existe un trop grand nombre de preuves expérimentales pour pouvoir, ici, les détaillées. De plus, la grande quantité de preuves cliniques de bonne qualité suffit à affirmer l'interaction.

Mécanisme probable de l'interaction : induction de la PGP intestinale et du CYP 3A4 par le millepertuis. En effet, la cyclosporine est un substrat de la PGP et est également métabolisée par le CYP 3A4.^{74,84}

Importance : interaction probable.

Conseil aux patients : ne pas associer, contre indication avec risque de rejet de greffe.

→ **Tacrolimus** : diminution des concentrations plasmatiques du tacrolimus.

Preuves cliniques : Un homme de 65 ans, transplanté rénale a rapporté une forte diminution de ses taux plasmatiques de tacrolimus 1 mois après le début d'un traitement par millepertuis. Les taux sont revenus à la normale après l'arrêt du millepertuis.⁸⁵

Ce cas clinique a été confirmé par 2 études cliniques montrant une diminution de l'AUC du tacrolimus à la fois chez les sujets sains⁸⁶ et chez des transplantés rénaux.⁸⁷

Absence de preuves expérimentales.

Mécanisme probable de l'interaction : induction du CYP 3A4 et de la PGP (le tacrolimus est un substrat de la PGP et de CYP3A4).

Importance clinique : interaction probable.

Conseils aux patients : ne pas associer, contre indication avec risque de rejet de greffe

Médicaments anticancéreux

→ **Inhibiteur de topo isomérase**

Irinotécan : diminution de la concentration plasmatique du métabolite actif de l'irinotécan.

Preuve clinique : Dans une étude clinique randomisée non aveugle, 5 patients cancéreux ont été traités par irinotécan (substrat du 3A4) en présence ou non de millepertuis⁸⁸. Il a été montré une diminution significative des taux plasmatiques du métabolite actif de l'irinotécan chez les patients recevant le millepertuis. L'effet de l'anticancéreux a donc été moins bon en présence de millepertuis.

Preuve expérimentale : Dans une étude sur rats, le millepertuis diminue les C_{max} de l'irinotécan et de son métabolite actif. L'AUC du métabolite actif a également été diminué.⁸⁹

Mécanisme probable de l'interaction : le millepertuis induit le 3A4 et la PGP qui sont tous deux impliqués dans le métabolisme de l'irinotécan. Les preuves suggèrent que le millepertuis augmente le métabolisme de l'irinotécan en un métabolite inactif inconnu réduisant ainsi les effets thérapeutiques.

Importance : interaction probable.

Conseils aux patients : ne pas associer, contre indication avec risque d'échec thérapeutique
Anticancéreux métabolisés par le 3A4 : cyclophosphamide, géfitinib, ifosfamide, imatinib, étoposide, tamoxifène, vinblastine, vincristine.

Etoposide : diminution des taux plasmatiques de l'étoposide

Absence de preuve clinique

Preuves expérimentales : des études *in vitro* suggèrent que l'hypericine pourrait antagoniser les effets de l'étoposide. Elle pourrait également stimuler le métabolisme hépatique de l'étoposide par action sur le 3A4.⁹²

Mécanisme probable de l'interaction : l'étoposide est métabolisé par le 3A4 et donc, le millepertuis, qui est inducteur de cette isoenzyme, pourrait diminuer ces taux plasmatiques.

Importance : interaction possible.

Conseils aux patients : en attente d'autres données et compte tenu des conséquences d'un échec thérapeutique dans le traitement du cancer, mieux vaut éviter l'association.

→ **Inhibiteur de la protéine tyrosine kinase (Imatinib)** : diminution des taux plasmatiques de l'imatinib

Preuves cliniques : Deux études ont recherché les effets du millepertuis sur la pharmacocinétique de l'imatinib (métabolisé principalement par le 3A4 et transporté par la PGP). Elles ont toutes deux montré une augmentation de la clairance de l'imatinib suite à l'administration de millepertuis, ce qui suggère que la plante pourrait compromettre l'efficacité des agents anticancéreux.^{90,91}

Absence de preuves expérimentales.

Mécanisme probable de l'interaction : induction du 3A4 par le millepertuis avec pour conséquence une diminution des taux plasmatiques des anticancéreux métabolisés par cette isoenzyme.

Importance : interaction probable.

Conseils aux patients : Ne pas associer, contre indication avec risque d'échec thérapeutique.

→ **Antirétroviraux** : diminution des concentrations plasmatiques des inhibiteurs non-nucléosidiques de la reverse transcriptase (nevirapine, efavirenz) et des inhibiteurs de protéases (indinavir).

Preuves cliniques : Des études cliniques ont montré que le millepertuis pouvait interagir avec les antirétroviraux menant ainsi à des échecs thérapeutiques.⁹³

L'une de ces études a montré une forte diminution des concentrations plasmatiques de l'indinavir (molécule substrat du 3A4 et de la PGP) chez six volontaires sains consommant du millepertuis.⁹⁴ Une autre a montré une augmentation de la clairance orale de la nevirapine suite à la coadministration de millepertuis chez cinq patients VIH positifs.⁹⁵

Par ailleurs, il existe un rapport de cas d'un patient ayant expérimenté une augmentation des taux d'ARN viral (du VIH) suite à la prise concomitante de millepertuis, d'indinavir et de lamivudine.⁹⁶

Absence de preuves expérimentales.

Mécanisme probable de l'interaction : induction du 3A4, isoenzyme responsable de la métabolisation de la nevirapine et de l'efavirenz mais aussi de l'indinavir.

Importance : interaction probable.

Conseils aux patients : Ne pas associer, contre indication. En cas d'association fortuite, surveiller les concentrations plasmatiques et l'efficacité de l'antiviral.

→ **Anticoagulants** (AVK et héparines) : diminution des concentrations plasmatiques avec risque de thrombose.

Preuves cliniques : Une étude clinique chez 12 volontaires sains a montré que le millepertuis augmente significativement la clairance à la fois de la S et de la R warfarine, aboutissant à une diminution significative de l'effet pharmacologique de la warfarine.⁹⁷

De même, une autre étude a trouvé que le millepertuis diminuait les taux sanguins de phenprocoumon (anticoagulant dérivé de la warfarine).⁹⁸

Ces études expliquent les rapports de cas de diminution de l'INR observés suite à l'administration concomitante de millepertuis et de warfarine⁹⁹ ou de millepertuis⁶⁹

Absence de preuves cliniques.

Mécanisme probable de l'interaction : possible augmentation du métabolisme et de la clairance des anticoagulants par le millepertuis^{97,100} par induction du 3A4 et peut être du 2C9 (car la S et la R warfarine sont toutes deux atteintes).

Importance : interaction probable.

Conseils aux patients : ne pas associer. En cas d'association, surveillance étroite de l'INR avant et après l'introduction du millepertuis.

→ **Antidiabétiques oraux** (gliclazide) : diminution des concentrations plasmatiques.

Preuves cliniques

Gliclazide (Diamicon®) : Dans une étude clinique, 21 volontaires sains ont reçu soit du gliclazide seul soit du gliclazide et du millepertuis (300 mg 3 fois par jour, extrait à forte teneur en hyperforine) pendant 15 jours. Les résultats montrent que le millepertuis modifie significativement la pharmacocinétique du gliclazide en diminuant l'AUC, la $\frac{1}{2}$ vie et la clairance.¹⁰¹ L'importance de cet effet n'est pas influencée par le génotype du CYP2C9.

Mécanisme probable de l'interaction :

Gliclazide : le gliclazide est un substrat du CYP2C9, le millepertuis est un inducteur cet isoenzyme et donc augmente le métabolisme du gliclazide et diminue ses taux sanguins.

Importance : interaction probable.

Conseil aux patients : en cas d'association, surveillance étroite de la glycémie.

→ **Antiépileptiques** (carbamazépine) : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'anticonvulsivant.

Preuves cliniques : Dans une étude clinique sur 8 volontaires sains, le millepertuis n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la carbamazépine ou de son métabolite (dose de carbamazépine à 200mg augmentée à 400mg par jour seule pendant 20 jours puis avec du millepertuis 300mg 3 fois par jour pendant 14 jours, extrait faiblement concentré en hypéricine).¹⁰³

Cependant, dans une autre étude, l'AUC d'une dose unique de 400mg de carbamazépine a été diminuée significativement après l'administration de millepertuis à 300mg 3 fois par jour pendant 14 jours. L'AUC de son métabolite a augmentée significativement.¹⁰⁴

Une étude en double-aveugle, contrôlée par placebo chez des volontaires sains a trouvé que la carbamazépine ne modifiait pas significativement ni la pharmacocinétique de l'hypericine ni celle de la pseudohypericine qui sont tous deux des composants du millepertuis.¹⁰⁵

Dans une autre étude contrôlée par placebo, sur 6 métaboliseurs du CYP 2C19, le millepertuis à 300 mg 3 fois par jour pendant 14 jours augmente la clairance d'une dose unique de mephenytoïne à 100mg. Aucun effet n'a été montré chez 6 métaboliseurs lents du 2C19.¹⁰⁶

Mécanisme probable de l'interaction : Le millepertuis est un inducteur du 3A4, il modifie donc le métabolisme de la carbamazépine à dose unique. Cependant, la carbamazépine est également un inducteur du 3A4 et induit son propre métabolisme ce qui explique que le millepertuis, probablement inducteur moins puissant que la carbamazépine, n'a pas d'effet sur des doses répétées de carbamazépine.

La mephenytoïne est un substrat du 2C19, le millepertuis semble être un inducteur du 2C19 et peut donc augmenter la clairance de cette molécule.

Importance : interaction probable.

Conduite à tenir : en attendant des données supplémentaires, mieux vaut ne pas associer le millepertuis à des médicaments antiépileptiques.¹⁰⁷ Association déconseillée

→ **Médicaments antiangineux** (ivabradine) : diminution des concentrations plasmatiques.

Preuves cliniques : une étude clinique sur volontaires sains a montré que l'administration de millepertuis diminuait significativement les concentrations plasmatiques maximales de l'ivabradine et son AUC.¹⁰⁸

Mécanisme probable de l'interaction : induction du CYP3A4 par le millepertuis, isoenzyme par laquelle est métabolisée l'ivabradine.

Importance : interaction possible.

Conseils aux patients : association déconseillée. En cas d'association surveillance clinique des signes d'inefficacité du traitement.

→ **Benzodiazépines** (alprazolam, midazolam, quazépam) : diminution des concentrations plasmatiques.

Preuves cliniques : De nombreuses études cliniques ont montré que le millepertuis diminuait les taux plasmatiques d'alprazolam³⁷ et de midazolam^{31-35,38,51} chez des volontaires sains. Ces effets ne sont pas retrouvés avec des extraits pauvres en hyperforine⁴³ ou après une courte période d'administration du millepertuis.³⁶

Une étude clinique contrôlée par placebo sur 13 volontaires sains, étudiant le quazépam, une autre benzodiazépine métabolisée à la fois par le 3A4 et le 2C19, montre une diminution modeste de la Cmax et l'AUC d'une dose unique cette molécule après administration de millepertuis (300 mg 3 fois par jours pendant 14 jours).¹⁰⁹

Absence de preuves expérimentales.

Mécanisme probable de l'interaction : L'alprazolam, le midazolam et le quazépam sont connus pour être des substrats du CYP3A4 (alprazolam et midazolam utilisés comme substrats témoins de l'activité du 3A4 car sont entièrement métabolisés par les CYP3A4 hépatiques et intestinaux). Le millepertuis semble induire le 3A4 et donc augmenter le métabolisme de ces molécules et diminuer leur biodisponibilité.

L'hyperforine semble être la molécule responsable de l'induction de cette isoenzyme.

Importance : interaction probable.

Conseils aux patients : A prendre en compte. En cas d'association, surveillance des signes d'échec thérapeutique.

→ **Myorelaxant** (chloroxazone, médicament retiré du marché en France) : diminution des concentrations plasmatiques.

Preuves cliniques : Deux études cliniques (toutes deux sur volontaires sains et utilisant du millepertuis à des doses de 300mg 3 fois par jour pendant 28 jours) trouvent une augmentation de la clairance de la chloroxazone et une augmentation des ratios sanguins hydrochloroxazone/chloroxazone.

Absence de preuve expérimentale.

Mécanisme probable de l'interaction : induction du CYP2E1 par le millepertuis. Cet effet semble être plus prononcé chez les jeunes que chez les sujets âgés.^{32,33}

Importance : interaction probable.

Conseils aux patients : mieux vaut éviter l'association.

→ **Contraception orale** (ethinylestradiol) : diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux

Preuves cliniques : Plusieurs épisodes de métrorragies ont été rapportés chez une jeune femme sous contraception orale après la consommation de millepertuis pendant seulement une semaine.^{99,110} Cet effet indésirable a également été observé dans plusieurs études cliniques^{34,111,112} qui ont montré une incidence plus élevée des épisodes de métrorragie chez les femmes sous contraception orale consommant également du millepertuis. Par ailleurs des cas de grossesses involontaires sous contraception orale ont été rapportés suite à la prise de millepertuis.^{113,114}

Absence de preuves expérimentales

Mécanisme probable de l'interaction : Les saignements inter-menstruels et la diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux sont tous deux dus à la diminution des concentrations plasmatiques des constituants des pilules contraceptives par le millepertuis. Cet effet du millepertuis semble passer par l'induction du 3A4. Cette hypothèse est en accord avec les études cliniques qui ont montré que le millepertuis augmente la clairance des composés des pilules contraceptives comme l'ethinylestradiol, la norethindrone, et le ketodesogestrel provoquant ainsi des métrorragies^{34,111,112}.

Les extraits de millepertuis avec de faibles taux d'hyperforine ne semblent pas altérer la pharmacocinétique de l'ethinylestradiol et du 3-ketodesogestrel.⁵⁸ Il semble donc que ce soit l'hyperforine qui soit responsable.

Importance : interaction probable.

Conseils aux patients : ne pas associer.

→ **Progestatifs contraceptifs** (cyproterone, desogestrel, levonorgestrel, medroxyprogesterone) : diminution de l'efficacité du progestatif

Absence de preuves cliniques ou expérimentales

Mécanisme probable de l'interaction : diminution des concentrations plasmatiques en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis sur les isoenzymes du cytochrome P450 avec risque d'échec thérapeutique.

Importance : interaction théorique possible

Conseils aux patients : association contre indiquée

→ **Digoxine** : diminution des concentrations plasmatiques de la digoxine..

Preuves cliniques : Un homme de 80 ans sous digoxine et consommant du thé contenant du millepertuis (2 litres par jour) depuis plusieurs années a développé les signes d'une intoxication à la digoxine suite à l'arrêt de la consommation du thé.¹¹⁵

Plusieurs études cliniques¹¹⁶⁻¹¹⁸ ont montré une diminution des concentrations plasmatiques, de l'AUC et de la Cmax de digoxine suite à l'administration de millepertuis (dans toutes ces études, la dose de millepertuis était de 300mg 3 fois par jour pendant au moins 10 jours)

Des résultats comparables ont été trouvés en utilisant une poudre d'hypericum contenant une forte concentration d'hyperforine¹¹⁸ alors qu'une poudre d'hypericum contenant moitié moins d'hyperforine a provoqué qu'une faible diminution, non significative, des concentrations plasmatiques de digoxine.^{43,118}

Plusieurs autres produits contenant du millepertuis (thé, jus, huile, extrait contenant une très faible concentration d'hyperforine) n'ont pas montré d'effet significatif sur la pharmacocinétique de la digoxine.¹¹⁸

Preuves expérimentales : Le millepertuis et l'hyperforine semblent induire la PGP (molécule transportant la digoxine à l'extérieur des cellules) de façon réversible sur des lignées de cellules humaines. Lorsque ces cellules ont été traitées par de l'hypericine, le transport de la digoxine à l'extérieur des cellules n'a pas été augmenté.¹¹⁹

Mécanisme probable de l'interaction : le millepertuis et plus spécifiquement l'hyperforine semblent augmenter l'activité de la PGP au niveau intestinal, ce qui diminue l'absorption de la digoxine.

Importance : interaction probable.

Conseils aux patients : ne pas associer. En cas d'association, surveillance étroite de la digoxinémie avant et après l'introduction du millepertuis.

→ **Hypolipémiants** (simvastatine, atorvastatine) : diminution des taux plasmatiques.

Preuves cliniques : Plusieurs études cliniques ont montré que le millepertuis diminuait les taux plasmatiques de la simvastatine chez des volontaires sains¹²⁰ et l'efficacité de l'atorvastatine chez des patients souffrant d'hypercholestérolémie.¹²¹

Par ailleurs, il existe un cas clinique isolé de diminution de l'efficacité de la rosuvastatine chez un patient consommant du millepertuis.¹²²

Il ne semble pas y avoir d'effet sur la pravastatine.

Mécanisme probable de l'interaction : induction du 3A4 et de la PGP. En effet, les statines simvastatine ou atorvastatine sont métabolisées par le 3A4 et sont aussi des substrats de la PGP. Il n'y a pas d'effet sur la pravastatine car celle-ci n'est pas un substrat de la PGP ni du CYP3A4.

Importance : interaction probable.

Conseils aux patients : association déconseillée, mieux vaut éviter l'association.

→ **Inhibiteurs calciques** (nifédipine, verapamil) : diminution des concentrations plasmatiques.

Preuves cliniques : Des études cliniques ont montré que le millepertuis diminuait l'AUC de la nifédipine (millepertuis à 900mg par jour pendant 14 jours¹²³) et du verapamil (millepertuis à 300mg 3 fois par jour pendant 14 jours et administration du verapamil par perfusion jéjunale¹²⁴) chez des volontaires sains.

Absence de preuves expérimentales.

Mécanisme probable de l'interaction : induction du métabolisme par le CYP3A4 intestinal.

En effet, la nifédipine et le verapamil sont tous deux métabolisés par le CYP3A.

Importance : interaction probable.

Conseils aux patients : contre indication. En cas d'association, surveillance étroite des signes d'hypertension.

→ **Opioides** (Méthadone) : diminution des concentrations plasmatiques.

Preuves cliniques : Dans une étude, 4 patients sous méthadone ayant reçu du millepertuis (900mg par jour pendant plusieurs semaines) ont connu une diminution des concentrations plasmatiques de méthadone. Deux de ces patients ont rapporté des symptômes suggérant un syndrome de sevrage.¹²⁵

Absence de preuve expérimentale.

Mécanisme probable de l'interaction : induction du 3A4, isoenzyme métabolisant la méthadone.

Importance : interaction probable.

Conseils aux patients : mieux vaut éviter l'association. Cette interaction semble pouvoir se produire avec d'autres opioïdes comme le fentanyl, ou la buprénorphine, les mêmes conseils s'appliquent donc aux personnes utilisant de telles molécules.

→ **Inhibiteurs de la pompe à proton (Oméprazole)** : diminution des concentrations plasmatiques.

Preuves cliniques : *In vivo*, l'oméprazole est métabolisé principalement par le 3A4 et le 2C19 en métabolites 5 hydroxyoméprazole et oméprazole sulfate. Le CYP2C19 donne majoritairement le 5 hydroxyoméprazole et le 3A4 l'oméprazole sulfate.¹²⁶

Dans une étude clinique comparée par placebo sur 12 volontaires sains (6 métaboliseurs rapides et 6 métaboliseurs lents), le millepertuis (300 mg 3 fois par jour pendant 14 jours) a provoqué une diminution modeste des concentrations plasmatiques d'oméprazole chez tous les sujets. Il a également augmenté les C_{max} et AUC de l'oméprazole sulfone chez tous les sujets et le 5 hydroxyoméprazole chez les métaboliseurs rapides.

Absence de preuves cliniques.

Mécanisme probable de l'interaction : il semble que le millepertuis induit à la fois la sulfoxydation induite par le 3A4 et l'hydroxylation induite par le 2C19.⁴⁰

Importance : interaction probable.

Conseils aux patients : mieux vaut éviter l'association en particulier chez les patients pour qui un échec thérapeutique pourrait avoir des conséquences délétère (en cas d'ulcère gastrique par exemple). Interaction à prendre en compte.

→ **Antidépresseurs tricycliques (amitriptylline)** : diminution des concentrations plasmatiques.

Preuves cliniques : une possible interaction entre l'amitriptylline (AD3C) et le millepertuis a été étudiée. Dans une étude clinique, le millepertuis semble diminuer de façon significative des AUC de l'amitriptylline et de la nortriptylline. Les métabolites urinaires diminuent également.¹²⁷

Absence de preuves expérimentales.

Mécanisme probable de l'interaction : le millepertuis induit l'activité du CYP3A4 qui est une voie mineure de métabolisation des antidépresseurs tricycliques, la voie majeure étant le CYP2D6 dont l'activité ne semble pas être modifiée par le millepertuis. Ainsi, une modification de l'activité du 3A4 ne semble pas pouvoir provoquer de modification cliniquement significative du métabolisme des tricycliques.

Une induction de la PGP par le millepertuis pourrait contribuer à l'effet observé.

Importance : interaction possible.

Conseils aux patients : en attendant d'autres données, mieux vaut éviter l'association

→ **Antiallergiques (Fexofenadine)** : possible diminution des concentrations plasmatiques.

Utilisé expérimentalement comme substrat témoin pour la PGP.

Preuves cliniques : Trois études cliniques montrent que le millepertuis affecte la pharmacocinétique de la fexofenadine.^{31,42,53} Dans deux d'entre elles, la prise de millepertuis pendant 10⁴² ou 12 jours³¹ augmente la clairance d'une dose unique fexofenadine.

Dans la troisième, une dose unique de 900 mg de millepertuis augmente significativement les concentrations plasmatiques maximales de fexofenadine et diminue significativement la clairance sans changements de la $\frac{1}{2}$ vie ou de la clairance rénale. En comparaison à l'administration d'une dose unique, l'administration à long terme provoque une diminution

significative de la concentration plasmatique maximale et une augmentation significative de la clairance orale de fexofenadine.⁵³

Absence de preuves expérimentales.

Mécanisme probable de l'interaction : il semble qu'une dose unique de millepertuis résulte dans l'inhibition de la PGP alors qu'un traitement au long cours produise l'effet inverse.

Importance de l'interaction : interaction possible.

Conseils aux patients : en l'attente de données supplémentaires, mieux vaut éviter l'association.

→ **Théophylline** : diminution des taux plasmatiques.

Preuves cliniques : Un cas de diminution de taux plasmatiques de théophylline après consommation de millepertuis a été rapporté. Ceci a conduit à l'augmentation du dosage de théophylline pour atteindre les concentrations plasmatiques.¹²⁸ Cependant, cette interaction n'a pas été confirmée par une étude clinique qui a montré qu'une administration de millepertuis pendant 15 jours n'affectait pas les concentrations plasmatiques et urinaires de théophylline.¹²⁹

Pour expliquer ces résultats contradictoires, il a été suggéré que le traitement par millepertuis pendant seulement 15 jours dans l'étude clinique ne suffit pas à induire de façon significative le CYP1A2, alors que, dans le cas clinique, la consommation de millepertuis par le patient pendant près de 2 mois, aura été une durée probablement suffisante pour avoir une influence sur l'activité de cette même isoenzyme. Les différences de durée de traitement pourraient donc expliquer les différences de résultats cliniques.

Preuves expérimentales : les données issues de recherches *in vitro* suggèrent que l'hypericine puisse induire l'isoenzyme CYP1A2.

Mécanisme probable de l'interaction : possible induction du CYP1A2 par le millepertuis, une des isoenzymes par laquelle la théophylline est métabolisée avec pour conséquence une diminution de l'efficacité du traitement voir un échec thérapeutique pouvant avoir des conséquences graves (trouble ventilatoire obstructif)

Importance : interaction possible.

Conseils aux patients : association contre indiquée. En cas d'association, contrôler les taux plasmatiques de la théophylline (et son efficacité) avant et après l'introduction du millepertuis.

→ **Antifongique triazolé (voriconazole)** : diminution des concentrations plasmatiques.

Preuves cliniques : dans une étude clinique, 17 volontaires sains ont reçu 15 jours de traitement par millepertuis (300mg trois fois par jour) ainsi qu'une dose unique de 400mg de voriconazole les 1^{er} et derniers jours. La prise de millepertuis pendant 1 jour n'a pas d'effet significatif sur l'AUC du voriconazole mais augmente légèrement sa C_{max} ; cependant, quand le voriconazole est administré après 15 jours de traitement par millepertuis, on note une diminution significative de l'AUC ainsi qu'une augmentation de la clairance du voriconazole.¹³⁰

Absence de preuves expérimentales.

Mécanisme probable de l'interaction : les résultats de cette étude suggèrent que l'administration de millepertuis à court terme modifie peu l'absorption du voriconazole alors qu'une administration à long terme induit son efflux et son métabolisme. Il semble donc que le millepertuis administré sur plusieurs jours induise les protéines de transport comme la PGP ainsi que le métabolisme intestinal par induction des isoenzymes du cytochrome P450 (le voriconazole étant transporté par la PGP et métabolisé au niveau intestinal principalement par les CYP 2C19 et 3A).

Importance : interaction possible.

Conseils aux patients : en attendant de nouvelles données, mieux vaut éviter l'association.

c) *Autres*

→ **Médicaments anesthésiques :**

* Il semble que le millepertuis prolonge les effets des anesthésiques. Cette hypothèse est appuyée par un rapport de cas de retard de réveil.

Preuves cliniques : Un cas de retard de réveil a été rapporté chez une femme de 21 ans (opéré sous anesthésie générale pour le retrait d'un abcès). Le réveil normalement obtenu après 10 minutes s'est fait spontanément après 90 minutes. À son réveil, la patiente a nié avoir consommé des benzodiazépines, des barbituriques, des narcotiques ou des cannabinoïdes en pré opératoire, mais elle a dit avoir pris du millepertuis à raison de 1g 3 fois par jour pendant les 3 mois ayant précédés l'anesthésie.¹³¹

Absence de preuves expérimentales.

Mécanisme probable de l'interaction : il se pourrait que le millepertuis prolonge l'effet anesthésiques¹³²⁻¹³⁴ par une éventuelle action IMAO^{132,134} en provoquant ainsi une inhibition des enzymes hépatiques et donc une potentialisation des effets barbituriques. Mais ce mécanisme d'action est contesté.

Importance : interaction possible.

* D'autre part, un cas d'hypotension sévère suivie d'un collapsus cardiovasculaire sous anesthésie a également été rapporté chez une femme de 23 ans. Au réveil, la patiente a dit ne consommer que du millepertuis depuis environ 6 mois à doses thérapeutiques.

Mécanisme probable de l'interaction : possible désensibilisation adrénergique avec diminution de la réponse aux vasopresseurs.¹³⁵

Importance : interaction possible.

Conseils aux patients : La société américaine d'anesthésiologie recommande l'arrêt de la consommation de plantes médicinales deux semaines avant une chirurgie sous anesthésie.

4. Interaction avec d'autres plantes ou compléments

→ Aliments riches en tyramine

Preuves cliniques : Un rapport de cas isolé décrit une crise hypertensive associée à un délire chez un patient prenant du millepertuis depuis 7 jours et ayant consommé des aliments et des boissons riches en tyramine (fromage et vin rouge).

Mécanisme probable de l'interaction : normalement, toute ingestion de tyramine est rapidement métabolisée par les MAO dans l'intestin et le foie avant de rejoindre la circulation générale. Cependant, si l'activité de la MAO est inhibée, la tyramine passe directement dans la circulation provoquant une crise hypertensive. Le millepertuis est un potentiel inhibiteur des MAOs. Il a été conclu chez ce patient que la crise hypertensive avait été provoquée par l'inhibition des MAOs par le millepertuis.¹³⁶

Un cas de syndrome sérotoninergique résultant de la coadministration de tryptophane et de millepertuis chez un homme de 19 ans qu'il utilisait pour se détoxifier de l'ecstasy a été rapporté.¹³⁷

5. Précautions d'emploi

→ Anesthésies générales : La société américaine d'anesthésiologie recommande l'arrêt de la consommation de plantes médicinales deux semaines avant une chirurgie sous anesthésie

Patients à peaux blanche ou claire : utiliser une protection solaire adaptée en cas d'exposition solaire.

6. Contre-indications physiopathologiques

- *Maladie d'Alzheimer* : il existe un rapport de cas de psychose chez une patiente souffrant de la maladie d'Alzheimer ayant consommé du millepertuis (75 mg par jour, extrait faiblement dosé en hypericine). Les symptômes ont disparu à l'arrêt du millepertuis.¹³⁸
- *Trouble déficitaire de l'attention et hyperactivité* : il existe un rapport de cas d'augmentation des symptômes d'hyperactivité chez un homme préalablement stable sous méthylphénidate et ayant consommé du millepertuis (600mg par jour pendant 4 mois). Les symptômes d'hyperactivité ont régressé à l'arrêt du millepertuis.¹³⁹
- *Troubles bipolaires, dépression* : le millepertuis peut induire des états d'hypomanie ou de manie chez les patients bipolaires ou dépressifs. En effet, le millepertuis peut, en théorie, comme les autres antidépresseurs, induire des cycles rapides entre dépression et manie.^{140,141}
- *Schizophrénie* : le millepertuis peut induire des états psychotiques chez les patients schizophrènes. Il existe deux cas cliniques de rechute chez des patients schizophrènes en rémission ne suivant plus de traitements médicamenteux qui ont commencé un traitement par millepertuis. Les symptômes psychotiques ont disparu à l'arrêt du millepertuis et après l'administration d'antipsychotiques.¹⁴²

7. Toxicité

- *Phototoxicité et photosensibilité* : la prise orale ou topique de millepertuis de façon chronique peut provoquer des photodermatoses importantes et une photosensibilité en particulier chez les sujets à peau claires, ceux atteints de maladie cutanée, ceux ayant des plaies ou cicatrices et après une exposition solaire intense.¹⁴³⁻¹⁴⁵

La dose moyenne nécessaire pour une augmentation du risque de phototoxicité semble être aux environs de 2 à 4 grammes d'extrait de millepertuis ou 5 à 10 grammes d'hypericine par jour. Les doses plus faibles ne semblent pas produire cet effet.^{146 147}

Les patients aux peaux claires utilisant le millepertuis devraient utiliser des protections solaires adaptées lorsqu'ils s'exposent au soleil.

Un cas d'érythrodermie corporelle totale suite à l'exposition solaire accompagnée de sensations de brûlures cutanées a également été rapporté.¹⁴⁸

D'autre part, il semble que la prise de millepertuis augmente le risque de cataractes. En effet, l'hypericine qui est photoactive peut, en présence de lumière, altérer les protéines du cristallin conduisant à un risque de cataracte.^{149,150}

- *Convulsions* : il existe un rapport de cas de convulsion généralisée chez un adolescent ayant consommé près de 15 grammes de millepertuis.¹⁵¹

Références :

1. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal Medicines. Third edition. London: Pharmaceutical Press, 2007, 721p
2. Bruneton J. Phytothérapie. Les données de l'évaluation. Paris: Lavoisier; 2002. P.53-62
3. Lam FYW, Ernst E. Botanical Products–Drug Interactions: Focus on Garlic, Ginkgo and Ginseng. In: Lam FYW, Huang SM, Hall SD. Herbal - Supplements Drug Interactions: Scientific and Regulatory Perspectives. New York: Taylor & Francis Group, 2006, p.108-112
4. Leung AY, Foster Y. Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs, and cosmetics. 2nd edition. New York: John Wiley and sons, Inc.; 1996. p. 261-263
5. Masson P. Dietary supplements. Third edition. London: Pharmaceutical Press, 2007, 417p
6. Williamson E, Driver S, Baxter K. Stockley's Herbal Medicines Interactions. London: Pharmaceutical Press, 2009, 432p

7. 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.
8. Brenner R, Azbel V, Madhusoodanan S, et al. Comparison of an extract of Hypericum (LI 160) and sertraline in the treatment of depression: A double-blind, randomized pilot study. *Clin Ther* 2000; 22:411-9.
9. Clement K, Covertson CR, Johnson MJ, Dearing K. St. John’s wort and the treatment of mild to moderate depression: a systematic review. *Holist Nurs Pract*. 2006; 20:197–203.
10. Gaster B, Holroyd J. St John's wort for depression. *Arch Intern Med* 2000; 160:152-6.
11. Kasper S, Dienel A. Cluster analysis of symptoms during antidepressant treatment with Hypericum extract in mildly to moderately depressed out-patients. A meta-analysis of data from three randomized, placebo controlled trials. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 164:301-8.
12. Linde K, Berner MM, Kriston L. St John’s wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD000448.
13. Linde K, Berner M, Egger M, Mulrow C. St John’s wort for depression: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry*. 2005; 186:99–107
14. Schrader E. Equivalence of St. John's wort extract (Ze 117) and fluoxetine: a randomized, controlled study in mild-moderate depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15:61-8.
15. Szegedi A, Kohonen R, Dienel A, Kieser M. Acute treatment of moderate to severe depression with hypericum extract WS 5570 (St John's wort): randomised controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine. *BMJ* 2005; 330:503.
16. Williams JW, Mulrow CD, Chiquette E, et al. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: Evidence report summary. *Ann Intern Med* 2000; 132:743-56.
17. Woelk H. Comparison of St. John's wort and imipramine for treating depression: randomized controlled trial. *BMJ* 2000; 321:536-9.
18. Gaster B, Holroyd J. St John's wort for depression. *Arch Intern Med* 2000; 160:152-6.
19. Linde K, Knuppel L. Large-scale observational studies of hypericum extracts in patients with depressive disorders - a systematic review. *Phytomedicine* 2005; 12:148-57.
20. Capasso F, Gaginella TS, Grandolini G, Izzo AA. *Phytotherapy. A quick reference to herbal medicine*. Berlin: Springer; 2003.
21. Carlo G, Borrelli F, Ernst E, Izzo AA. St John’s wort: prozac from the plant kingdom. *Trends Pharmacol Sci*. 2001; 22:292–297.
22. Abdali K, Khajehi M, Tabatabaee HR, Effect of St John's wort on severity, frequency, and duration of hot flashes in premenopausal, perimenopausal and postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause*. 2010; 17(2): 326-31.
23. Al-Akoum M, Maunsell E, Verreault R, et al. Effects of Hypericum perforatum (St. John's wort) on hot flashes and quality of life in perimenopausal women: a randomized pilot trial. *Menopause*. 2009; 16(2): 307-14.
24. Briese V, Stammwitz U, Friede M, Henneicke-von Zepelin HH. Black cohosh with or without St. John's wort for symptom-specific climacteric treatment--results of a large-scale, controlled, observational study. *Maturitas*. 2007; 57(4): 405-14. Epub 2007 Jun 21.
25. Chung DJ, Kim HY, Park KH, et al. Black cohosh and St. John's wort (GYNO-Plus) for climacteric symptoms. *Yonsei Med J* 2007; 48:289-94.
26. Uebelhack R, Blohmer JU, Graubaus HJ, et al. Black cohosh and St. John's wort for climacteric complaints: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2006; 107(2 Pt 1): 247-55.
27. Van Die MD, Bone KM, Burger HG et al. Effects of a combination of Hypericum perforatum and Vitex agnus-castus on PMS-like symptoms in late-perimenopausal women: findings from a subpopulation analysis. *J Altern Complement. Med* 2009; 15(9): 1045-8.
28. Van Die MD, Burger HG, Bone KM, Cohen MM, Teede HJ. Hypericum perforatum with Vitex agnus-castus in menopausal symptoms: a randomized, controlled trial. *Menopause*. 2009; 16(1): 156-63.
29. Canning S, Waterman M, Orsi N, Ayres J, Simpson N, Dye L The efficacy of Hypericum perforatum (St John's wort) for the treatment of premenstrual syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *CNS Drugs*. 2010; 24(3): 207-25
30. Ghazanfarpour M, Kaviani M, Asadi N, et al. Hypericum perforatum for the treatment of premenstrual syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011
31. Dresser GK, Schwarz UI, Wilkinson GR et al. Coordinate induction of both cytochrome P4503A and MDR1 by St John’s wort in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2003; 73:41–50.
32. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA et al. Clinical assessment of effects of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St John’s wort, garlic oil, *Panax ginseng* and *Ginkgo biloba*. *Drugs Aging*. 2005; 22:525–539

33. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA et al. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb–drug interactions in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 72:276–287.
34. Hall SD, Wang Z, Huang SM, Hamman MA et al. The interaction between St John’s wort and an oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther.* 2003; 74:525–535.
35. Imai H, Kotegawa T, Tsutsumi K et al. The recovery time-course of CYP3A after induction by St John’s wort administration. *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 65:701–707.
36. Markowitz JS, DeVane CL, Boulton DW et al. Effect of St. John’s wort (*Hypericum perforatum*) on cytochrome P-450 2D6 and 3A4 activity in healthy volunteers. *Life Sci.* 2000; 66:PL133–39.
37. Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL et al. Effect of St John’s wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. *JAMA.* 2003; 290:1500–1504.
38. Wang Z, Gorski JC, Hamman MA et al. The effects of St John’s wort (*Hypericum perforatum*) on human cytochrome P450 activity. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 70:317–326
39. Wang LS, Zhu B, Abd El-Aty AM et al. The influence of St John’s Wort on CYP2C19 activity with respect to genotype. *J Clin Pharmacol.* 2004; 44:577–581.
40. Wang LS, Zhou G, Zhu B, et al. St John’s wort induces both cytochrome P450 3A4-catalyzed sulfoxidation and 2C19-dependent hydroxylation of omeprazole. *Clin Pharmacol Ther.* 2004; 75:191–197.
41. Wenk M, Todesco L, Krähenbühl S. Effect of St John’s wort on the activities of CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, N-acetyltransferase 2, and xanthine oxidase in healthy males and females. *Br J Clin Pharmacol.* 2004; 57:495–499
42. Xie R, Tan LH, Polasek EC, Hong C et al. CYP3A and P-glycoprotein activity induction with St. John’s Wort in healthy volunteers from 6 ethnic populations. *J Clin Pharmacol.* 2005; 45:352–356.
43. Arold G, Donath F, Maurer A et al. No relevant interaction with alprazolam, caffeine, tolbutamide, and digoxin by treatment with a low-hyperforin St John’s wort extract. *Planta Med.* 2005; 71:331–337.
44. Gurley BJ, Swain A, Hubbard MA, et al. Clinical assessment of CYP2D6-mediated herb–drug interactions in humans: effects of milk thistle, black cohosh, goldenseal, kava kava, St. John’s wort, and Echinacea. *Mol Nutr Food Res.* 2008; 52:755–763.
45. Roby CA, Dryer DA, Burstein AH. St. John’s wort: effect on CYP2D6 activity using dextromethorphan–dextrorphan ratios. *J Clin Psychopharmacol.* 2001; 21:530–532.
46. Bauer S, StoÅnrmer E, Johnne A, Kruger H, Budde K, Neumayer H-H, Roots I, Mai I. Alterations in cyclosporin A pharmacokinetics and metabolism during treatment with St John’s wort in renal transplant patients. *Br J Clin Pharmacol* (2003) 55, 203–11
47. Perloff MD, Moltke LL, Störmer E, et al. Saint John’s wort: an in vitro analysis of P-glycoprotein induction due to extended exposure. *Br J Pharmacol.* 2001; 134:1601–1608.
48. Hennessy M, Kelleher D, Spiers JP, et al. St Johns wort increases expression of P-glycoprotein: implications for drug interactions. *Br J Clin Pharmacol.* 2002; 53:75–82.
49. Dürr D, Stieger B, Kullak-Ublick GA, et al. St John’s Wort induces intestinal P-glycoprotein/MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther.* 2000; 68:598–604.
50. Johnne A, Brockmöller J, Bauer S, et al. Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John’s wort (*Hypericum perforatum*) *Clin Pharmacol Ther.* 1999; 66:338–345.
51. Mueller SC, Uehleke B, Woehling H, et al. Effect of St John’s wort dose and preparations on the pharmacokinetics of digoxin. *Clin Pharmacol Ther.* 2004; 75:546–557.
52. Schwarz UI, Hanso H, Oertel R, et al. Induction of intestinal P-glycoprotein by St John’s wort reduces the oral bioavailability of talinolol. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 81:669–678.
53. Wang Z, Hamman MA, Huang SM, et al. Effect of St John’s wort on the pharmacokinetics of fexofenadine. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 71:414–420.
54. Mai I, Bauer S, Perloff ES et al. Hyperforin content determines the magnitude of the St John’s wort–cyclosporine drug interaction. *Clin Pharmacol Ther.* 2004; 76:330–340.
55. Mueller SC, Majcher-Peszynska J, Uehleke B 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; 62:29–36.
56. Mueller SC, Majcher-Peszynska J, Mundkowski RG, et al. No clinically relevant CYP3A induction after St. John’s wort with low hyperforin content in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009; 65:81–87.
57. L’homme RF, Dijkema T, Ven AJ, et al. Brief report: enzyme inducers reduce elimination half-life after a single dose of nevirapine in healthy women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006; 43:193–196.
58. Will-Shahab L, Bauer S, Kunter U, et al. St John’s wort extract (Ze 117) does not alter the pharmacokinetics of a low-dose oral contraceptive. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009; 65:287–294.
59. Gordon JB. SSRIs and St John’s wort: possible toxicity? *Am Fam Phys.* 1998; 57:950.
60. Griffiths J, Jordan S, Pilan K. Natural health products and adverse reactions. *Can Adverse React News.* 2004; 14, 2–3.
61. Lantz MS, Buchalter E, Giambanco V. St. John’s wort and antidepressant drug interactions in the elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1999; 12:7–10.

62. Prost N, Tichadou L, Rodor F, et al. St. Johns wort–venlafaxine interaction. *Presse Med.* 2000; 29:1285–1286
63. Barbenel DM, Yusufi B, O’Shea D, et al. Mania in a patient receiving testosterone replacement postorchidectomy taking St John’s wort and sertraline. *J Psychopharmacol.* 2000; 14:84–86.
64. Milton JC, Abdulla A. Prolonged oro-facial dystonia in a 58 year old female following therapy with bupropion and St John’s Wort. *Br J Clin Pharmacol* (2007) 64, 717–18.
65. Griffiths J, Jordan S, Pilan K. Natural health products and adverse reactions. *Can Adverse React News* (2004) 14, 2–3.
66. Dannawi M. Possible serotonin syndrome after combination of buspirone and St John’s wort. *J Psychopharmacol.* 2002; 16:401.
66. Spinella M, Eaton LA. Hypomania induced by herbal and pharmaceutical psychotropic medicines following mild traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2002; 16:359–367.
68. Bonetto N, Santelli L, Battistin L, et al. Serotonin syndrome and rhabdomyolysis induced by concomitant use of triptans, fluoxetine and hypericum. *Cephalalgia.* 2007; 27:1421–1423.
69. Bon S, Hartmann K, Kubn M. Johanniskraut: ein enzyminduktor? *Schweitzer Apothekerzeitung.* 1999; 16:535–536.
70. 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; 69:2229–2230.
71. Breidenbach T, Hoffmann MW, Becker T, et al. Drug interaction of St John’s wort with cyclosporin. *Lancet.* 2000; 355:1912.
72. Roots I, John A, Mauer A, et al. Arzneimittel interaktionen von hypericum-extract. *Proc Germ Soc Pharmacol.* 2000; Berlin.
73. Rey JM, Walter G. *Hypericum perforatum* (St John’s wort) in depression: pest or blessing? *Med J Aust.* 1998;169:583–586.
74. Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, et al. Acute heart transplant rejection due to Saint John’s wort. *Lancet.* 2000;355:548–549.
75. Barone GW, Gurley BJ, Ketel BL, et al. Drug interaction between St. John’s wort and cyclosporine. *Ann Pharmacother.* 2000;34:1013–1016.
76. Mai I, Krüger H, Budde K, John A et al. Hazardous pharmacokinetic interaction of Saint John’s wort (*Hypericum perforatum*) with the immunosuppressant cyclosporin. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2000;38:500–502.
77. Karliova 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;33:853–855.
78. 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;15:1473–1474.
79. Turton-Weeks SM, Barone GW, Gurley BJ, et al. St John’s wort: a hidden risk for transplant patients. *Prog Transplant.* 2001;11:116–120.
80. Ahmed SM, Banner NR, Dubrey SW. Low cyclosporin-A level due to Saint-John’s-wort in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20:795.
81. Beer AM, Ostermann T. St. John’s wort: interaction with cyclosporine increases risk of rejection for the kidney transplant and raises daily cost of medication. *Med Klin (Munich)* 2001;96:480–483.
82. Moschella C, Jaber BL. Interaction between cyclosporine and *Hypericum perforatum* (St. John’s wort) after organ transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:1105–1107.
83. Alscher DM, Klotz U. Drug interaction of herbal tea containing St. John’s wort with cyclosporine. *Transpl Int.* 2003;16:543–544.
84. Bauer S, StoÅNrmer E, John 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, 203–11.
85. Bolley R, Zülke C, Kammerl M, Fischereeder M, et al. Tacrolimus-induced nephrotoxicity unmasked by induction of the CYP3A4 system with St John’s wort. *Transplantation.* 2002;73:1009
86. Hebert MF, Park JM, Chen YL, et al. Effects of St. John’s wort (*Hypericum perforatum*) on tacrolimus pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2004;44:89–94.
87. 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;18:819–822.
88. Mathijssen RH, Verweij J, Bruijn P, et al. Effects of St. John’s wort on irinotecan metabolism. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:1247–1249.
89. Hu Z-P, Yang X-X, Chen X, Cao J, et al. A mechanistic study on altered pharmacokinetics of irinotecan by St. John’s wort. *Curr Drug Metab.* 2007 ; 8, 157–71.
90. Frye RF, Fitzgerald SM, Lagattuta TF, et al. Effect of St John’s wort on imatinib mesylate pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;76:323–329.
91. Smith P, Bullock JM, Booker B Met al. The influence of St. John’s wort on the pharmacokinetics and protein binding of imatinib mesylate. *Pharmacotherapy.* 2004;24:1508–1514.

92. Peebles KA, Baker RK, Kurz EU, Schneider BJ, Kroll DJ et al. Catalytic inhibition of human DNA topoisomerase II α by hypericin, a naphthodianthrone from St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Biochem Pharmacol.* 2001 ; 62, 1059–70.
93. van den Bout-van den Beukel CJ, Koopmans PP, Ven AJ, et al. Possible drug–metabolism interactions of medicinal herbs with antiretroviral agents. *Drug Metab Rev.* 2006;38:477–514.
94. Piscitelli SC, Burstein AH, Chait D, et al. Indinavir concentrations and St John's wort. *Lancet.* 2000;355:547–548.
95. Maat MM, Hoetelmans RM, Math t RA, et al. Drug interaction between St John's wort and nevirapine. *AIDS.* 2001;15:420–421.
96. Hu Z, Yang X, Ho PC, et al. Herb–drug interactions: a literature review. *Drugs.* 2005;65:1239–1282.
97. Jiang X, Williams KM, Liauw WS, et al. Effect of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57:592–599.
98. Donath F, Roots I, Langheinrich M, et al. Interaction of St John's wort extract with phenprocoumon. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999;55:A22.
99. Yue QY, Bergquist C, Gerdén B. Safety of St John's wort (*Hypericum perforatum*) *Lancet.* 2000;355:576–577.
100. Yue Q-Y, Bergquist C, Gerdén B. Safety of St John's wort (*Hypericum perforatum*). *Lancet.* 2000 ; 355, 576–7
101. Xu H, Williams KM, Liauw WS et al. Effects of St John's wort and CYP2C9 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of gliclazide. *Br J Pharmacol.* 2008;153:1579–1586.
102. Hruska MW, Cheong JA, Langaey TY, et al. Effect of St John's wort administration on CYP2C8 mediated rosiglitazone metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 2005 ;77, P35.
103. Burstein AH, Horton RL, Dunn T, et al. Lack of effect of St John's wort on carbamazepine pharmacokinetics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* (2000) 68, 605–12.
104. Burstein AH, Piscitelli SC, Alfaro RM, et al. Effect of St John's wort on carbamazepine single-dose pharmacokinetics. *Epilepsia.* 2001 ; 42 (Suppl 7), 253
105. Johne A, Perloff ES, Bauer S, et al. Impact of cytochrome P-450 inhibition by cimetidine and induction by carbamazepine on the kinetics of hypericin and pseudohypericin in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004 ;60, 617–22.
106. Wang L-S, Zhu B, El-Aty AMA, et al. The influence of St. John's wort on CYP2C19 activity with respect to genotype. *J Clin Pharmacol.* 2004 ; 44, 577–81
107. Committee on the Safety of Medicines(UK). Important interactions between St John's wort (*Hypericum perforatum*) preparations and prescribed medicines. February 2000. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con019563.pdf> (accessed 27/11/2008).
108. Portolés A, Terleira A, Calvo A, et al. Effects of *Hypericum perforatum* on ivabradine pharmacokinetics in healthy volunteers: an open-label, pharmacokinetic interaction clinical trial. *J Clin Pharmacol.* 2006;46:1188–1194.
109. Kawaguchi A, Ohmori M, Tsuruoka S, et al. Drug interaction between St John's wort and quazepam. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;58:403–410.
110. Zhou SF, Zhou ZW, Li CG, et al. Identification of drugs that interact with herbs in drug development. *Drug Discov Today.* 2007;12:664–673.
111. Pfrunder A, Schiesser M, Gerber S, et al. Interaction of St John's wort with low-dose oral contraceptive therapy: a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;56:683–690.
112. Murphy PA, Kern SE, Stanczyk FZ, et al. Interaction of St. John's wort with oral contraceptives: effects on the pharmacokinetics of norethindrone and ethinyl estradiol, ovarian activity and breakthrough bleeding. *Contraception.* 2005;71:402–408
113. Committee on Safety of Medicines. Personal communication, February 2002
114. Schwarz UI, Büschel B, Kirch W. Unwanted pregnancy on self-medication with St John's wort despite hormonal contraception. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;55:112–113.
115. Anđelić S. Bigeminija – rezultat interakcije digoksina i kantariona. *Vojnosanit Pregl* 2003 ; 60, 361–4.
116. Durr D, Stieger B, Kullak-Ublick GA, et al. St John's wort induces intestinal P-glycoprotein/MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther.* 2000 ; 68, 598–604.
117. Gurley BJ, Swain A, Williams DK, et al. Gauging the clinical significance of P-glycoprotein-mediated herb–drug interactions: Comparative effects of St John's wort, Echinacea, clarithromycin, clarithromycin, and rifampin on digoxin pharmacokinetics. *Mol Nutr Food Res.* 2008 ; 52, 772–9.
118. Mueller SC, Uehleke B, Woehling H, et al. Effect of St John's wort dose and preparations on the pharmacokinetics of digoxin. *Clin Pharmacol Ther.* 2004 ; 75, 546– 57.

119. Tian R, Koyabu N, Morimoto S, et al. Functional induction and de-induction of P-glycoprotein by St. John's wort and its ingredients in a human colon adenocarcinoma cell line. *Drug Metab Dispos.* 2005 ; 33, 547–54.
120. Sugimoto K, Ohmori M, Tsuruoka S, et al. Different effects of St John's wort on the pharmacokinetics of simvastatin and pravastatin. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;70:518–524.
121. Andrén L, Andreasson A, Eggertsen R. Interaction between a commercially available St. John's wort product (Movina) and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63:913–916.
122. Gordon RY, Becker DJ, Rader DJ. Reduced efficacy of rosuvastatin by St. John's Wort. *Am J Med.* 2009;122(2):e1-2
123. Wang XD, Li JL, Su QB, et al. Impact of the haplotypes of the human pregnane X receptor gene on the basal and St John's wort-induced activity of cytochrome P450 3A4 enzyme. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67:255–261.
124. Tannergren C, Engman H, Knutson L, et al. St John's wort decreases the bioavailability of R- and S-verapamil through induction of the first-pass metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;75:298–309.
125. Eich-Höchli D, Oppliger R, Golay KP, et al. Methadone maintenance treatment and St. John's wort—a case report. *Pharmacopsychiatry.* 2003;36:35–37.
126. Shi S, Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64:935–951.
127. Johné A, Schmider J, Brockmüller J, et al. Decreased plasma levels of amitriptyline and its metabolites on comedication with an extract from St. John's wort (*Hypericum perforatum*) *J Clin Psychopharmacol.* 2002;22:46–54.
128. Nebel A, Schneider BJ, Baker RK, et al. Potential metabolic interaction between St. John's wort and theophylline. *Ann Pharmacother.* 1999;33:502.
129. Morimoto T, Kotegawa T, Tsutsumi K, et al. Effect of St. John's wort on the pharmacokinetics of theophylline in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2004;44:95–101.
130. Rengelshausen J, Banfield M, Riedel KD, et al. Opposite effects of short-term and long-term St John's wort on voriconazole pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 2005 ; 78, 25–33.
131. Crowe S, McKeating K. Delayed emergence and St. John's wort. *Anesthesiology.* 2002;96:1025–1027.
132. Cheng B, Hung CT, Chiu W. Herbal medicine and anaesthesia. *Hong Kong Med J* (2002) 8, 123–30.
133. Leak JA. Perioperative considerations in the management of the patient taking herbal medicines. *Curr Opin Anaesthesiol* (2000) 13, 321–5.
134. Lyons TR. Herbal medicines and possible anesthesia interactions. *AANA J* (2002) 70, 47–51.
135. Irefin S, Sprung J. A possible cause of cardiovascular collapse during anesthesia: long-term use of St. John's wort. *J Clin Anesth.* 2000;12:498–499.
136. Patel S, Robinson R, Burk M. Hypertensive crisis associated with St. John's wort. *Am J Med* (2002) 112, 507–8.
137. Bryant SM, Kolodchak J. Serotonin syndrome resulting from an herbal detox cocktail. *Am J Emerg Med.* 2004;22:625–626.
138. Laird RD, Webb M. Psychotic episode during use of St. John's wort. *J Herb Pharmacother* 2001;1:81-7
139. Niederhofer H. St. John's wort may diminish methylphenidate's efficacy in treating patients suffering from attention deficit hyperactivity disorder. *Med Hypotheses* 2007;68:1189
140. Nierenberg AA, Burt T, Matthews J, et al. Mania associated with St. John's wort. *Biol Psychiatry* 1999;46:1707-8.
141. Moses EL, Mallinger AG. St. John's wort: Three cases of possible mania induction. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:115-7.
142. Lal S, Iskandar H. St. John's wort and schizophrenia. *CMAJ* 2000;163:262-3.
143. Jacobson JM, Feinman L, Liebes L, et al. Pharmacokinetics, safety, and antiviral effects of hypericin, a derivative of St. John's Wort plant, in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:517-24.
144. Lane-Brown MM. Photosensitivity associated with herbal preparations of St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Med J Aust* 2000;172:302.
145. Schempp CM, Ludtke R, Winghofer B et al. Effect of topical application of hypericum perforatum extract on skin sensitivity to solar simulated radiation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000;16:125-8.
146. Schempp CM, Muller K, Winghofer B, et al. Single-dose and steady-state administration of *Hypericum perforatum* extract (St. John's wort) does not influence skin sensitivity to UV radiation, visible light, and solar-stimulated radiation. *Arch Dermatol* 2001;137:512-3.
147. Schulz V. Incidence and clinical relevance of the interactions and side effects of *Hypericum* preparations. *Phytomedicine* 2001;8:152-60
148. Holme SA, Roberts DL. Erythroderma associated with St John's wort. *Br J Dermatol* 2000;143:1127-8

149. Booth JN, McGwin G. The association between self-reported cataracts and St. John's Wort. *Curr Eye Res* 2009;34:863-6.
150. Roberts JE, Wang RH, Tan IP, et al. Hypericin (active ingredient in St. John's wort) photo-oxidation of lens proteins. *Photochem Photobiol* 1999;69:42S.
151. Karalapillai DC, Bellomo R. Convulsions associated with an overdose of St John's wort. *Med J Aust* 2007;186:213-4.

REGLISSE



Références générales : ¹⁻⁴

Nom latin : *Glycyrrhiza glabra*

Nom anglais : Licorice

Synonymes : Régalisse, bois doux, bois sucré, racine douce

Famille : Fabacées

Partie utilisée : Racines et stolon

1. Généralités

a) *Statut légal*

La racine est inscrite à la pharmacopée européenne.

b) *Principales utilisations*

Pharmacopée européenne :

Voie orale :

→ « Traditionnellement utilisé dans le traitement des troubles digestifs tels que : ballonnement épigastrique, lenteur à la digestion, éructations, flatulences ».

→ « Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique de la toux ».

Usage local :

→ « Traditionnellement utilisé par voie locale (collutoire, pastille), comme antalgique dans les affections de la cavité buccale et/ou du pharynx »

c) *Autres utilisations possibles*

→ Anti-inflammatoire^{5,6}

→ Traitement de l'hyperpigmentation post inflammatoire^{7,8}

→ Anti-ulcéreux^{5,9}

→ Hyperlipidémie¹⁰⁻¹²

→ Dyspepsie¹³

d) *Efficacité*

Efficacité possible dans :

→ Dyspepsie : des études sur un complexe spécifique contenant de la réglisse semble pouvoir améliorer la dyspepsie. Cette association contient de la réglisse, des feuilles de menthe poivrée, de la camomille allemande, du carvi, de la mélisse, de la chélidoine, de l'angélique et du chardon Marie.¹³

Une méta analyse d'études utilisant ce même produit suggère que sa consommation par voie orale à raison de 1mL trois fois par jour pendant environ 4 semaines réduit significativement la sévérité des reflux acides, les douleurs gastriques, les crampes, les nausées et les vomissements en comparaison avec le placebo.¹⁴

→ Hyperpigmentation post-inflammatoire : la réglisse est un ingrédient trouvé dans de nombreux dermocosmétiques éclaircissant la peau et est également utilisée dans le

traitement de nombreuses pathologies, entre autres cutanées, en raison de ses propriétés anti-inflammatoires, antivirales et antimicrobiennes.^{15,16}

La glabridine, un des composants actifs de la réglisse, qui inhibe la tyrosine kinase et possède des effets anti-inflammatoires, et la liquiritine, qui provoque la dépigmentation de la peau par dispersion et enlèvement de la mélanine, semblent toutes deux être efficace dans la prise en charge de l'hyperpigmentation post inflammatoire.¹⁷⁻¹⁹

Il existe quelques études cliniques sur l'utilisation de la réglisse dans le traitement de ce type de pathologies. Dans l'une d'elles, 20 femmes égyptiennes utilisant une crème à base de liquiritine pendant 4 semaines, ont montré une amélioration de l'hyperpigmentation post-inflammatoire sans effet indésirable notable.¹⁷

e) Composition

- Saponosides triterpéniques : glycyrrhizine (acide glycyrrhizique).
- Flavonoïdes : chalcones (isoliquiritoside, isoliquiritine, licuroside, néolicuroside), flavones (liquiritoside, liquiritine), flavanones (glabrone), flavanolols (3-hydroxyglabrol), flavones (prényllicoflavone A), isoflavones (glabrol, formononétine), isoflavanes (glabridine, licoricidine, hispaglabridines A et B).
- Coumarines : ombelliférone, herniarine, glycocoumarine, licopyranocoumarine
- Composés volatils aromatiques : anéthole, estragole, géraniol, acides aliphatiques, aldéhydes, cétones, alcools et hydrocarbures.
- Polysaccharides : glycyrrhizane.

2. Pharmacocinétique

a) Effets sur les isoenzymes du cytochrome P450

La consommation prolongée d'extrait de réglisse ou de glycyrrhizine semble induire de façon significative les isoenzymes 3A et, dans une moindre mesure 1A2 et 2C9 intestinaux du cytochrome P450 chez la souris.²⁰⁻²⁴

Il semble que la glycyrrhizine soit la molécule responsable de cet effet.

b) Effets sur la glycoprotéine P

Certaines études semblent montrer que la réglisse inhibe la PGP.^{25,26}

3. Interactions plante - médicaments

a) Interactions pharmacodynamiques

→ **Médicaments antihypertenseurs** : la réglisse provoque une rétention hydrosodée et donc s'oppose aux effets des antihypertenseurs.

Une addition d'effets hypokaliémiants peut aussi se produire avec les diurétiques thiazidiques et de l'anse.

Preuves cliniques : dans une étude clinique, la consommation de réglisse (100g par jour pendant 4 semaines, équivalent à 150mg d'acide glycyrrhizique par jour) chez 11 patients sous traitement anti-hypertenseur a augmenté la pression sanguine moyenne de façon significative. Une augmentation plus faible a été trouvée chez 25 patients normo-tendus consommant la même dose de réglisse.²⁷

Dans une autre étude sur volontaires sains, la consommation de réglisse (de 50 à 200mg par jour pendant 2 à 4 semaines, correspondant à une dose d'acide glycyrrhizique de 75 à 150mg par jour) a augmenté significativement la pression artérielle systolique. Le groupe consommant la plus grosse dose a connu la plus grande augmentation et a été le seul groupe à connaître une augmentation statistiquement significative de la pression artérielle diastolique.²⁸ Par ailleurs, il existe plusieurs publications de rapports de cas d'hypertension sévère apparaissant chez des patients consommant de façon régulière des quantités importantes de réglisses.²⁹⁻³⁷ L'augmentation de la pression artérielle et des taux sanguins de cortisone est proportionnelle au taux d'acide glycyrrhizique ingéré.

Preuves expérimentales : il existe de nombreuses études sur l'effet hypertenseur de la réglisse. Cet effet a été le sujet d'une revue de littérature.³⁸

Mécanisme probable de l'interaction : la réglisse (et en particulier l'acide glycyrrhizique) inhibe la 11 β hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 rénale, diminuant ainsi la conversion du cortisol en cortisone inactive au niveau rénal. Le cortisol ayant une affinité égale à celle de l'aldostérone pour les récepteurs mineralocorticoïdes de la partie distale des tubules rénaux, il provoque, en excès, une rétention hydrosodée et une augmentation de l'excrétion urinaire de potassium.³⁹⁻⁴¹ La consommation excessive de réglisse peut donc avoir des effets mineralocorticoïdes avec hypertension, alcalose et hypokaliémie.⁴²⁻⁴⁴

Ces effets s'opposent à ceux des médicaments antihypertenseurs.

De plus, la déplétion potassique provoquée peut avoir des effets additifs aux diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse.

Importance : interaction probable.

Conseils aux patients : mieux vaut éviter l'association.

→ **Corticostéroïdes** : addition d'effets hypokaliémifiants.

Preuves cliniques : plusieurs rapports de cas décrivent une hypokaliémie suite à la consommation de quantités importantes de réglisse.^{34,45-48}

Preuves expérimentales : il existe plusieurs études cliniques montrant un effet inhibiteur de l'acide glycyrrhizique sur la 11 β hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 conduisant entre autres à une hypokaliémie.

Mécanisme probable de l'interaction : augmentation de l'excrétion urinaire de potassium par inhibition de la 11 β hydroxystéroïde déshydrogénase et donc addition d'effets avec les médicaments corticoïdes.

Importance : interaction probable.

Conduite à tenir : mieux vaut éviter l'association.

→ **Laxatifs stimulants** : addition d'effets hypokaliémifiants.

Absence de preuves cliniques ou expérimentales récentes.

Mécanisme probable de l'interaction : les extraits de réglisse semblent provoquer une rétention hydrosodée et une déplétion potassique. Les diarrhées chroniques provoquées par l'utilisation au long cours ou l'abus de laxatifs peut également mener à une perte excessive d'eau et de potassium et peut donc provoquer une hypokaliémie.

Importance : interaction théorique possible.

Conduite à tenir : en cas d'association, des dosages régulier de la kaliémie doivent être réalisés.

4. Interactions avec d'autres plantes ou compléments

Plantes ou compléments contenant des glucosides cardiotoniques : en théorie, la consommation de réglisse en quantité importante peut augmenter le risque de cardiotoxicité des glucosides cardiotoniques par déplétion potassique.⁴⁹

Plantes ou compléments laxatifs stimulants : augmentation de la déplétion sodée. Ces plantes sont l'aloë, le senné, la bourdaine, la rhubarbe....

5. Précautions d'emploi

- Ne pas utiliser chez la femme enceinte. L'utilisation par voie orale de réglisse a des effets abortifs, oestrogéniques et stéroïdes et peut provoquer une stimulation utérine. La consommation de réglisse équivalant à 500mg d'acide glycyrrhizique par semaine pendant la grossesse semble augmenter le risque d'accouchements prématurés.⁵⁰⁻⁵²
- La réglisse peut modifier la pression artérielle et en théorie interférer avec les contrôles de pression artérielles pré et post opératoires. Mieux vaut arrêter la consommation de réglisse au moins 2 semaines avant une intervention chirurgicale.

6. Contre-indications physiopathologiques

- Pathologies cardiaques : l'effet minéralocorticoïde de la réglisse peut induire une rétention hydrique et aggraver l'insuffisance cardiaque congestive. La réglisse peut également provoquer une hypokaliémie et augmenter le risque d'arythmies.⁵³
- Cancers et autres pathologies hormonodépendantes : la réglisse a des propriétés oestrogéniques. Les femmes souffrant de pathologies hormonodépendantes comme certains cancers du sein, cancers utérins, endométriose ou fibromes utérins doivent éviter la consommation de réglisse.^{54,55}
- Hypertension : les effets minéralocorticoïdes de la réglisse peuvent augmenter la pression sanguine et donc aggraver une hypertension déjà présente.⁵⁵
- Hypertonie : l'hypokaliémie induite par l'effet minéralocorticoïde peut aggraver l'hypertonie.⁴⁹
- Hypokaliémie : aggravation de l'hypokaliémie.^{49,55,56}
- Insuffisance rénale : l'effet minéralocorticoïde de la réglisse peut aggraver la fonction rénale.⁵⁷
- Dysfonction sexuelle : en théorie, la réglisse peut diminuer la libido et aggraver la dysfonction érectile en diminuant les taux sanguins de testostérone et augmentant la 17 hydroxyprogestérone.⁵⁸

7. Toxicité

La consommation excessive de réglisse (dose supérieure à 30g par jour pendant plusieurs semaines) peut provoquer, à elle seule, un syndrome minéralocorticoïde ou de pseudo-hyperaldostéronisme pouvant entraîner une rétention hydrosodée, une augmentation de l'excrétion rénale, une hypokaliémie et une alcalose. Ces modifications métaboliques peuvent alors provoquer, entre autres, une hypertension artérielle, des oedèmes, une modification de l'ECG avec des arythmies, des maux de tête, des faiblesses musculaires, une rhabdomyolyse, ou une insuffisance rénale aigue.

8. Sécurité

Possible confusion avec *Abres precatorius* (ou Pois rouge), plante dont les fruits sont très toxiques.

Références :

1. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal Medicines. Third edition. London: Pharmaceutical Press, 2007, 721p
2. Bruneton J. Phytothérapie. Les données de l'évaluation. Paris : Lavoisier; 2002. p.53-62
3. Leung AY, Foster Y. Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs, and cosmetics. 2nd edition. New York: John Wiley and sons, Inc.; 1996. p. 261-263
4. Williamson E, Driver S, Baxter K. Stockley's Herbal Medicines Interactions. London: Pharmaceutical Press, 2009, 432p
5. Aly AM, Al-Alousi L, Salem HA. Licorice: a possible anti-inflammatory and anti-ulcer drug. AAPS PharmSciTech. 2005;6(1):E74-82.
6. Chandrasekaran CV, Deepak HB, Thiagarajan P, et al. Dual inhibitory effect of Glycyrrhiza glabra (GutGard™) on COX and LOX products. Phytomedicine. 2011;18(4):278-84.
7. Callender VD, St Surin-Lord S, Davis EC, et al. Postinflammatory hyperpigmentation: etiologic and therapeutic considerations. Am J Clin Dermatol. 2011;12(2):87-99.
8. Davis EC, Callender VD. Postinflammatory hyperpigmentation: a review of the epidemiology, clinical features, and treatment options in skin of color. J Clin Aesthet Dermatol. 2010;3(7):20-31
9. Fukai T, Marumo A, Kaitou K et al. Anti-Helicobacter pylori flavonoids from licorice extract. Life Sci. 2002;71(12):1449-63
10. Eu CH, Lim WY, Ton SH, et al. Glycyrrhizic acid improved lipoprotein lipase expression, insulin sensitivity, serum lipid and lipid deposition in high-fat diet-induced obese rats. Lipids Health Dis. 2010;9:81
11. Hasani-Ranjbar S, Nayebi N, Moradi L, et al. The efficacy and safety of herbal medicines used in the treatment of hyperlipidemia; a systematic review. Curr Pharm Des. 2010;16(26):2935-47.
12. Sen S, Roy M, Chakraborti AS. Ameliorative effects of glycyrrhizin on streptozotocin-induced diabetes in rats. J Pharm Pharmacol. 2011;63(2):287-96
13. Madisch A, Holtmann G, Mayr G, et al. Treatment of functional dyspepsia with a herbal preparation. A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. Digestion. 2004;69(1):45-52.
14. Melzer J, Rosch W, Reichling J, et al. Meta-analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast). Aliment Pharmacol Ther 2004;20:1279-87.
15. Asl MN, Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of Glycyrrhiza sp. and its bioactive compounds. Phytoter Res. 2008;22(6):709-24.
16. Draelos ZD. Skin lightening preparations and the hydroquinone controversy. Dermatol Ther. 2007 Sep-Oct;20(5):308-13.
17. Amer M, Metwalli M. Topical liquiritin improves melasma. Int J Dermatol. 2000;39(4):299-301
18. Fu B, Li H, Wang X, et al. Isolation and identification of flavonoids in licorice and a study of their inhibitory effects on tyrosinase. J Agric Food Chem. 2005 Sep 21;53(19):7408-14
19. Yokota T, Nishio H, Kubota Y, et al. The inhibitory effect of glabridin from licorice extracts on melanogenesis and inflammation. Pigment Cell Res. 1998;11(6):355-61.
20. Cantelli-Forti G, Maffei F, Hrelia P, et al. Interaction of licorice on glycyrrhizin pharmacokinetics. Environ Health Perspect 1994 ;102 (Suppl 9), 65-8
21. Li HY, Xu W, Su J et al. In vitro and in vivo inhibitory effects of glycyrrhetic acid on cytochrome P450 3A activity Pharmacology. 2010;86(5-6):287-92.
22. Mu Y, Zhang J, Zhang S, et al. Traditional Chinese medicines Wu Wei Zi (Schisandra chinensis Baill) and Gan Cao (Glycyrrhiza uralensis Fisch) activate pregnane X receptor and increase warfarin clearance in rats. J Pharmacol Exp Ther 2006;316:1369-77.
23. Pandit S, Ponnusankar S, Bandyopadhyay A, et al. Exploring the Possible Metabolism Mediated Interaction of Glycyrrhiza glabra Extract with CYP3A4 and CYP2D6. Phytoter Res. 2011
24. Paolini M, Pozzetti L, Sapone A, et al. Effect of licorice and glycyrrhizin on murine liver CYP-dependent monooxygenases. Life Sci 1998 ;62, 571-82.
25. Satoh T, Watanabe Y, Ikarashi N, et al. Effects of Kampo medicines on P-glycoprotein. Biol Pharm Bull. 2009;32(12):2018-21.
26. Yao HW, Fu XY, Xie QD, et al. [Effect of liquorice decoction on rat intestinal P-glycoprotein]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2009;29(8):1571-3.
27. Sigurjonsdottir HA, Manhem K, Axelson M, et al. Subjects with essential hypertension are more sensitive to the inhibition of 11β-HSD by liquorice. J Hum Hypertens 2003 ; 17, 125-31.

28. Sigurjónsdóttir HÁ, Franzson L, Manhem K, et al. Licorice-induced rise in blood pressure: a linear dose-response relationship. *J Hum Hypertens* 2001 ; 15, 549–52.
29. van Beers EJ, Stam J, van den Bergh WM. Licorice consumption as a cause of posterior reversible encephalopathy syndrome: a case report. *Crit Care*. 2011;15(1):R64.
30. Brasseur A, Ducobu J. [Severe hypokalemia after holidays return]. *Rev Med Brux*. 2008;29(5):490-3.
31. Chatterjee N, Domoto-Reilly K, Fecci PE, et al. Licorice-associated reversible cerebral vasoconstriction with PRES. *Neurology*. 2010;75(21):1939-41.
32. Giner Galvañ V, Marco Domingo TF, et al. [Hypertensive crisis induced by the ingestion of natural licorice]. *Med Clin (Barc)*. 2008;130(15):599.
33. Kishimoto S, Hirota K, Segawa H, et al. Ectopic ACTH syndrome revealed as severe hypokalemia and persistent hypertension during the perioperative period: a case report . *J Anesth*. 2011;25(1):104-7. Epub 2010 Nov 4.
34. Murphy SC, Agger S, Rainey PM. Too much of a good thing: a woman with hypertension and hypokalemia. *Clin Chem*. 2009;55(12):2093-6
35. Pant P, Nadimpalli L, Singh M, et al. A case of severe hypokalemic paralysis and hypertension. Licorice-induced hypokalemic paralysis. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(6):A35-7.
36. Sigurjónsdóttir HA, Franzson L, Manhem K, et al. Licorice-induced rise in blood pressure: a linear dose-response relationship. *J Hum Hypertens* 2001;15:549-52
37. Templin C, Westhoff-Bleck M, Ghadri JR. Hypokalemic paralysis with rhabdomyolysis and arterial hypertension caused by licorice ingestion. *Clin Res Cardiol*. 2009;98(2):130-2.
38. Walker BR, Edwards CRW. Licorice-induced hypertension and syndromes of apparent mineralocorticoid excess. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994 ;23, 359–77.
39. Elinav E, Chajek-Shaul T. Licorice consumption causing severe hypokalemic paralysis. *Mayo Clin Proc* 2003;78:767-8
40. Hussain RM. The sweet cake that reaches parts other cakes can't! *Postgrad Med J* 2003;79:115-6.
41. Janse A, van Iersel M, Hoefnagels WH, Olde Rikker MG. The old lady who liked licorice: hypertension due to chronic intoxication in a memory-impaired patient. *Neth J Med* 2005;63:149-50.
42. van den Bosch AE, van der Klooster JM, Zuidgeest DM, et al. Severe hypokalemic paralysis and rhabdomyolysis due to ingestion of licorice. *Neth J Med* 2005;63:146-8.
43. Lin SH, Yang SS, Chau T, Halperin ML. An unusual cause of hypokalemic paralysis: chronic licorice ingestion. *Am J Med Sci* 2003;325:153-6.
44. van Uum SH. Licorice and hypertension. *Neth J Med* 2005;63:119-20
45. Francini-Pesenti F, Puato M, Piccoli A, et al. Licorice-induced hypokalaemia and water retention in the absence of hypertension. *Phytother Res*. 2008 Apr;22(4):563-5.
46. Mumoli N, Cei M. Licorice-induced hypokalemia. *Int J Cardiol*. 2008;124(3):e42-4.
47. Yamamoto T, Hatanaka M, Matsuda J et al. [Clinical characteristics of five elderly patients with severe hypokalemia induced by glycyrrhizin derivatives]. *Nippon Jinzo Gakkai Shi*. 2010;52(1):80-5.
48. Yorgun H, Aksoy H, Sendur MA, et al. Brugada syndrome with aborted sudden cardiac death related to licorice-induced hypokalemia. *Med Princ Pract*. 2010;19(6):485-9.
49. Yoshida S, Takayama Y. Licorice-induced hypokalemia as a treatable cause of dropped head syndrome. *Clin Neurol Neurosurg* 2003;105:286-7.
50. Cuzzolin L, Francini-Pesenti F, Verlato G, et al. Use of herbal products among 392 Italian pregnant women: focus on pregnancy outcome. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(11):1151-8.
51. Strandberg TE, Andersson S, Jarvenpaa AL, et al. Preterm birth and licorice consumption during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2002;156:803-5.
52. Strandberg TE, Jarvenpaa AL, Vanhanen H, et al. Birth outcome in relation to licorice consumption during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2001;153:1085-8
53. Quinkler M, Stewart PM. Hypertension and the cortisol-cortisone shuttle. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2384-92.
54. Eagon PK, Elm MS, Hunter DS, et al. Medicinal herbs: modulation of estrogen action. *Era of Hope Mtg, Dept Defense; Breast Cancer Res Prog, Atlanta, GA* 2000; 8-11
55. Francini-Pesenti F, Puato M, Piccoli A, et al. Licorice-induced hypokalaemia and water retention in the absence of hypertension. *Phytother Res* 2008;22:563-5.
56. Sontia B, Mooney J, Gaudet Let al. Pseudohyperaldosteronism, licorice, and hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10:153-7.
57. Quinkler M, Stewart PM. Hypertension and the cortisol-cortisone shuttle. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2384-92
58. Armanini D, Bonanni G, Palermo M, et al. Reduction of serum testosterone in men by licorice. *N Engl J Med* 1999;341:1158.

SOJA



Références générales : ^{1,2}

Nom latin : *Glycine max*

Nom anglais : Soya

Synonymes : Soybean, soy, tofu

Famille : Fabacées

Partie utilisée : Graine

1. Généralités

a) *Statut légal*

Graines inscrites à la pharmacopée française

Huile hydrogénée (issu des graines) inscrite à la pharmacopée européenne.

b) *Utilisations possibles*

- Symptômes de pré ménopause et ménopause³⁻¹⁶
- Ostéoporose¹⁷⁻²²
- Diabète de type 2²³⁻²⁷
- Hypercholestérolémie²⁸⁻⁴²
- Prévention cancer du sein⁴³⁻⁵¹

c) *Efficacité*

Efficacité possible dans :

→ Symptômes de la ménopause : la consommation de protéines de soja à raison de 20 à 60g, apportant 34 à 76 mg d'isoflavones par jour, semble diminuer de façon modeste la fréquence et la sévérité des bouffées de chaleur chez les femmes ménopausées.³⁻⁶

La consommation d'extraits d'isoflavones de soja apportant de 35 à 120mg d'isoflavones par jour semble avoir les mêmes effets bénéfiques.^{4,7-16}

Une de ces études suggère que les extraits d'isoflavones de soja sont plus efficaces chez les femmes avec un nombre élevé de bouffées de chaleur.¹¹

Cependant, la totalité des études publiées ne montrent pas d'effet significatif. Ceci est probablement dû à une variation de composition en isoflavones des différents extraits utilisés.

→ Ostéoporose : la plupart des études suggèrent que les protéines de soja augmentent la densité minérale osseuse ou diminuent la perte de masse osseuse et améliorent les marqueurs biochimiques du renouvellement osseux en péri et post-ménopause.¹⁷⁻²¹

L'effet des protéines de soja sur l'ostéoporose pourrait être en relation avec sa composition en isoflavones. Ainsi, la dose nécessaire d'isoflavones semble être à hauteur de 80 à 90mg dans 40g de protéines de soja.^{17,18} La consommation de soja pourrait aussi être associée à une diminution du risque de fractures chez certaines femmes. Cet effet est plus important chez les femmes en ménopause depuis peu de temps.²²

→ Diabète : chez des femmes ménopausées avec un diabète de type 2, le traitement par un extrait de soja (30g de protéines de soja et 132 mg d'isoflavones par jour pendant 12

semaines) semble diminuer les taux d'insuline à jeun, l'HbA1c, la résistance à l'insuline et les LDL cholestérol.²³

Des recherches cliniques préliminaires suggèrent qu'un extrait de soja fermenté agit comme un inhibiteur de l'alpha glucosidase. Il semble diminuer modestement les taux de glucose sanguins, l'HbA1c et les triglycérides chez les patients diabétiques de type 2.²⁴

D'autre part, les isoflavones de soja pourraient aider à prévenir ou à traiter les néphropathies diabétiques. En effet, le remplacement des protéines animales de l'alimentation par des protéines de soja pourrait aider à diminuer l'excrétion d'albumine urinaire.²⁵⁻²⁷

→ Hypercholestérolémie : la consommation de soja par voie orale, à la place d'autres protéines, semble diminuer modestement les taux de cholestérol total et de LDL cholestérol²⁸⁻³⁶ Cependant, tous les résultats ne sont pas positifs ; certaines études ne montrent pas de bénéfice significatif.^{31,37-41}

Dans les études donnant des résultats positifs, il semble que la diminution du cholestérol total et des LDL soit plus importante chez les patients souffrant d'hyperlipidémie importante.³²

Par ailleurs, même si certaines études montrent une diminution significative des taux de triglycérides, la plupart suggèrent que les protéines de soja n'aient pas d'effets sur ce paramètre.^{31,32,34,35,38,39,42}

L'effet sur les HDL est inconstant. La plupart ne montrent pas d'augmentation significative.

La FDA a approuvé l'étiquetage des produits à base de soja pour la réduction du cholestérol lorsqu'il est associé à un régime pauvre en graisses saturées et en cholestérol.

→ Prévention du cancer du sein : les études de population suggèrent qu'un régime alimentaire riche en soja est associé à une diminution du risque de développement de cancer du sein. Plusieurs recherches ont été conduites sur des femmes asiatiques, mais il existe peu de preuves concernant les effets du soja sur les populations occidentales.⁴³⁻⁴⁹

Les effets oestrogéniques du soja semblent être plus prononcés chez les femmes asiatiques probablement du fait d'une différence ethnique dans la réponse.⁵⁰

Une alimentation riche en soja durant l'adolescence pourrait être en corrélation avec une diminution de l'incidence de cancers du sein chez les femmes adultes chinoises. Ce bénéfice persiste même si les femmes asiatiques migrent vers une culture occidentale où la consommation en soja est moins fréquente.⁴⁵ Ceci suggère qu'une exposition précoce au soja pourrait être importante dans la protection contre le cancer du sein plus tard. De même, certaines études suggèrent que le soja pourrait avoir des bénéfices plus importants dans la prévention du cancer du sein si sa consommation est débutée en pré-ménopause par rapport à la post-ménopause.⁴⁶

D'autres études ont évalué les effets du soja chez des patients souffrant déjà d'un cancer du sein. Dans l'une d'elles, il ne semble pas y avoir d'effet sur la croissance des cellules cancéreuses après la consommation, par des femmes atteintes d'un cancer du sein, d'un extrait d'isoflavones de soja à 200mg par jour pendant 2 semaines avant la chirurgie.⁵¹

Des études supplémentaires sont nécessaires pour pouvoir déterminer l'effet de la consommation de soja chez des personnes déjà atteintes de cancer du sein.

d) *Composition*

→ Isoflavones : Génistéine, daidzéine, glycitéine

→ Glucosides

→ Phospholipides : Phosphatidylcholine, lecithine, acide linoléique, acide oléique.

→ Protéines

→ Carbohydate

2. Pharmacocinétique

a) *Effets sur les isoenzymes du cytochrome P450*

Chez les sujets sains, l'extrait de soja ne semble pas induire l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450.

In vitro, le soja et ses extraits hydrolysés ainsi que les isoflavones daidzéine et génistéine inhibent le 3A4 et le 2C9. Cependant, l'extrapolation *in vitro/in vivo* reste difficile.⁵²⁻⁵⁴

b) *Effets sur la glycoprotéine P*

Possible induction de la PGP par les isoflavones du soja.^{55,56}

3. Interactions plante - médicaments

a) *Interaction pharmacodynamique*

→ **Hormones thyroïdiennes** (levothyroxine) : le soja peut augmenter les doses nécessaires d'hormones thyroïdiennes chez les patients hypothyroïdiens.

Preuves cliniques : il existe un cas clinique décrivant une femme de 45 ans souffrant d'hypothyroïdie suite une thyroïdectomie (pour un carcinome thyroïdien) ayant eu besoin de doses anormalement hautes de levothyroxine (300 mg/jour) pour atteindre un taux cliniquement efficace T4. Cette femme avait l'habitude de consommer des compléments à base de protéines de soja après la prise de la levothyroxine. La dose de levothyroxine nécessaire est revenue à des taux normaux lorsque elle a commencé à espacer les prises du complément et de la levothyroxine (levothyroxine le soir, soja le matin).⁵⁷

D'autre part, un nouveau né souffrant d'hypothyroïdisme primaire a connu un échec thérapeutique à des doses usuelles de levothyroxine jusqu'à ce que le lait de soja qu'il consommait soit remplacé par du lait de vache.⁵⁸

Dans un autre rapport de cas, plus ancien, trois enfants avec un hypothyroïdisme primaire nourris au lait de soja ont nécessité une diminution de leurs doses de levothyroxine après arrêt du lait.⁵⁹

Dans une étude rétrospective sur l'hypothyroïdisme primaire, le temps nécessaire à la normalisation des taux de TSH a été plus long chez 8 enfants nourris au lait de soja par rapport à 70 autres enfants ne consommant pas de soja.⁶⁰

Des données historiques datant d'avant les années soixante montrent que la consommation de soja sans supplémentation iodée provoque des goitres qui peuvent disparaître par supplémentation iodée.

Preuves expérimentales : Sur des cultures cellulaires et des modèles animaux, les isoflavones de soja inhibent l'activité de la thyroïde peroxydase, enzyme nécessaire à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Cependant, ces isoflavones ne semblent pas provoquer de troubles thyroïdiens chez les individus euthyroïdiques.^{61,62}

Mécanisme probable de l'interaction : inhibition de la thyroïde peroxydase par les isoflavones de soja ; cependant, l'hypothyroïdisme ne semble pas se manifester sans déficit iodé préalable. Par ailleurs, il est possible que le soja diminue l'absorption de la levothyroxine chez certains individus.

Importance : interaction probable.

Conseils aux patients : mieux vaut éviter la consommation de produits à base de soja chez les sujets suivant un traitement hormonal substitutif thyroïdien.

→ **Inhibiteurs de la monoamine oxydase** : risque de crise hypertensive mortelle par addition d'effets.

Preuves cliniques : il existe un ancien rapport de cas décrivant une femme de 33 ans suivant traitement IMAO admise aux urgences pour maux de tête et raideur de la nuque avec une pression artérielle de 230/140 mmHg et une bradycardie à 55 battements par minute. Vingt minutes plus tôt, elle avait mangé un plat avec de la sauce soja.⁶³

Preuves expérimentales : la teneur en tyramine dans une variété de produit à base de soja a été évaluée. Les résultats ont montré une grande variabilité de teneur incluant des taux de tyramine cliniquement significatifs dans certains produits à base de soja fermenté.⁶⁴

Dans une autre analyse, des taux élevés de tyramine ont également été retrouvés dans des sauces au soja, des graines de soja... tous étant des produits fermentés.⁶⁵

Les autres produits, à base de soja non fermenté, ont de faibles taux de tyramine.

Mécanisme probable de l'interaction : potentialisation de l'effet vasopresseur de la tyramine.

La tyramine est formée dans la nourriture par la dégradation bactérienne des protéines, d'abord en tyrosine et autres acides aminés puis une décarboxylation transforme la tyrosine en tyramine. Cette interaction n'est donc pas associée à de la nourriture fraîche mais à celle fermentée. La tyramine agit indirectement comme une amine sympathomimétique en provoquant la libération de noradrénaline par les neurones adrénérgiques associé aux vaisseaux sanguins, provoquant ainsi une augmentation de la pression artérielle par vasoconstriction.

Normalement, après l'ingestion de tyramine, elle est rapidement métabolisée par les monoamines oxydases dans le foie et l'intestin avant de rejoindre la circulation générale. Cependant, en cas d'association à un inhibiteur des monoamines oxydases, une partie de la tyramine ingérée passe directement dans la circulation générale provoquant une augmentation exagérée de la pression artérielle par la libération de la grande quantité de noradrénaline accumulée pendant la durée de l'inhibition des monoamines oxydases.

Les effets peuvent durer jusqu'à 2 semaines après l'arrêt de l'IMAO.

À noter que le risque de poussée hypertensive sévère est réduit lors de l'utilisation d'inhibiteurs sélectifs de la monoamine oxydase A.

Importance : interaction probable.

Conseils aux patients : éviter l'association.

b) Interactions pharmacodynamiques

→ **Anticancéreux** (paclitaxel) : augmentation de l'absorption et diminution de la résistance.

Absence de preuves cliniques.

Preuves expérimentales : dans une étude sur rats, la génistéine par voie orale 30 minutes avant une dose orale ou intraveineuse unique de paclitaxel augmente modestement l'AUC du paclitaxel. Des doses plus faibles de génistéine ne donnent pas d'augmentation significative de l'AUC, mais provoquent une augmentation du pic de concentration du paclitaxel.⁶⁶

Mécanisme probable de l'interaction : il semble que la génistéine augmente l'absorption de la prise de paclitaxel par inhibition de la PGP. De plus, les isoflavones pourraient diminuer la résistance au paclitaxel par ces mêmes effets sur la PGP.

Importance : interaction possible.

Conseils aux patients : en cas d'association prévenir le médecin d'un possible surdosage de l'anticancéreux.

→ **Théophylline** : augmentation des concentrations plasmatiques.

Preuves cliniques : dans une étude contrôlée par placebo sur 20 sujets non fumeurs, un pré traitement par daidzéine (200mg deux fois par jours pendant 10 jours) augmente l'AUC, les

taux maximum et la demie vie d'élimination d'une dose unique de 100mg de théophylline de façon significative.⁶⁷

Preuves expérimentales : les isoflavones génistéine et equol semblent, dans une étude *in vitro*, inhiber le CYP1A2.⁶⁸

Mécanisme probable de l'interaction : la daidzéine et d'autres isoflavones semblent être des inhibiteurs modérés du CYP1A2, isoenzyme métabolisant la théophylline.

Importance : interaction probable.

Conseils aux patients : étant donnée la marge thérapeutique étroite, mieux vaut prévenir le médecin prescripteur en cas d'association. Une surveillance clinique plus étroite de la théophyllinémie peut être utile.

c) Mécanisme inconnu

→ **Anticoagulants (AVK)** : diminution de l'efficacité.

Preuves cliniques :

Soja fermenté : dans une étude sur 12 volontaires sains stabilisés sous acenocoumarol, un repas unique contenant 100g de soja fermenté a diminué l'INR moyen après 24 heures et n'est pas revenu à la valeur de base avant 7 jours. L'effet a été considéré comme cliniquement important chez 6 des 12 patients.⁶⁹

De même, dans une étude rétrospective sur 10 patients prenant de la warfarine, la consommation du même soja fermenté a provoqué une augmentation des valeurs du thrombotest. L'ampleur de la hausse a été liée à la quantité de produit consommé.⁷⁰ Les valeurs du thrombotest ont diminué quand la consommation du soja fermenté a été arrêtée.

Lait de soja : chez un homme de 70 ans stabilisé sous warfarine (3 mg par jour), la consommation quotidienne de lait de soja (480 ml/jour) a diminué son INR après 4 semaines. Une semaine après l'arrêt du soja, l'INR a commencé à réaugmenter.⁷¹

Preuves expérimentales : les expérimentations animales sur le soja fermenté ont montré un effet antagoniste important sur la warfarine.

Cependant, dans une étude de métabolisme *in vitro* sur les microsomes hépatiques humaine, les extraits de soja hydrolysés semblent inhiber les isoenzymes CYP2C9 et CYP 3A4 du cytochrome P450, responsables du métabolisme de la warfarine. Ceci suggère qu'une augmentation de l'effet de la warfarine peut être attendu. À noter que l'extrapolation *in vitro/in vivo* reste difficile.⁵²

Mécanisme probable de l'interaction : inconnu. Il se pourrait qu'il s'agisse d'une interaction pharmacocinétique par l'inhibition des CYP2C9 et 3A4 ou d'une interaction pharmacodynamique du fait de la présence, en faible quantité, de vitamine K dans les produits issus du soja.

Importance : interaction probable.

Conseils aux patients : en cas d'association, surveillance clinique et contrôle de l'INR.

→ **Anticancéreux (Tamoxifène)** : diminution de l'efficacité de l'anticancéreux et diminution du métabolite toxique.

Preuves cliniques : Dans une étude sur 380 femmes asiatiques et américaines avec un cancer du sein, les taux plasmatiques de tamoxifène et de ses métabolites majeurs ne sont pas liés aux taux sanguins d'isoflavones (génistéine, daidzéine, equol).⁷²

Preuves expérimentales : Il se pourrait que les isoflavones du soja interfèrent avec le tamoxifène, du fait de leurs effets oestrogéniques. Des preuves issues d'études préliminaires suggèrent que les isoflavones de soja et en particulier la génistéine et la daidzéine puissent antagoniser l'effet anti-tumoral du tamoxifène dans certaines circonstances. Toutefois, les isoflavones de soja peuvent avoir des effets différents selon la dose. Ainsi, une relativement

faible dose d'isoflavones de soja *in vitro* semble interférer avec le tamoxifène alors que des concentrations plus hautes semblent au contraire augmenter ses effets.⁷³⁻⁷⁶

D'autre part, dans une étude *in vitro* sur des microsomes hépatiques de rat, la génistéine inhibe l' α hydroxylation du tamoxifène (voie métabolique mineure) mais n'affecte pas la 4-hydroxylation, la N déméthylation ou N oxydation (voies métaboliques majeures). Par ailleurs, une combinaison de 3 isoflavones (génistéine, daidzéine et glycitéine) inhibent l' α hydroxylation du tamoxifène de façon plus importante, mais ne diminue pas la formation des autres métabolites.

Bien que l' α hydroxy-tamoxifène soit un métabolite mineur du tamoxifène, il semble pouvoir être responsable, avec le tamoxifène, de la formation d'adduits d'ADN et de l'augmentation du risque de cancer endométrial. Les auteurs concluent que l'utilisation de la génistéine et des isoflavones analogues avec le tamoxifène pourrait potentiellement être bénéfique par l'inhibition de la formation de l' α hydroxy-tamoxifène. Il faudrait cependant, une confirmation chez l'humain.⁷⁷

Mécanisme d'action : d'une part, antagonisme d'action par effet oestrogénique et donc possible diminution des effets thérapeutiques du tamoxifène et, d'autre part, effet bénéfique par inhibition de la formation de métabolites toxiques du tamoxifène.

Importance : interaction possible.

Conseils aux patients : en l'attente de données complémentaires affirmant l'effet des isoflavones du soja sur le tamoxifène, mieux vaut ne pas les associer.

4. Interactions avec les autres plantes ou compléments

Absence de données

5. Précautions d'emploi

Étant donné la variation de composition quantitative en isoflavones des compléments à base de soja, mieux vaut consommer le soja sous forme d'aliment pour éviter un surdosage en isoflavones et une augmentation des effets indésirables.

6. Contre-indications physiopathologiques

→ Cancer du sein : les effets du soja sur le cancer du sein ne sont pas clairs. Les isoflavones de soja semblent avoir de faibles effets oestrogéniques. Certaines études montrent un effet délétère.^{79,80}

Des preuves supplémentaires suggèrent que des effets différents puissent survenir avec différentes concentrations d'isoflavones. Du fait du manque de données sur les effets des extraits de soja chez les patients souffrant de cancer du sein ou ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein, la consommation de soja doit être faite avec précaution chez ces personnes.⁸¹⁻⁸³

→ Cancer endométrial : plusieurs études contradictoires ont étudié les effets de la consommation au long cours de soja. Certaines montrent une augmentation du risque de survenue d'hyperplasie endométriale.⁸⁴

D'autres montrent une possible diminution de ce risque.

Les effets sur les patients atteints d'un cancer de l'endomètre ne sont pas clairs non plus.

Mieux vaut conseiller à ces patients de ne pas utiliser d'extraits de soja.⁸⁵

→ Hypothyroïdisme : en théorie, le soja pourrait empirer l'hypothyroïdisme.

→ Lithiases rénales : possible augmentation du risque de lithiase rénale suite à la consommation de soja, dû à des taux élevés d'oxalate dans ces produits.^{86,87}

→ Rhinites allergiques, asthme chronique : augmentation du risque d'allergie au soja.⁸⁸

7. Toxicité

La prise de soja par voie orale et en général très bien tolérée.

Il existe dans la littérature un rapport de cas de gynécomastie chez un homme de 60 ans ayant consommé du soja pendant environ six mois⁸⁹ et quelques cas de saignements utérins anormaux.⁹⁰

8. Sécurité

Absence de données sur une possible falsification ou contamination de produits à base de soja pouvant avoir des conséquences sur la santé humaine.

Références :

1. Leung AY, Foster Y. Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs, and cosmetics. 2nd edition. New York: John Wiley and sons, Inc.; 1996. p. 261-263
2. Williamson E, Driver S, Baxter K. Stockley's Herbal Medicines Interactions. London: Pharmaceutical Press, 2009, 432p
3. Balk JL, Whiteside DA, Naus G, et al. A pilot study of the effects of phytoestrogen supplementation on postmenopausal endometrium. *J Soc Gynecol Investig* 2002;9:238-42.
4. Huntley AL, Ernst E. Soy for the treatment of perimenopausal symptoms--a systematic review. *Maturitas* 2004;47:1-9.
5. Kurzer M. Hormonal effects of soy isoflavones: Studies in premenopausal and postmenopausal women. *J Nutr* 2000;130:660-1.
6. Nagata C, Takatsuka N, Kawakami N, Shimizu H. Soy product intake and hot flashes in Japanese women: results from a community-based prospective study. *Am J Epidemiol* 2001;153:790-3.
7. Albert A, Altare C, Baro F, et al. Efficacy and safety of a phytoestrogen preparation derived from *Glycine max* (L.) Merr in climacteric symptomatology: a multicentric, open, prospective and non-randomized trial. *Phytomedicine* 2002;9:85-92.
8. Burke GL, Legault C, Anthony M, et al. Soy protein and isoflavone effects on vasomotor symptoms in peri- and postmenopausal women: the Soy Estrogen Alternative Study. *Menopause* 2003;10:147-53.
9. Crisafulli A, Marini H, Bitto A, et al. Effects of genistein on hot flushes in early postmenopausal women: a randomized, double-blind EPT- and placebo-controlled study. *Menopause* 2004;11:400-4.
10. Han KK, Soares JM Jr, Haidar MA, et al. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2002;99:389-94.
11. Howes LG, Howes JB, Knight DC. Isoflavone therapy for menopausal flushes: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2006;55:203-11.
12. Kaari C, Haidar MA, Junior JMS, et al. Randomized clinical trial comparing conjugated equine estrogens and isoflavones in postmenopausal women: a pilot study. *Maturitas* 2006;53:49-58.
13. Nahas EP, Neto JN, DeLuca L, et al. Benefits of soy germ isoflavone in postmenopausal women with contraindication for conventional hormone replacement therapy. *Maturitas* 2004;48:372-80.
14. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295:2057-71.
15. Scambia G, Mango D, Signorile PG, et al. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study. *Menopause* 2000;7:105-11.
16. Upmalis DH, Lobo R, Bradley L, et al. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2000;7:236-42.
17. Alekel DL, St. Germain A, Peterson CT, et al. Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2000;72:844-52.
18. Arjmandi BH, Khalil DA, Smith BJ, et al. Soy protein has a greater effect on bone in postmenopausal women not on hormone replacement therapy, as evidenced by reducing bone resorption and urinary calcium excretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1048-54.
19. Chen YM, Ho SC, Lam SS, et al. Soy isoflavones have a favorable effect on bone loss in Chinese postmenopausal women with lower bone mass: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4740-7.

20. Ho SC, Chan SG, Yi Q, et al. Soy intake and the maintenance of peak bone mass in Hong Kong Chinese women. *J Bone Miner Res* 2001;16:1363-9.
21. Setchell KDR, Lydeking-Olsen E. Dietary phytoestrogens and their effect on bone: evidence from in vitro and in vivo, human observational, and dietary intervention studies. *Am J Clin Nutr* 2003;78:593S-609S.
22. Zhang X, Shu XO, Li H, et al. Prospective cohort study of soy food consumption and risk of bone fracture among postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2005;165:1890-95.
23. Jayagopal V, Albertazzi P, Kilpatrick ES, et al. Beneficial effects of soy phytoestrogen intake in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1709-14.
24. Hiroyuki F, Tomohide Y, Kazunori O. Efficacy and safety of Touchi extract, an alpha-glucosidase inhibitor derived from fermented soybeans, in non-insulin-dependent diabetic mellitus. *J Nutr Biochem* 2001;12:351-56.
25. Azadbakht L, Shakerhosseini R, Atabak S, et al. Beneficiary effect of dietary soy protein on lowering plasma levels of lipid and improving kidney function in type II diabetes with nephropathy. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:1292-4.
26. Stephenson TJ, Anderson JW, Fanti P. Soy protein use in early diabetic nephropathy. *Altern Ther Health Med* 2001;7:S31-2.
27. Teixeira SR, Tappenden KA, Carson L, et al. Isolated soy protein consumption reduces urinary albumin excretion and improves the serum lipid profile in men with type 2 diabetes mellitus and nephropathy. *J Nutr* 2004;134:1874-80.
28. Gardner CD, Newell KA, Cherin R, Haskell WL. The effect of soy protein with or without isoflavones relative to milk protein on plasma lipids in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001;73:728-35.
29. Ho SC, Woo JL, Leung SS, et al. Intake of soy products is associated with better plasma lipid profiles in the Hong Kong Chinese population. *J Nutr* 2000;130:2590-3.
30. Matvienko OA, Lewis DS, Swanson M, et al. A single daily dose of soybean phytosterols in ground beef decreases serum total cholesterol and LDL cholesterol in young, mildly hypercholesterolemic men. *Am J Clin Nutr* 2002;76:57-64.
31. Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L, et al. Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health. An American Heart Association Science Advisory for Professionals from the Nutrition Committee. *Circulation* 2006;113:1034-44.
32. Taku K, Umegaki K, Sato Y, et al. Soy isoflavones lower serum total and LDL cholesterol in humans: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1148-56.
33. Takatsuka N, Nagata C, Kurisu Y, et al. Hypocholesterolemic effect of soymilk supplementation with usual diet in premenopausal normolipidemic Japanese women. *Prev Med* 2000;31:308-14.
34. Teixeira SR, Potter SM, Weigel R, et al. Effects of feeding 4 levels of soy protein for 3 and 6 wk on blood lipids and apolipoproteins in moderately hypercholesterolemic men. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1077-84.
35. Tonstad S, Smerud K, Hoie L. A comparison of the effects of 2 doses of soy protein or casein on serum lipids, serum lipoproteins, and plasma total homocysteine in hypercholesterolemic subjects. *Am J Clin Nutr* 2002;76:78-84.
36. Wangen KE, Duncan AM, Xu X, Kurzer MS. Soy isoflavones improve plasma lipids in normocholesterolemic and mildly hypercholesterolemic postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001;73:225-31.
37. Dent SB, Peterson CT, Brace LD, et al. Soy protein intake by perimenopausal women does not affect circulating lipids and lipoproteins or coagulation and fibrinolytic factors. *J Nutr* 2001;131:2280-7.
38. Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Grobbee DE, et al. Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:65-74.
39. Thorp AA, Howe PR, Mori TA, et al. Soy food consumption does not lower LDL cholesterol in either equol or nonequol producers. *Am J Clin Nutr* 2008;88:298-304.
40. Wangen KE, Duncan AM, Xu X, Kurzer MS. Soy isoflavones improve plasma lipids in normocholesterolemic and mildly hypercholesterolemic postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001;73:225-31.
41. Zittermann A, Geppert J, Baier S, et al. Short-term effects of high soy supplementation on sex hormones, bone markers, and lipid parameters in young female adults. *Eur J Nutr* 2004;43:100-8.
42. Balk E, Chung M, Chew P, et al. Effects of soy on health outcomes. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 126.
43. Murkies A, Dalais FS, Briganti EM, et al. Phytoestrogens and breast cancer in postmenopausal women: a case control study. *Menopause* 2000;7:289-96.
44. dos Santos Silva I, Mangtani P, McCormack V, et al. Phyto-oestrogen intake and breast cancer risk in South Asian women in England: findings from a population-based case-control study. *Cancer Causes Control* 2004;15:805-18.

45. Shu XO, Jin F, Dai Q, et al. Soyfood intake during adolescence and subsequent risk of breast cancer among Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:483-88
46. Trock BJ, Hilakivi-Clarke L, Clarke R. Meta-analysis of soy intake and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:459-71.
47. Yamamoto S, Sobue T, Kobayashi M, et al. Soy, isoflavones, and breast cancer risk in Japan. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:906-13.
- Certaines études suggèrent que l'apport alimentaire d'isoflavones de soja chez les femmes occidentales d'âge moyen ne diminue pas le risque de cancer du sein^{48,49}.
48. Keinan-Boker L, van Der Schouw YT, Grobbee DE, Peters PH. Dietary phytoestrogens and breast cancer risk. *Am J Clin Nutr* 2004;79:282-8..
49. Travis RC, Allen NE, Appleby PN, et al. A prospective study of vegetarianism and isoflavone intake in relation to breast cancer risk in British women. *Int J Cancer* 2008;122:705-10.
50. Wu AH, Stanczyk FZ, Hendrich, S et al. Effects of soy foods on ovarian function in premenopausal women. *Br J Cancer* 2000;82:1879-86.
51. Sartippour MR, Rao JY, Apple S, et al. A pilot clinical study of short-term isoflavone supplements in breast cancer patients. *Nutr Cancer* 2004;49:59-65.
52. Anderson GD, Rosito G, Mohustsy MA, et al. Drug Interaction potential of soy extract and Panax ginseng. *J Clin Pharmacol.* 2003 ; 43, 643–8.
53. Foster BC, Vandenhoeck S, Hana J, et al. In vitro inhibition of human cytochrome P450-mediated metabolism of marker substrates by natural products. *Phytomedicine.* 2003 ;10, 334–42.
54. Mrozikiewicz PM, Bogacz A, Czerny B, et al. The influence of a standardized soybean extract (Glycine max) on the expression level of cytochrome P450 genes in vivo. *Ginekol Pol.* 2010 ;81(7):516-20.
55. Cambria-Kiely JA. Effect of soy milk on warfarin efficacy. *Ann Pharmacother.* 2002 ; 36(12):1893-6.
56. Evans AM. Influence of dietary components on the gastrointestinal metabolism and transport of drugs. *Ther Drug Monit* 2000;22:131-6.
57. Bell DS, Ovalle F. Use of soy protein supplement and resultant need for increased dose of levothyroxine. *Endocr Pract.* 2001 ; 7, 193–4.
58. Chorazy PA, Himelhoch S, Hopwood NJ, et al. Persistent hypothyroidism in an infant receiving a soy formula: case report and review of the literature. *Pediatrics.* 1995 ; 96, 148–50.
59. Jabbar MA, Larrea J, Shaw RA. Abnormal thyroid function tests in infants with congenital hypothyroidism: the influence of soy-based formula. *J Am Coll Nutr.* 1997 ; 16, 280–2.
60. Conrad SC, Chiu H, Silverman BL. Soy formula complicates management of congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child.* 2004 ; 89, 37–40.
61. Doerge DR, Sheehan DM. Goitrogenic and estrogenic activity of soy isoflavones. *Environ Health Perspect.* 2002 ; 110 (Suppl 3), 349–53.
62. Messina M, Redmond G. Effects of soy protein and soybean isoflavones on thyroid function in healthy adults and hypothyroid patients: a review of the relevant literature. *Thyroid.* 2006 ; 16, 249–5863. Abrams JH, Schulman P, White WB. Successful treatment of a monoamine oxidase inhibitor-tyramine hypertensive emergency with intravenous labetalol. *N Engl J Med.* 1985 ;313, 52
64. Shulman KI, Walker SE. Refining the MAOI diet: tyramine content of pizzas and soy products. *J Clin Psychiatry.* 1999 ; 60, 191–3.
65. Da Prada M, Zürcher G. Tyramine content of preserved and fermented foods or condiments of Far Eastern cuisine. *Psychopharmacology (Berl).* 1992 ;106, 32–4.
66. Li X, Choi JS. Effect of genistein on the pharmacokinetics of paclitaxel administered orally or intravenously in rats. *Int J Pharm.* 2007 ;337, 188–93.
67. Peng W-X, Li H-D, Zhou H-H. Effect of daidzein on CYP1A2 activity and pharmacokinetics of theophylline in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003 ; 59, 237–41
68. Helsby NA, Chipman JK, Gescher A, Kerr D. Inhibition of mouse and human CYP 1A and 2E1-dependent substrate metabolism by the isoflavonoids genistein and equol. *Food Chem Toxicol.* 1998 ;36, 375–82.
69. Schurgers LJ, Shearer MJ, Hamulyák K. Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationships in healthy subjects. *Blood.* 2004 ;104, 2682–9.
70. Kudo T. Warfarin antagonism of natto and increase in serum vitamin K by intake of natto. *Artery.* 1990 ; 17, 189–201.
71. Cambria-Kiely JA. Effect of soy milk on warfarin efficacy. *Ann Pharmacother.* 2002 ; 36, 1893–6.
72. Wu AH, Pike MC, Williams LD, Spicer D, Tseng C-C, Churchwell MI, Doerge DR. Tamoxifen, soy, and lifestyle factors in Asian American women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007 ; 25, 3024–30.
73. Duffy C, Perez K, partridge A. Implication of phytoestrogen intake for breast cancer. *CA Cancer J Clin.* 2007 ; 57(5) : 260-77
74. Helferich WG, Andrade JE, Hoagland. Phytoestrogens and breast cancer: a complex story. *Inflammopharmacology.* 2008 ; 16(5) :219-26.

75. Jones JL, Daley BJ, Enderson BL, et al. Genistein inhibits tamoxifen effects on cell proliferation and cell cycle arrest in T47D breast cancer cells. *Am Surg.* 2002 ; 68:575-7.
76. de Lemos ML. Effects of soy phytoestrogens genistein and daidzein on breast cancer growth. *Ann Pharmacother.* 2001 ; 35:1118-21.
77. Chen J, Halls SC, Alfaro JF, Zhou Z, Hu M. Potential beneficial metabolic interactions between tamoxifen and isoflavones via cytochrome P450-mediated pathways in female rat liver microsomes. *Pharm Res.* 2004 ; 21, 2095–104.
78. Anon. The role of isoflavones in menopausal health: consensus opinion of the North American Menopause Society. *Menopause* 2000;7:215-29.
79. Hakkak R, Korourian S, Shelnett SR, et al. Diets containing whey proteins or soy protein isolate protect against 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors in female rats. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:113-7.
80. Sartippour MR, Rao JY, Apple S, et al. A pilot clinical study of short-term isoflavone supplements in breast cancer patients. *Nutr Cancer* 2004;49:59-65.
81. Glazier MG, Bowman MA. A review of the evidence for the use of phytoestrogens as a replacement for traditional estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 2001;161:1161-72
82. de Lemos ML. Effects of soy phytoestrogens genistein and daidzein on breast cancer growth. *Ann Pharmacother* 2001;35:1118-21.
83. This P, De La Rochefordiere A, Clough K, et al. Phytoestrogens after breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2001;8:129-34
84. Unfer V, Casini ML, Costabile L, et al. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Fertil Steril* 2004;82:145-8.
85. Horn-Ross PL, John EM, Canchola AJ, et al. Phytoestrogen intake and endometrial cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1158-64.
86. Al-Wahsh IA, Horner HT, Palmer RG, et al. Oxalate and phytate of soy foods. *J Agric Food Chem* 2005;53:5670-4.
87. Massey LK, Palmer RG, Horner HT. Oxalate content of soybean seeds (*Glycine max.* Leguminosae), soyfoods, and other edible legumes. *J Agric Food Chem* 2001;49:4262-6.
88. Codina R, Arduoso L, Lockey RF, et al. Sensitization to soybean hull allergens in subjects exposed to different levels of soybean dust inhalation in Argentina. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:570-6.
89. Martinez J, Lewi JE. An unusual case of gynecomastia associated with soy product consumption. *Endocr Pract.* 2008;14(4):415-8.
90. Chandrareddy A, Muneyyirci-Delale O, McFarlane SI, Murad OM. Adverse effects of phytoestrogens on reproductive health: a report of three cases. *Complement Ther Clin Pract.* 2008;14(2):132-5.

THÉ



Références générales ¹⁻⁴

Nom latin : *Camellia sinensis*

Nom anglais : Green tea

Synonymes : Thea sinensis

Famille : Théacées

Partie utilisées : Feuille

Thé vert : feuilles de thé non soumises à fermentation mais traitées à la vapeur.

Thé noir : feuilles de thé fermentées et chauffées.

1. Généralités

a) *Statut légal*

Feuille de thé est inscrite à la pharmacopée européenne et à la pharmacopée française.

b) *Principales indications*

Pharmacopée européenne :

Voie orale :

→ « Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des diarrhées légères »

→ « Traditionnellement utilisé dans les asthénies fonctionnelles »

→ « Traditionnellement utilisé comme adjuvant des régimes amaigrissants »

→ « Traditionnellement utilisé pour favoriser l'élimination rénale de l'eau »

Voie locale :

→ « Traditionnellement utilisé en usage local comme traitement d'appoint adoucissant et antiprurigineux des affections dermatologiques, comme trophique protecteur »

→ « Traditionnellement utilisé comme adjuvant des régimes amaigrissants »

c) *Autres utilisations possibles*

→ Prévention des cancers⁵⁻¹⁵

→ Dyslipidémie^{19,20}

→ Protection cardiovasculaire²¹⁻²⁶

→ Perte de poids (voie orale et locale)²⁷⁻³⁰

d) *Efficacité*

Efficacité possible dans :

→ Prévention anticancéreuse : de nombreuses études tendent à démontrer qu'il existe une relation inverse entre la consommation de thé vert et le risque de développer un certain nombre de cancers.⁵⁻¹⁵

Cependant, d'autres études, moins nombreuses, ne retrouvent pas un tel effet.¹⁶⁻¹⁸

D'autres données sont donc nécessaires pour pouvoir conclure.

- Dyslipidémie : la prise de thé vert par voie orale semble pouvoir diminuer les taux de cholestérol et de triglycérides. En effet, dans une étude randomisée en double-aveugle, un extrait de thé vert enrichi en theaflavines (375 mg par jour pendant 12 semaines) a diminué les taux de cholestérol total, de LDL cholestérol de façon significative.^{19,20}
- Prévention cardiovasculaire : plusieurs études cliniques montrent une diminution des facteurs de risques cardiovasculaires par le thé et en particulier par le thé vert.²¹⁻²⁶
- Perte de poids : certaines études montrent les extraits de thé et en particulier les extraits de thé vert enrichis en EGCG peuvent augmenter le métabolisme des calories et des lipides. La caféine, les catéchines et la théanines contenues dans le thé vert peuvent également contribuer à cet effet.²⁷⁻³⁰

e) *Composition*

Thé vert :

- Méthylxanthines (en quantité moins importante que dans le thé noir) : caféine (« théine »), théobromines, théophyllines, traces d'adénine et de xanthine.
- Polyphénols : catéchines (flavan-3-ols monomères) plus ou moins estérifiés par l'acide gallique (EGCG, ECG, EGC), protoanthocyanidols di- et trimères (procyanidols et prodelfinidols), (théasinensines), flavonols (hétérosides du quercétol, du kaempférol et du myricétol), acides phénols (acides chlorogénique et caféique), tanins galliques.
- Autres : théanine, substances aromatiques volatiles (linalol, géranol...), acide ascorbique, protéines.

Thé noir :

- Méthylxanthines (partiellement liées à des tanins) : caféine (« théine »), théobromines, théophyllines, traces d'adénine et de xanthine.
- Polyphénols : dimères colorés formés par oxydation des flavan-3-ols (catéchines), protoanthocyanidines dimères, flavonols (hétérosides du quercétol), acides phénols, tanins galliques.
- Autres : théanine, substances aromatiques volatiles (linalol, géranol).

2. Pharmacocinétique

a) *Effets sur les isoenzymes du cytochrome P450*

Certaines études *in vitro* et *in vivo* (animales) montrent un effet inhibiteur du thé, et en particulier de l'EGCG du thé vert, sur les isoenzymes de la sous-famille des CYP3A^{32,33} ainsi qu'un effet inducteur sur le CYP1A.³⁴

b) *Effets sur la glycoprotéine P*

Plusieurs études animales (sur rats) montrent un effet inhibiteur de la PGP par l'EGCG.^{37,38}

3. Interactions plante - médicaments

a) *Interactions pharmacodynamiques*

- Antihypertenseurs : augmentation de la pression artérielle par les thés verts et noirs pouvant ainsi antagoniser les effets des antihypertenseurs.

Preuves cliniques : Dans une étude sur des sujets stables sous β bloquants, inhibiteurs calciques, nitrates ou IEC, la consommation de thé noir (450mL, correspondant à 190mg de caféine environ) a augmenté la pression artérielle systémique de 5mmHg deux heures après l'ingestion. Cet effet est le même que celui d'une dose unique de 200mg de caféine.

La consommation quotidienne de 900mL de thé noir par ces mêmes patients pendant 4 semaines supplémentaires n'a pas eu d'effet significatif sur la pression artérielle. Cependant, les effets aigus du thé ont persisté (la pression artérielle systémique est restée 5mmHg supérieure à celle de départ).³⁹

Dans une méta-analyse sur 5 études randomisées, la consommation de thé pendant au moins 7 jours n'a pas provoqué de modification de la pression artérielle en comparaison avec les groupes témoins.⁴⁰

De même, dans une étude épidémiologique à long terme, la consommation de thé n'a pas été associée à une augmentation du risque de développer une hypertension artérielle alors qu'il a été remarqué une légère augmentation de ce risque avec un thé enrichi caféine.⁴¹

Cependant, dans une étude de cohorte, le risque de développer une hypertension artérielle a été diminué par la consommation régulière de thé vert⁴² et, dans une autre étude, la consommation de thé noir a été associée à une diminution de la pression artérielle chez des femmes âgées.⁴³

Il existe peu de données sur l'effet de l'administration d'extrait de thé vert et non de boisson au thé vert sur la pression artérielle.

Dans une étude comparant l'addition d'un extrait thé vert ou un placebo à un régime hypo énergétique, l'extrait de thé vert n'a pas eu d'effet additionnel bénéfique sur la pression artérielle au delà d'une modeste perte de poids.⁴⁴

Preuves expérimentales : étant donné le nombre important de preuves cliniques, les preuves expérimentales ne sont pas, ici, détaillées.

Mécanisme probable de l'interaction : la consommation aigue de caféine augmente la pression artérielle. Cependant il semble qu'un mécanisme de tolérance puisse se développer avec une consommation régulière. Par ailleurs, les polyphénols du thé pourraient augmenter la fonction endothéliale et ainsi diminuer la pression artérielle.

Importance : interaction possible.

Conseils aux patients : chez les patients souffrant d'hypertension artérielle, traitée ou non, mieux vaut diminuer voir abolir la consommation excessive de thé qu'il soit vert ou noir.

→ **Antiagrégants plaquettaires** : le thé et en particulier les catéchines du thé vert peuvent avoir un effet antiagrégant plaquettaire et donc avoir un effet additif avec les médicaments antiagrégants.

Preuves cliniques : dans trois études sur sujets sains, ni la consommation aigue^{45,46}, ni la consommation chronique⁴⁷ de thé noir n'affecte l'agrégation plaquettaire alors qu'une autre, plus récente, montre une diminution de l'activation plaquettaire par une consommation chronique.⁴⁸

Une autre étude, sur 49 patients souffrant de pathologie coronaire prenant de l'aspirine à 325mg par jour, n'a pas montré d'effet de la prise chronique ou aigue de thé noir sur l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP.⁴⁹

Il n'existe qu'une étude clinique sur le thé vert qui ne lui trouve pas d'effet significatif sur l'agrégation plaquettaire.⁵⁰

Une étude sur 5 sujets sains a trouvé que la prise de 200mL de thé augmente les niveaux d'absorption des salicylates d'une dose unique de 500mg d'aspirine en comparaison avec l'eau, mais les concentrations maximales de salicylates ne sont pas significativement modifiées. Les auteurs notent que ces résultats peuvent avoir été influencés par la haute

température du thé et le pH alcalin qui tous les deux peuvent augmenter la dissolution de l'aspirine.⁵¹

À noter que la caféine peut également avoir un effet sur l'absorption de l'aspirine.

Preuves expérimentales : Des études à la fois *in vivo* et *in vitro* montrent l'action des catéchines du thé sur l'agrégation plaquettaire.^{52,53} Les catéchines pourraient inhiber de façon dose dépendante les différents stimulus induisant l'agrégation plaquettaire chez l'homme et l'animal sans modification des paramètres de coagulation (TCA, TP, TT) ce qui suggère que l'effet anti-thrombotique des catéchines est dû à une action anti-agrégante et non anticoagulante.

D'autres études animales ont trouvé que la prise orale de fortes doses de catéchines du thé, et en particulier d'EGCG, inhibent l'agrégation plaquettaire induite par l'acide arachidonique et la production de thromboxane A2 et prostaglandines D2.^{54,55}

Par ailleurs, il existe des études *in vitro* montrant que les flavonoïdes et flavonols du thé inhibent l'agrégation plaquettaire.⁵⁶

Mécanisme probable de l'interaction : inhibition de l'agrégation plaquettaire par les catéchines mais aussi les flavonoïdes et flavonols des thé vert ou noir et donc addition d'effet avec les autres antiagrégants. Étant donné la différence de composition qu'il peut y avoir d'un thé à l'autre, les résultats des différentes études ne sont pas toujours concordants.

Importance : interaction possible.

Conseils aux patients : en cas d'association, surveillance clinique des signes de saignements.

→ **Médicaments hépatotoxiques** : addition d'effets hépatotoxiques

Preuves cliniques : la consommation d'extraits de thé vert a été associée à plusieurs cas d'hépatotoxicité.⁵⁷⁻⁶⁴

Par ailleurs, une revue de littérature sur des publications datant de 1999 à 2008 conclue à une relation entre la consommation de thé vert et les atteintes hépatiques. Il semblerait que cet effet soit dû à l'EGCG ou ses métabolites qui, dans certaines conditions relatives aux métabolismes des patients, pourraient induire un stress oxydant au niveau hépatique. Dans certains cas, la toxicité a été due à l'utilisation concomitante de thé vert et d'autres médicaments hépatotoxiques.⁶⁵

Preuves expérimentales : des études animales montrent que la consommation de fortes doses orales d'EGCG ont des effets hépatotoxiques.⁶⁶⁻⁶⁸

Mécanisme probable de l'interaction : induction de stress oxydant au niveau hépatique par les catéchines du thé ayant pour conséquence une toxicité hépatique et donc addition d'effets avec les médicaments également hépatotoxiques.

Importance : interaction probable.

Conseils aux patients : mieux vaut éviter l'association.

b) Interactions pharmacocinétiques

→ **Fer (Tardyferon®)** : diminution de l'absorption du fer par les thés vert et noir.

Preuves cliniques :

Thé noir : Un rapport de cas décrit une mauvaise réponse à une supplémentation en fer (donné pour corriger une anémie par carence martiale) chez un patient consommant chaque jour 2 litres de thé noir. Le patient a retrouvé des taux ferriques corrects sous supplémentation après l'arrêt du thé.⁶⁹

Une étude clinique a montré que 150mL de thé noir diminue l'absorption de fer radio marqué présent dans un repas de 59% chez 10 femmes souffrant d'anémie ferriprive et de 49% chez 10 sujets contrôles sans anémie. La diminution d'absorption a été augmentée à 66% dans les deux groupes après l'augmentation de la quantité de thé à 300mL.⁷⁰

Le fait que la consommation régulière de thé soit un facteur de risque de développement de carence en fer est moins clair.

Plusieurs études épidémiologiques ont étudié cet effet dans différentes populations. Dans une revue de littérature sur 16 études, la consommation de thé n'influence pas les statuts ferriques des personnes avec des réserves en fer suffisantes (fréquent dans les pays occidentaux) mais semble avoir un effet négatif chez les personnes avec un statut en fer plus bas.⁷¹

Thé vert : dans une étude, 10 femmes jeunes ont consommé, pendant 4 jours consécutifs, deux repas identiques marqués au fer radioactif, l'un enrichi en extrait phénolique de thé vert (contenant 37mg de catéchines), l'autre sans cet extrait. Au terme de cette étude, il a été montré une diminution significative de l'absorption du fer par l'extrait de thé vert.⁷²

Une autre, utilisant un extrait pur de EGCG à 150 et 300mg ne montre qu'une faible diminution de l'absorption du fer.⁷³

Preuves expérimentales : il existe un grand nombre d'études expérimentales sur la diminution de l'absorption du fer par le thé. Les preuves cliniques étant nombreuses et de bonne qualité, les études expérimentales ne sont pas, ici, détaillées.

Mécanisme probable de l'interaction : il se pourrait que les tanins contenus dans le thé forment des complexes insolubles avec le fer non hémérique, réduisant ainsi son absorption. D'autres composés phénoliques présents dans le thé peuvent également diminuer la biodisponibilité du fer.

Importance : interaction probable.

Conseils aux patients : en cas d'association, espacer les prises de thé et de fer de plusieurs heures.

c) Mécanisme inconnu

→ **Anticoagulants** (warfarine) : diminution de l'effet de l'anticoagulant.

Preuves cliniques : il existe un cas clinique de diminution d'INR chez un patient sous warfarine et consommant de grandes quantités de thé vert (de 2 à 4 litres par jour pendant une semaine). Cette interaction a été attribuée à la présence de vitamine K dans le thé.⁷⁴

Cependant, bien que les extraits de thé (thé vert ou noir) contiennent en effet de grande quantité de vitamine K1, la forme liquide du thé n'en contient que de faibles quantités.⁷⁵

L'origine de cette interaction n'est donc pas claire.

D'autre part, un autre homme, également stable sous warfarine, a connu une augmentation de son INR à l'arrêt de la consommation d'un extrait de thé vert qu'il prenait depuis plus de 7 ans. Il a à nouveau été stable à la reprise du même complément.⁷⁶

IL existe par ailleurs plusieurs études cliniques montrant l'effet inhibiteur du thé vert sur la warfarine.⁷⁷⁻⁷⁹

Preuves expérimentales : il n'existe pas de preuves expérimentales récentes sur l'effet du thé sur les médicaments anticoagulants.

Mécanisme probable de l'interaction : inconnu. Il ne semble pas qu'il s'agisse d'une interaction pharmacocinétique car ni le thé vert ni le thé noir ne semble avoir d'effet sur la pharmacocinétiques des substrats du CYP2C9. Il ne semble pas non plus que le thé ait une action anticoagulante car il ne modifie pas les facteurs de coagulation. Il se pourrait qu'il s'agisse d'une interaction pharmacodynamique, éventuellement par la présence de vitamine K1 dans le thé.

Importance : interaction possible.

Conseils aux patients : en cas d'association, surveillance étroite de l'INR.

→ **Inhibiteurs du protéasome, bortezomib** (Velcade®) : inhibition de l'action du bortezomib.

Absence de preuves clinique.

Preuves expérimentales : des études préliminaires *in vitro* et *in vivo* (animales) montrent que les polyphénols du thé vert tels que l'EGCG interagissent avec le bortezomib (et, éventuellement les autres inhibiteurs du protéasome) en bloquant l'inhibition du protéasome, empêchant ainsi l'induction de la mort cellulaire dans certaines lignées cellulaires de myélome ou glioblastome.⁸⁰

Mécanisme probable de l'interaction : inconnu. Inhibition de l'effet de la molécule anticancéreuse sur le protéasome.

Importance : interaction possible.

Conseils aux patients : en attendant des données supplémentaires et étant donné le risque d'une telle interaction, mieux vaut ne pas associer le thé vert au bortezomib et aux autres médicaments de la classe.

d) Interactions dues à la présence de caféine dans le thé

→ **Antipsychotiques (Clozapine)** : augmentation des symptômes psychotiques.

Absence de preuves cliniques ou expérimentales utilisant le thé.

Preuves cliniques : dans une étude sur volontaires sains, la consommation de caféine augmente les effets et la toxicité de la clozapine. Étant donné que le thé contient également de la caféine, il est possible qu'il ait les mêmes effets.⁸¹

Dans une autre étude chez des patients hospitalisés, des doses de caféine allant de 400 à 1000 mg par jour semblent pouvoir augmenter les taux sanguins de clozapine.⁸²

Absence de preuves expérimentales.

Mécanisme probable de l'interaction : il se pourrait que la caféine inhibe le CYP1A2, isoenzyme par laquelle est métabolisée la clozapine. Cependant, aucune étude ne montre un effet de la caféine sur la pharmacocinétique de la clozapine.

Importance : interaction théorique possible.

Conseils aux patients : en cas d'association, surveillance clinique d'une possible exacerbation des symptômes psychotiques chez les patients schizophrènes.

→ **Médicaments antidiabétiques** : modification de la glycémie.

Absence de preuves cliniques ou expérimentales avec le thé.

Preuves cliniques : données contradictoires. Il semble que la caféine puisse augmenter ou diminuer les concentrations sanguines de glucose.⁸³⁻⁸⁸

Mécanisme probable de l'interaction : inconnu.

Importance : interaction théorique possible.

Conseils aux patients : en cas d'association, surveillance fréquente de la glycémie.

→ **Éphédrine** : augmentation du risque d'effets indésirables.

Absence de preuves cliniques ou expérimentales avec le thé.

Preuves cliniques : en cas d'association de la caféine à l'éphédrine, augmentation du risque d'effets indésirables graves et potentiellement mortels comme une crise hypertensive, un infarctus du myocarde, un AVC, ou une crise épileptique.⁸⁹⁻⁹⁰

Mécanisme probable de l'interaction : inconnu. Addition d'effets possible.

Importance : interaction théorique possible.

Conseils aux patients : étant donnée le risque vital, mieux vaut éviter l'association.

4. Interactions avec d'autres plantes ou compléments

- *Plantes ou compléments ayant des propriétés anticoagulantes ou antiplaquettaires* : augmentation théorique du risque de saignements par addition d'effets, en particulier avec l'angélique, le ginkgo, le ginseng, l'ail et le gingembre.
- *Orange amer* : l'orange amer en association avec la caféine ou des produits à base de caféine, comme le thé vert, peut augmenter la pression artérielle et la fréquence cardiaque chez des sujets normo tendus, augmentant ainsi le risque d'effets indésirables cardiovasculaires.⁹¹
- *Plantes ou compléments contenant de la caféine* : augmentation théorique du risque de survenue d'effets indésirables par addition d'effet avec la caféine contenue dans le thé.
- *Éphédra (Ma Huang)* : l'utilisation d'éphédra avec le thé vert peut augmenter le risque d'effets indésirables stimulants du fait de la présence de caféine. Possible augmentation du risque d'hypertension, d'IDM, d'AVC ou de crises épileptiques.
- *Acide folique* : il est possible que le thé vert puisse diminuer l'activité de l'acide folique. En effet, les catéchines du thé vert (en particulier EGCG) semblent inhiber l'enzyme dihydrofolate réductase in vitro, enzyme responsable de la conversion de l'acide folique en son métabolite actif tétrahydrofolate. En théorie, il se pourrait donc que le thé vert conduise à un déficit en acide folique.
- *Plantes ou compléments hépatotoxiques* : addiction d'effets hépatotoxiques. Ces plantes ou suppléments sont, entre autres, le kava, la bourrache ou la busserole.

5. Précautions d'emploi

La caféine contenue dans le thé peut inhiber la vasodilatation induite par dipyridamol. Il est recommandé d'arrêter la consommation de produits contenant des méthylxanthines au moins 24 heures avant un test de stress pharmacologique.⁹²⁻⁹³

6. Contre-indications physiopathologiques

- Troubles anxieux : possible aggravation des symptômes par la caféine contenue dans le thé.⁹⁴
- Troubles de la coagulation : en théorie, la caféine contenue dans le thé, par ses effets antiagrégants plaquettaires, pourrait empirer des troubles de la coagulation et provoquer des saignements. Cependant aucun cas d'interaction n'a été rapporté chez l'homme.
- Pathologies cardiaque : la caféine contenue dans le thé peut induire des arythmies cardiaques chez les individus sensibles.⁹⁵
- Diabète : certaines recherches suggèrent que la caféine puisse modifier les taux de glucoses sanguin et ainsi troubler le contrôle de la glycémie.
- Glaucome : la consommation de thé contenant de la caféine peut augmenter la pression intra-oculaire.⁹⁶
- Hypertension : la caféine contenue dans le thé vert peut augmenter la pression artérielle chez les patients hypertendus. Cependant, cet effet ne semble survenir que suite à la consommation aigue de thé et non suite à la consommation chronique.⁹⁷
- Atteintes hépatiques : risque d'aggravation des atteintes hépatiques par l'effet hépatotoxique du thé.
- Ostéoporose : la consommation de thé contenant de la caféine peut augmenter l'excrétion urinaire du calcium. L'utilisation de compléments calciques peut partiellement compenser cette perte.⁹⁸⁻⁹⁹

7. Toxicité

De nombreux cas d'atteinte hépatiques ont été rapportés avec le thé vert. Des précautions sont donc à prendre chez les gros consommateurs de thé vert ainsi que chez les personnes ayant déjà des atteintes hépatiques ou utilisant des médicaments connus comme hépatotoxiques.

8. Sécurité

Plusieurs études montrent la capacité des plantations de thé à accumuler de hauts taux d'aluminium. Cette contamination est importante surtout chez les sujets insuffisants rénaux chez qui l'aluminium, moins bien éliminé, peut s'accumuler et engendrer des pathologies neurologiques.¹⁰⁰

Références :

1. Bruneton J. Phytothérapie. Les données de l'évaluation. Paris : Lavoisier; 2002. p.53-62
2. Leung AY, Foster Y. Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs, and cosmetics. 2nd edition. New York: John Wiley and sons, Inc.; 1996. p. 261-263
3. Masson P. Dietary supplements. Third edition. London: Pharmaceutical Press, 2007, 417p
4. Williamson E, Driver S, Baxter K. Stockley's Herbal Medicines Interactions. London: Pharmaceutical Press, 2009, 432p
5. Bettuzzi S, Brausi M, Rizzi F, et al. Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechins in volunteers with high-grade prostate intraepithelial neoplasia: a preliminary report from a one-year proof-of-principle study. *Cancer Res* 2006;66:1234-40.
6. Boehm K. Cochrane reviews - in their own words: Green tea for the prevention of cancer. *J Evid Based Med*. 2010 Feb;3(1):53.
7. Hsu SD, et al. Chemoprevention of oral cancer by green tea. *Gen Dent* 2002;50:140-6.
8. Pisters KM, et al. Phase I trial of oral green tea extract in adult patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 2001;19:1830-8.
9. Jian L, Xie LP, Lee AH, Binns CW. Protective effect of green tea against prostate cancer: a case-control study in southeast China. *Int J Cancer* 2004;108:130-5.
10. Proniuk S, et al. Preformulation study of epigallocatechin gallate, a promising antioxidant for topical skin cancer prevention. *J Pharm Sci* 2002;91:111-6.
11. Sartippour MR, et al. Green tea inhibits vascular endothelial growth factor (VEGF) induction in human breast cancer cells. *J Nutr* 2002;132:2307-11.
12. Schabath MB, Hernandez LM, Wu X, et al. Dietary phytoestrogens and lung cancer risk. *JAMA* 2005;294:1493-1504
13. Schneider C, Segre T. Green tea: potential health benefits. *Am Fam Physician*. 2009;79(7):591-4. Review.
14. Setiawan VW, Zhang ZF, Yu GP, et al. Protective effect of green tea on the risks of chronic gastritis and stomach cancer. *Int J Cancer* 2001;92:600-4.
15. Sun CL, et al. Urinary tea polyphenols in relation to gastric and esophageal cancers: a prospective study of men in Shanghai, China. *Carcinogenesis* 2002;23:1497-503.
16. Tsao AS, Liu D, Martin J, et al. Phase II randomized, placebo-controlled trial of green tea extract in patients with high-risk oral premalignant lesions. *Cancer Prev Res (Phila Pa)*. 2009;2(11):931-41.
17. Jatoi A, Ellison N, Burch PA, et al. A phase II trial of green tea in the treatment of patients with androgen independent metastatic prostate carcinoma. *Cancer* 2003;97:1442-6.
18. Kuriyama S, Shimazu T, Ohmori K, et al. Green tea consumption and mortality due to cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality. *JAMA* 2006;296:1255-65.
19. Myung SK, Bae WK, Oh SM, et al. Green tea consumption and risk of stomach cancer: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Int J Cancer*. 2009;124(3):670-7
20. Locher R, Emmanuele L, Suter PM, et al. Green tea polyphenols inhibit human vascular smooth muscle cell proliferation stimulated by native low-density lipoprotein. *Eur J Pharmacol* 2002;434:1-7.
21. Maron DJ, Lu GP, Cai NS, et al. Cholesterol-lowering effect of a theaflavin-enriched green tea extract: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2003;163:1448-53.
22. Amani R, Noorizadeh M, Rahmanian S, Afzali N, Haghhighizadeh MH. Nutritional related cardiovascular risk factors in patients with coronary artery disease in Iran: a case-control study. *Nutr J*. 2010;9:70.
23. Chen Z, Li Y, Zhao LC, Zhou BF et al. A study on the association between tea consumption and stroke. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2004;25(8):666-70.

23. Clement Y Can green tea do that? A literature review of the clinical evidence. *Prev Med.* 2009;49(2-3):83-7. Epub 2009 May 22.
24. Hernández Figueroa TT, Rodríguez-Rodríguez E, Sánchez-Muniz FJ. The green tea, a good choice for cardiovascular disease prevention?. *Arch Latinoam Nutr.* 2004;54(4):380-94.
25. Kuriyama S, Shimazu T, Ohmori K, et al. Green tea consumption and mortality due to cardiovascular disease, cancer, and all causes in Japan: the Ohsaki study. *JAMA.* 2006;296(10):1255–1265.
26. Shimazu T, Kuriyama S, Hozawa A, et al. Dietary patterns and cardiovascular disease mortality in Japan: a prospective cohort study. *Int J Epidemiol.* 2007 Jun;36(3):600-9.
27. Boschmann M, Thielecke F The effects of epigallocatechin-3-gallate on thermogenesis and fat oxidation in obese men: a pilot study. *J Am Coll Nutr.* 2007;26(4):389S-395S.
28. Cronin JR. Green tea extract stokes thermogenesis: will it replace ephedra? *Altern Comp Ther* 2000;6:296-300.
29. Hursel R, Viechtbauer W, Westerterp-Plantenga MS. The effects of green tea on weight loss and weight maintenance: a meta-analysis. *Int J Obes (Lond).* 2009 Sep;33(9):956-61.
30. Zheng G, Sayama K, Okubo T, et al. Anti-obesity effects of three major components of green tea, catechins, caffeine and theanine, in mice. *In Vivo* 2004;18:55-62
- Il existe également une étude suggérant que l'EGCG ait un effet coupe faim³¹.
31. Kao YH, Hiiipakka RA, Liao S. Modulation of endocrine systems and food intake by green tea epigallocatechin gallate. *Endocrinology* 2000;141:980-7.
32. Choi JS, Burm JP. Effects of oral epigallocatechin gallate on the pharmacokinetics of nicardipine in rats. *Arch Pharm Res.* 2009;32(12):1721-5.
33. Wanwimolruk S, Wong K, Wanwimolruk P. Variable inhibitory effect of different brands of commercial herbal supplements on human cytochrome P-450 CYP3A4. *Drug Metabol Drug Interact.* 2009;24(1):17-35.
34. Netsch MI, Gutmann H, Schmidlin CB, et al. Induction of CYP1A by green tea extract in human intestinal cell lines. *Planta Med.* 2006;72(6):514-20.
- Cependant, les études sur volontaires sains ne retrouvent pas un tel effet^{35,36}
35. Donovan JL, Chavin KD, Devane CL, et al. Green tea (*Camellia sinensis*) extract does not alter cytochrome P450 3A4 or 2D6 activity in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos* 2004;32:906-8.
36. Chow HH, Hakim IA, Vining DR, et al. Effects of repeated green tea catechin administration on human cytochrome P450 activity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(12):2473-6.
37. Choi JS, Burm JP. Effects of oral epigallocatechin gallate on the pharmacokinetics of nicardipine in rats. *Arch Pharm Res.* 2009 Dec;32(12):1721-5.
38. Chung JH, Choi DH, Choi JS. Effects of oral epigallocatechin gallate on the oral pharmacokinetics of verapamil in rats. *Biopharm Drug Dispos.* 2009;30(2):90-3.
39. Duffy SJ, Keaney JF, Holbrook M, Gokce N, Swerdloff PL, Frei B, Vita JA. Short- and long-term black tea consumption reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2001 ; 104, 151–6.
40. Taubert D, Roesen R, Schömig E. Effect of cocoa and tea intake on blood pressure: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2007 ;167, 626–34
41. Winkelmayr WC, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Habitual caffeine intake and the risk of hypertension in women. *JAMA.* 2005 ; 294, 233–5.
42. Yang YC, Lu FH, Wu JS, et al. The protective effect of habitual tea consumption on hypertension. *Arch Intern Med.* 2004 ; 164, 1534–40
43. Hodgson JM, Devine A, Puddey IB, et al. Tea intake is inversely related to blood pressure in older women. *J Nutr.* 2003 ;133, 2883–6.
44. Diepvens K, Kovacs EM, Vogels N et al. Metabolic effects of green tea and of phases of weight loss. *Physiol Behav.* 2006 ; 87, 185–91.
45. Hodgson JM, Puddey IB, Burke V, et al. Acute effects of ingestion of black tea on postprandial platelet aggregation in human subjects. *Br J Nutr.* 2002 ; 87, 141–5.
46. Wolfram RM, Oguogho A, Efthimiou Y, et al. Effect of black tea on (iso-)prostaglandins and platelet aggregation in healthy volunteers. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2002 ; 66, 529–33
47. Hodgson JM, Puddey IB, Mori TA et al. Effects of regular ingestion of black tea on haemostasis and cell adhesion molecules in humans. *Eur J Clin Nutr.* 2001 ; 55, 881–6.
48. Steptoe A, Gibson EL, Vuononvirta R, et al. The effects of chronic tea intake on platelet activation and inflammation: a double-blind placebo controlled trial. *Atherosclerosis.* 2007 ; 193, 277–82.
49. Duffy SJ, Vita JA, Holbrook M, Swerdloff PL, Keaney JF. Effect of acute and chronic tea consumption on platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001 ; 21, 1084–9.
50. Hirano-Ohmori R, Takahashi R, Momiyama Y, et al. Green tea consumption and serum malondialdehyde-modified LDL concentrations in healthy subjects. *J Am Coll Nutr.* 2005 ; 24, 342–6.

51. Odou P, Barthélémy C, Robert H. Influence of seven beverages on salicylate disposition in humans. *J Clin Pharm Ther.* 2001 ;26, 187–93.
52. Kang W-S, Lim I-H, Yuk D-Y et al. Antithrombotic activities of green tea catechins and (-)-epigallocatechin gallate. *Thromb Res.* 1999 ; 96, 229–37.
53. Babu PV, Liu D. Green tea catechins and cardiovascular health: an update. *Curr Med Chem* 2008 ; 15 (18) : 1840-50
54. Son D-J, Cho M-R, Jin Y-R, et al. Antiplatelet effect of green tea catechins: a possible mechanism through arachidonic acid pathway. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2004 ; 71, 25–31.
55. Jin YR, Im JH, Park ES, et al. Antiplatelet activity of epigallocatechin gallate is mediated by the inhibition of PLCgamma2 phosphorylation, elevation of PGD2 production, and maintaining calcium-ATPase activity. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008 Jan;51(1):45-54.
56. Nardini M, Natella F, Scaccini C. Role of dietary polyphenols in platelet aggregation. A review of the supplementation studies. *Platelets.* 2007 ; 18, 224
57. Bonkovsky HL. Hepatotoxicity associated with supplements containing Chinese green tea (*Camellia sinensis*). *Ann Intern Med* 2006;144:68-71.
58. Federico A, Tiso A., loguercio C. A case of hepatotoxicity caused by green tea. *Free Radic Biol Med.* 2007; 43(3):474.
59. 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;17:1135-7.
60. Jimenez-Saenz M, Martinez-Sanchez Mdel C. Acute hepatitis associated with the use of green tea infusions. *J Hepatol.* 2006 Mar;44(3):616-7
61. Molinari M, Watt KD, Kruszyna T, et al. Acute liver failure induced by green tea extracts: case report and review of the literature. *Liver Transpl.* 2006 ;12(12):1892-5.
62. Rohde J, Jacobsen C, Kromann-Andersen H. Toxic hepatitis triggered by green tea. *Ugeskr Laeger.* 2011;173(3):205-6.
63. Vanstraelen S, Rahier J, Geubel AP. Jaundice as a misadventure of a green tea (*camellia sinensis*) lover : a case report. *Acta Gastroenterol Belg.* 2008;71(4):409-12.
64. Verhelst X, Burvenich P, Van Sassenbroeck D, et al. Acute hepatitis after treatment for hair loss with oral green tea extracts (*Camellia Sinensis*). *Acta Gastroenterol Belg.* 2009;72(2):262-4.
65. Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Moro PA, et al. Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(4):331-41.
66. Galati G, Lin A, Sultan AM et al. Cellular and in vivo hepatotoxicity caused by green tea phenolic acids and catechins. *Free Radic Biol Med.* 2006 ; 40 (4) : 570-80
67. Lambert JD, Kennett MJ, Sang S, et al. Hepatotoxicity of high oral dose (-)-epigallocatechin-3-gallate in mice. *Food Chem Toxicol.* 2010; 48(1):409-16.
68. Schmidt M, Schmidt HJ, Baumgart A et al. Toxicity of green tea extracts and their constituents in rat hepatocytes in primary culture. *Food Chem Toxicol* 2005 ; 43(2) : 307-14.
69. Mahlknecht U, Weidmann E, Seipelt G. Black tea delays recovery from iron-deficiency anaemia. *Haematologica.* 2001 ; 86, 559
70. Thankachan P, Walczyk T, Muthayya S, et al. Iron absorption in young Indian women: the interaction of iron status with the influence of tea and ascorbic acid. *Am J Clin Nutr .* 2008 ; 87, 881–6.
71. Temme EHM, Van Hoydonck PGA. Tea consumption and iron status. *Eur J Clin Nutr.* 2002 ; 56, 379–86.
72. Samman S, Sandström B, Bjørndal Toft M, et al. Green tea or rosemary extract added to foods reduces nonheme-iron absorption. *Am J Clin Nutr.* 2001 ; 73, 607–12.
73. Ullmann U, Haller J, Bakker GCM, Brink EJ, Weber P. Epigallocatechin gallate (EGCG) (TEAVIGO) does not impair non-haem-iron absorption in man. *Phytomedicine.* 2005 ; 12, 410–5.
74. Taylor JR, Wilt VM. Probable antagonism of warfarin by green tea. *Ann Pharmacother.* 1999 ; 33, 426–8.
75. Booth SL, Madabushi HT, Davidson KW, et al. Tea and coffee brews are not dietary sources of vitamin K-1 (phylloquinone). *J Am Diet Assoc.* 1995 ; 95, 82–3
76. Bransgrove LL. Interaction between warfarin and a vitamin K-containing nutritional supplement: a case report. *J Herb Pharmacother.* 2001 ;1, 85–9.
77. Cheng TO. Green tea may inhibit warfarin *Int J Cardiol* 2007 ; 115(2):236.
78. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med.* 2005;165(10):1095-106.
79. Izzo AA, Di Carlo G, Borrelli F et al. Cardiovascular pharmacotherapy and herbal medicines: the risk of drug interaction. *Int J Cardiol.* 2005 ; 98 (1) : 1-14
80. Golden ED, Lam PY, Kardosh A, et al. Green tea polyphenols block the anticancer effects of bortezomib and other boronic acid-based proteasome inhibitors. *Blood* 2009;113:5927-37.
81. Hagg S, Spigset O, Mjorndal T, et al. Effect of caffeine on clozapine pharmacokinetics in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:59-63.

82. Raaska K, Raitasuo V, Laitila J, et al. Effect of caffeine-containing versus decaffeinated coffee on serum clozapine concentrations in hospitalised patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004;94:13-8.
83. Bell DG, Jacobs I, Ellerington K. Effect of caffeine and ephedrine ingestion on anaerobic exercise performance. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33:1399-403.
84. Bidel S, Hu G, Qiao Q, Jousilahti P, et al. Coffee consumption and risk of total and cardiovascular mortality among patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2006 ; 49, 2618–26.
85. van Dam RM. Coffee and type 2 diabetes: from beans to beta-cells. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006 ; 16, 69–77
86. van Dam RM, Pasma WJ, Verhoef P. Effects of coffee consumption on fasting blood glucose and insulin concentrations: randomized controlled trials in healthy volunteers. *Diabetes Care.* 2004 ; 27, 2990–2.
87. Lane JD, Hwang AL, Feinglos MN et al. Exaggeration of postprandial hyperglycemia in patients with type 2 diabetes by administration of caffeine in coffee. *Endocr Pract.* 2007 ; 13, 239–43.
88. Watson JM, Jenkins EJ, Hamilton P, et al. Influence of caffeine on the frequency and perception of hypoglycemia in free-living patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:455-9.
89. Haller CA, Benowitz NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med* 2000;343:1833-8.
90. Kockler DR, McCarthy MW, Lawson CL. Seizure activity and unresponsiveness after hydroxycut ingestion. *Pharmacotherapy* 2001;21:647-51.
91. Haller CA, Benowitz NL, Jacob P 3rd. Hemodynamic effects of ephedra-free weight-loss supplements in humans. *Am J Med* 2005;118:998-1003.
92. Underwood DA. Which medications should be held before a pharmacologic or exercise stress test? *Cleve Clin J Med* 2002;69:449-50.
93. Zheng XM, Williams RC. Serum caffeine levels after 24-hour abstinence: clinical implications on dipyridamole (201)Tl myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med Technol* 2002;30:123-7.
94. Smith A. Effects of caffeine on human behavior. *Food Chem Toxicol* 2002;40:1243-55.
95. Cannon ME, Cooke CT, McCarthy JS. Caffeine-induced cardiac arrhythmia: an unrecognized danger of healthfood products. *Med J Aust* 2001;174:520-1
96. Avisar R, Avisar E, Weinberger D. Effect of coffee consumption on intraocular pressure. *Ann Pharmacother* 2002;36:992-5.
97. Taubert D, Roesen R, Schomig E. Effect of cocoa and tea intake on blood pressure: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167:626-34
98. Massey LK. Is caffeine a risk factor for bone loss in the elderly? *Am J Clin Nutr* 2001;74:569-70.
99. Rapuri PB, Gallagher JC, Kinyamu HK, Ryschon KL. Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes. *Am J Clin Nutr* 2001;74:694-700.
- 100 Costa LM, Gouveia ST, Nobrega JA. Comparison of heating extraction procedures for Al, Ca, Mg and Mn in tea samples. *Ann Sci.* 2002;18:313–318. doi: 10.2116/analsci.18.313.

2.1.2. Principales plantes utilisées en rhumatologie



BAMBOU

Références générales^{1,2}

Nom latin : Bambusa arundinacea

Nom anglais : Bamboo

Famille : Poaceae

Partie utilisée : Exsudats des nœuds de tige (liber), appelé « bamboosil » en chine, « tabashir » en Inde et « bamboo manna » en anglais.

1. Généralités

a) *Statut légal*

N'appartient ni à la pharmacopée française ni à la pharmacopée européenne.

b) *Principale indication*

Favorise la synthèse du collagène avec augmentation de la résistance du tissu conjonctif et diminution des processus dégénératifs articulaires (arthrose).

c) *Autres utilisations possibles*

- Etats de déminéralisation
- Inflammation
- Ostéoporose
- Cheveux ou ongles cassants
- Anti oxydant

d) *Efficacité*

Efficacité possible dans :

→ Douleur et inflammation :

Feuilles : Les feuilles de bambou contiennent des flavonoïdes et des alkaloïdes possédant des activités anti inflammatoire et anti douleur. L'activité anti inflammatoire des flavonoides serait due à un effet inhibiteur sur certaines enzymes impliquées dans la production de médiateurs de l'inflammation.³

Liber : dans une étude in vivo sur rats, il semble que l'extrait de bambusa arundinacea utilisé possède une activité anti-inflammatoire ainsi qu'une activité anti ulcérrogène. Cette étude montre également un effet anti inflammatoire significatif de l'extrait de bambou en comparaison aux médicaments standards. Dans cette étude, la combinaison de bambou et de phenylbutazine (AINS) possède l'activité anti inflammatoire la plus importante avec le moins d'effets toxiques (non ulcérrogène). L'association d'extrait de bambou avec des AINS produirait donc effet anti inflammatoire supérieur et pourrait être utilisé dans le traitement de pathologies inflammatoires au long court comme l'arthrite rhumatoïde.⁴

→ Anti oxydant : dans une étude in vitro, différents extraits de feuilles de Bambusa arundinacea ont la capacité de piéger les radicaux libres et l'acide nitrique, de chélater les métaux, et de réduire le fer.⁵

e) *Composition*

Liber :

→ Silicium (99%)

→ Potassium

→ Vitamine A

Feuilles : flavonoides, carbohydrates, glycosides, proteines, et alkaloides

2. Pharmacocinétique

a) *Effets sur les isoenzymes du cytochrome P450*

Absence de données

b) *Effets sur la glycoprotéine P*

Absence de données

3. Interactions plante - médicaments

a) *Interactions pharmacodynamiques*

Absence de données

b) *Interactions pharmacocinétiques*

Absence de données

4. Interactions avec d'autres plantes et suppléments

Absence de données

5. Précautions d'emploi

Il semble que certains extraits de bambou contiennent des glucosides cyanogéniques similaires aux substances anti-thyroïdiennes. La consommation chronique de pousses de bambou pourrait donc provoquer un état d'hypothyroïdie.⁶

6. Contre-indications physiopathologiques

Femme enceinte : il semble que les extraits de feuille de bambou aient un effet abortif (études sur lapines).⁷

7. Toxicité

Diminution de la fertilité in vitro (sur rats mâles).⁸

8. Sécurité

Absence de données

Références

1. S.Suresh Babu,M. Madhavi. Green Remedies, Healing power of herbs. Delhi : Pustak Mahal ; 2003.
2. H. Panda. Herbs Cultivation & Medicinal Uses. Delhi :National Institute of Industrial Research ; 2005.
3. Carey WM, Dasi JM, Rao NV, Gottumukkala KM. Anti-inflammatory activity of methanolic extract of *Bambusa vulgaris* leaves. Int J Green Pharm 2009;3:234-8
4. M, Sundararaj T. Antiinflammatory and antiulcer activities of *Bambusa arundinacea*. J Ethnopharmacol. 2003 Oct; 88(2-3): 161-7.
5. Macwan C, Patel HV, Andkalia K. A comparative evaluation of in vitro antioxidant properties of bamboo bambusa arundinacea leaves extracts. Journal of Cell and Tissue Research. 2010
6. Chandra AK, Ghosh D, Mukhopadhyay S, Tripathy S. Effect of bamboo shoot, *Bambusa arundinacea* (Retz.) Willd. on thyroid status under conditions of varying iodine intake in rats. Indian J Exp Biol. 2004 Aug;42(8):781-6.
7. Yakubu MT, Bukoye BB. Abortifacient potentials of the aqueous extract of *Bambusa vulgaris* leaves in pregnant Dutch rabbits. Contraception. 2009 Sep;80(3):308-13. Epub 2009 Apr 22.
8. Vanithakumari G, Manonayagi S, Padma S, Malini T Antifertility effect of *Bambusa arundinacea* shoot extracts in male rats. J Ethnopharmacol. 1989 Apr;25(2):173-80.



CASSIS

Références générales¹

Nom latin : Ribes nigrum

Nom anglais : Blackcurrant, quinsy berry, gooseberry

Synonymes : Groseillier noir

Famille : Grossulariaceae ou Saxifragaceae.

Partie utilisée : Feuille (propriétés anti-rhumatismales), baies (indications vasculaires).

1. Généralités

a) *Statut légal*

N'appartient pas à la pharmacopée européenne.

b) *Principale indication*

« Traditionnellement utilisée dans le traitement des manifestations articulaires douloureuses »

c) *Autres utilisations possibles*¹

→ Diurétique : favorise l'élimination urinaire

→ Activité vitaminique P : diminue la perméabilité capillaire et augmente la résistance capillaire

→ Parfois dans les allergies ORL

d) *Efficacité*

Efficacité possible dans :

D'après 2 essais cliniques randomisés, le cassis n'a aucun effet significatif sur la douleur.²

e) *Composition des feuilles*¹

→ Flavonoïdes (0,5% à 1,5%) avec des O-hétérosides de flavonols (dont dérivés de la quercétine)

→ Proanthocyanes

2. Pharmacocinétique

*Activité pharmacologique*¹ :

→ Activité anti-inflammatoire et anti-arthritique : activité dose dépendante.

→ Inhibition d'enzymes comme la collagénase, l'élastase, la lipoxigénase et la cyclo-oxygénase.

→ Inhibition de la synthèse des prostaglandines.

→ Activité anti-oxydante : piège les radicaux libres.

→ Inhibition de la xanthiineoxydase.

c) *Effets sur les isoenzymes du cytochrome P450*

Absence de donnée.

d) *Effets sur la glycoprotéine P*

Absence de donnée.

3. Interactions entre plante - médicaments

b) *Interactions pharmacodynamiques*

- **Digoxine**:³ addition d'effets.

Mécanisme de l'interaction : effet additif du fait des glycosides digitaliques contenus dans le cassis (ou effet « digoxine-like »).

L'infusion à base de cassis contient 30µg d'équivalents de la digoxine par tasse et fournit la dose thérapeutique journalière à partir de 5 tasses consommées.

Importance : interaction probable.

Conseil au patient : éviter l'association.

c) *Interactions pharmacocinétique*

Absence de donnée.

4. Interactions avec d'autres plantes ou compléments

Absence de donnée.

5. Précautions d'emploi⁴

→ En clinique aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées est insuffisant pour exclure tout risque.

→ En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.

6. Contre-indications physiopathologiques

Absence de donnée.

7. Toxicité

Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal.^{2,4}

8. Sécurité

Inocuité.²

Références

1. Raynaud J. Prescription et conseil en phytothérapie. Lavoisier, 2005. p.63-64

2. Arthritis Research Campaign. Complementary and alternative medicines for the treatment of rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. Report. P20
3. Williamson E, Driver S, Baxter K. Stockley's Herbal Medicines Interactions. London: Pharmaceutical Press, 2009, p 1095
4. AFSSAPS : <http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=64802461>

HARPAGOPHYTUM



Références générales¹

Nom latin : *Harpagophytum procumbens*

Nom anglais : Devil's claw

Synonymes : Racine du diable

Famille : Pédialacées

Partie utilisée : Racine tubérisée secondaire séchée

1. Généralités

a) *Statut légal*

Racine secondaire tubérisée et séchée inscrite à la pharmacopée européenne.^{1C}
Drogue inscrite à la pharmacopée française.^{1B}

b) *Principale indication*

Pharmacopée européenne^{1C} : « Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures ».

c) *Autres utilisations possibles*

- Anti inflammatoire^{1B}
- Antalgique^{1B}
- Anti oxydant^{1B}
- Stimuler l'appétit et faciliter la digestion²

d) *Efficacité*

Efficacité possible dans :

→ L'inflammation : Le mécanisme qui sous-entend les effets anti-inflammatoires et anti-arthrosiques de l'Harpagophytum n'est pas clair. Les recherches menées au début des années soixante-dix ont indiqué que l'action anti-arthrosique de l'Harpagophytum est due au potentiel d'oxydoréduction du glycoside iridoïdes. Des études plus récentes ont indiqué que l'action anti-inflammatoire ne semble pas impliquer la cascade de l'acide arachidonique et des prostaglandines.³

L'harpagophytum procumbens agirait par le biais d'interleukines et par la migration des leucocytes sur l'inflammation.³

→ La douleur : On estime que l'action analgésique de l'Harpagophytum pourrait être due à une interaction complexe entre les différents principes actifs de l'Harpagophytum, ce qui suggère que ces éléments, en particulier harpagoside, interfère avec les mécanismes qui régulent le calcium dans les cellules.

→ La prévention de la formation de radicaux libre⁴ : Des recherches récentes ont porté sur la possibilité que l'Harpagophytum possède des propriétés anti-oxydantes qui pourraient expliquer certaines actions, en particulier l'action anti-inflammatoire et antirhumatismale. Il a été prouvé que l'accumulation de radicaux libres oxydatifs pourrait être responsable de

l'induction de l'inflammation et pourrait être un important facteur étiologique dans la genèse de maladies inflammatoires.

Les radicaux libres dégradent le cartilage et réduisent la viscosité du liquide synovial. Le tissu synovial n'a pas de protection antioxydante, comme le superoxyde dismutase (SOD), ou le glutathion peroxydase (GPX), pour se protéger contre les dommages induits par les radicaux libres de l'oxygène.

→ Stimulation de l'appétit :²

Goût amer (dû aux iridoïdes) qui stimule les papilles gustatives lesquelles signalent à l'estomac de produire les sucs gastriques nécessaires à la digestion.

e) *Composition*¹

→ Iridoïdes (0,5 à 3% de la drogue sèche) : harpagoside, procumboside et autres dérivés du procumbide

→ Esters hétérosidiques

→ Flavonoïdes (dont le kaempferol⁴)

2. Pharmacocinétique

Activité pharmacologique :

Les études pharmacocinétiques portent sur l'harpagoside car c'est le composé présumé le plus actif pharmacologiquement.

In vitro, l'harpagoside bloquerait la biosynthèse des eicosanoïdes en inhibant aussi bien la cyclo-oxygénase que la lipoxygénase, ce qui justifie son action anti-inflammatoire.

Selon certaines études, lors d'une prise par voie orale d'une dose thérapeutique d'Harpagophytum chez l'homme, il se produit une perte en harpagoside par dégradation dans l'estomac et l'intestin. L'estomac par son acidité et les intestins par l'action de ses enzymes.

Ainsi, à partir d'une dose correspondant à 50 mg d'harpagoside, 25 mg soit la moitié sera disponible pour la résorption intestinale⁵.

L'absorption intestinale de l'harpagoside semble relativement faible. Suite à une administration orale de différentes doses d'extrait d'Harpagophytum, le pic de concentration en harpagoside est atteint entre 1,3 et 2,5 heures après administration et s'élève de 15,4 à 50,1 ng/mL pour des doses d'harpagoside administrées allant de 43,8 à 200 mg.

La demi-vie plasmatique est courte (entre 3,7 et 6,4 heures) et les auteurs signalent qu'un taux mesurable d'harpagoside sanguin n'est atteint que si la dose d'harpagoside administrée dépasse 54 mg.⁶

a) *Effets sur les isoenzymes du cytochrome P450*⁷

→ L'Harpagophytum est inhibiteur des sous unités 3A4, 2C8, 2C9 et 2C19 du CYP450.

b) *Effets sur la glycoprotéine P*

→ Les flavonoïdes modulent l'activité de la glycoprotéine P en se liant directement au site de liaison de l'ATP. Ils peuvent également interagir avec le site de liaison des stéroïdes par un mécanisme de compétition.⁸

→ Les flavonoïdes stimulent l'excrétion de l'adriamycine® (DCI : doxorubicine, classe thérapeutique : anti-cancéreux) en modifiant l'expression de la PGP au niveau des cellules HTC15 du côlon⁸. Il en résulte une modification de la sensibilité des cellules tumorales au traitement anticancéreux.

→ Le kaempferol module l'expression de la PGP et permet ainsi une meilleure excrétion de 7,12-dimethylbenz (a)-anthracène (un cancérigène).⁸

3. Interactions plante - médicaments

a) *Interactions pharmacodynamiques*⁷

→ **Antidiabétiques oraux** : Potentialisation de leur effet.

Mécanisme probable de l'interaction : L'harpagophytum a un effet hypoglycémiant.¹³

Importance : interaction probable.

Conseil au patient : éviter l'association. En cas d'association, surveillance des signes cliniques d'hypoglycémie.

→ **IPP** : diminution de l'activité des IPP

Mécanisme probable de l'interaction : l'Harpagophytum inhiberait l'action des IPP par augmentation de la production d'acide gastrique.

Importance : Interaction théorique possible

Conseil au patient : en cas d'association, surveillance des signes cliniques d'inefficacité (douleurs gastriques non soulagées).

→ **Warfarine** : augmentation de l'activité de l'anticoagulant

Preuves cliniques : Observation de purpura lors de la prise concomitante des 2 produits. L'Harpagophytum potentialise l'effet de la warfarine inhibant ainsi la coagulation.

L'harpagophytum augmente le risque de saignement lorsqu'il est pris avec des anticoagulants.¹³

Importance : interaction probable.

Conseil au patient : éviter l'association. En cas d'association, surveillance des signes cliniques d'hémorragie.

→ **Antiagrégants plaquettaires** : augmentation de l'effet antiagrégant

Mécanisme probable de l'interaction : L'Harpagophytum possède des propriétés antiplaquettaires mais aucune augmentation de saignement n'a été rapportée lorsqu'il est combiné à l'aspirine.¹⁰

Importance : Interaction théorique possible.

Conseil au patient : en cas d'association, surveillance des signes cliniques d'hémorragie.

→ **Traitements des affections de la thyroïde**⁹

L'Harpagophytum interfère avec la synthèse des hormones thyroïdiennes.

Importance : Interaction théorique possible.

Conseil au patient : en cas d'association, surveillance biologique de l'efficacité du traitement médicamenteux.

b) *Interactions pharmacocinétiques*

→ **Substrats du cytochrome P450 (sous unités 3A4 ; 2C9 ; 2C19)**^{7, 12} : augmentation des effets

L'Harpagophytum est inhibiteur des sous unités 3A4, 2C9 et 2C19 du CYP450, on peut donc observer une augmentation des médicaments métabolisés à ce niveau.

Conseil au patient : mieux vaut éviter d'association de l'harpagophytum avec des médicaments métabolisés par les 3A4, 2C9 et 2C19 (annexe 3).

→ **Anti arythmiques**⁹ : diminution de l'activité des anti arythmiques

Mécanisme probable de l'interaction : L'harpagophytum réduit leur absorption.

Importance : Interaction théorique possible.

Conseil au patient : en cas d'association, surveillance des signes cliniques d'échec thérapeutique (troubles du rythme).

4. Interactions avec d'autres plantes ou compléments

Absence de donnée.

5. Précautions d'emploi⁷

→ Femme enceinte ou allaitante.

→ Personnes souffrant de troubles cardiaques, d'hyper- ou d'hypotension (l'Harpagophytum augmente la contractilité et la tension).

→ Diabétiques : l'Harpagophytum diminue les taux de glucose sanguin.

→ Personnes atteintes de calculs biliaires (augmentation de la production de bile par l'Harpagophytum).

→ Dysthyroïdie.

→ Personnes atteintes d'ulcère à l'estomac.

6. Contre-indications physiopathologiques

→ Hypersensibilité à l'harpagophytum ou à d'autres plantes de la famille des pédalacées.

7. Toxicité

→ La DL50 de la drogue est de 10g/kg et pour l'harpagoside, elle est de 1g/kg.²

→ Saignement gastro-intestinal.¹⁰

8. Sécurité

Risque de confusion avec la racine de gentiane et celle du réglisse.¹¹

Références

1. A) Bruneton J. Phytothérapie. Les données de l'évaluation. Paris: Lavoisier; 2002. p.101-107

B) Raynaud J. Prescription et conseil en phytothérapie. Lavoisier, 2005. p.124-128

C) Pharmacopée européenne 6^{ème} édition Tome 2.p.2212

D) Magee K, Loiacono C A review of common herbs and potential interactions. Int J Dent Hyg. 2004 Aug; 2(3): 111-21.

2. European scientific cooperative on phytotherapy (Ed). Harpagophytum radix, ESCOP Monographs on the Medicinal Uses of Plants Drugs, Centre for Complementary Health Studies, Université d'Exeter, Grande-Bretagne, 1996.

3. Andersen M L, Santos E H R, Seabra M V, et al. Evaluation of acute and chronic treatments with Harpagophytum procumbens on Freund's adjuvant-induced arthritis in rats. Journal of ethnopharmacology 2004; 91(2-3): 325-30

4. Lanhers, M-C., Fleurentin J., Mortier, et al. Antiinflammatory and analgesic effects of an aqueous extract of Harpagophytum procumbens. Planta Medica ; 1992, 58: 117-123.

5. Loulier P., Traitement de l'arthrose du chien par une préparation composée d'extraits végétaux et d'oligo-éléments. These Doc. Vet., Lyon I, 1988; 2 : 45-62

6. Loew D., Investigations on the pharmacokinetic properties of Harpagophytum extracts and their effects on eicosanoid biosynthesis in vitro and ex vivo. Clin. Pharmacol. Ther., 2001. 69: 356-364.
7. Harpagophytum. Natural medicine comprehensive database. [http:// www.naturaldatabase.com](http://www.naturaldatabase.com). consulté le 05 mai 2011.
8. Zhou S, Lim LY, Chowbay B. Herbal modulation of P-glycoprotein. p.26 Drug Metab Rev. 2004 Feb;36(1):57-104.
9. Kuhn MA. Herbal remedies: drug-herb interactions. Crit Care Nurse. 2002 Apr; 22(2): 22-8, 30, 32; quiz 34-5
10. Holden W, Joseph J. Interactions between herbal remedies and antirheumatic drugs. Expert Opin Drug Saf. 2005 Nov; 4(6): 969-74.
11. MJ Mathieu, J-M Fonteneau. Le manuel porphyre du préparateur en pharmacie. p.1305.
12. Lambert ML JR, Am J Nurs. Drug and diet interactions. 1975 Mar; 75(3): 402-6.
13. Ulbricht C, Basch E, Weissner W, et al. An evidence-based systematic review of herb and supplement interactions by the Natural Standard Research Collaboration. Expert Opin Drug Saf. 2006 Sep; 5(5): 719-28.

ORTHOSIPHON



Références générales¹

Nom latin : *Orthosiphon stamineus benth* ou *Orthosiphon aristatus*

Nom anglais : Java tea

Synonymes : Thé de Java, moustache de chat.

Famille : Lamiaceae.

Partie utilisée : Tige feuillée et séchée cueillie juste avant le début de la floraison.²

1. Généralités

a) *Statut légal*

Plante inscrite à la pharmacopée française.

b) *Principale indication*¹

Traditionnellement utilisé pour « favoriser l'élimination rénale d'eau » et « comme adjuvant des traitements amaigrissants ».

c) *Autres utilisations possibles*¹

- Diurétique puissant.
- Lithiases rénales à acide urique : il peut être donné préventivement.
- Dans les cystites : il peut aussi être donné à titre préventif.
- Selon certains, il ferait baisser le taux de cholestérol.
- Effet anti-inflammatoire.⁴
- Activité anti-oxydante.⁵

d) *Efficacité*

Efficacité possible dans :¹

- L'augmentation de la diurèse avec forte augmentation du volume urinaire.
- L'augmentation de l'élimination de l'acide urique.
- L'augmentation de l'élimination de l'urée.

e) *Composition*¹

- Sels de potassium (3%)
- Dérivés d'acides phénols : acide rosmarinique
- Flavonoïdes (dont kaempférol et quercétine)
- Saponines triterpéniques
- Huile essentielle en très faible quantité (0,2 à 0,6%)

2. Pharmacocinétique

a) *Effets sur les isoenzymes du cytochrome P450*

Absence de donnée.

b) *Effets sur la glycoprotéine P*

- Les flavonoïdes modulent l'activité de la glycoprotéine P en se liant directement au site de liaison de l'ATP.
- Les flavonoïdes peuvent également interagir avec le site de liaison des stéroïdes par un mécanisme de compétition.³
- Les flavonoïdes stimulent l'excrétion de la doxorubicine (l'adriamycine, classe thérapeutique : anti-cancéreux) en modifiant l'expression de la PGP au niveau des cellules HTC15 du côlon.³ Il en résulte une modification de la sensibilité des cellules tumorales au traitement anticancéreux.
- Le kaempferol module l'expression de la PGP et permet ainsi une meilleure excrétion de 7,12-dimethylbenz (a)-anthracene (un cancérigène)³.

3. Interactions plante - médicaments

a) *Interactions pharmacodynamiques*

- **Médicaments diurétiques** : Compte tenu de l'activité diurétique l'association avec tout médicament susceptible de modifier le ionogramme est à proscrire.

b) *Interactions pharmacocinétiques*

Absence de donnée.

4. Interactions avec d'autres plantes ou compléments

Absence de donnée.

5. Précautions d'emploi

Absence de donnée.

6. Contre-indications physiopathologiques

- Œdème d'origine cardiaque ou rénale¹
- Déshydratation
- Déséquilibre du ionogramme

7. Toxicité

- Aucune toxicité aiguë ou chronique n'a été rapportée.^{2,6}

8. Sécurité

Absence de donnée.

Références :

1. Raynaud J. Prescription et conseil en phytothérapie. Lavoisier, 2005. p.166-168
2. Pellegrini M . Contribution à l'étude de l'orthosiphon stamineus benth. Lamiaceae, Thèse, 1996.
3. Hou S, Lim LY, Chowbay B. Herbal modulation of P-glycoprotein. p.26 Drug Metab Rev. 2004 Feb;36(1):57-104
4. Yam MF, Asmawi MZ, Basir R. An Investigation of the Anti-Inflammatory and Analgesic effects of *Orthosiphon stamineus* Leaf Extract; Journal of Medicinal Food. 2008 Jun ;11(2): 362-368.
5. Hsu CL, Hong BH, Yu YS, et al. Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of *Orthosiphon aristatus* and Its Bioactive Compounds. J Agric Food Chem. 2010 Feb 24;58(4):2150-6.
6. Chin JH, Abas HH, Sabariah I. Toxicity study of *Orthosiphon stamineus* Benth (*Misai Kucing*) on Sprague Dawley rats. Trop Biomed. 2008 Apr;25(1):9-16.

ORTIE



Références générales¹

Nom latin : *Urtica dioica L.*, *Urtica urens L.*

Nom anglais : Nettle

Synonymes : Grande ortie encore appelée ortie dioïque ou ortie commune

Famille : *Urticaceae*

Partie utilisée : Feuilles séchées, entières ou fragmentées d'*Urtica dioica L.* ou d'*Urtica urens L.* ou du mélange des 2 espèces.

1. Généralités

a) *Statut légal*¹

Parties aériennes et racines inscrites à la pharmacopée française.
Feuilles inscrites à la pharmacopée européenne.

b) *Principale indication*¹

Pharmacopée européenne : « traditionnellement utilisée dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures ».

c) *Autres utilisations possibles*¹

- Diurétique
- Pathologies inflammatoires du bas tractus urinaire
- Anti-inflammatoire
- Dépuratives dans les états séborrhéiques de la peau (peau grasse)
- Reminéralisant

d) *Efficacité*

Efficacité possible dans :

→ Les maladies inflammatoires : action anti-inflammatoire

Les maladies inflammatoires des articulations sont caractérisées par un renforcement de la dégradation de la matrice extracellulaire qui est principalement médiée par des cytokines stimulées par régulation positive de l'expression des métalloprotéinases (MMP).

L'ortie réduit la production de l'interleukine-1 responsable de l'expression de MMP.²

→ La lutte contre le stress oxydant : action antioxydante

L'extrait aqueux de l'ortie (*Urtica dioica L.*) a été étudié pour son activité antioxydante. Les propriétés antioxydantes de l'extrait aqueux de l'ortie ont été évaluées à l'aide de différents tests antioxydants, notamment la réduction de la puissance de piégeage des radicaux libres, de l'anion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène, et le métal chélatant les activités oxydantes.²

D'après les tests in vivo, l'extrait aqueux de l'ortie à 50, 100 et 250µg/mL avait une puissante activité antioxydante, car il a montré respectivement un taux de 39, 66 et 98% d'inhibition de la peroxydation de l'acide linoléique en émulsion, tandis que 60 µg/mL d'alpha-tocophérol, n'a exposé le milieu qu'à seulement 30% d'inhibition. En outre, l'extrait aqueux d'ortie est

efficace contre le stress oxydant. Ces différentes activités anti-oxydantes ont été comparées à la molécule référence anti-oxydante de composants tels que le butylhydroxyanisole (BHA), le butylhydroxytoluène (BHT), la quercétine, et l'alpha-tocophérol. Il en résulte que la totalité des composés phénoliques contenus dans l'extrait ont été déterminés comme étant l'équivalent.²

e) *Composition*¹

- Composés minéraux (20%) : sels de calcium et de potassium, silice
- Dérivés de l'acide caféique
- Hétérosides de flavonols
- Vitamines : B2, acide folique, vitamine C.

2. Pharmacocinétique¹

Activité pharmacologique des feuilles :

Un extrait aqueux d'ortie inhibe la cyclo-oxygénase et la lipo-oxygénase, enzymes permettant la biosynthèse des prostaglandines et des leucotriènes ; dans un 2^{ème} temps, il y a inhibition de cytokine. C'est ce qui explique les effets anti-inflammatoires de cet extrait.

a) *Effets sur les isoenzymes du cytochrome P450*

Absence de donnée.

b) *Effets sur la glycoprotéine P*

Absence de donnée.

3. Interactions plante - médicaments

a) *Interactions pharmacodynamiques*

→ **Warfarine**³ : augmentation de l'effet anticoagulant

Mécanisme probable de l'interaction : l'ortie contient des dérivés coumariniques et augmente donc l'effet anticoagulant de la warfarine.

Importance : interaction possible.

Conseil au patient : ne pas associer. En cas d'association, surveillance clinique des signes d'hémorragie.

→ **Antidiabétiques oraux**⁵ : augmentation de l'effet hypoglycémiant

Mécanisme probable de l'interaction : l'ortie est hypoglycémiante.

Importance : Interaction théorique possible.

Conseil au patient : surveillance de la glycémie et des signes cliniques d'hypoglycémie.

→ **Antihypertenseurs et dépresseurs du SNC**⁵ : augmentation de l'effet

Importance : Interaction théorique possible.

Conseil au patient : surveillance clinique de la tension artérielle et des signes d'hypotension.

→ **Lithium**⁵ : risque d'hyperlithémie

Mécanisme probable de l'interaction : par son effet diurétique, l'ortie provoque une élimination du sodium et, comme toute diminution de la natrémie provoque une augmentation de la réabsorption du sodium et du lithium au niveau des tubules rénaux, il existe un risque d'hyperlithémie.

Importance : interaction probable.

Conseil au patient : éviter l'association.

b) Interactions pharmacocinétiques

→ Diurétiques⁴ : risque de déshydratation

Mécanisme probable de l'interaction : addition d'effets diurétiques

Importance : Interaction théorique possible.

Conseil au patient : éviter l'association.

→ IPP⁴

Mécanisme d'interaction non précisé.

Importance : Interaction théorique possible.

Conseil au patient : éviter l'association.

4. Interactions avec d'autres plantes ou compléments

Absence de donnée.

5. Précautions d'emploi

→ Innocuité chez la femme enceinte non renseignée⁵

→ Ne pas prendre de l'ortie en cas de dysfonctionnement thyroïdien⁴

→ Ne pas prendre d'ortie en cas de traitement par antiagrégant plaquettaire

6. Contre-indications physiopathologiques

→ Œdème cardiaque ou rénal (augmente le risque d'insuffisance cardiaque chronique).⁵

7. Toxicité

→ Hypotension⁵

→ Dysfonctionnement respiratoire⁵

→ Hypoglycémie⁶

→ Propriétés sédatives⁶

→ Possibles dermatites de contact et brûlures en cas de contact cutané en raison des poils longs urticants⁵ sur les parties aériennes.

8. Sécurité¹

Ne pas confondre avec les préparations utilisées à partir des racines d'ortie dioïque, dont la composition et les indications sont différentes (hypertrophie bénigne de la prostate).

Références

I. A) Bruneton J. Phytothérapie. Les données de l'évaluation. Paris : Lavoisier; 2002. p.135-136

B) Raynaud J. Prescription et conseil en phytothérapie. Lavoisier, 2005. p.169-171

C) Pharmacopée européenne 6^{ème} édition Tome 2.p.2753

D) Magee K, Loiacono C. A review of common herbs and potential interactions. *Int J Dent Hyg.* 2004 Aug;2(3):111-21.

2. Gülçin I, Küfrevioğlu OI, Oktay M, et al. Antioxidant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of nettle (*Urtica dioica* L.). *J-Ethnopharmacol.* 2004 ; 90(2-3): 205-15

3. Lambert ML Jr. Drug and diet interactions. *Am J Nurs.* 1975 Mar;75(3):402-6. 1975 Mar;75(3):402-6.

4. Kuhn MA. Herbal remedies: drug-herb interactions. *Crit Care Nurse.* 2002 Apr;22(2):22-8, 30, 32; quiz 34-5.

5. Magee KA. Herbal therapy: a review of potential health risks and medicinal interactions. *Orthod Craniofac Res.* 2005 May;8(2):60-74.

6. D'arcy PF. Drug reactions and interactions *J Pharm Belg.* 1992 Mar-Apr;47(2):154-60.

PRELE DES CHAMPS



Références générales^{1, 2, 10}

Nom latin : *Equisetum arvense*

Noms anglais : Horsetail, field horse tail.

Synonymes : Petite prêlé, queue de cheval.

Famille : Equisetaceae.

Partie utilisée : Parties aériennes stériles.

1. Généralités

a) *Statut légal*¹

Tige inscrite à la pharmacopée européenne.

Parties aériennes inscrites à la pharmacopée française.

b) *Principale indication*²

Pharmacopée européenne : « Traditionnellement utilisé pour favoriser l'élimination rénale d'eau ».

c) *Autres utilisations possibles*¹

→ Comme apport de silicium et comme reminéralisant : pour favoriser la formation du calcium osseux dans les fractures et dans les rhumatismes

→ Adjuvant des régimes amaigrissants

→ Cosmétologie : dans la prévention des vergetures et de la cellulite, pour les ongles (démminéralisation).

d) *Efficacité*

Efficacité possible dans :

→ La reminéralisation osseuse : Action trophique au niveau ostéo-articulaire, vasculaire et cutané : rôle du silicium.

Son activité favorisante de la minéralisation osseuse a été mise en évidence chez des patients présentant un retard de consolidation osseuse.³

In vitro, il a été mis en évidence une augmentation de la production de collagène par des ostéoblastes en culture lorsqu'ils sont mis en contact sur des lames de verre sur lesquelles de la silice a été fixée.⁴

Il a été également montré qu'un complexe végétal contenant de la silice issue de la prêlé a une activité anti-élastases (l'élastine étant notamment responsable de l'élasticité du derme).⁵

→ La cicatrisation : Action astringente, cicatrisante et hémostatique.¹⁰

La prêlé, de par sa composition, est astringente, cicatrisante et hémostatique.

→ L'augmentation de la diurèse : Action diurétique

La prêlé renferme des dérivés potassiques et des flavonoïdes à l'origine de son activité diurétique.^{6, 10} La prêlé est également hypo-uricémiante, anti-œdémateuse et antioxydante.

→ La douleur et l'inflammation : Action anti-inflammatoire et antalgique.

Un extrait hydro-alcoolique de prêle a montré une activité anti-inflammatoire et antalgique dose-dépendante.⁷

e) *Composition*²

→ Sels de potassium (0,3 à 1%)

→ Hétérosides de flavonols

→ Silice : la teneur varie en fonction des saisons et donc du stade de maturité de la plante.¹⁰

Teneur en silice et variations saisonnières :

Mois	Avril – mai (pousses naissantes)	Septembre (plantes adultes)	Novembre (pousses sénescents)
Teneur en silice (en g de silice pour 100g de substance sèche)	22	36	<u>62</u>

2. Pharmacocinétique

*Activité pharmacologique*¹ : une activité diurétique a été mise en évidence chez le rat, elle est due aux sels de potassium (moins de 1%) et aux flavonoïdes.

a) *Effets sur les isoenzymes du cytochrome P450*

Absence de donnée.

b) *Effets sur la glycoprotéine P*

Absence de donnée.

3. Interactions plante - médicaments

a) *Interactions pharmacodynamiques*

→ **Antiarythmiques, diurétiques et laxatifs**⁸ : potentialisation de leurs effets toxiques.

Importance : interaction possible.

Conseil au patient : en attendant de nouvelles données, mieux vaut ne pas utiliser de prêle lorsque l'un de ces traitements est en cours.

b) *Interactions pharmacocinétiques*

→ **Lithium** : diminution de l'excrétion du lithium⁸

Importance : interaction probable

Conseil au patient : éviter l'association

4. Interactions avec d'autres plantes ou compléments

Absence de donnée.

5. Précautions d'emploi

→ Patients diabétiques : la prêle aurait des effets hypoglycémisants.⁹

→ Hypokaliémie : la prêle augmenterait l'excrétion de potassium.⁸

→ Patients ayant un manque de thiamine : en théorie, la prêle peut causer ou renforcer le manque de thiamine. En effet, elle contient en très faible quantité une enzyme (la thiaminase) responsable de la dégradation de la thiamine (vitamine B1). Ce phénomène a été observé lors de consommation excessive.¹⁰

6. Contre-indications physiopathologiques

→ En cas d'œdème cardiaque ou rénal.²

→ Ne pas utiliser chez l'enfant du fait de sa richesse en silice inorganique.²

7. Toxicité

Surtout observé chez les animaux et particulièrement les chevaux¹⁰. En effet, *E. arvense* se développe fréquemment dans les cultures de maïs, résistant mieux que les autres plantes à l'action des herbicides.

8. Sécurité

Confusion possible avec la prêle des marais (*Equisetum palustre*) contenant un alcaloïde toxique : la palustrine. Différence notable : la tige est pleine pour la prêle des marais.

(Chez la souris, une injection en SC de palustrine provoque une phase d'excitation suivie d'une phase d'excitation et d'une paralysie. L'animal meurt par asphyxie.¹⁰)

Références

1. Raynaud J. Prescription et conseil en phytothérapie. Lavoisier, 2005. p.190-193

2. Pharmacopée européenne 6^{ème} édition Tome 2.p.2954

3. Vendeville F. Silicium et consolidation osseuse. Phytothérapie Européenne, 2001 : 17-19

4. Bosetti M. Type I collagen production by osteoblast-like cells cultured contact with different bioactive glasses, J Biomed Mater Res, 2003, 64(1) : 189-95

5. Benaiges A. Study of the refirming effect of a plant complex, International journal of cosmetic Science, 1998, 20(4) : 223-33

6. Leclerc H., Précis de phytothérapie, 1999 : 63-64.

7. Do monto F.H., Antinociceptive and antiinflammmtory properties of the hydroalcoholic extract of stem from *Equisetum arvense* L. in mice, Pharmacol rem. 2004; 49 (3) : 239-43

8. Kuhn MA. Herbal remedies: drug-herb interactions. Crit Care Nurse. 2002 Apr;22(2):22-8, 30, 32; quiz 34-5.

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

10. Joffron P. La prêle des champs – *Equisetum arvense*, these d'exercice pharmaceutique, 1985.

REINE DES PRES



Références générales¹

Nom latin : *Filipendula ulmaria*

Nom anglais : Meadowsweet

Synonymes : Ulmaire, fleur des abeilles, barbe de chèvre

Famille : Rosacées

Partie utilisée : Sommités fleuries - fleurs

1. Généralités

a) *Statut légal*^{1C}

Sommité fleurie inscrit à la pharmacopée européenne et française.

b) *Principale indication*

Pharmacopée française^{1B} : « traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses ».

c) *Autres utilisations possibles*^{1B}

- Traitement des maladies rhumatismales chroniques
- Facilite l'élimination rénale d'eau
- Etats fébriles et grippaux : comme fébrifuge et sudorifique
- Adjuvant dans les cures d'amaigrissement
- Antibactérien^{6,7} : action sur staphylocoques, E. Coli, H. pylori, C. jejuni

d) *Efficacité*^{1A}

Efficacité possible dans :

→ Activité antibactérienne : inhibition de 99% des souches de H. Pylori et 96% des souches de C. Jejuni.

Teneur en glycosides (précurseurs des dérivés salicylés volatils) insuffisante dans le produit d'hydrodistillation pour justifier l'efficacité de l'action antalgique et anti-inflammatoire de l'infusion de quelques grammes de sommités fleuries.

e) *Composition*^{1B}

- Hétérosides phénoliques (dérivés salicylés)
- Hétérosides de flavonols
- Tanins galliques
- Dérivés coumariniques

2. Pharmacocinétique

Activité pharmacologique^{1B} :

Activité anti-inflammatoire grâce aux dérivés salicylés.
Les composés salicylés sont hydrolysés puis oxydés en acide salicylique au niveau du foie. Les hétérosides flavoniques participeront également à l'activité anti-inflammatoire.

a) *Effets sur les isoenzymes du cytochrome P450*

Absence de donnée.

b) *Effets sur la glycoprotéine P*

Absence de donnée.

3. Interactions plante - médicaments²

a) *Interactions pharmacodynamiques*

→ **Aspirine** : addition d'effet

Mécanisme probable de l'interaction : la reine des près contient également de l'acide salicylique.

Importance : interaction probable.

Conseil au patient : en cas d'association, surveillance du risque de saignements.

→ **Narcotiques** : addition d'effets

Importance : interaction probable.

Conseil au patient : éviter l'association.

→ **Warfarine, héparines³** : Augmentation de l'INR.

Mécanisme probable de l'interaction : la reine des près contient des dérivés coumariniques.⁴

Importance : interaction possible.

Conseils au patient : ne pas utiliser en même temps que la warfarine ou les HBPM, arrêter de prendre la reine des près 7 jours avant une intervention chirurgicale.

b) *Interactions pharmacocinétiques*

→ **Warfarine** : modification de la distribution³

Mécanisme probable de l'interaction : La reine des près modifie la liaison de la warfarine aux protéines plasmatiques. Il en résulte une augmentation de leurs effets indésirables.

Importance : interaction possible.

Conseil au patient : ne pas utiliser ces médicaments en même temps.

→ **Carbamazépine** : modification de la distribution³

Mécanisme probable de l'interaction : La reine des près modifie la liaison de la carbamazépine aux protéines plasmatiques. Il en résulte une augmentation de leurs effets indésirables.

Importance : interaction possible.

Conseil au patient : ne pas utiliser ces médicaments en même temps.

4. Interactions avec d'autres plantes ou compléments

Absence de donnée.

5. Précautions d'emploi

- Femme enceinte ou allaitante
- Augmente le risque de saignement⁵

6. Contre-indications physiopathologiques

- Personnes allergiques à l'aspirine
- Asthmatiques

7. Toxicité

- Pas de toxicité signalée.²

8. Sécurité

Absence de donnée.

Références

1. A) Bruneton J. Phytothérapie. Les données de l'évaluation. Paris : Lavoisier; 2002. p.98
- B) Raynaud J. Prescription et conseil en phytothérapie. Lavoisier, 2005. p.193-195
- C) Pharmacopée européenne 6^{ème} édition Tome 2. p.3025
- D) Magee K, Loiacono C. A review of common herbs and potential interactions. Int J Dent Hyg. 2004 Aug;2(3):111-21. Review.
2. Filipendula ulmaria. Natural medicines comprehensive database. <http://naturaldatabase.com>. Consulté le 23 mai 2011
3. Kuhn MA. Herbal remedies: drug-herb interactions. Crit Care Nurse. 2002 Apr;22(2):22-8, 30, 32; quiz 34-5. Review.
4. Nutescu EA, Shapiro NL, Ibrahim S, et al. Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. Expert Opin Drug Saf. 2006 May;5(3):433-51.
5. Ulbricht C, Basch E, Weissner W. An evidence-based systematic review of herb and supplement interactions by the Natural Standard Research Collaboration. Expert Opin Drug Saf. 2006 Sep;5(5):719-28. Review
- 6 Cwikla C, Schmidt K, Matthias A et al. Investigations into the Antibacterial Activities of Phytotherapeutics against Helicobacter pylori and Campylobacter jejuni. Phytother Res. 2010 May;24(5):649-56.
7. Rauha JP, Remes S, Heinonen M et al. Antimicrobial effects of Finnish plant extracts containing flavonoids and other phenolic compounds. Int J Food Microbiol. 2000 May 25;56(1):3-12.

RÉSINE DE BOSWELLIA



Références générales¹

Nom latin : *Boswellia serrata*

Nom anglais : Boswellia resin

Synonymes : Arbre à encens

Famille : Burceraceae

Partie utilisée : Résine

1. Généralités

a) *Statut légal*

N'appartient pas à la pharmacopée européenne.

b) *Principale indication*¹

→ Anti-inflammatoire

→ Anti-arthrosique

c) *Autres utilisations possibles*^{1, 8}

→ Anti-cancéreux

→ Asthme

→ Dyslipidémie

→ Maladie de crown

d) *Efficacité*^{1, 7}

Efficacité possible dans :

→ L'arthrose : Une étude menée en double aveugle avec contrôle placebo, menée sur 30 patients arthrosiques, a montré qu'après un mois de traitement, à 200 mg/personne 3 fois par jour, d'une mixture d'acides boswelliques administrée oralement entraîne une amélioration significative de la raideur matinale, du gonflement articulaire, de la douleur et de la fonctionnalité articulaire.

En 2003, une étude est réalisée chez l'homme sur 30 patients atteints d'arthrose du genou. Elle indique qu'avec un traitement oral de 8 semaines avec un extrait de *Boswellia* les patients montrent une diminution significative de la douleur et une reprise de la fonctionnalité articulaire (flexion du genou et marche sur une distance donnée). Les analyses radiographiques n'ont pas permis de mettre en évidence un quelconque effet chondroprotecteur.

Toutes les études concernant l'efficacité de *Boswellia serrata* dans le traitement de l'arthrose chez l'homme indiquent un effet symptomatique favorable de l'extrait.

→ Certains cancers : Action antiproliférative et inductrice de l'apoptose sur le cancer du côlon.⁸ Inhibition de la croissance du carcinome chez la souris.⁸

→ L'inflammation : action anti-inflammatoire par inhibition de la production des 5-lipo-oxygénases.⁸

→ Les dyslipidémies : Fait baisser le taux de cholestérol et augmente celui des HDL.⁸

→ L'asthme : action anti-asthmatique par stimulation des protéines kinases et mobilisation du Ca^{2+} intracellulaire.⁸

e) *Composition*^{1,2,3}

La résine se compose de 3 parties différentes :

→ L'huile essentielle (contenant des acides volatils)

→ Les terpénoïdes (dont l'acide boswellique identifié comme étant responsable de l'activité anti-inflammatoire et anti-arthritique).

2. Pharmacocinétique

Activité pharmacologique :

→ Action sur la lipo-oxygénase^{5,6} :

Plusieurs études ont montré que les acides boswelliques inhibent de façon dose-dépendante la formation de leucotriènes à partir de l'acide arachidonique.

L'inhibition de la lipo-oxygénase par plusieurs dérivés issus d'une mixture d'acides boswelliques a été étudiée. Les résultats ont montré que la meilleure inhibition est apportée par l'acide acétyl-11-kéto-boswellique.

→ Action sur la cyclo-oxygénase :⁵

Des expérimentations ont montré que ces acides boswelliques n'affectent pas le fonctionnement de la cyclo-oxygénase et ne modifient, par conséquent, pas la synthèse des prostaglandines.

a) *Effets sur les isoenzymes du cytochrome P450*

Dans une étude in vitro, la résine de boswellia semble avoir des effets inhibiteurs sur les isoenzymes 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, 2C19 et 3A4 du cytochrome P450.⁹

b) *Effets sur la glycoprotéine P*

Inhibition de la glycoprotéine P par les acides boswelliques.¹⁰

3. Interactions plante - médicaments

a) *Interactions pharmacodynamiques*

Absence de donnée.

b) *Interactions pharmacocinétiques*

Absence de donnée.

4. Interactions avec d'autres plantes ou compléments

Absence de donnée.

5. Précautions d'emploi

Absence de donnée.

6. Contre-indications physiopathologiques

Absence de donnée.

7. Toxicité^{1,4}

Toxicité aiguë : la dose toxique d'extrait de *Boswellia serrata* a été évaluée chez le rat et le lapin. La DL50 dans ces espèces est supérieure à 5 g/kg.

Toxicité chronique : l'administration d'acide boswellique pendant 3 mois à 10 fois la dose recommandée ne montre aucun effet néfaste.

8. Sécurité

Absence de donnée.

Références

1. Majeed M. The anti-inflammatory phytonutrient. 1996 ; 24 : 143-144.
2. Mikhaeil B.R. Chemistry and immunomodulatory activity of frankincense oil. 2003. 58: 230-238.
3. KROHN K. High-performance thin layer chromatographic analysis of anti-inflammatory triterpenoids from *Boswellia serrata* Roxb. 2001. 12:374-376
4. Krohn K. Monograph : *Boswellia serrata*, common name : Frankincense. *Alternative Medicine Review*. 1998: 22-24
5. Safayhi H. Boswellic acids: novel, specific, nonredox inhibitors of 5-lipoxygenase. *Journal of pharmacology*, 1992. 261: 1143-1146.
6. Safayhi H., Concentration-dependent potentiating and inhibitory effects of *Boswellia* extracts on 5-lipoxygenase product formation in stimulated PMNL. 2000. 66: 110-113.
7. Kimmatkar N. Efficacy and tolerability of *Boswellia serrata* extract in treatment of osteoarthritis of knee- a randomized double blind placebo controlled trial. *Phytomedicine*, 2003. 10: 3-7
8. Qurishi J, Hamid A, Zargar MA, et al. Potential role of natural molecules in health and disease: Importance of boswellic acid. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2010; 4 (25): 2778-2783. Special Review,
9. Frank A, Unger M. Analysis of frankincense from various *Boswellia* species with inhibitory activity on human drug metabolising cytochrome P450 enzymes using liquid chromatography mass spectrometry after automated on-line extraction. *J Chromatogr. A* 2006 1112, 255-62.
10. Weber CC, Reising K, Müller WE. Modulation of Pgp function by boswellic acids. *Planta Med*. 2006 May;72(6):507-13.

SAULE



Références générales¹

Nom latin : *Salix alba*

Nom anglais : Willow

Synonymes : Saule argenté, osier blanc

Famille : Salicacées

Partie utilisée : Ecorce de tige

1. Généralités

a) *Statut légal*

Ecorce inscrite à la pharmacopée européenne^{1C}

b) *Principale indication*

Pharmacopée Européenne^{1C}: « Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures »

c) *Autres utilisations possibles*^{1B}

→ Etats fébriles et grippaux

→ Activité anti-inflammatoire : action sur le stade initial de l'inflammation

→ Activité analgésique du salicoside

d) *Efficacité*

Efficacité possible dans :

→ L'inflammation : le saule possède des propriétés anti-inflammatoires²

L'administration par voie orale d'acide salicylique (présent dans le saule sous cette forme ou issu de la transformation de la salicoside par la flore intestinale) in vivo, réduit la concentration en thromboxane B2 et de façon dose dépendante celle des prostaglandines (PGE2) dans le sérum. La diminution serait due à l'action inhibitrice de l'acide salicylique sur la cyclo oxygénase.

→ Les douleurs rhumatismales : propriétés analgésique et antirhumatisme³

Une étude à double insu a été menée durant deux semaines auprès de 78 sujets souffrant d'arthrose du genou ou de la hanche (39 sujets ont reçu un traitement par le saule ; 39 sujets placebo) : les chercheurs ont constaté une diminution de 14 % de la douleur chez les sujets traités avec un extrait d'écorce de saule et une augmentation de 2 % chez ceux ayant reçu un placebo.^{3A}

Au cours d'une étude à double insu portant sur 210 sujets souffrant de douleurs lombosacrées chroniques, les chercheurs ont constaté qu'après quatre semaines, 39 % des patients ayant reçu un extrait d'écorce de saule ne ressentent plus aucune douleur, contre 6 % des sujets du groupe placebo ($p < 0,001$).^{3B} Par ailleurs, deux études de pharmacovigilance portant respectivement sur 228 et 451 sujets souffrant de douleurs lombaires chroniques indiquent que l'effet antidouleur de l'écorce de saule se compare à ceux des traitements classiques.^{3C, 3D}

e) *Composition*^{1B}

→ Tanins catéchiques (8 à 20%)

→ Hétérosides phénoliques :

- Salicoside
- Salicortine
- Trémulacine

La pharmacopée européenne exige au minimum 2% de dérivés salicylés dans la drogue séchée.

2. Pharmacocinétique

Activité pharmacologique :^{1B}

Le salicoside est hydrolysé au niveau de l'intestin en donnant le saligénol (ou alcool salicylique) qui sera absorbé puis oxydé au niveau du foie en acide salicylique. C'est l'acide salicylique qui est impliqué dans l'activité.

La salicortine et la tremulacine seront également transformées en acide salicylique.

L'acide salicylique inhibe la cyclo-oxygénase et diminue la biosynthèse des prostaglandines E1 et E2.

a) *Effets sur les isoenzymes du cytochrome P450*

Absence de donnée.

b) *Effets sur la glycoprotéine P*

Absence de donnée.

3. Interactions plante - médicaments

a) *Interactions pharmacodynamiques*

→ **Anticoagulant et antiagrégants plaquettaire** : addition d'effet

Mécanisme probable de l'interaction : Augmentation du risque de saignement dû à l'effet antiagrégants plaquettaire de l'écorce de saule.⁴

Exemples de produits à éviter : aspirine, clopidogrel, héparines, warfarine.

Importance : interaction possible.

Conseil au patient : surveillance des signes cliniques d'hémorragie.

→ **Médicaments contenant de l'acide acétylsalicylique** : addition d'effets

Mécanisme probable de l'interaction : Effet additif car l'écorce de saule contient également de l'acide acétylsalicylique.

Importance : interaction probable.

Conseil au patient : éviter l'association.

→ **AINS** : addition d'effets indésirables

Augmentation du risque de saignement et des irritations gastro-intestinales.⁵

Importance : interaction probable.

Conseil au patient : éviter l'association.

b) *Interactions pharmacocinétiques*

Absence de donnée.

4. Interactions avec d'autres plantes ou compléments

Absence de donnée

5. Précautions d'emploi

- Dysfonctionnement rénal : diminution du flux sanguin rénal par l'écorce de saule donc éviter l'utilisation chez les personnes ayant une fonction rénale altérée.
- Chirurgie : compte tenu de son action anti plaquettaire, arrêter l'écorce de saule au moins 2 semaines avant une intervention.
- Allergie à l'aspirine.
- Enfant ayant une infection virale : le syndrome de Reye a été rapporté mais l'écorce de saule pose le même risque que l'aspirine.⁶
- Grossesse : informations fiables non disponibles, ne pas utiliser.
- Femme allaitante : passage des salicylates dans le lait maternel, lesquels ont un effet défavorable sur les enfants allaités.

6. Contre-indications physiopathologiques

Aucune.

7. Toxicité

Aucune donnée

8. Sécurité

Utilisation de l'écorce de saule en traitement local des cors et des verrues. Dans ce cas, il n'est pas utilisable par voie orale.

Références

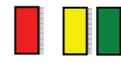
1. A) Bruneton J. Phytothérapie. Les données de l'évaluation. Paris : Lavoisier; 2002. p.99-100
B) Raynaud J. Prescription et conseil en phytothérapie. Lavoisier, 2005. p.196-198
C) Pharmacopée européenne, 6ème édition tome 2, p.3081-3082
D) Magee K, Loiacono C. A review of common herbs and potential interactions.. Int J Dent Hyg. 2004 Aug;2(3):111-21. Review
2. A) Higgs GA, Salmon JA, Henderson B. Pharmacokinetics of aspirin and salicylate in relation to inhibition of arachidonate cyclooxygenase and antiinflammatory activity. Proc Natl Acad Sci U S A. 1987 Mar;84(5):1417-20.
B) Wichtl M. Plantes thérapeutiques : tradition, pratique officinale, science et thérapeutique. 2003, 490-493.
- 3 A). Schmid B., Efficacy and tolerability of a standardized willow bark extract in patients with osteoarthritis: randomized placebo-controlled, double blind clinical trial. Phytother. Res., 2001; 15: 344-50.
B). Chrubasik S, Eisenberg E, Balan E. Treatment of low back pain exacerbations with willow bark extract: a randomized double-blind study. Am. J. Med. 2000, 109(1) : 9-14.
C) Chrubasil S. Potential economic impact of using a proprietary willow bark extract in outpatient treatment of low back pain: an open non-randomized study. Phytomedicine, 8(4) : 241-51.
4. A). Ulbricht C, Basch E, Weissner W, et al .An evidence-based systematic review of herb and supplement interactions by the Natural Standard Research Collaboration. Expert Opin Drug Saf. 2006 Sep;5(5):719-28. Review.
B) Lambert ML Jr. Drug and diet interactions. Am J Nurs. 1975 Mar;75(3):402-6.

5. Kuhn MA. Herbal remedies: drug-herb interactions. *Crit Care Nurse*. 2002 Apr;22(2):22-8, 30, 32; quiz 34-5. Review.
6. Magee KA. Herbal therapy: a review of potential health risks and medicinal interactions. *Orthod Craniofac Res*. 2005 May;8(2):60-74. Review.

2.2. Tableau récapitulatif

Tableau 4 : Tableau récapitulatif permettant l'identification rapide d'interaction entre plantes et médicaments

	Cardiovasculaire								SNC								Antalgiques			Endocrino			Infectieux			GI		Respi				Autres						
	Anticoagulants	Anti agrégants	Anti hypertenseurs	Antarythmiques	Inhibiteurs calciques	Diurétiques	Digoxine	Antidépresseurs	Antiépileptiques	Antipsychotiques	Benzodiazépines	Antimigraineux	Narcoïtiques	Anesthésiques	Lithium	ISRS	AINS	Aspirine	Opioides	Corticoïdes	Antidiabétiques	Contraception orale	Agents thyroïdiens	Antifongiques	Antibiotiques	Anti(této)viraux	Laxatifs	IPP	Bronchodilatateurs	Anti allergiques	Immunosuppresseurs	Anticancéreux	Hépatotoxiques	Hypolipémiants	Fer			
AIL	■	■	■																																			
CASSIS(feuille)						■																																
ECHINACÉE																																						
ELEUTHERO	■	■				■																																
GINGEMBRE	■	■	■																																			
GINKGO																																						
GINSENG																																						
HARPAGOPHYTUM																																						
MILLEPERTUIS	■	■	■			■																																
ORTHOSIPHON																																						
ORTIE	■		■																																			
PRELE																																						
RÉGLISSE																																						
REINE DES PRES																																						
SAULE																																						
SOJA	■	■																																				
THÉ	■	■	■																																			



■ Interaction probables, qui ont de fortes chances de se produire, pour lesquelles il existe des études cliniques et/ou des rapports de cas
 ■ Interactions possibles, qui peuvent se produire, pour lesquelles il existe des études expérimentales in vitro et/ou animales

■ Interactions théoriques possibles pour lesquelles il n'existe pas de preuves cliniques ou expérimentales et dont la présomption n'est basée que sur des données pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques.

2.3. Liste de sites internet

Notre travail a permis la réalisation d'une liste des principaux sites Internet fiables donnant des informations pertinentes sur les interactions entre les plantes et les médicaments.

L'évaluation des différents sites a été réalisée grâce la grille d'analyse de sites Web de la régie régionale de la santé et des services sociaux de Montréal centre. (annexe1)

Nous avons décidées, pour évaluer la concordance et la reproductibilité de la notation, de calculer un score de concordance grâce au test de kappa.^{XXXII}

Résultat du calcul du coefficient kappa : $Kappa=0.2837$

Selon le classement de Landis et Koch,^{XXXIII} il s'agit d'un kappa modéré, ce qui signifie qu'il existe un accord modéré entre les deux évaluateur lorsque l'on prend en compte le hasard qui peut les mettre d'accord.^{XXXIV}

Tableau 5 : liste de sites internet

Nom	Adresse	Accès aux informations	Catégorie d'information	Accès
Dalhousie University, College of Pharmacy	http://dir.pharmacy.dal.ca	« Drug interaction »	Répertoire/ liste de sites Internet et lien vers des revues électroniques	Libre avec certains liens payants
Drug Digest	http://www.drugdigest.org	« Check interaction »	Factuelles	Libre
EMEA	http://www.ema.europa.eu/	“Find medicine” “herbal medicine for human use”	Factuelles	Libre
Heath On The net Foundation	http://www.hon.ch	« Medical professional » « Hon search » « Trustworthy medical information »	Base de données	Libre
Memorial Sloan Kettering Cancer Center	http://www.mskcc.org	« Cancer information » « Integrative medicine » « About herbs, botanicals and other products »	Factuelles	Libre
National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM)	http://nccam.nih.gov	« Herb at a glance »	Factuelles	Libre

Nom	Adresse	Accès aux informations	Catégorie d'information	Accès
National Library of Medicine (US National Institute of Health)	http://www.nlm.nih.gov	« Medline plus »	Factuelles	Libre
Natural Comprehensive Database	http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com		Base de données	Payant
Passeport santé	http://www.passeportsante.net	« Approches complémentaires » « produits de santé naturels »	Factuelles	Libre
Personal Health Zone	http://www.personalhealthzone.com	« Drug interaction » « Herbal side effect, interaction and warning »	Factuelle	Libre
Pubmed	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/	Limites : « Complementary Medicine »	Base de données	Libre
University of Michigan health system	http://www.uofmhealth.org	« Health library » « Alternative medicine »	Factuelles	Libre
University of Maryland	http://umm.edu	« Health library », « Medical references » « Complementary and alternative medicine guide » « Herb interaction »	Factuelles	Libre

DISCUSSION

1. Notre travail

1.1. Les outils développés au cours de notre travail

Notre travail a permis la réalisation de plusieurs outils à destination du pharmacien qu'il soit officinal ou hospitalier :

- Un tableau de synthèse des interactions étudiées, par plantes et classes pharmacologiques de médicaments, hiérarchisées en 3 catégories : « probable », « possible », « théorique possible » grâce à un code couleur en fonction des niveaux de preuve,^{xxxv}
- Des fiches informatives, sur les principales plantes utilisées en rhumatologie et celles pour lesquelles il existe le plus grand nombre d'interactions recensées,
- Une analyse critique des sites Web donnant lieu à une liste récapitulative des principaux sites donnant accès à des informations fiables et pertinentes sur les produits de phytothérapie et en particulier sur les interactions entre plantes et médicaments,
- Et enfin, la mise à jour d'une base de donnée préexistante sur les interactions entre plantes et médicaments

1.2. Les biais

Lors de la réalisation de ce travail, nous avons été confrontées à plusieurs difficultés.

Le manque de données pour certaines plantes représente la principale limite. En effet, si de nombreuses informations sont disponibles pour des plantes très étudiées comme le millepertuis, il existe une véritable faille pour d'autres comme le bambou et la résine de *Boswellia*. Ce manque d'informations peut s'expliquer par un désintérêt des chercheurs vis-à-vis de plantes peu consommées jusqu'à présent. Par conséquent, les outils que nous proposons ne sont pas exhaustifs et pourront être complétés par la suite.

Un biais existe également au niveau de la méthodologie utilisée dans les différentes études

scientifiques. La plupart des études sur les interactions entre plantes et médicaments ne sont réalisées que sur de petits effectifs de volontaires sains, on peut donc se demander si une extrapolation au niveau de la population totale de sujets malades est possible.

Le niveau de preuve scientifique a également été difficile à évaluer pour certaines références.

Par ailleurs, certaines études ne s'intéressent qu'aux effets à court terme d'une administration parfois unique de plantes, ce qui ne reflète pas toujours les effets d'une administration quotidienne et pourrait expliquer les résultats contradictoires trouvés par d'autres études à doses multiples et sur plusieurs jours ; les effets sur l'organisme n'étant pas toujours les mêmes que l'administration soit faite à court ou long terme et selon les doses administrées, lesquelles sont rarement précisées. Les mécanismes d'interaction ne sont pas toujours clairement définis et peuvent être multiples.

Un certain nombre d'interactions recensées dans notre travail ne sont pas confirmées par des études cliniques et ne sont que théoriques ou démontrées par des expérimentations animales ou *in vitro*, ce qui met en évidence le problème de l'extrapolation *in vivo/ in vitro* et animal/homme.

En ce qui concerne les interactions pharmacocinétiques, par modification du métabolisme des isoenzymes du cytochrome P450, le principal biais réside dans la variabilité interindividuelle par le polymorphisme génétique présent dans la population. Il en est de même pour la glycoprotéine P pour laquelle il existe une variabilité interindividuelle d'expression et de fonction. Ceci pourrait également expliquer certaines données contradictoires. Le manque de reproductibilité peut également s'expliquer par la différence de nature et de composition des différents extraits utilisés.

Il existe également des biais dans l'analyse critique des sites Web. De nombreuses grilles d'évaluation de sites Internet sont disponibles, la grille utilisée dans ce travail^{XXXI} a été choisie pour sa simplicité d'utilisation, cependant, elle n'est peut-être pas la plus performante. De plus,

cette grille fait appel à des données subjectives aboutissant ainsi à une note finale pouvant être différente suivant la sensibilité de l'utilisateur aux différents items.

2. Les apports de notre travail par rapport à ce qui existe déjà

Il existe de nombreuses publications et revues de la littérature au sujet des MCA et des interactions entre plantes et médicaments, certaines étant plus difficiles d'accès que d'autres. Notre travail est un condensé de ces revues et publications avec une mise à jour des données grâce à la lecture des revues les plus récentes. En plus de donner certaines informations pertinentes sur les plantes utilisées en rhumatologie d'une part et sur celles recensant le plus d'interactions d'autre part, et de lister un certain nombre d'interactions possibles entre ces plantes et les médicaments, notre travail donne au pharmacien des outils faciles à utiliser dans sa pratique courante.

3. Intérêt pour la pratique du pharmacien

Le pharmacien d'aujourd'hui, dans son rôle de professionnel de santé de proximité et grâce à ses connaissances sur le fonctionnement des médicaments, a l'opportunité de jouer un rôle clé dans la prise en charge du patient consommant ou ayant l'intention de consommer des produits à base de plante ou autres MCA. En répondant, grâce aux outils proposés dans notre travail, à la demande de conseil sur l'utilisation correcte de ces produits, il représente une source experte d'information et peut ainsi contribuer à l'amélioration de la qualité des soins et à la sécurisation de la dispensation des produits de santé.

Toute la problématique des MCA et en particulier des produits de phytothérapie en vente libre se situe au niveau de la communication entre patients utilisateurs de MCA et professionnels de santé car si de plus en plus de patients ont recours à des médecines alternatives en complément de la médecine conventionnelle c'est le plus souvent sans en avertir

les professionnels de santé,^{XXXVI} ce qui augmente considérablement le risque d'interactions. Le problème se pose d'autant plus que ce manque de communication concerne souvent des patients souffrant de pathologies chroniques qui recherchent des conseils auprès d'herboristes et qui prennent en plus, de nombreux médicaments susceptibles d'occasionner des interactions pouvant être graves entre plantes et médicaments.^{XXXVII}

En effet, la consommation mondiale de MCA ne cesse d'augmenter allant jusqu'à plus de 80% dans certains pays^{XXXVIII XXXIX XL XLI XLII XLIII XLIV XLV} et semble toucher tout particulièrement les individus souffrant de pathologies chroniques^{XLVI}, souvent polymédicamentés et donc plus à risque de subir des interactions. Une étude réalisée sur la population générale aux États-Unis a conclu que les patients souffrant de douleurs chroniques, d'arthrite, de pathologies cardiovasculaires ou broncho-pulmonaires au long cours sont plus susceptibles d'utiliser des MCA.^{XLVII} Le taux d'utilisation des MCA est également élevé pour certains individus souffrant de maladies comme le cancer^{XLVIII} ou le VIH.^{XLIX}

Cet engouement entraîne avec lui une augmentation des dépenses de santé de la population générale que ce soit pour l'achat de produits de MCA (phytothérapie, homéopathie...) ou en consultations de spécialistes de ces médecines (acupuncteurs, chiropracteurs...)^{XIII} Le pharmacien d'officine est donc de plus en plus susceptible de se retrouver face à des patients consommant des MCA.

Dans une étude canadienne sur des patients utilisant des MCA, la raison la plus fréquemment évoquée pour leur utilisation est que ce type de médecine permet aux patients de jouer un rôle plus actif dans leur santé.^L Par ailleurs, 40,1% des répondants ont dit utiliser des MCA car ils ont des problèmes de communication avec leurs médecins traitants et environ 2/3 des répondants ont rapporté que la médecine conventionnelle n'était pas assez efficace pour leurs problèmes de santé, qu'ils étaient désespérés et étaient prêts à essayer n'importe quoi. La majorité des personnes utilisant les MCA les utilisent en complément de la médecine

traditionnelle et non en alternative.^{LI LII}

À l'hôpital, le processus de conciliation médicamenteuse avec la réalisation d'un Bilan Médicamenteux Optimisé (BMO) semble trouver, ici, tout son intérêt dans la mesure où il permet au pharmacien hospitalier d'amorcer le dialogue avec le patient et de dresser une liste exhaustive de la totalité des produits qu'il consomme, qu'il s'agisse de médicaments à proprement parler ou d'autres produits comme les MCA. Grâce à cela, le pharmacien ayant une vue d'ensemble de la consommation du patient peut, dans de meilleures conditions, détecter et gérer de possibles interactions.

Le pharmacien d'officine, acteur de santé de proximité a également un rôle central dans cette problématique, en engageant la discussion sur la consommation de ces produits car cibler les patients consommant ou susceptibles de consommer des MCA et comprendre les raisons pour lesquelles ils les consomment est une première étape vers la communication entre les professionnels de santé et leurs patients.

Le pharmacien d'aujourd'hui se doit donc d'avoir des connaissances sur les différents types de thérapies pouvant exister, ceci grâce à sa formation initiale ou continue mais aussi par l'étude et l'analyse de l'ensemble des sources donnant accès à des informations fiables à ce sujet (sur Internet entre autres).

Le principal intérêt de notre travail réside dans la mise à disposition du pharmacien d'officine ou hospitalier, des outils visant le conseil et la validation d'une ordonnance face à un patient utilisant à la fois un traitement conventionnel médicamenteux et un traitement alternatif, lui permettant ainsi de faire face à ses nouvelles missions.

Le tableau de synthèse permet au pharmacien de détecter rapidement une possible interaction entre un traitement médicamenteux et un complément de phytothérapie mais également de hiérarchiser la ou les interactions grâce au code couleur.

La mise à jour d'une base de donnée préexistante a permis d'actualiser les données

disponibles, à l'hôpital comme à l'officine, sur les interactions possibles entre médicaments conventionnels et produits de phytothérapie.

La réalisation de fiches informatives sur les plantes permet au pharmacien se trouvant face à un patient consommant ou souhaitant consommer des MCA de donner un conseil adapté sur l'utilisation de ces produits. S'il se trouve confronté à une interaction plante-médicament, notre outil lui permet de l'analyser dans un premier temps, grâce aux détails sur le type d'interaction, puis de la gérer, grâce à la partie « conseils aux patients ».

Car lorsque les professionnels de santé sont avertis de la consommation par leurs patients de produits de phytothérapie, des interactions graves peuvent tout de même se produire dans la mesure où ces professionnels ne sont pas toujours correctement formés à ces connaissances.

Une étude américaine sur 107 pharmaciens exerçant dans le Texas révèle que plus de 70% de ces pharmaciens savent qui a consommé des MCA. Ces pharmaciens rapportent que leurs patients les ont questionnés sur les MCA en particulier les pharmaciens vendant de tels produits au sein de leur officine^{LIII} mais la majorité d'entre eux n'a pas eu les moyens de trouver des réponses fiables aux questions de leurs patients.

Notre analyse critique des sites Web et la liste qui en découle, donne au pharmacien un accès facile à davantage de données fiables et pertinentes lui permettant d'aller plus loin dans la sécurisation de sa dispensation mais aussi d'en savoir plus sur des plantes non évoquées dans notre ouvrage, lui donnant ainsi la possibilité de combler ses éventuelles lacunes sur les MCA. Car comme nous l'avons vu précédemment, il semble qu'une grande partie des pharmaciens ne possède pas les connaissances nécessaires à l'exécution de leurs missions de conseil et de sécurisation.

La partie « sécurité » de nos fiches informatives permet de cibler les possibles malfaçons et d'attirer la vigilance du pharmacien à ce sujet. Car un des autres problèmes auquel le pharmacien se retrouve confronté dans sa pratique courante repose sur les problèmes

d'étiquetage, d'identification, de falsification ou de contamination des produits à base de plante. En effet, l'étiquetage de ces produits peut parfois ne pas refléter le contenu exact, et, des interactions ou des effets indésirables attribués aux plantes peuvent être, en fait, dus à des plantes mal identifiées, mal étiquetées, ou à la présence additionnelle de médicaments classiques ou de métaux lourds.^{LIV}

Pour exemple dans notre travail, notons un cas d'androgénisation néonatale attribué à du Ginseng Sibérien qui était en fait dû à une falsification par *Periploca Sepium*, une plante proche du ginseng sibérien, moins chère et ne possédant pas les mêmes effets.^{LV}

Par ailleurs, les caractéristiques des extraits varient en fonctions de nombreux critères comme le type de culture ou les moyens d'extractions, il semble difficile de connaître avec exactitude la composition du produit fini.

L'approvisionnement des produits à base de plante est donc un point clé de la sécurisation du patient, c'est pourquoi le pharmacien d'officine se doit de connaître les possibles malfaçons et de contrôler les produits qu'il vend et doit, dans les cas de sous-traitance de préparation de produits à base de plante, être sûr de ses fournisseurs et prestataires de services. Il a également un rôle d'avertissement des patients quant à leur approvisionnement dans un réseau autre que le réseau pharmaceutique.

4. Améliorations possible de notre travail

Ce travail est une synthèse non exhaustive des données de la littérature concernant les interactions plantes-médicaments. Le tableau récapitulatif, tout comme les fiches informatives et la liste de sites web pourront être développés par la suite grâce à de nouvelles données scientifiques permettant ainsi une actualisation des outils nécessaires au pharmacien dans sa pratique courante.

5. Interrogations – perspectives

Ce travail a donné lieu à plusieurs interrogations. Tout d'abord, il a soulevé le problème de l'accès par le pharmacien à l'historique médicamenteux du patient, qu'il s'agisse de médicaments sur ordonnance, de médicaments de médication familiale (médicaments en vente libre ou « OTC ») ou de produits à base de plantes (qui sont, la plupart du temps, en libre accès). Ce problème est en partie résolu par l'accès au dossier pharmaceutique, ceci à condition que le patient ait accepté d'y faire figurer la totalité de ses ordonnances et « achats » en pharmacie.

Les professionnels de santé et en particulier les pharmaciens, dispensateurs de produits de santé, doivent être avertis de la consommation concomitante par leurs patients de médicaments et de MCA en particuliers produits de phytothérapie, mais ils doivent également être capables de répondre aux questions qui leurs sont posées à ce sujet. Cependant, on peut se demander si la formation initiale – tout comme la formation continue – sur les produits à base de plante et la pharmacognosie en général est suffisante.

De plus, la surveillance continue de ces produits par des systèmes appropriés tels que la phytovigilance semblent indispensables et il est essentiel que les cas d'interaction soient déclarés afin d'enrichir les données disponibles.^{LVI}

D'autre part, se pose le problème de l'accès à la phytothérapie en dehors du circuit pharmaceutique. En effet, avec le développement des accès à Internet, de plus en plus de patients se tourne vers ce nouveau circuit de distribution et les problèmes qu'ils impliquent que ce soit en terme de qualité des plantes, mais aussi de dosage, falsification, présence d'impuretés... Il semble alors difficile de savoir ce que le patient consomme réellement.

Pour finir, on peut se poser la question de l'observance du patient face à un traitement médicamenteux au long cours lorsqu'il consomme par ailleurs des médecines dites « douces » donnant lieu à des effets indésirables moindres. En effet, si la phytothérapie n'est pas toujours à l'origine d'une interaction avec le traitement conventionnel, elle peut également modifier

l'observance du patient pour son traitement habituel et ainsi conduire à une diminution de l'efficacité des médicaments voir un échec thérapeutique.^{XVIII} Une étude réalisée en 2007 au département des urgences d'un hôpital Indien semble montrer que le nombre d'admissions liées à la non observance d'un traitement chronique est plus élevé chez les utilisateurs de MCA que les autres.^{XIX}

THÈSE présentée et soutenue par : Sandra NAVARETTE et Charline SAUSSAYS

TITRE :

Les Interactions entre plantes et médicaments

CONCLUSION

Les médecines complémentaires et alternatives (MCA) connaissent actuellement un véritable engouement dans les pays développés, en particulier chez les patients suivant des traitements médicamenteux au long cours.

Cette tendance actuelle semble correspondre au besoin grandissant des patients de s'impliquer dans la prise de décisions médicales les concernant et de se sentir libres quant à leurs choix thérapeutiques. Une certaine déception par rapport à la médecine conventionnelle, qui ne répond pas toujours aux attentes de ces patients peut également expliquer le phénomène.

Avec l'augmentation de la demande, le marché voit apparaître de plus en plus de produits dits de « médecine alternative et complémentaire » (MCA), appuyés par un marketing de grande ampleur pouvant parfois influencer négativement le patient dans ses choix et ainsi conduire à des incidents thérapeutiques.

Parmi ces MCA, la phytothérapie tient une place importante. Malgré l'augmentation des preuves scientifiques leur attribuant une efficacité dans certaines conditions, une large utilisation par le public de MCA non évaluée peut avoir des conséquences néfastes en termes de santé publique.

Le pharmacien représente, dans ce contexte, une source importante d'information car en plus de discuter des avantages possibles des MCA, il doit être capable d'évaluer les risques d'interactions et de contre-indications potentielles. Pour accomplir cette mission, il doit avoir accès aux informations concernant l'historique médicamenteux du patient mais aussi à des données scientifiques fiables et pertinentes concernant le rapport bénéfice/risque des MCA.

Il existe actuellement quelques bases de données et sites Internet donnant accès à des informations fiables sur le sujet. L'objectif de ce travail a été, d'une part, de réaliser une analyse critique des sources disponibles et, d'autre part, d'élaborer des fiches pratiques permettant la validation d'une dispensation de MCA.

Concernant la conception des fiches pratiques, la recherche bibliographique a été effectuée au moyen de 2 bases de données (PUBMED et NATURAL MEDICINES COMPREHENSIVE DATABASE).

En termes de résultats, l'analyse des sites a permis l'élaboration d'un tableau classant et répertoriant les sites Internet les plus pertinents donnant aisément accès à des informations de bonne qualité pouvant ensuite être utilisés dans la pratique courante.

Les fiches pratiques proposées concernent la majorité des plantes utilisées en rhumatologie, pathologie chronique fréquente pour laquelle de nombreux patients ont recours à la phytothérapie, mais aussi les plantes donnant lieu à la plupart des interactions recensées. Toutes les interactions plantes-médicaments recensées dans ces fiches ont été synthétisées dans un tableau visant à la validation d'une ordonnance face à un patient utilisant à la fois un traitement conventionnel et un traitement alternatif.

Ce travail a également permis de compléter un thésaurus préexistant (Hôpitaux de la Croix Rousse), pouvant constituer un outil de travail utile au pharmacien clinicien lors de l'analyse et de la validation de prescriptions médicales.

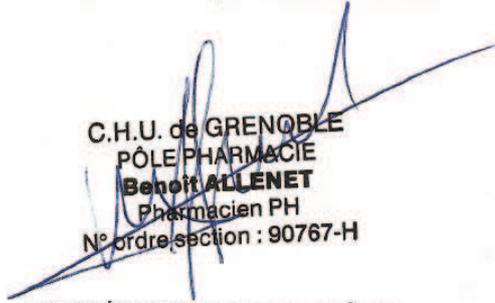
VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 5/10/2011


LE DOYEN

Professeur Christophe RIBUOT




C.H.U. de GRENOBLE
PÔLE PHARMACIE
Benoît ALLENET
Pharmacien PH
N° ordre section : 90767-H

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
Docteur Benoît ALLENET

ANNEXES

Annexe 1 : grille d'analyse de sites Web



Grille d'analyse de sites Web

Équipe régionale en documentation

© Régie régionale de Montréal-Centre, 1997

Les coordonnées des auteurs

Membres de l'Équipe régionale en documentation :

Louise Aubut, CLSC La Petite Patrie
Louise Bazin, Régie régionale de Montréal-Centre
Jeanne Bazinet, Les Centres Jeunesse de Montréal
Louise Bourbonnais, Centre hospitalier Côte-des-Neiges
Pierrette Galarneau, Hôpital Jean-Talon
Louis-Luc Lecompte, Hôpital Sainte-Justine
Elaine Mancina, Hôpital Douglas

Stagiaires : Suzie Charbonneau
Hélène Théroux

Introduction

Le milieu de la santé et des services sociaux vit, comme tous les autres, des changements technologiques rapides. On peut considérer que l'utilisation de plus en plus fréquente des ressources du réseau Internet en est un exemple. Si on entend généraliser l'accès au réseau Internet pour la recherche d'information, il apparaît souhaitable d'en favoriser une utilisation pertinente. C'est dans cette perspective qu'est née l'idée d'élaborer une grille d'analyse de sites Web.

La production de cette grille est une initiative d'un groupe de spécialistes en information du réseau de la santé et des services sociaux de la région de Montréal-Centre. Ce groupe de travail, parrainé par la Régie régionale, est connu sous le nom d'Équipe régionale en documentation.

Même si cet outil a été conçu pour supporter les activités des centres de documentation et bibliothèques du réseau, on peut facilement concevoir qu'il puisse être utilisé par d'autres milieux.

Buts poursuivis par l'instrument

La masse considérable d'information accessible sur Internet est une ressource importante pour les centres de documentation spécialisés. Cependant, cette information doit être sélectionnée pour répondre aux besoins des usagers.

Cette grille d'analyse a été conçue principalement pour rationaliser les efforts des centres de documentation et bibliothèque du réseau qui voudront procurer à leurs usagers des références à des sites pertinents et accroître l'efficacité de recherche d'information sur Internet.

Cet outil est un instrument permettant aussi aux concepteurs de sites Web du réseau d'éviter les écueils dans la préparation de leurs pages d'information.

La description de la grille d'analyse de sites Web

La grille d'analyse contient une partie générale d'identification et de présentation du site. Les sections qui font l'objet d'une évaluation sont: le contenu, la navigation, la présentation visuelle et l'accessibilité. Des points sont accordés en fonction des différents éléments de chacune des sections. La pondération a été faite de façon à privilégier l'élément contenu étant donné la priorité accordée à la pertinence de l'information.

Des icônes sont proposés pour illustrer le score obtenu par le site ayant été analysé.

La validation de l'instrument

La grille d'analyse a été testée par deux stagiaires de l'École de bibliothéconomie et des sciences de l'information de l'Université de Montréal qui ont procédé à l'évaluation de 50 sites. La comparaison des scores obtenus pour les mêmes sites a permis de confirmer l'efficacité de l'outil, de réajuster la pondération et de parfaire le guide d'accompagnement.

Les modalités d'utilisation

Certaines constatations d'ordre plus général ont été faites après la validation de l'instrument :

- la grille est exportable à d'autres domaines que la santé et les services sociaux
- la grille ne permet pas d'évaluer l'utilisation du multimédia, ce qui pourrait être considéré comme une faiblesse de l'outil si on veut évaluer des sites en santé où la plus value est l'utilisation de ces nouvelles technologies.

Le guide d'accompagnement de la grille d'analyse des sites Web doit être utilisé pour assurer une meilleure évaluation.

Résultat de l'analyse : /100	Le site a obtenu un score supérieur à 80%  (Très bien)
	Le site a obtenu un score entre 60% et 79%  (Bien)
Site évalué le :	Le site a obtenu un score inférieur à 60%  (Faible)

Grille d'analyse de sites web

Nom du site :

Adresse (URL) :

Notes :

Public(s) cible(s) : Grand public Spécialisé

Catégories d'information : Information factuelle Documents (en version intégrale)
 Répertoire / Liste (précisez) :
 Banque de données (précisez) :

Mode de présentation : Texte Texte et illustrations Multimédia

Accès au site : Libre Tarifé Limité (précisez) :

Option de langue : Français Anglais Autres :

CONTENU (60%)	Faible (1 point)	Bien (5 points)	Très bien (9 points)
Information détaillée / étendue du site	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Logique de l'organisation des informations	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pertinence des liens vers l'extérieur : qualité des pointeurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Date de la dernière mise à jour (<i>si moins de trois mois: mettre très bien</i>)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Accès en ligne au texte complet des documents	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Qualité de la langue et/ou de la traduction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Présence utile et pertinence des illustrations ou des animations	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sources d'information claires et bien identifiées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Total des colonnes			

...../60

NAVIGATION (20%)	Faible (1 point)	Bien (3 points)	Très bien (5 points)
Facilité de déplacement (aller-retour, retour page d'accueil, plan du site)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Compréhension aisée des boutons d'orientation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Qualité de l'outil de recherche indexant le contenu du site	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rapidité de chargement du site et des différentes pages	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Total des colonnes			

...../20

PRÉSENTATION VISUELLE (14%)	Faible (1 point)	Bien (3 points)	Très bien (5 points)
Design du site et couleurs utilisées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lisibilité du texte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Rapidité de chargement des illustrations	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Qualité de l'impression (imprimante)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Total des colonnes			

...../14

ACCESSIBILITÉ (6%)	Faible (1 point)	Bien (3 points)
Présence dans les principaux répertoires et outils de recherche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adresse intuitive	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Total des colonnes		

...../6

GUIDE D'ACCOMPAGNEMENT DE LA GRILLE D'ANALYSE DE SITES WEB

Note : Dans le cas où un critère ne peut être évalué, aucun point n'est attribué à celui-ci.

CONTENU
<ul style="list-style-type: none">• <i>Information détaillée et étendue du site</i> : Profondeur du sujet et exhaustivité? Exploitation de tous les aspects?• <i>Logique de l'organisation des informations</i> : Structure cohérente simple et compréhensible de l'information? Organisation par thème, alphabétique ou aléatoire?• <i>Pertinence des liens vers l'extérieur</i> : Qualité des sites choisis? Pertinence? Les liens sont-ils encore fonctionnels?• <i>Date de la dernière mise à jour</i> : Mise à jour et maintenance régulière du site?• <i>Accès en ligne aux documents</i> : Disponibilité dans le site-même de l'information recherchée? en format intégral?• <i>Qualité de la langue et/ou de la traduction</i> : Exactitude de l'orthographe? Formulation et structure de phrase correctes? Qualité de la traduction?• <i>Présence utile et pertinence des illustrations</i> : Illustrations significatives? Valeur ajoutée au contenu?• <i>Sources d'information claires et bien identifiées</i> : Mention de responsabilité et identification des sources bibliographiques et des dates de publications?

NAVIGATION

- *Facilité de déplacement* : Pour les documents présentés sur plusieurs pages, facilité de navigation entre les parties?
- *Compréhension aisée des boutons d'orientation* : Icônes significatives? Métaphores efficaces?
- *Qualité de l'outil de recherche indexant le contenu du site* : Qualité et efficacité de cet outil?
- *Rapidité de chargement du site et des différentes pages* : Navigation fluide testée à différentes périodes de la journée?

PRÉSENTATION VISUELLE

- *Design du site et couleurs utilisées* : Sobriété des couleurs? Présentation aérée? « Bruit » causé par la lourdeur de la présentation ou des messages publicitaires?
- *Lisibilité du texte* : Facilité de lecture à l'écran? Choix des caractères? Harmonie entre la couleur du fond et les caractères?
- *Rapidité de chargement des illustrations* : Lourdeur et excès d'illustrations?
- *Qualité de l'impression (imprimante)* : Format du texte? Lisibilité des impressions notamment en fonction des couleurs?

ACCESSIBILITÉ

- *Présence dans les principaux répertoires et outils de recherche* : Site repérable par Toile du Québec, Francité, Echo, Alta Vista, Hotbot, Yahoo, etc.
- *Adresse intuitive* : Identification significative de l'adresse du site? Repérage facile?

Juin 1997

d:\louisel\grille.doc

Annexe 2 : Degré d'accord et valeur de Kappa proposé par Landis et Koch

Accord	<i>Kappa</i>
Excellent	0,81
Bon	0,80 - 0,61
Modéré	0,60 - 0,21
Mauvais	0,20 - 0,0
Très mauvais	< 0,0

Landis JR, Koch GG - The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977a ; 33 : 159-174.

Annexe 3 : table du Cytochrome P450

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET CYTOCHROMES P450

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	
acénocoumarol	■								felbamate										paclitaxel								
acide méfénamique									félodipine										pantoprazole								
acide valproïque									fentanyl										paracétamol	■							
alfentanil									finastéride										paroxétine								
alprazolam									flécaïnide										pazopanib	■							
amiodarone									fluoxétine										phénobarbital								
amitriptyline	■								flurbiprofène										phenprocoumone								
amlodipine									flutamide	■									phénytoïne								
apixaban									fluvastatine										pioglitazone								
ariprazole									fluvoxamine	■									piroxicam								
artéméthér									fosamprénavir										prasugrel	■							
atazanavir									galantamine										prednisolone								
atorvastatine									géfítinib										proguanil								
axitinib	■								gestodène										prométhazine								
bisoprolol									glibenclamide										propafénone								
bortezomib	■								gliclazide										propofol	■							
bosentan									glimépiride										propranolol	■							
bromocriptine									glipizide										quétiapine								
bupivacaïne									granisétron										quinidine								
buprénorphine									halopéridol										quinine								
bupropion									hydrocodone										rabéprazole								
caféine									ibuprofène										réboxétine								
carbamazépine	■								ifosfamide	■									répaglinide								
carvédilol									imatinib										rifabutine								
célécoxib									imipramine										rispéridone								
chlorphéniramine									indinavir										ritonavir								
ciclosporine									irbésartan										rivaroxaban								
citalopram									isradipine										saquinavir								
clarithromycine									itraconazole										sertraline								
clobazam									kétoconazole										sildénafil								
clomipramine									lansoprazole										simvastatine								
clonazépam									lapatinib										sirolimus								
clopidogrel									lévomépromazine										sorafénib								
clozapine									lidocaïne										sufentanil								
codéine									lopinavir										sulfaméthoxazole								
colchicine									loratadine										sunitinib								
cortisol									losartan										tacrolimus								
cyclophosphamide									luméfántrine										tadalafil								
dapsone									maprotiline										tamoxifène								
darunavir									médroxyprogestérone										tamsulosine								
dasatinib									méfloquine										ténoxicam								
désogestrel									méloxicam										terbinafine								
dexaméthasone									méthadone										testostérone								
dextrométhorphan									méthylprednisolone										THC								
diazépam									métoprolol										théophylline								
diclofénac									miansérine										ticagrelor								
dihydrocodéine									midazolam										timolol								
dihydroergotamine									mifépristone (RU486)										tizanidine								
diltiazem									mirtazapine										tolbutamide								
diphényhydramine									moclobémide										toltérodine								
docétaxel									modafinil										torasémide								
dolasétron									montélukast										tramadol								
donépézil									naproxène										trazodone								
dronédarone									natéglidine										triazolam								
duloxétine									nébivolol										trimipramine								
dutastéride									nelfinavir										tropisétron								
ecstasy (MDMA)									névirapine										vardénafil								
efavirenz									nifédipine										vatalanib								
éplérénone									nilotinib										venlafaxine								
ergotamine									nimodipine										vérapamil								
erlotinib									nitrendipine										vinblastine								
érythromycine									noréthistérone										vincristine								
ésoméprazole									nortriptyline										voriconazole								
éthanol									olanzapine										warfarine								
éthinyloestradiol									oméprazole										zafirlukast								
éthosuximide									ondansétron										zaléplone								
étoposide									oxybutynine										zolmitriptan								
étravirine									oxycodone										zopiclone								

! voie conduisant à un métabolite actif

voie métabolique majeure ■

voie métabolique mineure ■

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5		
acide valproïque									étravirine									montélukast										
amiodarone									felbamate									natéglinide										
ananas									flécaïnide									néfazodone										
atazanavir									fluconazole									nelfinavir										
bortézomib									fluoxétine									niédipine										
bupropion									fluvastatine									nilotinib										
célécoxib									fluvoxamine									nitrendipine										
chardon marie (silibinine)									fosampnénavir									norfloxacine										
chloroquine									géfinitinib									oméprazole										
chlorpromazine									gemfibrozil									pantoprazole										
ciclosporine									gestodène									paroxétine										
cimétidine									grapefruit, orange de Séville									pazopanib										
ciprofloxacine									halopéridol									prasugrel										
citalopram									imatinib									prométhazine										
clarithromycine									indinavir									propafénone										
clomipramine									irbésartan									quétiapine										
clopidogrel									isoniazide									quinidine										
darunavir									itraconazole									réboxétine										
dasatinib									kétoconazole									régisse										
désogestrel									lansoprazole									rispéridone										
dihydralazine									lapatinib									ritonavir										
diltiazem									lévomépromazine									roxithromycine										
diphényhydramine									lopinavir									saquinavir										
disulfirame									losartan									sertraline										
doxycycline									luméfantrine									simvastatine										
dronédarone									méthadone									sorafénib										
duloxétine									méthylprednisolone									terbinafine										
efavirenz									métoclopramide									topiramate										
erlotinib									métronidazole									venlafaxine										
érythromycine									miconazole									vérapamil										
ésoméprazole									moclobémide									voriconazole										
éthinyloestradiol									modafinil									zafirlukast										

inhibiteur puissant ■ inhibiteur modéré ■

Tableau 2. Inhibiteurs des cytochromes P450

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5		
bosentan									lansoprazole									phénobarbital										
carbamazépine									légumes (chou, brocoli)									phénytoïne										
cyclophosphamide									méprobamate									primidone										
dexaméthasone									métamizole									rifabutine										
efavirenz									millepertuis									rifampicine										
éthanol									modafinil									ritonavir										
felbamate									névirapine									tabac (goudrons)										
ifosfamide									oméprazole									topiramate										
isoniazide									oxcarbazépine																			

inducteur puissant ■ inducteur modéré ■

Tableau 3. Inducteurs des cytochromes P450

Inhibition

L'impact dépend de : a) importance relative de la voie d'élimination inhibée par rapport à la clairance totale; b) présence ou non de métabolites actifs et c) concentrations d'inhibiteur. A l'arrêt du traitement inhibiteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (4 demi-vies). Exemples : l'amiodarone inhibe fortement l'activité du CYP2C9. Associée à l'acénocoumarol, substrat du CYP2C9, l'amiodarone ralentira l'élimination, exposant à un risque d'hémorragie qui justifie l'adaptation posologique de l'acénocoumarol et le suivi INR rapproché. La fluoxétine inhibe fortement l'activité du CYP2D6. Associée à la codéine, elle peut en abolir l'efficacité (! signifie que la codéine génère un métabolite actif, en l'occurrence la morphine).

Induction

L'impact dépend de : a) l'importance relative de la voie d'élimination induite par rapport à la clairance totale, b) la présence ou non de métabolites actifs et c) des concentrations d'inducteur. Si le traitement inducteur est stoppé, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (> 2 semaines après la disparition de l'inducteur dans le sang). Exemple : Le millepertuis induit progressivement et puissamment l'activité du CYP3A4. L'élimination de l'éthinyloestradiol, substrat majeur du CYP3A4, sera fortement accélérée en présence du millepertuis. Par conséquent, l'effet contraceptif ne sera plus assuré et il faudra prévoir un autre mode de contraception.

Des tableaux dynamiques régulièrement mis à jour et comprenant davantage de molécules sont accessibles sur le site www.pharmacoclin.ch rubrique Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance > outils > carte dynamique des interactions médicamenteuses et CYP

Annexe 3 : mise à jour du thésaurus sur les interactions entre plantes et médicaments

Molécule	Molécule associée	Conduite à tenir	Effet de l'interaction	Références bibliographiques
Ail	Saquinavir		Etude sur 10 volontaires sains sur l'effet de la prise d'ail sur une longue période sur les concentrations plasmatiques du saquinavir. Diminution des concentrations plasmatiques du saquinavir.	Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, et al. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. <i>Clinical Infectious Diseases</i> 2002; 34: 234-238
Ail	Warfarine		Etude prospective longitudinale déterminant le risque de saignements et de modification de l'INR par les MCA sur 171 adultes recevant de la warfarine. Pas d'augmentation significative du nombre de saignements ni de l'INR par la consommation d'ail.	Shalansky S, Lynd L, Richardson K, et al. Risk of Warfarin-Related Bleeding Events and Supratherapeutic International Normalized Ratios Associated with Complementary and Alternative Medicine: A Longitudinal Analysis. <i>Pharmacotherapy</i> 2007; 27(9): 1237-1247
Ail	Warfarine		Etude randomisée en double aveugle sur 48 sujets sains. Pas d'augmentation du risque hémorragique après consommation d'ail.	Macan H, Uykimpang R, Alconcel M, et al. Aged Garlic Extract May Be Safe for Patients on Warfarin Therapy. <i>The Journal of Nutrition</i> 2006; 136:793S-795S
Echinacée pourpre	CYP 3A4	l'Echinacée pourpre inhibe l'activité intestinale et induit l'activité hépatique du CYP3A4	Etude sur 12 volontaires sains. Administration de midazolam par voie orale et voie IV avant et après 8 jours d'échinacée (400 mg 4 fois/jour). Diminution de l'aire sous la courbe du midazolam et de la clairance systémique mais pas de modification de la clairance orale.	Gorski JC et al. The effect of Echinacea (Echinacea purpurea root) on cytochrome P450 activity in vivo. <i>Clin Pharmacol Ther</i> 2004; 75: 89-100
Eleuthérocoque (Siberian ginseng)	Digoxine		1 rapport de cas d'augmentation de la digoxinémie suite à la consommation d'eleuthérocoque chez un patient préalablement stable sous Digoxine. 1 rapport de cas d'augmentation de l'INR (=7) avec hématurie et saignements gingivaux chez une femme de 76 ans stabilisée sous warfarine (INR normal à 2) consommant depuis peu du gingembre	McRae S. Elevated serum digoxin levels in a patient taking digoxin and Siberian ginseng. <i>CMAJ</i> 1996; 155:293-5.
Gingembre	Warfarine			Lesho EP, Saullo L, Udvari-Nagy S. A 76-year-old woman with erratic anticoagulation. <i>Cleve Clin J Med.</i> 2004 ; 71, 651-6.

Molécule	Molécule associée	Conduite à tenir	Effet de l'interaction	Références bibliographiques
Ginkgo biloba	Halopéridol		Etude en double aveugle contrôlée par placebo sur 109 patients schizophrènes. Amélioration des symptômes schizophréniques chez les patients recevant de l'halopéridol et du ginkgo	Zhang XY, Zhou DF, Zhang PY, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of extract of Ginkgo biloba added to haloperidol in treatment-resistant patients with schizophrenia. <i>J Clin Psychiatry</i> . 2001; 62 (11): 878-83.
Ginkgo biloba	Midazolam		Etude sur 14 sujets sains. Utilisation du midazolam comme substrat témoin de l'activité du CYP3A. Diminution de l'AUC et de la Cmax du midazolam lorsqu'il est associé au ginkgo.	Robertson SM, Davey RT, Voell J, et al. Effect of Ginkgo biloba extract on lopinavir, midazolam and fexofenadine pharmacokinetics in healthy subjects <i>Curr Med Res Opin</i> . 2008; 24 (2): 591-9
Ginkgo biloba	Oméprazole		Etude sur 18 volontaires sains. Diminution de l'AUC de l'oméprazole et augmentation de son métabolite actif après ajout de ginkgo.	Yin OQ, Tomlinson B, Wayne MM, et al. Pharmacogenetics and herb-drug interactions: experience with Ginkgo biloba and omeprazole. <i>Pharmacogenetics</i> 2004;14:841-50
Ginkgo biloba	Phénytoïne	Précaution d'emploi des extraits de ginkgo avec les molécules à marge thérapeutique étroite	1 rapport de cas de crise convulsive chez un patient consommant du valproate + phénytoïne + ginkgo. On note un taux subthérapeutique des l'antiépileptiques	Kupiec T, Raj V. Fatal seizures due to potential herb-drug interactions with Ginkgo biloba. <i>J Anal Toxicol</i> . 2005 ; 29, 755-8
Ginkgo biloba	Ticlopidine		Etude randomisée sur sujets sains. La co-administration d'une dose unique de ginkgo et de ticlopidine ne montre pas d'allongement du TS ni d'addition d'effets antiagrégant en comparaison à la ticlopidine seule	Kim BH, Kim KP, Lim KS, et al. Influence of Ginkgo biloba extract on the pharmacodynamic effects and pharmacokinetic properties of ticlopidine: an open-label, randomized, two-period, two-treatment, two-sequence, single-dose crossover study in healthy Korean male volunteers. <i>Clin Ther</i> . 2010; 32 (2): 380-90.
Ginkgo biloba	Trazodone		1 rapport de cas de coma chez une patiente atteinte de la maladie d'Alzheimer consommant des extraits de ginkgo : possible augmentation de l'effet de la trazodone par le ginkgo	Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review. <i>Drugs</i> . 2009; 69 (13): 1777-98.
Ginkgo biloba	Valproate de Na	Précaution d'emploi des extraits de ginkgo avec les molécules à marge thérapeutique étroite	1 rapport de cas de crise épileptique chez un patient consommant du valproate de Na + ginkgo biloba. On note un taux subthérapeutique de l'antiépileptique.	Granger AS. Ginkgo biloba precipitating epileptic seizures. <i>Age ageing</i> 2001; 30 :523-525

Molécule	Molécule associée	Conduite à tenir	Effet de l'interaction	Références bibliographiques
Ginseng (P. Ginseng)	Imatinib (inhibiteur de protéine kinase)	Mieux vaut éviter l'association	1 rapport de cas d'hépatite aigue induite par imatinib après consommation importante de P. ginseng.	Bilgi N, Bell K, Ananthakrishnan AN, et al. Imatinib and panax ginseng : a potential interaction resulting in a liver toxicity. Ann pharmacother 2010; 44 (5) 926-8
Ginseng (P. Ginseng)	Warfarine		Diminution de l'INR chez un patient préalablement stable avec pour conséquence une thrombose de prothèse de valve aortique	Rosado MF. Thrombosis of a prosthetic aortic valve disclosing a hazardous interaction between warfarin and a commercial ginseng product. Cardiology 2003; 99(2): 111
Millepertuis (forte teneur en hyperforine)	Alprazolam		Etude sur 12 volontaires sains, recevant 2mg d'alprazolam avant et après administration de millepertuis (900mg par jour) pendant 14 jours. Diminution de l'AUC et augmentation de la clairance de l'alprazolam.	Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL et al. Effect of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. JAMA. 2003;290:1500-1504.
Millepertuis	Amitriptyline		Etude sur 12 patients recevant 150mg d'amitriptyline et 900 mg par jour de millepertuis pendant 15 jours. Diminution significative les AUC de l'amitriptyline et de nortriptyline. Les métabolites urinaires diminuent également.	Johne A, Schmidler J, Brockmüller J, et al. Decreased plasma levels of amitriptyline and its metabolites on comedication with an extract from St. John's wort (Hypericum perforatum) J Clin Psychopharmacol. 2002;22:46-54.
Millepertuis	Buspirone		1 rapport de cas de syndrome sérotoninergique après combinaison de buspirone et de millepertuis chez une femme de 27 ans présentant des symptômes d'anxiété généralisée. Les symptômes ont diminués à l'arrêt du millepertuis et la diminution des doses de buspirone	Dannawi M. Possible serotonin syndrome after combination of buspirone and St John's wort. J Psychopharmacol. 2002;16:401.

Molécule	Molécule associée	Conduite à tenir	Effet de l'interaction	Références bibliographiques
Millepertuis	Carbamazépine	Mécanisme: Le millepertuis est inducteur du 3A4, il modifie le métabolisme de la carbamazépine à dose unique. Cependant, la carbamazépine est également inducteur du 3A4 et induit son propre métabolisme ce qui explique que le millepertuis, probablement inducteur moins puissant que la carbamazépine, n'a pas d'effet sur des doses répétées de carbamazépine.	Diminution significative de l'AUC d'une dose unique de carbamazépine après administration de 300mg de millepertuis 3 fois par jour pendant 14 jours. L'AUC de son métabolite a augmenté significativement.	Burststein AH, Piscitelli SC, Alfaro RM, et al. Effect of St John's wort on carbamazepine single-dose pharmacokinetics. <i>Epilepsia</i> . 2001 ; 42 (Suppl 7), 253
Millepertuis	Cyclosporine		Etude sur 21 sujets sains. Diminution des concentrations plasmatiques de la cyclosporine et augmentation de sa clairance.	Dresser GK, Schwarz UJ, Wilkinson GR et al. Coordinate induction of both cytochrome P4503A and MDR1 by St John's wort in healthy subjects. <i>Clin Pharmacol Ther</i> . 2003;73:41–50.
Millepertuis	Cyclosporine		Etude en crossover sur 10 transplantés rénaux randomisés en 2 groupes recevant un extrait de millepertuis (900mg/j) fortement ou faiblement concentré en hyperforine pendant 14 jours en plus de leur traitement habituel (cyclosporine). Diminution des concentrations plasmatiques de cyclosporine plus importante avec l'extrait fortement concentré en hyperforine	Mai I, Bauer S, Perloff ES et al. Hyperforin content determines the magnitude of the St John's wort–cyclosporine drug interaction. <i>Clin Pharmacol Ther</i> . 2004;76:330–340.
Millepertuis	Digoxine		Etude randomisée sur 9 volontaires sains recevant un extrait standardisé de millepertuis(300mg 3 fois par jour) contenant 3% d'hyperforine. Diminution significative de l'AUC et de la Cmax de la digoxine.	Gurley BJ, Swain A, Williams DK, et al. Gauging the clinical significance of P-glycoprotein-mediated herb-drug interactions: Comparative effects of St John's wort, Echinacea, clarithromycin, clarithromycin, and rifampin on digoxin pharmacokinetics. <i>Mol Nutr Food Res</i> . 2008 ; 52, 772–9

Molécule	Molécule associée	Conduite à tenir	Effet de l'interaction	Références bibliographiques
Millepertuis	Digoxine		Etude randomisée en groupes parallèles versus placebo sur 96 sujets sains recevant de la digoxine et un extrait de millepertuis, de formulation et de dosage différents, pendant 14 jours. L'effet dépend de la composition de l'extrait et du dosage en hyperforine. Aucune modification PK si l'extrait ne contient pas d'hyperforine. Plus l'extrait est dosé en hyperforine, plus les paramètres PK de la digoxine sont fortement modifiés (diminution de l'AUC, de la Cmax et de la Cmin).	Mueller SC, Uehleke B, Woehling H, et al. Effect of St John's wort dose and preparations on the pharmacokinetics of digoxin. Clin Pharmacol Ther. 2004 ; 75, 546– 57.
Millepertuis	Digoxine		L'administration d'un extrait de millepertuis à 8 volontaires sains pendant 14 jours diminue les taux d'une dose unique de digoxine de 18% et augmente l'expression duodénale de la PGP et du CYP3A4.	Durr D, Stieger B, Kullak-Ublick GA, et al. St John's wort induces intestinal P-glycoprotein/MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4. Clin Pharmacol Ther. 2000 ; 68, 598–604.
Millepertuis	Fexofenadine		Etude sur 12 volontaires sains. Une dose unique de 900mg de millepertuis augmente la Cmax de la fexofenadine et diminue sa clairance. L'administration à long terme de millepertuis provoque au contraire une diminution de la Cmax et une augmentation de la clairance de la fexofenadine	Wang Z, Hamman MA, Huang SM, et al. Effect of St John's wort on the pharmacokinetics of fexofenadine. Clin Pharmacol Ther. 2002;71:414–420.
Millepertuis	Fexofenadine		Etudé sur 21 sujets sains recevant 12 jours de millepertuis. Augmentation de la clairance orale d'une dose unique de fexofenadine	Dresser GK, Schwarz UI, Wilkinson GR et al. Coordinate induction of both cytochrome P4503A and MDR1 by St John's wort in healthy subjects. Clin Pharmacol Ther. 2003;73:41–50.

Molécule	Molécule associée	Conduite à tenir	Effet de l'interaction	Références bibliographiques
Millepertuis	Gliclazide		Etude sur 21 volontaires sains recevant soit du gliclazide seul soit du gliclazide et du millepertuis (300mg 3 fois par jour) pendant 15 jours. Diminution de l'AUC, de la 1/2 vie d'élimination et de la clairance du gliclazide. L'importance de l'effet n'est pas influencée par le génotype du 2C9	Xu H, Williams KM, Liauw WS et al. Effects of St John's wort and CYP2C9 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of gliclazide. Br J Pharmacol. 2008;153:1579-1586.
Millepertuis	Imatinib		Etude en cross over sur 10 volontaires sains recevant des doses uniques d'imatinib (400 mg) avant et après 15 jours de millepertuis (900 mg). Réduction de l'AUC (de 32%) de la Cmax (de 29%) et de la demie vie (de 21%) de l'imatinib	Smith P, Bullock JM, Booker B Met al. The influence of St. John's wort on the pharmacokinetics and protein binding of imatinib mesylate. Pharmacotherapy. 2004;24:1508-1514
Millepertuis	Indinavir		Etude sur 8 volontaires sains recevant de l'indinavir (4 doses à 800mg) suivies de 14 jours de millepertuis (300mg 3 fois par jour). Diminution de l'AUC et des concentrations plasmatiques d'indinavir	Piscitelli SC, Burstein AH, Chait D, et al. Indinavir concentrations and St John's wort. Lancet. 2000;355:547-548
Millepertuis	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine		5 cas rapportés avec symptômes tels que diarrhées, sueurs, myalgies, myoclonies, troubles neuropsychiques faisant penser à un syndrome sérotoninergique	Lantz MS, Buchalter E, Giambanco V. St. John's wort and antidepressant drug interactions in the elderly. J Geriatr Psychiatry Neurol. 1999;12:7-10.
Millepertuis	Irinotécan	Possible diminution de l'effet de l'irinotécan. Eviter l'association	Etude randomisée en cross over sur 5 patients traités par irinotécan (350mg/m2 toutes les 3 semaines) avec ou non du millepertuis Diminution des concentrations plasmatiques du métabolite actif de l'irinotécan (SN-38) chez les patients recevant du millepertuis.	Mathijssen RH, Verweij J, Bruijn J, et al. Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. J Natl Cancer Inst. 2002;94:1247-1249.

Molécule	Molécule associée	Conduite à tenir	Effet de l'interaction	Références bibliographiques
Millepertuis	Méthadone		Etude sur 4 patients sous méthadone recevant du millepertuis (900mg/jour) pendant plusieurs semaines. Diminution des concentrations plasmatiques de méthadone.	Eich-Höchli D, Oppliger R, Golay KP, et al. Methadone maintenance treatment and St. John's wort—a case report. <i>Pharmacopsychiatry</i> . 2003;36:35–37.
Millepertuis	Rosiglitazone		Etude pharmacocinétique sur 27 sujets sains évaluant l'effet de l'administration du millepertuis sur le métabolisme de la rosiglitazone. Une dose unique de 900mg de millepertuis diminue l'AUC d'une dose unique de rosiglitazone et augmente sa clairance.	Hruska MW, Cheong JA, Langae TY, et al. Effect of St John's wort administration on CYP2C8 mediated rosiglitazone metabolism. <i>Clin Pharmacol Ther</i> . 2005 ;77, P35.
Millepertuis	Sertraline		1 rapport de cas d'épisode maniaque chez une femme de 28 ans consommant du millepertuis et de la sertraline	Barbel DM, Yusuf B, O'Shea D, et al. Mania in a patient receiving testosterone replacement postorchidectomy taking St John's wort and sertraline. <i>J Psychopharmacol</i> . 2000;14:84–86.
Millepertuis	Tacrolimus		1 rapport de cas de diminution des concentrations plasmatiques de tacrolimus 1 mois après le début d'un traitement par millepertuis chez un homme de 65 ans transplanté rénal. Taux revenus à la normale à l'arrêt du millepertuis	Bolley R, Zülke C, Kammerl M, Fischereder M, et al. Tacrolimus-induced nephrotoxicity unmasked by induction of the CYP3A4 system with St John's wort. <i>Transplantation</i> . 2002;73:1009
Millepertuis	Tacrolimus		Etude sur 10 sujets sains recevant une dose unique de tacrolimus (0,1 mg/kg) avant et au cours de 18 jours de millepertuis (300mg 3 fois par jour) Diminution significative de l'AUC du tacrolimus.	Hebert MF, Park JM, Chen YL, et al. Effects of St. John's wort (Hypericum perforatum) on tacrolimus pharmacokinetics in healthy volunteers. <i>J Clin Pharmacol</i> . 2004;44:89–94.
Millepertuis	Tacrolimus	Risque de rejet de greffe, éviter l'association	Etude sur 10 transplantés rénaux recevant du millepertuis (600mg par jour pendant 14 jours) en plus du traitement habituel (tacrolimus et mycophénolate mofétil). Diminution des concentrations plasmatiques du tacrolimus. Retour aux concentrations plasmatiques normales 2 semaines après arrêt du millepertuis.	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. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2003;18:819–822.

Molécule	Molécule associée	Conduite à tenir	Effet de l'interaction	Références bibliographiques
Millepertuis	Venlafaxine		1 cas rapporté de cas avec syndrome sérotoninergique chez un patient ayant consommé du millepertuis et de la venlafaxine de façon concomitante. Régression des symptômes 3 jours après arrêt du millepertuis.	Prost N, Tichadou L, Rodor F, et al. St. Johns wort-venlafaxine interaction. Presse Med. 2000;29:1285-1286
Millpertuis	Voriconazole		Etude sur 17 volontaires sains recevant 15 jours de millepertuis (300mg 3 fois par jour) et une dose unique de voriconazole (400mg) à J1 et J15. Pas d'effet sur le voriconazole administré à J1 mais diminution significative de l'AUC et augmentation de la clairance du voriconazole administré à J15	Rengelshausen J, Banfield M, Riedel KD, et al. Opposite effects of short-term and long-term St John's wort on voriconazole pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther. 2005 ; 78, 25-33.
Réglisse	Antihypertenseurs		Etude chez 11 patients suivant un traitement anti hypertenseur. Augmentation de la pression sanguine moyenne. La même étude chez des patients normo tendus trouve une augmentation plus faible de la pression artérielle	Sigurjonsdottir HA, Manhem K, Axelson M, et al. Subjects with essential hypertension are more sensitive to the inhibition of 11 β -HSD by liquorice. J Hum Hypertens 2003 ; 17, 125-31.
Réglisse	Antihypertenseurs		Etude sur 3 groupes de volontaires sains consommant de la réglisse. Augmentation significative de la pression artérielle systolique. Le groupe consommant la plus grosse des a connu la plus grande augmentation et a été le seul groupe à connaître une augmentation statistiquement significative de la pression artérielle diastolique.	Sigurjonsdóttir HÁ, Franzson L, Manhem K, et al. Licorice-induced rise in blood pressure: a linear dose-response relationship. J Hum Hypertens 2001 ; 15, 549-52.

Molécule	Molécule associée	Conduite à tenir	Effet de l'interaction	Références bibliographiques
Réglisse	Corticoïdes		Plusieurs rapports de cas d'hypokaliémie suite à la consommation concomitante de réglisse et de corticoïdes	<p>Murphy SC, Agger S, Rainey PM. Too much of a good thing: a woman with hypertension and hypokalemia. Clin Chem. 2009;55(12):2093-6 Francini-</p> <p>Pesenti F, Puato M, Piccoli A, et al. Licorice-induced hypokalaemia and water retention in the absence of hypertension. Phytother Res. 2008 Apr;22(4):563-5.</p> <p>Mumoli N, Cei M. Licorice-induced hypokalemia. Int J Cardiol. 2008;124(3):e42-4.</p> <p>Yamamoto T, Hatanaka M, Matsuda J et al. Clinical characteristics of five elderly patients with severe hypokalemia induced by glycyrrhizin derivatives. Nippon Jinzo Gakkai Shi. 2010;52(1):80-5.</p> <p>Yorgun H, Aksoy H, Sendur MA, et al. Brugada syndrome with aborted sudden cardiac death related to licorice-induced hypokalemia. Med Princ Pract. 2010;19(6):485-9.</p>
Soja (forme fermentée, natto)	Acenocoumarol		Etude sur 12 volontaires sains stables sous acenocoumarol. Diminution de l'INR moyen 24 heures après la consommation de soja fermenté (repas unique contenant 100g de soja fermenté). Effet cliniquement important chez 6 des 12 patients	<p>Schurgers LJ, Shearer MJ, Hamulyák K. Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationships in healthy subjects. Blood. 2004 ;104, 2682-9.</p>
Soja (extrait)	Levothyroxine		1 rapport de cas décrivant une femme ayant besoin de doses anormalement haute de levothyroxine suite à la consommation quotidienne d'extraits de soja. Doses nécessaires revenues à la normale après séparation des prises dans le temps.	<p>Bell DS, Ovalle F. Use of soy protein supplement and resultant need for increased dose of levothyroxine. Endocr Pract. 2001 ; 7, 193-4.</p>

Molécule	Molécule associée	Conduite à tenir	Effet de l'interaction	Références bibliographiques
Soja (lait)	Levothyroxine		1 rapport de cas d'échec thérapeutique de levothyroxine aux doses usuelles chez un nouveau né souffrant d'hypothyroïdisme primaire et nourri au lait de soja. Réussite du traitement après remplacement par du lait de soja par du lait de vache	Chorazy PA, Himmelhoch S, Hopwood NJ, et al. Persistent hypothyroidism in an infant receiving a soy formula: case report and review of the literature. <i>Pediatrics</i> . 1995 ; 96, 148–50.
Soja (Daidzéine)	Théophylline	Mieux vaut ne pas associer le soja à la théophylline, médicamenteusement à marge thérapeutique étroite	Etude contrôlée par placebo sur 20 patients non fumeurs. Un pré traitement par Daidzéine augmente l'AUC, les taux maximum et la 1/2 vie d'élimination de la théophylline de façon significative	Peng W-X, Li H-D, Zhou H-H. Effect of daidzein on CYP1A2 activity and pharmacokinetics of theophylline in healthy volunteers. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> . 2003 ; 59, 237–41
Soja (lait)	Warfarine		1 rapport de cas de diminution d'INR chez un patient stable sous warfarine après consommation quotidienne de lait de soja pendant 4 semaines	Cambria-Kiely JA. Effect of soy milk on warfarin efficacy. <i>Ann Pharmacother</i> . 2002 ; 36, 1893–6.
Soja (forme fermentée, natto)	Warfarine		Etude rétrospective sur 10 patients sous warfarine. Augmentation des valeurs du thrombotest après consommation du natto. Ampleur de la hausse liée à la quantité de produit consommé	Kudo T. Warfarin antagonism of natto and increase in serum vitamin K by intake of natto. <i>Artery</i> . 1990 ; 17, 189–201.
Thé vert	Warfarine		1 rapport de cas de diminution d'INR chez un patient sous warfarine consommant de grandes quantités de thé vert (entre 2 et 4L par jour)	Taylor JR, Wilt VM. Probable antagonism of warfarin by green tea. <i>Ann Pharmacother</i> . 1999 ; 33, 426–8.
Thé vert	Fer		10 femmes ont consommé, pendant 4 jours consécutifs, deux repas identiques marqués au fer radioactif, l'un enrichi en extrait phénolique de thé vert (contenant 37mg de catéchines), l'autre sans cet extrait. Au terme de cette étude, il a été montré une diminution significative de l'absorption du fer par l'extrait de thé vert.	Samman S, Sandström B, Bjørndal Toft M, et al. Green tea or rosemary extract added to foods reduces nonheme-iron absorption. <i>Am J Clin Nutr</i> . 2001 ; 73, 607–12.

Molécule	Molécule associée	Conduite à tenir	Effet de l'interaction	Références bibliographiques
Thé noir	Fer		Dans une revue de littérature sur 16 études, la consommation de thé n'influence pas les statuts ferritiques des personnes avec des réserves en fer suffisantes (fréquent dans les pays occidentaux) mais semble avoir un effet négatif chez les personnes avec un statut en fer plus bas.	Thankachan P, Walezyk T, Muthayya S, et al. Iron absorption in young Indian women: the interaction of iron status with the influence of tea and ascorbic acid. Am J Clin Nutr . 2008 ; 87, 881–6.
Thé noir	Fer		Etude clinique. 150mL de thé noir diminue l'absorption de fer radio marqué présent dans un repas de 59% chez 10 femmes souffrant d'anémie ferriprive et de 49% chez 10 sujets contrôles sans anémie. La diminution d'absorption a été augmentée à 66% dans les deux groupes après l'augmentation de la quantité de thé à 300mL	Thankachan P, Walezyk T, Muthayya S, et al. Iron absorption in young Indian women: the interaction of iron status with the influence of tea and ascorbic acid. Am J Clin Nutr . 2008 ; 87, 881–6.
Thé noir	Fer	Respecter un intervalle de temps suffisant (environ 2h) entre la prise de thé et de fer	Il rapport de cas de mauvaise réponse à une supplémentation en fer chez un patient consommant chaque jour 2 litres de thé noir. Réponse améliorée à l'arrêt du thé	Mahlknecht U, Weidmann E, Seipelt G. Black tea delays recovery from iron-deficiency anaemia. Haematologica. 2001 ; 86, 559



Serment des Apothicaire

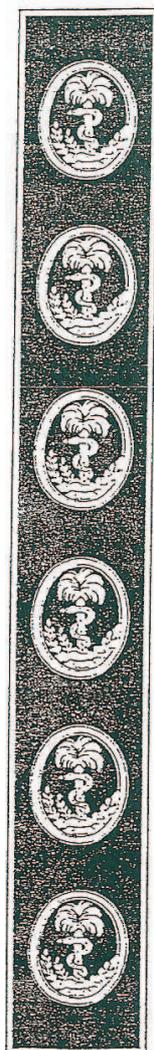
Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.



BIBLIOGRAPHIE

^I The regulatory status of Complementary and Alternative Medicine for medical doctors in Europe

^{II} Syndicat de la Diététique et des Compléments Alimentaires. Le marché des compléments alimentaires : chiffres clés 2006. <http://www.complementalimentaire.org>, consulté le 05 mai 2011.

^{III} 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 05 mai 2011.

^{IV} Palayer C. Médecines non conventionnelles: législation et pratiques professionnelles. Th D Pharm, Lyon; 2004.

^V OMS. Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2002-2005. <http://www.who.int/fr/>, consulté le 5 mai 2011.

^{VI} National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM). The use of Complementary and Alternative Medicine in the United States. http://nccam.nih.gov/news/camsurvey_fsl.htm, consulté le 5 mai 2011

^{VII} Zollman C, Vickers A. What is complementary medicine? BMJ, 1999 Sep 11; 319(7211): 693-6.

^{VIII} Robinson MM, Zhang X. Traditional medicines : global situation, issues and challenges. The world medicines situation 3rd edition, geneva, 2011.

^{IX} Calixto JB. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). Brazilian Journal of Medicine and Biological Research, 2000, 33:179–189.

^X Barnes PM, Powell-griner E, McFann K et al. Complementary and Alternative Medicine Use Among Adults: United States, 2002. Adv data. 2004 May 27; (343): 1-19.

^{XI} Zollman C, Vickers A. ABC of complementary medicine. Users and practitioners of complementary medicine. *BMJ*, 1999 Sep 25; 319(7213):836-8.

^{XII} Syndicat de la Diététique et des Compléments Alimentaires, Chifres clé 2008. Publié en mars 2009.

^{XIII} Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990–1997: results of a follow-up national survey. *JAMA* 280(18):1569–75. Nov. 11, 1998.

^{XIV} Nahin RL, Barnes PM, Stussman BJ, et al. Costs of Complementary and Alternative Medicine (CAM) and Frequency of Visits to CAM Practitioners: United States, 2007. *Natl Health Stat Reports*. 2009 Jul 30 (18) : 1-14.

^{XV} Barnes PM, Bloom B, Nahin RL. Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States, 2007. *Natl Health Stat Reports*. 2008 Dec 10 ; (12) : 1-23.

^{XVI} De Smet P. Herbal medicine in Europe: Relaxing regulatory standards. *New England Journal of Medicine*, 2005, 352(12):1176–1178.

^{XVII} Molassiotis A, Fernandez-ortega P, Pud D et al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey, *Ann Oncol*. 2005 Apr; 16(4): 655–63

^{XVIII} E.Ernst, Noncompliance with conventional medicine and use of complementary/alternative medicine. *J Postgrad Med*. 2007 Apr-Jun; 53(2): 85.

^{XIX} VM Jose, A Bhalla, N Sharma et al, Study of association between use of complementary and alternative medicine and non-compliance with modern medicine in patients presenting to the emergency department. *J Postgrad Med*. 2007 Apr-Jun; 53(2): 96-101.

^{XX} Licensing herbal medicines products. <http://www.thmp.eu/>, consulté le 10 mai 2011.

^{XXI} Horn JR, Hansten PD, Complementary and Alternative Options Pose Risks. Pharmacy Times, December 2007

^{XXII} Huang WF, Wen K-C, Hsiao M-L. Adulteration by synthetic therapeutic substances of traditional Chinese medicines in Taiwan. J Clin Pharmacol 1997; 37: 344–50. Drugs. Arthritis Rheum 1995; 38: 614–17.

^{XXIII} Calop J, Limat S, Fernandez C, et al. Pharmacie clinique et thérapeutique. 3^{ème} ed. paris : Masson ; 2008.

^{XXIV} Leung VW, Shalansky SJ, Lo M et al. CAM Use and Risk of Adverse Effects in Patients Receiving Warfarin, The Annals of Pharmacotherapy, 2009 May; (43): 875-81.

^{XXV} Collège des médecins du Québec et Ordre des Pharmaciens du Québec. Les produits de santé naturels, pour mieux conseiller vos patients. Octobre 2004.

^{XXVI} Interactions entre phytothérapie et médicaments, Forum Med Suisse No 29/30 23 juillet 2003

^{XXVII} Rodeiro I, Donato MT, Jimenez N et al. Inhibition of Human P450 Enzymes by Natural Extracts Used in Traditional Medicine. Phytother. Res. 2009 Feb; 23 (2): 279–282

^{XXVIII} Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses, comprendre et décider. Le Guide 2011. Prescrire, Dec 2010 n°326 (supplément)

^{XXIX} La conciliation des traitements médicamenteux. SOP MED' REC. CTM. Kit du mode d'emploi.

^{XXX} HAS, Elaboration de recommandations de bonnes pratique, rédaction de l'argumentaire scientifique et des recommandations. Décembre 2010. <http://has-santé.fr>, consulté le 10 février 2011.

^{XXXI} Régie régionale de Montréal, Grille d'analyse de sites web. 1997

^{XXXII} Cohen's and Fleiss's Kappa program, Concordance in ordinal data. In SatTools (en ligne) disponible sur http://www.stattools.net/CohenKappa_Pgm.php (consulté le 9 novembre 2011)

^{XXXIII} Landis JR, Koch GG- The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977a ; 33 : 159-174.

^{XXXIV} BERGERI I, MICHEL R., BOUTIN J-P, Tout savoir ou presque sur le coefficient kappa. *Med Trop* 2002 ; 62 : 634-636

^{XXXV} ANAES, Grille d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Janvier 2000

^{XXXVI} Busse JW, Heaton G, Wu P, et al. Disclosure of natural product use to primary care physicians: a cross-sectional survey of naturopathic clinic attendees. *Mayo Clin Proc* 2005, 80(5): 616-623.

^{XXXVII} Goldman RD, Rogovik AL, Lai D, et al. Potential interactions of drug natural health products and natural health products-natural health products among children. *J Pediatr* 2008, 152(4): 521-526, 526 e521-524.

^{XXXVIII} Bausell RB, Lee WL, Berman BM. Demographic and health-related correlates to visits to complementary and alternative medical providers. *Med Care* 39 (2): 190-6.Feb.2001.

^{XXXIX} Landmark Healthcare, Inc. The Landmark Report on Public Perceptions of Alternative Care. Landmark Healthcare, Inc., Sacramento, CA.1998.

^{XL} Mackenzie ER, Taylor L, Bloom BS, et al. Ethnic minority use of complementary and alternative medicine (CAM): A national probability survey of CAM utilizers. *Alternative Therapies in Health and Medicine* 9(4): 50-56.2003.

^{XL1} Ni H, Simile C, Hardy AM. Utilization of complementary and alternative medicine by United States adults: Results from the 1999 National Health Interview Survey. *Med Care* 40(4): 353–8. Apr. 2002.

^{XLII} Oldendick R, Coker AL, Wieland D, et al. Population-based survey of complementary and alternative medicine usage, patient satisfaction, and physician involvement. *Southern Medical Journal* 93(4): 375–81. 2000.

^{XLIII} Paramore LC. Use of alternative therapies: Estimates from the 1994 Robert Wood Johnson Foundation National Access to Care Survey. *J Pain Symptom Manage* 13(2): 83–9. Feb. 1997.

^{XLIV} Rafferty AP, Mc Gee HB, Miller CE, et al. Prevalence of complementary and alternative medicine use: State-specific estimates from the 2001 Behavioural Risk Factor Surveillance System. *Am J Public Health* 92(10): 1598–1600. 2002.

^{XLV} Metcalfe et al. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2010, 10:58

^{XLVI} Quan H, Lai D, Johnson D, Verhoef M, et al: Complementary and alternative medicine use among Chinese and white Canadians. *Can Fam Physician* 2008, 54(11): 1563-1569.

^{XLVII} Saydah SH, Eberhardt MS: Use of complementary and alternative medicine among adults with chronic diseases: United States 2002. *J Altern Complement Med* 2006, 12(8): 805-812.

^{XLVIII} Sparber A, Wootton JC. Surveys of complementary and alternative medicine: Part II use of alternative and complementary cancer therapies. *J Altern Complement Med* 7(3): 281–7. June 2001.

^{XLIX} Sparber A, Wootton JC. Surveys of complementary and alternative medicine: Part III use of alternative and complementary therapies for HIV/AIDS. *J Altern Complement Med* 7(4): 371–7. Aug. 2001

^L Sirois FM. Motivations for consulting complementary and alternative medicine practitioners: a comparison of consumers from 1997-8 and 2005. *BMC Complement Altern Med* 2008, 8:16.

^{LI} Samdup DZ, Smith RG, Il Song S: The use of complementary and alternative medicine in children with chronic medical conditions. *Am J Phys Med Rehabil* 2006, 85(10): 842-846

^{LII} Andrews G, Boon H: CAM in Canada: places, practices, research. *Complementary Therapies in Clinical Practice* 2005, 11:21-27.

^{LIII} Brown CM, Barner JC, Shah S. Community pharmacists' actions when patients use complementary and alternative therapies with medications. *J Am Pharm Assoc.* 2005; 45:41-47.

^{LIV} Fugh-Berman A, Herb-drug interactions. *Lancet* 2000-8-335,134-138.

^{LV} Awang DVC. Maternal use of ginseng and neonatal androgenization. *JAMA* 1991; 266: 363

^{LVI} J. David Phillipson. Interactions of herbs with other medicines. *The European Phytojournal Issue 1 draft - in press* www.ex.ac.uk/phytonet/phytojournal/ consulté le 01/07/201