

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

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

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année 2015

N°

<p>PHYTOTHÉRAPIE ET MÉNopause : INTERACTIONS PLANTES ET MÉDICAMENTS – PARTICIPATION A HEDRINE</p>

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ÉTAT

Par

Noémie MASSACRIER

Née le 30/07/1988 à Grenoble (38)

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE*

Le : 16/06/2015

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury : Dr Isabelle Hininger-Favier ; MCU en Biochimie, UFR de Pharmacie
Grenoble.

Directeur de thèse : Dr Florence Souard ; MCU en Pharmacognosie, UFR de Pharmacie
Grenoble.

Membres :

Dr Nathalie Fouilhé Sam-Lai ; Pharmacien, CRPV Grenoble.

Dr Isabelle Burlet ; Pharmacien titulaire d'officine.

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

LISTE DES ENSEIGNANTS

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER Lantou.Faure@ujf-grenoble.fr



Doyen de la Faculté : M. le Pr. Christophe RIBUOT

Vice-doyen et Directrice des Etudes : Mme Delphine ALDEBERT

Année 2014-2015

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT**	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	D4	LAPM_UMR SNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoit	D5	THEMAS TMC-DMAG (UMR CNRS 5525)
PU	BAKRI	Aziz	D5	TMC-DMAG
MCU	BATANDIER	Cécile	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU-PH	BEDOUCHE	Pierrick	D5	THEMAS TMC-DMAG (UMR CNRS 5525)
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	BELLET	Beatrice	D5	-
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
MCU	BRETON	Jean	D1	L.C.I.B. - UMR E3 CEA/UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	D4	IBS
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
Professeur Emérite	CALOP	Jean	D5	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM
MCU	CHOISNARD	Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU-PH	CORNET	Murielle	D4	THEREX, TMC-DMAG
PU-PH	DANEL	Vincent	D5	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	DELETRAZ-DELPORTE	Martine	D5	Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128) UCB

Mise à jour le 17 novembre 2014 par Lantou FAURE NEUHAUSER

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX - France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER

Lantou.Faure@ujf-grenoble.fr



MCU	DEMEILLIERS	Christine	D1	LBFA, Inserm U1055
PU	DROUET	Christian	D4	AGDM - CNRS 3405
PU	DROUET	Emmanuel	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU	DURMORT-MEUNIER	Claire	D1	I.B.S
PU-PH	FAURE	Patrice	D1	HP2-Inserm U1042
PRCE	FITE	Andrée	D6	-
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	D3	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GILLY	Catherine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	D5	HP2-Inserm U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	D6	-
Professeure Emerite	GRILLOT	Renée	D4	-
MCU	GROSSET	Catherine	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GUIEU	Valérie	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	HININGER-FAVIER	Isabelle	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	KHALEF	Nawel	D5	TIMC-IMAG
MCU	KRIVOBOK	Serge	D3	IRTSV
PU	LENORMAND	Jean Luc	D1	THEREX, TIMC-IMAG
PU	MARTIN	Donald	D1	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF-CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	D4	L.E.C.A
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	D4	THEREX, TIMC-IMAG
MCU	MOUHAMADOU	Bello	D3	L.E.C.A
MCU	NICOLLE	Edwige	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	OUKACINE	Farid	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PERES	Basile	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PEUCHMAUR	Marine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	PEYRIN	Eric	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	RACHIDI	Walid	D1	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF

Mise à jour le 17 novembre 2014 par Lantou FAURE NEUHAUSER

MCU	RAVELET	Corinne	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	RIBUOT	Christophe	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	RIEU	Isabelle	D5	-
Professeure Émérite	ROUSSEL	Anne-Marie	D1	-
PU-PH	SEVE	Michel	D1	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
PAST	TROILLER	Patrice	D5	-
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	WOUESSIDJEWE	Denis	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063

** D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DABMT) »

D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »

D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments » (O3-PAM)

D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »

D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »

D6 : Département « Anglais »

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CR : Centre de Recherche Institut

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DCE : Doctorants Contractuels

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et de Cognition et Ontogénèse »

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogénèse

IFI :

IIS : Institut de Biologie Structurale

JR : Jean Rogot

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse 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

LR : Laboratoire des Radio-pharmaceutiques

MCU : Maîtres de Conférences des Universités

MCU-PH : Maîtres de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

PU : Professeurs des Universités

PU-PH : Professeurs des Universités et Praticiens Hospitaliers

TYMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

UMR : Unité Mixte de Recherche

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

Au président de thèse,

Mme HININGER-FAVIER Isabelle

Merci d'avoir accepté de juger mon travail et de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury. Merci pour la confiance que vous m'avez accordée.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A mon directeur de thèse,

Mme SOUARD Florence

Merci à vous d'avoir accepté que je fasse partie du projet HEDRINE, ce ne fut pas une mince affaire, mais cela en valait la peine. Je vous remercie pour vos précieux conseils qui m'ont permis de mener à bien ce travail, pour le temps que vous m'avez consacré et pour les corrections. Merci pour votre motivation, vos encouragements et votre soutien.

Je vous prie d'accepter le témoignage de ma reconnaissance.

A mes juges,

Mme FOUILHE SAM-LAÏ Nathalie

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail,

Pour l'intérêt et le temps que vous avez bien voulu porter à mon travail et merci pour vos précieux conseils lors de notre rencontre au Centre de Pharmacovigilance.

Veillez trouver ici mes sincères remerciements.

Mme BURLET Isabelle

Merci à toi d'avoir bien voulu accepter de faire partie de mon jury de thèse et de juger mon travail. C'est une grande première pour toi alors j'espère que cela sera une bonne expérience.

Je te remercie également pour le savoir que tu m'as transmis durant les 4 années passées au sein de ton officine, je pense avoir eu beaucoup de chance de t'avoir comme maître de stage lors de ma 6^{ème} année.

Et sans oublier ...

A mes parents,

« Moune » et « Pa », il est vrai que vous ne m'avez jamais poussée à faire de longues études mais vous avez su m'encourager, durant ces 9 années (au total), à aller jusqu'au bout en m'apportant tout l'amour et le réconfort nécessaire. Merci à vous d'avoir toujours été là pour moi, dans les bons comme les mauvais moments, et c'est grâce à vous que je suis devenue celle que je suis aujourd'hui. Et surtout merci de me supporter au quotidien, chose pas toujours facile ! J'espère qu'aujourd'hui vous êtes fiers de votre fille.

Merci à toi, Moune, pour la relecture de ce travail.

Tellement fière de vous avoir comme parents, vous êtes tellement géniaux. Je vous aime fort. La toche.

A mes frères, belles-sœurs chéries et ma princesse Maylie

Merci d'être présents pour moi et pour tous les bons moments que l'on passe ensemble quand je rentre à la maison. C'est toujours un plaisir de vous avoir à mes côtés.

Ma princesse Maylie, mon petit rayon de soleil, j'espère que tu es fière de tatie Nono, en tout cas, moi je suis la plus heureuse des taties.

Parce qu'on ne se le dit jamais assez : je vous aime très fort.

A mamie,

« Mamilène », merci de m'avoir supportée pendant toutes les années où tu m'as hébergée chez toi et Papi. Je sais que je ne suis pas toujours facile à vivre mais comme on dit « qui aime bien chatie bien ». Je prendrai bientôt mon envol, je ne serai plus là pour veiller sur toi, alors prends soin de toi. Je t'embrasse fort.

A Papi, mémé et pépé,

Merci pour vos perpétuels encouragements et votre affection. J'aurai tant aimé vous avoir à mes côtés aujourd'hui. J'espère que vous êtes fiers de moi de là-haut.

A ma Banane,

Sans qui je n'aurai jamais trouvé le courage d'y arriver. Merci pour l'aide que tu m'as apportée pour ce travail. Merci pour ton soutien, tes encouragements et tout ton amour. Tu

as su me faire remonter la pente et je ne t'en serai jamais assez reconnaissante. Et surtout merci de me supporter tous les jours malgré mon tempérament de feu.

Et merci à toi de m'avoir permis de rencontrer « petit-pied », il est tellement génial.

A mes GiGi,

Merci à vous, Cécilia et Marine, d'être présentes depuis toutes ces années. Quelle chance de vous avoir à mes côtés. Vous êtes des amies en OR. Merci pour tous les bons moments que l'on partage ensemble (potins, atelier coiffure/maquillage, voyages, fiesta, apéro...). C'est grâce à votre amour et amitié que j'ai « survécu » à ces 9 années d'études. Vous avez su me remonter le moral quand ça n'allait pas, me divertir au moment des partiels, me déstresser et me faire rire de tout et n'importe quoi. Je vous aime fort mes GiGi forever !!! Aujourd'hui une page se tourne, mais j'espère bien que celles qui suivront seront à vos côtés.

Sans oublier la dernière recrue : ma belle Lilo. On ne se connaît pas depuis très longtemps mais c'est tout comme. Je suis tellement heureuse d'avoir fait ta connaissance, merci pour les bons moments passés ensemble et j'espère que ce n'est que le début d'une belle et longue amitié.

A mes amies de pharmacie,

Ma Juju, Popo, Mathilde, Marion, Estelle, Aurélie, Gaëlle, Alexia ... sans qui les heures passées à la fac auraient été bien tristes. Merci pour votre amitié et votre soutien les filles. Je vous kiffe !

A mes ami(e)s d'ailleurs,

Merci pour votre présence à mes côtés et les bons moments passés ensemble.

A toute l'équipe de la Pharmacie de la Fauconnière à Seyssinet-Pariset,

Isabelle, Marielle, Michèle et Caroline...merci à vous pour votre bonne humeur, votre gentillesse, votre savoir que vous avez su me transmettre. J'ai beaucoup aimé travailler avec vous durant toutes mes études. Vous êtes des collègues en or.

Ce travail de thèse signe la fin de nombreuses années d'études de Pharmacie et je suis fière de les avoir partagées avec vous tous... un grand MERCI !

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ENSEIGNANTS	- 2 -
REMERCIEMENTS	- 5 -
TABLE DES MATIÈRES	- 8 -
PRINCIPALES ABRÉVIATIONS	- 11 -
LISTE DES FIGURES	- 13 -
LISTE DES TABLEAUX	- 14 -
LISTE DES ANNEXES	- 15 -
INTRODUCTION	- 16 -
I. MATÉRIELS ET MÉTHODES	- 18 -
1. CHOIX DE LA SPHÈRE	- 18 -
2. LIMITES	- 18 -
3. PHYSIOPATHOLOGIE ET PRISE EN CHARGE	- 18 -
4. RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES	- 20 -
4.1. SUR LES PLANTES MÉDICINALES LIÉES A CETTE SPHÈRE	- 20 -
4.2. SUR LES INTERACTIONS PLANTES MÉDICINALES/MÉDICAMENTS	- 23 -
4.3. INTERPRÉTATION	- 29 -
5. MATÉRIELS	- 29 -
II. LA MÉNOPAUSE	- 34 -
1. DÉFINITIONS ET PHYSIOPATHOLOGIE	- 34 -

2. LES CONSÉQUENCES PHYSIOLOGIQUES.....	- 36 -
3. PRISE EN CHARGE DE LA MÉNOPAUSE	- 41 -
3.1. LES RÈGLES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES	- 42 -
3.2. TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX CONVENTIONNELS.....	- 44 -
3.2.1. Traitement Hormonal de la Ménopause (THM).....	- 44 -
3.2.2. Traitements de la ménopause en dehors du THM.....	- 53 -
3.2.2.1. <i>Traitements hormonaux non substitutifs</i>	- 53 -
3.2.2.2. <i>Traitements symptomatiques non hormonaux de la ménopause</i>	- 55 -
3.2.2.3. <i>Traitements préventifs de l'ostéoporose post-ménopausique</i>	- 59 -
3.3. TRAITEMENTS ALTERNATIFS : LES PLANTES MÉDICINALES.....	- 61 -
3.3.1. Les plantes à phyto-œstrogènes.....	- 61 -
3.3.1.1. <i>Que sont les phyto-œstrogènes ou « phytohormones » ?</i>	- 61 -
3.3.1.2. <i>Plantes à phyto-œstrogènes utilisées lors de la ménopause</i>	- 68 -
3.3.2. Les autres plantes utilisées dans la symptomatologie de la ménopause.....	- 68 -
III. RÉSULTATS	- 69 -
1. LES INTERACTIONS PLANTES ET MÉDICAMENTS.....	- 69 -
1.1. GÉNÉRALITÉS.....	- 69 -
1.2. INTERACTIONS D'ORDRE PHARMACOCINÉTIQUE	- 70 -
1.3. INTERACTIONS D'ORDRE PHARMACODYNAMIQUE.....	- 72 -
1.4. LES DONNÉES CLINIQUES	- 72 -
2. TABLEAUX DE RÉSULTATS	- 73 -
IV. DISCUSSION.....	- 74 -
CONCLUSION.....	- 81 -

ANNEXES	- 83 -
BIBLIOGRAPHIE	- 256 -
SERMENT DE GALIEN	- 282 -

PRINCIPALES ABRÉVIATIONS

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AFEM : Association Française pour l'Étude de la Ménopause

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (devenue l'ANSM – Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé – depuis 2012)

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (devenue la HAS – Haute Autorité de Santé – depuis Janvier 2005)

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (créée le 1^{er} Juillet 2010 par la fusion de l'Afssa et l'Afsset)

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

CAS : *Case report*, cas rapporté

CISMef : Catalogue et Indexation des Sites Médicaux de langue Française

CYP : CYtochrome P450

DCI : Dénomination Commune Internationale

DHEA : DéHydroEpiAndrostérone

DHT : DiHydroTestostérone

DUMAS : Dépôt Universitaire de Mémoire Après Soutenance

E1 : Estrone ou Œstrone

E2 : 17 β-Estradiol ou 17 β-Œstradiol

E3 : Estriol ou Œstriol

Étude cohorte « **E3N** » : Étude épidémiologique réalisée chez des femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale

EC : Étude Clinique

ESTHER : *Estrogen and ThromboEmbolism Risk*

FSH : *Folliculo Stimulating Hormone*, hormone folliculostimulante

Gn-RH : *Gonadotrophin-Releasing Hormone*, hormone gonadolibérine

HAS : Haute Autorité de Santé

HEDRINE : *HErb DRug Interaction databasE*

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

IRSNA : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et Noradrénaline

LH : *Luteinizing Hormone*, hormone lutéinisante

MAC : Médecines Alternatives et Complémentaires

MWS : *Million Women Study*

NCCAM : *National Center for Complementary and Alternative Medicine*

NCCIH : *National Center for Complementary and Integrative Health*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PD : Pharmacodynamique

PC : Pharmacocinétique

PSN : Produits de Santé Naturels

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RE : Récepteurs aux Estrogènes

SERMs : *Selective Estrogen Receptor Modulators*, Modulateurs Sélectifs des Récepteurs aux œstrogènes

SNC : Système Nerveux Central

SHBG : *Sex Hormon Binding Globulin*, globuline de fixation des hormones sexuelles

SUDOC : Système Universitaire de Documentation

THM : Traitement Hormonal de la Ménopause

THS : Traitement Hormonal Substitutif

UGT : UDP-GlucuronylTransférase

UJF : Université Joseph Fourier

URL : *Uniform Resource Locator*, localisateur uniforme de ressource

WHI : *Women's Health Initiative*

WHO : *World Health Organization*

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Évidences cliniques des interactions d'après (22)	- 29 -
Figure 2 : Schématisation chronologique des différents stades entourant la ménopause d'après (1)	- 34 -
Figure 3 : Les bouleversements physiologiques lors de la ménopause	- 40 -
Figure 4 : Principe du Traitement Hormonal de la Ménopause	- 45 -
Figure 5 : Schéma séquentiel discontinu, 25 jours par mois d'après (2)	- 48 -
Figure 6 : Schéma séquentiel continu d'après (2)	- 49 -
Figure 7 : Schéma combiné discontinu, 25 jours par mois d'après (2)	- 49 -
Figure 8 : Schéma combiné continu d'après (2)	- 49 -
Figure 9 : Schéma thérapeutique simplifié du THM	- 50 -
Figure 10 : Structure des principaux phyto-œstrogènes d'après (55)	- 63 -
Figure 11 : Étapes de biodisponibilité des phyto-œstrogènes d'après (56)	- 66 -

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Incidence des symptômes de la ménopause selon l'AFEM d'après (2) - 39-

Tableau 2 : Contre-indications absolues, relatives et précautions d'emploi du THM d'après (7, 50, 51).....- 46 -

Tableau 3 : Signes d'hyper et d'hypo-oestrogénie d'après (1, 2)- 52 -

Tableau 4 : Prise en charge médicamenteuse de la migraine d'après (6).....- 58 -

Tableau 5 : Les principaux phyto-œstrogènes et leurs sources alimentaires d'après (1, 2).....- 64 -

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Le cycle menstruel normal de la femme en âge de procréer et sa régulation par l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien

Annexe 2 : Généralités sur les hormones ovariennes

Annexe 3 : Tableaux récapitulant les caractéristiques pharmacologiques et toxiques des principaux traitements médicamenteux utilisés à la ménopause

Annexe 4 : Liste, non exhaustive, des plantes médicinales les plus couramment utilisées à la ménopause par ordre alphabétique

Annexe 5 : Tableaux récapitulant les caractéristiques (drogues, composition chimique de la drogue, activités pharmacologiques, indications, précautions d'emploi et contre-indications) des principales plantes médicinales utilisées à la ménopause en fonction des différents symptômes climatiques

Annexe 6 : Table des interactions médicamenteuses, cytochrome P450 et P-glycoprotéine (P-gp) d'après (25)

Annexe 7 : Tableaux recensant les données bibliographiques trouvées au cours de mes recherches sur les interactions plante-médicament utilisés à la ménopause

INTRODUCTION

La ménopause est une période de transition hormonale naturelle dans la vie d'une femme qui s'accompagne souvent d'un cortège de désagréments pouvant gâcher leur quotidien. Les femmes d'aujourd'hui sont à la recherche d'une prise en charge holistique et appropriée. Cependant, depuis cette dernière décennie, le sentiment que les traitements hormonaux conventionnels peuvent, dans certains cas, induire plus de désagréments que de bienfaits, est grandissant.

Quelle qu'en soit l'origine (éthique, religieuse, médicale...), cette quête se traduit par un attrait toujours plus grand pour les thérapeutiques non conventionnelles dites « alternatives », « complémentaires » ou encore « parallèles », nommées par la communauté scientifique « Médecines Alternatives et Complémentaires » (MAC).

La phytothérapie – thérapeutique par les plantes – répond à première vue à cette préoccupation. Les femmes peuvent penser que cette médecine « naturelle » est sans danger pour la santé. Les données de la littérature le montrent cependant : la consommation de Produits de Santé Naturels (PSN) n'est pas toujours anodine. En effet, le risque d'interaction entre plantes et médicaments existe, des interactions sont connues et reconnues même si nombre d'entre elles sont encore mal documentées. Les plantes médicinales ne sont pas dénuées de toxicité directe et indirecte, et peuvent aboutir à un effet cliniquement grave ou néfaste, qu'elles soient prises seules ou associées à un traitement allopathique.

Par ailleurs, les plantes médicinales étant disponibles sans contrainte, les femmes ont tendance à pratiquer l'automédication sans tenir compte des éventuelles interactions avec les traitements conventionnels.

Pour permettre un accès simple et plus rapide à des données, validées scientifiquement, sur les interactions plante-médicament utilisées en période de

ménopause et, pour conforter les professionnels de santé ainsi que les patientes sur le choix des traitements et des plantes médicinales, la base de données HEDRINE a été créée, et mon travail se joint à ce projet.

Mon objectif consiste à documenter par des recherches bibliographiques sur les plantes médicinales couramment utilisées à la ménopause, pour détecter d'éventuelles interactions avec les traitements conventionnels hormonaux/non hormonaux ou déceler d'éventuelles toxicités. Ma problématique : **Quelles sont les associations plante-médicament à éviter lors de la prise en charge de la ménopause ?**

Afin de répondre au mieux à mon objectif, dans un premier temps, un rappel sur la physiopathologie de la ménopause sera effectué. Ensuite, j'aborderai la prise en charge de la ménopause par la médecine conventionnelle et par la phytothérapie. Une partie plus théorique sera consacrée aux différents mécanismes d'interactions possibles.

Et enfin, suivra la partie « Résultats » sur les interactions plante-médicament utilisées en période de ménopause et la discussion dans laquelle, je parlerai de l'intérêt de cet outil en pratique courante, de ses contraintes et des améliorations possibles.

I. MATÉRIELS ET MÉTHODES

1. CHOIX DE LA SPHÈRE

HEDRINE pour *HErb DRug INteraction databasE* (pour base de données des interactions plante-médicament) est une base de données créée par Florence Souard au cours des années 2012/2013. Sa conception fut basée sur le souhait de fournir aux professionnels de santé (médecins, pharmaciens) un moyen pour répondre à leurs interrogations concernant les interactions entre les plantes et les médicaments. En effet, la phytothérapie connaît actuellement un grand succès dans les pays occidentaux et la consommation de plantes médicinales a augmenté au cours de cette dernière décennie.

HEDRINE, en cours de développement, comporte à ce jour un peu plus de 146 plantes, 468 médicaments et 2903 interactions. Mon travail consiste donc, à apporter de nouvelles données, à l'enrichir de manière à ce que celle-ci devienne un outil de travail indispensable.

Pour parvenir à une telle concrétisation, mon travail de recherche s'oriente sur la prise en charge de la femme durant la ménopause.

2. LIMITES

En premier lieu, il convient de délimiter le sujet. Ainsi, dans l'intérêt d'HEDRINE et pour que son contenu reste de qualité, je fais le choix de me borner aux principales plantes médicinales pouvant être conseillées à la femme durant la ménopause dans la prise en charge des troubles climatériques et dans la prévention des risques à moyen et long terme.

3. PHYSIOPATHOLOGIE ET PRISE EN CHARGE

Cette démarche effectuée, et avant d'amorcer le cœur de ma thèse, j'ai fait un point sur la physiopathologie de la ménopause afin de mieux comprendre les raisons pour lesquelles

les femmes ressentent tant de désagréments. C'est donc pour cela qu'il m'a semblé judicieux de faire un bref rappel sur le cycle menstruel de la femme et son mécanisme de régulation, de définir la ménopause ainsi que de décrire les différents symptômes ressentis et les impacts potentiels sur la santé à court, moyen et long terme. C'est dans cet objectif, que des ouvrages généraux ont été consultés en plus de quelques recherches bibliographiques :

- ✓ Drapier-Faure E, Jamin C. *La ménopause*. Paris: Doin ; 2003 (1)
- ✓ Lopès P. *Guide pratique de la ménopause*. Paris: Masson ; 2004 (2)
- ✓ Wendum J. *Guide encyclopédique de la ménopause*. Paris: Frison-Roche ; 1997 (3)
- ✓ Robin G, Dewailly D. « La périménopause en 2007 : de la physiopathologie à la prise en charge thérapeutique ». *Médecine Thérapeutique Médecine de la Reproduction*. Mars-avril 2007 ; 9(2):114-123 (4)
- ✓ Association Française pour l'Étude de la Ménopause (AFEM). Disponible sur – <http://www.menopauseafem.com/afem/> – (5)

Dans un cheminement logique, la prise en charge thérapeutique de cette pathologie a été approfondie par le biais des consensus de la HAS – Haute Autorité de Santé – www.has-sante.fr/ – mais pas seulement. En effet, les sites internet et ouvrages suivants ont été d'une réelle utilité :

- ✓ ANSM – Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé – ansm.sante.fr –
- ✓ Caulin C, Vidal SA. *Vidal Recos recommandations en pratique, 2014 : 175 stratégies thérapeutiques*. Issy-les-Moulineaux : Vidal ; 2014 (6)
- ✓ Dorosz P, Vital Durand D, Le Jeune C. *Guide pratique des médicaments*. Paris: Maloine ; 2015 (7)

- ✓ *Le Dictionnaire VIDAL 2014* : ouvrage dans lequel on retrouve les RCP (Résumés des Caractéristiques du Produit) des médicaments (8)

Par la suite, un focus, sur la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et la toxicité des médicaments de cette sphère, a été effectué. Cette étape est cruciale permettant par la suite, une lecture critique des articles/documents mais aussi de tirer des conclusions par croisement de données. En sachant que le médicament X a une forte fixation aux protéines plasmatiques et que la plante Y a un métabolite qui en fait de même, je pourrais éventuellement conclure en un possible déplacement d'équilibre entraînant un surdosage en principe actif, par exemple.

Afin de réunir les données nécessaires, je me suis référée au Dictionnaire Vidal 2014 et à la base de données Thériaque (9) disponible à l'adresse – <http://www.theriaque.org> –, en plus de la consultation d'un ouvrage classique de pharmacologie tel que : Katzung BG. *Pharmacologie fondamentale et clinique*. Padoue, Italie: Piccin; 2006 (10).

4. RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES

4.1. SUR LES PLANTES MÉDICINALES LIÉES A CETTE SPHÈRE

Cette étape consiste en l'élaboration d'une liste, non exhaustive, répertoriant les principales plantes médicinales actuellement référencées dans la littérature comme ayant des propriétés dans la symptomatologie de la ménopause. Les références commercialisées par les leaders de produits de phytothérapie ont constitué l'amorce de ce travail, mais pas seulement. En effet, la consultation d'un certain nombre d'ouvrages de base en phytothérapie, pharmacognosie, phytochimie et botanique ainsi que des livres regroupant des monographies sur les plantes médicinales ont été systématiquement consultés afin de répertorier les plantes traditionnellement utilisées dans les troubles de la ménopause et de décrire pour chacune d'entre elles : les noms français/latin/anglais, la ou les drogue(s) utilisée(s), la composition chimique de la ou les drogue(s) avec les principes actifs connus

pour être responsables de l'activité de la plante médicinale, leurs allégations pharmacologiques, leurs principales indications et leurs éventuelles précautions d'emploi et contre-indications. Les principaux ouvrages consultés sont les suivants :

- ✓ Anton R, Bernard M, Wichtl M. *Plantes thérapeutiques: tradition, pratique officinale, science et thérapeutique*. Paris : Cachan, France: Éditions Tech & Doc ; Éditions médicales internationales ; 2003 (11)
- ✓ Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal medicines*. London; Grayslake, IL: Pharmaceutical Press ; 2007 (12)
- ✓ Bruneton J. *Phytothérapie: les données de l'évaluation*. Paris: Éditions TEC & DOC; 2002 (13)
- ✓ Raynaud J. *Prescription et conseil en phytothérapie*. Paris : Cachan: Editions Tec & Doc ; Éditions Médicales internationales ; 2005 (14)
- ✓ Nikolov H. *Dictionary of plant names in latin, german, english and french*. Berlin: J. Cramer ; 1996 (15)
- ✓ Rombi M, Robert D, Guedon D, Rosier-Sala C, Renzacci E. *120 plantes médicinales composition, mode d'action et intérêt thérapeutique: ...de l'ail à la vigne rouge*. Monaco: Éd. Alpen ; 2007 (16)
- ✓ VIDAL. *Phytothérapie la santé par les plantes*. 2ème Edition. Bagneux; Issy-les-Moulineaux (Hauts-de-Seine): Sélection du Reader's Digest ; Vidal ; 2010 (17)
- ✓ Zahalka J-P. *Les plantes en pharmacie: propriétés et utilisations*. Paris: Éd. du Dauphin ; 2005 (18)

Afin d'étoffer l'étape précédente, les thèses en rapport avec la ménopause et les plantes utilisées dans la ménopause ont été sélectionnées sur les sites suivants, accessibles sans frais :

✓ Le Catalogue SUDOC – www.sudoc.abes.fr/ –

Il s'agit du catalogue du Système Universitaire de Documentation. C'est un catalogue collectif français réalisé par les bibliothèques et centres de documentation de l'enseignement supérieur et de la recherche, qui a notamment pour mission de recenser l'ensemble des thèses produites en France au sein de la rubrique « thèses.fr ».

Parmi les thèses consultées, je peux citer :

- Paget P. *La phytothérapie dans la prise en charge des troubles climatériques de la ménopause : enquête auprès des officines nantaises*, [Thèse d'exercice]. [Nantes, France]: Université de Nantes ; 2011 (19)
- Genton C, Ferrand A. *Place des phyto-œstrogènes dans la ménopause*. [Thèse d'exercice]. [Grenoble, France]: Université Joseph Fourier ; 2001 (20)

✓ Le site de la Bibliothèque UJF et de Grenoble INP – <http://sicd1.ujf-grenoble.fr> –

Ce site permet, d'une part, d'accéder au Portail des thèses, identique en tout point à celui du catalogue SUDOC et d'autre part, via DUMAS (Dépôt Universitaire de Mémoire Après Soutenance), de consulter l'ensemble des thèses d'exercice de Pharmacie et de Médecine soutenues à l'UJF.

✓ Le moteur de recherche *Google Scholar* – <http://scholar.google.fr> –

Ce dernier, permet d'effectuer des recherches sur des articles scientifiques approuvés ou non par des comités de lecture, des thèses de type universitaire, des citations ou encore des livres scientifiques...

C'est dans cet ultime but que, je me suis également référée à :

✓ *WHO monographs on select medicinal plants* (21) , volumes 1 à 4

Chaque monographie suit un format standard comprenant un résumé concis sur les caractéristiques botaniques des plantes médicinales, un alinéa énonçant les principaux composants chimiques de la plante et un autre portant sur le contrôle de la qualité des matières à base de plantes qui en sont dérivées. On y trouve également l'usage médicinal en trois points : pharmacologie, posologie et contre-indications.

✓ Bruneton J. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*. Paris; Cachan: Editions Tec & doc ; Edition Médicales internationales ; 2009 (13)

4.2. SUR LES INTERACTIONS PLANTES MÉDICINALES/MÉDICAMENTS

Ces prérequis établis, les recherches bibliographiques sur les interactions entre les plantes médicinales utilisées à la ménopause et les médicaments, constituant le cœur de cette thèse, sont entreprises.

Cette partie s'effectue en deux temps :

- La mise en évidence d'interactions générales entre phytothérapie et traitements conventionnels définit mon objectif premier. C'est avec les termes suivants : «*herbal medicine* », «*plant extracts*», «*herb-drug interactions*» et «*herb-med interactions* » que les recherches sont entamées.

- Puis ces dernières sont affinées, centralisées sur chacune des plantes. C'est dans cette démarche que des mots-clés relatifs à certaines plantes sont utilisés : « **dénomination scientifique de la plante AND drug-interaction** », comme par exemple « *Salvia officinalis AND drug-interaction* ».

Les mots-clés sont ensuite enrichis au fur et à mesure de mes recherches et c'est ainsi que les termes suivants sont ajoutés :

- ... AND **pharmacokinetic**
- ... AND **pharmacodynamic**
- ... AND **interaction**
- ... AND **toxicity**

De même :

- | | | |
|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">- Nom français AND ...- Nom anglais AND ...- Nom latin AND ... | } | <ul style="list-style-type: none">... drug interaction ou... interaction ou... pharmacokinetic ou... pharmacodynamic ou... toxicity |
|---|---|--|

NB : il faut noter que le « AND » en majuscules est obligatoire sur *Google Scholar*, à priori pas sur *PubMed*.

Il faut noter la rareté des données et bases de données françaises (à l'exception d'HEDRINE) auxquelles il est possible de se référer pour trouver des informations concernant les interactions entre phytothérapie et médecines conventionnelles. C'est pourquoi rapidement, il a été nécessaire de se tourner vers des bases de données élaborées aux Etats-Unis pour accéder ainsi à des interactions plante-médicament. Ces bases de données sont citées ci-dessous dans le paragraphe « Sites américains ».

En conclusion, les recherches ont été effectuées à l'aide de plusieurs sites mais également ouvrages parmi lesquels je peux citer :

- Des sites français comme :

- ✓ Le site de la Bibliothèque UJF et de Grenoble INP – <http://sicd1.ujf-grenoble.fr> –
 - ✓ Catalogue SUDOC – www.sudoc.abes.fr – avec la consultation de thèses dont :
 - Souard FM. *HEDRINE: un nouvel outil d'aide à la décision pour les interactions plante-médicament* [Thèse d'exercice]. [Grenoble, France]: Université Joseph Fourier ; 2013 (22)
 - Chaudier R. *Interactions Plantes et Médicaments post-greffe: participation à HEDRINE* [Thèse d'exercice]. [Grenoble, France]: Université Joseph Fourier ; 2013 (23)
 - Kaya I. *Interactions Plantes et Médicaments anti-rhumatismaux : participation à HEDRINE* [Thèse d'exercice]. [Grenoble, France]: Université Joseph Fourier ; 2015 (24)
 - ✓ HEDRINE, pour éviter les redondances – <http://hedrine.ujf-grenoble.fr> –
 - ✓ Le moteur de recherche *Google Scholar* – <http://scholar.google.fr> –
 - ✓ Catalogue CISMef (Catalogage et Indexation des Sites Médicaux de langue Française) accessible à l'adresse URL – <http://www.cismef.org/> – ce catalogue indexe les principaux sites et documents francophones sur le domaine de la santé.
 - ✓ Tableau des interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-gp (25) – <http://pharmacoclin.hug-ge.ch/library/pdf/cytp450pgp.pdf> – qui figure en **Annexe 6**
- Ce document est indispensable pour l'interprétation des données pharmacocinétiques.
- Des sites américains comme :
- ✓ *PubMed*, accessible à l'adresse – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> – accès libre

✓ *The Cochrane Library*, accessible à l'adresse – <http://www.thecochranelibrary.com> – C'est une collection de base de données en médecine fournie par The Cochrane Collaboration et d'autres organisations. Cette base de données recense des revues systématiques et des méta-analyses qui résument et interprètent les résultats de la recherche médicale.

✓ *NATURAL MEDICINES COMPREHENSIVE DATABASE*, accessible à l'adresse – <http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com> – cette base de données n'a pas été consultée au cours de mon travail car l'accès est payant ; cependant elle constitue une source intéressante.

✓ *CAM and CANCER – Complementary And Alternative Medicine for Cancer* – accessible à l'adresse – <http://www.cam-cancer.org/> –

✓ *NCCIH – National Center for Complementary and Integrative Health* – disponible à l'adresse – <https://nccih.nih.gov/health/herbsataglance.htm> –

✓ *NCCAM – National Center for Complementary and Alternative Medicine* – accessible à l'adresse – <http://nccam.nih.gov> –

Ce site correspond à un site américain sur les MAC où l'on peut trouver quelques interactions plante-médicament. L'accès est libre. Pour trouver des informations, il faut aller dans la rubrique « *Health Info* » puis « *Herbs at a Glance* » puis la recherche s'effectue par nom de plante.

✓ *MSKCC – Memorial Sloan Kettering Cancer Center* – disponible à l'adresse – <http://www.mskcc.org> –

Ce site donne accès à des informations sur des interactions entre plantes et médicaments en cherchant par nom de plante en passant par les rubriques suivantes : « *Cancer care* » –

« *Cancer and Treatment* » – « *Integrative Medecine* » – « *About Herbs, Botanicals & Other Products* » ; l'accès est libre.

✓ *University of Maryland Medical center*, accessible à l'adresse – <http://www.umm.edu> –

Ce site recense quelques interactions en consultant les rubriques suivantes : « *Health Library* » – « *Complementary and Alternative Medicine Guide* » ; l'accès est libre.

✓ *HerbMed* disponible à l'adresse – <http://herbmed.org> –

Ce site permet un accès gratuit à des données scientifiques (efficacité, pharmacocinétique, pharmacodynamie, contre-indication, toxicité ...) sur une vingtaine de plantes, considérées comme les plus populaires, en cliquant sur le lien « *20 of the most popular herbs* ». On y retrouve notamment des liens vers des articles scientifiques (*PubMed*) recensant des interactions plante-médicament ; pour toutes les autres plantes, l'accès est payant.

✓ *Sigma-Aldrich* accessible à l'adresse – <http://www.sigmaaldrich.com> –

Ce site recense des données pharmacologiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sur quelques plantes en consultant les rubriques suivantes : « *Life Science* » – « *Nutrition Research* » – « *Learning Center* » – « *Plant Profiler* » ; l'accès est libre.

✓ *MedlinePlus* disponible à l'adresse – <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/> –

Ce site donne accès à un certain nombre de plantes pour lesquelles les données proviennent en partie de deux sites américains majeurs sur les interactions plante/médicament : *National Center for Complementary and Integrative Health* et *Natural Medicines Comprehensive Database* Les données sont consultables dans la rubrique « *Drugs & Supplements* » ; l'accès est gratuit.

✓ *WebMD* accessible à l'adresse – <http://www.webmd.com/> –

En allant dans les rubriques suivantes : « *Drugs & Supplements* » – « *Find or Review a Vitamine or Supplement* » – « *Vitamines & Supplements A-Z* », ce site recense quelques interactions ; l'accès est gratuit.

✓ *Medscape* disponible à l'adresse – <http://www.medscape.com/> –

Les rubriques suivantes donnent un accès gratuit à quelques plantes indiquant les éventuelles interactions : « *Drugs & Diseases* » – « *Drugs, OTCs, & Herbals* » – « *Herbals & Supplements* » – « *Women's Health, Herbals* ».

▪ Des ouvrages tels que :

✓ Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal medicines*. London; Grayslake, IL: Pharmaceutical Press ; 2007 (12)

✓ Baxter K, Stockley IH. *Stockley's drug interactions: a source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management*. London; Chicago: Pharmaceutical Press ; 2010 (26)

✓ Brinker FJ. *Herbal contraindications and drug interactions plus herbal adjuncts with medicines*. 4th ed. Sandy, OR: Eclectic Medical Publications ; 2010 (27)

✓ Bruneton J. *Phytothérapie: les données de l'évaluation*. Paris: Éditions TEC & DOC; 2002 (28)

✓ Tracy TS, Kingston RL, éditeurs. *Herbal products: toxicology and clinical pharmacology*. 2nd ed. Totowa, N.J: Humana Press ; 2007 (29)

✓ Williamson EM, Driver S, Baxter K. *Stockley's herbal medicines interactions: a guide to the interactions of herbal medicines*. 2^{ème} Edition. London: Pharmaceutical Press ; 2013 (30)

✓ *Thesaurus des interactions médicamenteuses*, ANSM, Janvier 2015 (31)

4.3. INTERPRÉTATION

Une fois les interactions identifiées, il faut alors évaluer leur pertinence. Pour cela, ma démarche prend appui sur le document ci-après (Cf. **Figure 1**), extrait, avec son accord, de la thèse d'exercice de Florence Souard intitulée « HEDRINE : un nouvel outil d'aide à la décision pour les interactions plante-médicament » et soutenue le 15 mars 2013 (22).



Figure 4 : Evidences cliniques des interactions. Le niveau de qualité des preuves est proportionnel à la taille du cercle. (Adapté à partir de Colalto, 2010)

Figure 1 : Évidences cliniques des interactions d'après (22)

5. MATÉRIELS

▪ La liste des plantes médicinales les plus couramment utilisées à la ménopause et, faisant l'objet de mes recherches bibliographiques, se trouve en **Annexe 4** et se présente de la manière suivante :

ESPÈCE	NOM SCIENTIFIQUE (NOM LATIN)	NOM ANGLAIS	DROGUES	INDICATIONS DANS LA MÉNOPAUSE
Sauge officinale	<i>Salvia officinalis</i> L.	Gargen (true) sage, Kitchen sage	Feuilles séchées entières ou fragmentées	Bouffées de chaleur/transpiration excessive

▪ Les principales caractéristiques des plantes médicinales, listées en **Annexe 4**, sont décrites sous forme de tableaux (*Cf. Annexe 5*) classés par thème selon les différents symptômes climatériques. Ces tableaux sont représentés selon le modèle suivant :

<i>THÈME SELON LES SYMPTÔMES CLIMATÉRIQUES</i>				
PLANTE	DROGUES	COMPOSITION CHIMIQUE DE LA DROGUE	ACTIVITES PHARMACOLOGIQUES	PRINCIPALES INDICATIONS
<u>Nom français :</u>				
<u>Nom latin :</u>				PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
<u>Nom anglais :</u>				CONTRE-INDICATIONS

Les thèmes retrouvés au sein des différents tableaux (*Cf. Annexe 5*) sont les suivants et sont désignés par un code couleur que voici :

BOUFFÉES DE CHALEUR / TRANSPIRATION EXCESSIVE
TROUBLES DE L'HUMEUR / NERVOSITÉ / TROUBLES DU SOMMEIL
SYNDROME PRÉMENSTRUEL (tension mammaire, maux de tête, problèmes cutanés, modification de l'humeur, prise de poids, nervosité, irritabilité...)
TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE VEINEUSE (jambes lourdes, couperose...)
PRÉVENTION DU VIEILLISSEMENT CUTANÉ (rides et sécheresse cutanée)
PRÉVENTION DE L'OSTÉOPOROSE POST-MÉNOPAUSIQUE
PRÉVENTION DES INFECTIONS URINAIRES
TRAITEMENT PRÉVENTIF DES MIGRAINES

▪ Pour une meilleure aisance dans la consultation et l'interprétation de mes résultats, les données concernant la pharmacodynamie, la pharmacocinétique et la toxicité des médicaments ont été synthétisées sous la forme de tableaux comme ci-après et se trouvent en **Annexe 3** :

DCI EXEMPLE DE SPÉCIALITÉ	PHARMACODYNAMIE	PHARMACOCINÉTIQUE (ADME)	TOXICITÉ
		<u>ABSORPTION</u> :	
		<u>DISTRIBUTION</u> :	
		<u>MÉTABOLISATION</u> :	
		<u>ÉLIMINATION</u> :	

▪ Les interactions plante-médicament ont été répertoriées dans des tableaux (Cf. **Annexe 7**) dont l'élaboration a été inspirée de la présentation des données telles qu'elles figurent dans HEDRINE.

Il faut noter que le code couleur suivant, élaboré par Florence Souard dans sa thèse d'exercice, est poursuivi :

Intensité d'interaction

fort
moyen
faible
aucun
inconnu

D'autre part, j'attache une importance toute particulière à la forme, la partie utilisée ainsi qu'au mode d'administration de la plante faisant l'objet soit d'une étude clinique soit d'un cas rapporté (CAS).

Les tableaux figurant en **Annexe 7** du document se présentent comme ci-après :

Mécanismes impliqués	Effets	Intensité	Notes & Interprétations	Références
PD ou PC ou CAS ou EC ou EMA	<i>Ex : Diminution significative de l'AUC de la DCI</i> <i>Ex : Avéré ou Risque accru</i> <i>ou</i> <i>Substrat</i> <i>ou</i> <i>Inducteur</i> <i>ou</i> <i>Inhibiteur</i> <i>ou</i> <i>Sans effet sur le cytochrome</i> <i>ou</i> <i>Toxicité</i>	fort ou moyen ou faible ou aucun ou inconnu	<i>Ex : Etude sur 10 sujets recevant une dose unique de DCI avant et au cours d'un traitement de x jours de plante</i> <i>Association contre-indiquée</i> <i>ou</i> <i>Association déconseillée</i> <i>ou</i> <i>Association possible</i>	

EC : Étude clinique

CAS : *Case report*, cas rapporté

PD : Pharmacodynamique

EMA : Étude sur Modèle Animal

PC : Pharmacocinétique

Il faut noter que toutes les données bibliographiques répertoriées dans les tableaux figurant en **Annexe 7** ont été ajoutées, dans une ultime étape, sur la base de données HEDRINE afin de l'enrichir après validation par F. Souard.

▪ Support final : la base de données HEDRINE accessible sur un serveur de l'UJF. Pour y accéder, il faut saisir l'adresse – <http://hedrine.ujf-grenoble.fr> – dans la barre d'adresse URL de notre navigateur.

Un didacticiel est présenté dans les documents suivants, disponibles sous format papier à la Faculté de Pharmacie de Grenoble ou bien accessibles en ligne via le site suivant – <http://sicd1.ujf-grenoble.fr/-Theses-en-ligne> – :

- ✓ Souard FM. *HEDRINE: un nouvel outil d'aide à la décision pour les interactions plante-médicament*, [Thèse d'exercice]. [Grenoble, France]: Université Joseph Fourier; 2013 (22) ;
- ✓ Chaudier R. *Interactions Plantes et Médicaments post-greffe: participation à HEDRINE*, [Thèse d'exercice]. [Grenoble, France]: Université Joseph Fourier; 2013 (23).

II. LA MÉNOPAUSE

1. DÉFINITIONS ET PHYSIOPATHOLOGIE (1,2)

Le terme « ménopause » fait référence à une période marquante dans la vie d'une femme. Cependant, il faut garder à l'esprit que la « ménopause » est précédée par différents stades appelées « période d'activité génitale », « pré-ménopause » et « péri-ménopause » et, suivie de la « post-ménopause ». Le schéma ci-dessous (Cf. **Figure 2**) donne une bonne représentation des différents stades que la femme connaît tout au long de sa vie.

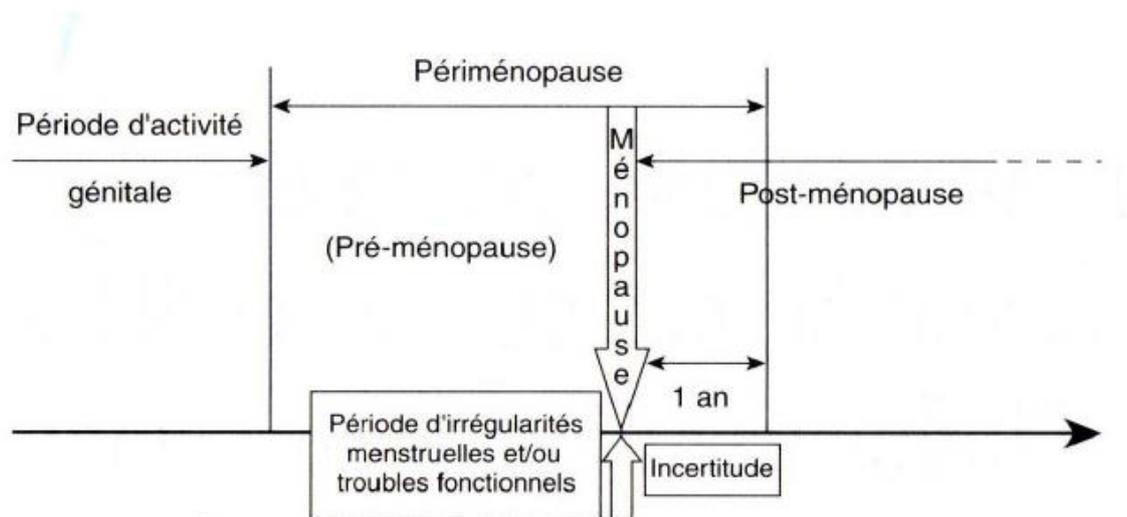


Figure 2 : Schématisation chronologique des différents stades entourant la ménopause d'après (1)

Pour mieux comprendre les différences entre ces stades, il convient de les définir un à un :

- **Période d'activité génitale** : c'est la période qui débute à la puberté et qui se traduit par l'activité ovarienne permettant ainsi à la femme la reproduction (Cf. **Annexe 1**). Cette période s'arrête lorsque la péri-ménopause débute.

- **Périménopause** : selon la définition de l’OMS, « *la péri-ménopause débute lorsque apparaissent des signes cliniques et/ou biologiques qui annoncent la survenue de la ménopause ; elle se termine une année, au moins, après les dernières règles* ».

La périménopause correspond à la transition entre la période d’activité ovarienne « normale » et la ménopause. La périménopause englobe ainsi la dernière menstruation et la première année de post-ménopause.

- **Pré-ménopause** : « *Le terme de préménopause est souvent utilisé avec ambiguïté en France pour définir la période de transition. Pour les anglo-saxons, ce terme définit la période d’activité de procréation, de la puberté à la ménopause* » (2).

Il ne faut donc pas confondre ce terme, qui prête à confusion, avec celui de « périménopause ».

- **Ménopause** : c’est un phénomène physiologique naturel, et non pathologique, correspondant à la fin de la période reproductive des femmes. Selon l’OMS (définition 1996), « *la ménopause se définit comme un arrêt permanent des menstruations résultant d’une perte de l’activité ovarienne* ». La ménopause est confirmée lorsqu’il y a eu une période d’aménorrhée de 12 mois consécutifs, sans cause physiologique ou pathologique évidente, chez une femme d’environ 50 ans. La ménopause naturelle est la conséquence de l’épuisement du capital folliculaire et l’arrêt de la production par les ovaires des hormones sexuelles (œstrogènes et progestérone). Toutefois, elle ne survient pas brutalement puisqu’elle est précédée d’une période de transition plus ou moins longue (1 à 8 ans selon les femmes) appelée « périménopause ». En revanche, dans de rares cas, elle peut aussi survenir brusquement, sans période de transition. L’âge moyen de la ménopause naturelle en Europe est compris entre 50 ans et 51 ans et demi (2). Mais, dans de rares cas, celle-ci survient avant l’âge de 40 ans, on parle alors de **ménopause précoce**, à contrario,

lorsqu'elle ne s'installe qu'après 55 ans on la qualifie alors de **ménopause tardive** (1). Il y a, à ce jour en France, environ 10 millions de femmes ménopausées et on estime que chaque année 300 000 à 500 000 Françaises débutent leur ménopause, ce qui fait de la ménopause un problème médicosocial majeur¹.

▪ **Post-ménopause ou ménopause confirmée** : cette période débute à la fin de la périménopause, lorsque la ménopause est bien confirmée par une aménorrhée de un an. Elle se poursuit jusqu'à la fin de l'existence.

Il faut noter, qu'à cette période, même si les ovaires ne sécrètent plus d'œstrogènes, les glandes surrénales et le tissu adipeux continuent à en libérer de petites quantités.

Les perturbations physiologiques qui surviennent durant la ménopause sont nombreuses et complexes. Ainsi pour une meilleure compréhension, un rappel sur le cycle menstruel et sa régulation hypothalamo-hypophyso-ovarienne se trouve en **Annexe 1**.

De la même manière, avant d'aborder le chapitre suivant sur les conséquences physiologiques à court, moyen et long terme de la ménopause, l'**Annexe 2** rappelle les points importants sur la nature et le rôle physiologique des hormones sexuelles de la femme.

2. LES CONSÉQUENCES PHYSIOLOGIQUES

La périménopause est « *une période d'anarchie hormonale* » (1) aux frontières floues durant laquelle les ovaires réagissent moins à la stimulation de l'hormone FSH (*Cf. Annexe 1*) aboutissant à des cycles menstruels comportant ou non une ovulation : on parle

¹ ANAES/AFSSAPS « Traitements Hormonaux Substitutifs de la ménopause ». Rapport d'orientation. Paris, 11 Mai 2004. [consulté en Novembre 2014]. Disponible sur: http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/th_s_argumentaire..pdf

alors de dysovulation. Cette période de transition est marquée par un tableau clinique très particulier caractérisé par :

- des **irrégularités menstruelles** : les cycles menstruels se raccourcissent puis deviennent irréguliers et s'allongent ;
- des **métrorragies** et/ou des **ménorragies** ;
- l'apparition ou l'aggravation d'un **syndrome prémenstruel** dû au déséquilibre hormonal. Les principaux symptômes psychiques et physiques du syndrome prémenstruel, apparaissant juste avant les règles, sont : irritabilité, nervosité, anxiété, tendance dépressive, insomnie, mastodynies, peau impure (boutons), œdème lié à une rétention d'eau, céphalée ou migraine, problèmes digestifs (ballonnements, nausées) prise de poids, fatigue, etc.

La ménopause, période caractérisée par un arrêt de la fonction ovarienne, est la conséquence directe d'une augmentation de la FSH et d'une diminution de la production des hormones ovariennes (œstrogènes et progestérone). On parle alors de carence œstrogénique. Elle s'accompagne d'une **aménorrhée** et de plusieurs symptômes très variables d'une femme à l'autre, dans leur fréquence, intensité, moment d'apparition et durée. On peut les classer de la manière suivante^{2,3} (Cf. **Figure 3 et Tableau 1**) :

- **Conséquences à court terme** : ce sont les « troubles du climatère » ou « signes climatériques » qui se manifestent de façon imprévisible et varient beaucoup d'un mois à l'autre. Ces symptômes sont habituellement plus marqués durant la périménopause. Parmi les principaux symptômes, on peut citer :

² Ménopause - Symptômes [Internet]. [consulté en Novembre 2014]. Disponible sur:

<http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=menopause-pm-symptomes-de-la-menopause>

³ Fiche d'informations aux patientes sur la Ménopause, éditée par le GEMVI (Groupe d'Etudes de la Ménopause et du Vieillessement hormonal - 2013 [Internet]. [consulté en Novembre 2014]. Disponible sur: http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/info_menopause_gemvi_2013.pdf

- **bouffées de chaleur** ou **bouffées vasomotrices** : elles sont diurnes et/ou nocturnes ;
 - **transpiration excessive** (surtout la nuit) ;
 - **troubles de l'humeur** et du **sommeil** : anxiété, irritabilité, émotivité, manque de motivation ou d'énergie, tendance dépressive, insomnie... ;
 - **fatigue physique** et **psychique** : asthénie, pertes de mémoire, confusion, difficultés de concentration, perte d'attention... ;
 - **vieillesse cutané** et **sécheresse cutanée** ;
 - **sécheresse vaginale** parfois responsables de vaginites, douleurs vaginales, cystites, rapports douloureux, incontinence urinaire à l'effort, besoins urgents d'uriner ;
 - **baisse de la libido** et **perte du désir** ;
 - **redistribution de la masse grasse** au niveau abdominal (localisation type « androïde ») avec ou sans **prise de poids** ;
 - **céphalées** ou **migraines**.
- **Conséquences à moyen terme** : elles prédominent au niveau des organes cibles des œstrogènes. On peut citer :
- **atrophie de la vulve** et du **vagin** ;
 - **atrophie génitale** ;
 - augmentation de l'**insulino-résistance** avec prédisposition au diabète de type 2.
- **Conséquences à long terme** :
- **ostéoporose post-ménopausique** qui constitue un réel problème de santé publique car elle touche une femme sur quatre après la ménopause. Elle expose à un risque accru de fractures à l'occasion de traumatismes minimes ;

- **maladies cardio-vasculaires** : elles sont la conséquence de l'athérosclérose en particulier au niveau des artères coronariennes. Avant la ménopause, les maladies coronariennes sont beaucoup plus fréquentes chez l'homme que chez la femme. Après la ménopause, progressivement la fréquence des coronaropathies féminines va rejoindre celles des hommes (2) ;

- **altération des fonctions cognitives** (capacités de mémorisation, performances verbales, raisonnement abstrait).

L'AFEM (Association Française pour l'Etude de la Ménopause) cite les principaux troubles fonctionnels constatés à la ménopause (Cf. **Tableau 1**) :

Symptômes	Fréquence d'apparition
Bouffées de chaleur	67 %
État dépressif	38,5 %
Transpirations excessives	31 %
Insomnie	26 %
Atrophie vaginale	20 %
Asthénie	18,5 %

Tableau 1 : Incidence des symptômes de la ménopause selon l'AFEM d'après (2)

La **Figure 3** ci-dessous résume, très clairement, les différents symptômes pouvant affecter la femme au cours de la ménopause :

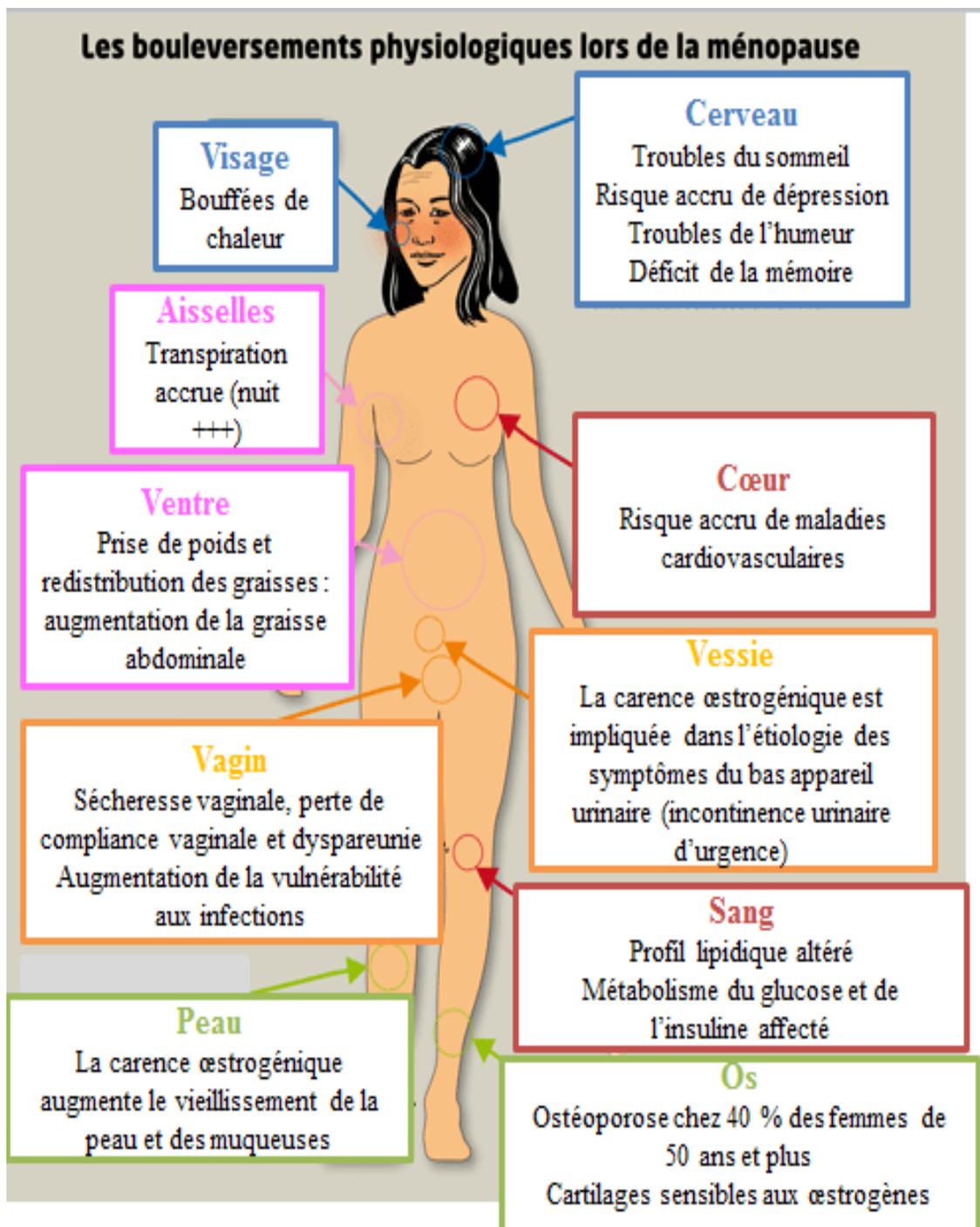


Figure 3 : Les bouleversements physiologiques lors de la ménopause

3. PRISE EN CHARGE DE LA MÉNOPAUSE

Compte-tenu de tous les désagréments causés par la carence hormonale lors de la ménopause, il va de soi qu'une femme ait le désir de pallier tous ces troubles climatériques pour avoir une vie la plus saine et paisible. La plupart des femmes sont ouvertes à toutes les orientations médicales, qu'elles soient allopathiques ou alternatives (homéopathie, acupuncture, phytothérapie, naturopathie...), pour obtenir un meilleur bien-être. Cependant, elles ont certaines limites et veulent être rassurées sur le rapport bénéfice/risque des traitements. Nombreuses sont les femmes qui refusent ou craignent le traitement par les substituts hormonaux du fait des diverses polémiques de ces 10 dernières années (étude WHI en 2002 aux USA (32–35), étude MWS en 2003 au Royaume-Uni (36), étude cas-témoins ESTHER en 2003 (37) et étude cohorte « E3N » en 2005 en France (38)), sans oublier celles pour qui les traitements hormonaux sont contre-indiqués. C'est pour ces raisons, qu'aujourd'hui, de plus en plus de femmes se tournent vers l'utilisation des Médecines Alternatives et Complémentaires (MAC) dont la phytothérapie. Toutefois, l'utilisation des plantes n'est pas toujours anodine et nécessite quelques précautions d'emploi.

Aujourd'hui, la prise en charge des troubles liés à la ménopause s'organise principalement autour de trois pôles : les règles hygiéno-diététiques, les traitements non hormonaux ou hormonaux dont le Traitement Hormonal de la Ménopause (THM) et les plantes médicinales. La prise en charge des femmes périménopausées et/ou en ménopause confirmée se justifie si les symptômes climatériques gênent la qualité de vie et pour celles qui en font la demande. À l'évidence, les femmes asymptomatiques ne relèvent d'aucun traitement.

La prise en charge thérapeutique de la ménopause repose notamment sur les consensus de la HAS (Haute Autorité de Santé) (39–42).

3.1. LES RÈGLES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES

D'une manière générale, les mesures préventives du risque cardiovasculaire et du risque de fractures osseuses à mettre en place avant 50 ans et après 40 ans sont les suivantes (43–47):

- privilégier les aliments riches en magnésium, en phosphore, en silice, en vitamine K, en zinc, en cuivre, en chrome et en acides gras essentiels (oméga-3 notamment) ;
- éviter les acides gras saturés et les aliments fournissant des protéines animales, (préférer les protéines végétales) ;
- régime pauvre en graisses, en sel et en sucres d'absorption rapide ;
- régime riche en légumes verts, crudités, poissons et comportant 1 à 2 fruits par jour ;
- manger des aliments riches en phyto-œstrogènes : légumineuses (soja, trèfle, luzerne...), céréales (seigle, riz, sésame, blé, orge, avoine, maïs, noix, graines de lin, cacahuètes, muesli, pois chiches...), etc. Toutefois, il est nécessaire d'écarter d'éventuelles contre-indications ;
- manger des produits riches en calcium et vitamine D. Au besoin, prendre une supplémentation en calcium et vitamine D pour prévenir la perte de masse osseuse et donc diminuer le risque d'ostéoporose. Les apports recommandés en calcium sont de l'ordre de 1000 à 1500 mg/j (6,48), en privilégiant la prise alimentaire avec 3 produits laitiers par jour et/ou une eau minérale riche en calcium (type Contrex®, Hépar®). Pour la vitamine D, une exposition au soleil de 15 à 30 minutes par jour peut suffire mais comme l'absorption cutanée diminue avec l'âge et compte tenu de la fréquence des déficits en vitamine D, un apport exogène de 800 UI par jour ou de 100.000 UI de vitamine D3 par trimestre (6,49) peut être conseillée, particulièrement durant les mois d'hiver ;
- pratiquer une activité physique régulière qui fait travailler le cœur et les articulations, ainsi que des exercices de flexibilité et d'équilibre. Par exemple, 30 à 45

minutes par jour de marche rapide, 3 à 4 fois par semaine ou 2-3h d'exercice physique par semaine est préconisée. Elle permet de limiter les risques de maladies cardio-vasculaires, les cancers, l'ostéoporose et la prise de poids. Elle permet le maintien des muscles qui sont aussi un facteur de prévention des fractures et des chutes.

- entretenir une attitude positive par rapport à la vie ;
- cultiver une vie sexuelle active ;
- pratiquer des exercices pour augmenter le tonus des muscles vaginaux afin de combattre l'incontinence urinaire à l'effort ;
- arrêter le tabac ;
- réduire les boissons alcoolisées et toutes formes d'excitants tels que le café, le thé... ;
- éviter le stress qui contribue à l'intensification des bouffées de chaleur ;
- éviter les expositions solaires intensives et les UV en cabine qui accélèrent le vieillissement cutané ;
- boire beaucoup d'eau ;
- limiter la prise de poids ;
- pour limiter la sécheresse vaginale :
 - éviter les soins intimes trop "agressifs"
 - pour la toilette préférer un savon adapté, c'est-à-dire légèrement acide ou neutre (pH compris entre 5 et 7) qui respecte les muqueuses
 - préférer les sous-vêtements en coton aux dessous synthétiques car ils limitent les risques d'irritation et de frottement de la vulve
 - essayer de ne pas porter de pantalons trop serrés ce qui augmenterait le risque de cystite.

3.2. TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX CONVENTIONNELS

3.2.1. Traitement Hormonal de la Ménopause (THM)

Ce chapitre n'est pas développé dans son intégralité. Seuls les points importants et ayant un intérêt dans ce travail sont abordés.

➤ **Définition** : aujourd'hui, on ne parle plus de « THS » (Traitement Hormonal Substitutif) mais de « THM ». En effet, classiquement, le terme « THS » fait référence au traitement œstroprogestatif chez les femmes jeunes ayant été ménopausées très précocement, tandis que le terme « THM » est réservé aux femmes ménopausées à « l'âge normal » (50). Il faut noter qu'il existe plusieurs THM et non un THM. Cette diversité repose sur le choix des molécules, de la voie d'administration et du schéma thérapeutique en fonction de la patiente et de sa demande.

➤ **Principe et objectifs** : les objectifs d'un THM sont de pallier le déficit hormonal survenant après la ménopause par administration d'hormones (œstrogène +/- progestatif) dont la production par les ovaires cesse au moment de cette période (Cf. **Figure 4**). Le THM consiste donc à « substituer » des hormones à celles que les ovaires sécrétaient lorsque la femme avait ses règles, à savoir (Cf. **Annexe 1** et **Annexe 2**) :

- les œstrogènes tout au long du cycle,
- la progestérone en seconde moitié du cycle, jusqu'aux règles suivantes.

Il permet donc de corriger la symptomatologie fonctionnelle du climatère (bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, troubles de l'humeur et du sommeil...) et de prévenir les conséquences à moyen et long terme de la carence œstrogénique (ostéoporose, développement de l'athérosclérose, dégradation des fonctions cognitives) (50).

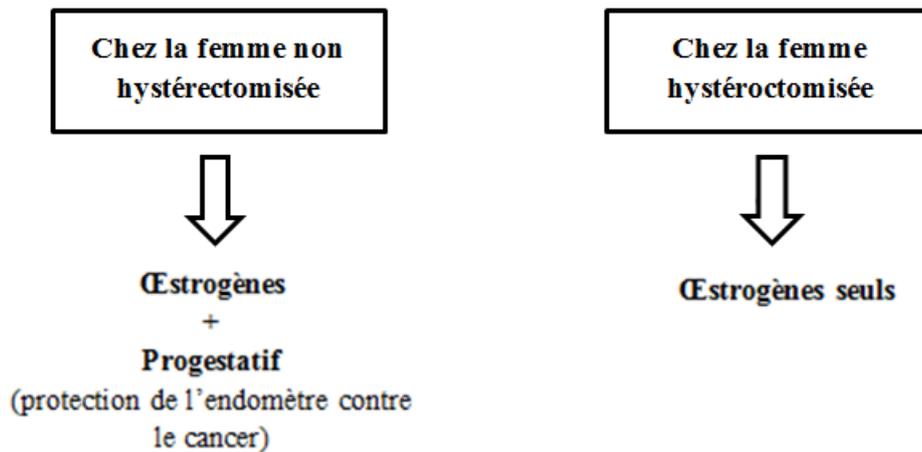


Figure 4 : Principe du Traitement Hormonal de la Ménopause

➤ **Qui traiter ?** : le THM doit être proposé à toutes les femmes présentant un syndrome climatérique gênant leur qualité de vie et/ou présentant un risque élevé d'ostéoporose et donc de fractures, après une information précise et adaptée sur les avantages, les inconvénients et les risques éventuels (balance bénéfique/risque). On aura au préalable vérifié l'absence de contre-indications cliniques de ce type de traitement hormonal.

➤ **Contre-indications** : comme tout traitement, il impose de connaître ses contre-indications puisque, selon l'état pathologique de la patiente, le THM peut être exclu de la prise en charge des symptômes de la ménopause. Les principales contre-indications (7,50,51) sont mentionnées dans le **Tableau 2** ci-après. Les contre-indications relatives nécessitent de bien évaluer la balance bénéfique/risque du THM ; les précautions d'emploi sont des situations ne constituant pas, à proprement parler, des contre-indications au THM mais imposant le choix d'une voie d'administration non orale.

Contre-indications absolues
<ul style="list-style-type: none"> - Antécédents ou maladies thrombo-emboliques veineuses ou artérielles en évolution : Phlébite, Embolie pulmonaire, Angine de poitrine, Accident vasculaire cérébral, Infarctus du myocarde en phase aiguë, cardiopathie thrombogène... - Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent personnel de cancer du sein - Tumeurs malignes œstrogéno-dépendantes connues ou suspectées (ex : cancer de l'endomètre) - Affection hépatique sévère - Hémorragie génitale d'origine inconnue - Hyperplasie endométriale non traitée - Tumeur hypophysaire - Porphyrie - Hypertension artérielle grave - Hyperlipidémie sévère - Hypersensibilité à l'un des composants du THM
Contre-indications relatives
<ul style="list-style-type: none"> - Cardiopathie emboligène - Antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'endomètre - Antécédents d'hyperplasie - Mastopathies évolutives, micro-calcifications groupées - Mastoses proliférantes atypiques - Endométriose sévère et/ou étendue - Fibrome utérin - Lupus érythémateux aigu disséminé - Migraine ou céphalées importantes
Précautions d'emploi
<ul style="list-style-type: none"> - Hypertension artérielle - Hypertriglycémie - Obésité - Diabète compliqué - Tabagisme

Tableau 2 : Contre-indications absolues, relatives et précautions d'emploi du THM d'après (7,50,51)

➤ **Aspects pharmacologiques du THM** : l'œstrogène est l'hormone ayant une efficacité sur les troubles climatiques et en matière de prévention de l'ostéoporose. Néanmoins, l'œstrogène doit être obligatoirement associé avec de la progestérone ou un progestatif car, la prise d'œstrogène seul pourrait conduire au développement d'un cancer

de l'utérus (endomètre) (52). En effet, la progestérone protège l'utérus contre ce type de cancer. De fait, la progestérone n'est plus nécessaire si l'utérus a été préalablement ôté chirurgicalement (hystérectomie).

✓ **Les molécules utilisées :**

• **Œstrogènes :**

L'œstrogène humain, le **17 β -œstradiol**, est la molécule de référence du THM en France.

Les principaux composés, œstrogènes naturels ou de synthèse (estérifiés ou conjugués) utilisés par voie orale ou par voie cutanée (patch transdermique, gel) sont cités et détaillés en **Annexe 3**.

• **Progestatifs :**

Ce sont la progestérone naturelle et les progestatifs de synthèse (*Cf. Annexe 3*).

Les progestatifs les plus utilisés sont :

- la progestérone naturelle (micronisée) et son isomère, la dydrogestérone ;
- les dérivés prégnanes et 19-norprégnanes : acétate de médroxyprogestérone, acétate de chlormadinone, acétate de médrogestone, acétate de cyprotérone, acétate de nomégestrol, promégestone, etc. qui présentent peu d'effets secondaires androgéniques et une très bonne tolérance métabolique.

✓ **Les voies d'administration :**

Le THM consiste, en général, en l'association d'un œstrogène et de la progestérone ou un de ses dérivés nommé « progestatif » qui mime l'action de la progestérone. Il se présente sous différentes formes qui peuvent être combinées entre elles :

- l'œstrogène se présente sous forme orale (comprimé) ou cutanée (gel ou patch) ; les voies d'administration percutanée (gel) et transdermique (patch) permettent d'éviter le catabolisme digestif et l'effet de premier passage hépatique. De plus, ces voies doivent être privilégiées pour diminuer les risques thrombotiques.

- les progestatifs seuls se présentent sous forme orale ou vaginale (comprimé). La progestérone, ne passant pas la barrière cutanée, ne possède qu'une action locale lorsqu'elle est administrée par voie percutanée ;

- il existe des associations fixes œstrogène + progestatif qui sont disponibles sous forme orale ou sous forme de patch (Cf. **Annexe 3**). Ces associations fixes ont l'avantage d'améliorer l'observance en facilitant la prise mais ont l'inconvénient de n'avoir aucune souplesse posologique et ne s'adaptent pas aux cas individuels.

Il faut noter que le choix de la voie d'administration ne modifie pas l'efficacité du THM même si toutefois la voie orale subit l'effet de premier passage hépatique et aboutit à une quantité moindre de l'œstrogène sur les tissus cibles.

✓ **Les différents schémas thérapeutiques :**

Il existe deux façons de prendre un THM, par conséquent le schéma thérapeutique peut être :

- séquentiel dit « avec règles » (autrement appelées hémorragie de privation) ;
- combiné dit « sans règles ».

Les traitements séquentiels peuvent être continus ou discontinus : le traitement œstrogénique est donné en général de façon discontinue, 25 jours par mois, et le traitement progestatif est administré les 12 derniers jours du traitement œstrogénique comme l'illustre la **Figure 5** ci-après. L'arrêt du traitement le 25^{ème} jour, s'accompagnera d'hémorragies de privation qui surviennent dans les 2 à 3 jours qui suivent (« règles artificielles »).

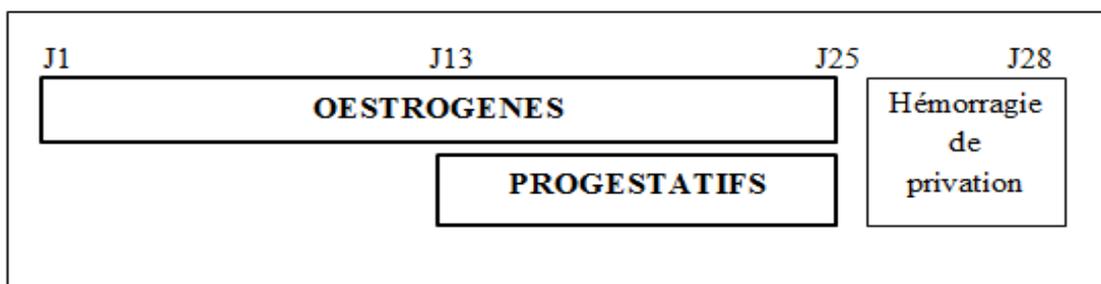


Figure 5 : Schéma séquentiel discontinu, 25 jours par mois d'après (2)

Le traitement œstrogénique peut également être donné sans interruption, associé à une séquence progestative du 13^{ème} au 25^{ème} jour comme le montre la **Figure 6** ci-dessous :

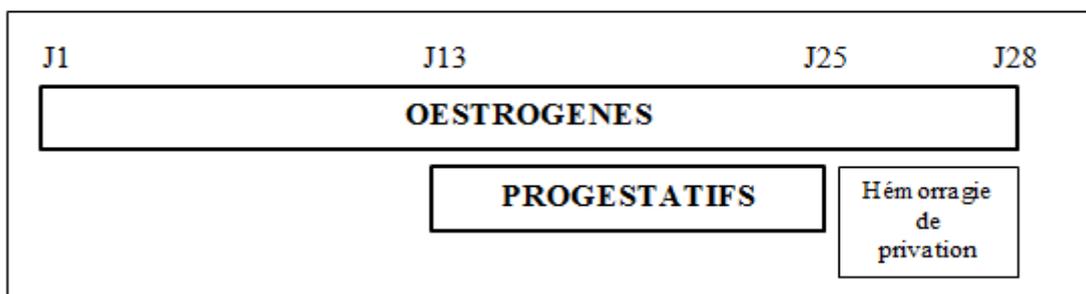


Figure 6 : Schéma séquentiel continu d'après (2)

Les traitements combinés peuvent être également continus ou discontinus. Dans ce schéma thérapeutique, les molécules œstroprogestatives sont combinées. L'œstrogène est associé à un progestatif de manière discontinue, 25 jours par mois ou 5 jours sur 7 (Cf. **Figure 7**).

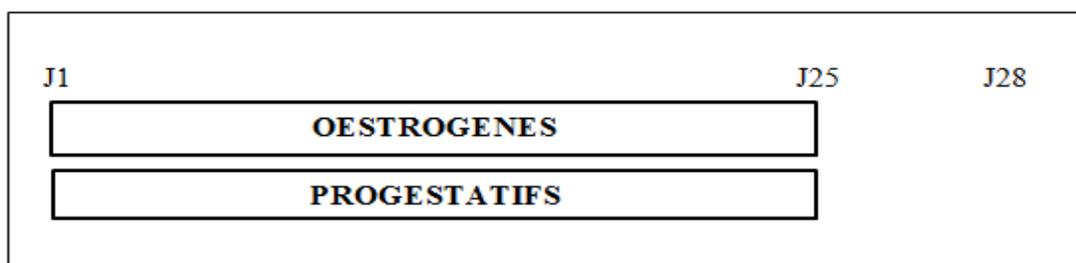


Figure 7 : Schéma combiné discontinu, 25 jours par mois d'après (2)

L'œstrogène peut également être administré en continu sans fenêtre thérapeutique (Cf. **Figure 8**).

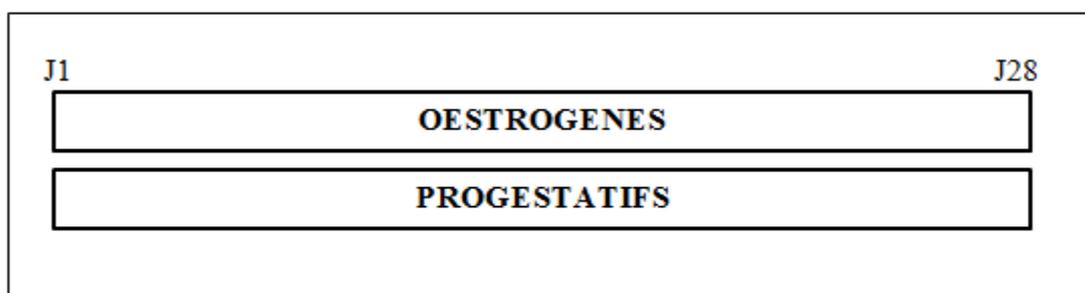


Figure 8 : Schéma combiné continu d'après (2)

La posologie du progestatif est habituellement de moitié par rapport à celle utilisée dans les schémas séquentiels. De manière générale, l'arrêt thérapeutique dans les schémas discontinus n'est pas associé à la survenue d'hémorragies privatives mais plutôt à des métrorragies, particulièrement en début de traitement.

Le schéma qui suit (Cf. **Figure 9**) résume bien les différents schémas thérapeutiques envisageables pour le traitement de la ménopause :

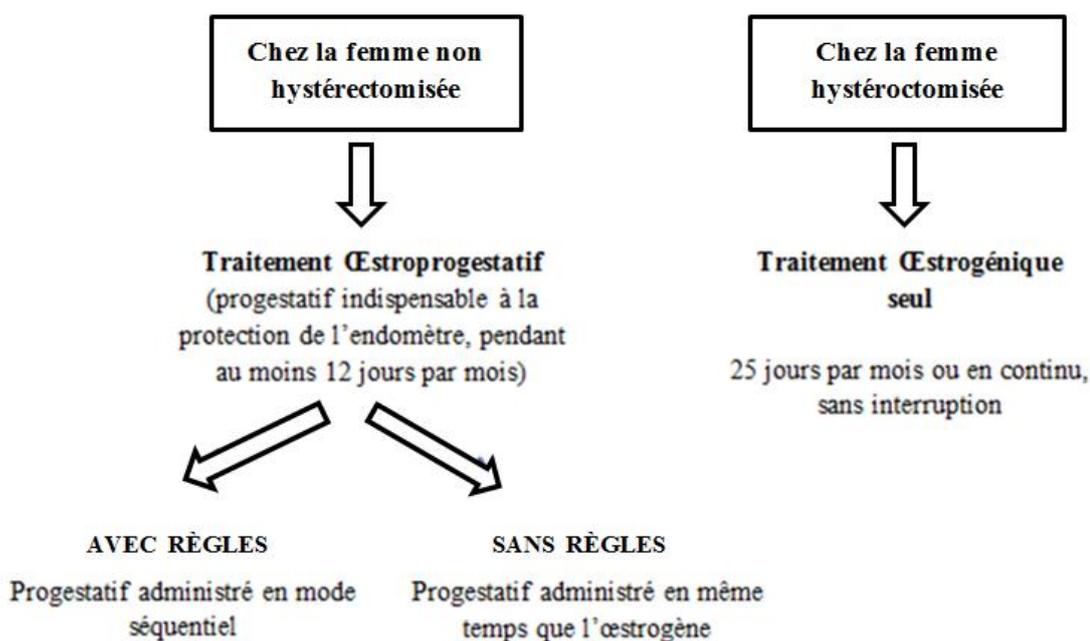


Figure 9 : Schéma thérapeutique simplifié du THM

✓ **Instauration, durée et posologie :**

Le THM doit être débuté lorsque la ménopause est avérée, soit après une aménorrhée de 12 mois consécutifs. Si le THM est administré en période de périménopause, un syndrome d'hyper-œstrogénie peut apparaître chez la femme.

En débutant le THM dans les 10 ans après le début de la ménopause (au mieux dans les 5 ans), on respecte la fenêtre d'intervention thérapeutique.

En théorie, il n'y a pas de durée maximale de prise d'un THM. Selon les recommandations de la HAS, il doit être prescrit tant que durent les symptômes avec une

adaptation de la dose minimale efficace qui peut varier avec le temps. Il est cependant recommandé de le limiter à 5 ans et d'évaluer tous les ans la balance bénéfique/risque.

Compte tenu des variations individuelles de biodisponibilité, de métabolisation et du polymorphisme génétique des récepteurs, la posologie efficace en œstrogène peut varier de façon considérable d'une femme à l'autre, c'est pourquoi cette posologie est à adapter au cas par cas. La dose moyenne d'œstrogènes efficace est de 1 à 2 mg de 17 β-œstradiol par voie orale ou de 25 à 50 µg par voie transdermique.

La posologie des progestatifs est fonction de celle des œstrogènes et surtout du schéma retenu. Par exemple, la dose de progestérone micronisée est habituellement de 200 mg/j pour un traitement séquentiel et en cas de traitement « sans règles » la dose est réduite de moitié.

➤ **Bénéfices et risques du THM :**

✓ **Quels sont les bénéfices du THM ?**

- à court terme : action bénéfique sur de nombreux troubles de la ménopause (bouffées de chaleur, les sueurs et la sécheresse vaginale) qui peuvent contribuer à améliorer la qualité de vie ;

- à moyen et long terme : prévention des risques cardiovasculaires, diminution probable de l'incidence de la maladie d'Alzheimer et action protectrice contre l'ostéoporose post-ménopausique et les fractures ostéoporotiques en freinant l'accélération de la perte osseuse qui survient après la ménopause (1-3).

✓ **Quels sont les risques du THM ?**

- risques de développer un cancer : cancers hormono-dépendants (sein, endomètre) et cancers non hormono-dépendants (col utérin et ovaire) ;

- risques cardiovasculaires : augmentation du risque de thrombose veineuse (phlébite profonde ou embolie pulmonaire) et de thrombose artérielle (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).

➤ **Effets indésirables :**

En général, les œstrogènes sont très bien tolérés, même à fortes doses.

- fréquents et observés avec toutes les formes d'œstrogénothérapie : signes d'hyper-œstrogénie ou d'hypo-œstrogénie (Cf. **Tableau 3**) ;

Dosage en œstrogènes	Cas de surdosage = Hyper-œstrogénie	Cas de sous-dosage = Hypo-œstrogénie
Signes cliniques	Mastodynies Sensation de gonflement Œdèmes Prise de poids Règles trop abondantes (Métrorragies) Jambes lourdes Nausées, vomissements Anxiété, nervosité et irritabilité	Bouffées de chaleur Sueurs nocturnes Asthénie Insomnie Tendances dépressives Sécheresse vaginale Sécheresse cutanée Aménorrhée Céphalées ou migraines
Conduite à tenir	Diminuer la posologie d'œstrogènes	Augmenter la posologie d'œstrogènes

Tableau 3 : Signes d'hyper et d'hypo-œstrogénie d'après (1,2)

- fréquents avec la forme « patch » : réactions cutanées ;
- des progestatifs : la tolérance est en générale bonne au niveau digestif. La progestérone naturelle est cependant susceptible de donner des nausées et des vertiges ainsi que des somnolences, c'est pourquoi il est souvent recommandé de la prendre le soir au coucher et/ou en administration vaginale.

3.2.2. Traitements de la ménopause en dehors du THM (1,2,7)

Comme vu précédemment, la ménopause étant une période marquée par une carence hormonale, la « solution thérapeutique universelle » pour pallier la symptomatologie de la ménopause réside dans l'administration d'œstrogènes plus ou moins associés à des progestatifs. D'autre part, le THM est de loin le traitement le plus efficace contre certains troubles qui peuvent survenir à la ménopause, telles les bouffées de chaleur, la sécheresse vaginale et les sueurs nocturnes. Néanmoins, une partie des femmes périménopausées et/ou ménopausées n'a pas accès aux traitements hormonaux, soit parce qu'elles présentent une contre-indication au THM, soit parce que la balance bénéfice/risque est défavorable, soit par philosophie, par crainte des conséquences à long terme ou par refus personnel. Dans ces cas précis, il convient donc de leur proposer des traitements dits « alternatifs » destinés à prendre en charge de façon isolée les symptômes principaux liés à la ménopause. Parmi ces traitements « alternatifs », on retrouve des traitements hormonaux non substitutifs et des traitements non hormonaux. L'efficacité de ces traitements symptomatiques est très variable selon les femmes. Nous allons, dans ce chapitre, citer de manière générale les principaux médicaments prescrits en fonction des différents symptômes climatiques et les décrire brièvement selon les RCP disponibles sur le site de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé) (53) et dans le Dictionnaire VIDAL 2014 (8). Les données pharmacologiques des médicaments, lorsqu'elles existent, étant détaillées en **Annexe 3**.

3.2.2.1. *Traitements hormonaux non substitutifs*

➤ La **Tibolone** (LIVIAL®) est une hormone synthétique de la famille des dérivés 19-nortestostérone ayant une action de type œstrogénique, progestative ou androgénique suivant l'équipement enzymatique des tissus cibles. Elle dispose d'une AMM exclusivement dans le traitement des troubles climatiques chez les femmes en phase

post-ménopausique. Selon certaines études (1,2), cette molécule aurait des effets positifs sur les bouffées de chaleur, les troubles thymiques, les troubles du sommeil, les céphalées, la sécheresse vaginale, la dyspareunie et même sur l'amélioration de la libido du fait de ses propriétés de type androgénique faible. La posologie est de 1 comprimé par jour (soit 2,5 mg) pris sans interruption et sans l'adjonction d'un progestatif. Comme tout traitement hormonal de la ménopause, le LIVIAL® ne doit être instauré que si les troubles climatiques altèrent la qualité de vie de la patiente. Les effets indésirables, précautions d'emploi et contre-indications sont les mêmes que ceux des autres THM (cancer du sein, cancer ovarien, accidents thromboemboliques veineux, maladie coronarienne, accident vasculaire ischémique). Toutefois, contrairement aux autres THM, cette thérapeutique n'est pas remboursée par l'assurance maladie. Une réévaluation du rapport bénéfice / risque sera effectuée au moins une fois par an.

➤ Pour les troubles trophiques vulvovaginaux : l'utilisation de dérivés œstrogéniques en application locale par voie vaginale sous formes d'ovules, de crèmes ou de gélules/capsules/comprimés peut être proposée. Ils peuvent être efficaces en cas de sécheresse vaginale. Les traitements locaux par voie vaginale pouvant être proposés sont les suivants (VIDAL 2014) (8):

- **Promestriène** (COLPOTROPHINE®) ;
- **Promestriène + Chlorquinaldol** 200mg (COLPOSEPTINE®)
- **Œstriol** (PHYSIOGINE®, TROPHICRÈME®, GYDRELLE®)
- **Œstriol** + lactobacillus casei var rhamnosus Döderleini + **progestérone** (FLORGYNAL®, TROPHIGIL®)

Ce type de traitement par voie vaginale est contre-indiqué en cas d'antécédent récent de cancer du sein.

➤ La **déhydroépiandrostérone** (DHEA) est une hormone stéroïdienne naturellement présente dans l'organisme servant de précurseur à la synthèse des hormones sexuelles :

testostérone et œstrogènes. Son rôle physiologique particulier n'est pas encore défini. Sa concentration, très élevée dans le sang, tend à décroître avec l'âge. Selon l'ANSM, la DHEA n'est plus considérée comme un médicament depuis juillet 2001 par un groupe d'expert qui considère que les preuves d'efficacité de la DHEA sur le traitement des effets liés à l'âge sont insuffisantes et ce groupe d'expert déconseille son usage au vu des effets indésirables potentiels (la prise de DHEA peut augmenter le risque de maladies cardiovasculaires et stimuler la croissance de cancers hormonodépendants). Suite à cet avis, la DHEA a perdu de sa « popularité » et son usage est aujourd'hui deux fois moins fréquent qu'il y a une dizaine d'années.

En France, l'absence de spécialités pharmaceutiques ayant une AMM rend possible la préparation magistrale, toutefois elle ne peut être obtenue que sur présentation d'une ordonnance à un pharmacien. Les doses utilisées sont de 30 à 50 mg par jour.

- Les **androgènes** : pour améliorer le bien-être et la libido. Pas d'AMM en France.

3.2.2.2. *Traitements symptomatiques non hormonaux de la ménopause*

➤ Pour les symptômes vasomoteurs (dont **Bouffées de chaleur / Transpiration excessive**), on peut proposer les médicaments suivants pour améliorer la symptomatologie :

- ABUFÈNE® 400mg (**Bêta-alanine**) : c'est le seul produit non hormonal ayant l'AMM (médicament non remboursé) pour le « traitement des bouffées de chaleur de la ménopause » commercialisé depuis 1994. C'est un acide aminé pur et naturel qui agirait sur les phénomènes de vasodilatation périphérique comme inhibiteur non hormonal des bouffées de chaleur. La posologie est de 1 à 3 comprimé(s) par jour en 1 à 3 prise(s) à prendre au cours des repas pendant des périodes de 5 à 10 jours jusqu'à disparition des bouffées de chaleur, à renouveler au besoin. Aucune accoutumance n'étant observée, le traitement peut être prolongé pendant toute la période des troubles vasomoteurs cliniques,

sans limitation de durée. Il n'y a aucune contre-indication et très peu d'effets indésirables (paresthésies, réactions cutanées).

- CATAPRESSAN® (**Clonidine**) : antihypertenseur central, dérivé alpha-sympathomimétique, agissant au niveau cérébral comme un agoniste central de la noradrénaline. Elle inhibe ainsi les bouffées de chaleur mais ce médicament n'a pas d'AMM dans cette indication. Ce médicament est cependant peu utilisé car il provoque plusieurs effets indésirables, comme la sécheresse de la bouche, la somnolence et la constipation.

- Antidépresseurs ISRS (Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine) et IRSNA (Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et Noradrénaline) : certaines études (54) laissent croire que certains antidépresseurs pourraient diminuer les bouffées de chaleur, qu'il existe ou non une dépression sous-jacente. Il s'agit plus particulièrement des molécules suivantes : **Venlafaxine** (EFFEXOR®), **Paroxétine** (DEROXAT®), **Fluoxétine** (PROZAC®) et **Citalopram** (SEROPRAM®). Ces médicaments n'ont pas d'AMM dans l'indication des bouffées de chaleur et leur utilisation est restreinte par leurs effets indésirables non négligeables (somnolence, insomnie, vertiges, céphalées, troubles visions, troubles digestifs, asthénie...).

- ALDOMET® (**Alphaméthyl-dopa**) : c'est un agoniste alpha-adrénergique qui a une action centrale, en rétablissant le déséquilibre noradrénergique consécutif à la carence œstrogénique (2).

- AGRÉAL® (Véralipride) : c'est un neuroleptique. Il n'a plus d'AMM et a été retiré du marché en 2007.

➤ Pour les **Troubles de l'humeur / Nervosité / Troubles du sommeil** : les antidépresseurs sérotoninergiques sont souvent proposés (Fluoxétine, Venlafaxine, Paroxétine, Citalopram, Escitalopram ...) ainsi que des hypnotiques et/ou anxiolytiques notamment ceux de la famille des benzodiazépines.

➤ Pour le **Syndrome prémenstruel (mastodynies, maux de tête, problèmes cutanés, modification de l'humeur, prise de poids, rétention d'eau, nervosité, irritabilité ...)** : nombreux sont les symptômes ressentis donc nombreux sont les traitements médicamenteux possibles, parmi ces traitements on peut citer :

- l'**Aspirine** et les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) : **Ibuprofène** (ADVIL®, NUROFEN® ...) et **Naproxène** (APRANAX®...) sont les plus couramment utilisés pour diminuer les douleurs de seins, les maux de tête, les douleurs musculaires et pelviennes, etc. ;
- les Contraceptifs oraux en continu : diminuent les migraines ;
- patchs d'œstrogènes et progestatifs ;
- les diurétiques : pour diminuer les symptômes liés à la rétention d'eau ;
- les antidépresseurs (ISRS et IRSNA) : soulagent les troubles de l'humeur (irritabilité) ;
- les anxiolytiques ;
- les veinotoniques.

➤ Le **Traitement de l'Insuffisance Veineuse (jambes lourdes, couperose ...)** réside dans l'administration orale ou l'application locale de veinotoniques (produits à base de plantes tels que CYCLO 3 FORT®, DAFLON®, GINKOR FORT®, ENDOTELON®, DIOSMINE® etc.).

➤ La **Prévention du Vieillissement cutané (rides et sécheresse cutanée)**, peut être quant à elle, prise en charge via des conseils cosmétologiques appropriés qui ne sont pas traités dans ce travail.

➤ Le **Traitement préventif des migraines** repose sur la prescription d'antimigraineux (Cf. **Tableau 4**) :

Traitement de la crise migraineuse	Traitement de fond = Traitement prophylactique de la crise migraineuse
<ul style="list-style-type: none"> - Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : Diclofénac, Ibuprofène +/- Lysine, Kétoprofène, Naproxène - Acide acétylsalicylique +/- Lysine +/- Métoproloamide - Paracétamol - Triptans : Almotriptan, Élétriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan - Dérivés ergotés : Dihydroergotamine +/- caféine 	<ul style="list-style-type: none"> - Bêta-bloquants : Métoprolool, Propranolol - Antidépresseur : LAROXYL® (Amitriptyline) - Anticonvulsivants : EPITOMAX® (Topiramate), anticonvulsivant qui dispose d'une indication AMM dans le traitement prophylactique de la crise migraineuse, Gabapentine et Valproate de sodium qui n'ont pas d'AMM dans le traitement de fond de la migraine en France.

Tableau 4 : Prise en charge médicamenteuse de la migraine d'après (6)

➤ Pour les troubles liés à la sécheresse vaginale : en cas de contre-indications aux œstrogènes, l'utilisation locale par voie vaginale de produits non hormonaux est souvent utile. On peut citer :

- REPLENS® : le seul gel hydratant et lubrifiant à action longue durée de 3 jours. Il contient un composant original saturé en eau (un polycarbophile) qui forme une couche humide à la surface de l'épithélium vaginal permettant ainsi la lubrification et l'hydratation de la paroi vaginale. Son mode d'action rétablit la fonction physiologique naturelle des cellules vaginales. Il peut être appliqué une fois tous les 3 jours à n'importe quel moment de la journée en position debout ou couchée, à mettre en dehors des rapports sexuels⁴.

- MUCOGYNE® (Acide hyaluronique à structure liposomale) : gel intime permettant de restaurer la souplesse, la lubrification et l'hydratation naturelle de la

⁴ Gel vaginal hydratant et lubrifiant longue durée [Internet]. [consulté en Novembre 2014]. Disponible sur: <http://www.replens.fr/>

muqueuse vulvo-vaginale et de pallier les insuffisances de sécrétions naturelles. Il est à appliquer 3 à 4 fois par semaine s'il est utilisé comme hydratant sinon il peut être appliqué avant les rapports sexuels en tant que lubrifiant⁵.

- SAUGELLA Gel Lubrifiant® (acide hyaluronique, extrait de Salicaire et Hélicryse) : gel hydratant et lubrifiant destiné à l'usage intime en cas de sécheresse vaginale et de rapports sexuels douloureux. Il doit être appliqué à l'entrée du vagin. Il a une rémanence de 6 à 8h⁶.

- L'application de lubrifiants intimes comme MONASENS®, SENSILUBE®, OXENS®, SAFORELLE® Lubrifiant, etc., juste avant les rapports est également utile en cas de dyspareunie d'intromission puisqu'ils sont conçus pour contrer la sécheresse vaginale. Ces gels s'appliquent sur la muqueuse externe et à l'entrée du vagin.

3.2.2.3. Traitements préventifs de l'ostéoporose post-ménopausique (1,2,44–46)

La **Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique** comprend essentiellement des mesures hygiénodietétiques (Cf. **II.2.1**) et dans certains cas très particuliers, des médicaments spécifiques peuvent être utilisés :

✓ La **Tibolone** (Livial®), aux doses de 1,25 mg/j et 2,5 mg/j, a un effet préventif de la perte osseuse post-ménopausique équivalent aux œstrogènes utilisés à doses classiques sans qu'il y ait à ce jour d'AMM pour cette indication

✓ Les **Biphosphonates** : actif sur la minéralisation

- **Acide alendronique** (FOSAMAX®)

- **Acide alendronique + Colécalciférol** (ADROVANCE®, FOSAVANCE®)

⁵ Mucogyne : Gel hydratant et lubrifiant / sécheresse vaginale | IPRAD [Internet]. [consulté en Novembre 2014]. Disponible sur: <http://www.laboratoiresiprad.com/produits/mucogyne/>

⁶ Saugella [Internet]. [consulté en Novembre 2014]. Disponible sur: http://www.saugella.fr/gamme_expert_20.htm

- **Acide ibandronique** (BONVIVA®)
- **Acide risédronique** (ACTONEL®)
- **Acide zolédronique** (ACLASTA®)
- ✓ Les SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators) ou modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux œstrogènes : **Raloxifène** (EVISTA® ou OPTRUMA®)
- ✓ Agents anaboliques :
 - **Ranélate de strontium** (PROTELOS®)
 - Hormones parathyroïdiennes et analogues : **Tériparatide** (FORSTEO®)
- ✓ Anticorps monoclonaux ciblant le RANK-L (inhibiteur des ostéoclastes) :
 - **Dénosumab** (PROLIA®)
- ✓ La **Calcitonine** : CADENS®, CALCITONINE®, CALSYN®, MIACALCIC®, CIBACALCINE®
- ✓ **Calcium et Vitamine D3**

3.3. TRAITEMENTS ALTERNATIFS : LES PLANTES MÉDICINALES

La phytothérapie constitue une alternative thérapeutique dans la prise en charge des symptômes liés à la ménopause. De nombreuses plantes médicinales auraient des vertus dans la symptomatologie de la ménopause mais seulement quelques-unes d'entre elles ont été retenues dans ce travail. Une liste, non exhaustive, a été élaborée et se trouve en **Annexe 4**. Parmi toutes ces plantes, on distingue les plantes à phyto-œstrogènes et les plantes possédant d'autres propriétés pharmacologiques intéressantes dans les troubles de la ménopause.

3.3.1. Les plantes à phyto-œstrogènes (1,55)

3.3.1.1. *Que sont les phyto-œstrogènes ou « phytohormones »?*

Les phyto-œstrogènes, fort de leur réputation de produits naturels, ont su trouver leur place dans les officines de France au début des années 2000 et les patientes ménopausées y ont porté un réel intérêt au vu de leurs « bienfaits » sur les manifestations gênantes de la ménopause et des interrogations soulevées par le THM. En effet, certaines données épidémiologiques mettent en évidence que les populations asiatiques ont un taux beaucoup plus faible de maladies cardiovasculaires et de cancers hormono-dépendants (sein, prostate) par rapport à celui des populations occidentales. Par ailleurs, les femmes asiatiques auraient également moins de symptômes gênants (bouffées de chaleur notamment) au moment de la ménopause et une densité minérale osseuse plus élevée. Selon certaines études, le secret d'une telle différence réside dans l'alimentation : en comparant le taux de phyto-œstrogènes (estimés en aglycones d'isoflavones) que consomment chaque jour les Occidentaux et les Asiatiques (Chinois et Japonais), on s'aperçoit que les Asiatiques en consomment en moyenne 45 mg par jour dont la source principale réside dans les aliments (lait de soja, tofu, thé vert ...) tandis que les Occidentaux (population d'Europe ou des États-Unis) n'en consomment que de 0-2 mg par

jour environ. Ainsi, ces études donnent à penser que la consommation idéale quotidienne de phyto-œstrogènes est de 50 à 60 mg, ce qui correspond approximativement à ce que consomment les femmes asiatiques. Néanmoins, la réalité est tout autre puisque les phyto-œstrogènes n'ont pas apporté la preuve scientifique de leur effet dans le cadre de la prise en charge des troubles liés à la ménopause (bouffées de chaleur, prévention de l'ostéoporose ...) et concernant les observations faites chez la femme en Asie par rapport aux femmes occidentales, elles ne peuvent pas actuellement être spécifiquement attribuées à la consommation de soja (ou plus encore de phyto-œstrogènes) puisque d'autres facteurs concernant le mode de vie différencient ces deux populations.

Actuellement, les phyto-œstrogènes ne sont pas considérés comme des médicaments mais comme des « phytomédicaments », et peuvent être considérés comme une alternative naturelle à l'hormonothérapie de substitution lorsque celle-ci est contre-indiquée ou chez les femmes préoccupées par les risques considérables et les effets indésirables liés au THM. Dans certains cas, ils peuvent être indiqués en complément du THM mais en aucun cas ne doivent le remplacer.

➤ **Définition** : ce sont des substances naturellement présentes dans les plantes présentant une analogie structurale proche du 17 β -Œstradiol (Cf. **Figure 10**) et pouvant se lier aux récepteurs des œstrogènes (notamment le récepteur β). Toutefois, il est à noter que l'affinité des phyto-œstrogènes pour ces récepteurs est beaucoup plus faible que celle du 17 β -Œstradiol.

Les phyto-œstrogènes sont considérés comme des SERMs (Selection Estrogen Receptor Modulators) naturels, c'est-à-dire des « modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes ». Ils exercent donc une action de modulation/régulation des récepteurs aux œstrogènes (RE). Autrement dit, leur liaison à un RE va induire soit une activité

œstrogénique, dite agoniste, soit une inhibition de l'action œstrogénique, dite alors antagoniste. Ces effets agonistes ou antagonistes seront fonction du tissu considéré.

➤ **Classification et structure des phyto-œstrogènes** : quatre classes principales sont répertoriées avec chacune des composés majeurs (Cf. **Figure 10**):

- les **Isoflavones** : génistéine, daidzéine, glycitéine, biochanine A, formononétine, ipriflavone (dérivé synthétique)
- les **Coumestanes** : coumestrol
- les **Stilbènes** mycotoxines ou fungoestrogènes : resvératrol
- les **Lignanes** : entérodiol, entérolactone (remarque : les précurseurs de ces entérolignanes sont le secoïsolaricirésinol et le matairésinol).

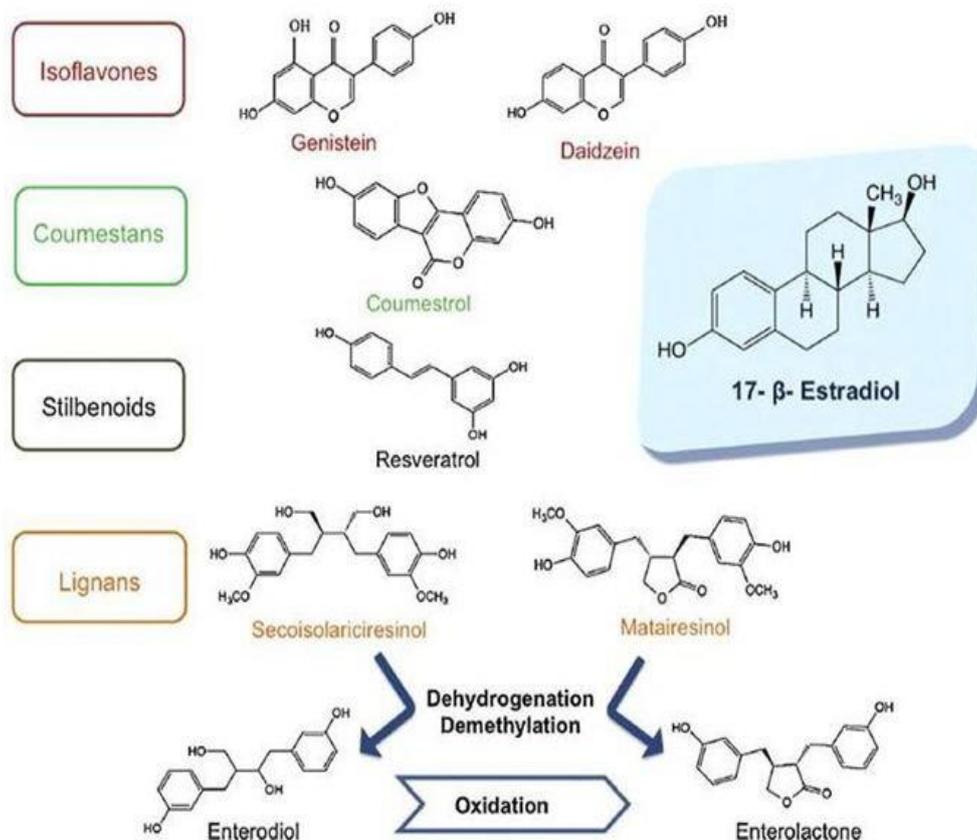


Figure 10 : Structure des principaux phyto-œstrogènes d'après (56)

➤ **Principales sources de phyto-œstrogènes** : certains aliments (Cf. **Tableau 5**) et compléments alimentaires en contiennent. Sans oublier leur présence dans certaines plantes (Cf. **Annexe 4**).

Phyto-œstrogènes	Sources alimentaires
Isoflavones	Soja et aliments dérivés du soja, trèfle rouge, luzerne, légumineuses (pois, pois chiches, lentilles, fèves, haricots...), vin rouge, thé ...
Lignanes	<u>Céréales</u> : seigle, riz, sésame, blé, orge, avoine, maïs... Graines de lin, noix, cacahuètes, muesli, café, thé, choux, brocolis, carottes, fenouil, abricot, fraise, cerise, pamplemousse...
Coumestanes	Luzerne, trèfle rouge, pousses de soja, épinards...
Mycotoxines	Maïs, riz, blé, champignon filamenteux ...
Stilbènes	Raisin, vin rouge

Tableau 5 : Les principaux phyto-œstrogènes et leurs sources alimentaires d'après (1,2)

L'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) a demandé qu'apparaisse sur les emballages des aliments à base de soja (tonyu, miso, tofu, « yaourts » et desserts au soja), l'étiquetage suivant : « *Contient X mg d'isoflavones (famille des phyto-estrogènes). A consommer avec modération (limiter la consommation quotidienne à 1mg/kg poids corporel). Déconseillé aux enfants de moins de 3 ans* »

Les compléments alimentaires à base de phyto-œstrogènes sont en majorité composés d'extraits de soja, dont les composés actifs sont la daïzdéine et la génistéine.

Toutefois, ces extraits peuvent être associés à d'autres ingrédients, aussi bien d'autres extraits de plantes que des micronutriments tels des vitamines et/ou des minéraux.

Les compléments alimentaires contenant des phyto-œstrogènes apportent généralement des doses journalières inférieures à 40 mg d'isoflavones exprimées en « équivalents aglycones ». L'ANSES a demandé qu'apparaisse sur les emballages des compléments alimentaires contenant des phyto-œstrogènes (pur ou extraits de plantes en contenant) l'étiquetage suivant : « Contient X mg de [molécule(s) concernée(s)]*. Ne pas dépasser 1mg/kg poids corporel et par jour. Déconseillé aux femmes ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein. Parlez-en à votre médecin.

**isoflavones et/ou isoflavanes et/ou coumestanes et/ou flavanones et/ou chalcones et/ou entérolignanes»*

Parmi les produits disponibles sur le marché comprenant des phyto-œstrogènes, on peut trouver les spécialités suivantes (liste non exhaustive) : Biopause®, Evestrel®, Evestrel jour/nuit®, Granio+ ménopause®, Gynosoya®, Gyn alpha fort®, Ineov fermeté®, Inoclim®, Manhaé®, Méno'sciences®, Ménophytea® Bouffées de chaleur, Oenobiol femme 45+®, Phyto Soya®, Sojyam®, Trinolium®, Triolinum fort®, Ymea®, etc.

➤ **Métabolisme** (Cf. **Figure 11**) : les phyto-œstrogènes se présentent sous forme inactive (glycosides) lorsqu'ils sont ingérés par l'organisme. Les β -glucosidases intestinales, par hydrolyse, les transforment en forme active, dites « aglycone », capable d'être absorbée au travers de la membrane lipophile des cellules intestinales. Seuls certains individus ont la capacité de réaliser une transformation supplémentaire permettant l'obtention d'un composé plus actif nommé « équol ». La biodisponibilité de ces substances végétales est donc dépendante de la composition de la flore bactérienne intestinale, des autres constituants du bol alimentaire, de la nature du régime alimentaire, de la prise éventuelle d'antibiotiques, de laxatifs, de la vitesse du transit, de la teneur des

aliments en fibres, alcool, fruits, etc. Cela explique les différences d'efficacité suivant les patientes.

Les Isoflavones sont métabolisées par le foie puis circulent essentiellement sous forme de glucuro- ou de sulfo-conjugués. Quant à la fraction non conjuguée, elle n'est pas libre dans le plasma puisqu'elle sera liée à des protéines plasmatiques, la plus importante étant l'albumine. En outre, les Isoflavones peuvent être transportées dans le sang par la Sex Hormon Binding Globulin (SHBG). Les aglycones sont en partie excrétés dans les fèces sous cette forme.

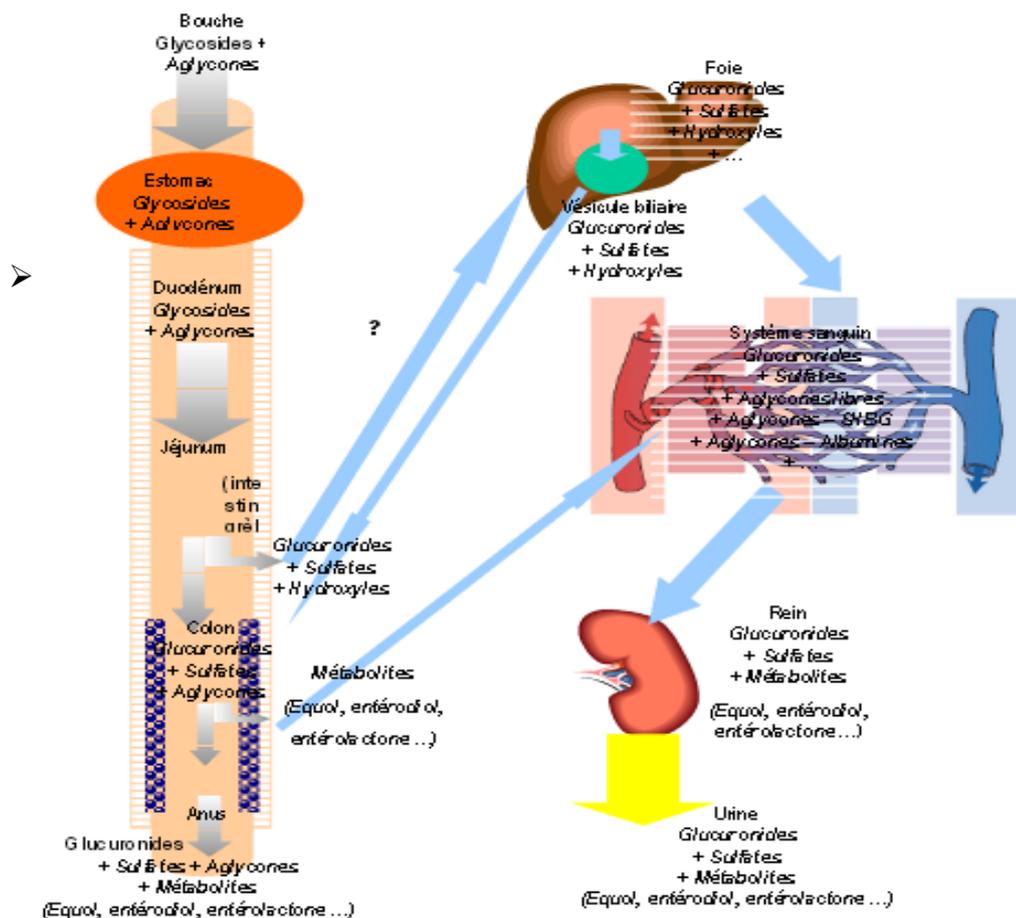


Figure 11 : Étapes de biodisponibilité des phyto-œstrogènes d'après (55)

➤ **Mécanismes d'action :** les deux principaux sont :

- l'action génomique, par le récepteur β des œstrogènes : effet agoniste E2
- les activités non génomiques sont nombreuses et interfèrent avec différents

mécanismes de la cancérogénèse : effet sur le transport des œstrogènes (augmentation de la

production de SHBG), activité inhibitrice sur le métabolisme stéroïdien (inhibition de l'aromatase), inhibition des phosphorylations des résidus tyrosine, inhibition de l'angiogenèse, effet anti-oxydatif et modulation de l'activité hypothalamo-hypophysaire entraînant une réduction de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes par effet inhibiteur sur la TPO (peroxydase thyroïdienne).

➤ **Action chez la femme :**

Dans l'état actuel des connaissances, et d'après les données de la littérature issues de nombreuses études scientifiques (55) sur les effets physiologiques des phyto-œstrogènes, il est très difficile de conclure sur des effets avérés et prouvés chez l'Homme puisque nombreuses sont les études où les résultats sont en contradiction. Il semblerait, même si cela reste encore à démontrer scientifiquement, que les phyto-œstrogènes auraient des effets :

- sur la diminution des bouffées de chaleur et les autres symptômes du climatère ;
- sur l'augmentation de la densité minérale osseuse et donc sur la prévention du risque de fracture ;
- sur la prévention de l'ostéoporose chez la femme ménopausée ;
- sur la prévention de la maladie d'Alzheimer ou d'autres démences associées au vieillissement ;
- sur la stabilisation voire l'amélioration des marqueurs intermédiaires de risque cardio-vasculaire (cholestérol total, vaso-tonicité) ;
- sur la prévention du cancer du sein.

➤ **Posologie :** ils doivent être conseillés à la dose efficace minimale. La dose maximale a été fixée par l'ANSES à 1mg/kg poids corporel et par jour.

➤ **Contre-indications** : la répartition des récepteurs aux œstrogènes, sur lequel agissent les phyto-œstrogènes dans les tissus (seins, ovaires, utérus), a semé le doute concernant l'innocuité de ces substances sur le risque de favoriser les cancers hormono-dépendants. Le principe de précaution a été adopté et c'est la raison pour laquelle les phyto-œstrogènes ne sont pas recommandés aux femmes ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein ou de l'endomètre. Ils sont également déconseillés en cas d'hypothyroïdie. Dans ces cas, les autres médicaments contre les bouffées de chaleur doivent être utilisés en première intention.

3.3.1.2. *Plantes à phyto-œstrogènes utilisées lors de la ménopause*

Dans ce travail, seules les principales plantes médicinales à phyto-œstrogènes, pouvant être conseillées à la femme durant la ménopause dans la prise en charge des troubles climatiques et dans la prévention des risques à moyen et long terme, ont été étudiées. Il s'agit notamment des plantes listées en **Annexe 4**. Ces plantes sont par la suite détaillées en termes de composition chimique de la drogue, propriétés pharmacologiques et principales indications dans l'**Annexe 5**.

3.3.2. Les autres plantes utilisées dans la symptomatologie de la ménopause

De la même façon que pour les plantes à phyto-œstrogènes, les principales plantes utilisées dans la symptomatologie de la ménopause sont listées en **Annexe 4** et détaillées en **Annexe 5**.

III. RÉSULTATS

Dans ce chapitre, quelques notions générales sont abordées sur les interactions plante-médicament afin de mieux comprendre les résultats se trouvant en Annexes 6 et 7. Cependant pour plus de notions, se référer aux Thèses de Roselyne CHAUDIER (23) et Ilter KAYA (24).

1. LES INTERACTIONS PLANTES ET MÉDICAMENTS

1.1. GÉNÉRALITÉS

On parle d'interaction médicamenteuse lorsqu'un médicament administré simultanément avec un autre médicament provoque des effets pharmacologiques ou toxiques différents de ceux qu'il exerce lorsqu'il est administré seul. Généralement, de nombreuses interactions ne sont pas souhaitées car entraînent des effets indésirables parfois graves. Pour les médicaments présents sur le marché, les interactions potentielles sont référencées dans les RCP des médicaments.

En ce qui concerne les éventuelles interactions entre les médicaments et les plantes médicinales, de plus en plus d'études démontrent que les Produits de Santé Naturels (PSN) à base de plantes médicinales contiennent des substances chimiques pharmacologiquement actives pouvant donc interagir avec les médicaments conventionnels prescrits. Par exemple, certains produits à base de plantes médicinales (comme le millepertuis), vendus sans ordonnance, pourraient entraver le métabolisme des stéroïdes et, par conséquent, nuire à l'efficacité et à l'innocuité des produits associant des œstrogènes et un progestatif. De plus, il semble, d'un point de vue théorique, que la probabilité d'interactions plante-médicament est plus élevée que les interactions médicamenteuses parce que les drogues synthétiques contiennent habituellement qu'une seule entité pharmacologiquement active (57).

Par ailleurs, l'attrait pour les Médecines Alternatives et Complémentaires (MAC), et plus particulièrement pour la phytothérapie, est grandissant à l'heure actuelle. Les PSN à base de plantes médicinales, sont consommés par une grande partie de la population qui les considère, à tort, comme des produits « naturels » ayant une très grande sécurité d'emploi et dont leur consommation serait anodine. C'est dans ce contexte qu'il s'avère intéressant d'approfondir les données de la littérature pour référencer dans HEDRINE les interactions possibles entre médicaments et plantes médicinales utilisées en période de « ménopause », ainsi que les interactions ayant une importance clinique significative.

Dans l'organisme, les xénobiotiques et les plantes médicinales sont soumis aux mêmes processus d'absorption, de distribution, de métabolisation et d'élimination. De fait, les mêmes types d'interactions peuvent se produire et ces interactions peuvent être soit d'ordre pharmacocinétique, soit d'ordre pharmacodynamique.

1.2. INTERACTIONS D'ORDRE PHARMACOCINÉTIQUE

Certaines propriétés des constituants des PSN à base de plantes médicinales peuvent entraîner une interaction de type pharmacocinétique en modifiant l'absorption, la distribution, la métabolisation ou l'élimination du médicament. Les interactions les plus courantes sont celles qui passent par une modulation des enzymes responsables de la métabolisation, surtout au niveau du foie. Cela concerne la voie des isoenzymes du cytochrome P450.

Le cytochrome P450 représente le plus important système de métabolisation de phase I des substances endogènes et exogènes de l'organisme et regroupe plusieurs isoenzymes. Parmi ces isoenzymes, les CYP 3A4, CYP 2C9, CYP2D6 et CYP 1A2 sont ceux qui entrent dans la métabolisation d'environ 90 % des médicaments couramment utilisés (58,59). Les CYP 2B6, CYP 2C8, CYP 2C19 et CYP 3A5 sont impliquées seulement dans quelques

interactions. Ces isoenzymes, sont présentes dans les microsomes hépatiques du foie, dans l'intestin, les reins et les poumons.

Les interactions peuvent également concerner la voie de la glycoprotéine P. Il s'agit d'une protéine de transport présente en grande quantité dans les intestins, la barrière hémato-méningée, les voies biliaires, les tubules rénaux, etc. Elle constitue une pompe présente dans les membranes de certaines cellules permettant, d'une part, la diminution de l'absorption intestinale de ces médicaments substrats et, d'autre part, l'augmentation de leur élimination hépatique et rénale.

Par ailleurs, d'autres transporteurs (UGT par exemple) peuvent être impliqués dans les interactions. Les UDP-Glucuronosyl-transférases (UGT) sont des enzymes de phase II de détoxification et sont responsables de la glucuronidation de 35 % des médicaments métabolisés par les enzymes de phase II (58).

Il résulte de ces interactions soit une augmentation, soit une diminution de la concentration plasmatique et tissulaire du médicament, ayant pour conséquence une modification de l'intensité de l'activité pharmacologique ou l'apparition d'effets indésirables. Dans le cas d'une augmentation de concentration du médicament, les effets seront majorés et pourront parfois entraîner des effets toxiques. À l'inverse, une baisse de concentration conduira à une diminution, voire à une disparition de l'efficacité thérapeutique du médicament.

Une importance toute particulière est portée notamment sur les médicaments à « marge thérapeutique étroite » c'est-à-dire ceux dont les concentrations efficaces sont proches des concentrations toxiques (Antivitamines K (AVK) par exemple). Dans le cas d'interaction avec ce type de médicaments, une faible variation des concentrations plasmatiques ou tissulaires peut modifier de façon sensible l'activité de ces médicaments et provoquer des effets toxiques.

1.3. INTERACTIONS D'ORDRE PHARMACODYNAMIQUE

Les PSN à base de plantes médicinales peuvent aussi 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 voire même par un effet synergique de deux substances agissant sur le même récepteur (58).

Ces interactions se manifestent au niveau de l'organe cible et plus précisément au niveau des sites d'action des médicaments. On peut observer autant une modification de l'intensité que de la nature de l'effet pharmacologique recherché.

Par exemple, les PSN à base d'Aubépine potentialisent les effets des agents antihypertenseurs provoquant ainsi une baisse de la tension artérielle.

L'interaction pharmacodynamique peut conduire à une potentialisation des effets indésirables, avec des conséquences parfois graves, comme un risque hémorragique, une hépatotoxicité, une néphrotoxicité accrue, etc. Par exemple, il est déconseillé d'associer l'Actée à grappes noires, plante connue pour être hépatotoxique, avec un médicament hépatotoxique.

1.4. LES DONNÉES CLINIQUES

Par ailleurs, certains PSN ont aussi été clairement associés à des interactions médicamenteuses cliniquement significatives. À titre d'exemple, le Millepertuis (*Hypericum perforatum*) a démontré, d'une part chez des patients présentant des symptômes dépressifs, une efficacité clinique intéressante, mais d'autre part des interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec les médicaments conventionnels comme les stéroïdes sexuels. En effet, le Millepertuis est connu pour être un puissant inducteur du cytochrome P450 3A4 et de l'activité de la glycoprotéine-P (60), et de ce fait, il interagit potentiellement avec tous les médicaments métabolisés ou éliminés principalement par ces deux voies.

2. TABLEAUX DE RÉSULTATS

Les tableaux recensant les interactions, à la fois pharmacocinétique et pharmacodynamique, ainsi que les données cliniques (Case Report, études cliniques) que j'ai pu trouver au cours de mes recherches entre les médicaments et les plantes médicinales utilisés en période de « ménopause », se trouvent en **Annexe 7**.

L'**Annexe 6** étant un document très utile quant à l'interprétation des données trouvées.

IV. DISCUSSION

Pour que la base de données HEDRINE devienne un outil de travail indispensable aux professionnels de santé (pharmaciens officinaux et/ou praticiens hospitaliers), et afin de répondre à leurs interrogations sur les potentielles interactions plante-médicament, un enrichissement d'HEDRINE et une mise à jour des données préexistantes sont nécessaires.

Tout comme les thèses de mes prédécesseuses, Roselyne CHAUDIER (23) et Ilter KAYA (24), mon travail a consisté à ajouter de nouvelles données à HEDRINE.

Pour compléter cet outil, toujours en cours de développement, mon travail s'est tourné, non pas vers une sphère médicamenteuse en particulier, mais vers un état physiopathologique particulier de la femme : la ménopause.

Je me suis intéressée à la ménopause pour plusieurs raisons.

D'une part, parce que la ménopause est une période cruciale et inévitable dans la vie d'une femme, représentant tout de même un tiers de sa vie, et qu'elle concerne environ 10 millions de femmes en France. Comme évoqué dans un chapitre précédent, la ménopause se manifeste par des bouleversements hormonaux et physiologiques pouvant altérer la qualité de vie. Ces troubles hormonaux, à l'origine de nombreux symptômes désagréables, poussent, le plus souvent, les femmes à traiter ces désagréments par la médecine dite « conventionnelle » (THM et traitements non hormonaux).

D'autre part, ces 10 dernières années, le THM a beaucoup fait parler de lui et a été au cœur de diverses polémiques notamment dans son implication dans les cancers du sein (32–38). Ce traitement conventionnel a été très controversé et remis en question, suscitant ainsi une certaine méfiance de la part des femmes ménopausées. Ces dernières montrent alors un attrait de plus en plus grand pour les médecines dites « alternatives et complémentaires » (MAC) dont la phytothérapie. Il faut également garder à l'esprit que les traitements hormonaux sont contre-indiqués chez certaines femmes et que celles-ci ont parfois recours aux MAC. Notons aussi qu'une femme ménopausée aborde généralement

la cinquantaine, période durant laquelle des problèmes de santé (hypertension artérielle, hypercholestérolémie...) peuvent apparaître, sans oublier d'éventuels antécédents médicaux personnels et familiaux, aboutissant alors à une prise en charge médicamenteuse voir poly-médicamenteuse. Ces aspects montrent un risque accru d'interactions plante-médicament, puisque les femmes ménopausées sont susceptibles d'allier traitement conventionnel et phytothérapie.

Et enfin, les phyto-œstrogènes, très en vogue à l'heure actuelle, suscitent quelques interrogations auxquelles j'ai essayé de répondre à travers mes recherches bibliographiques. En effet, les laboratoires de produits naturels développent sur le marché de plus en plus de compléments alimentaires à bases de phyto-œstrogènes issus de certaines plantes (Houblon, Lin Trèfle rouge, Soja...). Ils sont connus pour leur capacité à mimer l'action des œstrogènes. Au vu des structures chimiques des métabolites secondaires (contenus dans ces drogues végétales) proches du 17 β -œstradiol, la question d'interactions possibles entre traitements hormonaux conventionnels et phyto-œstrogènes se pose.

C'est donc dans ce contexte grandissant de l'utilisation des plantes et des compléments alimentaires à base de plantes chez les femmes ménopausées, et afin d'optimiser leur prise en charge, qu'il m'a semblé intéressant d'effectuer mes recherches sur les interactions plante-médicament utilisés durant cette période.

Concernant les traitements conventionnels, j'ai décrit 46 médicaments pouvant être prescrits au cours de la ménopause en détaillant, dans la mesure du possible, la pharmacocinétique, la pharmacodynamique et la toxicité de ces médicaments pour permettre l'interprétation des données trouvées (*Cf. Annexe 3*).

Mes recherches bibliographiques ont porté sur une liste, non exhaustive, de 27 plantes médicinales couramment utilisées en période de ménopause. Ces plantes ont été listées en **Annexe 4** et détaillées en **Annexe 5**. Parmi ces 27 plantes :

- 19 plantes étaient déjà référencées dans HEDRINE : Actée à grappes noires, Aubépine, Bourrache, Canneberge, Cyprès, Fragon épineux, Gattilier, Grande camomille, Houblon, Lin, Luzerne, Orthosiphon, Passiflore, Prêle des champs, Sauge officinale, Soja, Trèfle rouge, Valériane, Vigne rouge.

A noter que concernant ces 19 plantes, mon travail a consisté à apporter de nouvelles données, de nouvelles références aux données préexistantes ou éventuellement à mettre à jour certaines données.

- 8 nouvelles plantes ont été référencées dans HEDRINE : Alchémille des montagnes, Ballote noire, Bambou, Son de Blé, Hamamélis de virginie, Mélisse officinale, Onagre, Safran.
- 4 plantes ont fait l'objet d'une absence de données sur d'éventuelles interactions avec les traitements allopathiques : Alchémille des montagnes, Blé, Cyprès et Hamamélis de virginie.

Ma démarche a consisté à effectuer des recherches pour chacune des plantes et à référencer toutes les données disponibles pour une plante donnée à partir : d'études cliniques (EC), de cas rapportés (*case report*), d'études *in vitro* (EIV) ou *in vivo* chez l'homme ou sur modèle animal (EMA). Il est important de préciser que c'est par l'intermédiaire de ces différents types de données scientifiques, que l'on peut en déduire des interactions théoriques chez l'Homme par extrapolation. Au cours de mes recherches, je me suis aperçue que la littérature décrivant un *Case report* (interaction plante-médicament avec une conséquence clinique) est peu abondante, les études cliniques chez l'Homme sont quasi-inexistantes et les expériences *in vitro* ou *in vivo* chez l'homme ou l'animal sont celles que l'on retrouve le plus facilement.

Au total, j'ai consulté 325 références bibliographiques et j'ai pu trouver :

- 39 études cliniques
- 29 *Case report* (Cas rapporté) dont 5 déjà répertoriés dans HEDRINE
- 57 études prédictives telles que des études *in vivo* ou *in vitro* sur modèle animal (EMA) ou études *in vitro* chez l'homme.
- Environ 130 interactions théoriques d'ordre pharmacodynamique et/ou pharmacocinétique.

J'ai ainsi ajouté des données supplémentaires à HEDRINE. Mon objectif étant d'améliorer la prise en charge des patientes ménopausées, en aidant les professionnels de santé dans le choix des plantes médicinales en fonction de leurs traitements médicamenteux et de leurs antécédents médicaux.

Cependant, j'ai le sentiment que mes recherches n'ont pas répondu à toutes les attentes concernant les interactions entre phyto-œstrogènes et traitements hormonaux (ex : Tamoxifène). En effet, les données cliniques manquent et seules des interactions théoriques ont pu être déduites et énoncées.

On l'aura compris, HEDRINE est un outil informatique conçu pour permettre aux cliniciens/professionnels de santé d'avoir accès de manière rapide et simple à une base de données incontournable (22). De cette manière, que ce soit au comptoir d'une officine, à l'hôpital, ou encore au cabinet médical, l'accès à cette base permettra aux utilisateurs de conseiller la phytothérapie ou de détecter les interactions plante-médicament.

Cependant, après ces quelques mois de recherche, selon moi il existe un certain nombre de biais.

Notons la rareté des données bibliographiques sur les interactions plante-médicament, et lorsqu'elles existent, on s'aperçoit que ces données sont parfois contradictoires. En effet, certains auteurs mentionnent dans leur article que telle plante a un

effet inhibiteur sur tel isoenzyme du CYP P450, et un autre que cette même plante a un effet inducteur sur le même isoenzyme. C'est le cas de la Sauge officinale pour qui, une étude *in vitro* montre qu'elle a un effet inducteur sur le CYP 2D6 (61) tandis qu'une autre étude *in vitro* montre que la Sauge a un effet inhibiteur sur le CYP 2D6 (62). Cela rend l'interprétation très délicate et le lecteur doit garder un esprit critique quant à ses données qui se contredisent. De même, en fonction du type d'extrait de la plante ou du type d'études (*in vivo* ou *in vitro*), les données peuvent se contredire. Tel est l'exemple avec la Valériane officinale : une étude *in vitro* montre que des extraits aqueux de Valériane n'ont inhibé aucun des isoenzymes du CYP P450 tandis que des extraits méthanoliques ont montré une inhibition (63). D'autre part, une autre étude clinique (366) n'a, quant à elle, révélé aucun potentiel d'interaction pertinent concernant certains isoenzymes (CYP 1A2, CYP 2D6, CYP 2E1 et CYP3A4). Il est donc difficile d'interpréter, d'autant plus que les cliniciens n'accordent souvent pas assez d'importance à la phytothérapie.

Concernant les études cliniques, de manière générale, elles sont réalisées :

- sur un nombre limité de volontaires sains, la plupart du temps, ou chez des patients avec des pathologies associées (ex : diabète). Cela amène à se demander si les résultats de ces études cliniques peuvent être extrapolés à l'ensemble de la population, l'interprétation peut donc être restreinte ;
- sur une période d'utilisation courte (quelques jours) alors qu'en réalité, ces traitements peuvent être pris sur du long terme (quelques mois) et, sans oublier que certaines plantes peuvent provoquer une certaine toxicité après quelques mois d'utilisation (ex : Actée à grappes noires est hépatotoxique lors d'une utilisation supérieure à 6 mois) ;
- avec des extraits de plantes de nature ou de forme galénique différentes (infusion, tisane, vrac...) dont les teneurs en principes actifs peuvent varier. Il est donc très difficile de savoir si un produit à base d'une plante donnée, acheté dans le commerce, présentera les mêmes résultats que ceux des études cliniques pour cette même plante.

Notons aussi qu'il existe une certaine variabilité interindividuelle pour les mécanismes de métabolisation des médicaments, ce qui explique pourquoi l'impact clinique est parfois différent, selon l'étude clinique, pour une même association plante-médicament.

Ainsi, les résultats des études cliniques aboutissent généralement à des suggestions d'interactions probables nécessitant d'autres études complémentaires.

Concernant les études *in vitro* et celles réalisées chez les animaux, il faut rester prudent quant à l'interprétation, car la question se pose alors, de savoir si ces résultats chez les animaux ou les résultats *in vitro* sont transposables chez l'Homme ou *in vivo* respectivement. Par exemple, une interaction *in vitro* peut être sans impact *in vivo*. Ces études permettent des prévisions approximatives.

HEDRINE est une base de données qui doit être perpétuellement mise à jour et enrichie par des nouvelles données scientifiques publiées et validées. En effet, les données d'HEDRINE sont loin d'être exhaustives. De nombreuses sphères thérapeutiques se doivent d'être explorées, par exemple, la diabétologie est en cours de traitement par une étudiante et fait l'objet d'une thèse. D'autre part, de nouvelles études pourraient apporter une preuve supplémentaire quant à une interaction plante-médicament potentielle ou au contraire écarter une interaction. La mise sur le marché de nouveaux médicaments pourraient engendrer de nouvelles interactions.

De part toute cette complexité d'interprétation des résultats, HEDRINE se doit de rester destinée à des utilisateurs avertis, capables d'interpréter les données et d'avoir un esprit critique. En effet, HEDRINE reste un outil d'aide à la décision et ne constitue pas un système d'expert. Il va de soi, que si des interactions plante-médicament sont inexistantes dans HEDRINE, cela ne signifie, en aucun cas, une absence totale et certaine d'interactions.

En pratique, il faut encourager les professionnels de santé à interroger leurs patients sur l'utilisation des produits de phytothérapie pour éviter toute interaction potentielle avec les traitements allopathiques. De même, devant tout effet indésirable, le professionnel se doit de fournir des informations au Centre de Pharmacovigilance, ce qui aidera à enrichir la base de données. Mais cette problématique doit également s'effectuer dans l'autre sens. En effet, il faut inciter les patients à parler plus ouvertement, à leurs professionnels de santé, de leur consommation en produits de phytothérapie, en leur rappelant que ces produits d'origine naturelle, ne sont pas dénués de toxicité directe ou indirecte.

Ainsi, les efforts déployés par les professionnels de santé à reconnaître et à déclarer les interactions présumées entre les médicaments d'ordonnance et les thérapies alternatives à base de plantes devraient à terme améliorer les connaissances sur les interactions et améliorer la qualité de la prise en charge des patients.

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : Noémie MASSACRIER

TITRE :

PHYTOTHÉRAPIE ET MÉNOPAUSE :
INTERACTIONS PLANTES ET MÉDICAMENTS – PARTICIPATION A HEDRINE

CONCLUSION

De nos jours, les Médecines Alternatives et Complémentaires (MAC) connaissent un engouement grandissant, en effet, les patients montrent un certain goût pour une prise en charge holistique associée parfois à une certaine crainte vis-à-vis des médecines conventionnelles. Tel est le cas pour certaines femmes ménopausées, pour qui le Traitement Hormonal de la Ménopause (THM) semble avoir une balance bénéfice/risque défavorable suite aux diverses polémiques de ces 10 dernières années.

Parmi les MAC, la phytothérapie est de plus en plus utilisée chez les femmes ménopausées, soit en substitution des traitements allopathiques classiques, soit de manière concomitante avec les traitements conventionnels pour obtenir une prise en charge plus globale.

Cependant, contrairement à ce que pensent les patientes, les plantes médicinales (malgré leur statut de « produits naturels ») ne sont pas des produits de santé exempts de toxicité directe ou indirecte, et peuvent interagir avec les traitements conventionnels. D'où l'importance d'insister, auprès des patientes, sur les risques de l'automédication. De même, les pharmaciens/praticiens doivent se tenir informés de la consommation de leurs patientes en produits de santé naturels afin d'écarter d'éventuelles toxicités ou interactions plante-médicament.

Les données scientifiques sur les interactions plante-médicament sont peu nombreuses dans la littérature scientifique et difficiles d'accès pour un officinal ; les

recherches, pour le professionnel de santé, peuvent être longues et contraignantes. C'est dans ce contexte que la base de données HEDRINE (*HErb DRug INteraction databasE*) a été conçue. L'objectif étant de fournir aux professionnels de santé, un accès simple et rapide à des informations, validées scientifiquement, sur les interactions entre plantes médicinales et médicaments.

Mon travail a consisté à faire des recherches bibliographiques sur les plantes médicinales utilisées en période de ménopause, afin de référencer dans HEDRINE les interactions plantes-médicaments possibles (*Case report*, études cliniques, études sur modèle animal...). Mon travail a permis d'enrichir HEDRINE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 28 mai 2015



LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
Dr. Isabelle Hininger-Favier

ANNEXES

Annexe 1 : Le cycle menstruel normal de la femme en âge de procréer et sa régulation par l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien

1. LE CYCLE MENSTRUEL NORMAL (64,65)

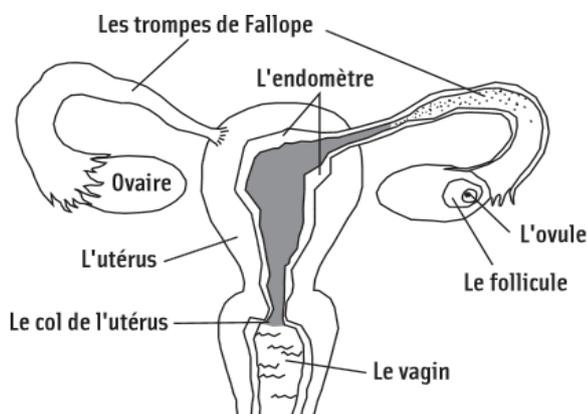


Figure 1 : Schéma des organes de reproduction chez la femme
(Source : <http://rqasf.qc.ca/files/3.2.1physiologie0.pdf>)

Chez la femme, l'organe sexuel est constitué par les ovaires, au nombre de deux, situés de chaque côté de l'utérus (Cf. **Figure 1**). L'ovaire est une gonade qui sécrète un gamète appelé « ovule » ou « ovocyte ». Chez la jeune fille, outre l'apparition des caractères sexuels secondaires (développement mammaire, pilosité pubienne et axillaire), la puberté est marquée par l'installation de l'activité cyclique hormonale ovarienne, avec apparition des premières règles appelées également menstruations. Les cycles menstruels se succèdent entre la puberté et la ménopause. Chaque cycle débute le premier jour des règles et se termine au moment où surviennent les règles suivantes. Un cycle classique dure 28 jours, mais de nombreuses femmes ont des cycles plus courts ou plus longs (23 à 40 jours). Chaque ovaire contient de nombreux follicules primordiaux renfermant chacun un ovule. Périodiquement, un petit groupe de follicules entame un processus de croissance pour devenir des follicules préantraux. Ceux-ci sont constitués de deux types de cellules formant la granulosa, qui entoure l'ovocyte, et la thèque, en périphérie du follicule. L'ovaire produit et libère, à chaque cycle menstruel, un ovule.

Le cycle ovarien est caractérisé par trois phases :

- La **phase folliculaire** : il s'agit de la première phase du cycle qui débute le premier jour des règles et se termine par l'ovulation (rupture d'un follicule qui libère un ovule). Sa durée varie entre 10 et 14 jours. Cette phase permet la différenciation des follicules préantraux en follicules antraux, puis le recrutement de quelques-uns d'entre eux, pour aboutir à la sélection d'un, voire deux follicules dominants. Ensuite cette phase se poursuit par la maturation du follicule dominant puisque les follicules non parvenus à maturation disparaissent.
- L'**ovulation** : elle survient classiquement en milieu de cycle (au 14^e jour) même s'il existe une grande variabilité entre les femmes, voire d'un cycle à l'autre pour une même femme. Elle survient 35 à 36 heures

Annexe 1 (suite) : Le cycle menstruel normal de la femme en âge de procréer et sa régulation par l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien

après le pic plasmatique de LH. Elle permet au follicule dominant d'achever sa maturation, puis induit sa rupture et l'expulsion de l'ovocyte dans la trompe.

➤ La **phase lutéale** : cette phase survient après l'ovulation, le follicule dominant rompu se transforme en corps jaune et régresse. Au cours d'un cycle normal, la durée de la phase lutéale est toujours proche de 14 jours. En l'absence de grossesse, la chute des taux hormonaux entraîne les règles et le recrutement de quelques follicules primaires en vue du prochain cycle menstruel.

A la naissance, les ovaires contiennent des follicules et chaque follicule contient un ovule immature. Cependant, « l'acquisition du capital folliculaire se déroule durant la vie fœtale et elle est génétiquement déterminée » (2). Le capital folliculaire ne fera que décroître jusqu'à la ménopause. La ménopause est donc la traduction clinique de l'épuisement du stock folliculaire. C'est ainsi que des 6-7 millions de follicules primordiaux présents dans les ovaires pendant la vie fœtale, seulement 1 million persistent à la naissance. A la puberté, le stock ovocytaire n'est plus que de 400 000 et à la ménopause il ne reste plus qu'environ 1000 follicules primordiaux dans les ovaires (Cf. **Figure 2**). Ainsi le nombre de follicules qui vont évoluer au cours des années séparant la puberté de la ménopause est négligeable par rapport au stock initial, et l'ovulation survient environ 400 fois dans la vie reproductive d'une femme (66).

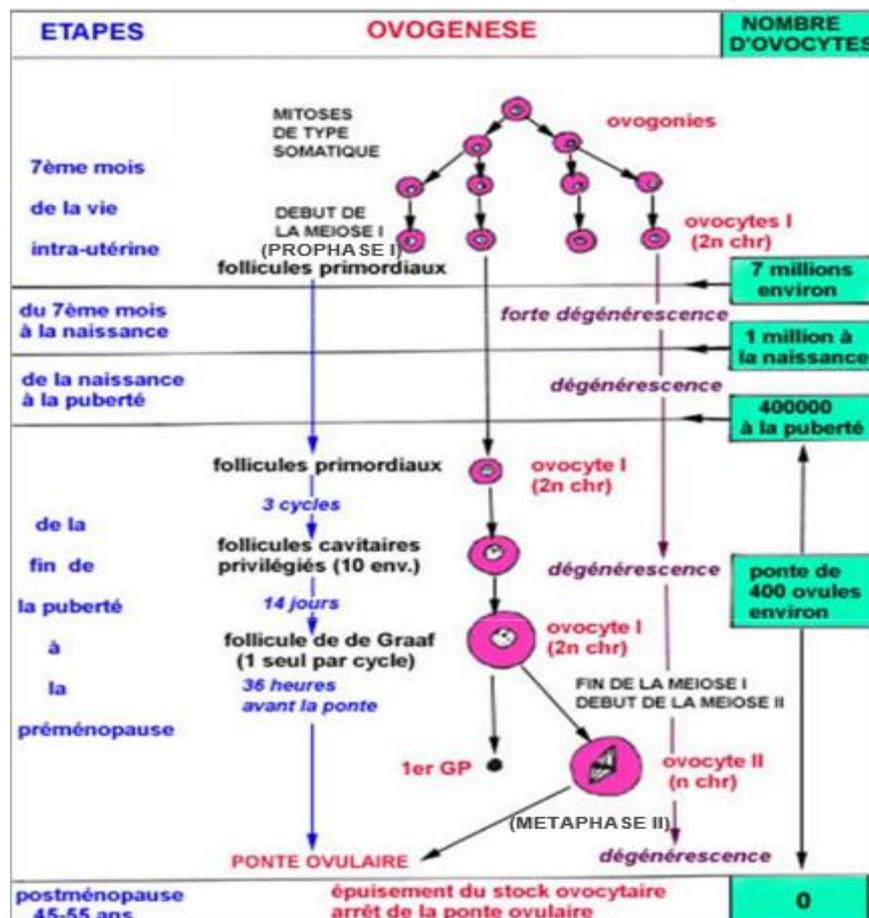


Figure 2 : Chronologie de l'ovogenèse (66)

Annexe 1 (suite) : Le cycle menstruel normal de la femme en âge de procréer et sa régulation par l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien

Dès la puberté, chaque mois, et tout au long de la période de reproduction de la femme, un ovule est amené à maturité (Cf. **Figure 3**). Ce processus se nomme « ovulation ». Cet ovule arrive à maturité grâce à l'action de plusieurs hormones. L'ovule, libéré de l'ovaire, parcourt ensuite la trompe de Fallope pour se diriger vers l'utérus et c'est lors de ce trajet que l'ovule peut être fécondé par un gamète mâle appelé « spermatozoïde ». Lors de l'ovulation, le follicule ayant libéré l'ovule demeure dans l'ovaire et se transforme en corps jaune. Ce corps jaune sécrète une hormone nommée « progestérone » (via la granulosa) qui joue un rôle primordial dans la préservation de la muqueuse utérine en cas de grossesse. Il sécrète également de l'inhibine et de l'œstradiol en quantité plus faible. S'il n'y a pas fécondation de l'ovule par un spermatozoïde, le taux de progestérone baisse, ce qui entraîne la desquamation d'une partie de l'endomètre qui s'étend sur une période de 3 à 6 jours et se caractérise par des saignements autrement dit les règles.

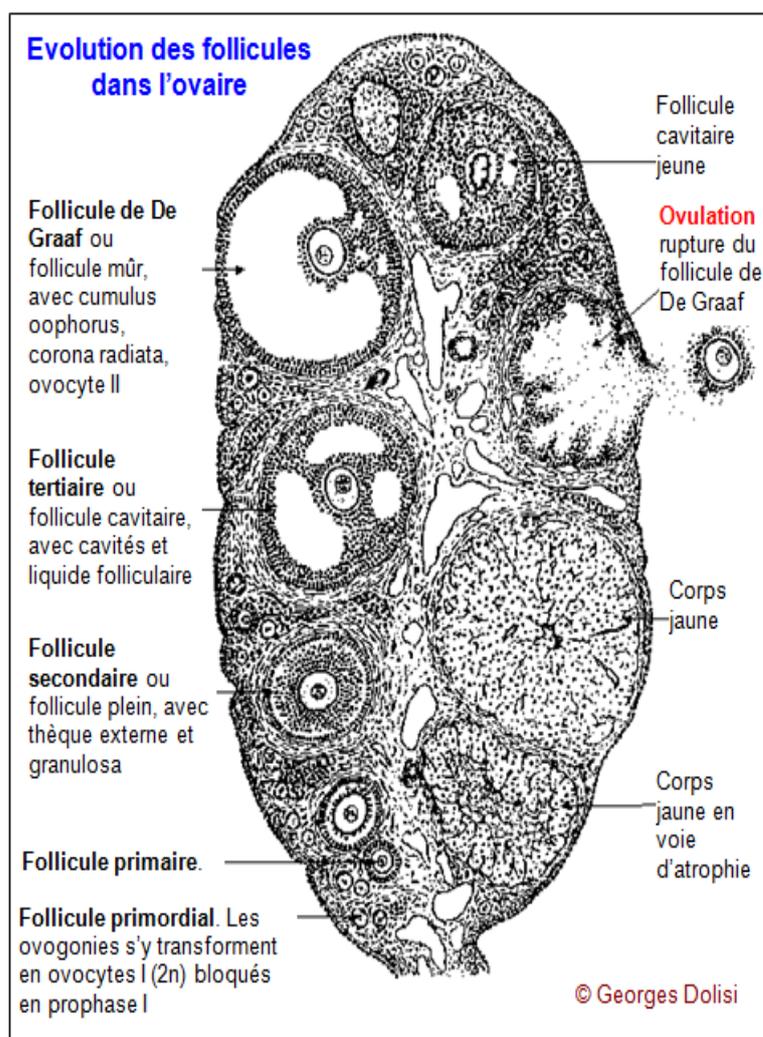


Figure 3 : Evolution des follicules dans l'ovaire
(Source : <http://www.looksante.fr/dictionnaire-medical/theque-folliculaire/>)

Annexe 1 (suite) : Le cycle menstruel normal de la femme en âge de procréer et sa régulation par l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien

2. LE CYCLE MENSTRUEL : RÉGULATION HYPOTHALAMO-HYPOPHYSIO-OVARIENNE D'APRÈS (67)(3)(1)(65)

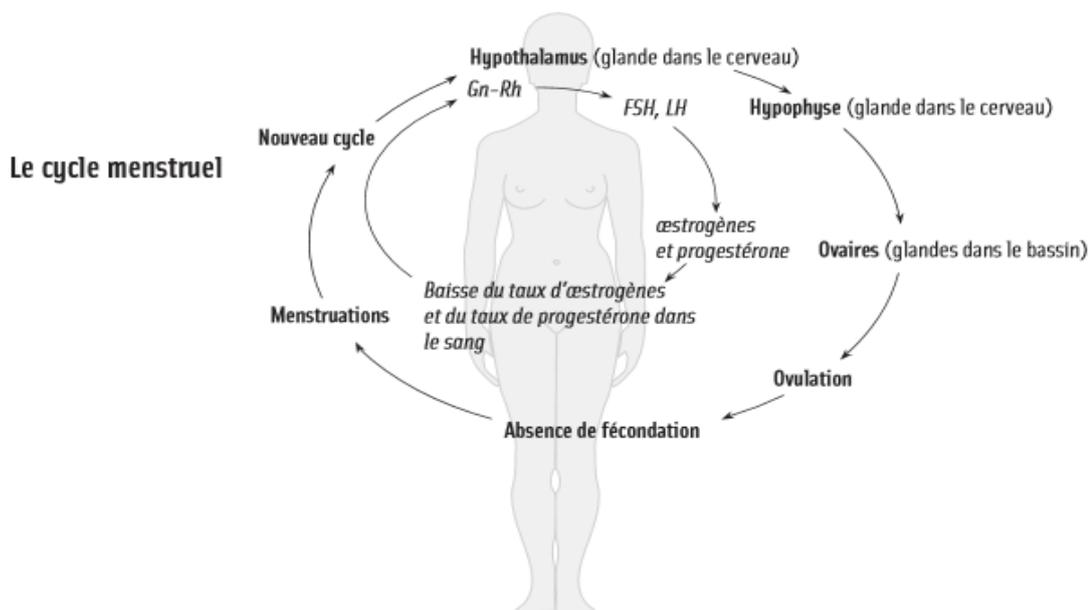


Figure 4 : Cycle menstruel chez une femme en période d'activité génitale et régulation par l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien (64)

Comme vu précédemment, plusieurs hormones jouent un rôle important dans la régulation du fonctionnement du cycle menstruel, de la puberté jusqu'à la ménopause. Ce cycle (Cf. **Figure 4**) est le résultat d'une synergie entre plusieurs acteurs parmi lesquels on peut citer les glandes endocrines : l'hypothalamus, l'hypophyse, les glandes surrénales et les ovaires ; et les quatre hormones les plus importantes qu'elles sécrètent : Gn-RH, FSH, LH et les hormones ovariennes.

L'ensemble de ce système (Cf. **Figure 4**) constitue ce que l'on nomme l'**axe hypothalamo-hypophysio-ovarien**, ou autrement dit l'**axe hypothalamo-hypophysio-gonadotrope**.

L'hypothalamus et l'hypophyse sont deux glandes endocrines situées dans le cerveau. Au début du cycle menstruel, l'hypothalamus sécrète une neuro-hormone appelée **GnRH** (Gonadotropin Releasing Hormone) qui a pour rôle de stimuler l'hypophyse qui elle-même sécrète deux types de gonadotrophines : la **FSH** (Follicule Stimulating Hormone) et la **LH** (Luteinizing Hormone). Ces deux hormones permettent le contrôle du cycle menstruel. En effet, l'hormone FSH intervient dans la différenciation des follicules ovariens et sur la sécrétion des œstrogènes. L'hormone LH, elle, déclenche l'ovulation (pic plasmatique de LH) et permet au follicule dominant d'achever sa maturation puis induit sa rupture et l'expulsion de l'ovule dans la trompe. Lorsque ce follicule se rompt, il se transforme en corps jaune. Ce corps jaune sera à l'origine de la production de progestérone.

L'hypothalamus, l'hypophyse et les ovaires sont liés par un système de rétrocontrôle, les hormones ovariennes (œstrogènes et progestérone), étant capables, selon le moment du cycle, d'inhiber (rétrocontrôle négatif) ou de stimuler (rétrocontrôle positif) la sécrétion hypothalamo-hypophysaire. La sécrétion de FSH est également régulée par les inhibines produites par les cellules de la granulosa de l'ovaire (Cf. **Figure 5**).

Annexe 1 (suite) : Le cycle menstruel normal de la femme en âge de procréer et sa régulation par l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien

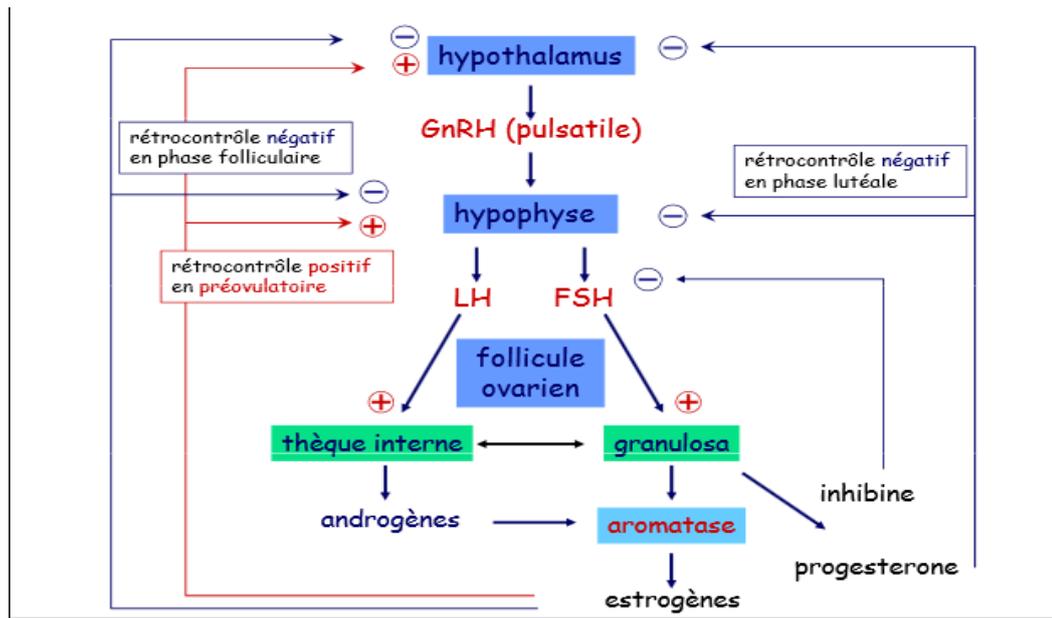


Figure 5 : Régulation endocrine des fonctions ovariennes d'après Lumbroso S., faculté de médecine de Montpellier-Nîmes

Les ovaires sont la principale source d'œstrogènes et de progestérone dans le corps féminin avant la ménopause. Cependant, les glandes surrénales sécrètent également des œstrogènes (résultant de l'aromatation des androgènes d'origine surrénalienne par le tissu adipeux) avant, pendant et après la ménopause et plus précisément des substances qui se transformeront en œstrone. Elles sécrètent également de petites quantités de progestérone.

Pour résumer, le cycle ovarien fonctionne de la manière suivante (64) :

- Premièrement, un faible taux d'œstrogènes et de progestérone dans le sang active l'hypothalamus et l'hypophyse qui stimuleront alors les ovaires à sécréter les œstrogènes et la progestérone afin que se produise l'ovulation.
- Après l'ovulation, en l'absence de fécondation, le taux d'œstrogènes et de progestérone dans la circulation sanguine redevient bas, ce qui freine la fonction hypophysaire et provoque la dégénérescence du corps jaune aboutissant par la suite à un nouveau cycle menstruel.

Annexe 2 : Généralités sur les hormones ovariennes d'après (2), (3), (68)

Les hormones ovariennes appartiennent à la classe des stéroïdes sexuels qui se divise en trois grands groupes en fonction du nombre d'atomes de carbone. Leur squelette voisin se retrouve dans la structure biochimique du cholestérol (Cf. **Figure 1**) qui en est le précurseur:

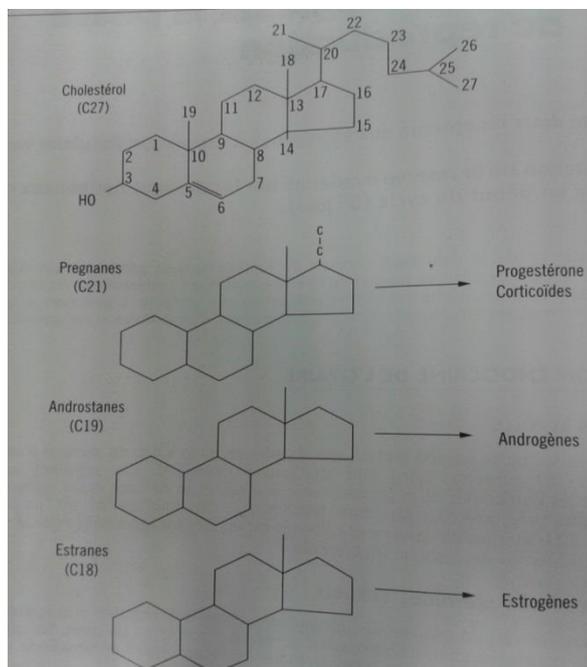


Figure 1 : Nomenclature et structure biochimique des hormones stéroïdiennes d'après (2)

Parmi les hormones ovariennes, on retrouve :

✓ la **Progestérone** : sa structure biochimique est représentée par le noyau prégnane à 21 atomes de carbones (C21) :

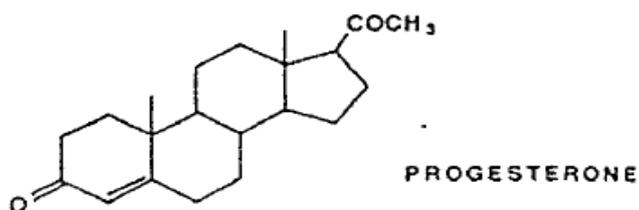


Figure 2 : Structure biochimique de la Progestérone d'après (10)

Globalement, la progestérone a des effets antagonistes à ceux des œstrogènes. Son rôle principal est de préparer l'utérus à recevoir l'embryon.

Annexe 2 (suite) : Généralités sur les hormones ovariennes

Dans le plasma, la progestérone se trouve sous forme libre ou liée à l'albumine, à une glycoprotéine ou encore à la transcortine, une protéine de transport des corticoïdes.

Son caractère lipophile lui confère des capacités de fixation au niveau des graisses. Son catabolisme s'effectue dans le foie.

✓ les **Œstrogènes** : leur structure biochimique est un noyau œstrane à 18 atomes de carbone (C18). Il existe trois types d'œstrogènes naturels : le 17 β -œstradiol, l'œstrone et l'œstriol :

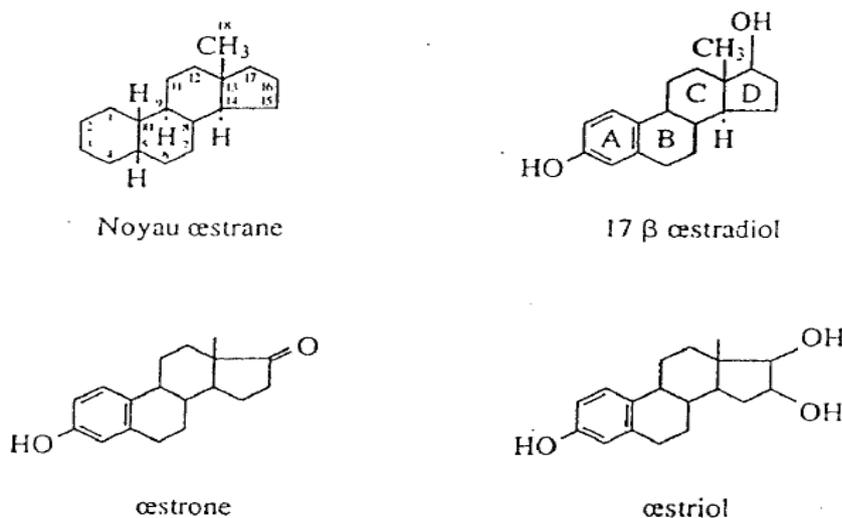


Figure 3 : Structure biochimique des œstrogènes naturels d'après (10)

- le **17 β -Œstradiol** (ou **E2**): c'est l'œstrogène le plus puissant et constitue l'œstrogène de référence. Il est sécrété par les cellules de la granulosa et des thèques des follicules ovariens. Le 17 β -œstradiol disparaît presque totalement du sang après la ménopause du fait qu'il ne reste quasiment plus de follicules ovariens.
- l'**œstrone** (ou **E1**): il est beaucoup moins actif. Il est en grande partie issu de la transformation, au niveau du tissu adipeux, de l'androstènedione (une hormone mâle).
- l'**œstriol** (ou **E3**) : l'hormone la moins puissante, est essentiellement un produit de dégradation des deux autres œstrogènes.

Les œstrogènes jouent un rôle primordial dans la préparation de l'organisme à la fécondation et dans la maturation folliculaire. Ils circulent dans le plasma sous forme liée (99 %) à une glycoprotéine hépatique de transport: la SHBG (Sex Hormon Binding Globulin), et avec une affinité moins importante sur l'albumine. Seule la forme libre est active physiologiquement. Leurs récepteurs, RE α et RE β , s'expriment dans tous les tissus de l'organisme, mais en des proportions relativement variables (Cf. **Tableau 1**) :

Annexe 2 (suite) : Généralités sur les hormones ovariennes

RE α et RE β	RE α	RE β
Cœur/Vaisseaux		
SNC	Foie	
Os	Utérus	Poumons
Ovaires	Voies urogénitales	Cellules de la granulosa
Seins	Testicule	Prostate

Tableau 1 : Expression tissulaire des deux types de récepteur aux œstrogènes d'après (2)

L'hormone rejoint son récepteur par simple diffusion passive au travers des membranes.

Le catabolisme s'effectue dans le foie avec élimination dans les urines.

✓ les **Androgènes** (hormones sexuelles mâles): leur structure biochimique est un noyau androstane à 19 atomes de carbone (C19). Produits par les ovaires, ce sont essentiellement la Testostérone (androgène le plus important et le plus puissant), l'Androstènedione, la Déhydroépiandrostérone (DHEA) et la Dihydrotestostérone (DHT). Elles peuvent également avoir une origine surrénalienne.

La fonction principale de ces hormones est d'influencer les pulsions sexuelles des femmes. Les androgènes jouent également un rôle essentiel dans le développement et le maintien de la masse musculaire et de la pilosité pubienne et axillaire.

Les hormones ovariennes (œstrogènes et progestérone) ont des effets physiologiques divers et importants selon les différents organes chez la femme, le **tableau 2** ci-après illustre bien ces effets :

Effets physiologiques des hormones ovariennes	Tissus cibles	Œstrogènes	Progestérone
Effets périphériques génitaux	Muqueuse vaginale	augmentation de la prolifération de la muqueuse avec amélioration de la trophicité	effet anti-œstrogène (effet antiprolifératif)
	Muqueuse utérine	effet prolifératif de l'endomètre	préparation de l'endomètre à la nidation et donc arrêt de la prolifération endométriale
	Muqueuse vésicale	prévention de l'incontinence urinaire	/
	Col utérin	ouverture du col utérin et augmentation de la sécrétion d'une glaire cervicale pré-ovulatoire claire et filante, propice au passage des spermatozoïdes ce qui favorise la fécondation	relaxation du corps utérin et diminution de la production de la glaire cervicale qui devient épaisse et difficile au passage des spermatozoïdes

	Glande mammaire	développement des seins à la puberté	stimule la croissance du tissu glandulaire dans les seins (tension mammaire de fin de cycle)
	Tractus génital	rôle trophique	/
	Glandes sébacées	diminution de la sécrétion	/
	Autres	action anti-androgène	action anti-androgène
Effets centraux		rétrocontrôle entre le taux des œstrogènes circulants et la sécrétion de FSH et LH	- effet sédatif voire anesthésique - freine la production de FSH et LH (à forte concentration plasmatique) - réajustement du thermostat interne hypothalamique avec augmentation de la thermogénèse lors de la phase lutéale
Effets périphériques extra-génitaux	Sur le métabolisme osseux	- effet indirect : favorise l'action de la calcitonine et de la parathormone - effet direct : stimule les ostéoblastes - pouvoir anti-ostéoclastique : ils réduisent le remodelage osseux - favorise l'absorption gastro-intestinale du calcium - augmentation de la trame protéique	peu d'effets métaboliques : action natriurétique de type antialdostérone pas d'effet anti-œstrogénique sur l'os.
	Sur le métabolisme lipidique	profil anti-athéromateux par : - diminution du cholestérol total en augmentant le rapport HDL/LDL - diminution des concentrations plasmatiques des triglycérides - augmentation de la résistance des LDL à l'oxydation	
	Cœur	protection cardiovasculaire chez la femme	

Tableau 2 : Effets physiologiques des hormones ovariennes d'après (3)(68)

Annexe 3 : Tableaux récapitulant les caractéristiques pharmacologiques et toxiques des principaux traitements médicamenteux utilisés à la ménopause

Abréviations retrouvées au sein des tableaux :

ADME : Absorption/Distribution/Métabolisation/Élimination

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMP : Acétate de MédroxyProgestérone

cap : Capsule

cap gyn : Capsule gynécologique

CBG : *Corticoid Binding Globulin*

cp : Comprimé non sécable

cp enr : Comprimé enrobé

cp gyn : Comprimé gynécologique

cp pellic : Comprimé pelliculé

cp séc : Comprimé sécable

CYP : CYtochrome P450

DCI : Dénomination Commune Internationale

DHD : 20 alpha-DiHydrodyDrogestérone

g : Gramme

g/jour : Gramme par jour *soit* par 24 heures

GABA : Acide Gamma-AminoButyrique

glé p susp buv : Granulés pour suspension buvable

gél vag : Gélule vaginale

h : Heure

IM : Voie intra-musculaire

IRSNA : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

IV : Intra-Veinseuse

LP : Libération Prolongée

mg : Milligramme

ml : Millilitre

NET : NorÉThistérone

ng : Nanogramme (= 10⁻⁹ gramme)

ODV : O-DéméthylVenlafaxine

P-gp : *P-glycoprotein*, Glycoprotéine P

pg : Picogramme (= 10^{-12} gramme)

Rq : Remarque

SC : voie sous-cutanée

SERM : *Selective Estrogen Receptor Modulator*, Modulateur sélectif de l'activation des récepteurs aux œstrogènes

SHBG : *Sex Hormon Binding Globulin*, globuline de fixation des hormones sexuelles

Sol buv : Solution buvable

Sol p perf : Solution pour perfusion

Sol inj p perf : Solution injectable pour perfusion

Sol inj : Solution injectable

Solv p sol inj : Solvant pour solution injectable

THM : Traitement Hormonal de la Ménopause

UGT : *Uridine 5'-diphosphoGlucuronosylTransferase*

UI : Unité Internationale

µg : Microgramme (= 10^{-6} gramme)

Principales sources bibliographiques :

- base de données Thériaque – <http://www.theriaque.org/> – (9)
- Répertoire des médicaments – ansm.sante.fr – (53)
- Le Dictionnaire VIDAL 2014 (8)
- Vidal Recos recommandations en pratique, 2014: 175 stratégies thérapeutiques (6)
- Tableau des interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et PGP (25)
- Katzung BG. *Pharmacologie fondamentale et clinique*. Padoue, Italie: Piccin; 2006 (10)

Traitement Hormonal de la Ménopause : OESTROGÈNES (VOIE ORALE)

DCI EXEMPLE DE SPÉCIALITES (dosage, forme galénique, posologie)	PHARMACODYNAMIE	PHARMACOCINÉTIQUE (ADME)	TOXICITÉ
<p>17-β Œstradiol (E2) (œstrogène naturel)</p> <p>ESTREVA® 1,5 mg cp séc</p> <p>ESTROFEM® 1 ou 2 mg cp pellic</p> <p>OROMONE® 1 ou 2 mg cp pellic</p> <p>PROVAMES® 1 ou 2 mg cp pellic</p> <p>Posologie : 1 à 2 mg/jour 21 à 28 jours par mois</p>	<p>Le principe actif, 17 β-œstradiol de synthèse, est chimiquement et biologiquement identique à l'œstradiol endogène humain. Il remplace l'arrêt de production des œstrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climateriques de la ménopause. Il prévient la perte osseuse liée à la ménopause.</p> <p>La forme micronisée à une meilleure biodisponibilité car meilleure absorption digestive</p>	<p>ABSORPTION : absorption digestive rapide. Le pic de concentration plasmatique est atteint en 4 à 6 heures. La demi-vie du 17β-œstradiol est d'environ 14 à 16 heures.</p> <p>DISTRIBUTION : plus de 90 % du 17 β-œstradiol sont liés aux protéines plasmatiques. Le 17-β œstradiol se lie à l'albumine et à la globuline liant les hormones sexuelles</p> <p>MÉTABOLISATION : l'œstradiol est principalement métabolisé dans le foie et ses principaux métabolites sont l'œstrone, puis plus tard l'œstriol, l'épiœstriol et le catéchol et leurs conjugués (glucuronides, sulfates). Les isoformes du cytochrome P450 CYP1A2 et CYP3A4 catalysent l'hydroxylation de l'œstradiol en œstriol → le 17 β-œstradiol est SUBSTRAT des CYP1A2 et CYP3A4. L'œstriol est glucuroconjugué par l'UGT1A1 et l'UGT2B7 chez l'être humain. Les métabolites de l'œstradiol subissent un cycle entéro-hépatique.</p> <p>Rq : principaux SUBSTRATS de l'UGTA1 : 17 β-œstradiol et œstriol.</p> <p>ÉLIMINATION : les œstrogènes, excrétés par voie biliaire puis réabsorbés au niveau de l'intestin, sont dégradés au cours du cycle entéro-hépatique. Le 17 β-œstradiol et ses métabolites sont principalement excrétés par voie urinaire (90-95 %) sous forme inactive glucuro- et sulfoconjuguée. Une partie est excrétée dans les fèces (5-10 %). Les sulfates et les esters glucuronides ainsi qu'une faible proportion d'œstradiol et de plusieurs autres métabolites sont éliminés dans les urines.</p>	<p>Le 17 β -œstradiol est une substance peu toxique. En théorie, des symptômes tels que nausées, vomissements, somnolence et sensations vertigineuses peuvent survenir en cas de surdosage. Il est peu probable qu'un quelconque traitement spécifique ou symptomatique soit nécessaire.</p>

<p style="text-align: center;">Œstriol (100 fois moins puissant que l'œstradiol)</p> <p style="text-align: center;">PHYSIOGINE® 1 mg cp séc</p> <p>Posologie : 0,5 à 1,5 mg/jour, 21 jours par mois à prendre en dehors d'un repas riche en graisses</p>	<p>L'œstriol est une hormone naturelle féminine. Par rapport aux autres œstrogènes, l'œstriol est un œstrogène d'action courte. Ceci est dû, d'une part, à une courte rétention de l'hormone au niveau du noyau des cellules des organes cibles et, d'autre part, à son peu d'affinité pour les protéines plasmatiques et à son métabolisme rapide. En conséquence, PHYSIOGINE® est capable d'induire des effets œstrogéniques sans provoquer de prolifération de l'endomètre à condition d'être administré en une seule prise journalière.</p>	<p>ABSORPTION : après administration orale, l'œstriol est presque entièrement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal.</p> <p>DISTRIBUTION : dans le plasma, l'œstriol se lie essentiellement à l'albumine (90%), mais il est bien connu que l'affinité de cette liaison est faible. A la différence des autres œstrogènes, l'œstriol ne se lie que très peu à la globuline se liant aux hormones sexuelles (SHBG).</p> <p>MÉTABOLISATION : l'œstriol est glucuroconjugué par l'UGT1A1 et l'UGT2B7 chez l'être humain → l'œstriol est SUBSTRAT de l'UGT1A1 et l'UGT2B7.</p> <p>ÉLIMINATION : l'œstriol lui-même est un produit métabolique terminal. La majeure partie de l'œstriol est excrétée dans les urines, essentiellement sous forme d'œstriol conjugué. Seule une faible fraction (± 2 %) est excrétée dans les selles, essentiellement sous forme d'œstriol non conjugué.</p>	<p>La toxicité aiguë de l'œstriol est faible : nausées, vomissements et éventuellement hémorragies génitales après l'arrêt du traitement.</p> <p>Il n'y a pas d'antidote spécifique connu : un traitement symptomatique sera institué si nécessaire.</p>
---	--	---	---

Traitement Hormonal de la Ménopause : OESTROGÈNES (VOIE PERCUTANÉE)

<p>17 β-Œstradiol (E2) (œstrogène naturel)</p> <p>DÉLIDOSE® 0,5 mg/0,5 g ou 1 mg/1 g Gel sachet-dose</p> <p>ESTREVA GEL 0,1 %® 0,5 mg/pression Flacon doseur</p> <p>OESTROGEL 0,06 %® 1,5 mg/mesure Gel pour application cutanée</p>	<p>Le principe actif, 17 β-œstradiol de synthèse, est chimiquement et biologiquement identique à l'œstradiol endogène humain. Il remplace l'arrêt de production des œstrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climatiques de la ménopause. Il prévient la perte osseuse liée à la ménopause.</p>	<p>La biodisponibilité de l'œstradiol percutané varie selon la zone d'application et d'une patiente à une autre. Il est donc nécessaire d'adapter la posologie à chaque cas individuel en fonction de la symptomatologie clinique. Après application cutanée, le 17 β-œstradiol est absorbé dans la circulation sanguine à travers la peau.</p> <p>L'application sur une surface de 200 à 400 cm² (1 à 2 fois la surface de la main) ne modifie pas la quantité de 17 β-œstradiol absorbé. Il est à noter que le 17 β-œstradiol est en partie stocké dans le tissu cutané d'où il est progressivement libéré dans la circulation sanguine. La diffusion systémique s'effectuant à partir du réseau vasculaire dermique est lente.</p>	<p>La toxicité aiguë des œstrogènes est faible. En raison de différences marquées entre les espèces animales et entre les animaux et l'homme, les résultats précliniques n'ont qu'une valeur prédictive limitée concernant l'utilisation des œstrogènes chez l'homme.</p> <p>Chez les animaux de laboratoire, l'œstradiol a présenté un effet létal sur les embryons à des doses relativement faibles ; des malformations du tractus urogénital et une féminisation des fœtus mâles ont été observés.</p> <p>Les données précliniques basées sur des</p>
--	---	---	--

<p>(Tube)</p> <p>OESTRODOSE 0,06 %® 0,75 mg/pression Gel pour application cutanée (Flacon doseur)</p> <p>Posologie : Gel à appliquer sur une large surface (avant-bras, cuisses mais pas sur les seins) : 0,5 à 1,5 mg d'œstradiol/jour 21 à 25 jours par mois</p>		<p>L'administration par voie cutanée évite l'effet de premier passage hépatique. Ainsi les fluctuations des concentrations plasmatiques d'œstrogènes sont moins importantes qu'avec les œstrogènes administrés par voie orale.</p> <p>Le métabolisme et l'excrétion sont identiques à ceux des œstrogènes naturels.</p>	<p>études classiques de toxicité à dose répétée, génotoxicité et carcinogénicité ont relevé des effets œstrogéniques en relation avec l'activité pharmacologique de la molécule.</p> <p>Le produit fini est légèrement irritant pour la peau, irritant pour les yeux, présente une bonne tolérance en cas d'administration locale répétée et n'est pas sensibilisant</p>
---	--	---	--

Traitement Hormonal de la Ménopause : OESTROGÈNES (VOIE TRANSDERMIQUE : PATCH)

<p>17-β Œstradiol (E2) (œstrogène naturel)</p> <p>ESTRAPATCH® 40 µg/24 h, 60 µg/24 h ou 80 µg/24 h</p> <p>Dispositif transdermique</p> <p>DERMESTRIL® SEPTEM, FEMSEPT®, THAÏS SEPT® 25 µg/24 h, 50 µg/24 h, 75 µg/24 h ou 100 µg/24 h</p> <p>Dispositif transdermique</p> <p>Posologie : coller 1 patch, à renouveler 1 fois par semaine 21 à 25 jours par mois</p>	<p>Le principe actif, 17 β-œstradiol de synthèse, est chimiquement et biologiquement identique à l'œstradiol endogène humain. Il remplace l'arrêt de production des œstrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climatiques de la ménopause. Il prévient la perte osseuse liée à la ménopause.</p>	<p>ABSORPTION : après application du dispositif transdermique, le 17 β-œstradiol passe directement dans la circulation systémique après avoir traversé la peau, évitant ainsi l'effet de premier passage hépatique.</p> <p>Le dispositif transdermique permet une libération continue de 17 β-œstradiol avec des concentrations maintenues constantes tout au long de la période d'application du dispositif.</p> <p>Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose administrée.</p> <p>Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes en 8 à 12 heures.</p> <p>Une dose plus faible d'œstradiol est nécessaire pour obtenir des concentrations plasmatiques thérapeutiques par voie transdermique par rapport à la voie orale.</p> <p>Par contre, les taux plasmatiques d'œstrone et de ses conjugués sont plus faibles avec la voie transdermique.</p> <p><i>A noter que, comme tout dispositif transdermique d'œstradiol des variations interindividuelles d'absorption de l'œstradiol peuvent être observées.</i></p>	<p>Des études de toxicité aiguë n'ont pas montré un risque d'effets nocifs aigus en cas d'administration de doses quotidiennes multiples par inadvertance.</p> <p>Un surdosage est peu probable avec une application transdermique.</p> <p>Des nausées, des vomissements et des hémorragies de privation peuvent survenir chez certaines femmes.</p> <p>Il n'y a pas d'antidote spécifique et le traitement doit être symptomatique. Le dispositif transdermique doit être retiré.</p>
---	---	---	--

<p>DERMESTRIL®, OESCLIM®, THAÏS®, VIVELLEDOT® 25 µg/24 h, 37,5 µg/24 h, 50 µg/24 h, 75 µg/24 h ou 100 µg/24 h Dispositif transdermique</p> <p>Posologie : coller 1 patch, à renouveler 2 fois par semaine 21 à 25 jours par mois</p> <p><i>Remarque : ne jamais appliquer le patch 2 fois de suite au même endroit et jamais sur les seins</i></p>		<p>DISTRIBUTION : dans le sang, le 17 β-œstradiol circule sous forme liée % aux protéines plasmatiques (50 %) telles que l'albumine, la SHBG, la « cortisol binding globulin » et l'α-1 glycoprotéine. Seuls 2 % sont libres et biologiquement actifs.</p> <p>MÉTABOLISATION : le 17 β-œstradiol appliqué par voie transdermique est métabolisé par le foie de la même façon que l'hormone endogène. Les principaux métabolites sont l'œstriol, l'œstrone et leurs conjugués (glucuro et sulfoconjugués) qui sont beaucoup moins actifs que le 17 β-œstradiol. Les isoformes du cytochrome P450 CYP1A2 et CYP3A4 catalysent l'hydroxylation de l'œstradiol en œstriol. L'œstriol est glucuroconjugué par l'UGT1A1 et l'UGT2B7 chez l'être humain. Les métabolites de l'œstradiol subissent un cycle entéro-hépatique.</p> <p>ÉLIMINATION : la demi-vie d'élimination plasmatique du 17 β- œstradiol est d'environ 1 heure et est indépendante de la voie d'administration. Environ 90 % des métabolites sont éliminés dans les urines sous forme de glucuro et sulfoconjugués et 10 % sont retrouvés dans les selles (en raison de l'existence du cycle entéro-hépatique). Les concentrations sériques d'œstradiol et d'œstrone reviennent à leurs valeurs initiales dans les 24h qui suivent le retrait du dispositif.</p>	
---	--	---	--

Traitement Hormonal de la Ménopause : VOIE VAGINALE

<p>Promestriène</p> <p>COLPOTROPHINE® 10 mg cap gyn ou crème</p> <p>Posologie : 1 cap gyn 2 à 3 fois par semaine ou 1 à 2 application(s)/jour en cures de 20 jours</p>	<p>Le Promestriène exerce des effets œstrogénique locaux au niveau des muqueuses du tractus génital féminin inférieur, dont il restaure la trophicité → traitement local de l'atrophie et de la sécheresse vaginale</p> <p>Après application vaginale, il n'a jamais pu être décelé d'effet hormonal systémique, notamment sur les organes estrogéno-sensibles situés à distance du vagin.</p>	<p>Après application cutanée, moins de 1 % du Promestriène passe dans la circulation générale.</p>	<p>Compte tenu de la voie d'administration et du très faible passage systémique du Promestriène (Cf. Pharmacocinétique), un surdosage systémique est peu probable. Cependant, une utilisation excessive pourrait entraîner une exacerbation des effets indésirables locaux tels qu'irritation, prurit et brûlures vaginales (capsule vaginale) ou vulvaires (crème).</p>
<p>Promestriène + Chlorquinaldol 200mg</p> <p>COLPOSEPTINE® 10 mg cp gyn</p> <p>Posologie : 1 cp gyn/ jour en cure de 18 jours</p> <p>Indication : traitement local de l'atrophie et de la sécheresse vaginale</p>	<p>Le Chlorquinaldol est un antiseptique, exerçant une action bactériostatique sur de nombreux germes.</p> <p>Le Promestriène exerce des effets œstrogéniques locaux au niveau des muqueuses du tractus génital féminin inférieur, dont il restaure ainsi la trophicité. Il fait réapparaître les cellules superficielles de l'épithélium vaginal, riches en glycogène. Ce dernier sert de substrat à la flore lactique, concourt au rétablissement du pH physiologique du vagin et évite ainsi les récives infectieuses.</p> <p>Le Promestriène doit être exclusivement utilisé localement et n'entraîne ainsi aucune action de type œstrogénique à distance, notamment au niveau de l'utérus, des seins et de l'hypophyse.</p>	<p>Le Chlorquinaldol est un antiseptique de contact dont la résorption par la muqueuse vaginale est faible. Dans l'espèce humaine, le Promestriène administré localement a trois particularités :</p> <ul style="list-style-type: none"> - il ne s'accumule pas dans les tissus et sa demi-vie biologique est inférieure à 24 heures ; - après application cutanée, moins de 1 % du Promestriène passe dans l'économie générale ; - après application vaginale, il n'a jamais pu être décelé d'effet hormonal systémique, notamment sur les organes œstrogéno-sensibles situés à distance du vagin. <p>Administré par voie générale à l'animal, le Promestriène, diéthéroxyde de l'estradiol, subit une désalkylation avec libération des deux monoéthers (en 3 et 17 bêta) éliminés en l'état ou transformés en partie en estradiol.</p>	<p style="text-align: center;">Sans objet</p>

<p align="center">Œstriol</p> <p>GYDRELLE® 0,1 %, TROPHICRÈME® 0,1 %</p> <p>Crème gynécologique + applicateur délivrant 1 mg par dose</p> <p>Posologie : 1 dose/jour pendant 2 à 3 semaines puis 2 fois/semaine</p> <p>PHYSIOGINE® 0,5 mg</p> <p>Ovule ou Crème gynécologique + applicateur délivrant 0,5 mg par dose</p> <p>Posologie : 1 ovule ou 1 dose/jour pendant 2 à 3 semaines puis 2 fois/semaine</p>	<p>L'œstriol est un œstrogène d'action courte et d'élimination rapide qui n'a pas d'action sur l'endomètre à la posologie préconisée.</p> <p>L'œstriol, en application locale, soulage les symptômes et affections dus au déficit œstrogénique de la post ménopause.</p> <p>Il induit la normalisation de l'épithélium vaginal et ainsi restaure le PH physiologique du vagin. La résistance à l'infection et à l'inflammation est, de ce fait, augmentée.</p> <p>Peu d'effets systémiques à posologie normale</p> <p>Indication : Traitement local de l'atrophie et de la sécheresse vaginale, prurit vulvaire, dyspareunie et ulcérations</p>	<p>L'œstriol administré localement est très bien absorbé, comme en témoigne l'élévation rapide des taux sériques d'œstriol.</p> <p>La concentration plasmatique est maximale 1 à 2 heures après application puis décroît pour revenir aux valeurs de base en 24 heures.</p> <p>L'élimination urinaire sous forme conjuguée est totale après 24 heures.</p>	<p>La toxicité aiguë de l'œstriol chez l'animal est très faible. La survenue de symptômes toxiques n'est donc pas attendue, même si plusieurs comprimés ont été pris simultanément.</p> <p>Dans le cas d'un surdosage aigu, des nausées, vomissements et saignements génitaux chez la femme peuvent survenir. Aucun antidote spécifique n'est connu. Si nécessaire, un traitement systématique peut être administré.</p> <p>En cas de surdosage, les symptômes peuvent inclure des mastodynies, des nausées, et des métrorragies. Un lavage vaginal pourra être envisagé.</p> <p>Le traitement est symptomatique.</p>
<p>Œstriol 0,20 mg + lactobacillus casei var rhamnosus Döderleini + Progestérone 2 mg</p> <p>FLORGYNAL® 200 µg gél vag</p> <p>Posologie : 1 à 2 gél vag 2 à 3 fois/semaine</p>	<p>Progestatif et œstrogènes en association</p>	<p>Il existe une diffusion systémique d'une fraction de l'œstriol (non chiffrée) et de la progestérone.</p>	<p>Sans objet</p>

<p>TROPHIGIL® 200 µg cap gyn</p> <p>Posologie : 1 à 2 cap gyn 2 à 3 fois/semaine</p>			
---	--	--	--

Traitement Hormonal de la Ménopause : PROGESTÉRONE et dérivés proches (Formes orales ou vaginales)

<p>Progestérone naturelle micronisée</p> <p>UTROGESTAN®, ESTIMA®, MENAELLE®, PROGESTAN® cap molles orales ou vaginales à 100 mg ou 200 mg</p> <p>Posologie : 200mg/jour de préférence le soir, du 16^{ème} au 25^{ème} jour du cycle</p>	<p>Les propriétés de ces spécialités sont comparables à celles de la Progestérone naturelle, en particulier :</p> <p>gestagène, antiestrogène, faiblement antiandrogène, antialdostérone.</p> <p>Effet endométrial.</p> <p>Très léger sédatif et diurétique</p> <p>Limite l'épaississement et évite l'apparition d'une hyperplasie endométriale qui est corrélée au risque de cancer de l'endomètre.</p>	<p>Voie orale</p>	<p>Des cas d'atteinte hépatique de type cytolytique et des cas de cholestase gravidique ont été exceptionnellement rapportés lors de l'administration de Progestérone micronisée au cours du 2ème et 3ème trimestres de la grossesse.</p> <p>En cas d'un surdosage, aucun signe d'intoxication grave hormis certains symptômes tels que nausées, vomissements, somnolence ou vertiges peuvent apparaître.</p>
		<p>ABSORPTION : la Progestérone micronisée est absorbée par voie digestive. L'élévation de la progestéronémie débute dès la première heure et les taux plasmatiques les plus élevés s'observent 1 à 3 heures après la prise.</p> <p>Compte tenu du temps de rétention tissulaire de l'hormone, il apparaît nécessaire, afin d'obtenir une imprégnation tout au long du nyctémère, de répartir la posologie en deux prises espacées d'environ 12 heures. Il existe de sensibles variations individuelles, cependant un même individu conserve les mêmes caractéristiques pharmacocinétiques à plusieurs mois de distance, ce qui permet une bonne adaptation individuelle de la posologie.</p>	
		<p>DISTRIBUTION : dans le flux sanguin, la Progestérone se lie essentiellement à la CBG avec une haute affinité et une faible capacité (17 %) et à l'albumine avec une faible affinité mais une haute capacité (80 %).</p>	
		<p>MÉTABOLISATION : la Progestérone est principalement métabolisée dans le foie sous forme libre ou sous forme de glucuronide. Dans le plasma, les métabolites principaux sont : pregnandiol-3α-glucuronide, 11-désoxycorticostérone,</p>	

		<p>17-α-hydroxyprogestéronela et la 5-alpha-dihydroprogestérone. Seul ce dernier métabolite possède une action progestative. La Progestérone est SUBSTRAT du CYP3A4.</p> <p>ÉLIMINATION : l'élimination urinaire se fait pour 95 % sous forme de métabolites glycoconjugués dont le principal est le 3-alpha,5-β-prégnanediol (prégnandiol). Ces métabolites plasmatiques et urinaires sont identiques à ceux retrouvés au cours de la sécrétion physiologique du corps jaune ovarien.</p> <p style="text-align: center;">Voie Vaginale</p> <p>ABSORPTION : après insertion vaginale, l'absorption de la Progestérone par la muqueuse vaginale est rapide, comme en témoigne l'élévation des taux plasmatiques de progestérone dès la première heure suivant son administration. La concentration plasmatique maximale de progestérone est atteinte 2 à 6 heures après l'application et se maintient à une concentration moyenne sur 24 heures de 9,7 ng/ml après l'administration de 100 mg matin et soir. Cette posologie moyenne préconisée induit donc des concentrations plasmatiques physiologiques et stables de progestérone, similaires à celles observées pendant la phase lutéale d'un cycle menstruel normo-ovulatoire. Les faibles variations interindividuelles des taux de progestérone permettent de prévoir précisément l'effet escompté avec une posologie standard. A des doses supérieures à 200 mg/jour, les concentrations de progestérone obtenues sont comparables à celles décrites pendant le premier trimestre de la grossesse.</p> <p>MÉTABOLISATION : dans le plasma, la concentration de la 5-β-prégnanolone n'est pas augmentée.</p>	
--	--	---	--

		<p>La Progestérone est SUBSTRAT du CYP3A4.</p> <p>ÉLIMINATION : l'élimination urinaire se fait principalement sous forme de 3-alpha,5-beta-prégnanediol (prégnandiol) comme en témoigne l'augmentation progressive de sa concentration (jusqu'à atteindre la concentration maximale de 142 ng/ml à la 6^e heure).</p>	
<p>Dydrogestérone (isomère de la progestérone)</p> <p>DUPHASTON® 10 mg cp séc</p> <p>Posologie : 20 mg/jour en 2 prises, du 16^{ème} au 25^{ème} jour du cycle</p>	<p>Action progestative : lutéomimétique au niveau de l'endomètre : après imprégnation œstrogénique, la Dydrogestérone reproduit les stigmates de l'effet de la progestérone sur les glandes, les cellules sécrétoires et le système vasculaire de l'endomètre ; Gestagène : absence d'effet androgénique ou œstrogénique ; respect de la courbe thermique et de l'ovulation. Pas d'effet anti-androgène, anti-aldostérone et sédatif.</p>	<p>La Dydrogestérone administrée par voie orale est transformée au niveau du foie en métabolites différents du prégnandiol (métabolite de la progestérone). Il est donc possible, sous DUPHASTON® 10 mg, de contrôler la sécrétion endogène de progestérone par le dosage urinaire du prégnandiol. L'élimination urinaire de la Dydrogestérone est pratiquement complète en dix heures.</p>	<p>Des données limitées concernant le surdosage chez l'homme sont disponibles. La Dydrogestérone a été bien tolérée après une prise orale.</p> <p>La dose maximale journalière prise à ce jour chez l'homme est de 360 mg. Il n'existe pas d'antidote spécifique ; le traitement doit être symptomatique.</p>

Traitement Hormonal de la Ménopause : PROGESTÉRONE et dérivés proches (Formes locales)

<p>Progestérone à 1 %</p> <p>PROGESTOGEL® Tube de 80 g avec une réglette pour mesurer la dose (2,5 g/mesure)</p> <p>Posologie : 5 g/jour en continu sur les seins soit 1 mesure/jour sur chaque sein</p>	<p>Produit indiqué en cas de mastodynies</p>	<p>Pénétration percutanée : environ 10 % de la dose administrée.</p> <p>Métabolisme local (cutané, mammaire : glande et tissu adipeux).</p> <p>Pas ou peu de diffusion générale de progestérone.</p>	<p>Aucune toxicité n'a été rapportée</p>
---	--	--	--

Traitement Hormonal de la Ménopause : OESTROGÈNES (VOIE ORALE)

Dérivés de la 17 α -hydroxyprogestérone ou dérivés prégnanes

<p style="text-align: center;">Acétate de Chlormadinone</p> <p style="text-align: center;">LUTÉRAN® 5 ou 10 mg cp</p> <p>Posologie : 2 à 10 mg/jour du 5^{ème} au 25^{ème} jour du cycle</p>	<p>Le profil hormonal de l'Acétate de Chlormadinone a les caractéristiques suivantes : action lutéomimétique obtenue à une dose 35 fois plus faible que celle de la progestérone naturelle ; comme les autres progestatifs de cette classe, action anti-oestrogène ; administré à la dose habituelle de 10 mg par jour en 2 prises, action anti-gonadotrope modérée ; l'Acétate de Chlormadinone, administré du 5^e au 25^e jour du cycle à la dose de 10 mg par jour en une seule prise, supprime le pic ovulatoire des gonadotrophines, diminue le taux d'estrogènes circulants et empêche la sécrétion de progestérone. Cependant, l'effet anti-gonadotrope n'est pas complet chez toutes les patientes ; absence d'effet androgénique.</p>	<p>L'Acétate de Chlormadinone est bien absorbé par voie orale. L'étude pharmacocinétique réalisée après administration d'une prise unique indique que le taux plasmatique maximal est atteint entre 2 et 3 heures. La demi-vie d'élimination est en moyenne de 36 heures. Les données de la pharmacocinétique réalisée chez la femme par voie injectable prouvent l'existence d'un cycle entéro-hépatique. L'incubation <i>in vitro</i> d'Acétate de Chlormadinone et de microsomes hépatiques humains conduit à la formation d'un métabolite principal 3-β-hydroxylé.</p>	<p>Le surdosage peut provoquer des nausées et des vomissements.</p>
--	---	--	---

<p style="text-align: center;">Acétate de Cyprotérone</p> <p style="text-align: center;">ANDROCUR® 50 mg cp</p> <p>Posologie : réservé aux femmes présentant un hirsutisme ou des signes d'hyper androgénie</p>	<p>L'Acétate de Cyprotérone, dérivé de la 17-alpha-hydroxyprogestérone, possède avant tout une action antiandrogène. Cet effet spécifique antiandrogénique s'exerce par inhibition compétitive de la liaison de la 5-alpha-dihydrotestostérone à son récepteur cytosolique dans les cellules cibles.</p> <p>L'action progestative s'exerce au niveau des récepteurs mammaires et endométriaux, en particulier par une importante transformation sécrétoire de l'endomètre.</p> <p>Il possède également une action anti-gonadotrope relativement puissante puisqu'il suffit d'une dose de 1 mg par jour pendant 21 jours par cycle pour inhiber l'ovulation chez la femme.</p> <p>L'Acétate de Cyprotérone ne possède pas d'action œstrogénique mais un effet antiœstrogène. Il n'a pas d'action nocive sur la fonction du cortex surrénalien.</p>	<p>ABSORPTION : l'Acétate de Cyprotérone passe dans la circulation plasmatique ; l'effet de premier passage hépatique est peu important. La Cmax est atteinte au bout de 3 à 4 heures. La demi-vie plasmatique est d'environ 4 heures.</p> <p>DISTRIBUTION : l'Acétate de Cyprotérone présente une certaine affinité pour le tissu adipeux d'où il est libéré régulièrement pour rejoindre la circulation générale.</p> <p>MÉTABOLISME : hépatique principalement</p> <p>ÉLIMINATION : il est éliminé avec une demi-vie de 2 jours environ, l'élimination complète, pour un tiers urinaire et deux tiers fécale, se fait à 80 % sous forme de métabolites dont le plus important est la 15-β-hydroxycyprotérone.</p>	<p>Les études de toxicité aiguë n'ont pas mis en évidence de toxicité particulière de l'Acétate de Cyprotérone.</p>
---	--	--	--

Dérivés de la 17-méthylprogestérone ou dérivés prégnanes

<p style="text-align: center;">Médrogestone</p> <p style="text-align: center;">COLPRONE® 5 mg cp</p> <p>Posologie : 5 à 10 mg/jour</p>	<p>Progestatif pur</p> <p>Elle compense l'insuffisance en progestérone et agit comme la progestérone d'origine endogène. Elle n'a pas d'effet androgénique. Comme les autres progestatifs de cette classe, action anti-œstrogène. Administré à la dose de 10 mg par jour, action anti-gonadotrope modérée.</p>	<p>La résorption est complète après administration orale (absence d'effet de premier passage hépatique). La demi-vie d'élimination est de 5,6 heures ± 0,5 et n'est pas modifiée en fonction de l'âge.</p>	<p>En cas de surdosage, les symptômes peuvent inclure des nausées et des hémorragies de privation. Le traitement sera symptomatique.</p>
--	--	--	--

Dérivés de la 19-nor-progestérone ou norprégnanes

<p style="text-align: center;">Acétate de Nomégestrol</p> <p>LUTENYL® 3,75 mg cp ou 5 mg cp séc</p> <p>Posologie : 5 mg/jour 21 jours sur 28 ou 3,75 mg/jour du 1^{er} au 25^{ème} jour du mois</p>	<p>Dépourvu d'activité androgénique et œstrogénique, l'affinité de l'Acétate de Nomégestrol pour le récepteur de la progestérone est 2,5 fois supérieure à celle de l'hormone naturelle.</p> <p>Les œstrogènes stimulent la croissance de l'endomètre et majorent le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. L'association d'un progestatif chez les femmes non hystérectomisées entraîne une réduction importante du risque d'hyperplasie de l'endomètre induit par les estrogènes. La sécurité endométriale de Lutényl® 3,75 mg a été étudiée en association à 1,5 mg d'œstradiol par voie orale.</p>	<p><u>ABSORPTION :</u> absorption digestive bonne et rapide avec un Tmax observé d'environ 2 heures. Sa demi-vie est de l'ordre de 40 heures.</p>	<p>Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Le surdosage peut provoquer des nausées et des vomissements.</p>
		<p><u>DISTRIBUTION :</u> la biodisponibilité absolue est de 63 %. L'Acétate de Nomégestrol se lie fortement (96,8 ± 0,8 %), comme la progestérone (97,2 à 97,6 %), aux albumines du plasma. Il ne se lie ni à la SHBG ni à la CBG.</p>	
		<p><u>MÉTABOLISATION :</u> les métabolites principaux sont, comme pour les autres dérivés de la progestérone, des dérivés hydroxylés ; ils sont partiellement conjugués (glucurono et sulfoconjugués).</p>	
		<p><u>ÉLIMINATION :</u> leur élimination est à prédominance intestinale, partiellement urinaire.</p>	

<p style="text-align: center;">Promégestone</p> <p>SURGESTONE® 0,125 mg, 0,250 mg ou 0,500 mg cp</p> <p>Posologie : 0,125 à 0,5 mg/jour</p>	<p>La Promégestone possède le profil biologique suivant :</p> <p>affinité élevée et très spécifique vis-à-vis des récepteurs de la progestérone, supérieure à celle de l'hormone naturelle. Elle forme avec ce récepteur un complexe de longue durée ;</p> <p>compense l'insuffisance en progestérone à des doses 10 à 100 fois inférieures à celle de l'hormone naturelle ;</p> <p>activité anti-œstrogénique ;</p> <p>sans activité androgénique et œstrogénique ;</p> <p>activité faiblement anti-androgénique et anti-glucocorticoïde.</p> <p>La Promégestone, administrée du 5^e au 25^e jour du cycle à la dose de 0,500 mg par jour en une seule prise, supprime le pic ovulatoire des gonadotrophines, diminue le taux d'estrogènes</p>	<p><u>ABSORPTION :</u> bonne absorption digestive ; la phase d'absorption est rapide, avec un pic plasmatique qui se situe en moyenne à la 1^{re} heure.</p> <p><u>ÉLIMINATION :</u> la phase terminale d'élimination est caractérisée par une demi-vie comprise entre 5 et 12 h mais avec des concentrations proches du seuil de détection.</p>	<p>Un surdosage éventuel risque d'entraîner des nausées, des vomissements et des saignements.</p> <p>Le traitement est symptomatique.</p>
---	--	--	---

	circulants et empêche la sécrétion de Progestérone. Les études pharmacocliniques n'ont pas permis de montrer un effet anti-gonadotrope complet chez toutes les patientes.		
--	---	--	--

Traitement Hormonal de la Ménopause : associations fixes OESTROPROGESTATIVES (VOIE ORALE)

<p>Œstradiol (micronisée) + Acétate de Noréthistérone</p> <p>ACTIVELLE® 1 mg/0,5 mg cp pellic KLIOGEST® 2 mg/1 mg cp pellic NOVOFEMME® 1 mg/1 mg cp pellic TRISEQUENS® 2 mg/1 mg cp pellic</p> <p>Posologie : 1cp/jour en continu</p> <p>-----</p> <p>Œstradiol + Drospirénone</p> <p>ANGELIQ® 1 mg/2 mg cp pellic</p> <p>Posologie : 1 cp/jour en continu (THM sans règles)</p>	<p>Œstradiol : le principe actif, 17 β-œstradiol de synthèse, est chimiquement et biologiquement identique à l'œstradiol endogène humain. Il remplace l'arrêt de production des œstrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climatiques de la ménopause. Les œstrogènes préviennent la perte osseuse liée à la ménopause ou à une ovariectomie.</p> <p>Acétate de Noréthistérone : progestatif de synthèse ayant des effets similaires à ceux de la progestérone, hormone sexuelle féminine naturelle.</p> <p>Drospirénone : progestatif actif par voie orale qui a une activité comparable à la progestérone administrée par voie parentérale. Aux doses thérapeutiques, elle possède également des propriétés anti-androgéniques mais ne possède pas d'activité oestrogénique. La Drospirénone est dotée d'une activité anti-aldostérone et peut donc entraîner une augmentation de l'excrétion hydrosodée et une diminution de l'excrétion potassique.</p>	<p>ABSORPTION :</p> <p>après l'administration orale de 17 β-œstradiol sous forme micronisée, l'absorption digestive du produit est rapide. Il subit un important effet de premier passage dans le foie et les autres organes entériques. Après administration d'une dose unique, le pic de concentration plasmatique d'œstradiol d'environ 35 pg/ml (21-52 pg/ml) est atteint en 5-8 heures. La demi-vie du 17 β-œstradiol est d'environ 12-14 heures.</p> <p>Après administration orale, l'Acétate de Noréthistérone est rapidement absorbé et transformé en Noréthistérone (NET).</p> <p>L'absorption de la Drospirénone, administrée par voie orale, est rapide et complète. Après administration unique, le pic de concentration sérique, d'environ 21,9 ng/ml, est atteint au bout d'une heure environ.</p> <p>Après administration orale, la Dydrogestérone est rapidement absorbée avec un Tmax compris entre 0,5 et 2,5 heures.</p>	<p>Les études de toxicité aiguë n'ont pas montré d'effets indésirables majeurs en cas de prise accidentelle de fortes doses d'œstroprogestatifs représentant plusieurs fois la dose thérapeutique journalière.</p> <p>Un surdosage en 17 β-œstradiol peut se manifester par une sensation de tension mammaire, un gonflement abdomino-pelvien, une irritabilité, des nausées, des vomissements, et/ou des métrorragies. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être symptomatique.</p> <p>Les symptômes susceptibles d'apparaître à la suite d'un surdosage en Drospirénone sont des nausées et des vomissements et - chez les jeunes filles et certaines femmes - des hémorragies vaginales. Il n'existe pas d'antidote spécifique et le traitement doit donc être symptomatique.</p>
---	--	--	--

<p>Œstradiol + Gestodène</p> <p>AVADENE® 1 mg/0,025 mg cp pellic</p> <p>Posologie : 1 cp/jour en continu</p> <p>-----</p> <p>Œstradiol + Dydrogestérone</p> <p>CLIMASTON 1/5® cp pellic</p> <p>Posologie : 1 cp/jour en continu (THM sans règles)</p> <p>-----</p> <p>CLIMASTON 1/10® cp. pellic CLIMASTON 2/10® cp pellic</p> <p>Posologie : 1 cp/jour en continu</p> <p>-----</p> <p>Valérate d'Œstradiol micronisée + Acétate de Cyprotérone</p> <p>CLIMENE® 2 mg/1 mg cp enr</p> <p>Posologie : 1 cp/jour 21 jours par mois</p> <p>-----</p>	<p>Gestodène : progestatif actif par voie orale qui a une activité comparable à la progestérone administrée par voie parentérale.</p> <p>Dydrogestérone : progestatif actif par voie orale qui a une activité comparable à la progestérone administrée par voie parentérale.</p> <p>Les œstrogènes stimulent la croissance de l'endomètre et majorent le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. L'association d'un progestatif chez les femmes non hystérectomisées entraîne une réduction importante du risque d'hyperplasie de l'endomètre induit par les œstrogènes.</p> <p>Acétate de Cyprotérone : dérivé de la 17-OH-progestérone, c'est un progestatif puissant à longue durée d'action, et forte activité antigonadotrope. Il est dépourvu d'activité androgénique.</p> <p>Acétate de Médroxyprogestérone : dérivé de la progestérone naturelle, la 17-a-hydroxy-6-méthylprogestérone. L'AMP se lie à des récepteurs spécifiques de la progestérone et agit sur l'endomètre pour le faire passer de l'état prolifératif à l'état sécrétoire. Il est dépourvu d'activité androgène ou œstrogénique.</p> <p>L'Acétate de Nomégestrol est un progestatif de synthèse dérivé de la 19-norprogestérone. Dépourvu d'activité androgénique et œstrogénique, l'affinité de l'Acétate de Nomégestrol pour le récepteur de la progestérone est 2,5 fois supérieure à celle de l'hormone naturelle.</p>	<p>Après administration orale, le Valérate d'œstradiol est absorbé au niveau gastro-intestinal et est rapidement hydrolysé en Œstradiol par des estérases.</p> <p>L'Acétate de Cyprotérone est complètement absorbé par voie orale.</p> <p>Après administration orale, l'absorption de l'Acétate de Médroxyprogestérone est faible en raison d'une solubilité peu importante; les variations interindividuelles sont importantes. L'AMP ne subit pratiquement pas d'effet de premier passage hépatique.</p> <p>L'association de 17 β-œstradiol et d'Acétate de Nomégestrol ne modifie pas de façon cliniquement significative la biodisponibilité de l'un ou de l'autre des principes actifs pris isolément. L'Acétate de Nomégestrol est rapidement absorbé.</p> <p>DISTRIBUTION :</p> <p>le 17 β -Œstradiol circule lié à la SHBG (37 %) et à l'albumine (61 %), alors qu'environ 1-2 % sont sous forme non liée.</p> <p>La NET se lie à la SHBG (36 %) et à l'albumine (61 %).</p> <p>La Drospirénone se lie à l'albumine sérique, mais non à la SHBG ou à la CBG. Seulement 3 à 5 % des concentrations sériques totales du produit se retrouvent sous forme de stéroïde libre.</p> <p>Le Gestodène est fortement lié à l'albumine sérique et à la SHBG. Environ 1 % de la dose administrée se retrouve sous forme libre, et 75 à 80 % liés à la SHBG.</p> <p>La Dydrogestérone et dihydrodydrogestérone sont liées à plus de 90 % aux protéines plasmatiques.</p>	<p>La Dihydrogestérone est une substance peu toxique. En théorie, des symptômes tels que nausées, vomissements, somnolence et sensations vertigineuses peuvent survenir en cas de surdosage. Il est peu probable qu'un quelconque traitement spécifique ou symptomatique soit nécessaire.</p> <p>Les fortes doses d'Acétate de Médroxyprogestérone (AMP) utilisées dans le traitement de cancers n'ont pas entraîné d'effets indésirables graves.</p>
---	--	---	---

<p>Valérate d'Œstradiol + Acétate de MédroxyProgestérone (AMP)</p> <p>DUOVA® 1 mg/2,5 mg ou 1 mg/5 mg ou 2 mg/5 mg cp</p> <p>Posologie : 1 cp/jour en continu (THM sans règles)</p> <p>DIVINA® 2 mg/ 10 mg cp</p> <p>Posologie : 1 cp/jour 21 jours par mois</p> <p>-----</p> <p>Œstradiol + Acétate de Nomégestrol</p> <p>NAEMIS® 1,5 mg/3,75 mg cp</p> <p>Posologie : 1 cp/jour 24 jours par mois</p>		<p>L'Acétate de MédroxyProgestérone est lié à plus de 90 % aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine ; aucune liaison n'intervient entre l'AMP et la SHBG.</p> <p>Acétate de Nomégestrol : la biodisponibilité absolue est de 63 %. Il se lie fortement ($96,8 \pm 0,8 \%$), comme la Progestérone ($97,2$ à $97,6 \%$), aux albumines du plasma. Il ne se lie ni à la SHBG ni à la CBG.</p> <p>MÉTABOLISATION :</p> <p>Le métabolisme du 17 β-estradiol s'effectue principalement dans le foie et l'intestin, mais également dans les organes cibles, et il implique la formation de métabolites moins actifs ou inactifs, en particulier l'estrone, les catécholestrogènes et plusieurs sulfates et glycuronides d'œstrogènes.</p> <p>L'Acétate de Noréthistérone subit un métabolisme de premier passage dans le foie et les autres organes entériques. Après administration d'une dose unique, le pic de concentration plasmatique d'environ 3,9 ng/ml (1,4-6,8 ng/ml) est atteint en 0,5-1,5 heure. La demi-vie terminale de la NET est d'environ 8-11 heures. Les principaux métabolites sont les isomères de la 5alpha-dihydro-NET et de la tétrahydro-NET.</p> <p>La Drospirénone subit une métabolisation intense après administration orale. Les principaux métabolites plasmatiques sont la Drospirénone acide, formée par ouverture du noyau lactone, et le 3-sulfate de 4,5-dihydro-drospirénone, tous deux formés sans implication du système du cytochrome P450. Ces deux métabolites majeurs sont inactifs sur le plan pharmacologique. Selon des données <i>in vitro</i>, la Drospirénone est métabolisée de façon minime par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Les études <i>in</i></p>	
--	--	---	--

		<p><i>vitro</i> et les essais cliniques n'ont pas révélé d'effet inhibiteur de la Drospirénone sur les enzymes du CYP après administration d'ANGELIQ®.</p> <p>Le Gestodène est complètement métabolisé en métabolites inactifs. Aucun métabolite actif n'est connu.</p> <p>Après administration orale, la Dydrogestérone est rapidement métabolisée en DHD. Les concentrations du principal métabolite, la 20 alpha-DiHydrodyDrogestérone (DHD) atteignent une pic environ 1,5 heure après l'administration. Les concentrations plasmatiques de DHD sont considérablement plus élevées que celles de la Dydrogestérone.</p> <p>Lors de l'absorption et du premier passage hépatique, le Valérate d'œstradiol subit une hydrolyse complète en 17 β-œstradiol et acide valérique, qui suit le catabolisme classique des acides gras.</p> <p>L'Acétate de Médroxyprogestérone est métabolisé de manière importante par hydroxylation et conjugaison hépatique. Il existe peu de données concernant le métabolisme et l'activité pharmacologique des métabolites n'est pas connue. <i>In vitro</i>, l'AMP subit principalement une hydroxylation catalysée par la CYP3A4.</p> <p>Acétate de Nomégestrol : les métabolites principaux sont, comme pour les autres dérivés de la Progestérone, des dérivés hydroxylés ; ils sont partiellement conjugués (glucurono et sulfoconjugués).</p> <p><u>ÉLIMINATION</u> :</p> <p>Les œstrogènes sont éliminés par la bile, où ils sont hydrolysés et réabsorbés (circulation entérohépatique),</p>	
--	--	--	--

		<p>et principalement dans les urines sous forme biologiquement inactive.</p> <p>Les métabolites du NET sont principalement éliminés dans les urines sous forme de dérivés sulfo ou glycuconjugués.</p> <p>La Drospirénone est excrétée sous forme inchangée uniquement à l'état de traces. Les métabolites sont excrétés par voies fécale et urinaire. La demi-vie de l'excrétion urinaire et fécale des métabolites est d'environ 40 h.</p> <p>Le Gestodène n'est pas éliminé sous forme inchangée. Ses métabolites sont excrétés dans les urines et la bile, avec un rapport urines/fécès de l'ordre de 6/4. La demi-vie d'excrétion des métabolites urinaires est d'environ 1 jour.</p> <p>Après administration orale de Dydrogestérone marquée, en moyenne 63 % de la dose est excrétée dans les urines. La clairance plasmatique totale est de 6,4 l/min. L'élimination est complète en 72 heures. La DHD est présente dans l'urine principalement sous forme glucuroconjuguée.</p> <p>L'Acétate de Cyprotérone est éliminé sous forme de métabolites à 30 % par le rein et 70 % par voie biliaire avec une demi-vie de 2 jours.</p> <p>L'élimination de l'Acétate de Médroxyprogestérone est surtout fécale mais elle est aussi excrété dans les urines et la bile.</p> <p>Acétate de Nomégestrol : l'élimination de ses métabolites est à prédominance intestinale, partiellement urinaire.</p>	
--	--	--	--

Traitement Hormonal de la Ménopause : associations fixes OESTROPROGESTATIVES (VOIE TRANSDERMIQUE)

<p style="text-align: center;">Œstradiol +/- Lévonorgestrel</p> <p>FEMSEPTCOMBI® 50 µg/10 µg/24 heures, Dispositif transdermique ; 2 patchs délivrant 50 µg d'œstradiol/24 h + 2 patchs délivrant 50 µg d'œstradiol/24 h avec 10 µg/24 h de Lévonorgestrel</p> <p>Posologie : coller 1 patch, à renouveler 1 fois par semaine en traitement continu (œstrogène seul x 15 jours puis association x 15 jours)</p> <p>FEMSEPTTEVO® 50 µg/7 µg/24 heures, Dispositif transdermique ; 4 patchs délivrant 50 µg d'œstradiol/24h + 7µg de Lévonorgestrel</p> <p>Posologie : coller 1 patch, à renouveler 1 fois par semaine en traitement continu (THM combiné continu sans règles)</p>	<p>Œstradiol : le principe actif, 17 β-œstradiol de synthèse, est chimiquement et biologiquement identique à l'œstradiol endogène humain. Il remplace l'arrêt de production des œstrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climatériques de la ménopause. Les œstrogènes préviennent la perte osseuse liée à la ménopause ou à une ovariectomie.</p> <p>Lévonorgestrel : progestatif de synthèse. Les œstrogènes stimulent la croissance de l'endomètre et majorent le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. L'association d'un progestatif chez les femmes non hystérectomisées entraîne une réduction importante du risque d'hyperplasie de l'endomètre induit par les estrogènes.</p>	<p>L'administration par voie transdermique permet d'éviter l'effet de premier passage hépatique observé avec la voie orale. L'œstradiol atteint la circulation sanguine, sous forme inchangée et en quantité physiologique. Les concentrations thérapeutiques en œstradiol sont comparables à celles observées en phase folliculaire. Après application du système transdermique contenant de l'œstradiol seul (phase 1), les concentrations thérapeutiques d'œstradiol sont atteintes dans les 4 heures; ces concentrations se maintiennent pendant toute la durée d'application du dispositif transdermique (7 jours). L'administration simultanée de Lévonorgestrel et d'œstradiol (phase 2) ne modifie pas la cinétique de l'œstradiol. Après retrait du dispositif transdermique, les concentrations d'œstradiol reviennent à leur valeur initiale en 12 à 24 heures. La demi-vie du Lévonorgestrel après application transdermique est d'environ 28 heures (minimum: 16 heures, maximum: 42 heures).</p> <p>Après passage transcutané, le Lévonorgestrel se lie aux protéines plasmatiques, c'est-à-dire à l'albumine (50 %) et à la SHBG (47,5 %). Le Lévonorgestrel a une plus grande affinité pour la SHBG que les autres progestatifs habituellement utilisés.</p>	<p>Compte tenu des modalités d'administration, un surdosage important est peu probable. Les effets d'un surdosage sont généralement une sensation de tension mammaire, un gonflement abdomino-pelvien, une anxiété, une irritabilité, des nausées et des vomissements.</p> <p>En cas de surdosage, seul le retrait du dispositif transdermique est nécessaire</p>
---	---	---	---

TRAITEMENTS HORMONAUX NON SUBSTITUTIFS DE LA MÉNOPAUSE

<p>Tibolone</p> <p>LIVIAL® 2,5 mg cp</p> <p><u>Posologie</u> : 1 cp par jour</p>	<p>La Tibolone ayant des propriétés progestatives, il est inutile d'associer un progestatif.</p> <p>Effet œstrogénique sur les symptômes climatiques.</p> <p>La Tibolone est un progestatif norstéroïde avec des métabolites actifs œstrogéniques et androgéniques.</p>	<p><u>ABSORPTION</u> : après administration orale, la Tibolone est rapidement et largement absorbée.</p> <p><u>MÉTABOLISATION</u> : après une administration orale, la Tibolone est rapidement métabolisée en 3 composants qui contribuent aux effets pharmacodynamiques de LIVIAL®. Deux de ces métabolites (3α-OH-tibolone et 3β-OH-tibolone) ont une activité œstrogénique, un 3ème (Δ4 isomère de la tibolone) a une activité progestative et androgénique.</p> <p>Du fait de son métabolisme rapide, les concentrations plasmatiques de la Tibolone sont très faibles. Les concentrations plasmatiques de l'isomère Δ4 de la Tibolone sont aussi très faibles.</p> <p>Les pics plasmatiques des métabolites 3 αOH et 3 βOH sont atteints après 1 à 1,5 heures. Leur demi-vie d'élimination est approximativement de 5 à 10 heures et il n'y a pas d'accumulation.</p> <p>Des études pharmacocinétiques chez 3 volontaires sains ont montré que la Tibolone est un faible inhibiteur compétitif du CYP3A4 et CYP2C9, mais les auteurs ont conclu que la Tibolone serait peu susceptible d'avoir un effet cliniquement significatif (69).</p> <p><u>ÉLIMINATION</u> : l'excrétion de la Tibolone se fait principalement sous la forme de métabolites polaires et très polaires. Une petite quantité du composant administré est excrétée dans l'urine, mais la majeure partie est éliminée par la bile et les fèces.</p>	<p>La toxicité aiguë de la Tibolone chez l'animal est très faible. La survenue de symptômes toxiques n'est donc pas attendue, même si plusieurs comprimés ont été pris simultanément.</p> <p>Dans le cas d'un surdosage aigu, des nausées, vomissements et saignements génitaux chez la femme peuvent survenir. Aucun antidote spécifique n'est connu. Si nécessaire, un traitement symptomatique peut être administré.</p>
--	---	---	--

TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES NON HORMONAUX DE LA MÉNOPAUSE

BOUFFÉES DE CHALEUR/TRANSPIRATION EXCESSIVE

<p style="text-align: center;">Bêta-alanine</p> <p style="text-align: center;">ABUFÈNE® 400 mg cp</p> <p>Posologie : 1 à 2 cp par jour voire 3 cp par jour si nécessaire, pendant 5 à 10 jours jusqu'à inhibition des bouffées de chaleur Aucune accoutumance n'étant observée, le traitement peut être prolongé pendant toute la période des troubles vasomoteurs cliniques, sans limitation de durée</p>	<p>La Bêta-alanine, acide aminé pur, agirait sur les phénomènes de vasodilatation périphérique, comme inhibiteur non hormonal des bouffées de chaleur de la ménopause</p>	<p>Sans objet</p>	<p>Sans objet</p>
<p style="text-align: center;">Clonidine</p> <p style="text-align: center;">CATAPRESSAN® 0,15 mg cp séc</p> <p>Posologie : La posologie moyenne est de 1 à 4 comprimé(s) par jour. La dose quotidienne doit être répartie en deux prises.</p>	<p>La Clonidine est un antihypertenseur d'action centrale. Dérivé alpha-sympathomimétique, agissant comme agoniste partiel au niveau des récepteurs alpha-2 centraux, la Clonidine agit sur le centre bulbaire de contrôle de la tension artérielle dont il abaisse le tonus sympathique. Cette action centrale se traduit sur le plan clinique par une baisse tensionnelle en rapport avec la posologie. La Clonidine provoque une réduction de la résistance périphérique, de la résistance vasculaire rénale, de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle tout en conservant intacts les circuits réflexes qui permettent d'adapter la tension artérielle aux besoins physiologiques de l'organisme, de sorte que la réponse hémodynamique normale aux mouvements</p>	<p>ABSORPTION : après administration orale de CATAPRESSAN®, l'absorption est bonne et la concentration plasmatique maximale est obtenue après 1 à 3 heures.</p> <p>DISTRIBUTION : il n'y a pas d'effet de premier passage. CATAPRESSAN® franchit la barrière hémato-encéphalique. La Clonidine passe le placenta. La Clonidine se distribue rapidement et largement dans les tissus. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 30-40 %. La diffusion tissulaire se fait préférentiellement au niveau du cerveau, et à un moindre degré au niveau du rein, du foie et de la rate.</p> <p>ÉLIMINATION : CATAPRESSAN® est éliminé à raison de 65 % par voie urinaire. Environ 20 % de la dose totale sont</p>	<p>La marge thérapeutique de la Clonidine est large. Les manifestations de l'intoxication, dues à la suppression généralisée de l'activité du système nerveux sympathique, sont les suivantes : myosis, somnolence profonde (léthargie), bradycardie, hypotension, hypothermie, coma, dépression respiratoire incluant de l'apnée. Une hypertension paradoxale, provoquée par la stimulation des récepteurs alpha-1 périphériques, est possible. En cas d'ingestion massive, l'administration de charbon activé peut être envisagée jusqu'à 1 heure après l'ingestion.</p>

	<p>du corps est peu modifiée et que les symptômes orthostatiques sont légers et rares.</p> <p>Du fait de son mécanisme d'action, elle inhibe les bouffées de chaleur mais n'a pas d'AMM dans cette indication.</p>	<p>excrétes dans les selles.</p> <p>CATAPRESSAN® est éliminé en majeure partie sous forme inchangée (40-60 % de la dose).</p> <p>Plusieurs métabolites ont cependant été mis en évidence, le principal étant un dérivé parahydroxy sans activité hypotensive.</p>	
<p>ANTIDÉPRESSEURS</p> <p>ISRS</p> <p>Citalopram</p> <p>SEROPRAM® 20 mg cp pellic séc</p> <p>Posologie : 20 à 40 mg par jour</p> <p>Escitalopram</p> <p>SEROPLEX® 5, 10, 15 ou 20 mg cp pellic séc</p> <p>Posologie : 5 à 20 mg par jour</p> <p>Fluoxétine</p> <p>PROZAC® 20 mg gél ou cp disper. séc</p> <p>PROZAC® 20 mg/5 ml sol</p>	<p>Inhibiteurs puissants de la recapture de la sérotonine (5-HT).</p> <p>Le Citalopram est l'inhibiteur le plus sélectif de la recapture de la sérotonine connu à ce jour. Il est pratiquement dépourvu d'effet sur la recapture de la noradrénaline (NA), de la dopamine (DA) et de l'acide gamma aminobutyrique (GABA). Il n'a pratiquement pas d'affinité pour les récepteurs 5 HT2, α1-adrénergiques, histaminergiques H1, cholinergiques (muscariniques). Par ailleurs, le Citalopram n'a également pratiquement pas d'affinité pour les récepteurs 5 HT1A, dopaminergiques D1 et D2, α2- et β-adrénergiques, benzodiazépiniques et opioïdes.</p> <p>L'Escitalopram est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (5-HT) ayant une haute affinité pour le site de liaison principal. Il se lie également à un site allostérique sur le transporteur de la sérotonine, avec une affinité 1000 fois plus faible. Il n'a pas ou peu d'affinité pour un certain nombre de récepteurs incluant les récepteurs 5-HT1A, 5-HT2, dopaminergiques D1 et D2, α1-, α2- et β-adrénergiques, histaminergiques H1, cholinergiques (muscariniques) et pour les récepteurs aux benzodiazépines et aux opiacés.</p> <p>La Fluoxétine n'a pratiquement pas d'affinité pour les autres récepteurs tels que les récepteurs α1-, α2- et β-adrénergiques, dopaminergiques,</p>	<p>ABSORPTION :</p> <p>Citalopram : l'absorption est rapide presque complète et indépendante de la prise alimentaire. La biodisponibilité par voie orale est de l'ordre de 80 %.</p> <p>Escitalopram : l'absorption est presque totale et indépendante de la prise alimentaire. Comme avec le Citalopram racémique, la biodisponibilité absolue de l'Escitalopram est d'environ 80 %.</p> <p>Fluoxétine : bien absorbée après administration orale. La biodisponibilité n'est pas modifiée par la prise alimentaire.</p> <p>Paroxétine : bien absorbée par voie orale et subit un effet de premier passage hépatique. En raison de cet effet, la quantité de Paroxétine présente dans la circulation systémique est inférieure à celle absorbée par le tractus gastro-intestinal.</p> <p>DISTRIBUTION :</p> <p>Citalopram : la liaison aux protéines plasmatiques est inférieure à 80 % pour le citalopram et ses principaux métabolites.</p> <p>Escitalopram : la liaison aux protéines plasmatiques est inférieure à 80 % pour l'Escitalopram et ses principaux métabolites.</p> <p>Fluoxétine : la liaison de la Fluoxétine aux protéines plasmatiques est élevée (environ 95 %). La Fluoxétine est largement distribuée.</p> <p>Paroxétine : est très largement distribuée dans les tissus et les résultats de pharmacocinétique montrent</p>	<p>Les données cliniques sur le surdosage en Citalopram, Escitalopram, Fluoxétine sont limitées et comprennent souvent un surdosage concomitant en plusieurs médicaments et/ou alcool.</p> <p>Des cas mortels de surdosage en Citalopram ont été rapportés avec le Citalopram seul.</p> <p>Des cas mortels de surdosage en Escitalopram ont rarement été rapportés avec l'Escitalopram seul.</p> <p>Les cas de décès attribués au surdosage par la Fluoxétine seule ont été extrêmement rares.</p> <p>Les informations disponibles sur les cas de surdosage à la Paroxétine démontrent qu'il existe une marge de sécurité importante.</p> <p>Fluoxétine et Paroxétine peuvent être responsables d'hépatites aiguës.</p> <p>Symptômes :</p> <p>Les symptômes rapportés en cas de surdosage avec les ISRS concernent principalement :</p> <p>Le système nerveux central allant de sensations vertigineuses, tremblements et agitation, à de rares cas de syndrome sérotoninergique, convulsions et coma) ;</p> <p>Le système gastro-intestinal : nausées/vomissements ;</p> <p>Le système cardiovasculaire : hypotension, tachycardie, allongement de l'intervalle QT et arythmie ;</p>

<p>buv</p> <p>Posologie : 20 à 60 mg par jour</p> <p>Paroxétine</p> <p>DEROXAT® 20 mg cp pellic séc</p> <p>DEROXAT® 20 mg/10 ml susp buv</p> <p>Posologie : 20 mg par jour en 1 prise journalière, le matin au cours du petit déjeuner</p>	<p>histaminergiques1, muscariniques et les récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA).</p> <p>La Paroxétine a une faible affinité pour les récepteurs muscariniques cholinergiques et les études effectuées sur l'animal n'ont montré qu'une faible activité anticholinergique. La Paroxétine a peu d'affinité pour les récepteurs alpha 1, alpha 2, et bêta adrénergiques, dopaminergiques (D2), 5HT1 apparentés, 5-HT2 et histaminergiques (H1).</p>	<p>que seulement 1 % de la Paroxétine absorbée reste dans le compartiment plasmatique.</p> <p>Environ 95 % de la Paroxétine présente est fixée aux protéines plasmatiques aux concentrations thérapeutiques.</p> <p>MÉTABOLISATION :</p> <p>Citalopram : tous les métabolites actifs du Citalopram et notamment le Didémethylcitalopram sont également des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, bien que moins puissants que la molécule-mère.</p> <p>Les concentrations plasmatiques de citalopram inchangé restent prédominantes.</p> <p>La biotransformation du Citalopram en Déméthylcitalopram est réalisée par le biais du CYP2C19 (environ 38 %), le CYP3A4 (environ 31 %) et le CYP2D6 (environ 31 %), isoenzymes du système de cytochromes P450. Le Citalopram étant métabolisé par plusieurs CYP signifie que l'inhibition de sa biotransformation est moins probable car l'inhibition d'une enzyme peut être compensée par une autre. Le Citalopram est aussi substrat de la P-gp.</p> <p>Le Citalopram et le Déméthylcitalopram sont des inhibiteurs négligeables des CYP2C9, CYP2E1 et CYP3A4, et sont seulement faibles inhibiteurs des CYP1A2, CYP2C19 et CYP2D6. A noter que le Citalopram n'induit pas et n'inhibe pas la glycoprotéine P.</p> <p>Escitalopram : métabolisé par le foie en métabolites déméthylé et didéméthylé. Tous deux sont pharmacologiquement actifs. Dautre part, lazote peut être métabolisé en N-oxyde métabolite par oxydation.</p> <p>La biotransformation de l'Escitalopram en son métabolite déméthylé fait intervenir principalement l'isoenzyme CYP2C19, avec une possible contribution des isoenzymes CYP3A4 et CYP2D6. L'Escitalopram est un inhibiteur de l'isoenzyme CYP2D6.</p>	<p>L'équilibre hydro-électrolytique : hypokaliémie, hyponatrémie.</p> <p>Traitement :</p> <p>Il n'existe pas d'antidote spécifique. Le traitement doit être symptomatique.</p>
---	--	---	---

		<p>Fluoxétine : la Fluoxétine a un profil pharmacocinétique non linéaire avec un effet de premier passage hépatique.</p> <p>Le métabolisme de la Fluoxétine dépend principalement des CYP2D6 et CYP2C9. La Fluoxétine est SUBSTRAT mineur des CYP2C19 et CYP3A4. Elle est principalement métabolisée au niveau hépatique et donne lieu par déméthylation au métabolite actif la norfluoxétine (déméthylfluoxétine). La Fluoxétine est un puissant inhibiteur du CYP2D6 et de la P-gp, et un inhibiteur modéré des CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4.</p> <p>Paroxétine : les principaux métabolites de la Paroxétine sont des produits polaires et conjugués d'oxydation et de méthylation, facilement éliminés. Considérant leur faible activité pharmacologique, il est peu probable qu'ils contribuent aux effets thérapeutiques de la Paroxétine.</p> <p>Le métabolisme de la Paroxétine ne compromet pas l'action sélective de la Paroxétine sur la recapture de la sérotonine. La Paroxétine est SUBSTRAT majeur du CYP2D6.</p> <p>Puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450 hépatique et de la P-gp. Inhibiteur modéré du CYP1A2.</p> <p>ÉLIMINATION :</p> <p>Citalopram : est principalement éliminé par voie hépatique (85 %), 15 % étant éliminé par voie rénale.</p> <p>Escitalopram : l'Escitalopram et ses métabolites sont en partie excrétés sous forme glucuroconjuguée. L'Escitalopram et ses métabolites majeurs semblent être éliminés par voie hépatique (métabolisme hépatique) et par voie rénale. La majeure partie est éliminée sous forme de métabolites urinaires.</p> <p>Fluoxétine : la demi-vie d'élimination de la Fluoxétine</p>	
--	--	--	--

		<p>est de 4 à 6 jours et celle de la Norfluoxétine est de 4 à 16 jours. Ces longues demi-vies entraînent une persistance du produit dans l'organisme pendant 5 à 6 semaines après l'arrêt du traitement. L'élimination se fait principalement (environ 60 %) par voie rénale. La Fluoxétine est sécrétée dans le lait maternel.</p> <p>Paroxétine : l'élimination urinaire de la Paroxétine sous forme inchangée représente généralement moins de 2 % de la dose initiale tandis que celle des métabolites atteint environ 64 %. Environ 36 % de la dose, dont moins de 1 % est sous forme inchangée, est éliminée dans les fèces, probablement par voie biliaire.</p> <p>L'élimination de la Paroxétine s'effectue donc presque entièrement sous forme métabolisée.</p> <p>L'élimination des métabolites est biphasique: elle résulte initialement du premier passage hépatique, puis d'une élimination systémique de la Paroxétine.</p> <p>La demi-vie d'élimination est variable, mais généralement de 24 heures.</p>	
<p>ANTIDÉPRESSEURS</p> <p>IRSNA</p> <p>Venlafaxine</p> <p>EFFEXOR® 50 mg cp</p> <p>EFFEXOR® LP 37,5 ou 75 mg gél LP</p> <p>Posologie : 75 à 225 mg par jour à prendre en une prise lors d'un repas</p>	<p>Le mécanisme de l'action antidépressive de la Venlafaxine chez l'homme semble être associé à la potentialisation de l'activité des neurotransmetteurs au niveau du système nerveux central. Les études précliniques ont montré que la Venlafaxine et son principal métabolite, la O-déméthylvenlafaxine (ODV), sont des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. La Venlafaxine est également un inhibiteur faible de la recapture de la dopamine. La Venlafaxine et son métabolite actif réduisent la sensibilité β-adrénergique après administration aiguë (dose unique) et chronique. En ce qui concerne l'action globale sur la recapture de neurotransmetteurs et la liaison aux récepteurs, la Venlafaxine et l'ODV sont très similaires.</p> <p><i>In vitro</i>, la Venlafaxine n'a virtuellement aucune affinité pour les récepteurs cérébraux muscariniques,</p>	<p>ABSORPTION : au moins 92 % de Venlafaxine sont absorbés après administration de doses orales uniques de Venlafaxine à libération immédiate.</p> <p>Quand des posologies quotidiennes équivalentes de Venlafaxine sont administrées en comprimé à libération immédiate ou en gélule à libération prolongée, la gélule à libération prolongée présente un taux d'absorption plus lent mais le même niveau final d'absorption que le comprimé à libération immédiate. Les aliments n'affectent pas la biodisponibilité de la Venlafaxine et de son métabolite.</p> <p>DISTRIBUTION : aux concentrations thérapeutiques, la Venlafaxine et son métabolite sont à peine liées aux protéines plasmatiques humaines (respectivement 27 % et 30 %).</p> <p>MÉTABOLISATION : la Venlafaxine subit un important métabolisme</p>	<p>Les données acquises depuis la commercialisation montrent que le surdosage en Venlafaxine a été essentiellement rapporté en association avec la prise d'alcool et/ou d'autres médicaments. Les événements le plus fréquemment rapportés au cours d'un surdosage comportent une tachycardie, des modifications du niveau de conscience (allant d'une somnolence à un coma), une mydriase, des convulsions et des vomissements. Les autres événements rapportés incluent des modifications électrocardiographiques (ex : allongement de l'intervalle QT, bloc de branche, allongement du QRS), une tachycardie ventriculaire, une bradycardie, une hypotension, des vertiges, et un décès. Des études rétrospectives publiées rapportent qu'un surdosage en Venlafaxine peut être</p>

	<p>cholinergiques, histaminergiques H1 ou alpha₁-adrénergiques du rat. L'activité pharmacologique au niveau de ces récepteurs peut être liée aux divers effets indésirables, tels que les effets anticholinergiques, sédatifs et cardiovasculaires, observés avec d'autres antidépresseurs.</p> <p>La Venlafaxine ne possède pas d'activité inhibitrice de la monoamine-oxydase (MAO).</p> <p>Les études <i>in vitro</i> ont révélé que la Venlafaxine n'a aucune affinité pour les récepteurs sensibles aux opiacés ou aux benzodiazépines.</p>	<p>hépatique. Des études <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> indiquent que la Venlafaxine est métabolisée majoritairement par le CYP2D6 en son principal métabolite actif, l'O-déméthylvenlafaxine (ODV) Des études <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> indiquent que la Venlafaxine est métabolisée en un métabolite mineur moins actif, la N-déméthylvenlafaxine, par le CYP3A4.</p> <p>→ Venlafaxine SUBSTRAT du CYP2D6 et du CYP3A4 et de la P-gp.</p> <p>Des études <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> indiquent que la Venlafaxine est un faible inhibiteur du CYP2D6.</p> <p>La Venlafaxine n'inhibe pas le CYP1A2, le CYP2C9, ni le CYP3A4.</p> <p>ÉLIMINATION : la Venlafaxine et ses métabolites sont essentiellement éliminés par voie rénale. Environ 87 % d'une dose de Venlafaxine sont retrouvés dans les urines en 48 heures sous forme inchangée (5 %), d'ODV non conjugué (29 %), d'ODV conjugué (26 %), ou d'autres métabolites inactifs mineurs (27 %).</p>	<p>associé à un risque accru de décès par rapport à celui observé avec les antidépresseurs de type ISRS, mais inférieur à celui observé avec les antidépresseurs tricycliques. Des études épidémiologiques ont montré que</p> <p>chez les patients traités par Venlafaxine, le poids des facteurs de risque de suicide est supérieur à celui des patients traités par ISRS. Concernant le risque accru de décès observé, la part de responsabilité de la toxicité de la Venlafaxine en cas de surdosage, par rapport à certaines caractéristiques des patients traités par Venlafaxine, n'est pas clairement établie. Afin de réduire le risque de surdosage, les prescriptions de Venlafaxine devront se limiter à la plus petite quantité de médicament compatible avec une bonne prise en charge du patient.</p> <p>Prise en charge :</p> <p>des mesures générales de maintien des fonctions vitales et un traitement symptomatique sont recommandés.</p>
--	---	--	---

<p style="text-align: center;">Alfa-méthylodopa</p> <p style="text-align: center;">ALDOMET® 250 ou 500 mg cp enr</p>	<p>La Méthylodopa est un antihypertenseur central qui inhibe le tonus sympathique: la baisse de la pression artérielle résulte de la stimulation des récepteurs alpha2-adrénergiques centraux, éventuellement par l'intermédiaire de «faux neurotransmetteurs».</p>	<p>L'absorption de la Méthylodopa montre des variations inter-individuelles importantes et se situe en moyenne autour de 50%.</p> <p>L'excrétion de la Méthylodopa est essentiellement rénale. Environ 70% de la quantité de produit absorbé sont excrétés dans les urines sous forme de Méthylodopa et de son métabolite sulfoconjugué. Après administration orale, l'excrétion est quasi complète au bout de 36 heures.</p>	<p>Un surdosage peut entraîner une hypotension marquée ainsi que des signes neurologiques et digestifs (effet sédatif excessif, sensation de faiblesse ou de tête vide, bradycardie, étourdissements, constipation, ballonnement abdominal, flatulence, diarrhée, nausées, vomissements).</p> <p>Responsable d'hépatites aiguës</p> <p>Traitement:</p> <p>pas d'antidote spécifique</p>
---	--	--	---

SYNDROME PRÉMENSTRUEL (mastodynie, maux de tête, problèmes cutanés, modification de l'humeur, prise de poids, rétention d'eau, nervosité, irritabilité ...)

<p>Acide acétylsalicylique</p> <p>ASPRO® 320 mg cp ASPRO® 500 mg cp ou cp eff ASPIRINE UPSA® 500 ou 1000 mg cp eff etc...</p> <p>Acétylsalicylate de lysine</p> <p>ASPÉGIC® 500 ou 1000 mg sac etc...</p> <p>Posologie : 2 g par prise orale sans dépasser 6g/24h en 3 à 4 prises orales</p>	<p>L'Acide acétylsalicylique appartient au groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens ayant des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition irréversible non sélective des deux isoformes de l'enzyme cyclo-oxygénase (COX-1 et COX-2) impliquées dans la synthèse des prostaglandines.</p> <p>L'acide acétylsalicylique inhibe également l'agrégation plaquettaire en bloquant la synthèse plaquettaire du thromboxane A2.</p>	<p>ABSORPTION :</p> <p>L'Acide acétylsalicylique est rapidement et presque complètement absorbé par voie orale. La biodisponibilité de l'Acide acétylsalicylique varie selon les doses : elle est d'environ 60 % pour les doses inférieures à 500 mg et de 90 % pour les doses supérieures à 1 g en raison de la saturation de l'hydrolyse hépatique. L'Acide acétylsalicylique subit une hydrolyse rapide donnant de l'Acide salicylique (métabolite également actif).</p> <p>DISTRIBUTION :</p> <p>L'Acide acétylsalicylique et l'Acide salicylique diffusent rapidement dans tous les tissus. Ils traversent la barrière placentaire et sont retrouvés dans le lait maternel. L'Acide salicylique est en grande partie lié aux protéines du plasma (à 90 %) : l'albumine. La demi-vie plasmatique est de 15 à 20 minutes pour l'Acide acétylsalicylique, de 2 à 4 heures pour l'acide salicylique.</p>	<p>L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) où elle peut être mortelle.</p> <p>Des cas de néphrotoxicité et hépatotoxicité ont pu être observés.</p> <p>Irritation gastrique pouvant aller jusqu'à l'ulcère gastro-duodéal.</p> <p>Des cas d'asthme et de rashes cutanés sont moins fréquents.</p>
---	---	--	--

		<p>MÉTABOLISME/EXCRÉTION : l'Acide acétylsalicylique est fortement métabolisé au niveau hépatique par la voie des familles d'enzymes P450 hépatiques CYP3A ou CYP2C. Il est excrété principalement par voie urinaire sous forme d'Acide salicylique et de conjugué glucuronide ainsi que sous forme d'acide salicylurique et d'acide gentésique.</p>	
<p>AINS</p> <p>Ibuprofène +/- Lysine</p> <p>ADVILMED®, ANTARENE®, BRUFEN®, GELUFEN®, NUREFLEX®, NUROFEN®, SPEDIFEN®, SPIFEN® etc ...</p> <p>Posologie : 200 à 400 mg par prise aux repas, à renouveler si besoin toutes les 4 à 6 heures</p>	<p>L'Ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, appartenant au groupe des propioniques, dérivé de l'acide aryl carboxylique. Il possède les propriétés suivantes:</p>	<p>ABSORPTION : la concentration sérique maximale est atteinte 90 minutes environ après administration par voie orale. L'alimentation retarde l'absorption de l'Ibuprofène.</p>	<p>Ibuprofène : de rares cas d'insuffisances rénales aiguës, de néphropathies et de syndromes néphrotiques ont été rapportés.</p> <p>Des cas d'hépatites ont été signalés. Les effets hématologiques rares incluent l'agranulocytose et l'anémie aplasique.</p>
	<p>propriété antalgique, propriété antipyrétique, propriété anti-inflammatoire, propriété d'inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.</p>	<p>DISTRIBUTION : l'administration de l'Ibuprofène ne donne pas lieu à des phénomènes d'accumulation. Il est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 99 %.</p>	
	<p>L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.</p>	<p>MÉTABOLISATION : l'Ibuprofène n'a pas d'effet inducteur enzymatique. Il est métabolisé pour 90 % sous forme de métabolites inactifs. L'Ibuprofène est SUBSTRAT majeur du CYP2C9 et SUBSTRAT mineur du CYP2C19.</p>	
		<p>ÉLIMINATION : l'élimination est essentiellement urinaire. Elle est totale en 24 heures, à raison de 10 % sous forme inchangée et de 90 % sous forme de métabolites inactifs, essentiellement glucuroconjugués. La demi-vie d'élimination est de 2 heures environ. Les paramètres cinétiques de l'Ibuprofène sont peu modifiés chez l'insuffisant rénal et chez l'insuffisant hépatique. Les perturbations observées ne justifient pas une modification de la posologie.</p>	
<p>Naproxène</p> <p>APRANAX®, NAPROSYNE®, ANTALNOX®</p> <p>Posologie : 500 à 1100</p>	<p>Le Naproxène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, dérivé de l'acide naphtyl-propionique, inhibiteur non sélectif de la COX. Il possède les propriétés suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> · anti-inflammatoire, · antalgique, · antipyrétique, 	<p>ABSORPTION : l'absorption est rapide et complète. Le maximum du taux plasmatique est atteint en moins d'une heure après administration.</p> <p>A des doses supérieures à 500 mg, l'élévation plasmatique du Naproxène n'est pas proportionnelle à la dose ingérée.</p> <p>DISTRIBUTION :</p>	<p>Naproxène : de rares cas de pneumopathie allergique, de vascularite leucocytoclastique et de pseudo-porphyrurie ont été notés, de même que les effets indésirables les plus fréquents des AINS.</p>

<p>mg/jour en 1 ou 2 prises aux repas</p>	<p>· inhibition des fonctions plaquettaires.</p> <p>L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines</p>	<p>la fixation sur les protéines plasmatiques (albumine) est d'environ 99 %.</p> <p>MÉTABOLISATION : le Naproxène est essentiellement métabolisé par le foie sous forme de déméthyl-naproxène. Le Naproxène est SUBSTRAT majeur du CYP2C9 et SUBSTRAT mineur du CYP1A2.</p> <p>ÉLIMINATION : l'élimination se fait, sous forme inchangée ou conjuguée, essentiellement par les urines: · 70 % sous forme de Naproxène. · 28 % sous la forme déméthylée.</p>	<p>Des cas d'hépatites ont été signalés.</p> <p>Signes cliniques d'un surdosage: somnolence, vertiges, désorientation, brûlures d'estomac, indigestion, nausées ou vomissements, apnée.</p> <p>Signes biologiques de surdosage: altération des fonctions hépatique et rénale, hypoprothrombinémie, acidose métabolique.</p> <p>Conduite à tenir: o transfert immédiat en milieu hospitalier; o évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique; o charbon activé pour diminuer l'absorption du Naproxène; o traitement symptomatique.</p>
--	--	--	---

TRAITEMENT PRÉVENTIF DES MIGRAINES

<p>BÊTA-BLOQUANTS</p> <p>Métoprolol</p> <p>LOPRESSOR® LP 200 mg cp séc LP</p> <p>SELOKEN® LP 200 mg cp LP</p> <p>Posologie : la dose usuelle est de 1 cp LP à 200 mg par jour pendant ou juste après les repas</p> <p>Propranolol</p>	<p>Bêtabloquants sélectifs</p> <p>Le Métoprolol et le Propranolol se caractérisent par trois propriétés pharmacologiques : une activité bêtabloquante bêta-1 cardiosélective, un effet antiarythmique, l'absence de pouvoir agoniste partiel (ou d'activité sympathomimétique intrinsèque).</p>	<p>ABSORPTION : administré par voie orale, le Métoprolol est rapidement absorbé ; la biodisponibilité est comprise entre 40 et 50 % et augmente avec la prise alimentaire. L'effet de premier passage hépatique est modéré. Le pic de concentration plasmatique est atteint au bout de 1 à 2 heures environ. La formulation à libération prolongée des comprimés permet d'écarter le pic des concentrations plasmatiques et de les maintenir plus longtemps en plateau.</p> <p>L'absorption du Propranolol est rapide et complète, mais il subit un effet de premier passage hépatique important. La concentration maximale est obtenue en 1 à 2 heures environ après l'administration orale.</p> <p>DISTRIBUTION : le Métoprolol passe la barrière hémato-encéphalique.</p>	<p>Les symptômes de surdosage peuvent inclure bradycardie, hypotension, insuffisance cardiaque aiguë et bronchospasme.</p>
---	---	---	--

<p>AVLOCARDYL® 40 mg cp séc</p> <p>PROPRANOLOL RATIOPHARM® LP 80 ou 160 mg gél LP</p> <p>Posologie : 40 à 160 mg par jour</p>		<p>Liaison aux protéines plasmatiques : la liaison aux protéines plasmatiques est faible (10 %). Le Propranolol est lié à plus de 90 % aux protéines plasmatiques.</p> <p>MÉTABOLISATION : environ 10 % du Métoprolol est transformé au niveau hépatique en un métabolite, l'alpha-hydroxy-métoprolol. Celui-ci est 10 fois moins actif que la molécule mère. Le Métoprolol est SUBSTRAT majeur du CYP2D6.</p> <p>Le Propranolol est métabolisé dans le foie, notamment en 4-hydroxypropranolol, métabolite doté également de propriétés bêtabloquantes. Le Propranolol est SUBSTRAT majeur du CYP2D6 et SUBSTRAT mineur des CYP1A2 et CYP2C19.</p> <p>ÉLIMINATION : la demi-vie d'élimination plasmatique du Métoprolol est comprise entre 2,5 et 5 heures. Le Métoprolol est excrété en quasi-totalité par le rein, essentiellement sous forme de métabolites (95 %).</p> <p>La demi-vie d'élimination plasmatique du Propranolol est d'environ 3 heures. Les métabolites sont éliminés par le rein, sous forme glycuconjuguée, de même qu'une faible fraction de la molécule mère, inchangée (3-4 %) ou glycuconjuguée (15-20 %). L'élimination du Propranolol et de ses métabolites est complète en 48 heures.</p>	
<p>ANTIDÉPRESSEURS</p> <p>Amitriptyline</p> <p>LAROXYL® 25 ou 50 mg cp pellic</p>	<p>Antidépresseur, inhibiteur non sélectif de la recapture de la monoamine. Les effets biochimiques, vraisemblablement à l'origine de l'effet thérapeutique, reposent sur une diminution du recaptage présynaptique de la noradrénaline et de la sérotonine dont la transmission synaptique est facilitée. L'effet sédatif est en rapport avec la composante histaminergique de la molécule.</p>	<p>ABSORPTION : la biodisponibilité de l'Amitriptyline est variable d'un sujet à l'autre (de 25 à 50 % environ). En raison d'un effet de premier passage hépatique important, la biodisponibilité de l'Amitriptyline est réduite après administration par voie orale d'environ 50 % par rapport à l'administration parentérale. En évitant l'effet important de premier passage hépatique, la biodisponibilité de l'Amitriptyline par</p>	<p>En cas de surdosage volontaire ou accidentel, on observe des manifestations cardiovasculaires sévères (essentiellement troubles de la conduction conditionnant la gravité de l'intoxication), ainsi qu'un renforcement des symptômes anticholinergiques, éventuellement un état confusionnel ou un coma (parfois retardé). Il y a lieu, dans ce cas, de faire hospitaliser</p>

<p>LAROXYL® 40mg/ml sol buv</p>	<p>Par ailleurs, celle-ci exerce un effet anticholinergique central et périphérique, à l'origine d'effets indésirables.</p>	<p>voie parentérale est environ doublée par rapport à celle d'une administration par voie orale.</p> <p><u>DISTRIBUTION :</u> la liaison aux protéines est importante, en moyenne de 90 %. L'Amitriptyline passe la barrière hématoencéphalique et vraisemblablement dans le lait maternel.</p> <p><u>MÉTABOLISATION :</u> le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des antidépresseurs imipraminiques : captation (effet de premier passage) puis biotransformation intense, ce qui explique : la forte valeur de la clairance plasmatique, rapportée au débit sanguin hépatique (1,5 l/min), la quasi-absence de composés actifs retrouvés au niveau urinaire. Le métabolite principal (pour 40 %) de l'Amitriptyline est la nortriptyline, composé actif, dont la demi-vie est plus longue que celle de la molécule mère. L'hydroxylation de ces deux molécules donne naissance à d'autres métabolites actifs. Leur inactivation se fait par glucuro ou sulfoconjugaison, aboutissant à des substances hydrosolubles éliminées dans les urines.</p> <p>L'Amitriptyline est SUBSTRAT majeur des CYP2C19, CYP2D6 et de la P-gp. L'Amitriptyline est SUBSTRAT mineur des CYP1A2, CYP2C9 et CYP3A4.</p> <p><u>ÉLIMINATION :</u> la demi-vie d'élimination plasmatique de l'Amitriptyline varie d'un sujet à l'autre : elle est comprise entre 22 et 40 heures. 80 % de conjugués hydrosolubles sont excrétés dans l'urine et 20 % dans les fèces. Moins de 1 % de la dose administrée est excrété sous forme inchangée.</p>	<p>immédiatement le malade dans un service spécialisé et de faire évacuer le produit ingéré. La prise en charge doit comporter un traitement symptomatique et une surveillance des fonctions vitales, notamment cardiaque et respiratoire, pendant au moins 5 jours.</p> <p>Des cas d'hépatites ont été signalés.</p>
---	---	---	--

<p>ANTICONVULSIVANTS</p> <p>Topiramate</p> <p>EPITOMAX® 15, 25, 50, 100 ou 200 mg gél ou cp pellic</p> <p>Posologie : La dose journalière totale recommandée est de 100 mg/jour administrés en 2 prises</p> <p>Gabapentine</p> <p>NEURONTIN® 100, 300, 400, 600 ou 800 mg gél ou cp pellic</p> <p>Posologie : /</p> <p>Valproate de sodium ou Acide valproïque</p> <p>DÉPAKINE® 200 ou 500 mg cp gastro-résistant,</p> <p>DÉPAKINE CHRONO® 500 mg cp pellic séc à LP,</p> <p>DÉPAKINE® Sol buv ou Sirop</p> <p>Posologie : /</p>	<p>Seul le Topiramate dispose d'une AMM en France dans le traitement de fond de la migraine ; la Gabapentine et le Valproate de sodium sont efficaces mais ne possèdent pas d'AMM dans le traitement de fond de la migraine.</p> <p>Le Topiramate est classé comme monosaccharide sulfamate-substitué. Le mécanisme précis par lequel le Topiramate exerce son effet anticonvulsivant et son effet prophylactique sur la migraine n'est pas connu.</p> <p>Gabapentine : antiépileptique de structure proche de celle du GABA (principal neurotransmetteur inhibiteur), dont le mécanisme d'action est encore mal connu (pas de liaison aux récepteurs GABA A et GABA B).</p> <p>Le Valproate de sodium exerce ses effets pharmacologiques essentiellement au niveau du système nerveux central.</p>	<p>ABSORPTION : le Topiramate est rapidement et bien absorbé. La nourriture n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la biodisponibilité. Gabapentine : résorption digestive de 51 à 59 %. Acide valproïque : résorption intestinale complète.</p> <p>DISTRIBUTION : en général, 13 à 17 % du Topiramate est lié aux protéines plasmatiques. La Gabapentine ne se lie pas aux protéines plasmatiques. Acide valproïque : fixation protéique à 90 %. Il diffuse dans le L.C.R. et dans le cerveau.</p> <p>MÉTABOLISATION : le Topiramate n'est pas fortement métabolisé (~ 20 %) chez les volontaires sains. Il est métabolisé jusqu'à 50 % chez les patients recevant un traitement antiépileptique concomitant par des inducteurs enzymatiques. Six métabolites, formés par hydroxylation, hydrolyse et glucuronidation, ont été isolés, caractérisés et identifiés à partir du plasma, des urines et des fèces chez l'homme. Le Topiramate est un puissant inhibiteur du CYP2C19. Le Topiramate est un puissant inducteur du CYP3A4/5.</p> <p>Aucune donnée ne montre que la Gabapentine est métabolisée chez l'homme. La Gabapentine n'exerce aucun effet inducteur sur les oxydases à fonction mixte responsables du métabolisme des médicaments.</p> <p>Le Valproate de sodium est SUBSTRAT majeur des CYP2C9 et CYP2C19. Il est inhibiteur puissant du CYP2C9. Le Valproate de sodium n'est pas inducteur des enzymes impliqués dans le système métabolique du cytochrome P 450 : contrairement à la plupart des autres antiépileptiques, il</p>	<p>Des surdosages ont été rapportés avec le Topiramate. Les signes et symptômes incluent : convulsions, somnolence, troubles de l'élocution, vision trouble, diplopie, trouble de l'idéation, léthargie, troubles de la coordination, stupeur, hypotension, douleur abdominale, agitation, sensation de vertige et dépression.</p> <p>Dans la majorité des cas, les conséquences cliniques n'ont pas été graves ; toutefois, des décès ont été rapportés au cours de surdosages impliquant plusieurs médicaments, dont le Topiramate.</p> <p>Un surdosage en Topiramate peut entraîner une acidose métabolique grave.</p> <p>Il n'a pas été observé de toxicité aiguë menaçant le pronostic vital dans les cas de surdosage en Gabapentine allant jusqu'à 49 g. Les symptômes de surdosage sont les suivants : étourdissements, vision double, troubles de l'élocution, somnolence, léthargie et diarrhée légère.</p> <p>Acide valproïque : hépatotoxicité (rares cas rapportés), pancréatite (rares cas rapportés)</p> <p>Le tableau de l'intoxication aiguë massive comporte habituellement un coma calme, plus ou moins profond, avec hypotonie musculaire, hyporéflexie, myosis, diminution de l'autonomie respiratoire, acidose métabolique.</p>
---	--	---	---

		n'accélère pas de ce fait sa propre dégradation, ni celle d'autres substances telles que les œstrogènes et les antivitamines K.	
		ÉLIMINATION : Chez l'homme, la principale voie d'élimination du Topiramate inchangé et de ses métabolites est rénale (au minimum 81 % de la dose administrée). Environ 66 % de la dose de ¹⁴ C-topiramate était excrétée sous forme inchangée dans les urines en 4 jours.	

PRÉVENTION DE L'OSTÉOPOROSE POST-MÉNOPAUSIQUE

<p>BIPHOSPHONATES (+/- Vitamine D3)</p> <p>Acide Alendronique</p> <p>FOSAMAX® ou ALENDRONATE® 10 ou 70 mg cp</p> <p>+/- Vitamine D3</p> <p>ADROVANCE® 70 mg/2800 UI ou 70 mg /5600 UI cp ou FOSAVANCE® 70 mg/2800 UI ou 70 mg/5600 UI cp</p> <p>Posologie : 10 mg/jour en 1 prise ou 70mg/semaine en 1 prise</p>	<p>L'Alendronate inhibe la résorption osseuse des ostéoclastes sans effet direct sur la formation de l'os.</p> <p>L'action pharmacodynamique de l'Acide Ibandronique consiste à inhiber la résorption osseuse. Les modèles animaux confirment que l'Acide Ibandronique est un inhibiteur très puissant de l'activité ostéoclastique.</p> <p>Le Risédrone est un pyridinil bisphosphonate qui se fixe sur l'hydroxyapatite osseuse et inhibe la résorption osseuse induite par l'ostéoclaste. Le remodelage osseux est réduit alors que l'activité ostéoblastique et la minéralisation osseuse sont préservées.</p> <p>L'Acide Zolédronique est un puissant inhibiteur de la résorption osseuse par inhibition de l'activité des ostéoclastes, sans effet inhibiteur sur la minéralisation osseuse.</p>	<p>ABSORPTION : les Biphosphonates sont efficaces lorsqu'ils sont administrés 30 minutes au moins avant les premiers aliments ou boissons de la journée. L'absorption de l'Acide Ibandronique au niveau de la partie haute du tube digestif est rapide après administration orale. Acide Zolédronique : absorption rapide dans l'os.</p> <p>DISTRIBUTION : les études chez le rat à la dose d' 1mg/kg par voie intraveineuse montrent que l'Alendronate initialement réparti dans les tissus mous, est ensuite rapidement redistribué au niveau de l'os ou excrété dans les urines. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 78 %.</p> <p>Après exposition systémique initiale, l'Acide Ibandronique se lie rapidement à l'os ou est excrété dans les urines. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 85-87 % (déterminée <i>in vitro</i> aux concentrations thérapeutiques), il existe donc un faible potentiel d'interactions médicamenteuses par déplacement. Le taux de fixation aux protéines plasmatiques de l'Acide Risédronique est d'environ 24 %.</p>	<p>Acide Alendronique / Acide Ibandronique : une hypocalcémie, une hypophosphorémie et des événements indésirables de la partie haute du tractus gastro-intestinal, tels que mauvaise digestion, brûlures d'estomac, œsophagite, gastrite, ou ulcère, peuvent se produire en cas de surdosage par voie orale. On ne dispose pas de données spécifiques sur la conduite à tenir en cas de surdosage par l'Acide Alendronique. Du lait ou des antiacides devraient être administrés afin de chélater l'Acide Alendronique. Pour éviter le risque d'irritation œsophagienne, il faut éviter d'induire des vomissements et la patiente doit rester en position verticale.</p> <p>Aucune information spécifique sur le traitement d'un surdosage en Acide Risédronique n'est disponible. A la suite d'un surdosage important, une diminution de la calcémie peut être observée. Chez certaines patientes, des signes et symptômes d'hypocalcémie peuvent également être</p>
--	---	---	--

<p>en dehors des repas</p> <p>Acide Ibandronique</p> <p>BONVIVA® 150 mg cp pellic ou 3 mg sol inj</p> <p>Posologie : 150 mg/mois en 1 prise ou 3mg IV tous les 3 mois</p> <p>Acide Risédronique</p> <p>ACTONEL® ou RISÉDRONATE® 5, 35 ou 75 mg cp pellic</p> <p>Posologie : 5 mg/jour en 1 prise ou 35 mg/semaine en 1 prise ou 75 mg/jour, 2 jours consécutifs par mois En dehors des repas</p> <p>Acide Zolédronique</p> <p>ACLASTA® 5 mg sol p perf ou ACIDE ZOLEDRONIQUE® 5mg/100 ml sol p perf</p> <p>Posologie : 5 mg en perfusion IV (en administration unique)</p>		<p>L'Acide Zolédronique n'est pas fortement lié aux protéines plasmatiques (liaison d'environ 43 à 55 %) et la liaison est indépendante de la concentration. Les interactions résultant du déplacement des médicaments à forte liaison protéique sont donc peu probables.</p> <p>MÉTABOLISATION : aucun métabolisme de l'Alendronate n'a été mis en évidence, ni chez l'homme ni chez l'animal.</p> <p>Aucun métabolisme de l'Acide Ibandronique n'a été mis en évidence, ni chez l'animal ni chez l'homme.</p> <p>L'Acide Risédronique n'est pas systémiquement métabolisé, n'entraîne pas d'induction enzymatique du cytochrome P450 et a un faible taux de fixation aux protéines.</p> <p>Acide Zolédronique : il n'est pas métabolisé.</p> <p>ÉLIMINATION : les études précliniques montrent que la fraction de l'Alendronate qui ne se dépose pas dans l'os est rapidement excrétée dans les urines.</p> <p>La fraction absorbée de l'Acide Ibandronique est éliminée de la circulation par absorption osseuse (estimée à 40-50 % chez les femmes ménopausées), le reste étant éliminé sous forme inchangée par le rein.</p> <p>La fraction non absorbée de l'Acide Ibandronique est éliminée sous forme inchangée dans les fèces.</p> <p>La voie de sécrétion ne semble pas inclure de systèmes de transport acides ou basiques connus impliqués dans l'excrétion d'autres substances actives. De plus l'Acide Ibandronique n'inhibe pas les principales isoenzymes hépatiques humaines du cytochrome P450 et il n'est pas inducteur du système du cytochrome P450 hépatique chez le rat.</p> <p>Environ 50 % de la dose ingérée est éliminée dans les urines en 24 heures; le Riséronate non absorbé est éliminé tel quel dans les selles.</p>	<p>observés. Afin de fixer le Riséronate et de réduire son absorption, du lait ou des anti-acides contenant du magnésium, du calcium ou de l'aluminium doivent être administrés. En cas de surdosage important, un lavage gastrique peut être envisagé afin d'éliminer le Risédronate non absorbé.</p> <p>Acide Zolédronique : En cas de surdosage entraînant une hypocalcémie cliniquement significative, la réversibilité peut être obtenue par l'administration d'un supplément de calcium oral et/ou une perfusion intraveineuse de gluconate de calcium.</p>
--	--	---	---

		<p>Acide zolédronique : il est éliminé sous forme inchangée par voie rénale. Au cours des 24 premières heures, 39 % ± 16 de la dose administrée sont récupérés dans les urines, le reste de la dose se liant principalement au tissu osseux. Cette absorption dans l'os est fréquente pour tous les bisphosphonates et est vraisemblablement une conséquence de l'analogie structurelle avec le pyrophosphate. Comme avec les autres bisphosphonates, le temps de rétention dans l'os de l'Acide Zolédronique est très long. Il est ensuite libéré très lentement du tissu osseux dans la circulation systémique et éliminé par voie rénale.</p> <p>Aucune étude d'interaction avec d'autres médicaments n'a été réalisée avec l'Acide Zolédronique. L'Acide Zolédronique n'étant pas métabolisé chez l'homme et la substance ayant peu ou pas d'activité inhibitrice des enzymes du cytochrome P450 par action directe et/ou par un mécanisme irréversible dépendant du métabolisme, il ne devrait pas réduire la clairance métabolique des substances métabolisées par les systèmes enzymatiques du cytochrome P450.</p>	
<p style="text-align: center;">SERM</p> <p style="text-align: center;">Raloxifène</p> <p>EVISTA® 60 mg cp pellic OPTRUMA® 60 mg cp pellic</p> <p style="text-align: center;">Posologie : 1 cp/jour</p>	<p>SERM = agoniste-antagoniste œstrogénique se comportant comme œstrogénique sur l'os (effet anti-ostéoporotique) et le profil lipidique (diminution du cholestérol total et LDL), et comme un antagoniste œstrogénique au niveau de l'utérus et des seins (effet préventif sur le cancer du sein), mais sans effet sur les autres symptômes ménopausiques dont les bouffées de chaleur.</p>	<p><u>ABSORPTION :</u> résorption digestive rapide (60 %) après absorption orale.</p> <p><u>DISTRIBUTION :</u> le Raloxifène est largement distribué dans tout l'organisme. Forte fixation aux protéines plasmatiques (99 %).</p> <p><u>MÉTABOLISATION :</u> métabolisation hépatique en métabolites glucuroconjugés avec effet de premier passage hépatique très important et cycle entéro-hépatique.</p> <p><u>ÉLIMINATION :</u> essentiellement fécale sous forme de métabolites glucuroconjugés.</p>	<p>Aucun cas de surdosage avec le Raloxifène n'a été reporté durant les essais cliniques.</p> <p>Aucun décès associé à un surdosage n'a été rapporté.</p> <p>Il n'existe pas d'antidote spécifique au chlorhydrate de Raloxifène.</p>

<p>Ranélate de strontium</p> <p>PROTELOS® 2g glé p susp buv</p> <p>Posologie : 1 sachet/jour le soir au coucher au moins 2h après le dîner</p>	<p>Cation divalent proche du calcium, présent à l'état de traces dans l'os physiologique, stimulant la réplication des précurseurs ostéoblastiques et la formation osseuse, et réduisant la résorption osseuse en diminuant la différenciation des ostéoclastes et leur activité.</p>	<p>ABSORPTION : biodisponibilité d'environ 25 % par voie orale (réduite de 60 à 70 % par les aliments et le calcium).</p> <p>DISTRIBUTION : liaison faible aux protéines plasmatiques (25 %) et forte affinité pour le tissu osseux.</p> <p>MÉTABOLISATION : étant un cation divalent, le strontium n'est pas métabolisé. Le Ranélate de strontium n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P450.</p> <p>ÉLIMINATION : élimination sous forme inchangée par voie urinaire et fécale.</p>	<p>Aucun événement cliniquement pertinent n'a été relevé suite à des épisodes de surdosage lors des essais cliniques (jusqu'à 4 g par jour pendant une durée maximale de 147 jours). L'administration de lait ou d'antiacides peut être utile afin de réduire l'absorption du médicament. En cas de surdosage important, il peut être envisagé de provoquer des vomissements afin d'éliminer le médicament non absorbé.</p>
<p>Tériparatide</p> <p>FORSTEO® 20 µg/80 µl sol inj en stylo prérempli de 3 ml</p> <p>Posologie : 20 µg/jour par voie SC dans la cuisse ou l'abdomen pendant 18 mois maximum</p>	<p>Agent ostéo-formateur = séquence active des 34 acides aminés (sur 84) de l'extrémité amino-terminale de la parathormone humaine, stimulant la formation osseuse par effet direct sur les ostéoblastes sans modification de l'activité ostéoclastique, entraînant un gain progressif de masse osseuse, l'effet se maintient jusqu'à 30 mois après l'arrêt du traitement.</p>	<p>Aucune étude de métabolisme ni d'élimination n'a été conduite avec FORSTEO® ; toutefois, le métabolisme périphérique de la parathormone semble être principalement hépatique et rénal. FORSTEO® est éliminé par clairance hépatique et extrahépatique.</p>	<p>Surdosage : risque théorique d'hypercalcémie et hypotension orthostatique → mise en décubitus, réhydratation, surveillance de la calcémie, traitement symptomatique car il n'existe pas d'antidote spécifique à FORSTEO®. Aucun décès lié à un surdosage n'a été rapporté.</p>
<p>Dénosumab</p> <p>PROLIA® 60 mg sol inj en seringue préremplie</p> <p>Posologie : 60 mg administrée en dose unique une fois tous les 6 mois par injection sous cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le haut du bras</p>	<p>Le Dénosumab est un anticorps monoclonal IgG2 humain, produit à partir d'une lignée cellulaire de mammifère (CHO) par la technique de l'ADN recombinant</p> <p>Le Dénosumab cible le RANKL, ligand du récepteur RANK. Le Dénosumab se lie de façon spécifique au RANKL avec une forte affinité, empêchant l'activation du récepteur RANK situé à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs.</p> <p>Le blocage de l'interaction RANK/RANKL inhibe la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes et diminue ainsi la résorption osseuse dans l'os cortical et trabéculaire.</p>	<p>MÉTABOLISATION : le Dénosumab est composé uniquement d'acides aminés et de carbohydrates, comme l'immunoglobuline native, et ne devrait pas être éliminé par métabolisme hépatique. Son métabolisme et son élimination devraient suivre les voies de clairance de l'immunoglobuline pour aboutir à une dégradation en petits peptides et en acides aminés individuels.</p> <p>Dans une étude d'interaction, ce médicament n'a pas affecté la pharmacocinétique du Midazolam, qui est métabolisé par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Ainsi, ce médicament ne devrait pas modifier la pharmacocinétique des médicaments métabolisés par le CYP3A4. Il n'existe pas de données cliniques concernant</p>	<p>Aucun cas de surdosage n'a été rapporté pendant les essais cliniques. Le Dénosumab a été administré lors d'essais cliniques à des doses allant jusqu'à 180 mg toutes les 4 semaines (doses cumulées allant jusqu'à 1080 mg sur 6 mois) et aucun effet indésirable autre que ceux décrits n'a été observé.</p>

		l'administration concomitante de Dénosumab et d'un traitement hormonal substitutif (œstrogènes). Cependant, la probabilité d'une interaction pharmacodynamique est considérée comme faible.	
<p>Calcitonine Origine animale (Saumon)</p> <p>CADENS® 100 UI/ml sol inj, CALSYN® 50 UI/0,5 ml ou 100 UI/1 ml sol inj en ampoule, MIACALCIC® 50 UI/1 ml sol inj p perf</p> <p>Posologie : 100 UI 3 fois par semaine par voie SC ou IM, ou en perfusion IV sur 6 heures après dilution dans 500 ml de NaCl isotonique</p>	<p>Hormone thyroïdienne hypocalcémisante, ralentissant la résorption osseuse en inhibant l'action des ostéoclastes, ce qui induit une baisse de la calcémie, de la phosphorémie, de l'hydroxyprolinurie, des phosphatases alcalines.</p>	<p>La Calcitonine de saumon est rapidement absorbée et éliminée.</p> <p>Les études animales ont montré que la calcitonine est principalement métabolisée par protéolyse dans les reins après administration parentérale. Les métabolites ne possèdent pas l'activité biologique spécifique de la calcitonine.</p> <p>La Calcitonine de saumon est principalement et presque exclusivement dégradée dans les reins, avec formation de fragments de la molécule dépourvus d'activité pharmacologique.</p> <p>La liaison aux protéines plasmatiques est de 30 à 40 %.</p>	<p>Les nausées, les vomissements, les bouffées vasomotrices et les sensations vertigineuses sont dose-dépendants lorsque la calcitonine est administrée par voie parentérale. Des doses uniques (jusqu'à 10 000 UI) de calcitonine de saumon injectable ont été administrées sans qu'il ait été noté d'effets indésirables autres que des nausées et des vomissements, et une exacerbation des effets pharmacologiques.</p> <p>En cas de survenue de tels symptômes de surdosage, un traitement symptomatique sera entrepris.</p>
<p>Calcium +/- Vitamine D3 (colécalciférol)</p> <p>Posologie : Calcium : 1000 à 1500 mg/j Vit D3 : 800 UI/j ou 100000 UI par trimestre</p>	<p>L'apport en Calcium corrige la carence calcique alimentaire.</p> <p>Le rôle essentiel du Colécalciférol, ou Vitamine D3, s'exerce sur l'intestin, dont il augmente la capacité à absorber le Calcium et les phosphates, et sur le squelette, dont il favorise la minéralisation (grâce à ses actions directes sur l'os en formation et à ses actions indirectes impliquant l'intestin, les parathyroïdes et l'os déjà minéralisé). Le Colécalciférol est utilisé dans la prise en charge de carences en Vitamine D3.</p> <p>En association au Calcium, le Colécalciférol est utilisé dans la prise en charge d'ostéoporoses.</p>	<p>En milieu gastrique, le Carbonate de calcium libère l'ion calcium, en fonction du pH. Le Calcium est essentiellement absorbé dans la partie haute de l'intestin grêle.</p> <p>Le taux d'absorption par voie gastro-intestinale est de l'ordre de 30 % de la dose ingérée. Le Calcium est éliminé par la sueur et les sécrétions digestives.</p> <p>Le Calcium urinaire dépend de la filtration glomérulaire et du taux de réabsorption tubulaire du calcium.</p> <p>La Vitamine D3 est absorbée dans l'intestin grêle de façon passive, puis rejoint la circulation générale par voie lymphatique, incorporée aux chylomicrons. Après absorption, elle se lie à une protéine porteuse spécifique et est transportée jusqu'au foie pour y être convertie en 25-hydroxyvitamine D3. Cette dernière se lie à son tour à la même protéine porteuse et est</p>	<p>Un surdosage en Calcium + Vit D3 peut entraîner une hypervitaminose et une hypercalcémie.</p> <p>Les symptômes de l'hypercalcémie peuvent inclure : anorexie, soif, nausées, vomissements, constipation, douleur abdominale, faiblesse musculaire, fatigue, troubles mentaux, polydipsie, polyurie, douleur osseuse, calcinose rénale, calculs rénaux et dans les cas graves, arythmies cardiaques.</p> <p>Une hypercalcémie extrême peut conduire au coma et à la mort. Des taux calciques élevés de façon constante peuvent entraîner des dommages rénaux irréversibles et une calcification des tissus mous.</p>

		<p>transportée jusqu'aux reins où elle est transformée en sa forme active, la 1,25-dihydroxyvitamine D3.</p> <p>Ses sites de stockage essentiels sont le tissu adipeux, les muscles, mais aussi le sang. La 25-hydroxyvitamine D3 liée à sa protéine porteuse est la forme majeure de réserve circulante de la vitamine D3. Sa demi-vie dans le sang est de 15 à 40 jours.</p> <p>L'élimination de la Vitamine D3 et de ses métabolites se fait par voie fécale, sous forme non transformée ou sous forme hydrosoluble (acide calcitroïque, dérivés glycuconjugés).</p>	<p>Un surdosage chronique en Vitamine D3 peut provoquer des calcifications vasculaires et tissulaires en raison de l'hypercalcémie. Le traitement consiste en l'arrêt de tout apport calcique et vitaminique D, réhydratation.</p>
--	--	---	---

Annexe 4 : Liste, non exhaustive, des plantes médicinales les plus couramment utilisées à la ménopause par ordre alphabétique

Légende :

Plantes à phyto-œstrogènes

* Sources d'après :

- Anton R, Bernard M, Wichtl M. *Plantes thérapeutiques: tradition, pratique officinale, science et thérapeutique*. Paris : Cachan, France: Éditions Tech & Doc ; Éditions médicales internationales ; 2003 (11)
- Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal medicines*. London; Grayslake, IL: Pharmaceutical Press ; 2007 (12)
- Bruneton J. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*. Paris; Cachan: Editions Tec & doc ; Edition Médicales internationales ; 2009 (13)
- Bruneton J. *Phytothérapie: les données de l'évaluation*. Paris: Éditions TEC & DOC; 2002 (28)
- Raynaud J. *Prescription et conseil en phytothérapie*. Paris : Cachan: Editions Tec & Doc ; Éditions Médicales internationales ; 2005 (14)
- Nikolov H. *Dictionary of plant names in latin, german, english and french*. Berlin: J. Cramer ; 1996 (15)
- Rombi M, Robert D, Guedon D, Rosier-Sala C, Renzacci E. *120 plantes médicinales composition, mode d'action et intérêt thérapeutique: ...de l'ail à la vigne rouge*. Monaco: Éd. Alpen ; 2007 (16)
- VIDAL. *Phytothérapie la santé par les plantes*. 2ème Edition. Bagneux; Issy-les-Moulineaux (Hauts-de-Seine): Sélection du Reader's Digest ; Vidal ; 2010 (17)
- Zahalka J-P. *Les plantes en pharmacie: propriétés et utilisations*. Paris: Éd. du Dauphin ; 2005 (18)
- Paget P. *La phytothérapie dans la prise en charge des troubles climatériques de la ménopause : enquête auprès des officines nantaises*, [Thèse d'exercice]. [Nantes, France]: Université de Nantes ; 2011 (19)
- Williamson EM, Driver S, Baxter K. *Stockley's herbal medicines interactions: a guide to the interactions of herbal medicines*. 2ème Edition. London: Pharmaceutical Press ; 2013 (30)

ESPÈCE*	NOM SCIENTIFIQUE (NOM LATIN)*	NOM ANGLAIS*	DROGUES*	INDICATIONS DANS LA MÉNOPAUSE*
Actée à grappes noires, Cimicifuge noire	<i>Actaea racemosa</i> L., <i>Cimicifuga racemosa</i>	Black Cohosh, Black Bugbane, Black Snakeroot, Rattleroot, Rattleweed	Organes souterrains (racines et rhizomes)	Bouffées de chaleur/ Transpiration excessive
Alchémille vulgaire	<i>Alchemilla vulgaris</i> L.	Lady's-mantle	Parties aériennes	Syndrome Prémenstruel
Aubépine	<i>Crataegus oxycantha</i> L., <i>Crataegus laevigata</i>	Hawthorn, Whitethorn	Sommités fleuries	Troubles de l'humeur/Nervosité/ Troubles du sommeil
Ballote noire	<i>Ballota nigra</i> L.	Black Horehound	Sommités fleuries	Troubles de l'humeur/Nervosité/ Troubles du sommeil
Bambou	<i>Bambusa bambos</i> , <i>Bambusa vulgaris</i> , <i>Bambusa arundinacea</i>	Spiny Bamboo, Bamboo, Tabashir	Racines, feuilles, jeunes pousses, exsudat de la tige (tabashir)	Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique
Blé commun, Froment	<i>Triticum sativum</i> , <i>Triticum aestivum</i>	Common Wheat, Bread Wheat	Huile de germe de blé	Prévention du vieillissement cutané (rides et sécheresse cutanée)
Bourrache officinale	<i>Borago officinalis</i> L.	Common Borage, Beebread, Bee Plant, Startflower, Burrage Borage seed oil (huile de graines de Bourrache)	Fleurs ou Huile de graines	Prévention du vieillissement cutané (rides et sécheresse cutanée)
Canneberge à gros fruits Canneberge	<i>Vaccinium macrocarpon</i> aiton <i>Vaccinium oxycoccus</i> L.	Cranberry Small Cranberry	Fruits (baies rouges)	Prévention des infections urinaires

Crocus ou Safran cultivé	<i>Crocus sativus</i>	Crocus Saffron	Stigmates	Troubles de l'humeur/Nervosité/Troubles du sommeil
Cyprès	<i>Cupressus sempervirens L.</i>	Cypress Common	Galbules (cônes fructifères)	Traitement de l'insuffisance veineuse (jambes lourdes, couperose...)
Fragon épineux ou Petit-houx	<i>Ruscus aculeatus L.</i>	Butcher's Broom, Jew's Myrtle, Box Holly	Organes souterrains (racines et rhizomes)	Traitement de l'insuffisance veineuse (jambes lourdes, couperose...)
Gattilier	<i>Vitex agnus-castus L.</i>	Chaste tree, Lilac Chaste Tree, Chasteberry, Monk's Pepper	Fruits entiers mûrs	Syndrome Prémenstruel
Grande camomille ou Partenelle	<i>Tanacetum parthenium, Chrysanthemum parthenium</i>	Feverfew, Midsummer daisy	Parties aériennes (capitules floraux)	Traitement préventif des migraines
Hamamélis de virginie	<i>Hamamelis virginiana L.</i>	American Witch Hazel, Witchazel, Hazel Snapping	Feuilles séchées	Traitement de l'insuffisance veineuse (jambes lourdes, couperose...)
Houblon grim pant	<i>Humulus lupulus L.</i>	(Common) Hops	Cônes (inflorescences femelles)	Bouffées de chaleur/ Transpiration excessive
Lin cultivé, Lin commun	<i>Linum usitatissimum L.</i>	Common Flax, Cultivated Flax, Linseed	Graines mûres et sèches dont on extrait l'huile par pression à froid et/ou à chaud	Bouffées de chaleur/ Transpiration excessive
Luzerne cultivée (ou Alfalfa)	<i>Medicago sativa L.</i>	Lucerne, Alfalfa, Purple Medick	Parties aériennes	Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique

Mélicse officinale	<i>Melissa officinalis</i> L.	(Common) Balm, Lemon Balm, Sweet Balm, Honeyplant	Feuilles séchées	Troubles de l'humeur/Nervosité/ Troubles du sommeil
Onagre bisannuelle	<i>Oenothera biennis</i> L.	Common Evening Primrose, Hoary Evening Primrose, King's cureall	Huile de Graines	Prévention du vieillissement cutané (rides et sécheresse cutanée)
Orthosiphon Thé de Java	<i>Orthosiphon stamineus</i>	Java Tea	Feuilles, sommités fleuries	Prévention des infections urinaires
Passiflore officinale, Fleur de la passion	<i>Passiflora incarnata</i> L.	Maypop, May Flower, Passion Vine, (Purple) Passion flower	Parties aériennes (tiges et fleurs)	Troubles de l'humeur/Nervosité/ Troubles du sommeil
Prêle des champs	<i>Equisetum arvense</i> L.	Field Horsetail, Scouring rush, Western Horsetail	Parties aériennes stériles	Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique
Sauge officinale	<i>Salvia officinalis</i> L.	Garden Sage, Kitchen Sage, True Sage, Red Sage	Feuilles séchées entières ou fragmentées	Bouffées de chaleur/ Transpiration excessive
Soja	<i>Glycine soja</i> , <i>Glycine max</i> L.	Soy, Soybean	Graines	Bouffées de chaleur/ Transpiration excessive
Trèfle rouge, Trèfle des prés, Trèfle commun	<i>Trifolium pratense</i> L.	Red Clover, Cow Clover, Meadow Clover, Purple Clover	Sommités fleuries	Bouffées de chaleur/ Transpiration excessive

Valériane officinale	<i>Valeriana officinalis L.</i>	Common Valerian, Garden Valerian, Garden Heliotrope	Parties souterraines (rhizomes et racines)	Troubles de l'humeur/Nervosité/ Troubles du sommeil
Vigne rouge	<i>Vitis vinifera L.</i>	Wine Grape, Grapevine, Grape vine, Red vine leaf	Feuilles	Traitement de l'insuffisance veineuse (jambes lourdes, couperose...)

Annexe 5 : Tableaux récapitulant les caractéristiques (drogues, composition chimique de la drogue, activités pharmacologiques, indications, précautions d'emploi et contre-indications) des principales plantes médicinales utilisées à la ménopause en fonction des différents symptômes climatériques

Abréviations retrouvées au sein des tableaux :

AA : Acide Aminé

AGE : Acide Gras Essentiel

ATB : Antibiotiques

AGS : Acide Gras Saturé

AGI : Acide gras Insaturé

C18 : 18 atomes de Carbone

Ca²⁺ : Calcium

Cu : Cuivre

DMO : Densité Minérale Osseuse

E.coli : Escherichia coli

Fe : Fer

HE : Huile Essentielle

K⁺ : Potassium

Mg²⁺ : Magnésium

P : Phosphore

PAC : ProAnthoCyanidine

Rx : Récepteurs

SNC : Système Nerveux Central

Se : Sélénium

Si : Silice

TC : Tissus Conjonctifs

THM : Traitement Hormonal de la Ménopause

TG : TriGlycérides

Zn : Zinc

Les différentes plantes listées en **Annexe 4** sont, ici, classées par thème selon les différents symptômes climatériques, et chaque thème est désigné par un code couleur comme ci-après :

BOUFFÉES DE CHALEUR / TRANSPIRATION EXCESSIVE
TROUBLES DE L'HUMEUR / NERVOSITÉ / TROUBLES DU SOMMEIL
SYNDROME PRÉMENSTRUEL (tension mammaire, maux de tête, problèmes cutanés, modification de l'humeur, prise de poids, nervosité, irritabilité...)
TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE VEINEUSE (jambes lourdes, couperose...)
PRÉVENTION DU VIEILLISSEMENT CUTANÉ (rides et sécheresse cutanée)
PRÉVENTION DE L'OSTÉOPOROSE POST-MÉNOPAUSIQUE
PRÉVENTION DES INFECTIONS URINAIRES
TRAITEMENT PRÉVENTIF DES MIGRAINES

Légende :

* Sources : d'après (11–14,16–19,28,30)

Les éléments mis **en gras** correspondent aux éléments ayant un intérêt dans les troubles liés à la périménopause et post-ménopause. Les autres informations n'étant que secondaires dans le contexte de ce travail de recherche.

BOUFFÉES DE CHALEUR / TRANSPIRATION EXCESSIVE

PLANTE	DROGUES*	COMPOSITION CHIMIQUE DE LA DROGUE*	ACTIVITES PHARMACOLOGIQUES*	PRINCIPALES INDICATIONS*
<p>Nom français :</p> <p>Actée à grappes noires, Cimicifuge noire</p> <p>Nom latin :</p> <p><i>Cimicifuga racemosa</i>, <i>Actaea racemosa</i> L.</p> <p>Nom anglais :</p> <p>Black Bugbane, Black Snakeroot, Black Cohosh, Rattleroot, Rattleweed</p>	<p>Organes souterrains (racines et rhizomes) séchés</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Riche en composants aux effets proches de ceux des œstrogènes : ✓ Flavonoïdes : Isoflavones dont la Formononétine ✓ Saponosides triterpéniques (actéine, cimicifugoside ...) à propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes - Tanins, amidon - Alcaloïdes : cytisine, méthyl-cytisine... - Acides phénols : acides caféique, cimicifugique, férulique, isoférulique, salicylique ... - Résine : cimifugine 	<ul style="list-style-type: none"> - Action hormonale liée à la présence de la Formononétine qui agit comme un œstrogène faible → activité œstrogénique → Plante à action œstrogéno-mimétique <p>(les effets des extraits d'Actée à grappes noires sont comparables à ceux du 17 β-œstradiol)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Effet protecteur contre l'ostéoporose car effet ostéoblastique - Action emménagogue - Antispasmodique - Action anti-inflammatoire, anti-oxydante - Action hypotensive (vasodilatateur périphérique) - Antidépresseur, sédatif - Action sur les Rx μ opioïdes 	<ul style="list-style-type: none"> - Atténuer les troubles de la ménopause : bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, anxiété, troubles de l'humeur, maux de tête, baisse de libido, perturbation du sommeil, douleurs aux articulations ... - Traiter les problèmes gynécologiques : règles douloureuses, absence de règles, flux trop abondant ... - Rhumatisme, arthrite - Hypertension <div style="background-color: #d3d3d3; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold;">PRÉCAUTIONS D'EMPLOI</div> <ul style="list-style-type: none"> - Ne pas dépasser 6 mois maximum de traitement (toxicité hépatique) - Usage chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans <div style="background-color: #d3d3d3; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold;">CONTRE-INDICATIONS</div> <ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité aux salicylés - « Le cimicifuge n'est cependant pas recommandé pendant la grossesse ni

				pendant la période d'allaitement. » (16) - Cancer hormono-dépendant et antécédent (12)
<p>Nom français : Houblon grim pant</p> <p>Nom latin : <i>Humulus lupulus L.</i></p> <p>Nom anglais : Common Hops</p>	Cônes (inflorescences femelles)	<ul style="list-style-type: none"> - Flavonone : 8- prénylnaringénine → puissant phyto-œstrogène → activité œstrogénique - Minéraux - Protéines (15 %), polysaccharides - Proanthocyanidols - Tanins, pectines, amines, acides phénoliques - Oléo-résines : lupulone, Humulone, Xanthohumol, Isoxanthohumol, 2-méthyl-3-butène-2ol... - Flavonoïdes : rutoside, glycosides du quercétol et du kaempférol... - Huile essentielle constituée de carbures mono- et sesquiterpéniques 	<ul style="list-style-type: none"> - « L'activité œstrogénique du houblon est le fait de la 8-prénylnaringénine qui est un agoniste des récepteurs à l'œstradiol (notamment ERα). » (13) → plante à action œstrogéno-mimétique et anti-androgénique - Antispasmodique - Galactogène - Activité sédatrice et hypnotique - Propriété calmante et facilitant l'endormissement - Activité antimicrobienne - Activité antioxydante 	<ul style="list-style-type: none"> - Contre les bouffées de chaleur - Contre les douleurs de règles et les troubles de la ménopause - Contre l'insomnie, les troubles nerveux (nervosité), l'anxiété et la dépression légère - « [...] traditionnellement utilisé 1° pour stimuler l'appétit ; 2° dans le traitement symptomatique des états neurotoniques des adultes et des enfants, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil. » (13) <div style="background-color: #cccccc; padding: 5px; text-align: center;">PRÉCAUTIONS D'EMPLOI</div> <ul style="list-style-type: none"> - « Adulte et enfants de plus de 12 ans uniquement. » (13) - « Non recommandé chez la femme enceinte ou qui allaite [...] » (13) - Cancer hormono-dépendant

<p>Nom français :</p> <p>Lin cultivé, Lin commun</p> <p>Nom latin :</p> <p><i>Linum usitatissimum</i> L.</p> <p>Nom anglais :</p> <p>Common Flax, Cultivated Flax, Linseed</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Graines mûres et sèches - Huile extraite des graines 	<ul style="list-style-type: none"> - Phyto-œstrogènes : lignanes, le sécoisolaricirésinol et le matairésinol, ayant des caractéristiques structurales communes avec les hormones sexuelles, leur permettant de se lier aux Rx d'œstrogènes. - Protéines (20 à 25 %) - Un mucilage (~ 10 %) : son hydrolyse donne : acide galacturonique et mannuronique, galactose, l'arabinose, le rhamnose, L-fucose, D-galactose, D-glucose - Fibres : hémicellulose, cellulose, lignine - Une huile (35 à 45 %) : riche en TG dérivant : <ul style="list-style-type: none"> ✓ Des AGS : acides palmitique, myristique et stéarique ✓ Des AGI en C18 : acides oléique (20 %), linoléique (20 %) et α-linoléique (30 à 50 %) - Triterpènes et stérols - Hétérosides cyanogènes : linamaroside, linustatine, néolinustatine 	<ul style="list-style-type: none"> - Action œstrogénique : les incidences hormonales observées au cours du cycle menstruel chez des femmes consommant quotidiennement des graines de lin ont été attribuées à des phyto-œstrogènes : l'entérodiol et l'entérolactone. Ceux-ci sont issus de la dégradation, par la flore du côlon, des glucosides du sécoisolaricirésinol et du matairésinol (13) → plante à action œstrogéno-mimétique - Modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (effet SERM) - Huile de lin obtenue par pression à froid à partir de graines mûres : laxatif doux à effet de lest. - Anti-inflammatoire - Antioxydant - Hypocholestérolémiant - Hypolipémiant 	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction de certains symptômes de la ménopause (notamment les bouffées de chaleur) - Par son apport en AGI : les graines ou l'huile de lin pourraient contribuer à prévenir l'ostéoporose chez les femmes ménopausées - Traitement symptomatique de la constipation chronique <p style="text-align: center;">PRÉCAUTIONS D'EMPLOI</p> <ul style="list-style-type: none"> - « La prise des graines doit intervenir 30 à 60 minutes avant ou après la prise d'un autre médicament et en aucun cas avant le coucher » <p style="text-align: center;">Ceci est dû au fait que le mucilage contenu dans la graine peut diminuer l'absorption d'autres substances (11).</p> <p style="text-align: center;">CONTRE-INDICATION</p> <ul style="list-style-type: none"> - Occlusion intestinale - Entérites et affections de l'œsophage - « L'utilisation de la graine de lin n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 12 ans, ainsi que chez la femme enceinte ou allaitante ou
---	---	---	---	---

				atteinte d'un cancer hormonodépendant » (13)
<p>Nom français : Sauge officinale</p> <p>Nom latin : <i>Salvia officinalis L.</i></p> <p>Nom anglais : Garden Sage, Kitchen Sage, True Sage, Red Sage</p>	Feuilles séchées entières et fragmentées	<ul style="list-style-type: none"> - Phyto-œstrogènes - Flavonoïdes (1 à 3 %) : lutéoline, 5-méthoxysalvigénine... - Triterpènes (acides oléanolique et ursolique ...) - Diterpènes de type abiétane (acide carnosique, carnosol, rosmanol, saffcinolide, salviol...) - Acides phénols (acide caféique, acide chlorogénique...) - Tanins (2-6 %) dont acide rosmarinique - HE (1-2,5 %) : α- et β- thuyone, camphre, cinéole ... 	<ul style="list-style-type: none"> - Activité œstrogénique → régularise les perturbations hormonales féminines → plante œstrogéno-mimétique - Activité anti-sudorifique (action sur les glandes sudoripares, salivaires et mammaires) - Antispasmodique et cholérétique - Emménagogue - Antioxydant - Activités hypoglycémiantes et hypocholestérolémiantes - Activités antimicrobienne et antivirale 	<ul style="list-style-type: none"> - Action contre l'hypersudation - Traitement des troubles de la ménopause et notamment sur les bouffées de chaleur, les insomnies, la transpiration excessive, les vertiges, les maux de tête et les palpitations par effet anti-dopaminergique - Règles irrégulières (insuffisantes, abondantes ou douloureuses)
				CONTRE-INDICATIONS
<p>Nom français : Soja</p> <p>Nom latin : <i>Glycine soja, Glycine max L.</i></p> <p>Nom anglais : Soy,</p>	Graines	<ul style="list-style-type: none"> - Isoflavonoïdes dérivant de 3 isoflavones : génistéine, diadzéine, glycitéine - Glucides (15 à 25 %) majoritairement sous la forme de fibres insolubles - Lipides (15 à 20 %) dont 2 à 3 % de phospholipides - Protéines (35 à 40 %) contenant les AA essentiels 	<ul style="list-style-type: none"> - Les Isoflavones (phyto-œstrogènes) auraient des effets œstrogéniques/hormonaux faibles réduisant ainsi les manifestations de la ménopause. La génistéine, la diadzéine, la glycitéine et leurs métabolites intestinaux se fixent avec une faible affinité sur les Rx aux œstrogènes exerçant un effet œstrogénique ou anti-œstrogénique selon le tissu → plante à action œstrogéno-mimétique 	<ul style="list-style-type: none"> - Le soja est indiqué pour atténuer les symptômes de la ménopause (bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, maux de tête, douleurs articulaires, insomnies ...) et le risque de développement de l'ostéoporose. Les effets thérapeutiques du soja le situent comme une alternative au THM

Soybean		<ul style="list-style-type: none"> - Matières minérales (5%) - L'insaponifiable renferme des phytostérols (bêta-sitostérol, stigmastérol et campestérol) et des tocophérols (vitamine E) - La lécithine de soja contenue dans la graine est constituée de mélanges de phospholipides - Caroténoïdes, anthocyanosides, saponosides, vitamines B et D - L'huile est riche en AGS : <ul style="list-style-type: none"> ✓ Acide stéarique (3 à 5 %) ✓ Acide palmitique (9 à 13%) ✓ Acide linoléique (50 à 55 %) ✓ Acide oléique (30 %) ✓ Acide linoléique (5%) 	<ul style="list-style-type: none"> - Les protéines, l'huile et les fibres de soja réduisent le taux de cholestérol sanguin → actions hypocholestérolémiantes et hypolipémiantes dues aux AGE, phospholipides, protéines et isoflavones - Les isoflavones sont aussi des anti-oxydants - La génistéine est un inhibiteur de la fonction tyrosine-kinase de certains récepteurs aux facteurs de croissance, un inhibiteur des topoisomérases I et II ou encore de l'angiogénèse - Anti-inflammatoire 	<ul style="list-style-type: none"> - Prévention des maladies cardiovasculaires <div style="background-color: #cccccc; text-align: center; padding: 2px;">PRÉCAUTIONS D'EMPLOI</div> <ul style="list-style-type: none"> - « Éviter une consommation élevée d'isoflavones chez les femmes enceintes et allaitantes » (13) - « La consommation de produits à base de soja chez les nourrissons et les enfants de moins de 3 ans est “ à éviter ” » (13) - « La consommation d'isoflavones, quelle que soit leur forme, serait à éviter chez les hypothyroïdiens, des cas d'hypothyroïdisme ayant été décrits chez des jeunes enfants » (13) <div style="background-color: #cccccc; text-align: center; padding: 2px;">CONTRE-INDICATIONS</div> <ul style="list-style-type: none"> - Cancer hormono-dépendant ou antécédent - Allergies au soja
<p>Nom français :</p> <p>Trèfle rouge, Trèfle des prés, Trèfle commun</p> <p>Nom latin :</p>	Sommités fleuries séchées	<ul style="list-style-type: none"> - Isoflavones dont les 4 principales sont : biochanine A, formononétine, génistéine, diadzéine. Elles se transforment en équol dans l'organisme. - Flavonoïdes : kaempférol, 	<ul style="list-style-type: none"> - Activité œstrogénique : l'équol a des propriétés hormonales semblables à celles de l'œstradiol en raison d'une structure chimique lui permettant de se lier aux Rx d'œstrogènes → réduction des désagréments de la ménopause et notamment les bouffées de chaleur 	<ul style="list-style-type: none"> - Principalement utilisé dans les troubles de la ménopause et notamment contre les bouffées de chaleur <div style="background-color: #cccccc; text-align: center; padding: 2px;">PRÉCAUTIONS D'EMPLOI</div> <ul style="list-style-type: none"> - Déconseillé en cas de cancer

<p><i>Trifolium pratense L.</i></p> <p><u>Nom anglais :</u></p> <p>Red Clover, Cow Clover, Meadow Clover, Purple Clover</p>		<p>isoquercitroside, quercétine...</p> <ul style="list-style-type: none"> - Coumarines : coumestrol, médicagol, coumarine.... - Gallactoglucomannane - Clovamides : adduits acide caféique/L-dopamine - Minéraux (magnésium, cuivre, calcium, phosphore) et vitamines 	<ul style="list-style-type: none"> - Antioxydant et anti-inflammatoire - Régénérateur et dépuratif - Sédatif - Tonique - Antispasmodique 	<p>hormono-dépendant ou antécédent</p> <p style="background-color: #cccccc; text-align: center;">CONTRE-INDICATIONS</p> <ul style="list-style-type: none"> - En cas d'hypersensibilité ou d'allergies - Grossesse et allaitement (12) - Enfants de moins de 12 ans
--	--	---	---	---

TROUBLES DE L'HUMEUR / NERVOSITE / TROUBLES DU SOMMEIL

PLANTE	DROGUES*	COMPOSITION CHIMIQUE DE LA DROGUE*	ACTIVITES PHARMACOLOGIQUES*	PRINCIPALES INDICATIONS*
<p>Nom français : Aubépine</p> <p>Nom latin : <i>Crataegus oxycantha L.</i> ou <i>Crataegus laevigata</i></p> <p>Nom anglais : Hawthorn, Whitethorn</p>	<p>Corymbes de fleurs (sommités fleuries) avec quelques feuilles</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Flavonoïdes (1 à 2 %) : flavonols (kaempferol, quercétine), flavones (apigénine, luteoline), rutine, hyperoside et vitexine. - Tanins : Proanthocyanines (2,5 % à 4,5 %) - Amines aromatiques : phényléthylamine, O-méthoxyphényéthylamine et tyramine - Acides aminés : amino-purines - Glycosides cyanogénétiques - Saponines 	<ul style="list-style-type: none"> - Hyperoside et vitexine → régulateur du rythme cardiaque en diminuant les palpitations du cœur chez les personnes anxieuses et nerveuses - Tyramine → activité cardiotonique - Vasodilatatrice : diminution de la résistance des capillaires sanguins périphériques - Action antihypertensive - Action sédatrice du SNC → effet notable dans les états de nervosité, d'irritabilité, d'anxiété et dans les troubles du sommeil - Propriétés anti-oxydante et anti-inflammatoire - Action diurétique - Ne provoque ni dépendance ni accoutumance 	<ul style="list-style-type: none"> - « [...] 1° traditionnellement utilisé dans les troubles de l'érythisme cardiaque de l'adulte (cœur sain) ; 2° dans le traitement symptomatique des états neurotoniques des adultes et des enfants, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil. » (13) - Aide les femmes en pré-ménopause et ménopause (sautes d'humeur, maux de tête, bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, rétention d'eau, crampes menstruelles...) - Action neurosédatrice : dans les insomnies, l'émotivité, l'irritabilité, nervosité - Dans les troubles mineurs du rythme cardiaque - Palpitations (tachycardie)

<p><u>Nom français :</u> Ballote noire</p> <p><u>Nom latin :</u> <i>Ballota nigra L.</i></p> <p><u>Nom anglais :</u> Black Horehound</p>	<p>Sommités fleuries</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Flavonoïdes : lutéolol, apigénol, vitexine ... - Glucosides phénylpropanoïques : angoroside A, ballotétroside, lavandulifolioside, verbascoside ... - Diterpénoïdes : ballonigrine, balloténol, ballotinone, labdane, marrubiine ... 	<ul style="list-style-type: none"> - Sédatif nerveux et anxiolytique - Propriété antidépressive - Activité antioxydante comparable à celle de la N-acétylcystéine, du quercétol et de la vitamine E. - Les hétérosides phénylpropaniques montrent une affinité pour les Rx dopaminergiques et morphiniques - Antiémétique 	<ul style="list-style-type: none"> - Pour les difficultés d'endormissement - Anxiété, irritabilité et troubles nerveux de la ménopause - Action emménagogue pour la régulation des menstruations - Antispasmodique puissant : lutte contre les spasmes digestifs douloureux et les quintes de toux <div style="background-color: #cccccc; text-align: center; padding: 2px;">PRÉCAUTIONS D'EMPLOI</div> <ul style="list-style-type: none"> - L'utilisation de la Ballote noire n'est pas recommandée pendant la grossesse et l'allaitement (12) - Hépatotoxicité
<p><u>Nom français :</u> Crocus, Safran</p> <p><u>Nom latin :</u> <i>Crocus sativus L.</i></p> <p><u>Nom anglais :</u> Saffron Crocus</p>	<p>Stigmates</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Caroténoïdes : zéaxanthine, lycopène, α- et β-carotènes, α-crocine - Hétérosides : picrocrocine - Huile essentielle : safranal - Glucides - Eau - Polypeptides - Cellulose - Lipides - Minéraux - Vitamines : A, B2 (Riboflavine) 	<ul style="list-style-type: none"> - Propriétés carminative et emménagogue - Action antispasmodique - Action antidépressive - Action antioxydant → neutralise les radicaux libres - Action diurétique - Action anticoagulante 	<ul style="list-style-type: none"> - « [...] traditionnellement utilisé chez l'enfant dans les poussées dentaires douloureuses (voie locale). » (13) - Pour éviter les manifestations dépressives et garder le moral - Troubles de l'humeur de la ménopause - Emotivité - Dysménorrhée, aménorrhée - Agent « anti-âge »

<p>Nom français : Mélisse officinale</p> <p>Nom latin : <i>Melissa officinalis L.</i></p> <p>Nom anglais : Common Balm, Lemon Balm, Swett Balm, Honeyplant</p>	<p>Feuilles séchées</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Polyphénols : flavonoïdes (lutéoline, quercétine, apigénine, et kaempférol) et acides phénols dont acide rosmarinique, acide chlorogénique et acide caféique - Hétérosides monoterpéniques - Triterpènes (acides ursolique, oléanolique et hydroxyoléanolique) - Mucilages uroniques - HE en faible quantité riche en citral, citronellal, géraniol et néral 	<ul style="list-style-type: none"> - Activité sédatrice - Activité anxiolytique - Activité calmante - Antispasmodique - Anti-oxydante - Antiviral - Cholérétique - Activité antiviral et antimicrobienne 	<ul style="list-style-type: none"> - « traditionnellement utilisée dans le traitement symptomatique des états neurotoniques des adultes et des enfants, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil et comme traitement symptomatique de troubles digestifs tels que ballonnements épigastrique, lenteur à la digestion, éructations, flatulence » - Traitement des troubles mineurs du sommeil - Troubles du sommeil d'origine nerveuse - Palpitations nerveuses <div style="background-color: #cccccc; text-align: center; padding: 2px;">PRÉCAUTIONS D'EMPLOI</div> <ul style="list-style-type: none"> - L'administration orale de la Mélisse pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée (12).
<p>Nom français : Passiflore officinale, Fleur de la passion</p> <p>Nom latin : <i>Passiflora</i></p>	<p>Parties aériennes (tiges et feuilles) séchées, fragmentées ou coupées</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Alcaloïdes indoliques : harmaline, harmol, harmine, harmalol, harmaline... - Flavonoïdes : vitexine, iso-vitexine, orientine, iso-orientine ... - Maltol et éthymaltol - Osés, acides aminés, phytostérols, acide-phénols 	<ul style="list-style-type: none"> - Action sédatrice sur le SNC et action anxiolytique - Antispasmodique général - Action « tranquillisante » - Action anti-inflammatoire - Pas de risque d'accoutumance ou de dépendance 	<ul style="list-style-type: none"> - « [...] traditionnellement utilisée 1° dans les troubles de l'éréthisme cardiaque de l'adulte (cœur sain) ; 2° dans le traitement symptomatique des états neurotoniques des adultes et des enfants, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil. » (13)

<p><i>incarnata L.</i></p> <p>Nom anglais :</p> <p>May-pop, May Flower, Passion Vine, (Purple) Passion Flower</p>		<ul style="list-style-type: none"> - Coumarines - Glucosides cyanogéniques 		<ul style="list-style-type: none"> - Dans l'insomnie : la Passiflore provoque un sommeil proche du sommeil physiologique prolongé et sans effets secondaires désagréables - Dans l'anxiété : la Passiflore a une activité de type anxiolytique. Elle prépare l'endormissement en diminuant la nervosité et l'angoisse - Palpitations et nervosité <p style="text-align: center;">PRÉCAUTIONS D'EMPLOI</p> <ul style="list-style-type: none"> - « La passiflore n'est recommandée ni chez l'enfant de moins de 12 ans, ni chez la femme enceinte ou allaitante. La prise de passiflore peut altérer la capacité à conduire et à utiliser des machines. L'utilisation simultanée de passiflore et de sédatifs (du type benzodiazépine) n'est pas recommandée en l'absence d'un avis médical [...] » (13)
<p>Nom français :</p> <p>Valériane officinale</p> <p>Nom latin :</p>	<p>Parties souterraines (rhizomes et racines) séchées</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Esters d'iridoïdes : les Valépotriates (valtrate, dihydrovaltrate, isovaltrate, homovaltrate) - Acides gras, glucides - Alcaloïdes terpéniques : actinidine, 	<ul style="list-style-type: none"> - Forte affinité pour les Rx GABA-A. Ils favorisent la synthèse, la libération de GABA. Ils inhibent par contre sa recapture - Activité « tranquillisante » - Activité sédatrice 	<ul style="list-style-type: none"> - « [...] traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des états neurotoniques des adultes et des enfants, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil. » (13)

<p><i>Valeriana officinalis L.</i></p> <p>Nom anglais :</p> <p>Common Valerian, Garden Valerian, Garden Heliotrope</p>	<p>entières ou fragmentées</p>	<p>valérianine</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alcaloïdes pyrrolizidiniques - Flavonoïdes : 6-méthylapigénine, hespéridine - Acides phénols - Lignanes : en faible quantité (β-D-glucosylpinorésinol et le 1-hydroxypinorésinol) - HE : acide valérianique, bornéol, isovalérate de bornyl, acétate de bornyl, sesquiterpènes (valérenal et valéronone) - GABA en quantité importante 	<ul style="list-style-type: none"> - Antispasmodique nerveux - Ne provoque pas d'accoutumance 	<ul style="list-style-type: none"> - Insomnie d'origine nerveuse - Nervosité, anxiété, palpitations - Troubles du sommeil d'origine nerveuse par réduction du temps d'endormissement et amélioration de la qualité du sommeil <div style="background-color: #cccccc; text-align: center; padding: 2px;">PRÉCAUTIONS D'EMPLOI</div> <ul style="list-style-type: none"> - « [...] uniquement les adultes et les adolescents de plus de douze ans, [...] » (13) - « L'usage chez la femme enceinte ou allaitante n'est pas recommandé. L'utilisation simultanée avec des sédatifs requiert un diagnostic et un avis médical. La valériane peut altérer la capacité à conduire véhicules et machines [...] » (13) - Hépatotoxicité
---	--------------------------------	---	---	--

SYNDROME PRÉMENSTRUEL

(tension mammaire, maux de tête, problèmes cutanés, modification de l'humeur, prise de poids, nervosité, irritabilité...)

PLANTE	DROGUES*	COMPOSITION CHIMIQUE DE LA DROGUE*	ACTIVITES PHARMACOLOGIQUES*	PRINCIPALES INDICATIONS*
<p>Nom français : Alchémille vulgaire</p> <p>Nom latin : <i>Alchemilla vulgaris L.</i></p> <p>Nom anglais : Lady's-mantle</p>	Parties aériennes séchées (fleurs, feuilles, tiges), entières ou fragmentées	<ul style="list-style-type: none"> - Tanins (6-8 %) : tanins galliques (agrimoniine, laevigatine, pédunculagine) - Proanthocyanidols - Flavonoïdes (2 %) : glycosides et quercétol libre - Acides phénols - Acide salicylique - Phytostérols - Saponines 	<ul style="list-style-type: none"> - Propriété lutéotrope - Action hormonale par son effet proche de celui de la progestérogène → action phyto-progestative → plante à action progestérogène-mimétique - Astringent dans les hémorragies - Spasmolytique, emménagogue - Anti-diarrhéique - Antioxydante 	<ul style="list-style-type: none"> - Douleurs prémenstruelles résultant d'une hyper-folliculinémie → plante administrée en général du 12^{ème} au 20^{ème} jour - Désordres du cycle menstruel - Diarrhées légères aspécifiques - Troubles gastro-intestinaux
<p>Nom français : Gattilier</p> <p>Nom latin : <i>Vitex agnus-castus L.</i></p> <p>Nom anglais : Chaste Tree, Lilac Chaste Tree,</p>	Fruits entiers mûrs séchés	<ul style="list-style-type: none"> - Flavonoïdes : ✓ Casticine ✓ Eupatorine ✓ Pendulétine ✓ Glycosyl-7 lutéoline ✓ Isovitéxine et Vitexine ✓ Iso- orientine et Orientine - Iridoïdes : ✓ Aucubine ✓ Agnaside ✓ Eurostoside 	<ul style="list-style-type: none"> - Action anti-œstrogénique au niveau de l'hypophyse (↓ FSH) - Action lutéotrope = action sur la sécrétion du corps jaune - Inhibition de la lactation en réduisant le taux de prolactine sécrétée par l'hypophyse - Régulation des niveaux de progestérogène et d'œstradiol normalisant la fonction ovarienne ➔ Plante à action hypo-œstrogénique - Activité dopaminergique 	<ul style="list-style-type: none"> - « [...] traditionnellement utilisé 1^o dans les règles douloureuses ; 2^o dans le traitement symptomatique des états neurotoniques des adultes et des enfants, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil. [...] le fruit du gattilier est utilisé en cas d'irrégularités du cycle menstruel, de douleurs prémenstruelles, de douleurs mammaires. » (13) - Syndrome prémenstruel : seins

<p>Chasteberry, Monk's Pepper</p>		<ul style="list-style-type: none"> - Monoterpènes et sesquiterpènes - Diterpènes (type Labdane) : vitexilactone, rotundifurane... - Triterpènes - Polyphénols : tanins ... - Triglycérides : acide linoléique, acide α-linoléique, acide oléique, acide stéarique, acide palmitique ... 	<ul style="list-style-type: none"> - Antispasmodique 	<p>tendus et gonflés (mastodynie), prise de poids, lourdeur pelvienne, rétention d'eau, irritabilité, nervosité, anxiété, dépression, migraine, modification de l'humeur, bouffées de chaleur, problèmes cutanés ...</p> <ul style="list-style-type: none"> - Règles douloureuses - Traitement des anomalies physiologiques de la menstruation : oligo-ménorrhée, poly-ménorrhée, aménorrhée ... <div style="background-color: #cccccc; padding: 2px; text-align: center;">PRECAUTIONS D'EMPLOI</div> <ul style="list-style-type: none"> - L'utilisation du Gattilier doit être évitée pendant la grossesse et l'allaitement (12) - Cancer hormono-dépendant
---	--	--	---	--

TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE VEINEUSE (jambes lourdes, couperose...)

PLANTE	DROGUES*	COMPOSITION CHIMIQUE DE LA DROGUE*	ACTIVITES PHARMACOLOGIQUES*	PRINCIPALES INDICATIONS*
<p>Nom français : Cyprés</p> <p>Nom latin : <i>Cupressus sempervir-ens L.</i></p> <p>Nom anglais : Cypress common</p>	Galbules (cônes fructifères)	<ul style="list-style-type: none"> - Proanthocyanidols = tanins dérivés du catéchol - Bi-flavonoïdes - Acides di-terpéniques, dérivés flavaniques - Polyphénols - HE : α-pinène, cadinène, camphène, cédrol 	<ul style="list-style-type: none"> - Propriété veinotonique - Vasoconstricteur veineux et vasculoprotecteur - Propriété angioprotectrice - Action astringente - Action anti-inflammatoire 	<ul style="list-style-type: none"> - « [...] traditionnellement utilisé dans les manifestations subjectives de l'insuffisance veineuse telles que jambes lourdes et dans la symptomatologie hémorroïdaire. » (13) - Ménopause (métrorragies) - Jambes lourdes, varices - Protecteur vasculaire - Veinotonique, vasoconstricteur veineux - Crise hémorroïdaire
				PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
<p>Nom français : Fragon épineux ou Petit-houx</p> <p>Nom latin : <i>Ruscus</i></p>	Organes souterrains (rhizome et racine)	<ul style="list-style-type: none"> - Saponosides : <ul style="list-style-type: none"> ✓ Furostanes : ruscoside et néoruscoside ✓ Spirostanes : ruscine et néoruscine ✓ Ruscogenine et néoruscogenine 	<ul style="list-style-type: none"> - Stimulant α-adrénergique - Actions veinotonique, vasoconstrictrice, anti-inflammatoire et anti-œdémateuse - Activité diurétique 	<ul style="list-style-type: none"> - « [...] traditionnellement utilisé 1° dans les manifestations subjectives de l'insuffisance veineuse telles que jambes lourdes ; 2° dans la symptomatologie hémorroïdaire. [...] traitement des métrorragies lors de la contraception par microprogestatifs et

<p><i>aculeatus L.</i></p> <p>Nom anglais :</p> <p>Butcher's Broom, Jew's Myrtle, Box Holly</p>		<ul style="list-style-type: none"> - Anthocyanosides - Oses, acides gras - Phytostérols, flavonoïdes - Benzofuranes : euparone et ruscodibenzoofurane - Ruscobenzoxépine 		<p>des métrorragies dues au port du stérilet [...]. » (13)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Incidences veineuses du syndrome prémenstruel <p style="text-align: center;">PRÉCAUTIONS D'EMPLOI</p> <ul style="list-style-type: none"> - « L'usage du fragon, réservé à l'adulte, n'est pas recommandé aux femmes enceintes ou allaitantes. En cas de persistance des symptômes au-delà de 2 semaines, un professionnel de santé doit être consulté [...]. » (13)
<p>Nom français :</p> <p>Hamamélis de virginie</p> <p>Nom latin :</p> <p><i>Hamamelis virginiana L.</i></p> <p>Nom anglais :</p> <p>American Witch Hazel, Witchazel, Hazel snapping</p>	<p>Feuilles séchées</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tanins (de 3 à 10 %) : tanins galliques (hamamélitanin) et catéchiques, proanthocyanidols - Flavonoïdes : glucosides de flavonols (astragaloside, myricitroside, isoquercitroside), O-hétérosides de flavonols (quercétol, kaempférol) - polysaccharides 	<ul style="list-style-type: none"> - Effet vasoconstricteur - Action hémostatique sur la microcirculation - Propriété astringente - Propriété anti-inflammatoire - Augmentation de la résistance des veines et diminution de la perméabilité capillaire → action veinotonique - Activité antioxydante - Activité antiseptique 	<ul style="list-style-type: none"> - « [...] traditionnellement utilisé dans les manifestations subjectives de l'insuffisance veineuse telles que jambes lourdes et dans la symptomatologie hémorroïdaire. En usage local, deux autres indications sont autorisées : traditionnellement utilisé 1° en cas d'irritation ou de gêne oculaire due à des causes diverses (atmosphère enfumée, [...]); 2° en bains de bouche, pour l'hygiène buccales. » (13) - Métrorragies - Troubles circulatoires de la

				<p>ménopause</p> <ul style="list-style-type: none"> - Couperose
				<p>PRÉCAUTIONS D'EMPLOI</p>
				<ul style="list-style-type: none"> - L'usage d'Hamamélis par voie orale est réservé à l'adulte de plus de 18 ans et n'est pas recommandé chez la femme enceinte et allaitante.
<p>Nom français :</p> <p>Vigne rouge</p> <p>Nom latin :</p> <p><i>Vitis vinifera L.</i></p> <p>Nom anglais :</p> <p>Wine Grape, Grapevine, Grape Vine, Red vine leaf</p>	<p>Feuilles récoltées en fin de saison lorsqu'elles sont rouges</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Polyphénols : trans-resvératrol, flavanols - Acides phénols - Flavonoïdes (rutine, quercétine ...) - Tanins renfermant des pigments anthocyaniques - Proanthocyanes : procyanidine et prodelphinidine - Anthocyanosides 	<ul style="list-style-type: none"> - Activité vitaminique P → augmente la résistance et diminue la perméabilité des capillaires - Tonique veineux - Régulateur de la circulation veineuse - Inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine par la procyanidine - Activité anti-radicaux libres grâce aux pigments anthocyaniques - Activité anti-inflammatoire 	<ul style="list-style-type: none"> - « [...] traditionnellement utilisé 1° dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire cutanée tels que ecchymoses, pétéchies ; 2° dans les manifestations subjectives de l'insuffisance veineuse telles que jambes lourdes et dans la symptomatologie hémorroïdaire. [...] » (13) - Ménorragies - Troubles vasculaires de la ménopause - Couperose

PRÉVENTION DU VIEILLISSEMENT CUTANÉ (rides et sécheresse cutanée)

PLANTE	DROGUES*	COMPOSITION CHIMIQUE DE LA DROGUE*	ACTIVITES PHARMACOLOGIQUES*	PRINCIPALES INDICATIONS*
<p>Nom français : Blé, Froment</p> <p>Nom latin : <i>Triticum sativum,</i> <i>Triticum aestivum</i></p> <p>Nom anglais : Common Wheat, Bread Wheat</p>	<p>L'huile de germes de blé, extraite par pression à froid</p>	<ul style="list-style-type: none"> - AGE : acides palmitique, stéarique, oléique, linoléique et linoléique - Présence de β- sitostérols - Synthèse de prostaglandine → action bénéfique sur l'athérosclérose en évitant les dépôts de cholestérol et de graisses saturées sur la paroi des artères - Vitamine E tocophérol (antioxydant liposoluble naturel) qui s'oppose aux phénomènes oxydatifs et protège les AGE de l'oxydation → abaisse le taux de cholestérol dans le sang 	<ul style="list-style-type: none"> - Prévention de l'athérosclérose et des risques des maladies cardiovasculaires - Propriété anti-oxydante - Action hypocholestérolémiant 	<ul style="list-style-type: none"> - Peau sèche et terne - Vieillessement de la peau, rides - Traitement de l'excès de cholestérol
<p>Nom français : Bourrache officinale</p> <p>Nom latin : <i>Borago officinalis L.</i></p> <p>Nom anglais : Common Borage,</p>	<p>Fleurs, Akènes (graines) pour extraire l'huile par pression à froid</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Fleurs : riches en substances minérales à action diurétique, mucilages à propriété adoucissante - Alcaloïdes pyrrolizidiniques - Huile de graines : ✓ AGS : acide palmitique (9 à 12 %), acide palmitoléique (< 0,6 %), acide stéarique (3 à 4 %) ✓ AGI : acide oléique (15 à 20 %), 	<ul style="list-style-type: none"> - Le rôle des AGI (= AGE) oméga 6 dans les mécanismes de régulation du système immunitaire est important - Propriété anti-oxydante - Propriété anti-hormonale - Activité expectorante - Activité anti-inflammatoire 	<ul style="list-style-type: none"> - « [...] traditionnellement utilisé 1° au cours des affections bronchiques aiguës bénignes ; 2° pour favoriser l'élimination rénale d'eau. » (13) - Syndrome prémenstruel - Perte d'élasticité de l'épiderme pour améliorer souplesse et hydratation - Dessèchement et vieillissement prématuré de la peau - Prévention de l'apparition des rides

<p>Beebread, Bee Plant, Burrage, Startflower</p> <p>Borage seed oil (huile de graines de Bourrache)</p>		<p>acide linoléique (30 à 40 %), acide γ-linoléique (18 à 25 %) acide α-linoléique (< 0,5%)</p>	<div style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Famille des Oméga 6</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Famille des Oméga 3</div> </div>	<p>- Traitement de l'eczéma atopique</p> <div style="background-color: #cccccc; text-align: center; padding: 2px;">PRÉCAUTIONS D'EMPLOI</div> <p>- Utilisé avec prudence chez les patients épileptiques et notamment ceux traités par phénothiazines (12)</p> <p>- Du fait de la présence d'alcaloïdes pyrrolizidiniques, la Bourrache n'est pas recommandée pendant la grossesse et l'allaitement (12)</p> <p>- Hépatotoxicité</p>
<p>Nom français :</p> <p>Onagre bisannuelle</p> <p>Nom latin :</p> <p><i>Oenothera biennis L.</i></p> <p>Nom anglais :</p> <p>Common Evening Primrose, Hoary Evening primrose, King's-Cureall</p>	<p>Graines dont on extrait, par première pression à froid, une huile</p>	<p><u>Graines :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Fibres (~40 %) : cellulose et lignine - Protéines (~ 15 %) - Flavonoïdes, polyphénols, acide gallique, tanins hydrolysables, phytostérols - Mucilages - Prostaglandines E1 (PGE1) - Résidu minéral avec forte teneur en calcium - Huile (24 %), riche en AGE dont la composition est la suivante : <ul style="list-style-type: none"> ✓ AGS (8,5 à 13,5 %) : acides palmitique et stéarique ✓ AGI à C18 : acide oléique (6 à 11 	<ul style="list-style-type: none"> - Les PGE 1 ont une action hydratante, anti-inflammatoire et anti-oxydante. Elles diminuent la pression sanguine, favorisent la fluidité du sang et diminuent les risques de thrombose, diminuent la synthèse du cholestérol et protègent le foie. Elles favorisent aussi l'immunité par action sur les lymphocytes. - Les autres rôles que l'on attribue à l'huile d'onagre s'expliquent en partie par les PGE1 mais peut-être aussi par d'autres constituants de cette huile : régulation du cycle menstruel, diminution de la prolactine et donc des syndromes prémenstruels. - Antispasmodique, calmante 	<ul style="list-style-type: none"> - Son action protectrice du tissu cutané la rendant efficace pour prévenir le vieillissement cutané. Elle agit également sur l'élasticité de la peau → indication dans l'eczéma la peau sèche et les dermatites atopiques. - Dans les troubles associés au syndrome prémenstruel : bouffées de chaleur, ballonnement abdominale, tension mammaire, nervosité, céphalées : à administrer du 10ème au 28ème jour du cycle <div style="background-color: #cccccc; text-align: center; padding: 2px;">PRÉCAUTIONS D'EMPLOI</div> <p>- Ne pas utiliser pendant la grossesse et l'allaitement (12)</p>

		%), acide linoléique (65 à 85 %), acide γ -linoléique (7 à 14%), acide α -linoléique (< 0,5 %)	- Anticoagulante par inhibition de l'agrégation plaquettaire	- Déconseillé chez les patients souffrant d'épilepsie et notamment ceux recevant un traitement par phénothiazines (12) - L'huile d'onagre étant riche en oméga 6, il faut associer sa prise avec des oméga 3 pour respecter le rapport oméga 6/oméga 3
--	--	--	---	---

PRÉVENTION DE L'OSTÉOPOROSE POST-MÉNOPAUSIQUE

PLANTE	DROGUES*	COMPOSITION CHIMIQUE DE LA DROGUE*	ACTIVITES PHARMACOLOGIQUES*	PRINCIPALES INDICATIONS*
<p>Nom français :</p> <p>Alfalfa ou Luzerne cultivée</p> <p>Nom latin :</p> <p><i>Medicago sativa L.</i></p> <p>Nom anglais :</p> <p>Lucerne, Alfalfa, Purple Medick</p>	Parties aériennes	<p>✓ Flavonoïdes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Apigénine, lutéoline (flavones) - Quercétine, kaempférol (flavonols) - Anthocyanes et flavanols <p>✓ Phyto-œstrogènes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Isoflavones : génistéine, diadzéine, biochanin A, formononétine et coumestrol - Coumarines : médicagol <p>✓ Protéines (> 50 %), acides aminés, acides gras insaturés</p> <p>✓ Canavanine</p> <p>✓ Stérols, quinones, caroténoïdes</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Propriété œstrogénique liée au coumestrol, coumarine de la feuille dont les structures moléculaires s'apparentent à celles de l'œstradiol → plante à action œstrogénomimétique et anti-androgénique - Recalcifiant, reconstituant - Reminéralisant - Excellent stimulant général - Anti-oxydante - Régulateur métabolique (cholestérol, glycémie) → activité hypocholestérolémiant et hypoglycémiant - Anti-hémorragique (présence de vitamine K) 	<ul style="list-style-type: none"> - La richesse de la plante en vitamines et minéraux ainsi que la présence de phyto-œstrogènes font habituellement utiliser le totum de la partie aérienne dans le traitement de l'ostéoporose et les troubles de la ménopause - Améliore les problèmes d'ongles fragiles et de cheveux ternes, fourchus et cassants - Hypercholestérolémie <div style="border: 1px solid black; background-color: #e0e0e0; padding: 2px; text-align: center;">PRÉCAUTIONS D'EMPLOI</div> <ul style="list-style-type: none"> - L'usage de la Luzerne est déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement.

		<ul style="list-style-type: none"> ✓ Saponosides, tanins ✓ Alcaloïdes : type pyrrolidine et pyridine ✓ Matières minérales : Ca²⁺, K⁺, Mg²⁺, P, Fe, Zn, Si, Se, Cu ✓ Vitamines : A, B1, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C, E, K1 		(12)
				CONTRE-INDICATIONS
				<ul style="list-style-type: none"> - Cancer hormono-dépendant - Hyperoestrogénie - Lupus érythémateux systémique
<p>Nom français : Bambou</p> <p>Nom latin : <i>Bambusa bambos,</i> <i>Bambusa vulgaris,</i> <i>Bambusa arundinacea</i></p> <p>Nom anglais : Spiny Bamboo, Bamboo, Tabashir</p>	Racine, feuille, jeunes pousses, exsudat de la tige (= Tabashir)	<ul style="list-style-type: none"> - Forte teneur en composés minéraux : silicium sous forme de silice (SiO₂) - L'exsudat contient : hydrate d'acide silicique, de l'oxyde de calcium, du peroxyde de fer, du carbonate de potassium - La tige contient : cellulose, hémicellulose et lignine - Protides, lipides, glucides - Composés azotés organiques - Choline, bêtaïne - Vitamines : B1, B2, B3 	<ul style="list-style-type: none"> - Silicium : joue rôle primordial dans l'organisme (un des composés les plus importants des TC, os, cartilages, tendons, peau, phanères) - Silice impliquée dans fixation du Ca²⁺ et synthèse du collagène et protéoglycanes ainsi que dans la formation des os - Activité anti-inflammatoire - Propriétés hypoglycémiantes - Effet reminéralisant - Augmentation de la DMO 	<ul style="list-style-type: none"> - Permet d'éviter la déminéralisation osseuse responsable de la fragilité des os (ostéoporose) qui se produit notamment à la ménopause - Feuille utilisée pour stimuler les menstruations et son pouvoir antispasmodique soulage les douleurs qui y sont associées - L'exsudat, riche en silice, aide à la reconstitution des cartilages en cas d'ostéoporose
<p>Nom français : Prêle</p> <p>Nom latin :</p>	Tiges stériles (parties aériennes stériles) séchées, entières ou coupées	<ul style="list-style-type: none"> - Sels de potassium - Silice (~ 10 %) ou silicium sous forme d'acide silicique et de silicates - O-hétérosides de flavonols - Saponosides 	<ul style="list-style-type: none"> - Action reminéralisante par sa richesse en silicium (stimulant de la synthèse de collagène contenu dans les tissus osseux et conjonctifs) → favorise la reconstitution des cartilages et la consolidation des fractures. 	<ul style="list-style-type: none"> - « [...] traditionnellement utilisé 1° pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive ; 2° pour favoriser l'élimination rénale d'eau ; 3° comme adjuvant des

<p><i>Equisetum arvense L.</i></p> <p>Nom anglais :</p> <p>Common (Field) Horsetail</p>			<ul style="list-style-type: none"> - Activité diurétique (augmentation de l'élimination de l'eau) due aux sels de potassium et aux flavonoïdes - Activités antimicrobienne et antifongique - Action anti-inflammatoire - Hémostatique, antiagrégant plaquettaire 	<p>traitements amaigrissants. [...] » (13)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lutter contre les problèmes de rétention d'eau - Déminéralisation (ongles ou cheveux cassants) <p style="text-align: center;">PRÉCAUTIONS D'EMPLOI</p> <ul style="list-style-type: none"> - « Son usage n'est pas recommandé avant 12 ans, ainsi que chez la femme <p style="text-align: center;">CONTRE-INDICATION</p> <ul style="list-style-type: none"> - « L'œdème lié à un dysfonctionnement cardiaque ou rénal constitue une contre-indication. »
--	--	--	--	---

PRÉVENTION DES INFECTIONS URINAIRES

PLANTE	DROGUES*	COMPOSITION CHIMIQUE DE LA DROGUE*	ACTIVITES PHARMACOLOGIQUES*	PRINCIPALES INDICATIONS*
<p>Nom français :</p> <p>Canneberge à gros fruits, Canneberge</p> <p>Nom latin :</p> <p><i>Vaccinium macrocarpon aiton,</i></p>	<p>Fruits = baies rouges</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tanins : ProAnthoCyanidines (PAC) - Sucres : fructose et glucose - Acides organiques : acides benzoïque, citrique, malique, quinique et shikimique - Anthocyanosides - Catéchol - Flavonoïdes 	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction de la charge bactérienne dans les urines par inhibition de l'adhérence des bactéries sur les muqueuses → effet bactériostatique - Activité anti-oxydante - La quantité significative d'antioxydants peut avoir un effet cardioprotecteur 	<ul style="list-style-type: none"> - Prévention des infections urinaires chez les femmes ménopausées (70) - Désinfectant urinaire lié à son effet bactériostatique - À titre préventif, elle diminue les infections urinaires récidivantes à colibacille (E. coli) de 20 à 50 % - Prévention des maladies

<p><i>Vaccinium oxycoccus</i></p> <p>Nom anglais :</p> <p>Cranberry, Small Cranberry</p>				<p>cardiovasculaires athérosclérotiques chez les patients à risque</p> <p>PRÉCAUTIONS D'EMPLOI</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hyper-uricémie - Antécédents de lithiase rénale ou personne à risque de calculs rénaux
<p>Nom français :</p> <p>Orthosiphon, « Thé de Java »</p> <p>Nom latin :</p> <p><i>Orthosiphon stamineus</i></p> <p>Nom anglais :</p> <p>Java Tea</p>	<p>Feuilles et sommités fleuries</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Sels de potassium (3 %) - Tanins (5-6%) - Phytostérols - Diterpènes : orthosiphonones A et B, orthosiphols, staminol A... - Triterpènes libres (α-amyrine, acide ursolique, β-sitostérol) - Dérivés d'acides phénols : acide rosmarinique et dérivés de l'acide lithospermique - Flavonoïdes comportant des groupements méthoxylés : sinensétine, eupatorine, scutellaréine, salvigénine, tétraméthoxyflavone... - Saponines triterpéniques 	<ul style="list-style-type: none"> - Effet diurétique (épargneur de K^+) très net avec forte augmentation du volume urinaire et de l'élimination des chlorures - Augmentation de l'élimination de l'acide urique et de l'urée - Activité bactériostatique - Activité anti-inflammatoire - Effet hypoglycémiant et anti-cholestérolémiant - Effet antihypertenseur - Action cholérétique et cholagogue 	<ul style="list-style-type: none"> - « [...] traditionnellement utilisé 1° pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive ; 2° pour faciliter l'élimination rénale d'eau ; 3° comme adjuvant des traitements amaigrissants. » (13) - Diurétique puissant - En prévention des cystites - Maladies inflammatoires et bactériennes des voies urinaires - Hypertension artérielle - Hyper-uricémie, lithiase urique - Hypercholestérolémie <p>PRÉCAUTIONS D'EMPLOI</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'utilisation de l'Orthosiphon n'est pas recommandée chez la femme enceinte ou allaitante (12) - Calculs urétraux et biliaires symptomatiques

TRAITEMENT PREVENTIF DES MIGRAINES

PLANTE	DROGUES*	COMPOSITION CHIMIQUE DE LA DROGUE*	ACTIVITES PHARMACOLOGIQUES*	PRINCIPALES INDICATIONS*
<p>Nom français :</p> <p>Grande camomille, Partenelle</p> <p>Nom latin :</p> <p><i>Tanacetum parthenium</i>, <i>Chrysanthemul parthenium</i></p> <p>Nom anglais :</p> <p>Feverfew, idsummer daisy</p>	<p>Parties aériennes (capitules floraux) entières ou fragmentées, séchées</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Lactones sesquiterpéniques : parthénolide - Flavonoïdes : surtout des dérivés de l'apigénol et du lutéolol - Mélatonine 	<ul style="list-style-type: none"> - Action antimigraineuse par blocage de la sérotonine responsable de la douleur - Inhibition de l'agrégation plaquettaire par inhibition de la phospholipase A2 ; la migraine est liée à des anomalies du fonctionnement plaquettaire - Activité antispasmodique et activateur de la circulation sanguine au niveau des capillaires 	<ul style="list-style-type: none"> - « [...] traditionnellement utilisé 1° dans la prévention des céphalées ; 2° dans le traitement des règles douloureuses. » (13) - Prévention des crises migraineuses et des céphalées <div style="background-color: #cccccc; padding: 2px; text-align: center;">PRÉCAUTIONS D'EMPLOI</div> <ul style="list-style-type: none"> - « Il est recommandé d'interrompre le traitement de temps à autre en réduisant progressivement la dose durant le mois qui précède l'interruption. Ne pas utiliser chez la femme enceinte ou allaitante. » (13) <div style="background-color: #cccccc; padding: 2px; text-align: center;">CONTRE-INDICATION</div> <ul style="list-style-type: none"> - « Contre-indiquée en cas d'allergie aux Astéraceae. » (13)

Annexe 6 : Table des Interactions médicamenteuses, cytochrome P450 et P-glycoprotéine (P-gp) d'après (25)

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES, CYTOCHROMES P450 ET P-GLYCOPROTEINE (Pgp)

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	PgP		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	PgP		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	PgP	
acénocoumarol										étoposide											paclitaxel									
acide méfenamique										étravirine											pantoprazole									
acide valproïque										felbamate											paracétamol									
agomelatine										féلودipine											paroxétine									
alfentanil										fentanyl											phénobarbital									
alprazolam										fexofénadine											phenprocoumone									
amiodarone										finastéride											phénytoïne									
amitriptyline										flécainide											pioglitazone									
amlodipine										fluoxétine											piroxicam									
apixaban										flurbiprofène											prasugrel									
aripiprazole										fluvastatine											prednisolone									
artéméthér										fluvoxamine											proguanil									
atazanavir										fosamprenavir											prométhazine									
atomoxétine										galantamine											propafénone									
atorvastatine										géfinitib											propofol									
bisoprolol										gestodène											propranolol									
bortézomib										glibenclamide											quetiapine									
bosentan										glicazide											quinidine									
bromocriptine										glimépiride											quinine									
buprénorphine										granisétron											ranitidine									
bupropion										halopéridol											rabéprazole									
caféine										hydrocodone											réboxétine									
cannabidiol										ibuprofène											répaglinide									
carbamazépine										ifosfamide											rifabutine									
carvédilol										imatinib											rilpivirine									
célécoxib										imipramine											rispéridone									
celiprolol										indinavir											ritonavir									
chlorphéniramine										irbésartan											rivaroxaban									
ciclosporine										isradipine											saquinavir									
citalopram										itraconazole											saxagliptine									
clarithromycine										kétoconazole											sertraline									
clobazam										lansoprazole											sildenafil									
clomipramine										letrozole											simvastatine									
clonazépam										lévomépromazine											sirolimus									
clopidogrel										lidocaïne											sorafénib									
clozapine										lopéramide											sufentanil									
cobisistat										lopinavir											sulfaméthoxazole									
codéine										loratadine											sunitinib									
colchicine										losartan											tacrolimus									
cortisol										luméfántrine											tadalafil									
cyclophosphamide										maprotiline											tamoxifène									
dabigatran										maraviroc											tamsulosine									
darunavir										médroxyprogestérone											ténoxican									
dasatinib										méfloquine											terbinafine									
delavirdine										méloxican											terféndadine									
désogestrel										méthadone											testostérone									
dexaméthasone										méthylprednisolone											THC									
dextrométhorphane										metoclopramide											théophylline									
diazépam										métoprolol											ticagrelor									
diclofénac										miansérine											timolol									
dienogest										midazolam											tizanidine									
digoxine										mifépristone (RU486)											tolbutamide									
dihydrocodéine										mirtazapine											toltérodine									
dihydroergotamine										mollobémide											torasémide									
diltiazem										modafinil											tramadol									
diphénhydramine										montélukast											trazodone									
docétaxel										naproxène											triazolam									
dolutegravir										natéglinide											trimipramine									
donépézil										nébivolol											tipranavir (avec ritonavir)									
dronédarone										nelfinavir											tropisétron									
duloxétine										névirapine											vardénafil									
dutastéride										nifédipine											venlafaxine									
ecstasy (MDMA)										nilotinib											vérapamil									
efavirenz										nimodipine											vinblastine									
elvitravir										nitrendipine											vincristine									
ergotamine										noréthistérone											voriconazole									
erlotinib										nortriptyline											warfarine									
érythromycine										olanzapine											zafirlukast									
ésoméprazole										oméprazole											zolmitriptan									
éthanol										ondansétron											zopiclone									
éthinyloestradiol										oxybutynine											zuclopenthixol									
éthosuximide										oxycodone																				

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

Tableau 1 : Substrats des cytochromes P450 et de la Pgp

Annexe 6 (suite) : Table des Interactions médicamenteuses, cytochrome P450 et P-glycoprotéine (P-gp) d'après (25)

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2D6	2E1	3A4/5	Pgp	
acide valproïque										erythromycine										néfazodone								
amiodarone										ésoméprazole										nelfinavir								
ananas										éthinylestrodiol									nifédipine									
atazanavir										étravirine									nilotinib									
bortézomib										felbamate									nitrendipine									
bupropion										flécaïnide									norfloxacine									
cannabidiol										fluconazole									oméprazole									
célécoxib										fluoxétine									pantoprazole									
chardon marie (silibinine)										fluvastatine									paroxétine									
chloroquine										fluvoxamine									prasugrel									
chlorpromazine										fosamprenavir									prométhazine									
ciclosporine										géfitinib									propafénone									
cimétidine										gemfibrozil									quétiapine									
ciprofloxacine										gestodène									quinidine									
citalopram										grapefruit, orange de Seville									réboxétine									
clarithromycine										halopéridol									réglisse									
clomipramine										imatinib									rilpivirine									
clopidogrel										indinavir									rispéridone									
cobisistat										irbésartan									ritonavir									
curcuma										isoniazide									roxithromycine									
darunavir										itraconazole									saquinavir									
dasatinib										kétoconazole									sertraline									
delavirdine										lansoprazole									simvastatine									
désogestrel										lévomépromazine									sorafénib									
dihydralazine										lopinavir									sulphaméthoxazole									
diltiazem										losartan									terbinafine									
diphénhydramine										luméfantrine									tiranavir (avec ritonavir)									
dipyridamole										méthadone									topiramate									
disulfirame										métoclopramide									triméthoprim									
doxycycline										métronidazole									venlafaxine									
dronédarone										miconazole									vérapamil									
duloxétine										modobémide									vinblastine									
efavirenz										modafinil									voriconazole									
erlotinib										natéginide									zafirlukast									

Tableau 2. Inhibiteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

inhibiteur puissant

inhibiteur modéré

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

Tableau 3. Inducteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

inducteur puissant

inducteur modéré

Inhibition

Cytochromes : L'impact dépend de : a) l'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, elle en ralentira l'élimination, d'où un risque d'hémorragie justifiant une adaptation posologique et un suivi INR rapproché. La fluoxétine inhibe fortement l'activité du CYP2D6; associée à la codéine, elle peut en abaisser l'efficacité (! signifie que la codéine génère un métabolite actif, la morphine).

P-glycoprotéine : L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et de la puissance de l'inhibiteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inhibiteur (4 demi-vies). Exemple : la ciclosporine inhibe fortement l'activité de la Pgp. Associée à l'indinavir, substrat de la Pgp, elle entraînera une augmentation de sa biodisponibilité.

Induction

Cytochromes : L'impact dépend de : a) importance relative de la voie d'élimination induite par rapport à la clairance totale; b) présence ou non de métabolites actifs et c) concentrations d'inducteur. A l'arrêt du traitement inducteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). Exemple : Le millepertuis induit progressivement et puissamment l'activité du CYP3A4. Il accélérera fortement l'élimination de l'éthinylestrodiol, substrat majeur du CYP3A4, et l'effet contraceptif ne sera plus assuré; il faudra donc prévoir un autre mode de contraception.

P-glycoprotéine : L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et la puissance de l'inducteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inducteur (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). Exemple : la rifampicine induit fortement l'activité de la Pgp. Associée au rivaroxaban, substrat de la Pgp, elle entraînera une diminution de sa biodisponibilité.

Des tableaux dynamiques régulièrement mis à jour et comprenant davantage de molécules sont accessibles sur le site www.pharmacodln.ch, rubrique Centre d'Informations thérapeutiques et de pharmacovigilance > outils > carte dynamique des interactions médicamenteuses et CYP

Centre d'Informations thérapeutique et de pharmacovigilance

Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires, 1211 Genève 14

Tel. 022 372 99 32 - Fax 022 372 99 45 - www.pharmacodln.ch - Copyright SPTC - Genève, Octobre 2014

Annexe 7 : Tableaux recensant les données bibliographiques trouvées au cours de mes recherches sur les Interactions plante-médicament utilisés à la ménopause

Légende :

En gris : Sources trouvées mais déjà référencées dans HEDRINE

Principales abréviations retrouvées au sein des tableaux ci-après :

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

ASC : Aire Sous la Courbe

ATCD : Antécédent

AVK : Anti-Vitamines K1

CAT : Conduite À Tenir

CAS : *Case Report*, Cas rapporté

Cp : Comprimé

CYP : CYtochrome P450

EC : Étude Clinique

Ex : Exemple

EMA : Étude sur Modèle Animal

EIV : Étude *in vitro*

INR : *International Normalized Ratio*

GLA : GLA (gamma linolenic acid)

LED : Lupus Erythémateux Déssiminé

mg/j : milligramme par jour

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAS : Pression Artérielle Systolique

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PC : PharmacoCinétique

PD : PharmacoDynamique

PEC : Prise En Charge

PDE-5 : PhosphoDiEstérase-5

P-gp : *P-glycoprotein*, Glycoprotéine P

SNC : Système Nerveux Central

THM : Traitement Hormonal de la Ménopause

UGT : *Uridine 5'-diphospho-GlucuronosylTransferase*

Actée à grappes noires / *Actaea racemosa L.* : nombreuses données déjà présentes sur HEDRINE

Mécanismes impliqués	Effets	Intensité	Notes & Interprétations	Références
Étude Clinique (EC) Actée à grappes noires + Digoxine	Pas de modification des taux de médicament	Aucune	Étude clinique sur 16 volontaires sains recevant un extrait d'Actée à grappes noires (extrait standardisé à 2,5 % de glycosides triterpéniques), 20 mg 2 fois/j pendant 14 jours avec une dose orale unique de 400 mg de Digoxine (médicament substrat de la P-gp). Aucun changement significatif de la pharmacocinétique de la Digoxine et aucun effet indésirable grave signalé. Actée à grappes noires ne semble pas être un puissant modulateur de la P-gp <i>in vivo</i> .	<u>2006 Jan, Drug Metabolism and Disposition : the biological fate of chemicals; 34(1):69-74 (71)</u>
Actée à grappes noires + Médicaments hépatotoxiques* (PD)	Effet additif →Majoration possible de l'hépatotoxicité	Inconnue	Actée à grappes noires étant hépatotoxique, la prise concomitante avec des médicaments hépatotoxiques peut théoriquement majorer le risque d'hépatotoxicité. L'hépatotoxicité est attribuée aux glycosides triterpéniques. CAT : association déconseillée théoriquement *Exemples de Médicaments hépatotoxiques : Amiodarone, Flécaïnide, Clopidogrel, Prasugrel, Fluindione, Dabigatran, Rivaroxaban, Acide valproïque, Carbamazépine, Gabapentine,, Prégabaline, Lamotrigine, Lévétiracéпам, Topiramate, Phénytoïne, Phénobarbital, Entacapone, Tolcapone, Isoniazide, Rifampicine, Léflunomide, Méthotrexate, Sulfazalazine, Azathioprine, Ciclosporine, Evérolimus, Tacrolimus, Cyprotérone, Tamoxifène, Méthyl dopa, Fluconazole, Itraconazole, Erythromycine, Atorvastatine, Pravastatine, Simvastatine, Ezétimibe, Allopurinol, Montélukast, Néfopam, Paracétamol, etc.	<u>2013 Jan, Alimentary Pharmacology & Therapeutics; 37(1):3-17 (72)</u> <u>2011 Jun, Pharmacoepidemiology and Drug Safety; 20(6):567-582 (73)</u> <u>2011 Jul-Sep, Annals of Hepatology; 10(3):249-59 (74)</u> <u>2011 Apr, Menopause; 18(4):366-75 (75)</u> <u>2008, Menopause; 15(4):628-38 (76)</u> <u>2014 Jun, Experimental and Molecular Pathology; 96(3):279-83 (77)</u>

				<p><u>2013 Sep, European Journal of Gastroenterology and Hepatology; 25(9):1093-8 (78)</u></p> <p><u>2011 Jul, Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology; 7(7):875-90 (79)</u></p> <p><u>2009 Sep-Oct, Menopause;16(5):956-65 (80)</u></p> <p><u>2009 Aug, Maturitas; 63(4):302-14 (81)</u></p> <p><u>2007 Nov, Cellular and Molecular Life Sciences; 64(21):2848-57 (82)</u></p> <p><u>2006 July; Black cohosh. UK Public Assessment Report. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (83)</u></p>
<p>Étude sur modèle animal (EMA)</p> <p>Actée à grappes noires + Cisplatine</p>	Avéré	Moyenne	<p>L'Actée semble décroître la cytotoxicité du Cisplatine sur cellules de cancer du poumon sur modèle animal.</p> <p>L'Actée à grappes noires pourrait diminuer la cytotoxicité et donc l'efficacité du Cisplatine utilisé comme anti-cancéreux.</p> <p>CAT : association déconseillée théoriquement.</p>	<p><u>2005 Apr, Breast Cancer Research and Treatment; 90(3):233-9 (84)</u></p>
<p>Étude <i>in vitro</i> (EIV)</p> <p>Actée à grappes noires + Tamoxifène</p>	Diminution de l'efficacité clinique du Tamoxifène	Faible	<p>Étude <i>in vitro</i> suggère que la co-administration de l'Actée à grappes noires (extrait éthanolique à 75 %, standardisé à 5,6 % de glycosides triterpéniques) avec Tamoxifène pourrait interférer avec le métabolisme de ce dernier. En effet, l'étude montre une inhibition de la formation des métabolites du Tamoxifène.</p>	<p><u>2011 Dec, Xenobiotica; 41(12):1021-1030 (85)</u></p>

			<p>Mécanisme suspecté : inhibition du CYP2D6 et CYP3A4. Possible diminution de l'efficacité clinique du Tamoxifène. Cependant des études cliniques supplémentaires sont nécessaires pour déterminer la signification clinique de ces résultats <i>in vitro</i>.</p> <p>Toutefois, une autre étude <i>in vitro</i> sur des cellules cancéreuses du sein révèle un effet cytotoxique de l'Actée à grappes noires ainsi qu'une synergie d'action avec le Tamoxifène pour l'inhibition de la croissance des cellules cancéreuses.</p>	<p><u>2007 Nov, Canadian Journal of Physiology and Pharmacology; 85(11):1153-9</u> (86)</p>
<p>Actée à grappes noires + Œstrogènes (Ex : 17β- Œstradiol, Œstriol, Ethinylestradiol) / Anti-œstrogènes (Ex : Tamoxifène) (PD)</p>	<p>Agoniste d'action/ Antagoniste d'action</p>	<p>Faible</p>	<p>L'Actée à grappes noires contient des constituants à activité œstrogénique ou anti-œstrogénique (phyto-œstrogènes).</p> <p>Théoriquement, l'Actée à grappe peut interagir avec l'hormonothérapie et changer le niveau d'hormones dans l'organisme.</p> <p>Association déconseillée théoriquement.</p>	<p>Williamson EM, Driver S, Baxter K. <i>Stockley's herbal medicines interactions: a guide to the interactions of herbal medicines. Second Edition. London: Pharmaceutical Press; 2013</i> (30)</p> <p><u>2003 Oct, Eur J Endocrinol; 149(4):351-62</u> (87)</p> <p><u>2013 May, Planta Medica; 79(7):538-553</u> (88)</p>
<p>Actée à grappes noires + Fer (per os) (PC)</p>	<p>Malabsorption du fer</p>	<p>Faible</p>	<p>Diminution théorique de l'absorption du fer due à la présence de tanins pouvant former un complexe avec le fer.</p> <p>CAT : prendre l'Actée à grappes noires à 2 heures d'intervalle du Fer.</p>	<p><u>2001 Sep, Le médecin du Québec, 36(9):57-63</u> (89)</p>
<p>Actée à grappes noires + Médicaments pro-sérotoninergiques* (PD)</p>	<p>Risque accru de syndrome sérotoninergique</p>	<p>Faible</p>	<p>Des études <i>in vitro</i> et sur modèle animal ont montré que l'Actée à grappes noires (extrait de racines) agissait comme un agoniste partiel des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A} et 5-HT₇ ce qui suggère un blocage de la recapture de la sérotonine et donc un effet sérotoninergique potentiel.</p> <p>Théoriquement, la prise d'Actée à grappes noires et de</p>	<p><u>2003 Sep, Journal of Agricultural and Food Chemistry; 51(19):5661-70</u> (90)</p> <p><u>2008 Dec, Journal of Agricultural and Food Chemistry; 56(24):11718-26</u> (91)</p>

			<p>médicaments pro-sérotoninergiques peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique.</p> <p>*Exemples de médicaments pro-sérotoninergiques : Duloxétine, Milnacipran, Venlafaxine / Citalopram, Escitalopram, Fluoxétine, Paroxétine, Sertraline / Moclobémide / Clozapine, Miansérine, Mirtazapine, Olanzapine, Rispéridone / Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan / Tramadol, Fentanyl, Méthadone / Lithium/ Buspirone, etc.</p>	<p><u>2012 Apr, Biomedical Research; 33(2):133-7</u> (92)</p> <p><u>2013 May, Planta Medica; 79(7):538-53</u> (88)</p> <p><u>2014 Dec, Biomedical Research; 28(12):1647-51</u> (93)</p>
Hémorragie (PD)	Antiagrégant plaquettaire/ Anticoagulant	Faible	L'Actée à grappes noires contient des constituants coumariniques et de l'acide salicylique qui peuvent théoriquement potentialiser les effets des Antiagrégants plaquettaires et Anticoagulants et donc potentialiser le risque de saignement.	<u>2011 May, International Journal of Pharmaceutical Research and Development; 3(3):136-153</u> (94)
Case Report (CAS)	Hépatotoxicité (Insuffisance hépatique fulminante)	Forte	Femme de 47 ans a subi en urgence une greffe de foie pour insuffisance hépatique fulminante une semaine après avoir commencé un traitement à base d'Actée à grappes (type d'extrait et quantité ingérée non spécifiés). Seule le remède à base d'Actée à grappe noire a été mis en cause. La causalité n'a pas été établie mais il semblerait que l'Actée à grappes noires soit incriminée.	<u>2002 Oct, The Medical Journal of Australia; 177(8):440-3</u> (95)
Case Report (CAS)	Hépatotoxicité (Ictère)	Forte	Femme de 43 ans a signalé avoir pris une préparation à bases de plantes contenant de l'Actée à grappes noires ainsi que Scutellaire casquée, Valériane et cinq autres ingrédients à base de plantes. Elle a présenté un ictère et des troubles de la fonction hépatique avec élévation des paramètres hépatiques. La causalité n'a pas été établie mais il semblerait que l'Actée à grappes noires soit incriminée.	<u>2002 Oct, The Medical Journal of Australia; 177(8):440-3</u> (95)
Case Report (CAS)	Hépatotoxicité (Insuffisance hépatique aiguë)	Forte	Femme de 52 ans a présenté une fatigue et une léthargie, suivie d'une jaunisse environ 3 mois après avoir débuté une préparation liquide à base de plantes contenant : Cimicifuga racemosa, Hydrastis canadensis, Gingko biloba et Avena sativa. La patiente présenta des signes d'insuffisance hépatique avec	<u>2003 Oct, The Medical Journal of Australia; 179(7):390-1</u> (96)

			<p>encéphalopathie hépatique progressive et une aggravation de la coagulation conduisant à une transplantation hépatique environ 4 semaines après l'admission. Les autres causes d'insuffisance hépatique aiguë ont été exclues.</p> <p>Le foie explanté montrait une nécrose massive.</p> <p>Cette hépatotoxicité a été fortement attribuée à la présence d'Actée à grappes noires dans cette préparation à bases de plantes, les autres plantes n'ayant pas été impliquées dans des cas d'insuffisance hépatique aiguë.</p>	
Case Report (CAS)	Hépatotoxicité (Insuffisance hépatique fulminante)	Forte	<p>Femme de 50 ans admise à l'hôpital suite à l'apparition soudaine d'une jaunisse, d'urines foncées et selles de couleur claire. Dans les 5 mois avant l'apparition des symptômes, la patiente avait pris un extrait de racines d'Actée à grappes noires (500 mg tous les jours). Le diagnostic d'insuffisance hépatique fulminante liée à l'utilisation d'Actée à grappes noires a été posé. La patiente a subi une transplantation hépatique.</p>	<u>2005 Mar, Digestive Diseases and Sciences; 50(3):538-9 (97)</u>
Case Report (CAS)	Hépatotoxicité (Hépatite aiguë sévère)	Forte	<p>Femme de 54 ans a présenté une fatigue et une perte de poids 6 à 8 mois après le début d'une prise d'Actée à grappes noires (1000 mg/jour) contre les symptômes de la ménopause. Elle n'avait aucun antécédent de maladie du foie, ne consommait pas d'alcool avec excès, n'avait pas de facteur de risque d'hépatite virale et prenait de la Lévothyroxine (100 µg par jour).</p> <p>A l'examen, elle présentait des paramètres hépatiques élevés (ASAT/ALAT/Phosphatases alcalines/Bilirubine totale), la biopsie du foie montrait une nécrose hépatocellulaire sévère et une inflammation compatible avec une hépatite aiguë sévère nécessitant une transplantation hépatique. La patiente décéda 39 jours après l'admission.</p> <p>Aucune autre cause évidente n'était présente et la patiente ne prenait aucun autre traitement qui pourrait être considéré comme hépatotoxique. L'Actée à grappes noires a donc été incriminée.</p>	<u>2006 Jun, Liver Transplantation; 12(6):989-92 (98)</u>

Case report (CAS)	Hépatotoxicité (Hépatite aiguë)	Forte	Femme de 51 ans, a présenté des nausées, arthralgies et une jaunisse. Elle avait pris un complément alimentaire à base d'un extrait de racines d'Actée à grappes noires (20 mg par comprimé, 2 fois/j pendant 2 mois). Le diagnostic d'une lésion hépatique aiguë secondaire à l'ingestion d'Actée à grappes noires a été posé. Au cours des semaines suivantes, l'ictère de la patiente s'est aggravé et la patiente a présenté une insuffisance hépatique aboutissant à une greffe hépatique.	<u>2008, The Medical Journal of Australia; 188(7):420-22</u> (99)
Case report (CAS)	Hépatotoxicité (Hépatite chronique)	Forte	Femme de 58 ans, présenta une fatigue et une faiblesse, à la suite de la prise d'Actée à grappes noires (80 mg d'extraits de racine par jour), en plus de médicaments contre l'hypertension artérielle (Irbésartan 150 mg par jour), l'hypothyroïdie (Lévothyroxine 100 µg par jour), l'hypercholestérolémie (Simvastatine 20 mg par jour) et le diabète (Insuline). La Simvastatine a été arrêtée mais aucune amélioration de son état n'a été observée. Trois mois plus tard, l'Actée à grappes noires a été abandonnée : dans les deux semaines qui ont suivi son arrêt les taux sériques de transaminases ont diminué, deux mois plus tard ses symptômes étaient résolus et les tests hépatiques étaient revenus à la normale. Malgré un manque d'information sur la durée d'utilisation de l'Actée à grappes noires et de données cliniques importantes, la concordance entre l'arrêt de l'Actée et l'amélioration de l'état clinique a été favorable à l'imputation de la plante avec le développement de l'atteinte hépatique chronique.	<u>2009 Aug, European Journal of Gastroenterology & Hepatology; 21(8):941-5</u> (100)
Case report (CAS) Luzerne/Actée à grappes noires + Azathioprine/Ciclosporine	Avéré	Forte	Patiente de 59 ans, greffée du rein 16 ans avant son admission, prenant Azathioprine 50 mg /j et Ciclosporine 75 mg 2 fois/j, a commencé à consommer un complément alimentaire à base de Luzerne et d'Actée à grappes sur avis médical pour de graves symptômes de la ménopause. Son taux de créatinine sérique est passé d'une valeur comprise entre 97 et 124 µmol/L à 168 µmol/L après 4 semaines, et à	<u>2003, American Journal of Transplantation; 3:1608-9</u> (101) <u>1998, Archives of Internal Medicine; 158(20):2200-11</u> (102)

			<p>256 µmol/L après 6 semaines sans modification des doses de Ciclosporine. La biopsie a révélé un rejet aigu sévère avec une vascularite et elle a été traitée avec des corticostéroïdes et anti-immunoglobuline de lymphocytes T avec une amélioration partielle de la fonction rénale.</p> <p>L'administration de la Luzerne semble à l'origine de l'immunostimulation ayant contribué au rejet de greffe aigu chez cette patiente chez qui la fonction rénale était stable depuis de nombreuses années sous faibles doses de Ciclosporine. D'autre part aucune donnée de la littérature ne révèle un effet immunomodulateur de l'Actée à grappes noires.</p>	<p><u>2014 Mar, Renal Failure; 36(2):309-12</u> (103)</p>
<p>Case Report (CAS)</p> <p>Actée à grappes noires + Atorvastatine</p>	<p>Avéré</p>	<p>Forte</p>	<p>Femme de 53 ans, sous traitement chronique avec de l'Atorvastatine, l'Aspirine, de la Glucosamine/Chondroïtine et de l'Œstradiol (par voie vaginale), a commencé un traitement par Actée à grappes noires (type d'extrait, quantité et durée non précisés).</p> <p>Il a été détecté une élévation aiguë de ses enzymes hépatiques sans aucune cause étiologique expliquée. Après l'arrêt de l'Actée à grappes noires, au bout d'une semaine, les taux d'enzymes hépatiques mesurés étaient réduits et au bout d'un mois ils étaient retournés à la normale.</p> <p>Mécanisme suspecté : inhibition du CYP3A4 entraînant une élévation de la concentration d'Atorvastatine (substrat du CYP3A4) et donc une augmentation de ces effets indésirables (élévation des enzymes hépatiques).</p> <p>La prise concomitante de l'Actée à grappes noires et d'Atorvastatine semble augmenter le risque d'hépatotoxicité.</p>	<p><u>2007 Aug, Journal of Pharmacy Practice; 20(4):341-6</u> (104)</p>

Alchémille vulgaire / *Alchemilla vulgaris* :

Mécanismes impliqués	Effets	Intensité	Notes	Références
Aucune information trouvée concernant d'éventuelles interactions avec les traitements allopathiques.				

Alfalfa / Luzerne / *Medicago sativa* :

Mécanismes impliqués	Effets	Intensité	Notes & Interprétations	Références
Case report (CAS) Luzerne/Actée à grappes noires + Azathioprine/Ciclosporine	Avéré	Forte	<p>Patiente de 59 ans, greffée du rein 16 ans avant son admission, prenant Azathioprine 50 mg/jo et Ciclosporine 75 mg 2 fois/j, a commencé à consommer un complément alimentaire à base de Luzerne et d'Actée à grappes sur avis médical pour de graves symptômes de la ménopause. Son taux de créatinine sérique est passé d'une valeur comprise entre 97 et 124 µmol/L à 168 µmol/L après 4 semaines, et à 256 µmol/L après 6 semaines sans modification des doses de Ciclosporine. La biopsie a révélé un rejet aigu sévère avec une vascularite et elle a été traitée avec des corticostéroïdes et anti-immunoglobuline de lymphocytes T avec une amélioration partielle de la fonction rénale.</p> <p>L'administration de la Luzerne semble à l'origine de l'immunostimulation ayant contribué au rejet de greffe aigu (par diminution de l'efficacité du médicament antirejet Ciclosporine) chez cette patiente chez qui la fonction rénale était stable depuis de nombreuses années sous faibles doses de Ciclosporine.</p> <p>D'autre part aucune donnée de la littérature ne révèle un effet immunomodulateur de l'Actée à grappes noires.</p>	<p><u>2003, American Journal of Transplantation; 3:1608-9</u> (101)</p> <p><u>1998, Archives of Internal Medicine; 158(20):2200-2211</u> (102)</p> <p><u>2014 Mar, Renal Failure; 36(2):309-12</u> (103)</p>
Case report (CAS)	Risque accru (Pancytopenie)	Forte	<p>Pancytopenie observée chez un homme de 59 ans, apparemment en bonne santé, suite à l'ingestion de graines de Luzerne (80 à 160 mg par jour) à 8 reprises pour des périodes allant jusqu'à 6 semaines pendant les 5 premiers mois (participation à une étude clinique : effet de la Luzerne sur le taux de cholestérol plasmatique).</p> <p>Son taux de cholestérol plasmatique est passé de 2,18 g/L à 1,3-1,6 g/L.</p> <p>Aucun symptôme n'a été observé au cours de l'étude clinique sauf des flatulences au début lors de l'ingestion des graines.</p> <p>Un test sanguin de routine à la fin de la période d'observation</p>	<p><u>1981, The Lancet; 317(8220):615</u> (105)</p>

			<p>a révélé une légère anémie et leucopénie. L'examen physique a révélé une splénomégalie modérée. A l'arrêt de l'ingestion des graines de Luzerne, la taille de la rate a diminué et est revenue à la normale, les valeurs hématologiques sont revenues lentement à la normale. Dans ce cas, les anomalies hématologiques et sérologiques ont été associées à l'ingestion de graines de Luzerne. La nature de la substance toxique n'a pas été déterminée mais il semblerait que la Canavanine, analogue structural de l'arginine, en soit la cause.</p>	
<p>Luzerne + Médicaments AVK (Ex : Acénocoumarol, Fluindione, Warfarine) (PD)</p>	<p>Avéré (Augmentation de l'INR donc diminution de l'effet anticoagulant des AVK)</p>	<p>Forte</p>	<p>La luzerne contient de grande quantité de vitamine K. La vitamine K est utilisée par l'organisme comme cofacteur pour permettre la coagulation sanguine. Les AVK sont utilisés pour ralentir la coagulation du sang, ainsi l'utilisation de la Luzerne peut diminuer l'efficacité des AVK et donc déséquilibrer l'INR. CAT : augmenter la surveillance de l'INR Remarque : des données disponibles suggèrent qu'il est peu probable que des infusions préparées avec de l'eau posent problème en raison d'une teneur en vitamine K inférieure.</p>	<p><u>2004 May, The American Journal of Medicine; 116(10):651-56</u> (106) <u>2005 May, Thrombosis Haemostasis; 93(5):872-5</u> (107) <u>2010, Methods in Molecular Biology; 663:229-40</u> (108) <u>2010 Aug, British Journal of Clinical Pharmacology; 70(2):164-70</u> (109) <u>2004 Feb, British Journal of Haematology; 124(3):348-54</u> (110) <u>2006 Mar, International Journal for Vitamine and Nutrition Research; 76(2):65-74</u> (111) <u>2003, Drug Safety; 26(15):1075-92</u> (112) <u>2005 May, Archives of Internal Medicine; 165(10):1095-106</u> (113)</p>

				<p>2006 May, Expert Opinion of Drug Safety; 5(3):433-51 (114)</p> <p>2007, US Pharmacist; 1:42-55 (115)</p> <p>2007 Jan, The American Journal of Clinical Nutrition; 85(1):269S-276S (116)</p> <p>2010 Fev, Annals of pharmacotherapy; 44(2):311-324 (117)</p> <p>2012 Nov, The International Journal of Clinical Practice; 66(11):1056-78 (118)</p>
Statut hormonal (PD)	Phyto-œstrogènes	Faible	Les phyto-œstrogènes sont susceptibles d'interagir avec l'hormonothérapie.	HEDRINE
<p>Luzerne + Contraceptifs oraux</p> <p>(Ex : 17 β-Œstradiol, Œstriol, Ethinylestradiol)</p> <p>(PD)</p>	Diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux	Faible	<p>La luzerne contient des phyto-œstrogènes qui pourraient avoir des effets similaires aux œstrogènes.</p> <p>Ainsi la prise concomitante de Luzerne et d'une pilule contraceptive peut théoriquement diminuer l'efficacité contraceptive de la pilule.</p> <p>CAT : par mesure de prévention utiliser un autre moyen de contraception (préservatifs).</p>	Williamson EM, Driver S, Baxter K. Stockley's herbal medicines interactions: a guide to the interactions of herbal medicines. Second Edition. London: Pharmaceutical Press; 2013 (30)
<p>Luzerne + Œstrogènes</p> <p>(Ex : 17 β-Œstradiol, Œstriol, Ethinylestradiol)</p> <p>(PD)</p>	Diminution de l'effet des œstrogènes	Faible	<p>La luzerne contient des phyto-œstrogènes pouvant mimer l'action des œstrogènes.</p> <p>Ainsi la prise concomitante de Luzerne et d'œstrogènes peut théoriquement diminuer les effets des œstrogènes.</p>	Williamson EM, Driver S, Baxter K. Stockley's herbal medicines interactions: a guide to the interactions of herbal medicines. Second Edition. London: Pharmaceutical Press; 2013 (30)

<p style="text-align: center;">Statut immunitaire (PD)</p>	<p>Immunostimulant</p>	<p>Faible</p>	<p>La luzerne semble modifier la réponse immunitaire. Elle serait immunostimulante.</p> <p>Un constituant de la Luzerne, la L-canavanine, a été associé chez l'Homme et les animaux (Singes) au développement d'un syndrome de type Lupus ou d'une exacerbation d'un Lupus Érythémateux Disséminé (LED).</p> <p><i>In vitro</i>, la Luzerne semble agir sur les lymphocytes T CD8 et CD4. Le mécanisme d'action reste inconnu.</p> <p>Les effets immunomodulateurs de la L-Canavanine peuvent expliquer l'induction ou l'exacerbation du LED par la Luzerne.</p>	<p><u>1985 Jan, Arthritis and Rheumatism; 28(1):52-7</u> (119)</p> <p><u>1985 Oct, Arthritis and Rheumatism; 28(10):1198-1200</u> (120)</p> <p><u>1998, Archives of Internal Medicine; 158(20):2200-11</u> (102)</p> <p><u>1982, Journal of Medical Primatology; 11(2):106-18</u> (121)</p> <p><u>1982 Apr, Science; 216(4544):415-7</u> (122)</p> <p><u>1983 Jun, The New England Journal of Medicine; 308(22):1361</u> (123)</p> <p><u>1982 May, American Journal of Kidney Diseases; 1(6):345-52</u> (124)</p> <p><u>1989 Dec, The Kobe Journal of Medical Sciences; 35(5-6):287-98</u> (125)</p> <p><u>1990 Apr, Clinical Immunology and Immunopathology; 55(1):97-108</u> (126)</p> <p><u>1991 May, Rheumatic Diseases Clinics of North America; 17(2):323-32</u> (127)</p>
---	------------------------	---------------	--	--

				<p><u>1994 Oct, The American Journal of Clinical Nutrition; 60(4):639-40</u> (128)</p> <p><u>1995 Nov, The American Journal of Clinical Nutrition; 62(5):1025-6</u> (129)</p> <p><u>2006 Jul, Autoimmunity Review; 5(6):429-35</u> (130)</p>
<p>Luzerne + Immunosuppresseurs/ Corticostéroïdes*</p> <p>(PD)</p>	<p>Immunostimulant Antagonisme d'action</p>	<p>Faible</p>	<p>Les effets immunostimulants de la Luzerne peuvent théoriquement compenser les effets immunosuppresseurs des médicaments immunosuppresseurs donc diminuer leur efficacité.</p> <p>*Exemples d'immunosuppresseurs et Corticostéroïdes : Abatacept, Acide mycophénolique, Bélatacept, Bélimumab, Eculizumab, Evérolimus, Fingolimod, Léflunomide, Natalizumab, Sirolimus, Tériflunomide, Védolizumab, Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Anakinra, Basiliximab, Canakinumab, Tocilizumab, Ustekinumab, Ciclosporine, Tacrolimus, Azathioprine, Lénalidomide, Méthotrexate, Pírfénidone, Pomalidomide, etc. Bétaméthasone, Dexaméthasone, Hydrocortisone, Méthylprednisolone, Prednisolone, Prednisone.</p>	<p><u>1998, Archives of Internal Medicine; 158(20):2200-11</u> (102)</p>
<p>Luzerne + Médicaments photo-sensibilisant*</p> <p>(PD)</p>	<p>Effet additif Phototoxicité →Augmentation de la photosensibilisation</p>	<p>Inconnue</p>	<p>De fortes doses de Luzerne peuvent augmenter la sensibilité au soleil, comme certains médicaments. En prenant ainsi la Luzerne et des médicaments qui augmentent la sensibilité à la lumière du soleil, on pourrait augmenter le risque de coups de soleil, de cloques ou d'éruptions cutanées sur les zones de la peau exposées au soleil.</p> <p>CAT : en cas d'exposition au soleil : porter des vêtements</p>	<p><u>http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/19.html</u></p>

			<p>protecteurs et utiliser un écran solaire à fort indice de protection solaire.</p> <p>*Exemples de médicaments photo-sensibilisant : Amitriptyline, Doxycycline, Métacycline, Minocycline, Tétracycline, Ciprofloxacine, Lévofloxacine, Loméfloxacine, Moxifloxacine, Norfloxacine, Ofloxacine, Triméthoprime/Sulfaméthoxazole, Isotrétinoïne, Hydroxychloroquine, Fénofibrate, etc.</p>	
Case Report (CAS)	Hypoglycémie	Faible	<p>Un cas isolé rapporté en 1962 décrit un jeune homme diabétique traité à l'insuline, mais mal contrôlé, présentant une réduction marquée de la glycémie après la prise d'un extrait aqueux de Luzerne (per os). Il a présenté également une réduction de son taux de glucose sanguin en réponse à du Chlorure de manganèse (per os, 5-10mg), cependant cet effet n'a pas été observé chez d'autres patients diabétiques qui ont également reçu du manganèse.</p> <p>L'auteur de ce cas rapporté a conclu que l'effet hypoglycémiant de la Luzerne était dû à la teneur en manganèse (45,5 mg/kg).</p>	<p><u>1962 Apr, Nature; 194:188-9</u> (131)</p> <p><u>1962 Dec, Lancet; 2(7270):1348-51</u> (132)</p>
Étude sur modèle animal (EMA)	Effet hypoglycémiant	Aucune	<p>Une étude (1997) sur des souris diabétiques induit par la Streptozotocine, recevant des niveaux élevés de Luzerne via l'alimentation (62,5g/kg) et l'eau potable (2,5g/L) ont abouti à des taux de glucose qui étaient semblables à ceux des souris témoins non diabétiques. Les résultats de cette étude ont montré la présence d'une activité hypoglycémiant de la Luzerne.</p>	<p><u>1997 Aug, The British Journal of Nutrition; 78(2):325-34</u> (133)</p> <p><u>1990 Aug, Diabetologia; 33(8):462-4</u> (134)</p>

Aubépine / *Crataegus oxycantha* L. :

Mécanismes impliqués	Effets	Intensité	Notes & Interprétations	Références
Aubépine + Digoxine	Synergie d'action →Potentialisation possible des effets	Inconnue	L'Aubépine contient des alcaloïdes qui peuvent interférer avec l'action de la Digoxine ainsi qu'avec ses mesures sériques.	<u>1998 Nov, Archives of Internal Medicine; 158(20):2200-11</u> (102)

(PD)	indésirables de la Digoxine		L'Aubépine semble avoir un effet tonicardiaque, tout comme la Digoxine (médicament à marge thérapeutique étroite), la prise concomitante d'Aubépine et de Digoxine peut théoriquement augmenter les effets de la Digoxine et augmenter le risque d'effets indésirables (augmentation de la toxicité).	
Étude sur modèle animal (EMA) Aubépine + Digoxine	Interférence avec mesures sériques de Digoxine et Synergie d'action	Faible	Étude <i>in vitro</i> réalisée sur des cultures de cardiomyocytes de rat adulte isolé par mesure transitoire de calcium montre une interférence d'Aubépine avec un dosage sérique de Digoxine et une interaction pharmacodynamique entre les deux. Ces résultats suggèrent donc d'éviter la prise concomitante d'extraits d'Aubépine et de Digoxine.	<u>2012 Nov, The International Journal of Clinical Practice; 66(11):1056-78</u> (135) <u>2010 Aug, Archives of Pathology & Laboratory Medicine; 134(8):1188-92</u> (136)
Étude Clinique (EC) Aubépine + Digoxine	Avéré	Aucune	Les composants flavonoïdiques de l'Aubépine peuvent affecter la fonction de la P-gp et provoquer des interactions avec des médicaments qui sont substrats de la P-gp, comme la Digoxine. Cependant, un essai randomisé en double aveugle portant sur 8 volontaires sains recevant 0,25mg de Digoxine seule par jour pendant 10 jours puis 0,25 mg de Digoxine + un extrait (type non précisé) d'Aubépine dosé à 450 mg 2 fois/j pendant 21 jours, n'a montré aucune modification significative de tous les paramètres pharmacocinétiques mesurés. Aucun effet sur la Glycoprotéine-P.	<u>2003 Jun, Journal of Clinical Pharmacology; 43(6): 637-42</u> (137)
P-gp (PC)	ni inducteur, ni inhibiteur	Aucune	Essai randomisé en double aveugle portant sur 8 volontaires sains recevant 0,25mg de Digoxine seule par jour pendant 10 jours puis 0,25 mg de Digoxine + un extrait d'Aubépine dosé à 450mg 2 fois/j pendant 21 jours. n'a montré aucune modification significative des paramètres pharmacocinétiques mesurés. Aucun effet sur la P-gp.	<u>2003 Jun, Journal of Clinical Pharmacology; 43(6): 637-42</u> (137)
UGT	Inducteur	Inconnue	La Quercétine est conjuguée par UGT1A9 et UGT1A3	<u>2011, Planta Medica; 77(4):311-21</u> (138)

(Uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferase) (PC)			Sur modèle animal la Quercétine induit l'UGT (non spécifique). L'Aubépine est utilisée en Europe pour ses effets cardiotoniques. Elle est riche en flavonoïdes (quercétine, isoquercitrine, rutine, hyperoside et vitexine) que l'on croit responsable de l'activité pharmacologique. La Quercétine est un modulateur <i>in vitro</i> de l'UGT1A1, UGT1A9 et UGT2B17.	2008, Drug Development and Industrial Pharmacy; 34(2): 164-70 (139) 2003 Oct, Carcinogenesis; 24(10):1651-6 (140)
CYP3A4 (PC)	Inducteur	Faible	Un extrait méthanolique d'Aubépine semble être inducteur du CYP3A4 <i>in vitro</i> .	2011 Jun, China Journal of Chinese materia medica; 36(11):1524-7 (141)
Sédation (PD)	Risque accru	Faible	/	HEDRINE 2007 Apr, Phytothérapie; 5(2):76-82 (142)
Aubépine + Bêta-bloquants* (PD)	Synergie d'action →Risque majoré d'hypotension	Inconnue	L'Aubépine peut diminuer la pression artérielle. Théoriquement, il peut y avoir une interaction avec les Bêta-bloquants, pouvant entraîner une baisse de la tension artérielle. *Exemples de Bêta-bloquants : Acébutolol, Aténolol, Bétaxolol, Bisoprolol, Céliprolol, Métoprolol, Nébivolol, Nadolol, Propranolol, Sotalol, Timolol, etc.	2006 Jun, The British Journal of General Practice; 56(527):437-43 (143) 2010 Aug, Cardiovascular Therapeutics; 28(4):246-253 (144)
Aubépine + Inhibiteurs calciques* (PD)	Synergie d'action →Risque majoré d'hypotension	Inconnue	L'Aubépine peut diminuer la pression artérielle. Théoriquement, il peut y avoir une interaction avec les inhibiteurs calciques, pouvant entraîner une baisse de la tension artérielle. *Exemples d'Inhibiteurs calciques : Amlodipine, Félodipine, Isradipine, Lacidipine,	2006 Jun, The British Journal of General Practice; 56(527):437-43 (143) 2010 Aug, Cardiovascular Therapeutics; 28(4):246-253 (144)

			Lercanidipine, Manidipine, Nicardipine, Nifédipine, Nimodipine, Nitrendipine, Diltiazem et Vérapamil.	
Aubépine + Inhibiteur de la PDE-5* (PhosphoDiEstérase-5) (PD)	Synergie d'action → Risque majoré d'hypotension	Inconnue	Certains médicaments pour la dysfonction sexuelle masculine peuvent diminuer la pression artérielle, comme l'Aubépine. Ainsi théoriquement, la co-administration des deux peut entraîner une baisse de la tension artérielle. *Exemples d'Inhibiteurs de la PDE-5 : Alprostadil, Avanafil, Sildénafil, Tadalafil et Vardénafil.	<u>2010 Aug, Cardiovascular Therapeutics; 28(4):246-253</u> (144)
Aubépine + Dérivés nitrés* (PD)	Synergie d'action → Risque majoré d'hypotension	Inconnue	L'Aubépine améliore le flux sanguin vers le cœur. En prenant des médicaments qui augmentent améliore le flux sanguin vers le cœur et de l'Aubépine, cela peut théoriquement augmenter le risque de vertiges, ainsi que des étourdissements. *Exemples de Dérivés nitrés : Nitroglycérine (Trinitrine), Mononitrate d'Isosorbide.	<u>2010 Aug, Cardiovascular Therapeutics; 28(4):246-253</u> (144)
Étude Clinique (EC) Aubépine + Metformine/Gliclazide/ Insuline	Aucune modification de la glycémie	Aucune	Étude randomisée sur 80 patients atteints de Diabète de type 2 prenant des antidiabétiques (Metformine, le Gliclazide et/ou l'insuline à faible dose) avec ou sans antihypertenseur ont reçu un extrait d'Aubépine (LI 132, contenant des sommités fleuries séchées standardisées à 2,2 % de Flavonoïdes), 600 mg 2fois/jour ou un placebo pendant 16 semaines. Aucune différence entre les 2 groupes dans les mesures de contrôle de la glycémie à 16 semaines. La preuve est limitée à cette seule étude clinique. Cependant comme aucune modification du contrôle glycémique n'a été signalée, la co-administration d'antidiabétiques et d'extrait d'Aubépine est possible.	<u>2006 Jun, The British Journal of General Practice; 56(527):437-43</u> (143)
Étude Clinique (EC) Aubépine	Effet additif faible (hypotenseur)	Faible	Étude randomisée (143) sur 80 patients atteints de diabète de type 2 dont 71 % prenaient des antihypertenseurs (y compris des IEC, des Inhibiteurs calciques, des Bêta-bloquants et/ou	<u>2006 Jun, The British Journal of General Practice; 56(527):437-43</u> (143)

<p>+ Antihypertenseurs*</p>		<p>des Diurétiques), ont pris un extrait d'Aubépine (LI 132, contenant des sommités fleuries séchées standardisées à 2,2 % de Flavonoïdes), 600 mg 2fois/jour ou un placebo pendant 16 semaines.</p> <p>Dans le groupe ayant pris l'extrait d'Aubépine, une petite réduction de 2,6 mmHg supplémentaire de la PAD a été observé par rapport au groupe placebo.</p> <p>La preuve est limitée à cette seule étude clinique. Bien que la prise d'extrait d'Aubépine ait provoqué une réduction de la PAD chez des patients recevant des antihypertenseurs, l'effet clinique reste très faible.</p> <p>En tant que tel, il est peu probable qu'une hypotension cliniquement significative se produirait si l'Aubépine est ajoutée à un traitement antihypertenseur conventionnel.</p> <p>*Exemples d'Antihypertenseurs :</p> <p>Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion : Benazépril, Captopril, Cilazapril, Enalapril, Fosinopril, Imidapril, Lisinopril, Moexipril, Périndopril, Quinapril, Ramipril, Trandolapril, Zofenopril.</p> <p>Antagonistes de l'angiotensine II : Candésartan, Eprosartan, Irbésartan, Losartan, Olmésartan, Telmisartan, Valsartan.</p> <p>Inhibiteurs de la rénine : Aliskiren</p> <p>Inhibiteurs calciques : Amlodipine, Féلودipine, Isradipine, Lacidipine, Lercanidipine, Manidipine, Nicardipine, Nifédipine, Nimodipine, Nitrendipine, Diltiazem et Vérapamil.</p> <p>Bêta-bloquants : Acébutolol, Aténolol, Bétaxolol, Bisoprolol, Céliprolol, Métoprolol, Nébivolol, Nadolol, Propranolol, Sotalol, Timolol.</p> <p>Diurétiques : Amiloride, Cyclétanine, Eplérenone, Furosémide, Hydrochlorothiazide, Indapamide, Pirétanide, Spironolactone.</p>	<p><u>2002, Journal of Clinical Pharmacology; 42:605-612</u> (145)</p> <p><u>2010 Aug, Cardiovascular Therapeutics; 28(4):246-253</u> (144)</p>
---------------------------------	--	---	---

			Autres : Clonidine, Doxazosine, Méthylidopa, Moxonidine, Nitroprussiate, Prazosine, Urapidil	
--	--	--	---	--

Ballote noire / *Ballota nigra* :

Mécanismes impliqués	Effets	Intensité	Notes & Interprétations	Références
Sédation (PD)	Risque accru	Faible	/	
Hépatotoxicité (PD)	Hépatotoxique	Faible	La Ballote noire contient des alcaloïdes pyrrolizidiniques connus pour leur hépatotoxicité. Si prise concomitante avec des médicaments potentiellement hépatotoxiques, risque majoré d'hépatotoxicité.	
Étude <i>in vitro</i> (EIV) Ballote noire + Agonistes dopaminergiques*	Avéré	Faible	Étude <i>in vitro</i> montre que la Ballote noire contient des substances chimiques (hétérosides phénylpropaniques) ayant une affinité pour les récepteurs dopaminergiques. Ces substances chimiques peuvent interagir avec les Agonistes dopaminergiques. Théoriquement, la prise simultanée de Ballote noire et des agonistes dopaminergiques peut augmenter les effets et les effets indésirables de ces médicaments. *Exemples d'Agonistes Dopaminergiques : Amantadine, Apomorphine, Bromocriptine, Entacapone, Lévodopa, Pramipexole, Pergolide, Piribedil, Rasagline, Ropinirole, Rotigotine, Sélégiline, Tolcapone.	<u>2000 Jan, Arzneimittelforschung; 50(1):16-23</u> (146)
Étude sur modèle animal (EMA) Ballote noire +	Hypoglycémiant →Potentialisation possible de l'effet hypoglycémiant	Inconnue	L'administration per os d'un extrait brut aqueux de Ballote noire (400 mg/kg) a considérablement réduit la glycémie chez des rats (albinos) sains et diabétiques après augmentation significative du taux sérique d'insuline et diminution significative du taux de glycémie.	<u>2007, Neuroendocrinology letters; 28(4):470-2</u> (147) <u>2007, Neuroendocrinology Letters; 28(4):473-6</u> (148)

Antidiabétiques*			<p>Ces résultats suggèrent que la Ballote noire possède un effet hypoglycémique chez le rat et, par conséquent, peut être utile pour le traitement du diabète.</p> <p>Potentialisation théorique de l'effet hypoglycémiant des Antidiabétiques chez le patient diabétique.</p> <p>*Exemples d'Antidiabétiques: Metformine, Glibenclamide, Gliclazide, Glimépiride, Glipizide, Acarbose, Miglitol, Pioglitazone, Saxagliptine, Sitagliptine, Vildagliptine, Exenatide, Liraglutide, Répaglinide, Insuline.</p>	
------------------	--	--	---	--

Bambou / *Bambusa vulgaris* :

Mécanismes impliqués	Effets	Intensité	Notes & Interprétations	Références
<p>Étude sur modèle animal (EMA)</p> <p>Bambou + Médicaments des dysthyroïdies*</p>	Hypothyroïdie	Faible	<p>Des études <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> sur modèle animal ont montré le développement progressif d'un état d'hypothyroïdie lors d'une alimentation chronique avec des pousses de Bambou.</p> <p>Théoriquement le Bambou peut interagir avec les médicaments pour les troubles de la thyroïde du fait d'une activité anti-thyroïdienne.</p> <p>*Médicaments des dysthyroïdies : Lévothyroxine, Liothyronine, Benzylthiouracile, Propylthiouracile, Carbimazole, Thiamazole.</p> <p>CAT : Il faut éviter le bambou avec les troubles de la thyroïde tels que l'hypothyroïdie, un goitre, ou une tumeur de la thyroïde. En effet, l'utilisation prolongée de pousses de bambou peut aggraver ces troubles.</p>	<p>2004 Aug, Indian journal of experimental biology; 42(8):781-6 (149)</p>

Blé, froment : Aucune information trouvée mais données trouvées concernant le Son de blé (Wheat Bran)

Mécanismes impliqués	Effets	Intensité	Notes & Interprétations	Références
<p>Étude Clinique (EC)</p> <p>Son de blé + Digoxine</p>	<p>Diminution de l'absorption de la Digoxine → diminution de l'efficacité</p>	<p>Faible</p>	<p>Étude clinique sur 16 volontaires sains consommant 11 g de Son de blé avec 0,4 mg de Digoxine 2fois/jour a diminué l'ASC de la Digoxine d'environ 7 % mais n'a pas modifié les valeurs de la Cmax, ni Tmax.</p> <p>Ces résultats suggèrent que cette réduction ne serait pas cliniquement importante.</p> <p>Résultats similaires trouvés dans étude randomisée sur 16 patients gériatriques prenant Digoxine + des fibres de Son de blé pendant 4 semaines.</p> <p>L'addition de Son de blé réduit les concentrations plasmatiques de Digoxine (à 2 semaines, mais pas à 4 semaines), bien que les concentrations restent dans la zone thérapeutique.</p> <p>Ces résultats ne suggèrent aucune influence cliniquement significative sur les concentrations thérapeutiques de Digoxine chez ces patients.</p> <p>Le son de blé est riche en fibres. La fibre peut théoriquement diminuer l'absorption et l'efficacité de la Digoxine.</p> <p>CAT : En règle générale, tous les médicaments pris par voie orale doivent être pris une heure avant ou quatre heures après le son de blé pour prévenir cette interaction.</p>	<p><u>1987 Jul, Journal of Clinical Pharmacology; 27(7):487-90</u> (150)</p> <p><u>1987, Drug-nutrient interactions; 15(2):67-9</u> (151)</p> <p><u>2010 Jul-Aug, Nutrition Hospitalaria; 25(4):535-9</u> (152)</p> <p><u>1995 Oct, European Journal of Clinical Nutrition; 49 Suppl 3:S123-8</u> (153)</p>

Bourrache / Huile de graines de Bourrache / *Borago officinalis* L. :

Mécanismes impliqués	Effets	Intensité	Notes & Interprétations	Références
CYP3A4 (PC)	Substrat	--	Les alcaloïdes pyrrolizidiniques (présents dans les feuilles et les fleurs de Bourrache) sont substrats du cytochrome P450 CYP3A4.	<u>2005, Toxicology Letters; 155: 411-420</u> (154)
Huile de graines de Bourrache + Antiépileptiques et phénothiazines* (PD)	Effet additif → Risque de crises d'épilepsies par abaissement du seuil épileptogène	Inconnue	Incidence accrue de crises d'épilepsies, particulièrement si un médicament* qui diminue le seuil de convulsion y est associé. * Exemples de médicaments antiépileptiques et phénothiazines : Phénobarbital, Primidone, Phénytoïne, Clonazépam, Carbamazépine, Oxcarbazépine, Rufinamide, Eslicarbazépine, Acide valproïque, Valpromide, Vigabatrine, Tiagabine, Gabapentine, Lamotrigine, Lévétiracéпам, Locasamide, Pérampamel, Prégabaline, Rétigabine, Stiripentol, Topiramate, Zonisamide, etc. Chlorpromazine, Cyamémazine, Fluphénazine, Lévomépromazine, Périciazine, Pipotiazine.	<u>1998 Nov, Archives of Internal Medicine; 158(20):2200-11</u> (102) <u>2001 Sept, Le médecin du Québec; volume 36 numéro 9</u> (89)
Huile de graines de Bourrache + Warfarine (PD)	Synergie d'action → Augmentation de l'effet anticoagulant de la Warfarine	Moyenne	L'huile issue de la graine de Bourrache contient du GLA (gamma linolenic acid) qui pourrait augmenter le temps de coagulation. L'huile issue des graines de Bourrache peut théoriquement augmenter le risque de saignement ou potentialiser les effets de la Warfarine.	<u>2000 Jul, American Journal of Health-System Pharmacy; 57(13):1221-7</u> (155) <u>1994 Nov, Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids; 51(5):311-6</u> (156)
Hémorragie (PD)	Anticoagulant	Moyenne	L'huile issue de la graine de Bourrache contient du GLA (gamma linolenic acid) qui pourrait avoir une activité anticoagulante.	<u>1994 Nov, Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids; 51(5): 311-6</u> (156)
Huile de graines de Bourrache	Synergie d'action	Moyenne	L'huile issue des graines de Bourrache contient du GLA (gamma linolenic acid) qui pourrait ralentir la coagulation du	<u>1994 Nov, Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty</u>

<p>+ Anticoagulants* (PD)</p>	<p>→ Potentialisation de l'effet anticoagulant</p>		<p>sang. Ainsi théoriquement, en prenant de l'huile de Bourrache et des Anticoagulants, on peut potentialiser les effets des Anticoagulants et augmenter le risque de saignement.</p> <p>*Exemples de Médicaments à effet anticoagulant: Aspirine, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Ticlopidine, Diclofénac, Ibuprofène, Naproxène, Daltéparine, Énoxaparine, Héparine, Nadroparine, Tinzaparine, Fondaparinux, Acénocoumarol, Fluindione, Warfarine, Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban,</p>	<p><u>Acids; 51(5):311-6</u> (156)</p>
<p>Hépatotoxicité (PD)</p>	<p>Hépatotoxique</p>	<p>Faible</p>	<p>La bourrache (feuilles et fleurs) contient des alcaloïdes pyrrolizidiniques hépatotoxiques.</p> <p>Si prise concomitante avec des médicaments potentiellement hépatotoxiques, risque de déclenchement d'hépatites aiguës.</p>	<p><u>2012, Advanced Biomedical Research; 1(3): 44-8</u> (157)</p> <p><u>2003, Journal of Hepatology; 39: 437-46</u> (158)</p> <p><u>2007, Clinical Journal of the American Society of Nephrology; 2(4): 757-65</u> (159)</p> <p><u>2006, Expert Opinion on Drug Safety; 5(5): 719-28</u> (160)</p>
<p>INR (--)</p>	<p>Augmentation</p>	<p>Faible</p>	<p>L'huile issue de la graine de Bourrache contient du GLA (gamma linolenic acid) qui pourrait avoir une activité anticoagulante et donc une interaction théorique avec les AVK.</p>	<p><u>1994 Nov, Prostaglandins Leukotrienes Essential Fatty Acids; 51(5): 311-6</u> (156)</p>
<p>Huile de graines de Bourrache + AINS* (PD)</p>	<p>Antagonisme d'action → Diminution de l'effet de l'huile de Bourrache</p>	<p>Faible</p>	<p>L'huile de graines de Bourrache est utilisée comme anti-inflammatoire (augmente les niveaux de prostaglandines E).</p> <p>Étude clinique en double aveugle montre que la prise concomitante des AINS avec l'huile extraite des graines de Bourrache peut théoriquement réduire les effets de l'huile de graines de Bourrache, étant donné que les AINS interfèrent avec la synthèse des prostaglandines.</p>	<p><u>2001 Nov, International Immunopharmacology; 1(12):2197-9</u> (161)</p>

			<p>CAT : association déconseillée théoriquement</p> <p>*Exemples d'AINS : Acide acétylsalicylique, Acéclofénac, Diclofénac, Étodolac, Acide tiaprofénique, Fénoprophène, Flurbiprofène, Ibuprofène, Kétoprofène, Naproxène, Acide méfénamique, Méloxicam, Piroxicam, Ténoxicam, Indométacine, Célécoxib, Etoricoxib.</p>	
--	--	--	--	--

Canneberge / *Vaccinium macrocarpon* : nombreuses références déjà présentes sur HEDRINE

Mécanismes impliqués	Effets	Intensité	Notes & Interprétations	Références
Tests de bandelettes réactives urinaires pour glucose et hémoglobine	Interférence → tests négatifs	Inconnue	Une interférence avec des tests de bandelettes réactives urinaires pour glucose et hémoglobine a été rapportée dans une étude clinique impliquant 28 patients ayant bu régulièrement 100 à 150 ml de jus de Canneberge pendant 7 semaines. L'acide ascorbique présent dans le jus de Canneberge a été signalé comme étant le composant responsable des résultats négatifs des tests urinaires.	<u>1987 Jul, Clinical Chemistry; 33(7):1297</u> (162)
UGT (Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase) (PC)	Inducteur	Inconnue	Le jus de Canneberge a une haute teneur en Flavonoïdes dont le plus abondant est la Quercétine. La Quercétine est conjuguée par UGT1A9 et UGT1A3. Des études <i>in vitro</i> et sur modèle animal montrent que la Quercétine induit l'UGT (non spécifique).	<u>2011, Planta Medica; 77(4):311-321</u> (138) <u>2003 Oct, Carcinogenesis; 24(10):1651-6</u> (140)
Néphrotoxicité (PD)	Néphrotoxique Peut augmenter le risque de lithiase rénale	Faible	Les calculs rénaux sont généralement composés de calcium, d'oxalate, d'urate, de cystine ou struvite. La Canneberge contient de l'oxalate et un comprimé de 450 mg de Canneberge contient approximativement 180 mg d'oxalate. Il existe une controverse sur la Canneberge comme étant un facteur de risque de formation de calculs rénaux d'oxalate de Calcium :	<u>2007 Jul, Clinical Journal of the American Society of Nephrology; 2(4):757-65</u> (159) <u>2001 Jan, Urology; 57(1):26-29</u> (163)

		<p>Terris et al. (163), décrivent le cas d'un homme de 47 ans ayant développé une lithiase rénale à la suite de la consommation quotidienne (2 fois/jour) de comprimés concentrés de Canneberge pendant 6 mois. Lorsque le patient interrompu l'ingestion de ces comprimés, il ne présenta aucune récurrence de sa maladie rénale 48 mois plus tard. Cela serait dû à la présence d'oxalate de calcium.</p> <p>L'auteur conclut que les comprimés concentrés de Canneberge peuvent augmenter le risque de formation d'oxalate de calcium et donc le risque de lithiase rénale (néphrolithiase).</p> <p>Une étude clinique (164) a évalué l'effet du jus de Canneberge sur les facteurs de risque de calculs urinaires, impliquant 12 sujets sains de sexe masculin âgés de 18 à 38 ans. Les résultats ont montré que le jus de Canneberge a diminué de manière significative le pH urinaire alors que l'excrétion en acide oxalique et acide urique a augmenté, indiquant ainsi le potentiel du jus de Canneberge dans le développement de calculs urinaires.</p> <p>Cependant, un essai croisé randomisé (165) chez des adultes sains a trouvé une réduction de l'excrétion d'oxalate et de phosphate et une augmentation de l'excrétion urinaire de citrate, montrant des conditions défavorables pour la formation de calculs d'oxalate de calcium. Notons tout de même que dans cet essai, la quantité d'oxalate ingérée quotidiennement à partir du jus de Canneberge était approximativement équivalent à 86mg/L par rapport à 363 mg délivré à partir d'un comprimé de concentré de Canneberge.</p> <p>CAT : Du fait d'une concentration relativement élevée en oxalate du jus de Canneberge et des comprimés concentrés de Canneberge, sa consommation devrait être limitée chez les</p>	<p><u>2002 Oct, European Journal of Clinical Nutrition; 56(10):1020-3</u> (164)</p> <p><u>2003 Nov, British Journal of Urology International; 92(7):765-8</u> (165)</p> <p><u>2005 Aug, The Journal of Urology; 174(2):590-4</u> (166)</p> <p><u>2013, Current medicinal chemistry; 20(22):2812-9</u> (167)</p>
--	--	---	---

			patients ayant des ATCD de lithiase rénale ou à risque de calculs urinaires.	
Case Report (CAS)	Thrombocytopénie immunitaire	Faible	Un cas rare de Thrombocytopénie immunitaire a été signalé chez un homme de 68 ans sans antécédents médicaux particuliers suite à la consommation (pendant 10 jours) de Jus de Canneberge acheté en supermarché pour le soulagement symptomatique de l'inconfort associé à son cathéter urinaire à demeure placé 6 semaines auparavant.	<u>2001 Dec, The Lancet; 358:2126</u> (168) <u>2010, European Journal of Haematology; 84(5):421-9</u> (169)
Case Report (CAS) Canneberge + Warfarine	Données contradictoires : - Soit augmentation de l'INR →Potentialisation de l'effet anticoagulant de la Warfarine →Majoration du risque d'hémorragie - Soit diminution de l'INR →Déséquilibre de l'INR	Faible	Un certain nombre de cas rapportés suggèrent que le jus de Canneberge peut augmenter l'INR chez les patients sous Warfarine. D'autres cas rapportés décrivent des patients avec des valeurs d'INR instables suite à la consommation de Jus de Canneberge et dans un seul cas rapporté, une réduction de l'INR a été décrite. Aux États-Unis, un cas de saignements majeurs et d'INR élevée a été rapporté (172) chez un homme, prenant des doses stables de Warfarine, peu après le début de la consommation de Canneberge (710 ml/jour de Jus). Par ailleurs, un cas d'hémorragie interne fatale a été rapporté (170) chez un patient de sexe masculin âgé de 70 ans traité par Warfarine, Phénytoïne, Digoxine (traitement habituel) et Céphalexine (Antibiotique pour traitement de son infection pulmonaire) dont l'INR avait augmenté (INR>50) 6 semaines après avoir commencé à consommer du jus de Canneberge. Il faut noter que le patient n'avait pratiquement rien mangé pendant au moins 2 semaines, un facteur ayant pu contribuer à l'augmentation de l'anticoagulation. Selon des études <i>in vitro</i> et sur animaux, il semblerait que le mécanisme implique une inhibition de l'isoenzyme CYP2C9 du Cytochrome P450 via certains constituants (Flavonoïdes)	<u>2003, British Medical Journal; 327:1454</u> (170) <u>2005 Jun, Journal of the American Geriatrics Society; 53(6):1072</u> (171) <u>2006 May-Jun, American Journal of Therapeutics; 13(3):283-4</u> (172) <u>2007 Aug, Clinical therapeutics; 29(8):1730-5</u> (173) <u>2008 Nov, The Journal of the Royal Society For the Promotion of Health; 128(6):324-6</u> (174) <u>2008 Nov, American Journal of Health System Pharmacy; 65(22):2113-6</u> (175) <u>2011Mar, The Annals of pharmacotherapy; 45(3):17</u> (176) <u>2012, Planta Medica; 78(13):1428-57</u> (177)

			<p>du Jus de Canneberge provoquant ainsi une inhibition du métabolisme de la Warfarine (Substrat du CYP2C9). Cependant, la majorité des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques n'ont pas trouvé d'interaction significative entre Canneberge et Warfarine.</p> <p>CAT : La prise concomitante de Warfarine et produits à base de Canneberge (jus, concentrés, capsules) nécessite une surveillance accrue de l'INR et une adaptation de la dose de Warfarine en fonction de la prise de Canneberge. Ou bien la prise de Canneberge est à éviter chez ces patients.</p>	<p><u>2012 Jan, The Consultant Pharmacist; 27(1):58-65</u> (178)</p> <p><u>2014 Mar, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine; 2014:957362</u> (179)</p> <p><u>2007 Mar, American Journal of Health-System Pharmacy; 64(5):490-4</u> (180)</p>
<p>Étude clinique (EC)</p> <p>Canneberge + Warfarine</p>	<p>Pas de modification de la pharmacocinétique de la Warfarine</p>	<p>Aucune</p>	<p>Un certain nombre d'études cliniques montrent que le Jus de Canneberge n'altère pas l'effet anticoagulant de la Warfarine ou n'a seulement qu'un effet mineur sur l'INR.</p> <p>Il semblerait que ni le jus de Canneberge ni les extraits de Canneberge n'affectent la pharmacocinétique de la Warfarine.</p>	<p><u>2006 Dec, Journal of the American Dietetic Association; 106:2057-61</u> (181)</p> <p><u>2007 Jun, Clinical Pharmacology & Therapeutics; 81:833-9</u> (182)</p> <p><u>2008 Fev, Journal of Thrombosis and Thrombolysis; 25(1):112</u> (183)</p> <p><u>2008 Aug, British Journal of Pharmacology; 154(8):1691-1700</u> (184)</p> <p><u>2009 Jul, Journal of Clinical Pharmacology; 49(7):824-30</u> (185)</p> <p><u>2010 Jul, British Journal of Clinical Pharmacology; 70(1):139-42</u> (186)</p> <p><u>2013, Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences;</u></p>

				16(2):289-303 (187)
Étude Clinique (EC) (Canneberge + Ciclosporine) CYP3A4 (PC)	Pas de modification des taux de médicament. Pas d'effet cliniquement significatif sur l'activité du CYP3A4.	Aucune	Étude clinique randomisée en crossover sur 12 sujets sains recevant simultanément une dose de 200 mg de Ciclosporine (per os) avec 240 ml de jus de Canneberge (jus concentré) 1 fois/jour durant 1 jour n'a montré aucun effet sur la pharmacocinétique de la Ciclosporine (médicament substrat du CYP3A4). Aucun effet sur l'activité de l'isoenzyme CYP3A4. Étude (188) suggère que le jus de Canneberge n'affecte pas l'absorption de la Ciclosporine et que boire occasionnellement un verre de jus concentré de Canneberge avec la Ciclosporine ne devrait pas affecter les concentrations plasmatiques de Ciclosporine. Cependant, notons qu'une étude sur une consommation régulière (ex : tous les jours) est nécessaire pour exclure toute interaction sur la biodisponibilité de la Ciclosporine pouvant avoir une incidence sur la sécurité d'utilisation de ce médicament.	2006 Mar, Clinical Pharmacology and Therapeutics; 79(3):255-62 (188) 2012, Planta Medica; 78(13):1428-57 (177) 2013, Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences; 16(2):289-303 (187) Williamson EM, Driver S, Baxter K. Stockley's herbal medicines interactions: a guide to the interactions of herbal medicines. Second Edition. London: Pharmaceutical Press; 2013 (30)
Étude Clinique (EC) (Canneberge + Diclofénac) CYP2C9 (PC)	Pas de modification des taux de médicament. Pas d'effet cliniquement significatif sur l'activité du CYP2C9.	Aucune	<i>In vitro</i> (sur microsomes hépatiques humains), une étude (189) montre une inhibition significative de l'activité du CYP2C9 (évalué par le métabolisme du Diclofénac, substrat du CYP2C9). Cependant, une étude clinique (189) en crossover sur 8 sujets sains recevant une dose de 25 mg de Diclofénac (per os) avec 180 ml de Canneberge (jus concentré contenant 27% de canneberge) 1 fois/jour durant 1 jour n'a montré aucun effet sur la pharmacocinétique du Diclofénac. Aucun effet sur l'activité de l'isoenzyme CYP2C9.	2009 Aug, British Journal of Clinical Pharmacology; 68(2):194-200 (189) 2012, Planta Medica; 78(13):1428-57 (177) 2011 Feb, Planta Medica; 77(3):265-70 (190) 2013, Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences; 16(2):289-303 (187)
Étude Clinique (EC) (Canneberge +	Pas de modification des taux de médicament.	Aucune	Une étude <i>in vitro</i> suggère que le Jus de Canneberge inhibe l'hydroxylation du Flurbiprofène.	2006 Jan, Clinical Pharmacology and Therapeutics; 79(1):125-33 (191)

Flurbiprofène)			<p>Cependant une étude clinique en crossover sur 14 sujets sains recevant 230 ml de Canneberge (jus concentré) la veille et 30 minutes avant une dose unique de 100 mg de Flurbiprofène per os (médicament substrat du CYP2C9) ne suggère aucun effet sur la pharmacocinétique du Flurbiprofène. Aucun effet sur l'activité de l'isoenzyme CYP2C9.</p> <p>Ces résultats suggèrent donc qu'une interaction d'ordre pharmacocinétique entre le Jus de Canneberge et d'autres substrats du CYP2C9 est peu probable.</p>	<p>2012, Planta Medica; 78(13):1428-57 (177)</p> <p>2013, Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences; 16(2):289-303 (187)</p> <p>Williamson EM, Driver S, Baxter K. Stockley's herbal medicines interactions: a guide to the interactions of herbal medicines. Second Edition. London: Pharmaceutical Press; 2013 (30)</p>
<p>Étude Clinique (EC)</p> <p>(Canneberge + Midazolam)</p> <p>CYP3A4 (PC)</p>	<p>Pas de modification des taux de médicament.</p> <p>Pas d'effet cliniquement significatif sur l'activité du CYP3A4.</p>	<p>Aucune</p>	<p>Étude clinique randomisée en crossover sur 10 sujets sains recevant 200 ml de Canneberge (jus concentré dilué à l'eau 1:4 vol/vol) 3 fois/jour durant 10 jours et une dose unique de 500 mg de Midazolam (per os) à J5 n'a montré aucun effet sur la pharmacocinétique du Midazolam (médicament substrat du CYP3A4). Aucun effet sur l'activité de l'isoenzyme CYP3A4.</p> <p>Ces résultats suggèrent donc qu'une interaction d'ordre pharmacocinétique entre le Jus de Canneberge et d'autres substrats du CYP3A4 est peu probable.</p>	<p>2012, Planta Medica; 78(13):1428-57 (177)</p> <p>2007Jun, Clinical Pharmacology & Therapeutics; 81(6):833-39 (182)</p> <p>2013, Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences; 16(2):289-303 (187)</p> <p>Williamson EM, Driver S, Baxter K. Stockley's herbal medicines interactions: a guide to the interactions of herbal medicines. Second Edition. London: Pharmaceutical Press; 2013 (30)</p>
<p>Étude Clinique (EC)</p> <p>(Canneberge + Tizanidine)</p>	<p>Pas de modification des taux de médicament.</p>	<p>Aucune</p>	<p>Étude clinique randomisée en crossover sur 10 sujets sains recevant 200 ml de Canneberge (jus concentré dilué à l'eau 1:4 vol/vol) 3 fois/jour durant 10 jours et une dose unique de 1 mg de Tizanidine (per os) à J5 n'a montré aucun effet sur la pharmacocinétique de la Tizanidine (médicament substrat du CYP1A2).</p>	<p>2012, Planta Medica; 78(13):1428-57 (177)</p> <p>2007 Jun, Clinical Pharmacology & Therapeutics; 81(6):833-39 (182)</p> <p>2013, Journal of pharmacy &</p>

<p>CYP1A2 (PC)</p>	<p>Pas d'effet cliniquement significatif sur l'activité du CYP1A2.</p>		<p>Aucun effet sur l'activité de l'isoenzyme CYP1A2.</p>	<p>pharmaceutical sciences; 16(2):289-303 (187)</p> <p>Williamson EM, Driver S, Baxter K. Stockley's herbal medicines interactions: a guide to the interactions of herbal medicines. Second Edition. London: Pharmaceutical Press; 2013 (30)</p>
<p>Étude Clinique (EC) (Canneberge + Warfarine)</p> <p>CYP2C9 (PC)</p>	<p>Pas de modification des taux de médicament.</p> <p>Pas d'effet cliniquement significatif sur l'activité du CYP2C9. Ni inducteur, ni inhibiteur</p>	<p>Aucune</p>	<p>Étude clinique randomisée en crossover sur 10 sujets sains recevant 200 ml de Canneberge (jus concentré dilué à l'eau 1:4 vol/vol) 3 fois/jour durant 10 jours et une dose unique de 10 mg de Warfarine (per os) n'a montré aucun effet sur la pharmacocinétique de la Warfarine (médicament substrat du CYP2C9) et sur la pharmacodynamique du S- ou R-Warfarine.</p> <p>Aucun effet sur l'activité de l'isoenzyme CYP2C9.</p> <p>La canneberge n'affecte pas le temps de prothrombine (TP) chez les sujets masculins sous warfarine</p>	<p>2012, Planta Medica; 78(13):1428-57 (177)</p> <p>2007 Jun, Clinical Pharmacology & Therapeutics; 81(6):833-39 (182)</p> <p>2013, Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences; 16(2):289-303 (187)</p> <p>2006 Jan, Clinical Pharmacology & Therapeutics; 79(1):125-33 (191)</p> <p>2006 Dec, Journal of the American Dietetic Association; 106:2057-61 (181)</p>
<p>Études <i>in vitro</i> (EIV) Canneberge + Nifédipine</p>	<p>CYP3A4 : inhibiteur</p>	<p>Aucune</p>	<p>Des études <i>in vitro</i> réalisées sur des microsomes hépatiques humains et intestinaux de rats ont montré que le jus de Canneberge entraînait une inhibition significative de l'activité de l'isoenzyme CYP3A4 (évalué par le métabolisme de la Nifédipine, substrat du CYP3A4).</p> <p>Cependant, une étude clinique (182) avec le Midazolam (substrat du CYP3A4) n'a suggéré aucune interaction pharmacocinétique avec le jus de Canneberge.</p>	<p>2006 Aug, The Journal of Pharmacy and Pharmacology; 58(8):1067-72 (192)</p> <p>2007 Jun, Clinical Pharmacology & Therapeutics; 81(6):833-39 (182)</p> <p>2011 Feb, Planta Medica; 77(3):265-70 (190)</p> <p>2013, Journal of pharmacy &</p>

			Ainsi il est peu probable que le jus de Canneberge affecte la pharmacocinétique de la Nifédipine.	pharmaceutical sciences; 16(2):289-303 (187)
INR (--)	<p>Effet contradictoire selon les données de la littérature:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pas de modification <p>Ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation de l'INR avec épisodes hémorragiques <p>Ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution de l'INR <p>Ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - INR instable 	Aucune	<p>Des recherches cliniques montrent qu'en buvant du jus de canneberge 250 ml /jour pendant 7 jours ou cocktail à base de jus de canneberge (Ocean Spray, le jus de canneberge 27%) 240 ml/jour pendant 14 jours, chez les patients stabilisés sous Warfarine, n'augmente pas sensiblement l'activité anticoagulante de la Warfarine et sa pharmacocinétique.</p> <p>Une autre étude clinique randomisée sur 12 volontaires sains montre une aire sous la courbe de la Warfarine diminuée de 30%. Un certain nombre de case reports suggèrent que le jus de canneberge peut augmenter l'INR des patients prenant de la Warfarine, et un cas de patient décédé à la suite de cette interaction a aussi été décrit. Pour les autres patients des INR instables ont été décrits dans la majorité des cas.</p>	<p><u>2003, British Medical Journal; 327:1454 (170)</u></p> <p><u>2004, The Journal of Heart Valve Disease; 13 : 25–26 (193)</u></p> <p><u>2006 Dec, Journal of the American Dietetic Association; 106:2057-61 (181)</u></p> <p><u>2007 Jun, Clinical Pharmacology & Therapeutics; 81:833–9 (182)</u></p> <p><u>2008 Aug, British Journal of Pharmacology; 154(8): 1691-700 (184)</u></p> <p><u>2009 Jul, Journal of Clinical Pharmacology; 49(7):824-30 (185)</u></p> <p><u>2010, Expert Opinion on Drug Safety; 9(1):79-124 (194)</u></p>

Crocus ou Safran / *Crocus sativus* :

Mécanismes impliqués	Effets	Intensité	Notes & Interprétations	Références
<p>Étude sur modèle animal (EMA)</p> <p>Safran + Diurétiques*</p>	<p>Effet additif</p> <p>→ Majoration de l'effet diurétique</p>	Faible	<p>Une étude chez le rat a évalué l'activité diurétique d'un extrait aqueux de Safran séché (stigmates). Extraits aqueux de Safran administrés oralement à des doses expérimentales de 60, 120 et 240 mg/kg et comparés à l'Hydrochlorothiazide (puissant diurétique, 10 mg/kg par voie intrapéritonéale) comme témoin positif ou à un placebo (solution saline normale) comme groupe témoin.</p> <p>Paramètres mesurés pour évaluer l'activité diurétique étaient: volume total d'urine, concentration de l'urine en électrolytes (sodium, potassium), en créatinine et en urée.</p> <p>Résultats ont montré que les rats traités avec l'extrait aqueux de Safran avaient une production d'urine plus élevée que le groupe témoin. De plus, les résultats ont montré une augmentation dose-dépendante significative de l'excrétion des électrolytes en comparaison avec le groupe témoin. Les résultats ont prouvé l'activité diurétique du Safran.</p> <p>Ainsi théoriquement, la prise concomitante du Safran avec des médicaments diurétiques peut majorer la diurèse.</p> <p>*Exemples de médicaments diurétiques : Amiloride, Bumétanide, Cislétanine, Eplérenone, Furosémide, Hydrochlorothiazide,, Indapamide, Pirétanide, Spironolactone.</p>	<p><u>2014 Jan, Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research; 5(1):17-20</u> (195)</p>
<p>Étude Clinique (EC)</p> <p>Safran + Paramètres cliniques et de laboratoire</p>	<p>PAS et PAM : diminution → possible effet hypotenseur</p> <p>INR : diminution → possible effet antiagrégant plaquettaire</p>	<p>Moyenne</p> <p>(étude clinique <i>in vivo</i> de courte durée et</p>	<p>Un essai clinique a évalué la sécurité et la tolérance à court terme de l'utilisation de comprimés (per os) contenant des stigmates de Safran (<i>Crocus Sativus</i>) chez des volontaires adultes sains.</p> <p>Étude clinique contrôlée en double aveugle contre placebo, consistant en un traitement de 1 semaine de comprimés de Safran. Volontaires répartis en 3 groupes de 10 sujets chacun</p>	<p><u>2011 Mar, Journal of Dietary Supplements; 8(1):58-114</u> (196)</p> <p><u>2008 Dec, Phytomedecine; 15(12):1032-37</u> (197)</p>

	<p>Paramètres hématologiques : légère diminution</p> <p>Paramètres biochimiques : aucun effet</p> <p>Paramètres de la fonction rénale : augmentation de l'urée et créatinine</p>	sur petit échantillon)	<p>(5 femmes et 5 hommes, de 20 à 50 ans) :</p> <p>Groupe 1 : placebo pendant 7 jours</p> <p>Groupe 2 : cp dosés à 200 mg de Safran pendant 7 jours</p> <p>Groupe 3 : cp dosés à 400 mg de Safran pendant 7 jours</p> <p>Paramètres (hématologiques, biochimiques, cliniques...) évalués en pré- et post-traitement. Les résultats montrent qu'avec une dose à 400 mg de Safran :</p> <ul style="list-style-type: none"> - diminution significative de la PAS et de la PAM - légère diminution de certains paramètres hématologiques tels que : globules rouges, hémocrite, hémoglobine... - augmentation de certains paramètres de la fonction rénale : urée, créatinine... <p>Les résultats avec une dose de 200 mg montrent une diminution des plaquettes, de l'INR et du temps de saignement.</p> <p>Cependant toutes ces modifications ne sont pas cliniquement importantes.</p> <p>CAT :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prudence chez patients avec faible pression artérielle et chez patients prenant des antihypertenseurs - Prudence chez patients ayant des troubles hématologiques - Prudence chez patients ayant des troubles de la coagulation ou sous anticoagulants ou antiplaquetaires 	
Étude sur modèle animal (EMA)	Hypoglycémiant (par amélioration de la sensibilité à l'insuline)	Faible	Étude (198) sur modèle de rat chez lequel une résistance à l'insuline a été induite par un régime alimentaire riche en graisses. Rats traités avec Crocétine (caroténoïdes naturels du Safran), 50 mg/kg/j pendant 6 semaines. Les résultats montrent que la Crocétine serait un agent de sensibilisation à l'insuline.	<p><u>2008 Jul, British Journal of Pharmacology; 154(5):1016-24</u> (198)</p> <p><u>2007 Jul, British Journal of Pharmacology; 151(5):610-617</u> (199)</p>

			<p>Autre étude <i>in vitro</i> (199) sur des adipocytes de rat fraîchement isolés, a montré l'effet de la Crocétine sur l'amélioration de la sensibilité à l'insuline (ici la résistance à l'insuline dans les adipocytes a été introduite par palmitate).</p> <p>Théoriquement, la prise concomitante de Safran et d'Antidiabétiques* peut potentialiser l'effet hypoglycémiant.</p> <p>*Exemples d'Antidiabétiques : Metformine, Glibenclamide, Gliclazide, Glimépiride, Glipizide, Acarbose, Miglitol, Pioglitazone, Saxagliptine, Sitagliptine, Vildagliptine, Exenatide, Liraglutide, Répaglinide, Insuline.</p>	
<p>Hémorragie</p> <p>(PD)</p> <p>Safran + Anticoagulants/ Antiagrégants plaquettaires*</p>	<p>Possible induction ou inhibition de l'agrégation plaquettaire</p> <p>→ Risque de saignement</p>	Moyenne	<p>Des études <i>in vitro</i> et sur animaux suggèrent que les constituants du Safran peuvent soit induire ou soit inhiber l'agrégation plaquettaire.</p> <p>Cependant, dans une étude clinique (203) en double aveugle contrôlée par placebo chez des volontaires sains (60 sujets âgés de 20 à 50 ans, répartis en 3 groupes de 20 personnes chacun) consistant en un traitement de 7 jours (per os) avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe 1 : comprimés placebo - Groupe 2 : comprimés de Safran à 200 mg - Groupe 3 : comprimés de Safran à 400 mg. <p>Des échantillons sanguins ont été prélevés avant, après 7 jours de traitement et un mois après pour évaluer le niveau plasmatique de certains facteurs de la coagulation. L'analyse statistique n'a montré aucune différence entre les groupes pour les facteurs évalués. Cette étude suggère que le Safran à une dose de 200 ou 400 mg pour un traitement d'une semaine n'a aucune incidence sur le système coagulation/anticoagulation.</p> <p>→ On note ainsi un résultat différent de l'étude précédente similaire qui peut s'expliquer par une plus grande taille de</p>	<p><u>1990 Oct, Biochemistry International; 22(1):103-10</u> (200)</p> <p><u>2005 Oct, Molecular and Cellular Biochemistry; 278(1-2):59-63</u> (201)</p> <p><u>2008 Oct, Journal of Agricultural and Food Chemistry; 56(20):9429-33</u> (202)</p> <p><u>2011 Mar, Journal of Dietary Supplements; 8(1):58-114</u> (196)</p> <p><u>2014 Apr, Phytotherapy Research; 28(4):539-43</u> (203)</p>

			<p>l'échantillon (60 vs 30 volontaires sains) et le ratio femmes/hommes de 1,45 vs 1 pour l'étude précédente. Ceci suggère que des cas rapportés d'hémorragie devraient être rares et pourraient être liés à une forte dose de Safran ou à une longue durée de consommation.</p> <p>Toutefois, pour un meilleur jugement à ce sujet, des études avec une plus grande taille d'échantillon et sur une plus longue période d'intervention sont nécessaires.</p> <p>CAT : prudence chez les patients atteints de troubles de la coagulation ou sous anticoagulants/antiagrégants plaquettaires.</p> <p>*Exemples de médicaments Anticoagulants/Antiagrégants plaquettaires : Acénocoumarol, Fluindione, Warfarine, Diclofénac, Ibuprofène, Naproxène, Daltéparine, Énoxaparine, Héparine, Nadroparine, Tinzaparine, Fondaparinux, Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban. Acide acétylsalicylique, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Ticlopidine.</p>	
<p>Étude Clinique (EC)</p> <p>Safran + Donépézil</p>	Effet additif	Faible	<p>Étude clinique en double aveugle sur 54 adultes (55 ans ou plus) atteints de la maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée, recevant pendant 22 semaines soit une capsule de Safran 30 mg/jour (15 mg 2 fois/j) soit Donépézil 10 mg/jour (5 mg 2 fois/j), l'extrait de Safran était aussi efficace que le Donépézil.</p> <p>Dans étude <i>in vitro</i> : la trans-crocine-4, l'ester oligentibiosyl de crocétine et le diméthylcrocétine ont montré leur pouvoir à inhiber la fibrillogénèse responsable de la maladie d'Alzheimer.</p> <p>Ces résultats suggèrent que le Safran a un effet positif sur la fonction cognitive et pourrait améliorer la gestion de la PEC de la maladie d'Alzheimer.</p>	<p><u>2011 Mar, Journal of Dietary Supplements; 8(1):58-114</u> (196)</p> <p><u>2010 Jan, Psychopharmacology (Berl); 207(4):637-43</u> (204)</p> <p><u>2006, Journal of Agricultural and Food Chemistry; 54(23):8762-68</u> (205)</p>

<p>Études sur modèle animal (EMA)</p> <p>Safran + Médicaments Anxiolytiques/Hypnotiques *</p>	<p>Effet additif</p>	<p>Faible</p>	<p>Étude (206) chez la souris a étudié les effets anxiolytiques et hypnotiques d'un extrait aqueux de Safran et de ses constituants (Crocine et Safranal). Les agents ont été administrés par voie intrapéritonéale. Les résultats ont montré que l'extrait aqueux de Safran et le Safranal présentent des effets anxiolytiques et hypnotiques.</p> <p>Autre étude (207) sur modèle animal (le rat) a montré que la Crocine avait des effets anxiolytiques. Théoriquement, la prise concomitante de Safran et d'Anxiolytiques/Hypnotiques peut potentialiser les effets anxiolytiques/hypnotiques.</p> <p>*Exemples de médicaments Anxiolytiques/Hypnotiques : Anxiolytiques : Alprazolam, Bromazépam, Clobazam, Clorazépate potassique, Clotiazépam, Diazépam, Ethyle Loflazépate, Lorazépam, Nordazépam, Prazépam, Buspirone, Etifoxine, Hydroxyzine, Méprobamate. Hypnotiques : Estazolam, Flunitrazépam, Loprazolam, Lormétazépam, Midazolam, Nitrazépam, Témazépam, Zolpidem, Zopiclone.</p>	<p>2011 Mar, Journal of Dietary Supplements; 8(1):58-114 (196)</p> <p>2009 Jun, Phytotherapy Research; 23(6):768-74 (206)</p> <p>2008 Dec, Phytomedicine; 15(12):1135-39 (207)</p>
<p>Safran + Antidépresseurs* (PD)</p>	<p>Effet additif</p>	<p>Faible</p>	<p>Sur la base des données issues de la recherche humaine et animale, le Safran semble avoir des effets antidépresseurs.</p> <p>Théoriquement, la prise concomitante du Safran et des médicaments Antidépresseurs peut potentialiser l'effet antidépresseur.</p> <p>*Exemples de médicaments Antidépresseurs : Amitriptyline, Amoxapine, Clomipramine, Dosulepine, Doxépine, Imipramine, Maprotiline, Trimipramine, Citalopram, Escitalopram, Fluoxétine, Fluvaxamine, Paroxétine, Sertraline, Iproniazide, Moclobémide, Agomélatine, Duloxétine, Miansérine, Milnacipran, Mirtazapine, Tianeptine, Venlafaxine.</p>	<p>2011 Mar, Journal of Dietary Supplements; 8(1):58-114 (196)</p> <p>2004, BMC Complementary & Alternative Medicine; 4:12 (208)</p> <p>2005 Fev, Journal Ethnopharmacology; 97(2):281-4 (209)</p> <p>2010 Jan, Journal of Natural Medicines; 64(1):24-30 (210)</p>

<p>Étude <i>in vitro</i> (EIV)</p> <p>Safran + Immunosuppresseurs*/ Immunostimulants**</p>	<p>Modulation du système immunitaire</p>	<p>Inconnue</p>	<p>Sur la base de preuves <i>in vitro</i>, un glucoconjugué de bulbes de Safran peut favoriser l'activation des macrophages (211).</p> <p>Une autre étude <i>in vitro</i>, montre que la Crocine est un inhibiteur de l'activation des cellules T (212).</p> <p>Théoriquement, le Safran semble moduler le système immunitaire et pourrait donc moduler l'efficacité des traitements immunosuppresseurs/immunostimulants.</p> <p>*Exemples d'Immunosuppresseurs : Abatacept, Acide mycophénolique, Bélatacept, Bélimumab, Eculizumab, Évériolimus, Fingolmod, Léflunomide, Natalizumab, Sirolimus, Tériflunomide, Védolizumab, Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Anakinra, Basiliximab, Canakinumab, Tocilizumab, Ustekinumab, Ciclosporine, Tacrolimus, Azathioprine, Lénalidomide, Méthotrexate, Pifénidone, Pomalidomide. Bétaméthasone, Cortisone, Dexaméthasone, Hydrocortisone, Méthylprednisolone, Prednisolone, Prednisone</p> <p>**Exemples d'Immunostimulants : Filgrastim, Lénograstim, Pegfilgrastim, Interféron, Peginterféron, Aldesleukine</p>	<p><u>2011 Mar, Journal of Dietary Supplements; 8(1):58-114</u> (196)</p> <p><u>1999 Jul, Journal of Biotechnology; 73(1):53-59</u> (211)</p> <p><u>2004 Aug, The Journal of Alternative and Complementary Medicine; 10(3):519-26</u> (212)</p>
<p>Étude sur modèle animal (EMA)</p> <p>Safran + Antihypertenseurs*</p>	<p>Effet additif</p>	<p>Inconnue</p>	<p>Sur la base d'études sur modèle animal, des extraits aqueux de Safran (par voie intraveineuse) ont montré un effet hypotenseur chez des rats normotendus et hypertendus. Effet hypotenseur attribuable à 2 composants actifs de la plante (Crocine et Safranal).</p> <p>Théoriquement, la prise concomitante de Safran et d'Antihypertenseurs peut potentialiser l'effet hypotenseur.</p> <p>*Exemples de médicaments Antihypertenseurs :</p>	<p><u>2011 Mar, Journal of Dietary Supplements; 8(1):58-114</u> (196)</p> <p><u>2003 Fev, Journal of Ethnopharmacology; 84(2-3):199-203</u> (213)</p> <p><u>2010 Jul, Phytotherapy Research ; 24(7):990-4</u> (214)</p>

			<p>Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion : Benazépril, Captopril, Cilazapril, Enalapril, Fosinopril, Imidapril, Lisinopril, Moexipril, Périndopril, Quinapril, Ramipril, Trandolapril, Zofenopril.</p> <p>Antagonistes de l'angiotensine II : Candésartan, Eprosartan, Irbésartan, Losartan, Olmésartan, Telmisartan, Valsartan.</p> <p>Inhibiteurs de la rénine : Aliskiren</p> <p>Inhibiteurs calciques : Amlodipine, Féلودipine, Isradipine, Lacidipine, Lercanidipine, Manidipine, Nicardipine, Nifédipine, Nimodipine, Nitrendipine, Diltiazem et Vérapamil.</p> <p>Bêta-bloquants : Acébutolol, Aténolol, Bétaxolol, Bisoprolol, Céliprolol, Métoprolol, Nébivolol, Nadolol, Propranolol, Sotalol, Timolol.</p> <p>Diurétiques : Amiloride, Bumétznide, Ciclétanine, Eplérenone, Furosémide, Hydrochlorothiazide,, Indapamide, Pirétanide, Spironolactone.</p> <p>Autres : Clonidine, Doxazosine, Méthyl dopa, Moxonidine, Nitroprussiate, Prazosine, Urapidil.</p>	
--	--	--	--	--

Cyprès / *Cupressus sempervirens L.* :

Mécanismes impliqués	Effets	Intensité	Notes	Références
Aucune donnée n'a été trouvée concernant d'éventuelles interactions avec les traitements allopathiques ou concernant une éventuelle toxicité.				

Fragon épineux ou Petit-houx / *Ruscus aculeatus* L. :

Mécanismes impliqués	Effets	Intensité	Notes	Références
Absorption digestive (PC)	Risque de malabsorption	Faible	/	HEDRI NE 2000, Angiology; 51(7):535-44
Glycémie (PD)	Diminution de la glycémie à jeun	Faible	Des réductions significatives ont été notées dans la glycémie à jeun (10,6 %), la Fructosamine (7,8 %) et les concentrations de HbA1c (15,6 %) après la supplémentation (per os) de 37,5 mg d'extrait de <i>Ruscus aculeatus</i> (2 fois/j pendant 3 mois) par rapport aux valeurs de base chez des patients diabétiques de type II.	1996, Phytotherapy Research; 10(8):659-62 (215)
Case report (CAS) Petit-houx + Metformine	Toxicité : Acidocétose diabétique	Moyenne	Un cas d'acidocétose chez une femme diabétique de 39 ans traitée par Metformine et ayant un mauvais contrôle de la glycémie, a été rapporté. L'acidocétose diabétique s'est produite 5 jours après le début d'une supplémentation par <i>Ruscus aculeatus</i> pour gonflement des chevilles. Son acidocétose diabétique a été compliquée par une hyperkaliémie et une acidose avec un pH de 7,02. Après PEC par voie IV avec Insuline et Gluconate de calcium, son état s'est stabilisé et elle a été renvoyée chez elle quelques jours plus tard.	2013 Sep, The Journal of emergency medicine; 45(3):63-65 (216)
Case report (CAS)	Hépatite cytolytique	Faible	Femme de 26 ans, ayant développé une hépatite cytolytique suite à la prise d'un traitement veinotonique à base de corticoïdes et de substances issues du Petit Houx (CIRKAN®) à la posologie de 6 cp/j. Quelques jours après le début du traitement (mai 1993), elle se plaignait de diarrhées et d'anorexie. Un test hépatique montra une augmentation des transaminases hépatiques (ASAT/ALAT). 1 mois après l'arrêt du traitement, les tests biologiques étaient normaux. La patiente fût traitée par un autre traitement veinotonique (DAFLON®), 4 cp/j pendant 1 mois sans aucun effet	1995 Feb, Journal oh Hepatology; 22(2):251 (217)

			<p>indésirable particulier.</p> <p>En août 1993, la même patiente présenta une crise hémorroïdaire qu'elle traita de nouveau par 6 cp/j de CIRKAN®, en plus de 4 ampoules d'ESBERIVEN® (par voie IV) et PROCTOLOG® crème (par voie rectale). La patiente présenta à nouveau des diarrhées et une élévation des enzymes hématiques (ASAT/ALAT).</p> <p>15 jours après l'arrêt des 3 médicaments : amélioration clinique et biologique.</p> <p>→ La réapparition des mêmes effets indésirables après réadministration de la même drogue (CIRKAN®) évoque l'imputabilité d'un des constituants du CIRKAN® dans cette hépatite cytolitique.</p>	
Case report (CAS)	Diarrhée aiguë ou chronique	Moyenne	Des cas de diarrhées aiguës et chroniques ont été rapportés suite à l'utilisation du CYCLO 3 FORT® (avec délai d'apparition de la diarrhée variant de 2 jours à 3 mois après la première prise de CYCLO 3 FORT®).	<u>1993 Apr, La Revue de Médecine Interne; 14(4):215-7</u> (218)
Petit-houx + Antihypertenseurs* (PD)	Antagonisme d'action	Faible	<p>Le Fragon épineux ou Petit houx peut augmenter la pression artérielle. De ce fait, il pourrait diminuer l'efficacité des médicaments Antihypertenseurs.</p> <p>CAT : par mesure de précaution, il semble pertinent d'émettre un avertissement pour les patients traités par antihypertenseurs.</p> <p>*Exemples de médicaments antihypertenseurs :</p> <p>Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion : Benazépril, Captopril, Cilazapril, Enalapril, Fosinopril, Imidapril, Lisinopril, Moexipril, Périndopril, Quinapril, Ramipril, Trandolapril, Zofenopril.</p> <p>Antagonistes de l'angiotensine II : Candésartan, Eprosartan, Irbésartan, Losartan, Olmésartan, Telmisartan, Valsartan.</p>	<p><u>2013 Sep, The Journal of emergency medicine; 45(3):63-65</u> (216)</p> <p><u>2000 Dec, Journal of Alternative and Complementary Medicine; 6(6):539-49</u></p> <p><u>1996, Phytotherapy Research; 10(8):659-62</u> (215)</p> <p><u>2003 Sep, International Angiology; 22(3):250-62</u> (219)</p>

			<p>Inhibiteurs de la rénine : Aliskiren</p> <p>Inhibiteurs calciques : Amlodipine, Féلودipine, Isradipine, Lacidipine, Lercanidipine, Manidipine, Nicardipine, Nifédipine, Nimodipine, Nitrendipine, Diltiazem et Vérapamil.</p> <p>Bêta-bloquants : Acébutolol, Aténolol, Bétaxolol, Bisoprolol, Céliprolol, Métoprolol, Néбиволol, Nadolol, Propranolol, Sotalol, Timolol.</p> <p>Diurétiques : Amiloride, Bumetznide, Ciclétanine, Eplérenone, Furosémide, Hydrochlorothiazide, Indapamide, Pirétanide, Spironolactone.</p> <p>Autres : Clonidine, Doxazosine, Méthyl dopa, Moxonidine, Nitroprussiate, Prazosine, Urapidil.</p>	
--	--	--	--	--

Gattilier / *Vitex agnus-castus* :

Mécanismes impliqués	Effets	Intensité	Notes	Références
Dopaminergique (PD)	Agoniste	Inconnue	<p>Dans une étude en double aveugle chez des femmes atteintes de douleurs, les extraits de Gattilier ont engendré une réduction des niveaux sériques de prolactine (d'environ 4 ng/mL comparativement à environ 0,6 ng/ml dans le groupe placebo). Les extraits utilisés dans cette étude étaient : une solution buvable, Mastodynon® et un comprimé, MA 1025 E1.</p> <p>Le Gattilier a montré une activité centrale dopaminergique <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>.</p>	<p>1994, <u>Experimental and Clinical Endocrinology</u>; 102(6):448-54 (220)</p> <p>1997, <u>Geburtshilfe Frauenheilkd</u> 57; 569– 74 (221)</p> <p>2000 Oct, <u>Phytomedicine</u>; 7(5):373-81 (222)</p> <p>2003, <u>Phytomedicine</u>; 10(4):348-57 (223)</p> <p>2006 Nov, <u>Maturitas</u>; 55(Supplement 1):S26-S36 (224)</p> <p>2005 Sep, <u>American Family</u></p>

				Physician; 72(5):821-4 (225)
Gattilier + Antagonistes dopaminergiques* (PD)	Antagonisme d'action	Inconnue	<p>Le Gattilier, de part son activité dopaminergique, semble affecter la sécrétion de la dopamine. Ainsi une prise concomitante de Gattilier avec des médicaments anti-psychotiques peut théoriquement diminuer l'efficacité de ces médicaments.</p> <p>*Exemples d'Antagonistes dopaminergiques: Dompéridone, Métyclopramide, Métopimazine , Chlorpromazine, Cyamémazine, Fluphénazine, Lévomépromazine, Propericiazine, Pipotiazine, Aripiprazole, Dropéridol, Halopéridol, Pipampérone, Clozapine, Loxapine, Olanzapine, Quétiapine, Palipéridone, Rispéridone, Flupentixol, Zuclopenthixol , Amisulpride, Sulpiride, Tiapride.</p> <p>CAT : association déconseillée théoriquement</p>	<p><u>1994, Experimental and Clinical Endocrinology; 102(6):448-54 (220)</u></p> <p><u>2000 Oct, Phytomedicine; 7(5):373-81 (222)</u></p> <p><u>2006 Nov, Maturitas; 55(Supplement 1):S26-S36 (224)</u></p> <p><u>2005, Drug safety ; 28(4):319-32 (226)</u></p> <p><u>2005 Sep, American Family Physician; 72(5):821-4 (225)</u></p>
Gattilier + Médicaments anti-parkinsoniens (Agonistes dopaminergiques)* (PD)	Effet additif	Inconnue	<p>Du fait d'une activité dopaminergique du Gattilier, la prise concomitante avec les agonistes dopaminergiques pour le traitement de la maladie de Parkinson, peut théoriquement augmenter les effets et les effets indésirables de ces médicaments.</p> <p>*Exemples d'Agonistes dopaminergiques : Amantadine, Apomorphine, Bromocriptine, Lévodopa, Piripédil, Pramipexole, Ropinirol, Rotigotine, Rasagiline, Sélégiline, Entacapone, Tolcapone.</p> <p>CAT : association déconseillée théoriquement</p>	<p><u>1994, Experimental and Clinical Endocrinology; 102(6):448-54 (220)</u></p> <p><u>2000 Oct, Phytomedicine; 7(5):373-81 (222)</u></p> <p><u>2006 Nov, Maturitas; 55(Supplement 1):S26-S36 (224)</u></p> <p><u>2005 Sep, American Family Physician; 72(5):821-4 (225)</u></p> <p>Brinker FJ. <i>Herbal contraindications and drug interactions plus herbal adjuncts with medicines.</i> 4th ed. Sandy, OR: Eclectic Medical Publications; 2010 (27)</p>

<p>Gattilier + Métoclopramide (PD)</p>	<p>Antagonisme d'action</p>	<p>Inconnue</p>	<p>Du fait de l'activité dopaminergique du Gattilier, la prise concomitante de Métoclopramide (antagoniste dopaminergique) peut théoriquement diminuer l'efficacité de ce médicament.</p> <p>CAT : association déconseillée théoriquement</p>	<p><u>1994, Experimental and Clinical Endocrinology; 102(6):448-54</u> (220)</p> <p><u>2000 Oct, Phytomedicine; 7(5):373-81</u> (222)</p> <p><u>2005 Sep, American Family Physician; 72(5):821-4</u> (225)</p>
<p>Gattilier + Œstroprogestatifs (Ex : 17 β-Œstradiol, Œstriol, Ethinylestradiol) (PD)</p>	<p>Antagoniste/Agoniste d'action</p>	<p>Faible</p>	<p>Le Gattilier, plante à action œstrogénique, semble modifier les niveaux d'hormones dans l'organisme. Ainsi une prise concomitante de Gattilier et d'une pilule œstroprogestative peut théoriquement diminuer l'efficacité de celle-ci et/ou augmenter les effets indésirables (nausées, maux de tête, tension mammaire).</p> <p>CAT : En cas d'association, utiliser un autre moyen de contraception (ex : préservatif)</p> <p>Des effets œstrogéniques ont été rapportés <i>in vitro</i> (2001, 2003, 2004 et 2006) et dans un Case report (1994).</p>	<p><u>1994 Aug, Human Reproduction; 9(8):1469-70</u> (227)</p> <p><u>2003 Oct, Planta Medica; 69(10):945-7</u> (228)</p> <p><u>2006 Nov, Maturitas; 55(Supplement 1):S26-S36</u> (224)</p> <p><u>2001 May, Journal of Agricultural and Food Chemistry; 49(5):2472-9</u> (229)</p> <p><u>2004, Phytomedicine; 11(1):18-23</u> (230)</p> <p><u>2008, The Canadian Journal of Clinical Pharmacology; 15(1):e74-9</u> (231)</p> <p><u>2013 May, Planta Medica; 79(7):538-53</u> (88)</p>
<p>Gattilier + Œstrogènes (Ex : 17β- Œstradiol, Œstriol, Ethinylestradiol)</p>	<p>Antagoniste/Agoniste d'action</p>	<p>Inconnue</p>	<p>Le Gattilier, plante à action œstrogénique, semble modifier les niveaux d'hormones dans l'organisme. Ainsi une prise concomitante de Gattilier avec des œstrogènes/anti-œstrogènes peut théoriquement diminuer/augmenter les effets des œstrogènes/anti-</p>	<p><u>1994 Aug, Human Reproduction; 9(8):1469-70</u> (227)</p> <p><u>2003 Oct, Planta Medica; 69(10):945-7</u> (228)</p>

<p>/ Anti-œstrogènes (Ex : Tamoxifène)</p> <p>(PD)</p>			<p>œstrogènes.</p> <p>CAT : association déconseillée théoriquement</p> <p>Des effets œstrogéniques ont été rapportés <i>in vitro</i> (2001, 2003, 2004 et 2006) et dans un case report (1994).</p>	<p>2006 Nov, Maturitas; 55(Supplement 1):S26-S36 (224)</p> <p>2001 May, Journal of Agricultural and Food Chemistry; 49(5):2472-9 (229)</p> <p>2004, Phytomedicine; 11(1):18-23 (230)</p> <p>2008, The Canadian Journal of Clinical Pharmacology; 15(1):e74-9 (231)</p> <p>2013 May, Planta Medica; 79(7):538-53 (88)</p>
<p>Gatillier + Antihypertenseurs*</p> <p>(PD)</p>	<p>Effet additif → Risque majoré d'hypotension</p>	<p>Inconnue</p>	<p>Le Gatillier potentialise théoriquement les effets des Antihypertenseurs.</p> <p>CAT : association déconseillée théoriquement</p> <p>*Exemples de médicaments antihypertenseurs :</p> <p>Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion : Benazépril, Captopril, Cilazapril, Enalapril, Fosinopril, Imidapril, Lisinopril, Moexipril, Périndopril, Quinapril, Ramipril, Trandolapril, Zofenopril.</p> <p>Antagonistes de l'angiotensine II : Candésartan, Eprosartan, Irbésartan, Losartan, Olmésartan, Telmisartan, Valsartan.</p> <p>Inhibiteurs de la rénine : Aliskiren</p> <p>Inhibiteurs calciques : Amlodipine, Félodipine, Isradipine, Lacidipine, Lercanidipine, Manidipine, Nicardipine, Nifédipine, Nimodipine, Nitrendipine, Diltiazem et Vérapamil.</p> <p>Bêta-bloquants : Acébutolol, Aténolol, Bétaxolol, Bisoprolol, Céliprolol, Métoprolol, Nébivolol, Nadolol,</p>	<p>2010 Aug, Cardiovascular Therapeutics; 28(4):246-53 (144)</p>

			<p>Propranolol, Sotalol, Timolol.</p> <p>Diurétiques : Amiloride, Bumetznide, Ciclétanine, Eplérenone, Furosémide, Hydrochlorothiazide, Indapamide, Pirétanide, Spironolactone.</p> <p>Autres : Clonidine, Doxazosine, Méthyl dopa, Moxonidine, Nitroprussiate, Prazosine, Urapidil.</p>	
<p>Gattilier + Opioïdes*</p> <p>(PD)</p> <p>Études <i>in vitro</i> (EIV) et Étude sur modèle animal (EMA)</p>	Effet additif	Inconnue	<p>Études <i>in vitro</i> (2000, 2011) ont montré que les constituants et extraits de Gattilier avaient une affinité pour les récepteurs opioïdes.</p> <p>Dans une étude (2000), des extraits lipophiles de Gattilier ont produit une inhibition de la liaison aux récepteurs μ- et κ-opioïdes et une fraction aqueuse a produit une inhibition de la liaison aux récepteurs δ-opioïdes.</p> <p>Dans une autre étude (2011), différents extraits ont montré qu'ils se liaient et activaient les récepteurs μ- et δ-opioïdes mais pas les récepteurs κ-opioïdes.</p> <p>Une étude sur des cellules ovariennes animales (2006) a révélé que des extraits de Gattilier agissaient comme des agonistes des récepteurs μ-opioïdes de manière similaire à la morphine (agoniste opioïde).</p> <p>*Exemples de médicaments opioïdes : Buprénorphine, Codéine, Dihydrocodéine, Fentanyl, Morphine, Oxycodone, Tramadol.</p>	<p><u>2000 Oct, Phytomedicine; 7(5):373-81</u> (222)</p> <p><u>2011 Jan, Biochemical Pharmacology; 81(1):170-7</u> (232)</p> <p><u>2006 Jun, Journal of Ethnopharmacology; 106(2):216-21</u> (233)</p>
<p>Case report</p> <p>(CAS)</p>	Crise d'épilepsie nocturne	Aucune	<p>Une recherche approfondie de toutes les références standards, ainsi que des études chez l'homme, montre qu'il n'y a pas eu de rapports de cas d'exposition toxique pour le Gattilier. Cependant, un cas de crise d'épilepsie nocturne, éventuellement attribuée au Gattilier, a été rapporté.</p> <p>La patiente prenait de manière concomitante : Actée à grappes noires, Gattilier et Huile d'Onagre depuis 4 mois. Ainsi l'attribution de cet effet à un agent spécifique n'est pas possible.</p>	<p>Brinker FJ. Herbal contraindications and drug interactions plus herbal adjuncts with medicines. 4th ed. Sandy, OR: Eclectic Medical Publications; 2010 (27)</p> <p><u>2005 Sep, American Family Physician; 72(5):821-4</u> (225)</p>

CYP2C19 (PC)	inhibiteur	Faible	D'après une étude <i>in vitro</i> , le Gattilier semble inhiber l'isoenzyme CYP2C19 , il peut donc théoriquement affecter le métabolisme des médicaments substrats de cet isoenzyme.	2011 Jul, Phytotherapy Research; 25(7):983-9 (234)
CYP3C4 (PC)	inhibiteur	Faible	D'après une étude <i>in vitro</i> , le Gattilier semble inhiber l'isoenzyme CYP3A4 , il peut donc théoriquement affecter le métabolisme des médicaments substrats de cet isoenzyme.	2011 Jul, Phytotherapy Research; 25(7):983-9 (234)

Grande camomille ou Partenelle / *Tanacetum parthenium* :

Mécanismes impliqués	Effets	Intensité	Notes	Références
Hémorragie (PD)	Anticoagulant, Antiagrégant plaquettaire	faible	La grande camomille potentialiserait l'effet des antiagrégants plaquettaires et des anticoagulants.	2013, Alimentary Pharmacology and Therapeutics; 37(1):3-17 (72) 2010 Aug, Cardiovascular Therapeutics; 28(4):246-53 (144) 2007 Dec, Therapeutic Drug Monitoring; 29(6):679-86 (235) 2001 Jan, Journal of Advanced Nursing; 33(1):51-9 (236) 1998 Nov, Archives of Internal Medicine; 158(20):2200-11 (102)
Grande Camomille + Anticoagulants* (PD)	Effet additif Potentialisation de l'effet anticoagulant des médicaments anticoagulants → augmentation du risque	Faible	La Grande Camomille inhibe l'agrégation plaquettaire <i>in vitro</i> , et théoriquement peut augmenter le risque de saignement chez les patients prenant d'autres médicaments pouvant augmenter le risque de saignement comme les Anticoagulants. CAT : association déconseillée théoriquement *Exemples de médicaments anticoagulants : Acénocoumarol, Fluindione, Warfarine, Diclofénac,	Williamson EM, Driver S, Baxter K. Stockley's herbal medicines interactions: a guide to the interactions of herbal medicines. Second Edition. London: Pharmaceutical Press; 2013 (30) 1981 Nov, The Lancet; 318(8254):1054 (237)

	de saignement		Ibuprofène, Naproxène, Daltéparine, Énoxaparine, Héparine, Nadroparine, Tinzaparine, Fondaparinux, Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban.	<p><u>1982 Oct, The Lancet; 2(8301):776</u> (238)</p> <p><u>1987 Jun, Journal of Pharmacy and Pharmacology; 39(6):459-65</u> (239)</p> <p><u>1998 Nov, Archives of Internal Medicine; 158(20):2200-11</u> (102)</p> <p><u>2010 Aug, Cardiovascular Therapeutics; 28(4):246-53</u> (144)</p> <p><u>2011 May, International Journal of Pharmaceutical Research and Development; 3(3):136-53</u> (94)</p>
Grande Camomille + Antiagrégants plaquettaires (PD)	Effet additif Potentialisation de l'effet antiagrégant plaquettaire des médicaments antiagrégants plaquettaires → augmentation du risque de saignement	Faible	<p>De nombreuses études <i>in vitro</i> montrent que la Grande Camomille inhibe l'agrégation plaquettaire, et elle peut théoriquement augmenter le risque de saignement chez les patients prenant d'autres médicaments pouvant augmenter le risque de saignement comme les Antiagrégants plaquettaires.</p> <p>CAT : association déconseillée théoriquement</p> <p>*Exemples d'antiagrégants plaquettaires: Acide acétylsalicylique, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Ticlopidine.</p>	<p>Williamson EM, Driver S, Baxter K. <i>Stockley's herbal medicines interactions: a guide to the interactions of herbal medicines. Second Edition. London: Pharmaceutical Press; 2013</i> (30)</p> <p><u>1982 Oct, The Lancet; 2(8301):776</u> (238)</p> <p><u>1982 Jun, Prostaglandins, leukotrienes, and medicine;8(6):653-60</u> (240)</p> <p><u>1985 May, The Lancet; 325(8437):1071-4</u> (241)</p> <p><u>1987 Dec, Thrombosis Research; 48(5):511-8</u> (242)</p>

				<p><u>1988, Folia Haematologica; 115(1-2):181-4</u> (243)</p> <p><u>1988, Folia Haematologica; 115(4):447-9</u> (244)</p> <p><u>1988, Biomedica Biochimica Acta; 47(10-11):S241-3</u> (245)</p> <p><u>1990 Aug, The Journal of Pharmacy and Pharmacology; 42(8):553-7</u> (246)</p> <p><u>1981 Nov, The Lancet; 318(8254):1054</u> (237)</p> <p><u>1987 Jun, Journal of Pharmacy and Pharmacology; 39(6):459-65</u> (239)</p> <p><u>1998 Nov, Archives of Internal Medicine; 158(20):2200-11</u> (102)</p> <p><u>2010 Aug, Cardiovascular Therapeutics; 28(4):246-53</u> (144)</p> <p><u>2011 May, International Journal of Pharmaceutical Research and Development; 3(3):136-53</u> (94)</p> <p><u>2002 Jun, Dermatologic Surgery; 28(6):447-52</u> (247)</p> <p><u>2011 May, Thrombosis Research; 127(5):426-34</u> (248)</p>
--	--	--	--	--

<p>Grande Camomille + AINS* (PD)</p>	<p>Antagonisme d'action → Diminution de l'efficacité de la Grande Camomille dans le traitement de la migraine</p>	<p>Inconnue</p>	<p>Théoriquement, les AINS pourraient réduire l'efficacité de la Grande Camomille, mécanisme médié par leur effet inhibiteur des prostaglandines.</p> <p>*Exemples d'AINS : Acide acétylsalicylique, Acéclofénac, Diclofénac, Étodolac, Acide tiaprofénique, Fénoprophène, Flurbiprofène, Ibuprofène, Kétoprofène, Naproxène, Acide méfénamique, Méloxicam, Piroxicam, Ténoxicam, Indométacine, Célécoxib, Etoricoxib.</p>	<p><u>1998 Nov, Archives of Internal Medicine; 158(20):2200-11</u> (102)</p>
<p>Grande Camomille + Warfarine (PD)</p>	<p>Effet additif Susceptibilité de potentialiser les effets de la Warfarine → majoration du risque de saignement</p>	<p>Faible</p>	<p>La Grande Camomille inhibe l'agrégation plaquettaire <i>in vitro</i>. La Grande Camomille contient des constituants coumariniques pouvant interférer avec la Warfarine.</p> <p>CAT : association déconseillée théoriquement</p>	<p><u>1981 Nov, The Lancet; 318(8254):1054</u> (237)</p> <p><u>1987 Jun, Journal of Pharmacy and Pharmacology; 39(6):459-65</u> (239)</p> <p><u>1998 Nov, Archives of Internal Medicine; 158(20):2200-11</u> (102)</p> <p><u>2000 Jul, American Journal of Health-System Pharmacy; 57(13):1221-7</u> (155)</p> <p><u>2010 Aug, Cardiovascular Therapeutics; 28(4):246-53</u> (144)</p> <p><u>2011 May, International Journal of Pharmaceutical Research and Development; 3(3):136-53</u> (94)</p>
<p>CYP1A2 (PC)</p>	<p>inhibiteur</p>	<p>Inconnue</p>	<p>Étude <i>in vitro</i> portant sur l'activité inhibitrice d'un extrait de Grande Camomille des isoenzymes du cytochrome P450 montre que l'extrait de Grande Camomille inhibe modérément l'activité du CYP1A2. Cependant les résultats de cette étude <i>in vitro</i> ne peuvent être directement extrapolés à l'homme.</p>	<p>Williamson EM, Driver S, Baxter K. <i>Stockley's herbal medicines interactions: a guide to the interactions of herbal medicines. Second Edition. London: Pharmaceutical Press; 2013</i> (30)</p>

			<p>La Grande Camomille peut théoriquement diminuer la rapidité de métabolisation des médicaments substrats du CYP1A2.</p> <p>Les médicaments qui sont métabolisés par cet isoenzyme peuvent donc théoriquement interagir avec la Grande Camomille et ainsi on pourrait voir une augmentation des effets et des indésirables de ces médicaments.</p>	<p><u>2004 Oct, Rapid Communications in Mass Spectrometry; 18(19):2273-81 (249)</u></p>
CYP2C8 (PC)	inhibiteur	Inconnue	<p>Étude <i>in vitro</i> portant sur l'activité inhibitrice d'un extrait de Grande Camomille des isoenzymes du cytochrome P450 montre que l'extrait de Grande Camomille inhibe modérément l'activité du CYP2C8.</p> <p>Cependant les résultats de cette étude <i>in vitro</i> ne peuvent être directement extrapolés à l'homme.</p> <p>La Grande Camomille peut théoriquement diminuer la rapidité de métabolisation des médicaments substrats du CYP2C8.</p> <p>Les médicaments qui sont métabolisés par cet isoenzyme peuvent donc théoriquement interagir avec la Grande Camomille et ainsi on pourrait voir une augmentation des effets et des effets indésirables de ces médicaments.</p>	<p>Williamson EM, Driver S, Baxter K. <i>Stockley's herbal medicines interactions: a guide to the interactions of herbal medicines. Second Edition. London: Pharmaceutical Press; 2013 (30)</i></p> <p><u>2004 Oct, Rapid Communications in Mass Spectrometry; 18(19):2273-81 (249)</u></p>
CYP2C9 (PC)	inhibiteur	Inconnue	<p>Étude <i>in vitro</i> portant sur l'activité inhibitrice d'un extrait de Grande Camomille des isoenzymes du cytochrome P450 montre que l'extrait de Grande Camomille inhibe modérément l'activité du CYP2C9.</p> <p>Cependant les résultats de cette étude <i>in vitro</i> ne peuvent être directement extrapolés à l'homme.</p> <p>La Grande Camomille peut théoriquement diminuer la rapidité de métabolisation des médicaments substrats du CYP2C9.</p> <p>Les médicaments qui sont métabolisés par cet isoenzyme peuvent donc théoriquement interagir avec la Grande Camomille et ainsi on pourrait voir une augmentation des effets et des effets indésirables de ces médicaments.</p>	<p>Williamson EM, Driver S, Baxter K. <i>Stockley's herbal medicines interactions: a guide to the interactions of herbal medicines. Second Edition. London: Pharmaceutical Press; 2013 (30)</i></p> <p><u>2004 Oct, Rapid Communications in Mass Spectrometry; 18(19):2273-81 (249)</u></p>

CYP2D6 (PC)	inhibiteur	Inconnue	<p>Étude <i>in vitro</i> portant sur l'activité inhibitrice d'un extrait de Grande Camomille des isoenzymes du cytochrome P450 montre que l'extrait de Grande Camomille inhibe modérément l'activité du CYP2D6.</p> <p>Cependant les résultats de cette étude <i>in vitro</i> ne peuvent être directement extrapolés à l'homme.</p> <p>La Grande Camomille peut théoriquement diminuer la rapidité de métabolisation des médicaments substrats du CYP2D6.</p> <p>Les médicaments qui sont métabolisés par cet isoenzyme peuvent donc théoriquement interagir avec la Grande Camomille et ainsi on pourrait voir une augmentation des effets et des effets indésirables de ces médicaments.</p>	<p>Williamson EM, Driver S, Baxter K. <i>Stockley's herbal medicines interactions: a guide to the interactions of herbal medicines. Second Edition. London: Pharmaceutical Press; 2013 (30)</i></p> <p><u>2004 Oct, Rapid Communications in Mass Spectrometry; 18(19):2273-81 (249)</u></p>
CYP3A4 (PC)	inhibiteur	Inconnue	<p>Étude <i>in vitro</i> portant sur l'activité inhibitrice d'un extrait de Grande Camomille des isoenzymes du cytochrome P450 montre que l'extrait de Grande Camomille inhibe modérément l'activité du CYP3A4.</p> <p>Cependant les résultats de cette étude <i>in vitro</i> ne peuvent être directement extrapolés à l'homme.</p> <p>La Grande Camomille peut théoriquement diminuer la rapidité de métabolisation des médicaments substrats du CYP3A4.</p> <p>Les médicaments qui sont métabolisés par cet isoenzyme peuvent donc théoriquement interagir avec la Grande Camomille et ainsi on pourrait voir une augmentation des effets et des effets indésirables de ces médicaments.</p>	<p>Williamson EM, Driver S, Baxter K. <i>Stockley's herbal medicines interactions: a guide to the interactions of herbal medicines. Second Edition. London: Pharmaceutical Press; 2013 (30)</i></p> <p><u>2004 Oct, Rapid Communications in Mass Spectrometry; 18(19):2273-81 (249)</u></p>
Glycoprotéine-P (PC)	Aucun effet	Inconnue	<p>Dans une étude <i>in vitro</i>, le transport de Parthénolide (un constituant de la Grande Camomille), n'a pas été affecté par la présence de MK-571, un inhibiteur de la glycoprotéine-P.</p>	<p><u>2003, Planta Medica; 69(11):1009-12 (250)</u></p>

Hamamélis de virginie / *Hamamelis virginiana* L. :

Mécanismes impliqués	Effets	Intensité	Notes	Références
Aucune interaction n'a été signalée entre l'Hamamélis et d'autres substances et aucune toxicité n'a été rapportée dans la littérature.				

Houblon grimpant/ *Humulus lupulus* L. :

Mécanismes impliqués	Effets	Intensité	Notes	Références
Sédation (PD)	Risque accru	Faible	<p>Le houblon semble avoir un effet sédatif (études sur modèle animal).</p> <p>Théoriquement, il faut donc éviter l'association avec les médicaments tels que les sédatifs, les hypnotiques, les anxiolytiques et les dépresseurs du SNC du fait d'un risque accru de dépression du SNC.</p> <p>La consommation d'alcool peut également augmenter le risque de sédation.</p>	<p>HEDRINE</p> <p>1983, Archiv der Pharmazie (Weinheim); 316(2):132-7 (251)</p> <p>1983 Jun, Planta Medica; 48(2):120-3 (252)</p> <p>2004 Jul, Planta Medica; 70(7):594-7 (253)</p> <p>2006 Sep, Phytomedicine; 13(8):535-41 (254)</p> <p>2007 Apr, Phytothérapie; 5(2):76-82 (142)</p> <p>2014 Feb, Phytothérapie; 12(1):33-36 (255)</p>
Statut hormonal (PD)	Phyto-œstrogène	Faible	Les phyto-œstrogènes sont susceptibles d'interagir avec l'hormonothérapie.	2010 Jan, Expert Opinion on Drug Safety; 9(1):79-124 (194)

				<u>2006 Jul, The Journal of Nutrition; 136(7):1862-7 (256)</u>
CYP2C8 (PC)	Inhibiteur	Inconnue	<p>Étude <i>in vitro</i> sur l'inhibition des principales enzymes du cytochrome P450 humain par un extrait standardisé de Houblon (contenant xanthohumol, isoxanthohumol ou 8-prénylnaringénine) montre une inhibition du CYP2C8.</p> <p>Cette inhibition peut théoriquement affecter l'efficacité et la sécurité des médicaments substrats de cet isoenzyme s'ils sont co-administrés avec le Houblon.</p> <p>Cependant des études cliniques seraient nécessaires pour déterminer la pertinence clinique de ces résultats <i>in vitro</i>.</p>	<p><u>2000 Mar, Xenobiotica; 30(3):235-51 (257)</u></p> <p><u>2000 Nov, Drug Metabolism and Disposition; 28(11):1297-302 (258)</u></p> <p><u>2011 May, Journal of Agricultural and Food Chemistry; 54(8):2938-43 (259)</u></p> <p><u>2014 Mar, European Journal of Pharmaceutical Sciences; 53:55-61 (260)</u></p>
CYP2C9 (PC)	Inhibiteur	Inconnue	<p>Étude <i>in vitro</i> sur l'inhibition des principales enzymes du cytochrome P450 humain par un extrait standardisé de Houblon (contenant xanthohumol, isoxanthohumol ou 8-prénylnaringénine) montre une inhibition du CYP2C9.</p> <p>Cette inhibition peut théoriquement affecter l'efficacité et la sécurité des médicaments substrats de cet isoenzyme s'ils sont co-administrés avec le Houblon.</p> <p>Cependant des études cliniques seraient nécessaires pour déterminer la pertinence clinique de ces résultats <i>in vitro</i>.</p>	<p><u>2000 Mar, Xenobiotica; 30(3):235-51 (257)</u></p> <p><u>2000 Nov, Drug Metabolism and Disposition; 28(11):1297-302 (258)</u></p> <p><u>2011 May, Journal of Agricultural and Food Chemistry; 54(8):2938-43 (259)</u></p> <p><u>2014 Mar, European Journal of Pharmaceutical Sciences; 53:55-61 (260)</u></p>
CYP1A2 (PC)	Inhibiteur	Inconnue	<p>Étude <i>in vitro</i> sur l'inhibition des principales enzymes du cytochrome P450 humain par un extrait standardisé de Houblon (contenant xanthohumol, isoxanthohumol ou 8-prénylnaringénine) montre une inhibition du CYP1A2.</p> <p>Cette inhibition peut théoriquement affecter l'efficacité et la sécurité des médicaments substrats de cet isoenzyme s'ils</p>	<p><u>2000 Mar, Xenobiotica; 30(3):235-51 (257)</u></p> <p><u>2000 Nov, Drug Metabolism and Disposition; 28(11):1297-302 (258)</u></p>

			<p>sont co-administrés avec le Houblon.</p> <p>Cependant des études cliniques seraient nécessaires pour déterminer la pertinence clinique de ces résultats <i>in vitro</i>.</p>	<p><u>2011 May, Journal of Agricultural and Food Chemistry; 54(8):2938-43</u> (259)</p> <p><u>2014 Mar, European Journal of Pharmaceutical Sciences; 53:55-61</u> (260)</p>
CYP2C19 (PC)	Inhibiteur	Inconnue	<p>Étude <i>in vitro</i> sur l'inhibition des principales enzymes du cytochrome P450 humain par un extrait standardisé de Houblon (contenant xanthohumol, isoxanthohumol ou 8-prénylnaringénine) montre une inhibition du CYP2C19.</p> <p>Cette inhibition peut théoriquement affecter l'efficacité et la sécurité des médicaments substrats de cet isoenzyme s'ils sont co-administrés avec le Houblon.</p> <p>Cependant des études cliniques seraient nécessaires pour déterminer la pertinence clinique de ces résultats <i>in vitro</i>.</p>	<p><u>2000 Mar, Xenobiotica; 30(3):235-51</u> (257)</p> <p><u>2000 Nov, Drug Metabolism and Disposition; 28(11):1297-302</u> (258)</p> <p><u>2011 May, Journal of Agricultural and Food Chemistry; 54(8):2938-43</u> (259)</p> <p><u>2014 Mar, European Journal of Pharmaceutical Sciences; 53:55-61</u> (260)</p>
<p>Étude sur modèle animal (EMA)</p> <p>Houblon + Paracétamol</p>	Effet antalgique augmenté	Inconnue	<p>Les souris ont reçu 80 mg/kg de Paracétamol après avoir reçu 4 doses intra-péritonéales de 0,5 % de solution aqueuse d'extrait alcoolique de Houblon (10 mg/kg).</p> <p>D'après cette étude, le Houblon augmenterait l'effet antalgique du Paracétamol.</p> <p>CAT : association possible voire même avantageuse</p>	<p><u>2007, European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics; 32(1):39-44</u> (261)</p>
<p>Étude sur modèle animal (EMA)</p> <p>Houblon + Paracétamol</p>	Effet analgésique augmenté	Inconnue	<p>Les souris ont reçu 0,5 % de solution aqueuse d'extrait alcoolique de Houblon ou une solution physiologique (10 ml/kg) (souris témoins) pendant 5 jours et le 5^{ème} jour une dose unique de Paracétamol (500mg/kg).</p> <p>Résultats montrent que des extraits de Houblon peuvent ralentir le métabolisme et l'élimination du Paracétamol, prolongeant ainsi ses effets antalgiques.</p> <p>CAT : association possible voire même avantageuse</p>	<p><u>2009, European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics; 34(1):37-41</u> (262)</p>

<p>Étude sur modèle animal (EMA)</p> <p>Houblon + Diazépam</p>	<p>Effet myorelaxant diminué</p>	<p>Inconnue</p>	<p>Les souris ont reçu 3 mg/kg de Diazépam après avoir reçu 4 doses intra-péritonéales de 0,5 % de solution aqueuse d'extrait alcoolique de Houblon. L'étude a constaté que les extraits de Houblon supprimaient les effets du Diazépam.</p> <p>On peut en déduire que le Houblon peut diminuer les effets du Diazépam contrairement à ce qu'on pourrait s'attendre puisque le Houblon est donné pour des raisons similaires au Diazépam. Il est difficile d'extrapoler ces résultats à l'homme.</p> <p>CAT : il semble n'y avoir aucune bonne raison d'éviter l'utilisation concomitante.</p>	<p>2007, European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics; 32(1):45-49 (263)</p>
<p>Étude sur modèle animal (EMA)</p> <p>Houblon + Phénobarbital</p>	<p>Effet sédatif diminué</p>	<p>Inconnue</p>	<p>Les souris ont reçu 40 mg/kg de Phénobarbital après avoir reçu 4 doses intra-péritonéales de 0,5 % de solution aqueuse d'extrait alcoolique de Houblon. L'étude a constaté que les extraits de Houblon supprimaient les effets hypnotiques du Phénobarbital.</p> <p>On peut en déduire que le Houblon peut légèrement diminuer l'effet sédatif du Phénobarbital. Il est difficile d'extrapoler ces résultats à l'homme.</p>	<p>2007, European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics; 32(1):45-49 (263)</p>
<p>Houblon + Œstrogènes (Ex : 17β- Œstradiol, Œstriol, Ethinylestradiol) / Anti-œstrogènes (Ex : Tamoxifène)</p> <p>(PD)</p>	<p>Antagoniste/Agoniste d'action</p>	<p>Inconnue</p>	<p>Le Houblon contient des composés œstrogéniques.</p> <p>Il peut théoriquement avoir des effets additifs ou opposés avec les effets des œstrogènes ou des antagonistes aux œstrogènes.</p> <p>Des effets œstrogéniques ou anti-œstrogéniques ont été rapportés <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>.</p> <p>CAT : association déconseillée</p>	<p>Williamson EM, Driver S, Baxter K. Stockley's herbal medicines interactions: a guide to the interactions of herbal medicines. Second Edition. London: Pharmaceutical Press; 2013 (30) 1999 Jun, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism; 84(6):2249-52 (264) 2000 Dec, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism; 85(12):4912-5 (265)</p>

				<p><u>2001 May, Journal of Agricultural and Food Chemistry; 49(5):2472-9</u> (229)</p> <p><u>2002 Feb, Reproduction; 123(2):235-42</u> (266)</p> <p><u>2005 Aug, Journal of Agricultural and Food Chemistry; 53(16):6246-53</u> (267)</p> <p><u>2006 Jan, Phytomedicine; 13(1-2):119-31</u> (268)</p> <p><u>2006 Jul, The Journal of Nutrition; 136(7):1862-7</u> (256)</p> <p><u>2006 Dec, Journal of Medicinal Chemistry; 49(25):7357-65</u> (269)</p> <p><u>2006 Apr, Journal of Agricultural and Food Chemistry; 54(8):2938-43</u> (270)</p> <p><u>2007 Apr, Phytothérapie; 5(2):83-5</u> (271)</p> <p><u>2007 Apr, Phytothérapie; 5(2):86-9</u> (272)</p> <p><u>2008 Oct, Chemico-Biological Interactions; 176(1):30-9</u> (273)</p> <p><u>2013 May, Planta Medica; 79(7):538-53</u> (88)</p>
--	--	--	--	---

Lin cultivé / *Linum usitatissimum* L. :

Mécanismes impliqués	Effets	Intensité	Notes	Références
Absorption digestive (PC)	Ralentissement	Forte	Les plantes qui accélèrent le transit intestinal peuvent conduire à une diminution de l'absorption des médicaments pris par voie orale. Mais peu de cas sont formellement décrits. Il convient donc de garder cela à l'esprit, mais cela ne semble pas être d'une extrême importance en clinique. CAT : prendre les médicaments (per os) 1 heure avant ou 2 heures après la prise de graines de Lin.	HEDRINE 2012 Jun, Phytothérapie; 10(3):170-82 (274)
Hémorragie (PD)	Antiagrégant plaquettaire	Faible	Il existe certaines preuves cliniques que l'huile contenue dans les graines de lin peut diminuer l'agrégation plaquettaire.	HEDRINE 1995, Rheumatology International; 14(6):231-4 (275) 1995 Mar, European Journal of Clinical Nutrition; 49(3):169-78 (276)
Statut hormonal (PD)	Phyto-œstrogène	Faible	Les phyto-œstrogènes sont susceptibles d'interagir avec l'hormonothérapie. Les graines de Lin sont riches en lignanes (phyto-œstrogènes).	HEDRINE 2010, Expert Opinion on Drug Safety; 9(1):79-124 (194)
INR ()	Augmentation	Moyenne	Il existe certaines preuves cliniques que l'huile contenue dans les graines de lin peut diminuer l'agrégation plaquettaire.	HEDRINE 1995, Rheumatology International; 14(6):231-4 (275) 1995 Mar, European Journal of Clinical Nutrition; 49(3):169-78 (276)
Huile de graines de lin +	Effet additif	Moyenne	Il existe certaines preuves cliniques que l'huile contenue dans les graines de lin peut diminuer l'agrégation plaquettaire.	1995, Rheumatology International; 14(6):231-4 (275)

<p>Anticoagulants/ Antiagrégants plaquettaires*</p> <p>(PD)</p>	<p>→Potentialisation (théorique) du risque hémorragique</p>	<p>Les acides gras Oméga-3 tels que l'acide α-linoléique sont considérés comme ayant un certain effet antiagrégant plaquettaire et pourraient donc théoriquement prolonger le temps de saignement.</p> <p>2 cas rapportés (CAS) décrivent brièvement des saignements accrus (hématurie et saignements de nez) chez des patients prenant de l'Aspirine et de l'huile de Lin, l'un deux prenant de l'Aspirine à faible dose (2003).</p> <p>Étude clinique (EC) réalisée chez 10 sujets sains, a trouvé qu'une alimentation riche en huile de Lin (20,5 g par jour d'acide α-linoléique) pendant 56 jours n'avait pas d'effet significatif sur les temps de saignement et le temps de prothrombine (1993).</p> <p>Cependant une autre étude clinique (EC) chez 11 patients avec une polyarthrite rhumatoïde a rapporté que 30 g d'huile de Lin par jour pendant 3 mois (9,6 g par jour d'acide α-linoléique) augmentait le temps de saignement d'environ 1 minute par rapport à la ligne de base, bien que ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs (1995).</p> <p>CAT : comme dans le cas de fortes doses d'huiles de poisson (riches en Acides Gras Oméga-3), il peut être utile de rappeler une certaine prudence avec l'utilisation concomitante de doses élevées de suppléments à base de Lin chez des patients prenant des Antiagrégants plaquettaires ou des Anticoagulants.</p> <p>*Exemples d'Anticoagulants et Antiagrégants plaquettaires : Acénocoumarol, Fluindione, Warfarine, Diclofénac, Ibuprofène, Naproxène, Daltéparine, Énoxaparine, Héparine, Nadroparine, Tinzaparine, Fondaparinux, Apixaban,</p>	<p><u>1993 Jun, Lipids; 28(6):533-7 (277)</u></p> <p><u>2003 Sep, Plastic and Reconstructive Surgery; 112(3):934 (278)</u></p> <p><u>1995 Mar, European Journal of Clinical Nutrition; 49(3):169-78 (276)</u></p> <p><u>2007 Jan, Pharmacotherapy; 27(1):152-60 (279)</u></p> <p><u>2004 Jan, The Annals of Pharmacotherapy; 38(1):50-2 (280)</u></p> <p><u>2007 Mar 19, The American Journal of Cardiology; 99(6A):35C-43C (281)</u></p>
---	---	---	---

			Dabigatran, Rivaroxaban. Acide acétylsalicylique, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Ticlopidine.	
Graines de Lin/Huile de Graines de Lin + Antidiabétiques* (PD)	Effet additif →Possible hypoglycémie	Faible	Les Graines de Lin peuvent réduire la glycémie. Théoriquement, la prise concomitante de Graines de Lin avec des Antidiabétiques peut entraîner une hypoglycémie. CAT : Surveillance accrue de la Glycémie ou adaptation posologique des Antidiabétiques oraux. *Exemples d'Antidiabétiques : Metformine, Glibenclamide, Gliclazide, Glimépiride, Glipizide, Acarbose, Miglitol, Pioglitazone, Saxagliptine, Sitagliptine, Vildagliptine, Exenatide, Liraglutide, Répaglinide, Insuline.	
Étude Clinique (EC) Huile de graines de Lin + Antidiabétiques	Effet additif	Faible	Étude clinique (2007) croisée randomisée chez 68 patients atteints de diabète de type 2 et d'hypercholestérolémie, traités habituellement par Antidiabétiques oraux et hypolipédémians (aucun n'est spécifiquement nommé dans l'étude), prenant un complément alimentaire contenant 360 mg de Lignanes de Lin (per os) par jour pendant 12 semaines. Aucun effet significatif sur le profil lipidique, la résistance à l'insuline, la glycémie à jeun et les concentrations en insuline. Une réduction mineure de l'HbA1c, d'environ 0,1 %, a eu lieu, bien que la signification clinique de cette réduction est susceptible d'être minime. Dans une autre étude clinique (2008), la prise d'huile de graines de lin (60 mg/kg d'acide α -linoléinique par jour) n'a pas montré d'effet significatif sur le contrôle de la glycémie chez des patients atteints de diabète de type 2. Cependant une autre étude (2002) chez 25 femmes ménopausées présentant une hypercholestérolémie, a montré	<u>2007 Nov, PLoS One; 2(11):e1148</u> (282) <u>2008, Journal of Oleo Science; 57(5):269-73</u> (283) <u>2002 Sep, Obstetrics and Gynecology; 100(3):495-504</u> (284)

			<p>une légère diminution de 5,3 % des taux de glucose sanguin suite à la prise de graines de lin écrasées.</p> <p>Il ressort de ces études que l'huile de graines de lin ou les lignanes ont des effets minimes sur le contrôle glycémique dans le diabète de type 2 et que la graine de lin est peu susceptible d'affecter la glycémie de manière simultanée avec les antidiabétiques oraux.</p>	
<p>Graines de Lin + Œstrogènes (Ex : 17β- Œstradiol, Œstriol, Ethinylestradiol) / Anti-œstrogènes (Ex : Tamoxifène) / Œstroprogestatifs (Ex : 17 β-Œstradiol, Œstriol, Ethinylestradiol) (PD)</p>	Agoniste/Antagoniste d'action	Inconnue	<p>Les graines de Lin sont riches en lignanes.</p> <p>Les lignanes sont des phyto-œstrogènes ayant des propriétés agonistes ou antagonistes sur les récepteurs aux œstrogènes et peuvent théoriquement changer les niveaux d'hormones dans l'organisme et modifier l'efficacité des traitements hormonaux et des pilules œstroprogestatives.</p>	<p><u>2004 Feb, The American Journal of Clinical Nutrition; 79(2):318-25</u> (285)</p> <p><u>2000 Mar, The Journal of Nutrition; 130(3):6545-55</u> (286)</p> <p><u>2010 Jan, Expert Opinion On Drug Safety; 9(1):79-124</u> (194)</p>

Mélisse officinale / *Melissa officinalis* L. :

Mécanismes impliqués	Effets	Intensité	Notes	Références
<p>Sédation (PD)</p>	Risque accru	Faible	<p>La Mélisse semble avoir un effet sédatif.</p> <p>Théoriquement, il faut éviter l'association avec les médicaments tels que les sédatifs, les hypnotiques, les anxiolytiques et les déprimeurs du SNC du fait d'un risque accru de dépression du SNC.</p>	<p><u>1991 Apr, Planta Medica; 57(2):105-9</u> (287)</p> <p><u>2005 Feb, Journal of Ethnopharmacology; 97(1):145-9</u> (288)</p>

			<p>La consommation d'alcool peut également augmenter le risque de sédation.</p> <p>Une EMA (souris) a montré un effet sédatif avec un extrait hydro-alcoolique de Mélisse.</p>	<p>2007 Apr, Phytothérapie; 5(2):76-82 (142)</p> <p>2011 Fev, Phytothérapie, 9(1):38-41 (289)</p>
<p>Étude <i>in vitro</i> (EIV)</p> <p>Mélisse + Tamoxifène (Substrat des isoenzymes CYP3A4, CYP2D6 et CYP2C9)</p>	<p>Avéré</p> <p>CYP450 : puissant inhibiteur</p>	Faible	<p>Étude <i>in vitro</i> sur microsomes hépatiques humains a révélé la Mélisse comme étant un puissant inhibiteur du CYP450 de la voie de bioactivation du Tamoxifène.</p> <p>Ces données suggèrent que la Mélisse pourrait empêcher la conversion métabolique de la prodrug en ses métabolites actifs, provoquant un sous-dosage et de ce fait un impact clinique négatif par réduction de l'efficacité de la thérapie.</p>	<p>2014, Drug Metabolism and Drug Interactions; 29(4):269-79 (290)</p>
<p>Étude sur modèle animal (EMA)</p> <p>Mélisse + Médicaments des dysthyroïdies*</p>	Perturbateur thyroïdien	Faible	<p>Une étude <i>in vitro</i> sur modèle animal a montré que la Mélisse inhibait de manière significative la liaison de la TSH à ses récepteurs.</p> <p>Ces données suggèrent que certains constituants de la Mélisse peuvent bloquer la liaison de la TSH à son récepteur en agissant à la fois sur l'hormone et le récepteur lui-même.</p> <p>CAT : Prudence chez les patients présentant une dysthyroïdie ou ceux traités par antithyroïdiens de synthèse ou Lévothyroxine.</p> <p>*Médicaments des dysthyroïdies : Lévothyroxine, Liothyronine, Benzylthiuracile, Propylthiouracile, Carbimazole, Thiamazole.</p>	<p>2003 Oct, Journal of Endocrinological Investigation; 26(10):950-5 (291)</p>

(Huile d') Onagre bisannuelle / *Oenothera biennis L.* :

Mécanismes impliqués	Effets	Intensité	Notes	Références
Étude Clinique (EC)	Synergie d'action	Faible	L'huile d'Onagre pourrait inhiber l'agrégation plaquettaire et augmenter le temps de saignement.	1994 Nov, Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential fatty

<p>Huile d'Onagre + Antiagrégants plaquettaires*</p>	<p>→Risque accru d'hémorragie</p>		<p>Étude clinique (1994) chez 12 patients avec une hyperlipidémie et prenant de l'Huile d'Onagre (3g/j) pendant 4 mois, a montré une diminution de l'agrégation plaquettaire et une augmentation de 40 % du temps de saignement. L'huile d'Onagre a été donnée sous la forme de 6 capsules molles (per os) de 500 mg /j. La dose journalière contenait 2,2 g d'acide linoléique et 240 mg d'acide gamma-linolénique.</p> <p>Résultats similaires à l'étude clinique ci-dessus signalés chez des animaux ayant reçu l'Huile d'Onagre ou de l'Acide gamma-linolénique (1994, 1997).</p> <p>Les résultats d'une autre étude clinique (2009) suggèrent que l'huile d'onagre possède une activité anticoagulante et antiplaquettaire considérable chez les animaux.</p> <p>CAT : en se basant sur l'effet antiagrégant plaquettaire potentiel de l'Huile d'Onagre, il est suggéré que les patients prenant des médicaments antiagrégant plaquettaire devrait utiliser l'Huile d'Onagre avec prudence voire même l'éviter.</p> <p>*Exemples d'Antiagrégants plaquettaires : Acide acétylsalicylique, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Ticlopidine</p>	<p><u>Acids: 51(5):311-16</u> (156)</p> <p><u>1997 Jul, Thrombosis Research; 87(1):141-9</u> (292)</p> <p><u>2009 Oct, Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences; 22(4):355-9</u> (293)</p> <p><u>2014, Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol; 6(1): 23–36</u> (294)</p>
<p>Huile d'Onagre + Acénocoumarol/Fluindione /Warfarine (PC)</p>	<p>Augmentation (théorique) du risque de saignement</p>	<p>Faible</p>	<p>Dans une étude <i>in vitro</i> (2002 Aug), l'acide Cis-linoléique s'est révélé être un inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P450 (principal isoenzyme impliqué dans le métabolisme de la Warfarine). Cependant il était 26 fois moins puissant que le Sulfaphénazole, un médicament connu pour avoir révélé cliniquement des effets inhibiteurs sur le CYP2C9 <i>in vivo</i>.</p> <p>Les résultats d'une autre étude (2009 Oct) suggèrent que</p>	<p><u>2002 Aug, Life Sciences; 71(13):1579-89</u> (295)</p> <p><u>2009 Oct, Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences; 22(4):355-9</u> (293)</p> <p><u>2012 Nov, The International Journal of Clinical Practice ;</u></p>

			<p>l'huile d'onagre possède une activité anticoagulante et antiplaquettaire considérable chez les animaux.</p> <p>D'autre part, l'huile d'Onagre pourrait inhiber l'agrégation plaquettaire. Cet effet pourrait légèrement augmenter le risque de saignement (2012 Nov) avec des Anticoagulants.</p> <p>CAT : Il semble peu probable que l'huile d'Onagre modifie la pharmacocinétique (<i>in vivo</i>) de la Warfarine. Les autres coumarines, métabolisées par une voie similaire à la Warfarine, sont donc également peu susceptibles d'être affectées.</p> <p>Cependant sur la base de l'effet antiagrégant plaquettaire potentiel de l'Huile d'Onagre, il est suggéré que les patients prenant des Anticoagulants devraient utiliser l'Huile d'Onagre avec prudence voire même l'éviter.</p>	<p><u>66(11):1056-78</u> (118)</p>
<p>Huile d'Onagre + AINS* (PD)</p>	<p>Antagonisme d'action</p>	<p>Faible</p>	<p>Les effets anti-inflammatoires de l'Acide gamma-linolénique, (constituant majeur de l'Huile d'Onagre et précurseur de la Prostaglandine E1) pourraient être contrés par l'utilisation concomitante d'AINS.</p> <p>Toutefois, l'Huile d'Onagre est souvent utilisée en complément des traitements conventionnels pour l'arthrite et 2 études cliniques ont constaté que de fortes doses d'Acide gamma-linolénique réduisent la douleur et l'inflammation des articulations arthritiques en co-administration avec des AINS à doses usuelles.</p> <p>Cette interaction théorique apparaît donc comme peu importante cliniquement.</p> <p>*Exemples d'AINS : Acide acétylsalicylique, Acéclofénac, Diclofénac, Étodolac, Acide tiaprofénique, Fénoprofène, Flurbiprofène, Ibuprofène, Kétoprofène, Naproxène, Acide méfénamique, Méloxicam,</p>	<p><u>2001 Nov, International Immunopharmacology; 1(12):2197-9</u> (296)</p> <p><u>1993 Nov, Annals of Internal Medicine; 119(9):867-73</u> (297)</p> <p><u>1996 Nov, Arthritis and Rheumatism; 39(11):1808-17</u> (298)</p>

<p>Étude Clinique (EC)</p> <p>Huile d'Onagre + Phénothiazines*</p>	<p>Augmentation du risque d'épilepsie</p>	<p>Faible</p>	<p>Piroxicam, Ténoxicam, Indométacine, Célécoxib, Etoricoxib.</p> <p>23 patients ont été inclus dans une étude contrôlée par placebo (1983) de l'utilisation de l'huile d'Onagre dans la schizophrénie. Pendant la phase de traitement, 8 patients ont reçu des capsules d'Efamol en plus de leur traitement habituel. 3 patients ont développé des crises d'épilepsie : un avec le traitement par placebo et les 2 autres patients prenaient de l'Huile d'Onagre : l'un a reçu du décanoate de fluphénazine 50 mg 1 fois toutes les 2 semaines et l'autre du décanoate de fluphénazine 25 mg 1 fois toutes les 2 semaines avec la thioridazine, qui était plus tard changé par la chlorpromazine.</p> <p>Dans une autre étude (1981), 3 schizophrènes de longue date prenant de l'huile d'Onagre ont été hospitalisés pour une aggravation de leur schizophrénie et leur EEG mettait en évidence une épilepsie du lobe temporal.</p> <p>En revanche, aucune convulsion épileptiforme ou autre événement n'a été rapporté dans une étude croisée (1989) chez 48 patients (la plupart d'entre eux étaient schizophrènes) prenant des phénothiazines quand ils ont pris de l'Huile d'Onagre pendant 4 mois.</p> <p>Le mécanisme n'est pas connu. Une suggestion est que l'huile d'Onagre peut éventuellement augmenter les effets épileptogènes bien reconnus des Phénothiazines.</p> <p>CAT : L'interaction entre l'Huile d'Onagre et les Phénothiazines n'est pas très bien établie et son incidence n'est pas connue mais une certaine prudence doit être adoptée en cas d'utilisation concomitante car des crises d'épilepsies se sont produites chez quelques patients.</p> <p>*Exemples de Phénothiazines : Chlorpromazine, Cyamémazine, Fluphénazine,</p>	<p><u>1981 Apr, Prostaglandins and Medicine; 6(4):375-9</u> (299)</p> <p><u>1983, J Orthomolecular Psych; 12:302-4</u> (300)</p> <p><u>1989 Mar, Psychiatry Research; 27(3):313-23</u> (301)</p> <p><u>1998 Nov, Archives of Internal Medicine; 158(20):2200-11</u> (102)</p> <p><u>2011 Jun, Journal of Medical Toxicology; 7(2):154-7</u> (302)</p>
--	---	---------------	--	--

			Lévomépromazine, Périciazine, Pipotiazine.	
Case report (CAS) Huile d'Onagre + Lopinavir	Diarrhée Modification du taux de médicament	Moyenne	<p>Homme de 47 ans séropositif prenant : Lopinavir boosté par Ritonavir 533/133 mg 2 fois/j, Tenofovir 245 mg/j et Lamivudine 150 mg 2 fois/j.</p> <p>Il a développé une diarrhée persistante (épisodes diarrhéiques se produisant plus de 5 fois/j) et un niveau élevé de Lopinavir de 15,2 mg/L (soit une augmentation de 56 %) après avoir consommé de l'huile d'Onagre et un complément contenant Aloès, Rhubarbe, Réglisse et Menthe Poivrée.</p> <p>Le niveau de Lopinavir est retourné à la normale (5 à 10 mg/L) 6 semaines après l'arrêt de toutes les préparations à base de plantes.</p> <p>Le patient a reconsommé de l'huile d'Onagre pendant 1 semaine et le niveau de Lopinavir est passé de 6,69 mg/L à 8,11 mg/L, sans effets indésirables rapportés.</p> <p>Puisque l'huile d'Onagre a démontré <i>in vitro</i> (2002 Aug) son effet inhibiteur des isoenzymes CYP3A4 et CYP2D6 du cytochrome P450, eux-mêmes impliqués dans le métabolisme du Lopinavir, les auteurs suggèrent que les niveaux élevés de Lopinavir peuvent être le résultat de cet effet inhibiteur.</p> <p>Cependant l'huile d'Onagre provoque seulement une inhibition mineure de ces isoenzymes. Lopinavir provoque généralement des diarrhées (et cela peut être associé à des niveaux élevés), effet qui peut être additif avec les propriétés laxatives d'Aloès, Rhubarbe et Réglisse.</p> <p>Ce seul cas rapporté ne permet pas d'aboutir à des recommandations générales.</p> <p>Cependant l'huile d'Onagre est peu probable d'avoir des effets cliniquement importants en raison de l'inhibition mineure des isoenzymes du cytochrome P450 et donc d'avoir un effet sur le Lopinavir.</p> <p>Néanmoins, les patients prenant des médicaments pour des</p>	<p><u>2008 Jun, AIDS; 22(10):1243-4 (303)</u></p> <p><u>2002 Aug, Life Sciences; 71(13):1579-89 (295)</u></p>

			maladies graves telles que le VIH devraient examiner attentivement les risques et les avantages de l'ajout de plantes médicinales à leur régime existant lorsque le résultat de l'utilisation concomitante est incertaine.	
CYP2C9 (PC)	Inhibiteur	Faible	Dans une étude <i>in vitro</i> (2002 Aug), l'acide Cis-linoléique (constituant majeur de l'huile d'Onagre) s'est révélé être un inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP2C9 (principal isoenzyme impliqué dans le métabolisme de la Warfarine). Cependant il était 26 fois moins puissant que le Sulfaphénazole, un médicament connu pour avoir révélé cliniquement des effets inhibiteurs sur le CYP2C9 <i>in vivo</i> .	2002 Aug, Life Sciences; 71(13):1579-89 (295)
CYP1A2 (PC)	Inhibiteur	Faible	Dans des études <i>in vitro</i> , l'acide Cis-linoléique (constituant majeur de l'huile d'Onagre) s'est révélé être un faible inhibiteur du CYP1A2 .	2002 Aug, Life Sciences; 71(13):1579-89 (295)
CYP2C19 (PC)	Inhibiteur	Faible	Dans des études <i>in vitro</i> , l'acide Cis-linoléique (constituant majeur de l'huile d'Onagre) s'est révélé être un faible inhibiteur du CYP2C19 .	2002 Aug, Life Sciences; 71(13):1579-89 (295)
CYP3A4 (PC)	Inhibiteur	Faible	Dans des études <i>in vitro</i> , l'acide Cis-linoléique (constituant majeur de l'huile d'Onagre) s'est révélé un faible inhibiteur du CYP3A4 .	2002 Aug, Life Sciences; 71(13):1579-89 (295)
CYP2D6 (PC)	Inhibiteur	Faible	Dans des études <i>in vitro</i> , l'acide Cis-linoléique (constituant majeur de l'huile d'Onagre) s'est révélé être un faible inhibiteur du CYP2D6 .	2002 Aug, Life Sciences; 71(13):1579-89 (295)

Orthosiphon / Orthosiphon stamineus :

Mécanismes impliqués	Effets	Intensité	Notes	Références
UGT (PC)	Inhibiteur	Faible	Démontré <i>in vitro</i>	HEDRINE 2010, Molecules; 15(5):3578-92 (304)
Études <i>in vitro</i> (EIV)	Aucune inhibition cliniquement pertinente du CYP3A4, CYP2D6,	Faible	Dans études <i>in vitro</i> (2011 Mar) : aucuns des 4 extraits d'Orthosiphon (contenant les principaux constituants actifs : Sinensétine, Eupatorine ou Acide rosmarinique) n'a montré	2011 Mar, Chémico-Biological Interactions; 190(1):1-8 (305)

<p>Orthosiphon et Cytochrome P450</p> <p>(PC)</p>	<p>CYP2C9 ou du CYP2C19</p>		<p>des effets inhibiteurs sur le CYP2C9. Seul l'extrait contenant l'Eupatorine a inhibé l'activité du CYP2D6. Une inhibition modérée de l'activité du CYP3A4 a été montrée par les extraits de dichlorométhane et d'éther de pétrole, mais pas par des extraits aqueux ou de méthanol, et une forte inhibition a été démontrée par l'Eupatorine.</p> <p>De la même manière, d'autres études <i>in vitro</i> (2011 Jan) ont montré que l'extrait d'éther de pétrole d'Orthosiphon et d'Eupatorine inhibait l'activité du CYP2C19.</p> <p>→ Ces études suggèrent que les extraits aqueux et d'éthanol (à savoir les extraits d'usage général en phytothérapie) sont peu susceptibles de provoquer une inhibition cliniquement pertinente du CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 ou du CYP2C19.</p>	<p>2011 Jan, Journal of Ethnopharmacology; 133(2):881-7 (306)</p>
---	---	--	---	--

Passiflore officinale / *Passiflora incarnata* L. :

Mécanismes impliqués	Effets	Intensité	Notes	Références
<p>Sédation (PD)</p>	<p>Risque accru</p>	<p>Faible</p>	<p>/</p> <p>La Passiflore semble avoir un effet sédatif, hypnotique et anxiolytique.</p> <p>Théoriquement, la prise concomitante avec les médicaments tels que les sédatifs, les hypnotiques, les anxiolytiques et les dépresseurs du SNC potentialise le risque de dépression du SNC et de somnolence.</p> <p>La consommation d'alcool peut également augmenter le risque de sédation.</p>	<p>HEDRINE 1988, Planta Medica; 54(6):488-91 (307)</p> <p>2003, Pharmaceutical Biology; 41(2): 87-91 (308)</p> <p>2007 Apr, Phytothérapie; 5(2):76-82 (142)</p> <p>2011 Fev, Phytothérapie, 9(1):38-41 (289)</p>

				<u>2011 Aug, Phytotherapy Research; 25(8):1153-9</u> (309) <u>2014 Feb, Phytothérapie; 12(1):33-6</u> (255)
CYP3A4 (PC)	Inhibiteur	Faible	Des composants du fruit, présents dans le jus sont inhibiteurs. L'inhibiteur n'est pas suicide et démontré uniquement in vitro. Aucun cas clinique n'a été décrit.	HEDRINE <u>2004 Jun, Drug Metabolism & Disposition; 32(6):581-3</u> (310)
Allongement de l'espace QT (PD)	Risque accru	Moyenne	Risque de majoration de troubles cardiaques en cas d'association entre la passiflore et des médicaments induisant un allongement du QT. Fisher (2000) décrit le cas d'une patiente de 34 ans qui a développé de sévères nausées, diarrhées, une somnolence, un allongement du QT et des épisodes de tachycardie ventriculaire après la prise de passiflore à des doses thérapeutiques. Le mécanisme semble lié aux flavonoïdes et aux alcaloïdes indoliques.	HEDRINE <u>2000, Journal of Toxicology, Clinical Toxicology; 38(1):63-6</u> (311) <u>2009 Oct, Disease-a-Month; 55(10):592-641</u> (312)
Passiflore + Warfarine (PD)	Effet additif	Faible	La Passiflore peut théoriquement augmenter le temps de saignement et donc potentialiser l'effet de la Warfarine et des autres anticoagulants. CAT : association déconseillée théoriquement	<u>2000 Jul, American Journal of Health-System Pharmacy; 57(13):1221-7</u> (155)
Étude sur modèle animal (EMA) Passiflore + Phénobarbital	Synergie d'action →Risque accru de sédation	Faible	Une étude sur des rats a décrit une addition d'effet sédatif lorsqu'un extrait de Passiflore (250mg/kg) a été administré avec le Phénobarbital injectée par voie sous-cutanée (35mg/kg) (paramètre évalué par une augmentation de 53 % de la durée du sommeil). Bien qu'il s'agisse d'une étude à dose élevée chez l'animal, ces résultats semblent être en corrélation avec les effets sédatifs connus de la Passiflore. CAT : Garder à l'esprit la possibilité d'effets additifs si la Passiflore est prise de manière concomitante avec d'autres médicaments sédatifs/dépresseurs du SNC.	<u>2005 Jan, Phytomedicine; 12(1-2):39-45</u> (313)

<p>Étude sur modèle animal (EMA)</p> <p>Passiflore + Amphétamines (stimulants)</p>	<p>Antagonisme d'action</p> <p>→Diminution de l'effet stimulant des Amphétamines</p>	<p>Faible</p>	<p>Une étude chez des rats a rapporté qu'un extrait de Passiflore (250 mg/kg) réduit l'hyperactivité induite par l'amphétamine (5mg/kg) injectée par voie sous-cutanée de 39 % en comparaison avec un groupe témoin qui a reçu l'amphétamine seule.</p> <p>Bien qu'il s'agisse d'une étude à dose élevée chez l'animal, ces résultats semblent être en corrélation avec les effets sédatifs connus de la Passiflore.</p> <p>CAT : Garder à l'esprit la possibilité d'effets antagonistes lorsque la Passiflore est donnée avec des médicaments stimulants.</p>	<p><u>2005 Jan, Phytomedicine; 12(1-2):39-45</u> (313)</p>
<p>Case report (CAS)</p> <p>Passiflore + Valériane + Lorazépam</p>	<p>Effet additif</p> <p>→Risque accru d'effets secondaires graves</p>	<p>Forte</p>	<p>Un cas rapporté chez un patient de sexe masculin et âgé de 40 ans décrit une possible interaction entre le Lorazépam et des extraits de plantes : Valériane (<i>Valeriana officinalis</i>) et Passiflore (<i>Passiflora incarnata</i>).</p> <p>Ce patient prenait du Lorazépam (2 mg/24h) depuis 2 mois sans le moindre effet indésirable.</p> <p>Puis pendant 2 jours il ajouta : 2h avant le coucher, la prise d'une infusion contenant des parties souterraines (racines et rhizomes) de Valériane et juste avant d'aller au lit, le patient a pris la même infusion mélangée avec des parties aériennes séchées de Passiflore. La dose estimée pour l'infusion était de 300 mg. Tout cela sans effet indésirable.</p> <p>Le 3^{ème} jour, au lieu de prendre une infusion, le patient a pris une dose similaire des mêmes plantes mais sous formes de comprimés. Chaque comprimé contenait 300 mg de Valériane (extrait sec de parties souterraines) et 380 mg de Passiflore (extrait sec de parties aériennes) selon l'étiquette du produit. Le patient a pris 3 comprimés à 1h d'intervalle avant le coucher. Le patient a ressenti une forte somnolence.</p> <p>Le 4^{ème} jour, le même traitement par les plantes a été répété et le patient a décrit des effets indésirables tels que vertiges, tremblements, fatigue musculaire, palpitations avant d'aller au lit suivis d'une forte somnolence avant de s'endormir.</p>	<p><u>2009 Dec, Phyotherapy Research; 23(12:1795-6</u> (314)</p>

			<p>L'examen clinique et physique, les antécédents médicaux personnels et familiaux du patient ont exclu toute cause pouvant être responsable de ces symptômes.</p> <p>Les symptômes ont disparu lorsque le patient a arrêté le traitement à base de plantes.</p> <p>Un effet additif ou synergique sur le SNC avec le Lorazépam est soupçonné d'avoir produit ces symptômes.</p> <p>Les principes actifs de la Valériane et Passiflore pourraient augmenter l'activité inhibitrice des Benzodiazépine sur les Rx GABA ce qui provoque des effets indésirables graves.</p>	
--	--	--	---	--

Prêle des champs / *Equisetum arvense* L. :

Mécanismes impliqués	Effets	Intensité	Notes	Références
CYP3A4 (PC)	Inhibiteur	Faible	<p>Étude <i>in vitro</i> (2006) sur des extraits alcooliques de Prêle des champs a montré un faible effet inhibiteur sur l'isoenzyme CYP3A4 du Cytochrome P450.</p> <p>L'inhibition <i>in vivo</i> du cytochrome hépatique CYP3A4 semble peu probable (2014).</p>	<p>2006, Pharmaceutical Biology; 44(5):315-27 (315)</p> <p>2014 Apr, Phytotherapy Research; 28(4):603-10 (316)</p>
CYP2C8 (PC)	Inhibiteur	Faible	<p>Étude <i>in vitro</i> montre que des extraits aqueux de Prêle ont inhibé de manière significative le CYP2C8.</p> <p>Cliniquement, l'inhibition du CYP2C8 peut être significative. Des effets indésirables peuvent également survenir chez des patients atteints d'une cystite ou d'une affection des voies urinaires, et qui peuvent utiliser en même temps que la Prêle des Antibiotiques tels que Triméthoprime, qui est également un inhibiteur du CYP2C8. Cette interaction potentielle peut entraîner une augmentation des concentrations de Triméthoprime dans le sérum, qui peut conduire à des effets indésirables tels que des éruptions cutanées, des troubles du tractus gastro-intestinal, et une carence en folate.</p>	<p>2010 Apr, Xenobiotica; 40(4):245-54 (317)</p>

CYP1A2 (PC)	Inhibiteur	Faible	Étude <i>in vitro</i> montre que des extraits méthanoliques ont provoqué une inhibition significative de CYP1A2 .	<u>2010 Apr, Xenobiotica; 40(4):245-54</u> (317)
CYP2D6 (PC)	Inhibiteur	Faible	Étude <i>in vitro</i> montre que des extraits méthanoliques ont provoqué une inhibition significative du CYP2D6 .	<u>2010 Apr, Xenobiotica; 40(4):245-54</u> (317)
CYP2C19 (PC)	Inhibiteur	Faible	Étude <i>in vitro</i> montre que des extraits méthanoliques ont provoqué une inhibition significative du CYP2C19 .	<u>2010 Apr, Xenobiotica; 40(4):245-54</u> (317)
CYP2B6 (PC)	Inhibiteur	Faible	Étude <i>in vitro</i> montre que des extraits méthanoliques ont provoqué une inhibition significative du CYP2B6 .	<u>2010 Apr, Xenobiotica; 40(4):245-54</u> (317)
Case report (CAS) Prêle + Lithium	Augmentation de la toxicité du Lithium	Faible	Patiente de 26 ans, prenant depuis 5 mois 900 mg de Lithium 2 fois/j avec de l'Hydroxyzine, du Lorazépam, du Propranolol, la Risperidone et de la Sertraline, s'est rendu en urgence à la clinique avec les symptômes suivants : nausées, diarrhées, démarche instable, tremblements, nystagmus et somnolence (symptômes révélant une toxicité au Lithium). Son niveau de Lithium, qui était stable à 1,1 mmol/L, est passé à 4,5 mmol/L. A l'interrogatoire, la patiente signala qu'elle prenait depuis les 2-3 dernières semaines, un complément alimentaire à base de plantes à visée diurétique (dont l' <i>Equisetum hyemale</i>). L'explication la plus probable sur l'intoxication au Lithium reste ce complément alimentaire à base de plantes. Cependant, il est impossible de savoir quelle plante ou combinaison de plante est responsable de cette toxicité.	<u>2001 Aug, The American Journal of Psychiatry; 158(8):1329</u> (318)
Case report (CAS)	Hépatotoxicité : hépatite aigüe sévère		Un homme de 52 ans a développé une hépatite aigüe sévère après la prise de jus d' <i>Equisetum Arvense</i> (EA) pendant 1 à 2 semaines. Il avait bu le jus d'EA bouilli (500 ml/j) les 2 dernières semaines en raison de ses coliques néphrétiques qu'il avait depuis 3 mois. Ce cas soupçonne la toxicité hépatique du jus d'EA.	<u>2012 Feb, European Journal of Gastroenterology & Hepatology; 24(2):213-4</u> (319)
Prêle + Antidiabétiques* (PD)	Synergie d'action →Risque accru d'hypoglycémie	Inconnue	La Prêle pourrait diminuer la glycémie chez les personnes atteintes de diabète de type 2. La prise concomitante avec des antidiabétiques peut théoriquement majorer le risque d'hypoglycémie.	

			<p>CAT : Surveillance accrue de la Glycémie, au besoin adapter la dose des Antidiabétiques.</p> <p>*Exemples d'Antidiabétiques : Metformine, Glibenclamide, Gliclazide, Glimépiride, Glipizide, Acarbose, Miglitol, Pioglitazone, Saxagliptine, Sitagliptine, Vildagliptine, Exenatide, Liraglutide, Répaglinide, Insuline.</p>	
<p>Prêle + Diurétiques hypokaliémiants*</p> <p>(PD)</p>	Synergie d'action	Inconnue	<p>La Prêle par son pouvoir diurétique peut diminuer la quantité de potassium dans l'organisme → effet hypokaliémiant.</p> <p>La prise concomitante de la Prêle et d'un diurétique hypokaliémiant peut théoriquement potentialiser l'effet diurétique et augmenter le risque de perte de potassium et donc d'hypokaliémie.</p> <p>*Exemples de diurétiques hypokaliémiants : Hydrochlorothiazide, Indapamide, Bumétanide, Furosémide</p>	

Sauge officinale / *Salvia officinalis* :

Mécanismes impliqués	Effets	Intensité	Notes	Références
<p>Sédation</p> <p>(PD)</p>	Risque accru	Faible	<p>La Sauge semble avoir un effet sédatif.</p> <p>Théoriquement, la prise concomitante avec les médicaments tels que les sédatifs, les hypnotiques, les anxiolytiques et les dépresseurs du SNC potentialise le risque de dépression du SNC et de somnolence.</p> <p>La consommation d'alcool peut également augmenter le risque de sédation.</p>	<p><u>2003, Planta Medica; 69(2):113-7</u> (320)</p> <p><u>2006 Jun, Phytotherapy Research; 20(6):427-37</u> (321)</p>
<p>Sauge (Huile essentielle) + Antiépileptiques*</p>	Antagonisme d'action	inconnue	L'huile essentielle de Sauge peut diminuer le seuil épiléptogène et provoquer des convulsions du fait d'une haute teneur en Thuyone.	<u>1981 Dec, Clinical Toxicology ; 18(12) : 1485-98</u> (396)

(PD)			<p>Une activité convulsivante chez l'Homme (et les animaux) a été documentée pour l'Huile essentielle de Sauge.</p> <p>La prise concomitante d'huile essentielle de Sauge et d'Antiépileptiques peut théoriquement diminuer l'efficacité de ces médicaments.</p> <p>CAT : En raison de la toxicité de l'huile essentielle, les extraits de Sauge doivent être utilisés avec prudence et ne pas être ingérés en grandes quantités.</p> <p>Prudence chez les patients épileptiques.</p> <p>*Exemples de médicaments Antiépileptiques : Phénobarbital, Primidone, Phénytoïne, Clonazépam, Carbamazépine, Oxcarbazépine, Rufinamide, Eslicarbazépine, Acide valproïque, Valpromide, Vigabatrine, Tiagabine, Gabapentine, Lamotrigine, Lévétiracéпам, Locasamide, Pérampamel, Prégabaline, Rétigabine, Stiripentol, Topiramate, Zonisamide.</p>	
Glycémie (PD)	Hypoglycémiant	Faible	Démonstré <i>in vivo</i> avec un extrait aqueux.	HEDRINE <u>2000, Journal of Agricultural and Food Chemistry; 48(3):849-52 (322)</u>
Sauge + Antidiabétiques* (PD)	Synergie d'action	Moyenne	<p>La Sauge semble avoir un effet hypoglycémiant.</p> <p>Des études ont suggéré que des extraits de Sauge ont des effets hypoglycémians chez les animaux normaux et diabétiques.</p> <p>Les résultats d'une étude sur modèle animal (EMA) suggèrent que l'infusion de feuilles séchées de Sauge possède des effets sur les niveaux de glycémie à jeun chez les animaux normaux et qu'elle possède un effet Metformine-like sur les hépatocytes de rats.</p>	<p><u>2002 Jun, Phytotherapy Research; 16(4):383-6 (323)</u></p> <p><u>2005 Sep, Journal of Ethnopharmacology; 100(3):310-3 (324)</u></p> <p><u>2006 Aug, The British Journal of Nutrition; 96(2):326-33 (325)</u></p> <p><u>2013, Iranian Journal of Pharmaceutical Research;</u></p>

			<p>Des études cliniques (EC) randomisée contrôlée par placebo ont montré l'efficacité de la Saugé dans le traitement des patients diabétiques de type 2 avec hyperlipidémie. La prise concomitante de Saugé et d'Antidiabétiques peut théoriquement augmenter le risque d'hypoglycémie.</p> <p>CAT : association déconseillée théoriquement</p> <p>*Exemples d'Antidiabétiques : Metformine, Glibenclamide, Gliclazide, Glimépiride, Glipizide, Acarbose, Miglitol, Pioglitazone, Saxagliptine, Sitagliptine, Vildagliptine, Exenatide, Liraglutide, Répaglinide, Insuline.</p>	<p><u>12(3):387-97</u> (326)</p> <p><u>2013 Oct, Complementary Therapies in Medicine; 21(5):441-6</u> (327)</p> <p><u>2013 Jun, Journal of Renal Injury Prevention; 2(2):51-4</u> (328)</p>
CYP2D6 (PC)	Inducteur	Inconnue	<p>Démonstré seulement <i>in vitro</i>.</p> <p>D'autres études <i>in vitro</i> (2007 Nov, 2008 May) ont constaté que la Saugé n'inhibe pas le CYP2D6.</p> <p>En revanche une autre étude <i>in vitro</i> (2003 May) a montré que la Saugé avait des effets inhibiteurs sur le CYP2D6 mais ces résultats doivent être interprétés avec prudence car cette étude a trouvé que le Millepertuis est un inhibiteur du CYP3A4, alors que cliniquement, il est inducteur du CYP3A4.</p>	<p>HEDRINE <u>2007 Jan, Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology; 100(1):23-30</u> (329)</p> <p><u>2007 Nov, Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology; 101(5):350-8</u> (330)</p> <p><u>2008 May, Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology; 102(5):466-75</u> (331)</p> <p><u>2003 May, Phytomedicine; 10(4):334-42</u> (332)</p>
CYP1A2 (PC)	Inducteur	Inconnue	Démonstré seulement <i>in vitro</i> .	<u>2007 Jan, Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology; 100(1):23-30</u> (329)
CYP3A4 (PC)	Inducteur	Inconnue	<p>Démonstré seulement <i>in vitro</i> (2007 Jan).</p> <p>D'autres études <i>in vitro</i> (2007 Nov, 2008 May) ont constaté que la Saugé n'inhibe pas le CYP3A4 hépatique bien qu'il</p>	<u>2007 Jan, Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology; 100(1):23-30</u> (329)

			<p>peut y avoir un effet cliniquement significatif sur le CYP3A4 intestinal.</p> <p>En revanche une autre étude <i>in vitro</i> (2003 May) a montré que la Saugé avait des effets inhibiteurs sur le CYP3A4 mais ces résultats doivent être interprétés avec prudence car cette étude a trouvé que le Millepertuis est un inhibiteur du CYP3A4, alors que cliniquement, il est inducteur du CYP3A4.</p>	<p>2007 Nov, Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology; 101(5):350-8 (330)</p> <p>2008 May, Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology; 102(5):466-75 (331)</p> <p>2003 May, Phytomedicine; 10(4):334-42 (332)</p>
CYP2C9 (PC)	Inhibiteur	Inconnue	Démonstré seulement <i>in vitro</i> .	<p>2003 May, Phytomedicine; 10(4):334-42 (332)</p> <p>2006 Sept, Expert Opinion on Drug Safety ; 5 (5): 719-28 (160)</p>
CYP2C19 (PC)	Inhibiteur	Inconnue	Démonstré seulement <i>in vitro</i> .	2003 May, Phytomedicine; 10(4):334-42 (332)

Soja / Glycine max L. : nombreuses données déjà référencées dans HEDRINE

Mécanismes impliqués	Effets	Intensité	Notes	Références
<p>Case report (CAS)</p> <p>Soja extrait + Fluindione</p>	Avéré	Forte	<p>Une femme de 55 ans, diététicienne, sans antécédents particuliers, sous Fluindione 20 mg (3/4 comprimé par jour) pour une fibrillation auriculaire paroxystique, voit son INR déséquilibré (INR = 1,2) après ingestion de 2 gélules/j d'extraits de Soja (Phytosoya® = concentrés en Isoflavones, génistéine et diadzéine, soit 17,5 mg d'Isoflavones par gélule). Les autres facteurs connus pour diminuer l'INR sont éliminés. En accord avec le cardiologue, le traitement Phytosoya® est conservé et la posologie de Fluindione adaptée (1 ¼ comprimé). L'INR retourne dans la fourchette thérapeutique au bout de 15 jours.</p>	2004, Pharmactuel; 37(5):256-60 (333)

<p style="text-align: center;">Soja + Acénocoumarol/ Fluindione/ Warfarine (PD)</p>	<p>Antagonisme d'action</p> <p>Diminution de l'INR</p> <p>→ Augmentation du risque de coagulation</p>	<p>Faible</p>	<p>Plusieurs cas rapportés décrivent une diminution de l'INR chez des patients sous AVK (Warfarine ou Fluindione) suite à la consommation de produits dérivés du Soja.</p> <p>Une étude clinique sur 12 volontaires sains stables sous Acénocoumarol a montré une diminution de l'INR moyen 24 heures après la consommation de Soja fermenté (repas unique contenant 100 g de Soja fermenté). Effet cliniquement important chez 6 des 12 patients.</p> <p>Les hypothèses discutées quant aux mécanismes de l'interaction entre des dérivés du Soja (lait, concentré d'Isoflavones, protéines) et les Anticoagulants (AVK) reposent sur le fait que les Isoflavones de Soja (génistéine et diadzéine) pourraient altérer l'absorption, le métabolisme et l'excrétion des AVK. D'autre part, l'interaction pourrait être due à la teneur non négligeable de vitamine K dans certains produits dérivés du Soja.</p> <p>Théoriquement, la prise concomitante d'AVK avec des dérivés du Soja peut diminuer l'INR et donc augmenter le risque de coagulation.</p> <p>CAT : association déconseillée théoriquement ou faire adaptation posologique des AVK en fonction des apports en Soja pour retrouver un INR dans la fourchette thérapeutique.</p>	<p>2002 Dec, Annals of Pharmacotherapy; 36(12):1893-6 (334)</p> <p>2004 Nov, Blood; 104(9):2682-9 (335)</p> <p>1990, Artery; 17(4):189-201 (336)</p> <p>2000 Mar, The Journal of Nutrition; 130(3):662S-63S (337)</p> <p>2004, Pharmactuel; 37(5):256-60 (333)</p> <p>2006 May, Expert Opinion on Drug Safety; 5(3):433-51 (114)</p> <p>2014 Mar, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine; 2014:957362 (179)</p>
<p style="text-align: center;">Soja + Œstrogènes (Ex : 17β- Œstradiol, Œstriol, Ethinylestradiol) / Anti-œstrogènes</p>	<p>Agoniste/Antagoniste d'action</p>	<p>Inconnue</p>	<p>Les graines de Soja sont riches en phyto-œstrogènes (Isoflavones : génistéine et diadzéine).</p> <p>Ces phyto-œstrogènes semblent avoir des propriétés agonistes ou antagonistes sur les récepteurs aux œstrogènes et peuvent théoriquement changer les niveaux d'hormones dans l'organisme et modifier l'efficacité des traitements hormonaux.</p>	<p>2001 May, Journal of Agricultural and Food Chemistry; 49(5):2472-9 (229)</p> <p>2002 May, Cancer Research; 62(9):2474-7 (338)</p> <p>2003 Oct, Phytochemistry; 64(3):717-24 (339)</p>

<p>(Ex : Tamoxifène)</p> <p>/</p> <p>Œstroprogestatifs</p> <p>(Ex : 17 β-Œstradiol, Œstriol, Ethinylestradiol)</p> <p>(PD)</p>			<p>CAT : association déconseillée théoriquement</p>	<p><u>2004 Feb, The American Journal of Clinical Nutrition; 79(2):318-25</u> (285)</p> <p><u>2005 Feb, Cancer Research; 65(3):879-86</u> (340)</p> <p><u>2013 May, Planta Medica; 79(7):538-53</u> (88)</p> <p><u>2000 Mar, The Journal of Nutrition; 130(3):654S-55S</u> (341)</p> <p><u>2010 Jan, Expert Opinion on Drug Safety; 9(1):79-124</u> (194)</p>
<p>Étude <i>in vitro</i> (EIV)</p> <p>Soja + Inhibiteurs de l'aromatase*</p>	<p>Antagonisme d'action</p>	<p>Faible</p>	<p>Une étude <i>in vitro</i> suggère que les compléments à base de Soja pourraient annuler l'action inhibitrice des inhibiteurs de l'aromatase et donc modifier l'efficacité de ces médicaments utilisés dans le traitement du cancer du sein.</p> <p>*Exemples d'inhibiteurs de l'aromatase : Anastrozole, Exemestane, Létrozole.</p>	<p><u>2011 Nov, Toxicology; 289(2-3):67-73</u> (342)</p>
<p>P-gp (PC)</p>	<p>Inducteur</p>	<p>Faible</p>	<p>Les données <i>in vitro</i> ont indiqué que la fonction P-gp a été activée par de nombreux isoflavones de Soja.</p> <p>Les rats ont reçu la Ciclosporine (per os) avec ou sans lait de Soja. Résultats : lait de Soja diminue de manière significative la C_{max} de 64,5 % et l'ASC de 64,9 % de la Ciclosporine.</p> <p>Induction de la P-gp.</p>	<p><u>2014 Apr, Food Chemistry; 149:25-30</u> (343)</p>

Trèfle rouge / *Trifolium pratense* L. :

Mécanismes impliqués	Effets	Intensité	Notes	Références
CYP1A2 (PC)	Inhibiteur	Faible	Démontré seulement <i>in vitro</i>	<u>2004 Oct, Rapid Communications in Mass Spectrometry; 18(19):2273-81</u> (249)
CYP2C9 (PC)	Inhibiteur	Faible	Démontré seulement <i>in vitro</i>	<u>2004 Oct, Rapid Communications in Mass Spectrometry; 18(19):2273-81</u> (249)
CYP2C19 (PC)	Inhibiteur	Faible	Démontré seulement <i>in vitro</i>	<u>2004 Oct, Rapid Communications in Mass Spectrometry; 18(19):2273-81</u> (249)
CYP3A4 (PC)	Inhibiteur	Faible	Démontré seulement <i>in vitro</i> (2004 Oct) Une autre étude <i>in vitro</i> (2000 Jul) a montré qu'un extrait de Trèfle rouge avait une activité inhibitrice sur le CYP3A4.	<u>2004 Oct, Rapid Communications in Mass Spectrometry; 18(19):2273-81</u> (249) <u>2000 Jul, Phytomedicine; 7(4):273-82</u> (344) <u>2002, Journal of Herbal Pharmacotherapy; 2(3):49-72</u> (345)
CYP2D6 (PC)	Inhibiteur	Faible	Démontré seulement <i>in vitro</i>	<u>2004 Oct, Rapid Communications in Mass Spectrometry; 18(19):2273-81</u> (249)
CYP2C8 (PC)	Inhibiteur	Faible	Démontré seulement <i>in vitro</i>	<u>2004 Oct, Rapid Communications in Mass Spectrometry; 18(19):2273-81</u> (249)

Glycoprotéine-P (PC)	Inhibiteur	Faible	<p>Démontré <i>in vivo</i> chez des rats.</p> <p>Les effets de l'administration concomitante de compléments alimentaires à base de Biochanine A (un important constituant du Trèfle rouge, 100 mg/kg per os) sur la pharmacocinétique de la Glycoprotéine-P à partir de 3 substrats : Digoxine (20mg/kg per os), Fexofénadine (20mg/kg per os) et Paclitaxel (20 mg/kg per os) ont été étudiés chez des rats.</p> <p>Les résultats montrent une inhibition modeste de la Glycoprotéine-P par Biochanine A.</p>	<u>2006 Sep, Journal of Pharmaceutical Sciences; 95(9):1984-93</u> (346)
<p>Étude sur modèle animal (EMA)</p> <p>Trèfle rouge + Digoxine</p>	Risque accru de toxicité	Faible	<p>Les effets de la Biochanine A sur la pharmacocinétique de la Digoxine ont été étudiés chez le rat.</p> <p>La Digoxine est substrat de la P-gp. La Biochanine A peut inhiber la glycoprotéine-P résultant en une augmentation modérée de la biodisponibilité orale de la Digoxine.</p> <p>Cependant, il ne semble pas y avoir de données cliniques concernant une interaction entre Biochanine A et Digoxine et la pertinence clinique des données expérimentales doit être déterminée.</p> <p>Toutefois, en raison de l'indice thérapeutique étroit de la Digoxine, il peut être prudent de faire preuve de précaution d'emploi si les patients prenant de la Digoxine souhaitent également prendre un complément contenant de fortes doses de Biochanine A.</p> <p>CAT : être attentif à toute preuve d'effet indésirable de la Digoxine et surveiller les niveaux de Digoxine.</p>	<u>2006 Sep, Journal of Pharmaceutical Sciences; 95(9):1984-93</u> (346)
<p>Études sur modèle animal (EMA)</p> <p>Trèfle rouge</p>	Risque accru de toxicité	Faible	<p>Les effets de la Biochanine A sur la pharmacocinétique du Paclitaxel ont été étudiés chez le rat.</p> <p>Le Paclitaxel est substrat de la P-gp. La Biochanine A peut inhiber la P-gp conduisant à une augmentation de la</p>	<u>2007 Jun, International Journal of Pharmaceutics; 337(1-2):188-93</u> (347)

<p>+ Paclitaxel</p>			<p>biodisponibilité orale du Paclitaxel.</p> <p>Dans une autre étude chez le rat, la Génistéine (10 mg/kg) administrée par voie orale 30 minutes avant une dose unique de Paclitaxel par voie orale ou IV a légèrement augmenté l'ASC de Paclitaxel de 55 % et 43 % respectivement. L'augmentation de l'ASC avec une dose inférieure de Génistéine (3,3 mg/kg) n'était pas significative.</p> <p>Il semble que ces isoflavones augmentent l'exposition systémique orale du Paclitaxel par inhibition de la P-gp. La preuve disponible pour une interaction entre les isoflavones et le Paclitaxel est basée sur des études expérimentales, la pertinence clinique doit être déterminée.</p> <p>D'autre part, le Paclitaxel est donné par voie IV, et l'effet de la Biochanine A a été évalué uniquement avec le Paclitaxel par voie orale. Cependant, la Génistéine a légèrement augmenté l'ASC du Paclitaxel par voie IV.</p> <p>Donc d'après ces données, une certaine prudence pourrait être appropriée avec des doses élevées de ces isoflavones individuelles, compte tenu de la possibilité d'une augmentation d'exposition et de toxicité accrue du Paclitaxel.</p>	<p><u>2006 Sep, Journal of Pharmaceutical Sciences; 95(9):1984-93</u> (346)</p>
<p>Étude sur modèle animal (EMA)</p> <p>Trèfle rouge + Fexofénadine</p>	<p>Diminution de l'absorption du médicament</p>	<p>Faible</p>	<p>Les effets de la Biochanine A sur la pharmacocinétique de la Fexofénadine ont été étudiés chez le rat.</p> <p>La Fexofénadine est substrat de la P-gp. La Biochanine A semble inhiber la glycoprotéine-P dans l'intestin conduisant à l'absorption orale diminuée de la Fexofénadine.</p> <p>Cependant, il ne semble pas y avoir de données cliniques concernant une interaction entre Biochanine A et Fexofénadine et la pertinence clinique des données expérimentales doit être déterminée.</p>	<p><u>2006 Sep, Journal of Pharmaceutical Sciences; 95(9):1984-93</u> (346)</p>

			Toutefois, la modeste réduction de la biodisponibilité de la Fexofénadine suggère qu'une interaction cliniquement importante est peu probable.	
Hémorragie (PD)	Anticoagulant	Faible	Théoriquement, l'utilisation concomitante avec de grandes quantités de Trèfle rouge peut augmenter le risque de saignement en raison de la teneur en coumarines dans le Trèfle rouge.	<u>2002, Journal of Herbal Pharmacotherapy; 2(3):49-72</u> (345)
INR (--)	Augmentation	Faible	Théoriquement, l'utilisation concomitante avec de grandes quantités de Trèfle rouge peut augmenter le risque de saignement en raison de la teneur en coumarines dans le Trèfle rouge.	<u>2002, Journal of Herbal Pharmacotherapy; 2(3):49-72</u> (345)
Trèfle rouge + Anticoagulants / Antiagrégants plaquettaires* (PD)	Théoriquement : potentialisation du risque de saignement	Faible	<p>Certaines données de la littérature décrivent le Trèfle rouge comme ayant le potentiel d'augmenter le risque de saignement ou de potentialiser les effets de la Warfarine, et ses données sont basées sur le fait que le Trèfle rouge contient des coumarines naturelles et inhibe le CYP2C9. Cependant, bien que le Trèfle rouge contienne de la Coumarine, il n'est lui-même pas un anticoagulant actif. D'autre part, il semble n'y avoir aucune preuve publiée de troubles hémorragiques chez des animaux nourris par du Trèfle rouge.</p> <p>Toutefois, il faut noter qu'il existe un rapport de cas d'hémorragie méningée spontanée chez une femme de 53 ans qui a été attribuée à un complément à base de plantes contenant du Trèfle rouge, de l'Actée à grappe noires, du Gattilier, de l'Angélique chinoise, du Ginseng et d'autres qu'elle prenait depuis 4 mois. Mais il n'est pas possible de conclure laquelle d'une de ces plantes pourrait avoir contribué à l'hémorragie.</p> <p>Ainsi l'interaction entre le Trèfle rouge et la Warfarine a été définie comme douteuse et il semblerait qu'aucunes précautions particulières ne soient susceptibles d'être nécessaires lorsque des compléments de Trèfle rouge sont</p>	<p><u>2000 Jul, American Journal of Health-System Pharmacy; 57(13):1221-7</u> (155)</p> <p><u>2007 Aug, Neurocritical Care; 7(1):76-80</u> (348)</p> <p><u>2011 May, International Journal of Pharmaceutical Research and Development; 3(3):136-153</u> (94)</p> <p><u>2014, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine; 2014:957362</u> (179)</p>

			<p>utilisés avec des Anticoagulants/Antiagrégants plaquettaires.</p> <p>*Exemples d'Anticoagulants/Antiagrégants plaquettaires : Acénocoumarol, Fluindione, Warfarine, Diclofénac, Ibuprofène, Naproxène, Daltéparine, Énoxaparine, Héparine, Nadroparine, Tinzaparine, Fondaparinux, Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban. Acide acétylsalicylique, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Ticlopidine.</p>	
<p>Statut Hormonal</p> <p>(PD)</p>	Phyto-œstrogène	Faible	<p>Les phyto-œstrogènes sont susceptibles d'interagir avec l'hormonothérapie. La génistéine et la daidzéine sont distribuées dans le corps avec des pics de concentration plasmatiques à 4-8 heures après 1 administration et excrétées dans les 24 heures. L'administration chronique d'isoflavones de Trèfle rouge a dans une demi-vie de 13-16 heures.</p>	<p>2000 Mar, Journal of Nutrition; 130(3):654S-5S (341)</p> <p>2001 Sep, Menopause; 8(5):338-46 (349)</p> <p>2002 Apr, The Journal of Alternative and Complementary Medicine; 8(2):135-42 (350)</p> <p>2002, Journal of Herbal Pharmacotherapy; 2(3):49-72 (345)</p>
<p>Trèfle rouge + Œstrogènes (Ex : 17β- Œstradiol, Œstriol, Ethinylestradiol) / Anti-œstrogènes (Ex : Tamoxifène) / Œstroprogestatifs (Ex : 17 β-Œstradiol, Œstriol, Ethinylestradiol)</p>	Agoniste/Antagoniste d'action	Aucune	<p>Les principaux isoflavones (phyto-œstrogènes) présents dans le Trèfle rouge comprennent Biochanine A, Formononétine, Génistéine et Diadzéine.</p> <p>Les phyto-œstrogènes présents dans le Trèfle rouge ont des propriétés agonistes ou antagonistes sur les récepteurs aux œstrogènes et peuvent théoriquement changer les niveaux d'hormones dans l'organisme et modifier l'efficacité des traitements hormonaux et des pilules œstroprogestatives.</p> <p>Des extraits au méthanol de Trèfle rouge ont montré significativement une liaison aux REα et REβ.</p>	<p>2005 Apr, The Journal of steroid Biochemistry and Molecular Biology; 94(5):499-518 (351)</p> <p>2012, Bioactive Natural Products; 38:1-35 (352)</p> <p>2001 May, Journal of Agricultural and Food Chemistry; 49(5):2472-9 (229)</p> <p>2013 May, Planta Medica; 79(7):538-53 (88)</p>

			<p>Un extrait de Trèfle rouge a montré des effets faiblement œstrogéniques dans un modèle de rat ovariectomisé et a montré <i>in vitro</i> une capacité de liaison aux REα et REβ.</p> <p>L'efficacité clinique n'a pas cependant été démontrée.</p>	<p><u>2002 Jan, The Journal of Nutrition; 132(1):27-30</u> (353)</p> <p><u>2006 Mar, Journal of Alternative and Complementary Medicine; 12(2):133-9</u> (354)</p> <p><u>2001 Jul, The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology; 78(1):67-75</u> (355)</p> <p><u>2003 Fev, The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology; 84(2-3):259-68</u> (356)</p> <p><u>2005 Aug, Journal of Agricultural and Food Chemistry; 53(16):6246-53</u> (267)</p> <p><u>2001, Menopause; 8(5):333-7</u> (357)</p> <p><u>2006, Menopause; 13(2):251-64</u> (358)</p> <p><u>2015, In Silico Pharmacology; 3:4</u> (359)</p> <p><u>2014 Apr, Fitoterapia; 94:62-9</u> (360)</p> <p><u>2014 Feb, Archives of Toxicology, 88(2):309-21</u> (361)</p>
--	--	--	---	---

				<u>2014, Indian Journal of Pharmaceutical Sciences; 76(3):261-66</u> (362)
Case report (CAS) Trèfle rouge + Méthotrexate	Symptômes évocateurs d'une toxicité du Méthotrexate	Forte	<p>Femme de 52 ans recevant une injection hebdomadaire de Méthotrexate pour un psoriasis sévère. Elle consulta son médecin généraliste pour des bouffées de chaleur et ce dernier lui conseilla d'acheter du Trèfle rouge.</p> <p>Après le 3^{ème} jour de prise (per os) de capsules de Trèfle rouge (430 mg), la patiente a développé des vomissements sévères et des douleurs épigastriques (symptômes évocateurs d'une toxicité du Méthotrexate).</p> <p>Elle contacta la clinique de dermatologie pensant qu'il s'agissait d'une toxicité au Méthotrexate, après examen biologique, ses tests hépatiques étaient normaux. De plus, elle prenait le Méthotrexate depuis 2 ans sans aucuns effets indésirables. Le seul nouveau médicament qui avait été commencé était le Trèfle rouge et il a été incriminé comme étant la seule cause probable de cette toxicité. Suite à l'arrêt du Trèfle rouge, l'état de la patiente s'est amélioré et les injections de Méthotrexate qui ont suivi, n'ont pas été accompagnées d'effets indésirables.</p> <p>CAT : association déconseillée</p>	<u>2013 Sep, Menopausal International; 19(3):133-4</u> (363)

Valériane officinale / *Valeriana officinalis* L. : nombreuses données déjà référencées dans HEDRINE

Mécanismes impliqués	Effets	Intensité	Notes	Références
Case report (CAS) Passiflore + Valériane + Lorazépam	Effet additif → Risque accru d'effets secondaires graves	Forte	<p>Un cas rapporté chez un patient de sexe masculin et âgé de 40 ans décrit une possible interaction entre le Lorazépam et des extraits de plantes : Valériane (<i>Valeriana officinalis</i>) et Passiflore (<i>Passiflora incarnata</i>).</p> <p>Ce patient prenait du Lorazépam (2 mg/24h) depuis 2 mois</p>	<u>2009 Dec, Phyotherapy Research; 23(12):1795-6</u> (314)

			<p>sans le moindre effet indésirable.</p> <p>Puis pendant 2 jours il ajouta : 2h avant le coucher, la prise d'une infusion contenant des parties souterraines (racines et rhizomes) de Valériane et juste avant d'aller au lit, le patient a pris la même infusion mélangée avec des parties aériennes séchées de Passiflore. La dose estimée pour l'infusion était de 300 mg. Tout cela sans effet indésirable.</p> <p>Le 3^{ème} jour, au lieu de prendre une infusion, le patient a pris une dose similaire des mêmes plantes mais sous formes de comprimés. Chaque comprimé contenait 300 mg de Valériane (extrait sec de parties souterraines) et 380 mg de Passiflore (extrait sec de parties aériennes) selon l'étiquette du produit. Le patient a pris 3 comprimés à 1h d'intervalle avant le coucher. Le patient a ressenti une forte somnolence.</p> <p>Le 4^{ème} jour, le même traitement par les plantes a été répété et le patient a décrit des effets indésirables tels que vertiges, tremblements, fatigue musculaire, palpitations avant d'aller au lit suivis d'une forte somnolence avant de s'endormir.</p> <p>L'examen clinique et physique, les antécédents médicaux personnels et familiaux du patient ont exclu toute cause pouvant être responsable de ces symptômes.</p> <p>Les symptômes ont disparu lorsque le patient a arrêté le traitement à base de plantes</p> <p>Un effet additif ou synergique sur le SNC avec le Lorazépan est soupçonné d'avoir produit ces symptômes.</p> <p>Les principes actifs de la Valériane et Passiflore pourraient augmenter l'activité inhibitrice des Benzodiazépine sur les Rx GABA ce qui provoque des effets secondaires graves</p>	
<p>Case report (CAS)</p> <p>Valériane + Millepertuis + Lopéramide</p>	Delirium	Inconnue	<p>Femme de 39 ans avait pris pendant 2 mois une dose quotidienne de 2 comprimés d'une préparation de Millepertuis et un comprimé de racines de Valériane.</p> <p>Elle a été hospitalisée suite à la prise de Lopéramide (pour des diarrhées) et présentait un Delirium grave. Les symptômes disparaissent 2 jours après l'arrêt des plantes.</p>	<p><u>1999 Jul, Psychiatrics Services; 50(7):969-70 (364)</u></p>

			Les auteurs proposent une interaction entre le traitement à base de plantes et le Lopéramide en impliquant des propriétés inhibitrices de la MAO.	
Valériane et Cytochrome P450 (PC)	Résultats très contradictoires selon les études <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> et les études cliniques Voir HEDRINE pour les données des études cliniques.	Faible	Des études <i>in vitro</i> (2004 Aug et 2008 May) ont indiqué que la Valériane a provoqué une inhibition du CYP3A4 , mais les enquêtes <i>in vivo</i> ne sont pas en corrélation avec ces conclusions (2005 May). Dans une autre étude (2010 Apr), aucun des isoenzymes n'a été significativement inhibés par les extraits aqueux de la Valériane. L'inhibition du CYP1A2 , CYP2B6 , CYP2C9 , CYP2C19 , CYP3A4 , CYP2D6 et CYP2E1 a été observée avec les extraits méthanoliques. Cependant des études cliniques sur diverses préparations de Valériane n'ont révélé aucun potentiel d'interaction pertinente concernant CYP1A2 , CYP2D6 , CYP2E1 et CYP3A4 . La Valériane révèle être un puissant inhibiteur du CYP2C8 .	<u>2004 Aug, Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences; 7(2):265-73</u> (365) <u>2007 Nov, Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology; 101(5):350-8</u> (330) <u>2008 May, Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology; 102(5):466-75</u> (331) <u>2010 Apr, Xenobiotica; 40(4):245-54</u> (317) <u>2014, Evid-Based Complementary and Alternative Medicine; 2014:879396</u> (366) <u>2014 Jan, The Journal of Pharmacy and Pharmacology; 66(6):865-74</u> (367) <u>2004 Dec, Drug Metabolism & Disposition; 32(12):1333-6</u> (368) <u>2005 May, Clinical Pharmacology and Therapeutics; 77(5):415-26</u> (369) <u>2007 Jan, Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology;</u>

				100(1):23-30 (329) 2012, Planta Medica; 78(13):1428-57 (177)
Glycoprotéine-P (PC)	Inhibiteur	Faible	Des études <i>in vitro</i> ont suggéré que la Valériane peut inhiber la P-gp bien que les auteurs d'une étude ont conclu que ce n'est probablement pas cliniquement pertinent parce que la concentration à laquelle cela se produit est peu probable à atteindre <i>in vivo</i> , et les conclusions d'une autre étude ont suggéré que les effets étaient beaucoup plus faibles que ceux du Vérapamil, connu pour être un inhibiteur cliniquement pertinent de la P-gp.	2004 Aug, Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences; 7(2):265-73 (365) 2008 May, Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology; 102(5):466-75 (331)
UGT (Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase) (PC)	Inhibition d' UGT1A1 et UGT2B7 →Possible augmentation des effets secondaires des médicaments métabolisés par eux.	Inconnue	Des études <i>in vitro</i> et chez l'animal indiquent que la Valériane est riche en composés phytochimiques (Acide valérénique) qui peuvent moduler les enzymes UGT. Des extraits méthanoliques de Valériane ont inhibé l' UGT1A1 et l' UGT2B7 . Cependant les conséquences <i>in vivo</i> de ces interactions ne sont pas bien comprises.	2011 Mar, Planta Medica; 77(4):311-21 (138) 2010 Oct, Xenobiotica, 40(10):633-69 (370) 2007 Feb, Xenobiotica; 37(2):113-23 (371)
Hépatotoxicité (PD)	Hépatotoxique	Faible	Il y a eu plusieurs Case reports de cas d'hépatotoxicité associés à l'utilisation de préparations contenant de la valériane. Il est possible, cependant, que ces préparations puissent avoir été falsifiées avec des agents hépatotoxiques.	1989 Nov, BMJ; 299:1156-7 (372) 2005 Nov, Journal of Hepatology; 43(5):901-10 (373) 2008 Sep, Journal of clinical Gastroenterology; 42(8):961-2 (374) 2009 Sep, Sleepmedicine; 10(8):935 (375) 2013, Alimentary Pharmacology and Therapeutics; 37(1):3-17 (72)

<p>Sédation (PD)</p>	<p>Risque accru</p>	<p>Faible</p>	<p>La Valériane semble avoir un effet sédatif et une activité dépressive sur le SNC.</p> <p>Théoriquement, il faut éviter l'association avec les médicaments tels que les sédatifs, les hypnotiques, les anxiolytiques et les déprimeurs du SNC du fait d'un risque accru de dépression du SNC.</p> <p>La consommation d'alcool peut également augmenter le risque de sédation.</p>	<p>HEDRINE</p> <p><u>1985 Feb, Planta Medica; 51(1):28-31</u> (376)</p> <p><u>1988, Journal of Ethnopharmacology; 22(2):121-42</u> (377)</p> <p><u>1998 Nov, Archives of Internal Medicine; 158(20):2200-11</u> (102)</p> <p><u>1999 May, The Journal of Pharmacy and Pharmacology; 51(5):505-12</u> (378)</p> <p><u>2001, JAMA; 286(2):208-16</u> (379)</p> <p><u>2011 Fev, Phytothérapie, 9(1):38-41</u> (289)</p> <p><u>2012 Nov, The International Journal of Clinical Practice ; 66(11):1056-78</u> (118)</p> <p><u>2014 Feb, Phytothérapie; 12(1):33-36</u> (255)</p>
<p>Valériane + Alcool (PD)</p>	<p>Effet additif →Risque accru de sédation</p>	<p>Faible</p>	<p>La Valériane a un effet sédatif et une activité dépressive sur le SNC.</p> <p>Dans une étude chez la souris, un extrait de Valériane, donné à haute doses en association avec de l'alcool a presque doublé le temps de sommeil.</p> <p>La preuve d'une interaction entre la Valériane et l'alcool se</p>	<p><u>1998 Nov, Archives of Internal Medicine; 158(20):2200-11</u> (102)</p> <p>Williamson EM, Driver S, Baxter K. <i>Stockley's herbal medicines interactions: a guide to the interactions of herbal medicines. Second Edition. London:</i></p>

			<p>limite à cette seule étude chez la souris. Cependant, la Valériane ayant un effet sédatif, les effets additifs de sédation semblent possibles.</p> <p>CAT : il est déconseillé une consommation excessive d'alcool en prise concomitante avec la Valériane parce que l'effet sédatif de la Valériane peut être potentialisé par l'alcool.</p>	Pharmaceutical Press; 2013 (30)
<p>Étude sur modèle animal (EMA)</p> <p>Valériane + Barbituriques*</p>	<p>Effet additif</p> <p>→Risque accru de sédation</p>	Faible	<p>La Valériane a un effet sédatif et une activité dépressive sur le SNC.</p> <p>Dans une étude chez la souris, l'acide valérénique (constituant actif de la valériane), 50 à 100 mg/kg s'est avéré augmenté la sédation, mais seulement aux doses les plus élevées. L'effet était le plus fort 10 à 15 minutes après l'administration. Le Pentobarbital, 60 mg/kg, a aussi sédaté la souris mais les effets étaient plus prononcés que ceux avec de l'acide valérénique.</p> <p>Lorsque les 2 substances étaient données ensemble, l'acide valérénique prolongeait le temps de sommeil en réponse à Pentobarbital. L'effet était dose-dépendant, avec la dose la plus forte d'acide valérénique, le temps de sommeil avait quasiment doublé.</p> <p>L'acide valérénique a des propriétés non spécifiques dépresseurs du SNC qui semblent renforcer les effets du Pentobarbital.</p> <p>La preuve d'une interaction entre l'acide valérénique et le Pentobarbital se limite à cette seule étude chez la souris, cependant les effets sont en corrélation avec les activités connues de ces 2 substances.</p> <p>Les autres barbituriques ne semblent pas avoir été étudiés, mais il semble probable qu'ils vont agir de manière similaire.</p>	<p><u>1985 Feb, Planta Medica; 51(1):28-31</u> (376)</p> <p><u>1996 Mar, Phytotherapy Research; 10(2):145-51</u> (380)</p> <p><u>1996 Jun, Phytotherapy Research; 10(4):309-12</u> (381)</p> <p><u>1998 Nov, Archives of Internal Medicine; 158(20):2200-11</u> (102)</p> <p><u>2001, JAMA; 286(2):208-16</u> (379)</p> <p><u>2003 Jun, Phytotherapy Research, 17(6):661-4</u> (382)</p> <p><u>2006 Oct, Chemical Senses; 31(8):731-7</u> (383)</p> <p><u>2012 Nov, The International Journal of Clinical Practice ; 66(11):1056-78</u> (118)</p>

			<p>Il peut donc être prudent de considérer les effets potentiels additifs sédatifs lors d'une prise concomitante de barbituriques et de Valériane.</p> <p>CAT : association déconseillée théoriquement</p> <p>*Exemples de Barbituriques : Phénobarbital</p>	
<p>Valériane + Benzodiazépines* (PD)</p>	<p>Effet additif → Risque accru de sédation</p>		<p>La Valériane a un effet sédatif et une activité dépressive sur le SNC.</p> <p>Deux études cliniques (EC) suggèrent que la Valériane n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'Alprazolam et du Midazolam.</p> <p>Toutefois, la Valériane est connue pour ses effets sédatifs, et des effets additifs de sédation semblent possibles avec la prise concomitante de benzodiazépines.</p> <p>*Exemples de Benzodiazépines :</p> <p>Alprazolam, Bromazépam, Clobazam, Clonazépam, Clotiazépam, Diazépam, Estazolam, Flunitrazépam, Loprazolam, Lorazépam, Lormétazépam, Midazolam, Nitrazépam, Nordazépam, Oxazépam, Prazépam, Témazépam, Clorazépate, Loflazépate, Zolpidem, Zopiclone.</p>	<p><u>1985 Feb, Planta Medica; 51(1):28-31</u> (376)</p> <p><u>2004 Dec, Drug Metabolism & Disposition; 32(12):1333-6</u> (368)</p> <p><u>2005 May, Clinical Pharmacology and Therapeutics; 77(5):415-26</u> (369)</p> <p><u>2007 Jul; Neuropharmacology; 53(1):178-87</u> (384)</p> <p><u>2008, Planta Medica; 74(1):19-24</u> (385)</p> <p><u>2012 Nov, The International Journal of Clinical Practice ; 66(11):1056-78</u> (118)</p> <p><u>2013, Indian Journal of Pharmacology; 45(2):202-3</u> (386)</p>

Étude clinique (EC) Valériane + Caféine	Antagonisme d'action →Diminution de l'effet sédatif de la Valériane	Inconnue	Une étude clinique suggère que la Valériane n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la Caféine. Toutefois, les effets stimulants de la Caféine peuvent théoriquement s'opposer aux effets hypnotiques de la Valériane et donc diminuer son efficacité comme sédatif.	<u>2005 May, Clinical Pharmacology and Therapeutics; 77(5):415-26</u> (369)
Étude sur modèle animal (EMA) Valériane + Halopéridol	Effet additif toxique	Inconnue	Une étude <i>in vivo</i> chez le rat a été menée sur les interactions entre une teinture de racines de Valériane (éthanol 100 %, 1 : 10) à une dose thérapeutique quotidienne de 3060 mg et l'Halopéridol (38 mg/kg) administré par voie IM une fois toutes les 4 semaines pendant 12 semaines, débuté après 15 jours de traitement avec la Valériane. Les auteurs ont conclu que chez l'homme un éventuel effet additif toxique se produirait seulement à des doses supra-thérapeutiques.	<u>2008 Jul, Food and Chemical Toxicology; 46(7):2369-75</u> (387)

Vigne rouge / *Vitis vinifera L.* : nombreuses données déjà référencées dans HEDRINE

Mécanismes impliqués	Effets	Intensité	Notes	Références
CYP2D6 (PC)	Inhibiteur	Faible	Démontré <i>in vivo</i> par étude clinique sur 42 sujets recevant 2x500mg 1 fois/jour pdt 28 jours (comprimé contenant 500mg de resvératrol et des excipients inertes). Augmentation de 70% (p=0.01) du rapport moléculaire Dextrométhorphan/dextrothorphan. Inhibition de CYP2D6.	<u>2010 Sep, Cancer Prevention Research; 3(9):1168-75</u> (388) <u>2012, Planta Medica; 78(13):1428-57</u> (177)
CYP2C9 (PC)	Inhibiteur	Faible	Démontré <i>in vivo</i> par étude clinique sur 42 sujets recevant 500mg 1 fois/jour pdt 28 jours des capsules contenant 500mg de resvératrol et des excipients inertes. Augmentation de 171% (p<0.0001) de l'index phénotypique du Losartan. Inhibition du CYP2C9.	<u>2010 Sep, Cancer Prevention Research; 3(9):1168-75</u> (388) <u>2012, Planta Medica; 78(13):1428-57</u> (177)
CYP3A4 (PC)	Inhibiteur	Faible	Démontré <i>in vivo</i> par étude clinique sur 42 sujets recevant 2x500mg 1 fois/jour pdt 28 jours (comprimé contenant 500mg de resvératrol et des excipients inertes).	<u>2010 Sep, Cancer Prevention Research; 3(9):1168-75</u> (388)

			Augmentation de 33% (p=0.01) de l'AUC de la Buspiron. Inhibition du CYP3A4.	<u>2012, Planta Medica; 78(13):1428-57(177)</u> <u>2007 Jul, Planta Médica; 73(8):731-41</u> (389)
CYP1A2 (PC)	Inducteur	Moyenne	Démontré <i>in vivo</i> par étude clinique (2010) sur 42 sujets recevant 2x500mg 1 fois/jour pdt 28 jours (comprimé contenant 500mg de resveratrol et des excipients inertes). Diminution de 16% (p=0.0005) du rapport Caféine/paraxanthine. Induction du CYP1A2. Une autre étude clinique (1999) sur 12 volontaires sains en co-administration Phénacétine p.o. (900 mg) + 200 mg de jus de raisin montre que le jus de raisin induit le métabolisme du cytochrome CYP1A2 par diminution des concentrations plasmatiques des substrats de ce cytochrome.	<u>2010 Sep, Cancer Prevention Research; 3(9):1168-75</u> (388) <u>2012, Planta Medica; 78(13):1428-57(177)</u> <u>1999 Oct, British Journal of Clinical Pharmacology; 48(4):638-40</u> (390)
Vigne Rouge + Anticoagulants / Antiagrégants plaquettaires* (PD)	Effet additif →Risque de saignement augmenté	Faible	La vigne rouge contient du resvératrol. Des études suggèrent que le resvératrol réduit l'agrégation plaquettaire. Cet effet peut être théoriquement additif à l'effet antiagrégant plaquettaire des Anticoagulants/Antiagrégants plaquettaires et peut augmenter le risque de saignement. CAT : association déconseillée théoriquement *Exemples d'Anticoagulants/Antiagrégants plaquettaires : Acénocoumarol, Fluindione, Warfarine, Diclofénac, Ibuprofène, Naproxène, Daltéparine, Énoxaparine, Héparine, Nadroparine, Tinzaparine, Fondaparinux, Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban.	<u>2006 Aug, Journal of Cardiovascular Pharmacology; 48(2):1-5</u> (391) <u>2007 May, Planta Medica; 73(5):439-43</u> (392) <u>2004, Cardiovascular Drug Reviews; 22(3):169-88</u> (393) <u>2005 Aug, Platelets; 16(5):251-60</u> (394) <u>2011 Sep, Fitoterapia; 82(6):811-7</u> (395)

			Acide acétylsalicylique, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Ticlopidine.	
--	--	--	---	--

BIBLIOGRAPHIE

1. Drapier-Faure E, Jamin C. *La ménopause*. Paris: Doin; 2003.
2. Lopès P, Trémollières F. *Guide pratique de la ménopause*. Paris, France: MMI : Masson; 2004.
3. Wendum J. *Guide encyclopédique de la ménopause*. Paris: Frison-Roche; 1997.
4. Robin G, Dewailly D. «La périménopause en 2007 : de la physiopathologie à la prise en charge thérapeutique». *Médecine Thérapeutique Médecine Reprod.* mars 2007; 9(2):114-23.
5. Association Française Pour l'Etude de la Ménopause (AFEM) [Internet]. [consulté en novembre 2014]. Disponible sur: <http://www.menopauseafem.com/afem/>
6. Caulin C, Vidal SA. *Vidal Recos recommandations en pratique, 2014: 175 stratégies thérapeutiques*. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2013.
7. Dorosz P, Vital Durand D, Le Jeune C. *Guide pratique des médicaments*. Paris: Maloine; 2014.
8. *Vidal 2014 le dictionnaire*. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2014.
9. Thériaque [Internet]. [consulté en décembre 2014]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>
10. Katzung BG. *Pharmacologie fondamentale et clinique*. Padoue, Italie: Piccin; 2006.
11. Anton R, Bernard M, Wichtl M. *Plantes thérapeutiques: tradition, pratique officinale, science et thérapeutique*. Paris : Cachan, France: Éditions Tech & Doc ; Éditions médicales internationales; 2003.
12. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal medicines*. London; Grayslake, IL: Pharmaceutical Press; 2007.
13. Bruneton J. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*. Paris; Cachan: Éd. Tec & doc ; Éd. médicales internationales; 2009.
14. Raynaud J. *Prescription et conseil en phytothérapie*. Paris : Cachan: Editions Tec & Doc ; Éditions Médicales internationales; 2005.
15. Nikolov H. *Dictionary of plant names in latin, german, english and french*. Berlin: J. Cramer.; 1996.
16. Rombi M, Robert D, Guedon D, Rosier-Sala C, Renzacci E. *120 plantes médicinales composition, mode d'action et intérêt thérapeutique: ...de l'ail à la vigne rouge*. Monaco: Éd. Alpen; 2007.
17. VIDAL. *Phytothérapie la santé par les plantes*. 2ème Edition. Bagneux; Issy-les-Moulineaux (Hauts-de-Seine): Sélection du Reader's Digest ; Vidal; 2010.
18. Zahalka J-P. *Les plantes en pharmacie: propriétés et utilisations*. Paris: Éd. du Dauphin; 2005.
19. Paget P. La phytothérapie dans la prise en charge des troubles climatériques de la ménopause : enquête auprès des officines nantaises [Thèse d'exercice]. [Nantes, France]: Université de Nantes; 2011.

20. Genton C, Ferrand A. Place des phytoestrogènes dans la ménopause [Thèse d'exercice]. [Grenoble, France]: Université Joseph Fourier; 2001.
21. World Health Organization. WHO monographs on medicinal plants commonly used in the Newly Independent States (NIS). Geneva: World Health Organization; 2010.
22. Souard FM. HEDRINE: un nouvel outil d'aide à la décision pour les interactions plante-médicament [Thèse d'exercice]. [Grenoble, France]: Université Joseph Fourier; 2013.
23. Chaudier R. Interactions Plantes et Médicaments post-greffe: participation à HEDRINE [Thèse d'exercice]. [Grenoble, France]: Université Joseph Fourier; 2013.
24. Kaya I. Interactions Plantes et Médicaments anti-rhumatismaux : participation à HEDRINE [Thèse d'exercice]. [Grenoble, France]: Université Joseph Fourier; 2015.
25. Table des Interactions médicamenteuses, cytochromes P 450 et P-glycoprotéine (Pgp). [consulté en décembre 2014]. Disponible sur: http://pharmacoclin.hug-ge.ch/_library/pdf/cytp450pgp.pdf
26. Baxter K, Stockley IH. *Stockley's drug interactions: a source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management*. London; Chicago: Pharmaceutical Press; 2010.
27. Brinker FJ. *Herbal contraindications and drug interactions plus herbal adjuncts with medicines*. 4th ed. Sandy, OR: Eclectic Medical Publications; 2010. p.598
28. Bruneton J. *Phytothérapie: les données de l'évaluation*. Paris: Éditions TEC & DOC; 2002.
29. Tracy TS, Kingston RL, éditeurs. *Herbal products: toxicology and clinical pharmacology*. 2nd ed. Totowa, N.J: Humana Press; 2007. 288 p.
30. Williamson EM, Driver S, Baxter K. *Stockley's herbal medicines interactions: a guide to the interactions of herbal medicines*. Second Edition. London: Pharmaceutical Press; 2013.
31. Interactions médicamenteuses - Thesaurus complet - ANSM, Janvier 2015 [Internet]. [consulté en Janvier 2015]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/900cfbea1323fcba007143b2ee4481f0.pdf
32. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al., Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. "Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial". *JAMA*. 17 juill 2002;288(3):321-33.
33. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SAA, Black H, et al., Women's Health Initiative Steering Committee. "Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial". *JAMA*. 14 avr 2004;291(14):1701-12.
34. Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. "Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: The women's health initiative". *Arch Intern Med*. 13 févr 2006;166(3):357-65.
35. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. "Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy". *JAMA*. 12 avr 2006;295(14):1647-57.

36. Beral V, Million Women Study Collaborators. "Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study". *Lancet*. 9 août 2003;362(9382):419-27.
37. Scarabin P-Y, Oger E, Plu-Bureau G. "Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk". *The Lancet*. août 2003;362(9382):428-32.
38. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. "Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort". *Int J Cancer*. 2005;114(3):448-54.
39. ANAES/AFSSAPS : Traitements Hormonaux Substitutifs de la ménopause - Rapport d'Orientation - 11 Mai 2004 [Internet]. [consulté en décembre 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/th_s_rap.pdf
40. ANAES/AFSSAPS : Traitements Hormonaux Substitutifs de la ménopause - Orientations générales, conclusions et recommandations-11 mai 2004 [Internet]. [consulté en décembre 2014]. Disponiblesur:http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/th_s_rapport_final_corrige_mtev_-_orientations_generales_2006_10_25__15_41_5_415.pdf
41. ANAES/AFSSAPS : Traitements Hormonaux Substituifs de la ménopause - Douze messages clés à destination des femmes - 11 mai 2004 [Internet]. [consulté en décembre 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/th_s_rapport_final_corrige_mtev_-_messages_cles.pdf
42. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE : Réévaluation des traitements hormonaux de la ménopause - Rapport d'évaluation- 28 Mai 2014 [Internet]. [consulté en décembre 2014]. Disponible sur: http://www.menopauseafem.com/afem/images/pdf/THM_Rapportevaluation_ANNEXE.pdf
43. Fiche d'information aux patientes, éditée par le GEMVI (Groupe d'Etude de la Ménopause et du Vieillessement hormonal) -2013 [Internet]. [consulté en décembre 2014]. Disponible sur: http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/info_menopause_gemvi_2013.pdf
44. Fiche Ostéoporose par APOROSE (Aide à la Prise en charge de l'ostéopoROSE) - mars 2013 [Internet]. [consulté en décembre 2014]. Disponible sur: http://aporose.fr/documents/info_osteoporose.pdf
45. HAS - Comment prévenir les fractures dues à l'ostéoporose - Mai 2007 [Internet]. [consulté en décembre 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/prevenir_fractures_osteoporose.pdf
46. HAS- Prévention, diagnostic et traitement de l'Ostéoporose- Note de synthèse Juillet 2006 [Internet]. [consulté en décembre 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/osteoporose_synthese.pdf
47. Ménopause - Prévention [Internet]. [consulté en décembre 2014]. Disponible sur: <http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=menopause-pm-prevention-des-symptomes-de-la-menopause>
48. Le calcium | ANSES - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [consulté en décembre 2014]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/le-calcium>

49. Vitamine D | ANSES - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [consulté en décembre 2014]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d>
50. AFSSAPS : Questions/réponses - Informations générales sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause - juillet 2006 [consulté en décembre 2014]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0e96a9c770ac2d3114c3779e2ae439a1.pdf
51. *Vidal 2014 le dictionnaire*. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2014.
52. INSERM. Ménopause [consulté en Novembre 2014]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/sante-publique/dossiers-d-information/menopause>
53. Répertoire des médicaments - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [consulté en Novembre 2014]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Services/Repertoire-des-medicaments>
54. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. "Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: Systematic review and meta-analysis". *JAMA*. 3 mai 2006;295(17):2057-71.
55. AFSSA/AFSSAPS « Sécurité et bénéfices des phyto-œstrogènes apportés par l'alimentation. Recommandations ». Rapport d'orientation. Mars 2005. Disponible sur: ansm.sante.fr/
56. Moreira AC, Silva AM, Santos MS, Sardão VA. "Phytoestrogens as alternative hormone replacement therapy in menopause: What is real, what is unknown". *J Steroid Biochem Mol Biol*. sept 2014;143:61-71.
57. Hussain S." Patient Counseling about Herbal-Drug Interactions". *Afr J Tradit Complement Altern Med* . 3 juill 2011;8(5 Suppl):152-63.
58. De Lima Toccafondo Vieira M, Huang S-M. "Botanical-drug interactions: a scientific perspective". *Planta Med*. sept 2012;78(13):1400-15.
59. Wienkers LC, Heath TG. "Predicting in vivo drug interactions from in vitro drug discovery data". *Nat Rev Drug Discov*. oct 2005;4(10):825-33.
60. Hennessy M, Kelleher D, Spiers JP, Barry M, Kavanagh P, Back D, et al. "St John's Wort increases expression of P-glycoprotein: Implications for drug interactions". *Br J Clin Pharmacol*. janv 2002;53(1):75-82.
61. 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*. 1 janv 2007;100(1):23-30.
62. Foster BC, Vandenhoeck S, Hana J, Krantis A, Akhtar MH, Bryan M, et al. "In vitro inhibition of human cytochrome P450-mediated metabolism of marker substrates by natural products". *Phytomedicine*. 2003;10(4):334-42.
63. Sevier DK, Hokkanen J, Tolonen A, Abass K, Tursas L, Pelkonen O, et al. "Rapid screening of commercially available herbal products for the inhibition of major human hepatic cytochrome P450 enzymes using the N-in-one cocktail". *Xenobiotica*. 11 mars 2010;40(4):245-54.

64. Fiche 3.2.1 « La physiologie de la ménopause - La ménopause, c'est quoi? » [Internet]. rqaaf (Réseau québécois d'action pour la santé des femmes). 2004. Disponible sur: file:///C:/Users/No%C3%A9mie/AppData/Roaming/Zotero/Zotero/Profiles/g4giglbe.default/zotero/storage/QZNI9TTI/3.2.1physiologie_0.pdf
65. «LA CONTRACEPTION HORMONALE» - *Le Moniteur des Pharmacies* n° 2974 du 16/03/2013 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr; Disponible sur: <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2974/la-contraception-hormonale.html>
66. Docteur HENNEBICQ S. Chapitre 2 : Ovogenèse, folliculogenèse, fécondation . 2011. Disponible sur: http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble_1112/hennebicq_sylviane/hennebicq_sylviane_p02/index.htm
67. Matern C. L'observance des traitements de la ménopause [Thèse d'exercice]. [Nancy, France]: Université Henri Poincaré, Nancy 1; 2003. Disponible sur: http://www.scd.uhp-nancy.fr/docnum/SCDPHA_T_2003_MATERN_CARINE.pdf
68. Chap15-Oestrogènes Progestatifs - DCEM3-Pharmaco_Chap15-Oestrogenes_Progestatifs2013v.pdf. Disponible sur: http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap15-Oestrogenes_Progestatifs2013v.pdf
69. Clark CJ, Hawley CM, Mudge DW. "Probable tacrolimus toxicity from tibolone co-administration in a woman: a case report". *J Med Case Reports*. 19 août 2010;4:276.
70. Mazokopakis, Karefilakis, Starakis. "Efficacy of cranberry capsules in prevention of urinary tract infections in postmenopausal women". *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. nov 2009;15(11):1155.
71. Gurley BJ, Barone GW, Williams DK, Carrier J, Breen P, Yates CR, et al. "Effect of Milk Thistle (silybum Marianum) and Black Cohosh (cimicifuga Racemosa) Supplementation on Digoxin Pharmacokinetics in Humans". *Drug Metab Dispos*. 1 janv 2006;34(1):69-74.
72. Bunchorntavakul C, Reddy KR. "Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity". *Aliment Pharmacol Ther*. 1 janv 2013;37(1):3-17.
73. Teschke R, Schmidt-Taenzer W, Wolff A. "Spontaneous reports of assumed herbal hepatotoxicity by black cohosh: is the liver-unspecific Naranjo scale precise enough to ascertain causality?". *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1 juin 2011;20(6):567-82.
74. Teschke R, Schwarzenboeck A, Schmidt-Taenzer W, Wolff A, Hennermann K-H. "Herb induced liver injury presumably caused by black cohosh: a survey of initially purported cases and herbal quality specifications". *Ann Hepatol*. sept 2011;10(3):249-59.
75. Naser B, Schnitker J, Minkin MJ, de Arriba SG, Nolte K-U, Osmers R. "Suspected black cohosh hepatotoxicity: no evidence by meta-analysis of randomized controlled clinical trials for isopropanolic black cohosh extract". *Menopause N Y N*. avr 2011;18(4):366-75.
76. Mahady GB, Low Dog T, Barrett ML, Chavez ML, Gardiner P, Ko R, et al. "United States Pharmacopeia review of the black cohosh case reports of hepatotoxicity". *Menopause N Y N*. août 2008;15(4 Pt 1):628-38.

77. Enbom ET, Le MD, Oesterich L, Rutgers J, French SW. "Mechanism of hepatotoxicity due to black cohosh (*Cimicifuga racemosa*): Histological, immunohistochemical and electron microscopy analysis of two liver biopsies with clinical correlation". *Exp Mol Pathol*. juin 2014;96(3):279-83.
78. Teschke R, Schulze J, Schwarzenboeck A, Eickhoff A, Frenzel C. "Herbal hepatotoxicity: suspected cases assessed for alternative causes". *Eur J Gastroenterol Hepatol*. sept 2013;25(9):1093-8.
79. Stine JG, Lewis JH. "Drug-induced liver injury: a summary of recent advances". *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 21 avr 2011;7(7):875-90.
80. Teschke R, Bahre R, Fuchs J, Wolff A. "Black cohosh hepatotoxicity: quantitative causality evaluation in nine suspected cases". *Menopause N Y N*. oct 2009;16(5):956-65.
81. Teschke R, Bahre R, Genthner A, Fuchs J, Schmidt-Taenzer W, Wolff A. "Suspected black cohosh hepatotoxicity—Challenges and pitfalls of causality assessment". *Maturitas*. 20 août 2009;63(4):302-14.
82. Lüde S, Török M, Dieterle S, Knapp AC, Kaeufeler R, Jäggi R, et al. "Hepatic effects of *Cimicifuga racemosa* extract in vivo and in vitro". *Cell Mol Life Sci CMLS*. nov 2007;64(21):2848-57.
83. *MHRA UKPAR*. "Black Cohosh - UK Public Assessment Report". Disponible sur: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/s-par/documents/websiteresources/con079325.pdf>
84. Rockwell S, Liu Y, Higgins SA. "Alteration of the effects of cancer therapy agents on breast cancer cells by the herbal medicine black cohosh". *Breast Cancer Res Treat*. 1 avr 2005;90(3):233-9.
85. Li J, Gödecke T, Chen S-N, Imai A, Lankin D, Farnsworth NR, et al. "In vitro metabolic interactions between black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) and tamoxifen via inhibition of cytochromes P450 2D6 and 3A4". *Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst*. 9 août 2011;41(12):1021-30.
86. Al-Akoum M, Dodin S, Akoum A. "Synergistic cytotoxic effects of tamoxifen and black cohosh on MCF-7 and MDA-MB-231 human breast cancer cells: an in vitro study". *Can J Physiol Pharmacol*. nov 2007;85(11):1153-9.
87. Seidlova-Wuttke D, Hesse O, Jarry H, Christoffel V, Spengler B, Becker T, et al. "Evidence for selective estrogen receptor modulator activity in a black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) extract: comparison with estradiol-17beta". *Eur J Endocrinol*. 10 janv 2003;149(4):351-62.
88. Hajirahimkhan A, Dietz BM, Bolton JL. "Botanical modulation of menopausal symptoms: Mechanisms of action?". *Planta Med*. mai 2013;79(7):538-53.
89. Lambert J-P. "Des interactions médicamenteuses «naturelles»"; *Le médecin du Québec*; 36(9):57-63.
90. Burdette JE, Liu J, Chen S, Fabricant DS, Piersen CE, Barker EL, et al. "Black Cohosh Acts as a Mixed Competitive Ligand and Partial Agonist of the Serotonin Receptor". *J Agric Food Chem*. 1 sept 2003;51(19):5661-70.
91. POWELL SL, GÖDECKE T, NIKOLIC D, CHEN S-N, AHN S, DIETZ B, et al. "In vitro Serotonergic Activity of Black Cohosh and Identification of N ω -Methylserotonin as a Potential Active Constituent". *J Agric Food Chem*. 24 déc 2008;56(24):11718-26.

92. Nadaoka I, Yasue M, Sami M, Kitagawa Y. "Oral administration of Cimicifuga racemosa extract affects immobilization stress-induced changes in murine cerebral monoamine metabolism". *Biomed Res.* 2012;33(2):133-7.
93. Nikolić D, Li J, van Breemen RB. "Metabolism of Nw -methylserotonin, a serotonergic constituent of black cohosh (Cimicifuga racemosa, L. (Nutt.)), by human liver microsomes". *Biomed Chromatogr BMC.* déc 2014;28(12):1647-51.
94. Renuka G, Thiruvengadarajan VS, Amruthkumar N, Mahesh K, MadhusudhanChetty C. "A review on herb-drug interactions". *Int J Pharm Res Dev.* 2011;3(3):136-53.
95. Whiting PW, Clouston A, Kerlin P. "Black cohosh and other herbal remedies associated with acute hepatitis". *Med J Aust.* 2002;177(8).
96. Lontos S, Jones RM, Angus PW, Gow PJ. "Acute liver failure associated with the use of herbal preparations containing black cohosh". *Med J Aust.* 6 oct 2003;179(7):390-1.
97. Levitsky J, Alli TA, Wisecarver J, Sorrell MF. "Fulminant Liver Failure Associated with the Use of Black Cohosh". *Dig Dis Sci.* 1 mars 2005;50(3):538-9.
98. Lynch CR, Folkers ME, Hutson WR. "Fulminant hepatic failure associated with the use of black cohosh: A case report". *Liver Transpl.* 1 juin 2006;12(6):989-92.
99. Chow EC-Y, Teo M, Ring JA, Chen JW. "Liver failure associated with the use of black cohosh for menopausal symptoms". *Med J Aust.* 2008;188(7).
100. Pierard S, Coche J-C, Lanthier P, Dekoninck X, Lanthier N, Rahier J, et al. "Severe hepatitis associated with the use of black cohosh: a report of two cases and an advice for caution". *Eur J Gastroenterol Hepatol.* août 2009;21(8):941-5.
101. Light TD, Light JA. "Acute Renal Transplant Rejection Possibly Related to Herbal Medications". *Am J Transplant.* 1 déc 2003;3(12):1608-9.
102. Miller LG. "Herbal medicinals: Selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions". *Arch Intern Med.* 9 nov 1998;158(20):2200-11.
103. Kwan LPY, Mok MMY, Ma MKM, Lam M-F. "Acute drug toxicity related to drinking herbal tea in a kidney transplant recipient". *Ren Fail.* 4 nov 2013;36(2):309-12.
104. Patel NM, Derkits RM. "Possible Increase in Liver Enzymes Secondary to Atorvastatin and Black Cohosh Administration". *J Pharm Pract.* 8 janv 2007;20(4):341-6.
105. Malinow MR, Bardana JR EJ, Goodnight JR SH. "Pancytopenia during ingestion of Alfalfa seeds". *The Lancet.* 14 mars 1981;317(8220):615.
106. Franco V, Polanczyk CA, Clausell N, Rohde LE. "Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols". *Am J Med.* 15 mai 2004;116(10):651-6.
107. Sconce E, Khan T, Mason J, Noble F, Wynne H, Kamali F. "Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin K compared to patients with stable control of anticoagulation". *Thromb Haemost.* 5 avr 2005;93(5):872-5.

108. Mousa SA, éditeur. "Antithrombotic Effects of Naturally Derived Products on Coagulation and Platelet Function". *Methods in Molecular Biology*. 2010;663:229-40
109. Lurie Y, Loebstein R, Kurnik D, Almog S, Halkin H. "Warfarin and vitamin K intake in the era of pharmacogenetics". *Br J Clin Pharmacol*. 1 août 2010;70(2):164-70.
110. Khan T, Wynne H, Wood P, Torrance A, Hankey C, Avery P, et al. "Dietary vitamin K influences intra-individual variability in anticoagulant response to warfarin". *Br J Haematol*. févr 2004;124(3):348-54.
111. Couris R, Tataronis G, McCloskey W, Oertel L, Dallal G, Dwyer J, et al. "Dietary vitamin K variability affects International Normalized Ratio (INR) coagulation indices". *J Int Vitam Nutr Res*. mars 2006;76(2):65-74.
112. Williamson EM. "Drug interactions between herbal and prescription medicines". *Drug Saf*. 2003;26(15):1075-92.
113. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. "Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions". *Arch Intern Med*. 23 mai 2005;165(10):1095-106.
114. Nutescu EA, Shapiro NL, Ibrahim S, West P. "Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements". *Expert Opin Drug Saf*. mai 2006;5(3):433-51.
115. Marzella Sulli M, Ezzo DC. "Drug Interactions with Vitamins and Minerals". *US Pharmacist*. mars 2007;1:42-55.
116. Yetley EA. "Multivitamin and multimineral dietary supplements: definitions, characterization, bioavailability, and drug interactions". *Am J Clin Nutr*. 1 janv 2007;85(1):269S-276S.
117. Rogovik AL, Vohra S, Goldman RD. "Safety Considerations and Potential Interactions of Vitamins: Should Vitamins Be Considered Drugs?". *Ann Pharmacother*. 1 févr 2010;44(2):311-24.
118. Tsai H-H, Lin H-W, Simon Pickard A, Tsai H-Y, Mahady GB. "Evaluation of documented drug interactions and contraindications associated with herbs and dietary supplements: a systematic literature review: Evidence evaluation of drugs with herbs and dietary supplements". *Int J Clin Pract*. nov 2012;66(11):1056-78.
119. Alcocer-Varela J, Iglesias A, Llorente L, Alarcón-Segovia D. "Effects of L-canavanine on T cells may explain the induction of systemic lupus erythematosus by alfalfa". *Arthritis Rheum*. janv 1985;28(1):52-7.
120. Alcocer-Varela J, Alarcón-Segovia D. "The mechanism of action of L-canavanine in inducing autoimmune phenomena". *Arthritis Rheum*. 1 oct 1985;28(10):1198-200.
121. Malinow MR, McNulty WP, Houghton DC, Kessler S, Stenzel P, Goodnight SH, et al. "Lack of toxicity of alfalfa saponins in cynomolgus macaques". *J Med Primatol*. 1982;11(2):106-18.
122. Malinow MR, Bardana EJ, Pirofsky B, Craig S, McLaughlin P. "Systemic lupus erythematosus-like syndrome in monkeys fed alfalfa sprouts: role of a nonprotein amino acid". *Science*. 23 avr 1982;216(4544):415-7.
123. Roberts JL, Hayashi JA. "Exacerbation of SLE associated with alfalfa ingestion". *N Engl J Med*. 2 juin 1983;308(22):1361.

124. Bardana EJ, Malinow MR, Houghton DC, McNulty WP, Wuepper KD, Parker F, et al. "Diet-induced systemic lupus erythematosus (SLE) in primates". *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* mai 1982;1(6):345-52.
125. Morimoto I. "A study on immunological effects of L-canavanine". *Kobe J Med Sci.* déc 1989;35(5-6):287-98.
126. Morimoto I, Shiozawa S, Tanaka Y, Fujita T. "L-canavanine acts on suppressor-inducer T cells to regulate antibody synthesis: lymphocytes of systemic lupus erythematosus patients are specifically unresponsive to L-canavanine". *Clin Immunol Immunopathol.* avr 1990;55(1):97-108.
127. Montanaro A, Bardana EJ. "Dietary amino acid-induced systemic lupus erythematosus". *Rheum Dis Clin North Am.* mai 1991;17(2):323-32.
128. Herbert V, Kasdan TS. "Alfalfa, vitamin E, and autoimmune disorders". *Am J Clin Nutr.* 10 janv 1994;60(4):639-40.
129. Whittam J, Jensen C, Hudson T. "Alfalfa, vitamin E, and autoimmune disorders". *Am J Clin Nutr.* 11 janv 1995;62(5):1025-6.
130. Akaogi J, Barker T, Kuroda Y, Nacionales DC, Yamasaki Y, Stevens BR, et al. "Role of non-protein amino acid L-canavanine in autoimmunity". *Autoimmun Rev.* juill 2006;5(6):429-35.
131. Rubenstein AH, Levin NW, Elliott GA. "Hypoglycaemia induced by manganese". *Nature.* 14 avr 1962;194:188-9.
132. Rubenstein AH, Levin NW, Elliott GA. "Manganese-induced hypoglycaemia". *Lancet.* 29 déc 1962;2(7270):1348-51.
133. Gray AM, Flatt PR. "Pancreatic and extra-pancreatic effects of the traditional anti-diabetic plant, *Medicago sativa* (lucerne)". *Br J Nutr.* 1997;78(02):325-34.
134. Swanston-Flatt SK, Day C, Bailey CJ, Flatt PR. "Traditional plant treatments for diabetes. Studies in normal and streptozotocin diabetic mice". *Diabetologia.* août 1990;33(8):462-4.
135. Tsai H-H, Lin H-W, Simon Pickard A, Tsai H-Y, Mahady GB. "Evaluation of documented drug interactions and contraindications associated with herbs and dietary supplements: a systematic literature review: Evidence evaluation of drugs with herbs and dietary supplements". *Int J Clin Pract.* nov 2012;66(11):1056-78.
136. Dasgupta A, Kidd L, Poindexter BJ, Bick RJ. "Interference of Hawthorn on Serum Digoxin Measurements by Immunoassays and Pharmacodynamic Interaction With Digoxin". *Arch Pathol Lab Med.* 1 août 2010;134(8):1188-92.
137. Tankanow R, Tamer HR, Streetman DS, Smith SG, Welton JL, Annesley T, et al. "Interaction study between digoxin and a preparation of hawthorn (*Crataegus oxyacantha*)". *J Clin Pharmacol.* juin 2003;43(6):637-42.
138. Mohamed M-E, Frye R. "Effects of Herbal Supplements on Drug Glucuronidation. Review of Clinical, Animal, and *In Vitro* Studies". *Planta Med.* mars 2011;77(04):311-21.
139. Xu Y, Fan G, Gao S, Hong Z. "Assessment of Intestinal Absorption of Vitexin-2"-O-Rhamnoside in Hawthorn Leaves Flavonoids in Rat Using *In Situ* and *In Vitro* Absorption Models". *Drug Dev Ind Pharm.* 1 janv 2008;34(2):164-70.

140. Logt EMJ van der, Roelofs HMJ, Nagengast FM, Peters WHM. "Induction of rat hepatic and intestinal UDP-glucuronosyltransferases by naturally occurring dietary anticarcinogens". *Carcinogenesis*. 10 janv 2003;24(10):1651-6.
141. Xu Y, Zhang Y, Zhou F, Zheng Y, Zhu X. "Human pregnane X receptor-mediated transcriptional regulation of CYP3A4 by extracts of 7 traditional Chinese medicines". *China J Chin Mater Medica*. juin 2011;36(11):1524-7.
142. Arnal-Schnebelen B, Goetz P. "À propos de quatre plantes sédatives dans le traitement du stress féminin". *Phytothérapie*. 9 mai 2007;5(2):76-82.
143. Walker AF, Marakis G, Simpson E, Hope JL, Robinson PA, Hassanein M, et al. "Hypotensive effects of hawthorn for patients with diabetes taking prescription drugs: a randomised controlled trial". *Br J Gen Pract*. 1 juin 2006;56(527):437-43.
144. Cohen PA, Ernst E. "Safety of Herbal Supplements: A Guide for Cardiologists". *Cardiovasc Ther*. 1 août 2010;28(4):246-53.
145. Chang Q, Zuo Z, Harrison F, Chow MSS. "Hawthorn". *J Clin Pharmacol*. 2002;42(6):605-12.
146. Daels-Rakotoarison DA, Seidel V, Gressier B, Brunet C, Tillequin F, Bailleul F, et al. "Neurosedative and antioxidant activities of phenylpropanoids from ballota nigra". *Arzneimittelforschung*. janv 2000;50(1):16-23.
147. Mohamad K Nusier HNB. "Effects of Ballota nigra on glucose and insulin in alloxan-diabetic albino rats". *Neuro Endocrinol Lett*. 2007;28(4):470-2.
148. Nusier MK, Bataineh HN, Bataineh ZM, Daradka HM. "Effects of Ballota nigra on blood biochemical parameters and insulin in albino rats". *Neuro Endocrinol Lett*. août 2007;28(4):473-6.
149. 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*. août 2004;42(8):781-6.
150. Johnson BF, Rodin SM, Hoch K, Shekar V. "The effect of dietary fiber on the bioavailability of digoxin in capsules". *J Clin Pharmacol*. juill 1987;27(7):487-90.
151. Nordström M, Melander A, Robertsson E, Steen B. "Influence of wheat bran and of a bulk-forming ispaghula cathartic on the bioavailability of digoxin in geriatric in-patients". *Drug Nutr Interact*. 1987;5(2):67-9.
152. González Canga A, Fernández Martínez N, Sahagún Prieto AM^a, García Vieitez JJ, Díez Liébana M^aJ, Díez Láiz R, et al. "Dietary fiber and its interaction with drugs". *Nutr Hosp*. août 2010;25(4):535-9.
153. Chiesara E, Borghini R, Marabini L. "Dietary fibre and drug interactions". *Eur J Clin Nutr*. oct 1995;49 Suppl 3:S123-8.
154. Wang Y-P, Yan J, Fu PP, Chou MW. "Human liver microsomal reduction of pyrrolizidine alkaloid N-oxides to form the corresponding carcinogenic parent alkaloid". *Toxicol Lett*. 15 mars 2005;155(3):411-20.

155. Heck AM, DeWitt BA, Lukes AL. "Potential interactions between alternative therapies and warfarin". *Am J Health-Syst Pharm*. 1 juill 2000;57(13):1221-7.
156. Guivernau M, Meza N, Barja P, Roman O. "Clinical and experimental study on the long-term effect of dietary gamma-linolenic acid on plasma lipids, platelet aggregation, thromboxane formation, and prostacyclin production". *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. nov 1994;51(5):311-6.
157. Asif M. "A brief study of toxic effects of some medicinal herbs on kidney". *Adv Biomed Res*. 28 août 2012;1(3):44-8.
158. Chojkier M. "Hepatic sinusoidal-obstruction syndrome: toxicity of pyrrolizidine alkaloids". *J Hepatol*. 1 sept 2003;39(3):437-46.
159. Gabardi S, Munz K, Ulbricht C. "A Review of Dietary Supplement-Induced Renal Dysfunction". *Clin J Am Soc Nephrol*. 7 janv 2007;2(4):757-65.
160. Ulbricht C, Basch E, Weissner W, Hackman D. "An evidence-based systematic review of herb and supplement interactions by the Natural Standard Research Collaboration". *Expert Opin Drug Saf*. 15 août 2006;5(5):719-28.
161. Kast RE. "Borage oil reduction of rheumatoid arthritis activity may be mediated by increased cAMP that suppresses tumor necrosis factor-alpha". *Int Immunopharmacol*. nov 2001;1(12):2197-9.
162. Kilbourn JP. "Interference with dipstick tests for glucose and hemoglobin in urine by ascorbic acid in cranberry juice". *Clin Chem*. juill 1987;33(7):1297.
163. Terris MK, Issa MM, Tacker JR. "Dietary supplementation with cranberry concentrate tablets may increase the risk of nephrolithiasis". *Urology*. 1 janv 2001;57(1):26-9.
164. Kessler T, Jansen B, Hesse A. "Effect of blackcurrant-, cranberry- and plum juice consumption on risk factors associated with kidney stone formation". *Eur J Clin Nutr*. oct 2002;56(10):1020-3.
165. McHarg T, Rodgers A, Charlton K. "Influence of cranberry juice on the urinary risk factors for calcium oxalate kidney stone formation". *BJU Int*. 1 nov 2003;92(7):765-8.
166. Gettman MT, Ogan K, Brinkley LJ, Adams-Huet B, Pak CYC, Pearle MS. "Effect of cranberry juice consumption on urinary stone risk factors". *J Urol*. 1 août 2005;174(2):590-4.
167. Allard T, Wenner T, Greten H, Efferth T. "Mechanisms of Herb-Induced Nephrotoxicity". *Curr Med Chem*. 1 juin 2013;20(22):2812-9.
168. Arnold J, Ouwehand W, Smith G, Cohen H. "A young woman with petechiae". *The Lancet*. août 1998;352(9128):618.
169. Royer DJ, George JN, Terrell DR. "Thrombocytopenia as an adverse effect of complementary and alternative medicines, herbal remedies, nutritional supplements, foods, and beverages". *Eur J Haematol*. mai 2010;84(5):421-9.
170. Suvarna R, Pirmohamed M, Henderson L. "Possible interaction between warfarin and cranberry juice". *BMJ*. 20 déc 2003;327(7429):1454.
171. Walsh KM. "Getting to Yes". *J Am Geriatr Soc*. 1 juin 2005;53(6):1072-1072.

172. Rindone JP, Murphy TW. "Warfarin-cranberry juice interaction resulting in profound hypoprothrombinemia and bleeding". *Am J Ther.* juin 2006;13(3):283-4.
173. Paeng CH, Sprague M, Jackevicius CA. "Interaction Between Warfarin and Cranberry Juice". *Clin Ther.* 1 août 2007;29(8):1730-5.
174. Griffiths AP, Beddall A, Pegler S. "Fatal haemopericardium and gastrointestinal haemorrhage due to possible interaction of cranberry juice with warfarin". *J R Soc Promot Health.* nov 2008;128(6):324-6.
175. Mergenhagen KA, Sherman O. "Elevated International Normalized Ratio after concurrent ingestion of cranberry sauce and warfarin". *Am J Health-Syst Pharm.* 15 nov 2008;65(22):2113-6.
176. Hamann GL, Campbell JD, George CM. "Warfarin-cranberry juice interaction". *Ann Pharmacother.* mars 2011;45(3):e17.
177. Zadoyan G, Fuhr U. "Phenotyping Studies to Assess the Effects of Phytopharmaceuticals on In Vivo Activity of Main Human Cytochrome P450 Enzymes". *Planta Med.* 15 mai 2012;78(13):1428-57.
178. Haber SL, Cauthon KAB, Raney EC. "Cranberry and warfarin interaction: a case report and review of the literature". *J Am Soc Consult Pharm.* janv 2012;27(1):58-65.
179. Ge B, Zhang Z, Zuo Z. "Updates on the Clinical Evidenced Herb-Warfarin Interactions". *Evid-Based Complement Altern Med.* 2014; 957362.
180. Pham DQ, Pham AQ. "Interaction potential between cranberry juice and warfarin". *Am J Health-Syst Pharm.* 1 mars 2007;64(5):490-4.
181. Li Z, Seeram NP, Carpenter CL, Thames G, Minutti C, Bowerman S. "Cranberry Does Not Affect Prothrombin Time in Male Subjects on Warfarin". *J Am Diet Assoc.* 1 déc 2006;106(12):2057-61.
182. Lilja JJ, Backman JT, Neuvonen PJ. "Effects of Daily Ingestion of Cranberry Juice on the Pharmacokinetics of Warfarin, Tizanidine, and Midazolam—Probes of CYP2C9, CYP1A2, and CYP3A4". *Clin Pharmacol Ther.* 1 juin 2007;81(6):833-9.
183. Ansell J, McDonough M, Harmatz JS, Greenblatt DJ. "A randomized, double-blind trial of the interaction between cranberry juice and warfarin". *J Thromb Thrombolysis.* 8 nov 2007;25(1):112-112.
184. Mohammed Abdul MI, Jiang X, Williams KM, Day RO, Roufogalis BD, Liauw WS, et al. "Pharmacodynamic interaction of warfarin with cranberry but not with garlic in healthy subjects". *Br J Pharmacol.* août 2008;154(8):1691-700.
185. Ansell J, McDonough M, Zhao Y, Harmatz JS, Greenblatt DJ. "The Absence of an Interaction Between Warfarin and Cranberry Juice: A Randomized, Double-Blind Trial". *J Clin Pharmacol.* juill 2009;49(7):824-30.
186. Mellen CK, Ford M, Rindone JP. "Effect of high-dose cranberry juice on the pharmacodynamics of warfarin in patients". *Br J Clin Pharmacol.* juill 2010;70(1):139-42.
187. Srinivas NR. "Cranberry Juice Ingestion and Clinical Drug-Drug Interaction Potentials; Review of Case Studies and Perspectives". *J Pharm Pharm Sci.* 21 juin 2013;16(2):289-303.

188. Grenier J, Fradette C, Morelli G, Merritt GJ, Vranderick M, Ducharme MP. "Pomelo juice, but not cranberry juice, affects the pharmacokinetics of cyclosporine in humans". *Clin Pharmacol Ther.* mars 2006;79(3):255-62.
189. Ushijima K, Tsuruoka S, Tsuda H, Hasegawa G, Obi Y, Kaneda T, et al. "Cranberry juice suppressed the diclofenac metabolism by human liver microsomes, but not in healthy human subjects". *Br J Clin Pharmacol.* août 2009;68(2):194-200.
190. Kim E, Sy-Cordero A, Graf TN, Brantley SJ, Paine MF, Oberlies NH. "Isolation and Identification of Intestinal CYP3A Inhibitors from Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) using Human Intestinal Microsomes". *Planta Med.* févr 2011;77(3):265-70.
191. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Perloff ES, Luo Y, Harmatz JS, Zinny MA. "Interaction of flurbiprofen with cranberry juice, grape juice, tea, and fluconazole: In vitro and clinical studies". *Clin Pharmacol Ther.* 1 janv 2006;79(1):125-33.
192. Uesawa Y, Mohri K. "Effects of cranberry juice on nifedipine pharmacokinetics in rats". *J Pharm Pharmacol.* août 2006;58(8):1067-72.
193. Grant P. "Warfarin and cranberry juice: an interaction?". *J Heart Valve Dis.* janv 2004;13(1):25-6.
194. Kennedy DA, Seely D. "Clinically based evidence of drug-herb interactions: a systematic review". *Expert Opin Drug Saf.* 20 déc 2009;9(1):79-124.
195. Shariatifar N, Shoeibi S, Sani MJ, Jamshidi AH, Zarei A, Mehdizade A, et al. "Study on diuretic activity of saffron (stigma of *Crocus sativus* L.) Aqueous extract in rat". *J Adv Pharm Technol Res.* 2014;5(1):17-20
196. Ulbricht C, Conquer J, Costa D, Hollands W, Iannuzzi C, Isaac R, et al. "An Evidence-Based Systematic Review of Saffron (*Crocus sativus*) by the Natural Standard Research Collaboration". *J Diet Suppl.* 21 févr 2011;8(1):58-114.
197. Modagheh M-H, Shahabian M, Esmaeili H-A, Rajbai O, Hosseinzadeh H. "Safety evaluation of saffron (*Crocus sativus*) tablets in healthy volunteers". *Phytomedicine.* déc 2008;15(12):1032-7.
198. Sheng L, Qian Z, Shi Y, Yang L, Xi L, Zhao B, et al. "Crocetin improves the insulin resistance induced by high-fat diet in rats". *Br J Pharmacol.* juill 2008;154(5):1016-24.
199. Xi L, Qian Z, Xu G, Zhou C, Sun S. "Crocetin attenuates palmitate-induced insulin insensitivity and disordered tumor necrosis factor- α and adiponectin expression in rat adipocytes". *Br J Pharmacol.* juill 2007;151(5):610-7.
200. Liakopoulou-Kyriakides M, Skubas AI. "Characterization of the platelet aggregation inducer and inhibitor isolated from *Crocus sativus*". *Biochem Int.* oct 1990;22(1):103-10.
201. Jessie SW, Krishnakantha TP. "Inhibition of human platelet aggregation and membrane lipid peroxidation by food spice, saffron". *Mol Cell Biochem.* 1 oct 2005;278(1-2):59-63.
202. Yang L, Qian Z, Yang Y, Sheng L, Ji H, Zhou C, et al. "Involvement of Ca²⁺ in the Inhibition by Crocetin of Platelet Activity and Thrombosis Formation". *J Agric Food Chem.* 22 oct 2008;56(20):9429-33.

203. Ayatollahi H, Javan AO, Khajedaluae M, Shahroodian M, Hosseinzadeh H. "Effect of *Crocus sativus* L. (Saffron) on Coagulation and Anticoagulation Systems in Healthy Volunteers". *Phytother Res.* 1 avr 2014;28(4):539-43.
204. Akhondzadeh S, Sabet MS, Harirchian MH, Togha M, Cheraghmakani H, Razeghi S, et al. "A 22-week, multicenter, randomized, double-blind controlled trial of *Crocus sativus* in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease". *Psychopharmacology.* 20 oct 2009;207(4):637-43.
205. Papandreou MA, Kanakis CD, Polissiou MG, Efthimiopoulos S, Cordopatis P, Margarity M, et al. "Inhibitory Activity on Amyloid- β Aggregation and Antioxidant Properties of *Crocus sativus* Stigmas Extract and Its Crocin Constituents". *J Agric Food Chem.* 1 nov 2006;54(23):8762-8.
206. Hosseinzadeh H, Noraei NB. "Anxiolytic and hypnotic effect of *Crocus sativus* aqueous extract and its constituents, crocin and safranal, in mice". *Phytother Res.* 1 juin 2009;23(6):768-74.
207. Pitsikas N, Boultadakis A, Georgiadou G, Tarantilis PA, Sakellaridis N. "Effects of the active constituents of *Crocus sativus* L., crocins, in an animal model of anxiety". *Phytomedicine.* déc 2008;15(12):1135-9.
208. Akhondzadeh S, Fallah-Pour H, Afkham K, Jamshidi A-H, Khalighi-Cigaroudi F. "Comparison of *Crocus sativus* L. and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: A pilot double-blind randomized trial". *BMC Complement Altern Med.* 2 sept 2004;4(1):12.
209. Noorbala AA, Akhondzadeh S, Tahmacebi-Pour N, Jamshidi AH. "Hydro-alcoholic extract of *Crocus sativus* L. versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized pilot trial". *J Ethnopharmacol.* 28 févr 2005;97(2):281-4.
210. Wang Y, Han T, Zhu Y, Zheng C-J, Ming Q-L, Rahman K, et al. "Antidepressant properties of bioactive fractions from the extract of *Crocus sativus* L". *J Nat Med.* 29 sept 2009;64(1):24-30.
211. Escribano J, Piqueras A, Medina J, Rubio A, Alvarez-Ortí M, Fernández JA. "Production of a cytotoxic proteoglycan using callus culture of saffron corms (*Crocus sativus* L.)". *J Biotechnol.* 30 juill 1999;73(1):53-9.
212. Chen X, Krakauer T, Oppenheim JJ, Howard OMZ, Yin Zi Huang. "An Injectable Multicomponent Chinese Herbal Medicine, Is a Potent Inhibitor of T-Cell Activation". *J Altern Complement Med.* 1 juin 2004;10(3):519-26.
213. Fatehi M, Rashidabady T, Fatehi-Hassanabad Z. "Effects of *Crocus sativus* petals' extract on rat blood pressure and on responses induced by electrical field stimulation in the rat isolated vas deferens and guinea-pig ileum". *J Ethnopharmacol.* févr 2003;84(2-3):199-203.
214. Imenshahidi M, Hosseinzadeh H, Javadpour Y. "Hypotensive effect of aqueous saffron extract (*Crocus sativus* L.) and its constituents, safranal and crocin, in normotensive and hypertensive rats". *Phytother Res.* 1 juill 2010;24(7):990-4.
215. Archimowicz-Cyryłowska B, Adamek B, Drożdżik M, Samochowiec L, Wójcicki J. "Clinical Effect of Buckwheat Herb, Ruscus Extract and Troxerutin on Retinopathy and Lipids in Diabetic Patients". *Phytother Res.* 1 déc 1996;10(8):659-62.
216. Sadarmin PP, Timperley J. "An Unusual Case of Butcher's Broom Precipitating Diabetic Ketoacidosis". *J Emerg Med.* 1 sept 2013;45(3):e63-5.

217. Sgro C, Taque R, Zoll A, Hillon P. "Cytolytic hepatitis with a venotonic drug". *J Hepatol.* 1 févr 1995;22(2):251.
218. Thomas-Anterion C, Guy C, Vial F, Meyrand B, Rioufol J, Ollagnier M, et al. "Unexplained chronic diarrhea, apropos of 4 new cases under Cyclo 3 fort and review of the literature". *Rev Médecine Interne.* avr 1993;14(4):215-7.
219. Boyle P, Diehm C, Robertson C. "Meta-analysis of clinical trials of Cyclo 3 Fort in the treatment of chronic venous insufficiency". *Int Angiol J Int Union Angiol.* sept 2003;22(3):250-62.
220. Jarry H, Leonhardt S, Gorkow C, Wuttke W. "In vitro prolactin but not LH and FSH release is inhibited by compounds in extracts of *Agnus castus*: direct evidence for a dopaminergic principle by the dopamine receptor assay". *Exp Clin Endocrinol.* 1994;102(6):448-54.
221. Wuttke W, Splitt G, Gorkow C, Sieder C. "Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem *Agnus castus*-haltigen Arzneimittel". *Geburtshilfe Frauenheilkd.* oct 1997;57(10):569-74.
222. Meier B, Berger D, Hoberg E, Sticher O, Schaffner W. "Pharmacological activities of *Vitex agnus-castus* extracts in vitro". *Phytomedicine.* oct 2000;7(5):373-81.
223. Wuttke W, Jarry H, Christoffel V, Spengler B, Seidlová-Wuttke D. "Chaste tree (*Vitex agnus-castus*) – Pharmacology and clinical indications". *Phytomedicine.* 2003;10(4):348-57.
224. Jarry H, Spengler B, Wuttke W, Christoffel V. "In vitro assays for bioactivity-guided isolation of endocrine active compounds in *Vitex agnus-castus*". *Maturitas.* 1 nov 2006;55:S26-36.
225. Roemheld-Hamm B. "Chasteberry". *Am Fam Physician.* 1 sept 2005;72(5):821-4.
226. Daniele C, Thompson Coon J, Pittler MH, Ernst E. "Vitex agnus castus: a systematic review of adverse events". *Drug Saf.* 2005;28(4):319-32.
227. Cahill DJ, Fox R, Wardle PG, Harlow CR. "Multiple follicular development associated with herbal medicine". *Hum Reprod Oxf Engl.* août 1994;9(8):1469-70.
228. Jarry H, Spengler B, Porzel A, Schmidt J, Wuttke W, Christoffel V. "Evidence for estrogen receptor beta-selective activity of *Vitex agnus-castus* and isolated flavones". *Planta Med.* oct 2003;69(10):945-7.
229. Liu J, Burdette JE, Xu H, Gu C, van Breemen RB, Bhat KPL, et al. "Evaluation of Estrogenic Activity of Plant Extracts for the Potential Treatment of Menopausal Symptoms". *J Agric Food Chem.* 1 mai 2001;49(5):2472-9.
230. Liu J, Burdette JE, Sun Y, Deng S, Schlecht SM, Zheng W, et al. "Isolation of linoleic acid as an estrogenic compound from the fruits of *Vitex agnus-castus* L. (chaste-berry)". *Phytomedicine.* 2004;11(1):18-23.
231. Dugoua J-J, Seely D, Perri D, Koren G, Mills E. "Safety and efficacy of chastetree (*Vitex agnus-castus*) during pregnancy and lactation". *J Can Pharmacol Clin.* 2008;15(1):e74-9.
232. Webster DE, He Y, Chen S-N, Pauli GF, Farnsworth NR, Wang ZJ. "Opioidergic mechanisms underlying the actions of *Vitex agnus-castus* L". *Biochem Pharmacol.* 1 janv 2011;81(1):170-7.

233. Webster DE, Lu J, Chen S-N, Farnsworth NR, Wang ZJ. "Activation of the μ -opiate receptor by Vitex agnus-castus methanol extracts: Implication for its use in PMS". *J Ethnopharmacol*. 30 juin 2006;106(2):216-21.
234. Ho SHY, Singh M, Holloway AC, Crankshaw DJ. "The Effects of Commercial Preparations of Herbal Supplements Commonly Used by Women on the Biotransformation of Fluorogenic Substrates by Human Cytochromes P450". *Phytother Res*. 1 juill 2011;25(7):983-9.
235. Skalli S, Zaid A, Soulaymani R. "Drug Interactions With Herbal Medicines". *Ther Drug Monit*. déc 2007;29(6):679-86.
236. Yoon S-JL, Horne CH. "Herbal products and conventional medicines used by community-residing older women". *J Adv Nurs*. 1 janv 2001;33(1):51-9.
237. Makheja A, Martyn Bailey J. "The active principle in feverfew". *The Lancet*. nov 1981;318(8254):1054.
238. Biggs MJ, Johnson ES, Persaud NP, Ratcliffe DM. "Platelet aggregation in patients using feverfew for migraine". *Lancet*. 2 oct 1982;2(8301):776.
239. Heptinstall S, Groenewegen WA, Spangenberg P, Loesche W. "Extracts of feverfew may inhibit platelet behaviour via neutralization of sulphhydryl groups". *J Pharm Pharmacol*. 1 juin 1987;39(6):459-65.
240. Makheja AN, Bailey JM. "A platelet phospholipase inhibitor from the medicinal herb feverfew (*Tanacetum parthenium*)". *Prostaglandins Leukot Med*. juin 1982;8(6):653-60.
241. Heptinstall S, Williamson L, White A, Mitchell JRA. "Extracts of feverfew inhibit granule secretion in blood platelets and polymorphonuclear leucocytes". *The Lancet*. mai 1985;325(8437):1071-4.
242. Losche W, Mazurov AV, Heptinstall S, Groenewegen WA, Repin VS, Till U. "An extract of feverfew inhibits interactions of human platelets with collagen substrates". *Thromb Res*. 1 déc 1987;48(5):511-8.
243. Loesche W, Mazurov AV, Voyno-Yasenetskaya TA, Groenewegen WA, Heptinstall S, Repin VS. "Feverfew--an antithrombotic drug?". *Folia Haematol*. 1988;115(1-2):181-4.
244. Heptinstall S, Groenewegen WA, Spangenberg P, Lösche W. "Inhibition of platelet behaviour by feverfew: a mechanism of action involving sulphhydryl groups". *Folia Haematol*. 1988;115(4):447-9.
245. Loesche W, Groenewegen WA, Krause S, Spangenberg P, Heptinstall S. "Effects of an extract of feverfew (*Tanacetum parthenium*) on arachidonic acid metabolism in human blood platelets". *Biomed Biochim Acta*. 1988;47(10-11):S241-3.
246. Groenewegen WA, Heptinstall S. "A Comparison of the Effects of an Extract of Feverfew and Parthenolide, a Component of Feverfew, on Human Platelet Activity In-vitro". *J Pharm Pharmacol*. 1 août 1990;42(8):553-7.
247. Collins SC, Dufresne RG. "Dietary supplements in the setting of mohs surgery". *Dermatol Surg*. juin 2002;28(6):447-52.

248. Sahler J, Bernard JJ, Spinelli SL, Blumberg N, Phipps RP. "The Feverfew plant-derived compound, parthenolide enhances platelet production and attenuates platelet activation through NF- κ B inhibition". *Thromb Res.* mai 2011;127(5):426-34.
249. Unger M, Frank A. "Simultaneous determination of the inhibitory potency of herbal extracts on the activity of six major cytochrome P450 enzymes using liquid chromatography/mass spectrometry and automated online extraction". *Rapid Commun Mass Spectrom.* 15 oct 2004;18(19):2273-81.
250. Khan SI, Abourashed EA, Khan IA, Walker LA. "Transport of parthenolide across human intestinal cells (Caco-2)". *Planta Med.* nov 2003;69(11):1009-12.
251. Wohlfart R, Wurm G, Hänsel R, Schmidt H. "Detection of sedative-hypnotic active ingredients in hops. 5. Degradation of bitter acids to 2-methyl-3-buten-2-ol, a hop constituent with sedative-hypnotic activity". *Arch Pharm.* 1983;316(2):132-7.
252. Wohlfart R, Hänsel R, Schmidt H. "The sedative-hypnotic action of hops. 4. Pharmacology of the hop substance 2-methyl-3-buten-2-ol". *Planta Med.* juin 1983;48(2):120-3.
253. Schellenberg R, Sauer S, Abourashed EA, Koetter U, Brattström A. "The fixed combination of valerian and hops (Ze91019) acts via a central adenosine mechanism". *Planta Med.* juill 2004;70(7):594-7.
254. Schiller H, Forster A, Vonhoff C, Hegger M, Biller A, Winterhoff H. "Sedating effects of *Humulus lupulus* L. extracts". *Phytomedicine.* 11 sept 2006;13(8):535-41.
255. Goetz P. "Traitement non hormonal des troubles de la préménopause et de la ménopause". *Phytothérapie.* 8 févr 2014;12(1):33-6.
256. Possemiers S, Bolca S, Grootaert C, Heyerick A, Decroos K, Dhooge W, et al. "The prenylflavonoid isoxanthohumol from hops (*Humulus lupulus* L.) is activated into the potent phytoestrogen 8-prenylnaringenin in vitro and in the human intestine". *J Nutr.* juill 2006;136(7):1862-7.
257. Henderson MC, Miranda CL, Stevens JF, Deinzer ML, Buhler DR. "In vitro inhibition of human P450 enzymes by prenylated flavonoids from hops, *Humulus lupulus*". *Xenobiotica.* mars 2000;30(3):235-51.
258. Miranda CL, Yang YH, Henderson MC, Stevens JF, Santana-Rios G, Deinzer ML, et al. "Prenylflavonoids from hops inhibit the metabolic activation of the carcinogenic heterocyclic amine 2-amino-3-methylimidazo[4, 5-f]quinoline, mediated by cDNA-expressed human CYP1A2". *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* nov 2000;28(11):1297-302.
259. Foster BC, Arnason JT, Saleem A, Tam TW, Liu R, Mao J, et al. "Comparative Study of Hops-Containing Products on Human Cytochrome P450-Mediated Metabolism". *J Agric Food Chem.* 11 mai 2011;59(9):5159-63.
260. Yuan Y, Qiu X, Nikolić D, Chen S-N, Huang K, Li G, et al. "Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by hops (*Humulus lupulus*) and hop prenylphenols". *Eur J Pharm Sci.* 12 mars 2014;53:55-61.
261. Horvat O, Raskovic A, Jakovljevic V, Sabo J, Berenji J. "Interaction of alcoholic extracts of hops with cocaine and paracetamol in mice". *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* mars 2007;32(1):39-44.

262. Jakovljevic V, Popovic M, Raskovic A, Sabo A, Horvat O, Mitic R, et al. "Effect of aroma and magnum hops extracts and paracetamol on antioxidant liver parameters in mice". *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* mars 2009;34(1):37-41.
263. Raskovic A, Horvat O, Jakovljevic V, Sabo J, Vasic R. "Interaction of alcoholic extracts of hops with pentobarbital and diazepam in mice". *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* mars 2007;32(1):45-9.
264. Milligan SR, Kalita JC, Heyerick A, Rong H, De Cooman L, De Keukeleire D. "Identification of a potent phytoestrogen in hops (*Humulus lupulus* L.) and beer". *J Clin Endocrinol Metab.* juin 1999;84(6):2249-52.
265. Milligan SR, Kalita JC, Pocock V, Van De Kauter V, Stevens JF, Deinzer ML, et al. "The endocrine activities of 8-prenylnaringenin and related hop (*Humulus lupulus* L.) flavonoids". *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2000;85(12):4912-5.
266. Milligan S, Kalita J, Pocock V, Heyerick A, Cooman LD, Rong H, et al. "Oestrogenic activity of the hop phyto-oestrogen, 8-prenylnaringenin". *Reproduction.* 2 janv 2002;123(2):235-42.
267. Overk CR, Yao P, Chadwick LR, Nikolic D, Sun Y, Cuendet MA, et al. "Comparison of the In Vitro Estrogenic Activities of Compounds from Hops (*Humulus lupulus*) and Red Clover (*Trifolium pratense*)". *J Agric Food Chem.* 10 août 2005;53(16):6246-53.
268. Chadwick LR, Pauli GF, Farnsworth NR. "The pharmacognosy of *Humulus lupulus* L. (hops) with an emphasis on estrogenic properties". *Phytomedicine.* janv 2006;13(1-2):119-31.
269. Roelens F, Heldring N, Dhooge W, Bengtsson M, Comhaire F, Gustafsson J-Å, et al. "Subtle Side-Chain Modifications of the Hop Phytoestrogen 8-Prenylnaringenin Result in Distinct Agonist/Antagonist Activity Profiles for Estrogen Receptors α and β ". *J Med Chem.* 1 déc 2006;49(25):7357-65.
270. Monteiro R, Becker H, Azevedo I, Calhau C. "Effect of hop (*Humulus lupulus* L.) flavonoids on aromatase (estrogen synthase) activity". *J Agric Food Chem.* 19 avr 2006;54(8):2938-43.
271. Goetz P. "Le rôle du houblon et de ses constituants dans le traitement de la ménopause". *Phytothérapie.* 9 mai 2007;5(2):83-5.
272. Faivre C, Ghedira K, Goetz P, Lejeune R, Staub H. "Humulus lupulus L". *Phytothérapie.* 9 mai 2007;5(2):86-9.
273. Overk CR, Guo J, Chadwick LR, Lantvit DD, Minassi A, Appendino G, et al. "In vivo estrogenic comparisons of *Trifolium pratense* (red clover) *Humulus lupulus* (hops), and the pure compounds isoxanthohumol and 8-prenylnaringenin". *Chem Biol Interact.* 22 oct 2008;176(1):30-9.
274. Petitet F. "Interactions pharmacocinétiques entre préparation à base de plantes et médicament : une revue de l'importance clinique". *Phytothérapie.* 30 mai 2012;10(3):170-82.
275. Nordström DCE, Friman C, Konttinen YT, Honkanen VEA, Nasu Y, Antila E. "Alpha-linolenic acid in the treatment of rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled and randomized study: flaxseed vs. safflower seed". *Rheumatol Int.* 1 mars 1995;14(6):231-4.
276. Allman MA, Pena MM, Pang D. "Supplementation with flaxseed oil versus sunflowerseed oil in healthy young men consuming a low fat diet: effects on platelet composition and function". *Eur J Clin Nutr.* mars 1995;49(3):169-78.

277. Kelley DS, Nelson GJ, Love JE, Branch LB, Taylor PC, Schmidt PC, et al. "Dietary alpha-linolenic acid alters tissue fatty acid composition, but not blood lipids, lipoproteins or coagulation status in humans". *Lipids*. juin 1993;28(6):533-7.
278. Gruver DI. "Does flaxseed interfere with the clotting system?". *Plast Reconstr Surg*. sept 2003;112(3):934.
279. McClaskey EM, Michalets EL. "Subdural hematoma after a fall in an elderly patient taking high-dose omega-3 fatty acids with warfarin and aspirin: case report and review of the literature". *Pharmacotherapy*. janv 2007;27(1):152-60.
280. Buckley MS, Goff AD, Knapp WE. "Fish oil interaction with warfarin". *Ann Pharmacother*. janv 2004;38(1):50-2.
281. Bays HE. "Safety considerations with omega-3 fatty acid therapy". *Am J Cardiol*. 19 mars 2007;99(6A):35C-43C.
282. Pan A, Sun J, Chen Y, Ye X, Li H, Yu Z, et al. "Effects of a flaxseed-derived lignan supplement in type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, cross-over trial". *PLoS One*. 2007;2(11):e1148.
283. Barre DE, Mizier-Barre KA, Griscti O, Hafez K. "High dose flaxseed oil supplementation may affect fasting blood serum glucose management in human type 2 diabetics". *J Oleo Sci*. 2008;57(5):269-73.
284. Lemay A, Dodin S, Kadri N, Jacques H, Forest J-C. "Flaxseed dietary supplement versus hormone replacement therapy in hypercholesterolemic menopausal women". *Obstet Gynecol*. sept 2002;100(3):495-504.
285. Brooks JD, Ward WE, Lewis JE, Hilditch J, Nickell L, Wong E, et al. "Supplementation with flaxseed alters estrogen metabolism in postmenopausal women to a greater extent than does supplementation with an equal amount of soy". *Am J Clin Nutr*. févr 2004;79(2):318-25.
286. Setchell KDR. "Absorption and Metabolism of Soy Isoflavones—from Food to Dietary Supplements and Adults to Infants". *J Nutr*. 3 janv 2000;130(3):654S-655S.
287. Soulimani R, Fleurentin J, Mortier F, Misslin R, Derrieu G, Pelt JM. "Neurotropic action of the hydroalcoholic extract of *Melissa officinalis* in the mouse". *Planta Med*. avr 1991;57(2):105-9.
288. Salah SM, Jäger AK. "Screening of traditionally used Lebanese herbs for neurological activities". *J Ethnopharmacol*. 10 févr 2005;97(1):145-9.
289. Goetz P. "Phytothérapie de l'insomnie". *Phytothérapie*. 14 janv 2011;9(1):38-41.
290. Grappe F, Nance G, Coward L, Gorman G. "In vitro inhibitory effects of herbal supplements on tamoxifen and irinotecan metabolism". *Drug Metabol Drug Interact*. 2014;29(4):269-79.
291. Santini F, Vitti P, Ceccarini G, Mammoli C, Rosellini V, Pelosini C, et al. "In vitro assay of thyroid disruptors affecting TSH-stimulated adenylate cyclase activity". *J Endocrinol Invest*. 4 avr 2014;26(10):950-5.
292. De La Cruz JP, Martín-Romero M, Carmona JA, Villalobos MA, Sánchez de la Cuesta F. "Effect of evening primrose oil on platelet aggregation in rabbits fed an atherogenic diet". *Thromb Res*. 1 juill 1997;87(1):141-9.

293. Riaz A, Khan RA, Ahmed SP. "Assessment of anticoagulant effect of evening primrose oil". *Pak J Pharm Sci.* oct 2009;22(4):355-9.
294. Abo-Gresha NM, Abel-Aziz EZ, Greish SM. "Evening primrose oil ameliorates platelet aggregation and improves cardiac recovery in myocardial-infarct hypercholesterolemic rats". *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 13 mars 2014;6(1):23-36.
295. Zou L, Harkey MR, Henderson GL. "Effects of herbal components on cDNA-expressed cytochrome P450 enzyme catalytic activity". *Life Sci.* 16 août 2002;71(13):1579-89.
296. Kast RE. "Borage oil reduction of rheumatoid arthritis activity may be mediated by increased cAMP that suppresses tumor necrosis factor-alpha". *Int Immunopharmacol.* nov 2001;1(12):2197-9.
297. Leventhal LJ, Boyce EG, Zurier RB. "Treatment of Rheumatoid Arthritis with Gammalinolenic Acid". *Ann Intern Med.* 1 nov 1993;119(9):867-73.
298. Zurier RB, Rossetti RG, Jacobson EW, DeMarco DM, Liu NY, Temming JE, et al. "Gamma-Linolenic acid treatment of rheumatoid arthritis. A randomized, placebo-controlled trial". *Arthritis Rheum.* nov 1996;39(11):1808-17.
299. Vaddadi KS. "The use of gamma-linolenic acid and linoleic acid to differentiate between temporal lobe epilepsy and schizophrenia". *Prostaglandins Med.* avr 1981;6(4):375-9.
300. Holman CP. "A Trial of Evening Primrose Oil in the Treatment of Chronic Schizophrenia". *J Orthomolecular Psych.* 1983;12:302-4.
301. Vaddadi KS, Courtney P, Gilleard CJ, Manku MS, Horrobin DF. "A double-blind trial of essential fatty acid supplementation in patients with tardive dyskinesia". *Psychiatry Res.* 1 mars 1989;27(3):313-23.
302. Al-Khamees WA, Schwartz MD, Alrashdi S, Algren AD, Morgan BW. "Status Epilepticus Associated with Borage Oil Ingestion". *J Med Toxicol.* juin 2011;7(2):154-7.
303. Beukel van den Bout-van den CJP, Bosch MEW, Burger DM, Koopmans PP, van der Ven AJAM. "Toxic lopinavir concentrations in an HIV-1 infected patient taking herbal medications". *AIDS Lond Engl.* 19 juin 2008;22(10):1243-4.
304. Ismail S, Aziah Hanapi N, Ab Halim MR, Uchaipichat V, Mackenzie PI. "Effects of *Andrographis paniculata* and *Orthosiphon stamineus* Extracts on the Glucuronidation of 4-Methylumbelliferone in Human UGT Isoforms". *Molecules.* 14 mai 2010;15(5):3578-92.
305. Pan Y, Abd-Rashid BA, Ismail Z, Ismail R, Mak JW, Pook PCK, et al. "In vitro effects of active constituents and extracts of *Orthosiphon stamineus* on the activities of three major human cDNA-expressed cytochrome P450 enzymes". *Chem Biol Interact.* 15 mars 2011;190(1):1-8.
306. Pan Y, Abd-Rashid BA, Ismail Z, Ismail R, Mak JW, Pook PCK, et al. "In vitro modulatory effects of *Andrographis paniculata*, *Centella asiatica* and *Orthosiphon stamineus* on cytochrome P450 2C19 (CYP2C19)". *J Ethnopharmacol.* 27 janv 2011;133(2):881-7.
307. Speroni E, Minghetti A. "Neuropharmacological Activity of Extracts from *Passiflora incarnata*". *Planta Med.* déc 1988;54(06):488-91.

308. Dhawan K, Kumar S, Sharma A. "Evaluation of Central Nervous System Effects of *Passiflora incarnata* in Experimental Animals". *Pharm Biol.* 1 janv 2003;41(2):87-91.
309. Ngan A, Conduit R. "A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of *Passiflora incarnata* (passionflower) herbal tea on subjective sleep quality". *Phytother. août* 2011;25(8):1153-9.
310. Hidaka M, Fujita K, Ogikubo T, Yamasaki K, Iwakiri T, Okumura M, et al. "Potent Inhibition by Star Fruit of Human Cytochrome P450 3a (cyp3a) Activity". *Drug Metab Dispos.* 6 janv 2004;32(6):581-3.
311. Fisher AA, Purcell P, Le Couteur DG. "Toxicity of *Passiflora incarnata* L". *Clin Toxicol.* 1 janv 2000;38(1):63-6
312. Tovar RT, Petzel RM. "Herbal Toxicity". *Dis Mon.* 1 oct 2009;55(10):592-641.
313. Capasso A, Sorrentino L. "Pharmacological studies on the sedative and hypnotic effect of Kava kava and *Passiflora* extracts combination". *Phytomedicine.* 10 janv 2005;12(1-2):39-45.
314. Carrasco MC, Vallejo JR, Pardo-de-Santayana M, Peral D, Martín MÁ, Altimiras J. "Interactions of *Valeriana officinalis* L. and *Passiflora incarnata* L. in a patient treated with lorazepam". *Phytother Res.* 1 déc 2009;23(12):1795-6.
315. Scott I m., Leduc R i., Burt A j., Marles R j., Arnason J t., Foster B c. "The Inhibition of Human Cytochrome P450 by Ethanol Extracts of North American Botanicals". *Pharm Biol.* 1 janv 2006;44(5):315-27.
316. Langhammer AJ, Nilsen OG. "In vitro Inhibition of Human CYP1A2, CYP2D6, and CYP3A4 by Six Herbs Commonly Used in Pregnancy". *Phytother Res.* 1 avr 2014;28(4):603-10.
317. Seviour DK, Hokkanen J, Tolonen A, Abass K, Tursas L, Pelkonen O, et al. "Rapid screening of commercially available herbal products for the inhibition of major human hepatic cytochrome P450 enzymes using the N-in-one cocktail". *Xenobiotica.* 11 mars 2010;40(4):245-54.
318. Pyevich D, Bogenschutz MP. "Herbal Diuretics and Lithium Toxicity". *Am J Psychiatry.* 1 août 2001;158(8):1329-1329.
319. Klnçalp S, Ekiz F, Başar Ö, Coban S, Yüksel O. "Equisetum arvense (Field Horsetail)-induced liver injury". *Eur J Gastroenterol Hepatol.* févr 2012;24(2):213-4.
320. Kavvadias D, Monschein V, Sand P, Riederer P, Schreier P. "Constituents of Sage (*Salvia officinalis*) with *in vitro* Affinity to Human Brain Benzodiazepine Receptor". *Planta Med.* févr 2003;69(2):113-7.
321. Imanshahidi M, Hosseinzadeh H. "The pharmacological effects of *Salvia* species on the central nervous system". *Phytother Res.* 1 juin 2006;20(6):427-37.
322. Broadhurst CL, Polansky MM, Anderson RA. "Insulin-like Biological Activity of Culinary and Medicinal Plant Aqueous Extracts in Vitro". *J Agric Food Chem.* 1 mars 2000;48(3):849-52.
323. Alarcon-Aguilar FJ, Roman-Ramos R, Flores-Saenz JL, Aguirre-Garcia F. "Investigation on the hypoglycaemic effects of extracts of four Mexican medicinal plants in normal and Alloxan-diabetic mice". *Phytother Res.* 1 juin 2002;16(4):383-6.

324. Eidi M, Eidi A, Zamanizadeh H. "Effect of *Salvia officinalis* L. leaves on serum glucose and insulin in healthy and streptozotocin-induced diabetic rats". *J Ethnopharmacol* . 14 sept 2005;100(3):310-3.
325. Lima CF, Azevedo MF, Araujo R, Fernandes-Ferreira M, Pereira-Wilson C. "Metformin-like effect of *Salvia officinalis* (common sage): is it useful in diabetes prevention?". *Br J Nutr*. août 2006;96(02):326-33.
326. Moradabadi L, Montasser Kouhsari S, Fehresti Sani M. "Hypoglycemic Effects of Three Medicinal Plants in Experimental Diabetes: Inhibition of Rat Intestinal α -glucosidase and Enhanced Pancreatic Insulin and Cardiac Glut-4 mRNAs Expression". *Iran J Pharm Res IJPR* . 2013;12(3):387-97.
327. Kianbakht S, Dabaghian FH. "Improved glycemic control and lipid profile in hyperlipidemic type 2 diabetic patients consuming *Salvia officinalis* L. leaf extract: A randomized placebo. Controlled clinical trial". *Complement Ther Med*. 1 oct 2013;21(5):441-6.
328. Behradmanesh S, Derees F, Rafieian-kopaei M. "Effect of *Salvia officinalis* on diabetic patients". *J Ren Inj Prev*. 1 juin 2013;2(2):51-4.
329. 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*. 1 janv 2007;100(1):23-30.
330. 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*. 1 nov 2007;101(5):350-8.
331. Hellum BH, Nilsen OG. "In vitro Inhibition of CYP3A4 Metabolism and P-Glycoprotein-Mediated Transport by Trade Herbal Products". *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 1 mai 2008;102(5):466-75.
332. Foster BC, Vandenhoeck S, Hana J, Krantis A, Akhtar MH, Bryan M, et al. "In vitro inhibition of human cytochrome P450-mediated metabolism of marker substrates by natural products". *Phytomedicine*. 2003;10(4):334-42.
333. Baudrant M, Allenet B, Mariotte A-M, Calop J. "Effet d'un traitement par extraits de soja concentrés en isoflavones (Phytosoya®) sur l'efficacité d'un traitement par fluidione". *Pharmactuel*. 2004;37(5).
334. Cambria-Kiely JA. "Effect of Soy Milk on Warfarin Efficacy". *Ann Pharmacother*. 1 déc 2002;36(12):1893-6.
335. Schurgers LJ, Shearer MJ, Hamulyák K, Stöcklin E, Vermeer C. "Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationships in healthy subjects". **Blood**. 1 nov 2004;104(9):2682-9.
336. Kudo T. "Warfarin antagonism of natto and increase in serum vitamin K by intake of natto". *Artery*. 1990;17(4):189-201.
337. Anthony MS. "Soy and Cardiovascular Disease: Cholesterol Lowering and Beyond". *J Nutr*. 3 janv 2000;130(3):662-662.

338. Ju YH, Doerge DR, Allred KF, Allred CD, Helferich WG. "Dietary Genistein Negates the Inhibitory Effect of Tamoxifen on Growth of Estrogen-dependent Human Breast Cancer (MCF-7) Cells Implanted in Athymic Mice". *Cancer Res.* 5 janv 2002;62(9):2474-7.
339. Federici E, Touché A, Choquart S, Avanti O, Fay L, Offord E, et al. "High isoflavone content and estrogenic activity of 25 year-old Glycine max tissue cultures". *Phytochemistry.* oct 2003;64(3):717-24.
340. Liu B, Edgerton S, Yang X, Kim A, Ordonez-Ercan D, Mason T, et al. "Low-Dose Dietary Phytoestrogen Abrogates Tamoxifen-Associated Mammary Tumor Prevention". *Cancer Res.* 2 janv 2005;65(3):879-86.
341. Setchell KDR. "Absorption and Metabolism of Soy Isoflavones—from Food to Dietary Supplements and Adults to Infants". *J Nutr.* 3 janv 2000;130(3):654-654.
342. Van Duursen MBM, Nijmeijer SM, de Morree ES, de Jong PC, van den Berg M. "Genistein induces breast cancer-associated aromatase and stimulates estrogen-dependent tumor cell growth in in vitro breast cancer model". *Toxicology.* 18 nov 2011;289(2-3):67-73.
343. Yu CP, Hsieh YW, Lin SP, Chi YC, Hariharan P, Chao PDL, et al. "Potential modulation on P-glycoprotein and CYP3A by soymilk and miso: In vivo and ex-vivo studies". *Food Chem.* 15 avr 2014;149:25-30.
344. 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.* juill 2000;7(4):273-82.
345. Nelsen J, Ulbricht C, Barrette EP, Mac DS, Tsouronis C, Rogers A, et al. "Red Clover (*Trifolium pratense*) Monograph". *J Herb Pharmacother.* 1 janv 2002;2(3):49-72.
346. Peng SX, Ritchie DM, Cousineau M, Danser E, DeWire R, Floden J. "Altered oral bioavailability and pharmacokinetics of P-glycoprotein substrates by coadministration of biochanin A". *J Pharm Sci.* 1 sept 2006;95(9):1984-93.
347. Li X, Choi J-S. "Effect of genistein on the pharmacokinetics of paclitaxel administered orally or intravenously in rats". *Int J Pharm.* 7 juin 2007;337(1-2):188-93.
348. Friedman JA, Taylor SA, McDermott W, Alikhani P. "Multifocal and Recurrent Subarachnoid Hemorrhage Due to an Herbal Supplement Containing Natural Coumarins". *Neurocrit Care.* 17 juill 2007;7(1):76-80.
349. Hale GE, Hughes CL, Robboy SJ, Agarwal SK, Bievre M. "A double-blind randomized study on the effects of red clover isoflavones on the endometrium". *Menopause N Y N.* oct 2001;8(5):338-46.
350. Howes J, Waring M, Huang L, Howes LG. "Long-Term Pharmacokinetics of an Extract of Isoflavones from Red Clover (*Trifolium pratense*)". *J Altern Complement Med.* 1 avr 2002;8(2):135-42.
351. Beck V, Rohr U, Jungbauer A. "Phytoestrogens derived from red clover: An alternative to estrogen replacement therapy?". *J Steroid Biochem Mol Biol.* avr 2005;94(5):499-518.
352. Cvejić J, Bursać M, Atanacković M. "Chapter 1 - Phytoestrogens: « Estrogene-Like »". *Phytochemicals.* In: Atta-ur-Rahman, éditeur. Studies in Natural Products Chemistry. Elsevier; 2012. p. 1-35.

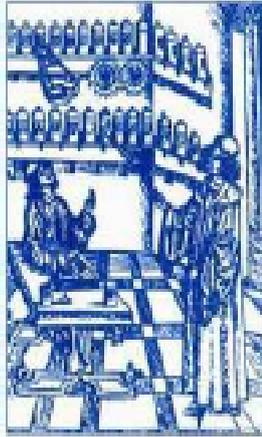
353. Burdette JE, Liu J, Lantvit D, Lim E, Booth N, Bhat KPL, et al. "Trifolium pratense (Red Clover) Exhibits Estrogenic Effects In Vivo in Ovariectomized Sprague-Dawley Rats". *J Nutr.* 1 janv 2002;132(1):27-30.
354. Booth NL, Overk CR, Yao P, Burdette JE, Nikolic D, Chen S-N, et al. "The Chemical and Biological Profile of a Red Clover (*Trifolium pratense*) Phase II Clinical Extract". *J Altern Complement Med N Y N.* mars 2006;12(2):133-9.
355. Dornstauder E, Jisa E, Unterrieder I, Krenn L, Kubelka W, Jungbauer A. "Estrogenic activity of two standardized red clover extracts (Menoflavon®) intended for large scale use in hormone replacement therapy". *J Steroid Biochem Mol Biol.* juill 2001;78(1):67-75.
356. Beck V, Unterrieder E, Krenn L, Kubelka W, Jungbauer A. "Comparison of hormonal activity (estrogen, androgen and progestin) of standardized plant extracts for large scale use in hormone replacement therapy". *J Steroid Biochem Mol Biol.* févr 2003;84(2-3):259-68.
357. Fugh-Berman A, Kronenberg F. "Red clover (*Trifolium pratense*) for menopausal women: current state of knowledge". *Menopause N Y N.* oct 2001;8(5):333-7.
358. Booth NL, Piersen CE, Banuvar S, Geller SE, Shulman LP, Farnsworth NR. "Clinical studies of red clover (*Trifolium pratense*) dietary supplements in menopause: a literature review". *Menopause N Y N.* avr 2006;13(2):251-64.
359. Powers CN, Setzer WN. "A molecular docking study of phytochemical estrogen mimics from dietary herbal supplements". *Silico Pharmacol.* 22 mars 2015;3(1):4.
360. Spagnuolo P, Rasini E, Luini A, Legnaro M, Luzzani M, Casareto E, et al. "Isoflavone content and estrogenic activity of different batches of red clover (*Trifolium pratense* L.) extracts: An in vitro study in MCF-7 cells". *Fitoterapia.* avr 2014;94:62-9.
361. Lutter S, Schmalbach K, Esch HL, Lehmann L. "The isoflavone irilone contributes to the estrogenic potential of dietary supplements containing red clover". *Arch Toxicol.* 28 août 2013;88(2):309-21.
362. Tripathi A, Singh SP, Raju KSR, Wahajuddin, Gayen JR. "Effect of Red Clover on CYP Expression: An Investigation of Herb-Drug Interaction at Molecular Level". *Indian J Pharm Sci.* 2014;76(3):261-6.
363. Orr A, Parker R. "Red clover causing symptoms suggestive of methotrexate toxicity in a patient on high-dose methotrexate". *Menopause Int.* sept 2013;19(3):133-4.
364. Khawaja IS, Marotta RF, Lippmann S. "Herbal medicines as a factor in delirium". *Psychiatr Serv.* juill 1999;50(7):969-70.
365. Lefebvre T, Foster BC, Drouin CE, Krantis A, Livesey JF, Jordan SA. "In vitro activity of commercial valerian root extracts against human cytochrome P450 3A4". *J Pharm Pharm Sci.* 12 août 2004;7(2):265-73.
366. Kelber O, Nieber K, Kraft K. "Valerian: No Evidence for Clinically Relevant Interactions". *Evid-Based Complement Altern Med.* 2014;2014.
367. Mooiman KD, Maas-Bakker RF, Hendriks JJMA, Bank PCD, Rosing H, Beijnen JH, et al. "The effect of complementary and alternative medicines on CYP3A4-mediated metabolism of three different

- substrates: 7-benzyloxy-4-trifluoromethyl-coumarin, midazolam and docetaxel". *J Pharm Pharmacol*. 1 juin 2014;66(6):865-74.
368. Donovan JL, DeVane CL, Chavin KD, Wang J-S, Gibson BB, Gefroh HA, et al. "Multiple night-time doses of Valerian (*Valeriana officinalis*) had minimal effects on CYP3A4 activity and no effect on CYP2D6 activity in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos*. 12 janv 2004;32(12):1333-6.
369. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Khan IA, et al. "In vivo effects of goldenseal, kava kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P450 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4 phenotypes". *Clin Pharmacol Ther*. mai 2005;77(5):415-26.
370. Mohamed M-EF, Tseng T, Frye RF. "Inhibitory effects of commonly used herbal extracts on UGT1A1 enzyme activity". *Xenobiotica*. 28 juill 2010;40(10):663-9.
371. Alkharfy KM, Frye RF. "Effect of valerian, valerian/hops extracts, and valerenic acid on glucuronidation in vitro". *Xenobiotica*. 1 févr 2007;37(2):113-23.
372. MacGregor FB, Abernethy VE, Dahabra S, Cobden I, Hayes PC. "Hepatotoxicity of herbal remedies". *BMJ*. 4 nov 1989;299(6708):1156-7.
373. Stickel F, Patsenker E, Schuppan D. "Herbal hepatotoxicity". *J Hepatol*. 1 nov 2005;43(5):901-10.
374. Cohen DL, Toro YD. "A Case of Valerian-associated Hepatotoxicity". *J Clin Gastroenterol*. sept 2008;42(8):961-2.
375. Vassiliadis T, Anagnostis P, Patsiaoura K, Giouleme O, Katsinelos P, Mpoumponaris A, et al. "Valeriana hepatotoxicity". *Sleep Med*. 1 sept 2009;10(8):935.
376. Hendriks H, Bos R, Woerdenbag H, Koster A. "Central Nervous Depressant Activity of Valerenic Acid in the Mouse". *Planta Med*. févr 1985;51(01):28-31.
377. Houghton PJ. "The biological activity of Valerian and related plants". *J Ethnopharmacol*. mars 1988;22(2):121-42.
378. Houghton PJ. "The scientific basis for the reputed activity of Valerian". *J Pharm Pharmacol*. mai 1999;51(5):505-12.
379. Ang-Lee MK, Moss J, Yuan C. "Herbal medicines and perioperative care". *JAMA*. 11 juill 2001;286(2):208-16.
380. Hiller K-O, Zetler G. "Neuropharmacological Studies on Ethanol Extracts of *Valeriana officinalis* L.: Behavioural and Anticonvulsant Properties". *Phytother Res*. 1 mars 1996;10(2):145-51.
381. Capasso A, De Feo V, De Simone F, Sorrentino L. "Pharmacological Effects of Aqueous Extract from *Valeriana adscendens*". *Phytother Res*. 1 juin 1996;10(4):309-12.
382. De Feo V, Faro C. "Pharmacological effects of extracts from *Valeriana adscendens* Trel. II. Effects on GABA uptake and amino acids". *Phytother Res*. 1 juin 2003;17(6):661-4.
383. Komori T, Matsumoto T, Motomura E, Shiroyama T. "The Sleep-Enhancing Effect of Valerian Inhalation and Sleep-Shortening Effect of Lemon Inhalation". *Chem Senses*. 1 oct 2006;31(8):731-7.

384. Khom S, Baburin I, Timin E, Hohaus A, Trauner G, Kopp B, et al. "Valerenic acid potentiates and inhibits GABAA receptors: Molecular mechanism and subunit specificity". *Neuropharmacology*. juill 2007;53(1):178-87.
385. Trauner G, Khom S, Baburin I, Benedek B, Hering S, Kopp B. "Modulation of GABA_A Receptors by Valerian Extracts is Related to the Content of Valerenic Acid". *Planta Med*. janv 2008;74(1):19-24.
386. Bhatt C, Kanaki N, Nayak R, Shah G. "Synergistic potentiation of anti-anxiety activity of valerian and alprazolam by liquorice". *Indian J Pharmacol*. 2013;45(2):202-3.
387. Dalla Corte CL, Fachinetto R, Colle D, Pereira RP, Ávila DS, Villarinho JG, et al. "Potentially adverse interactions between haloperidol and valerian". *Food Chem Toxicol*. juill 2008;46(7):2369-75.
388. Chow H-HS, Garland L, Hsu C-H, Vining DR, Chew WM, Miller JA, et al. "Resveratrol Modulates Drug and Carcinogen Metabolizing Enzymes in a Healthy Volunteer Study". *Cancer Prev Res Phila Pa*. sept 2010;3(9):1168-75.
389. Etheridge A, Black S, Patel P, So J, Mathews J. "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*. juill 2007;73(8):731-41.
390. Xiao Dong, Zhi Ping, Zhong Xiao, Chong Shu, Fattore, Gatti, et al. "Possible enhancement of the first-pass metabolism of phenacetin by ingestion of grape juice in Chinese subjects". *Br J Clin Pharmacol*. 1 oct 1999 ;48(4):638-40.
391. Stef G, Csiszar A, Lerea K, Ungvari Z, Veress G. "Resveratrol inhibits aggregation of platelets from high-risk cardiac patients with aspirin resistance". *J Cardiovasc Pharmacol*. août 2006;48(2):1-5.
392. Wu C-C, Wu C-I, Wang W-Y, Wu Y-C. "Low Concentrations of Resveratrol Potentiate the Antiplatelet Effect of Prostaglandins". *Planta Med*. mai 2007;73(5):439-43.
393. Bradamante S, Barengi L, Villa A. "Cardiovascular protective effects of resveratrol". *Cardiovasc Drug Rev*. 2004;22(3):169-88.
394. Olas B, Wachowicz B. "Resveratrol, a phenolic antioxidant with effects on blood platelet functions". *Platelets*. 1 janv 2005;16(5):251-60.
395. Bijak M, Bobrowski M, Borowiecka M, Podsędek A, Golański J, Nowak P. "Anticoagulant effect of polyphenols-rich extracts from black chokeberry and grape seeds". *Fitoterapia*. sept 2011;82(6):811-7.
396. Millet Y, Jouglard J, Steinmetz MD, Tognetti P, Joanny P, Arditti J. "Toxicity of some essential plant oils". *Clin Toxicol*. 1981 Dec; 18(12):1485-98.

SERMENT DE GALIEN

*Faculté de Pharmacie,
Université Joseph Fourier Grenoble I.*



Serment de Galien



« 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(e) 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(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».



Noémie MASSACRIER

**PHYTOTHÉRAPIE ET MÉNOPAUSE :
INTERACTIONS PLANTES ET MÉDICAMENTS – PARTICIPATION A HEDRINE**

RÉSUMÉ :

Ces dernières années, les femmes ont montré une certaine méfiance vis-à-vis du Traitement Hormonal de la Ménopause (THM) et elles montrent, en parallèle, un intérêt important pour les Médecines Alternatives et Complémentaires (MAC) dont la phytothérapie. Cependant, l'utilisation des plantes médicinales, en complément des traitements conventionnels, n'est pas sans risque et peut être à l'origine d'effets indésirables graves ou d'interactions plantes-médicaments. Ce travail de thèse consiste donc à compléter la base de données HEDRINE, créée par Florence Souard, afin d'apporter des réponses sur la prise concomitante de plantes médicinales, conseillées dans la prise en charge de la ménopause, et des médicaments conventionnels.

LES MOTS CLÉS : Médecines complémentaires et alternatives, HEDRINE, Base de données, Interaction plante-médicament, Ménopause, Femme, Phytothérapie, Phyto-œstrogènes

FILIÈRE : Officine