



**HAL**  
open science

## Plantes à l'officine : soyons phytovigilants !

Lucie Aigueperse

► **To cite this version:**

Lucie Aigueperse. Plantes à l'officine : soyons phytovigilants!. Sciences pharmaceutiques. 2014.  
dumas-01212190

**HAL Id: dumas-01212190**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01212190>**

Submitted on 6 Oct 2015

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

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

## AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2014

N°

# **PLANTES A L'OFFICINE : SOYONS PHYTOVIGILANTS**

THESE

PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ETAT

AIGUEPERSE LUCIE

Née le 11 janvier 1988 à Valence (26)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 30 septembre 2014

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury :

M. le Professeur Christophe RIBUOT

Membres du jury :

Directeur de thèse : Mme le Docteur Sophie LOGEROT

Mme le Docteur Edith SCHIR

M. le Docteur Raphaël JANKOWSKI

*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.*

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

Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

**Année 2013-2014**

**ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES (n=12)**

<b>BAKRI</b>	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
<b>BOUMENDJEL</b>	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
<b>BURMEISTER</b>	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
<b>DECOUT</b>	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
<b>DROUET</b>	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
<b>DROUET</b>	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
<b>GODIN-RIBUOT</b>	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
<b>LENORMAND</b>	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
<b>MARTIN</b>	Donald	Laboratoire TIMC-IMAG (UMR 5525 UJF-CNRS)
<b>PEYRIN</b>	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>RIBUOT</b>	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
<b>WOUESSIDJEWE</b>	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

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

<b>ALLENET</b>	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
<b>CORNET</b>	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
<b>DANEL</b>	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
<b>FAURE</b>	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
<b>MOSSUZ</b>	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
<b>SEVE</b>	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

**PROFESSEURS EMERITES (n=2)**

<b>CALOP</b>	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
<b>GRILLOT</b>	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (L.A.P.M)

Rédacteur : LANTOU FAURE ; Secrétaire doyen Pharmacie

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (n=32)**

<b>ALDEBERT</b>	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
<b>BATANDIER</b>	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
<b>BELAIDI-CORSAT</b>	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
<b>BOURGOIN</b>	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
<b>BRETON</b>	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
<b>BRIANCON-MARJOLLET</b>	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
<b>BUDAYOVA SPANO</b>	Monika	Biophysique (I.B.S)
<b>CAVAILLES</b>	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
<b>CHOISNARD</b>	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
<b>DELETRAZ-DELPORTE</b>	Martine	Droit Pharmaceutique (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
<b>DEMEILLIERS</b>	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
<b>DURMORT-MEUNIER</b>	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
<b>GEZE</b>	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
<b>GILLY</b>	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
<b>GROSSET</b>	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
<b>GUIEU</b>	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
<b>HININGER-FAVIER</b>	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
<b>JOYEUX-FAURE</b> Marie		Physiologie - Pharmacologie (HP2)
<b>KHALEF</b>	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
<b>KRIVOBOK</b>	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
<b>MELO DE LIMA</b>	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
<b>MOUHAMADOU</b>	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
<b>NICOLLE</b>	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
<b>OUKACINE</b>	Farid	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
<b>PERES</b>	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
<b>PEUCHMAUR</b>	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
<b>RACHIDI</b>	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
<b>RAVEL</b>	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
<b>RAVELET</b>	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
<b>SOUARD</b>	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
<b>TARBOURIECH</b>	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
<b>VANHAVERBEKE</b>	Cécile	Chimie (D.P.M)

Rédacteur : LANTOU FAURE ; Secrétaire doyen Pharmacie

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

<b>BEDOUC</b>	Pierrick	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
<b>BUSSER</b>	Benoit	Pharmacie (MCU-PH-IAB-INSERM)
<b>GERMI</b>	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I/MCU-PH)

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

<b>FITE</b>	Andrée	P.R.C.E
<b>GOUBIER</b>	Laurence	P.R.C.E

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

<b>BELLET</b>	Béatrice	Pharmacie Clinique
<b>RIEU</b>	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
<b>TROILLER</b>	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

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

<b>GAUCHARD</b>	Pierre-Alexis	(D.P.M)
-----------------	---------------	---------

## ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=3)

<b>CHANOINE</b>	Sébastien	Pharmacie Clinique (UF-CHU)
<b>GARNAUD</b>	Cécile	Parasitologie-Mycologie
<b>VAN NOLLEN</b>	Laetitia	Biochimie Toxicologie (HP2-DNTP-BGM)

## MEDAILLE D'OR D'ANNE D'INTERNAT SUPPLEMENTAIRE (n=2)

<b>BERNARD</b>	Delphine	période de 6 mois – novembre 2013 à avril 2014
<b>GAUTIER</b>	Elodie	période de 6 mois – mai 2014 à novembre 2014

## ATER (n= 3)

<b>BRAULT</b> Julie	ATER	Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
<b>GRAS</b> Emmanuelle	ATER	Physiologie-Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
<b>LEHMANN</b> Sylvia	ATER	Biochimie Biotechnologie (JR)

## MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS

<b>BEL</b>	Coraline	(01-10-2012 au 30-09-2014)		
<b>BERTHOIN</b>	Lionel	(01-10-2012 au 30-09-2014)	Laboratoire	(TIMC- IMAG-THEREX)
<b>BOSSON</b>	Anthony	(01-10-2013 au 30-09-2015)	Laboratoire GIN	
<b>CAVAREC</b>	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)	
<b>CHRISTEN</b>	Aude	(01-10-2013 au 30-09-2015)	DCM	
<b>CRESPO</b>	Xenia	(01-10-2013 au 30-09-2015)	LBGE	
<b>LECERF-SHMIDT</b>	Florine	(01-10-2012 au 30-09-2014)	Pharmacochimie (DPM)	
<b>LESART</b>	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Laboratoire	(TIMC- IMAG)
<b>MELAINE</b>	Feriel	(01-11-2011 au 31/10.2014)	Laboratoire HP2(JR)	
<b>MORAND</b>	Jessica	(01-10-2012 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)	
<b>NASRALLAH</b>	Chady	(01-10-2011 au 30-09.2013)	Laboratoire HP2(JR)	
<b>OUIDIR</b>	Marion	(01-10-2011 au 30-09-2014)		
<b>THOMAS</b>	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)	
<b><u>Professeur Invité</u></b>				
<b>NURISSO</b>	Alessandra	(01/11/13 au 31/12/2013))		

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**CIB** : Centre d'Innovation en Biologie

**DPM** : Département de Pharmacochimie Moléculaire

**HP2** : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

**IAB** : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »

**IBS** : Institut de Biologie Structurale

**LAPM** : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

**LBFA** : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

**LCBM** : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

**LCIB** : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

**LECA** : Laboratoire d'Ecologie Alpine

**LR** : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

**TIMC-IMAG** : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

**UVHCI** : Unit of Virus Host Cell Interactions

Rédacteur : LANTOU FAURE ; Secrétaire doyen Pharmacie

## REMERCIEMENTS

*A Monsieur le Professeur Christophe Ribuot*

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici la preuve de ma sincère reconnaissance.

*A Madame le Docteur Sophie Logerot*

Un immense merci pour ta disponibilité, ton investissement et tes encouragements. Je suis ravie d'avoir partagé ce projet avec toi.

*A Madame le Docteur Edith Schir*

D'être à l'initiative des premiers livrets allaitement et grossesse qui ont rendu possible ce projet de thèse. Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

*A Monsieur le Docteur Raphaël Jankowski*

Pour l'intérêt porté à mon travail. Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du Jury.

*A Monsieur Bernard Marton, directeur administratif et financier chez Pharm-UPP et Monsieur Gérald Priouzeau, directeur de l'agence Esprit Nomade*

D'avoir permis le financement, la réalisation et l'impression du livret, je suis enchantée du résultat !



*A mes parents,*

Pour votre soutien inconditionnel et sans faille. Pour m'avoir si bien accompagnée au cours de ces 26 dernières années. Les mots me manquent pour vous exprimer à quel point je tiens à vous.

*A Marie et Paul,*

Je souhaite que notre complicité dure toujours. Quelle chance d'avoir grandi à vos côtés !

*A Yoman,*

Tu es le meilleur des beaux-frères, ne change rien.

*A ma belle-famille,*

Pour votre gentillesse et votre générosité.

*A mes amis de la fac et d'ailleurs,*

Votre amitié m'est précieuse.

*Aux équipes de la pharmacie Rolland, de la pharmacie des Arts et de la pharmacie Oualid*

Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous, merci pour tout ce que vous m'avez appris et pour les bons moments partagés.

*A M. Musard et son équipe,*

Pour votre accueil chaleureux, je suis ravie de travailler avec vous tous.

*Et enfin... A Bruno,*

Pour tout ce que tu m'apportes au quotidien, ton oreille attentive et ton immense patience. La vie est belle à tes côtés !

## TABLE DES MATIERES

<b>ABREVIATIONS</b> .....	<b>11</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>12</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>13</b>
<b>ANTICOAGULANTS (ANTIVITAMINE K) : PLANTES FAISANT VARIER L'INR</b> .....	<b>15</b>
1.    GENERALITES .....	15
2.    LES INTERACTIONS PLANTES-AVK .....	16
<b>CONSTIPATION : PLANTES A VISEE LAXATIVE</b> .....	<b>21</b>
1.    GENERALITES .....	21
2.    PLANTES APPARENTEES AUX LAXATIFS DE LEST .....	21
2.1.    Ispaghul, <i>Plantago ovata</i> , famille des Plantaginacées.....	21
2.2.    Lin, <i>Linum usitatissimum</i> , famille des Linacées.....	24
3.    PLANTES APPARENTEES AUX LAXATIFS DE CONTACT .....	26
3.1.    Données communes aux plantes à dérivés hydroxyanthracéniques.....	26
3.2.    Aloès des Barbades, <i>Aloe barbadensis</i> / Aloès du Cap, <i>Aloe ferox</i> , familles des Aloacées .....	29
3.3.    Bourdaine, <i>Rhamnus frangula</i> , famille des Rhamnacées .....	31
3.4.    Cascara, <i>Rhamnus purshiana</i> , famille des Rhamnacées.....	31
3.5.    Séné de l'Inde, <i>Cassia angustifolia</i> / Séné de Khartoum, <i>Cassia senna</i> , famille des Fabacées ....	31
4.    POINTS ESSENTIELS A RETENIR CONCERNANT LES PLANTES A VISEE LAXATIVE .....	34
<b>DOULEUR : PLANTES A VISEE ANTI-INFLAMMATOIRE</b> .....	<b>35</b>
1.    GENERALITES .....	35
2.    LES PLANTES ANTI-INFLAMMATOIRES .....	35
2.1.    Harpagophyton, <i>Harpagophytum procumbens</i> , famille des Pédaliacées.....	35
2.3.    Reine des près, <i>Filipendula ulmaria</i> , famille des Rosacées .....	37
2.4.    Saule, <i>Salix alba</i> , famille des Salicacées .....	39
3.    POINTS ESSENTIELS A RETENIR CONCERNANT LES PLANTES A VISEE ANTI-INFLAMMATOIRE.....	42
<b>HYPERCHOLESTEROLEMIE : PLANTES A VISEE HYPOLIPEMIANTE</b> .....	<b>43</b>
1.    GENERALITES .....	43
2.    LES PLANTES .....	44
2.1.    Ail, <i>Allium sativum</i> , famille des Liliacées .....	44
2.2.    Fenugrec, <i>Trigonella foenum-graecum</i> , famille des Fabacées.....	47
2.3.    Ispaghul, <i>Plantago ovata</i> , famille des Plantaginacées.....	49

2.4. Levure de riz rouge, <i>Monascus purpureus</i> .....	51
3. POINTS ESSENTIELS A RETENIR CONCERNANT LES PLANTES A VISEE HYPOLIPEMIANTE .....	55
<b>IMMUNITE : PLANTES A VISEE IMMUNOSTIMULANTE .....</b>	<b>56</b>
1. GENERALITES .....	56
2. LES PLANTES IMMUNOSTIMULANTES .....	56
2.1. Andrographis, <i>Andrographis paniculata</i> , famille des Acanthacées.....	56
2.2. Echinacée pourpre, <i>Echinacea purpurea</i> , famille des Astéracées .....	60
2.3. Eleuthérocoque ou ginseng sibérien, <i>Eleutherococcus senticosus</i> , famille des Araliacées .....	64
2.4. Ginseng asiatique, <i>Panax ginseng</i> , famille des Araliacées .....	66
3. POINTS ESSENTIELS A RETENIR CONCERNANT LES PLANTES A VISEE IMMUNOSTIMULANTE .....	72
<b>INSUFFISANCE VEINEUSE : LES PLANTES A VISEE VEINOTONIQUE .....</b>	<b>73</b>
1. GENERALITES .....	73
2. LES PLANTES VEINOTONIQUES .....	74
2.1. Fragon épineux ou petit houx, <i>Ruscus aculeatus</i> , famille des Asparagacées .....	74
2.2. Ginkgo, <i>Ginkgo biloba</i> , famille des Ginkgoacées .....	77
2.3. Marronnier d'Inde ou faux-châtaignier, <i>Aesculus hippocastanum</i> , famille des Hippocastanacées .....	83
2.4. Vigne rouge, <i>Vitis vinifera</i> (variété tinctoria), famille des Vitacées .....	86
3. POINTS ESSENTIELS A RETENIR CONCERNANT LES PLANTES A VISEE VEINOTONIQUE .....	89
<b>MENOPAUSE : LES PLANTES A EFFET OESTROGENE-LIKE .....</b>	<b>90</b>
1. GENERALITES .....	90
2. LES PLANTES A PHYTGESTROGENES .....	91
2.1. Actée à grappes noires, <i>Actaea racemosa</i> , famille des Renonculacées.....	91
2.2. Houblon, <i>Humulus lupulus</i> , famille des Cannabacées.....	94
2.3. Lin, <i>Linum usitatissimum</i> , famille des Linacées.....	96
2.4. Soja, <i>Glycine max</i> , famille des Fabacées.....	98
3. POINTS ESSENTIELS A RETENIR CONCERNANT LES PLANTES A EFFET OESTROGENE-LIKE .....	102
<b>PERTE DE POIDS : PLANTES A VISEE AMAIGRISSANTE .....</b>	<b>103</b>
1. GENERALITES .....	103
2. LES PLANTES DITES « BRULE-GRAISSES » .....	103
2.1. Données communes aux plantes à caféine .....	103
2.2. Guarana, <i>Paullinia cupana</i> , famille des Sapindacées.....	107
2.3. Kola, <i>Cola sp.</i> , famille des Sterculiacées .....	109
2.4. Maté, <i>Ilex paraguariensis</i> , famille des Aquifoliacées .....	110
2.5. Thé vert, <i>Camellia sinensis</i> , famille des Théacées .....	112
2.6. Ephédra ou ma huang, <i>Ephedra sp.</i> , famille des Ephédracées.....	115

3.	LES PLANTES DIURETIQUES .....	116
3.1.	Données communes aux plantes diurétiques .....	117
3.2.	Les plantes à caféine .....	118
3.3.	Le pissenlit, <i>Taraxacum officinale</i> , famille des Astéracées .....	118
4.	LES PLANTES MODERATRICES D'APPETIT OU « COUPE-FAIM » .....	119
4.1.	Fucus, <i>Fucus vesiculosus</i> , famille des Fucacées.....	120
4.2.	Konjac, <i>Amorphophallus konjac</i> , famille des Aracées .....	122
4.3.	Garcinia, <i>Garcinia cambogia</i> , famille des Clusiacées .....	123
5.	POINTS ESSENTIELS A RETENIR CONCERNANT LES PLANTES A VISEE AMAIGRISSANTE.....	126
<b>TROUBLES DE L'HUMEUR : PLANTES A VISEE ANTIDEPRESSIVE .....</b>		<b>128</b>
1.	GENERALITES .....	128
2.	LE MILLEPERTUIS, <i>HYPERICUM PERFORATUM</i> , FAMILLE DES CLUSIACEES.....	128
3.	POINTS ESSENTIELS A RETENIR CONCERNANT LE MILLEPERTUIS .....	140
<b>TROUBLES DU SOMMEIL : PLANTES A VISEE SEDATIVE.....</b>		<b>141</b>
1.	GENERALITES .....	141
2.	LES PLANTES SEDATIVES .....	142
2.1.	Aubépine, <i>Crataegus oxyacantha</i> , famille des Rosacées .....	142
2.2.	Houblon, <i>Humulus lupulus</i> , famille des Cannabacées .....	144
2.3.	Mélicite, <i>Melissa officinalis</i> , famille des Lamiacées .....	145
2.4.	Passiflore officinale, <i>Passiflora incarnata</i> , famille des Passifloracées .....	147
2.5.	Valériane officinale, <i>Valeriana officinalis</i> , famille des Valérianacées .....	149
3.	POINTS ESSENTIELS A RETENIR CONCERNANT LES PLANTES A VISEE SEDATIVE .....	154
<b>CONCLUSION.....</b>		<b>155</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>		<b>157</b>
<b>SERMENT DES APOTHIKAIRES .....</b>		<b>181</b>

## ABREVIATIONS

8-PN : 8-PrénylNaringénine

AHC : Acide HydroxyCitrique

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMPc : AMP cyclique

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

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

ASC : Aire Sous la Courbe

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVI : Atrophie Villositaire Iléale

AVK : Antivitamine K

CL : Colite lymphocytaire

CPK : Créatine PhosphoKinase

CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

CYP : Cytochrome P450

EGCG : EpiGalloCatéchine-3-Gallate

EMA : European Medicines Agency

ESCAP : European Scientific Cooperative on Phytotherapy

GABA : Acide  $\gamma$ -AminoButyrique

HDL : High Density Lipoprotein

HMPC : Committee on Herbal Medicinal Products

IL : InterLeukine

IMAO : Inhibiteur de la MonoAmine Oxydase

INR : International Normalized Ratio

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

LDL : Low Density Lipoprotein

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Pgp : Glycoprotéine P

SDG : DiGlucoside Secoisolariciresinol

TNF : Tumor Necrosis Factor

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Interactions plantes et AVK .....	page 16
Tableau 2 - Récapitulatif des interactions médicamenteuses avec le millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> ) et conduites à tenir .....	page 131
Tableau 3 - Principales interactions médicamenteuses du millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> ).....	page 140

## INTRODUCTION

Le recours aux médecines naturelles est en pleine expansion : une croissance de 11 % du marché mondial des médicaments à base de plantes a été observée en 2013. 45 % des Français disent avoir recours à la phytothérapie en 2011 et 28 % lui donnent même la priorité devant la médecine classique (1). Surfant sur cette tendance du « naturel », un nouveau réseau de pharmacies sous enseigne, dédié aux médecines naturelles s'apprête à voir le jour : ainsi la première officine ouvrira ses portes le 1<sup>er</sup> octobre 2014 à Grenoble.

En France, l'Assurance maladie estime que 130 000 hospitalisations par an sont liées aux médicaments (2). Parmi elles, combien sont dues à la phytothérapie ? Aucune étude n'a cherché à quantifier ce phénomène. Pourtant la littérature rapporte des hémorragies graves lors de prise de ginkgo (*Ginkgo biloba*), des colites microscopiques avec du fragon (*Ruscus aculeatus*), des chocs anaphylactiques sous échinacée pourpre (*Echinacea purpurea*), des atteintes hépatiques graves lors de prise de thé vert (*Camellia sinensis*), etc.

Les guides publiés par les laboratoires commercialisant les produits de phytothérapie sont disponibles sur les comptoirs des officines mais leur contenu met en avant uniquement les vertus des plantes (souvent d'ailleurs non confirmées par des études cliniques), sans jamais prodiguer d'éventuelles précautions d'emploi. Par ailleurs, le pharmacien dispose de peu de sources d'informations : aucune mention de la phytothérapie n'est faite dans un ouvrage de référence tel que le Vidal. Le manque d'informations constaté a motivé ce travail de thèse, le but étant l'élaboration d'un livret intitulé « Plantes à l'officine : soyons phytovigilants - Guide de phytothérapie » informant le grand public des différents risques associés à l'utilisation de certaines plantes. Grâce à l'organisme d'Union des Professionnels de la Pharmacie, « PharmUPP », le livret sera distribué dans 1200 pharmacies situées dans l'Est de la France. Il servira de support aux pharmaciens et sera directement mis à disposition des patients.

Ce travail n'a pas la prétention d'être exhaustif : les plantes sélectionnées sont celles régulièrement délivrées à l'officine et pour lesquelles la littérature recense des effets secondaires, interactions médicamenteuses ou contre-indications/précautions d'emploi. Le travail s'organise sous forme de chapitres dans lesquels sont regroupées les plantes ayant les mêmes propriétés thérapeutiques. Les ouvrages de référence nécessaires à l'élaboration du livret sont le Stockley's Herbal Medicines Interactions (3), le Meyler's Side Effects of Herbal Medicines (4), le Herbal medicines (5) et le Martindale : The Complete Drug Reference (6).

La base de données bibliographiques MEDLINE (7) et la rubrique du site de l'agence européenne du médicament (EMA de l'anglais European Medicines Agency) consacrée au Comité des médicaments à base de plantes (HMPC de l'anglais Committee on Herbal Medicinal Products) (8) ont également été indispensables et consultées pour la réalisation de ce travail.



## ANTICOAGULANTS (ANTIVITAMINE K) : PLANTES FAISANT VARIER L'INR

### 1. Généralités

Environ 1 % de la population française reçoit un traitement par antivitamine K (AVK). Il s'agit d'un anticoagulant administré par voie orale, dont le mécanisme d'action repose sur le blocage de l'effet de la vitamine K, qui est nécessaire à la synthèse de plusieurs facteurs de coagulation dits « vitamine K dépendants » (facteurs II, VII, IX et X) (9).

Trois AVK sont présents sur le marché français : l'acénocoumarol (Sintrom<sup>®</sup>, Minisintrom<sup>®</sup>), la fluindione (Préviscan<sup>®</sup>) et la warfarine (Coumadine<sup>®</sup>). Leurs indications sont diverses : thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, prothèse valvulaire cardiaque, fibrillation auriculaire, etc. La durée de traitement est déterminée en fonction de l'indication.

Ces médicaments présentent une marge thérapeutique étroite, un suivi rigoureux de leur activité est nécessaire. Celui-ci s'effectue par la mesure de l'International Normalized Ratio (INR). Un surdosage en AVK expose à un risque d'hémorragie et un sous dosage à un risque de thrombose.

Plusieurs facteurs de déséquilibre de l'INR existent :

- La mauvaise observance du traitement (la bonne conduite nécessite une prise quotidienne à heure fixe).
- Les pathologies intercurrentes (états fébriles, diarrhée, déshydratation...).
- L'association de l'AVK à d'autres médicaments. Les principaux concernés sont : l'acide acétylsalicylique, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les antibiotiques, les antifongiques azolés, les cytotoxiques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, l'amiodarone, l'acide valproïque, le tramadol, etc.
- Un apport alimentaire fluctuant en vitamine K. Les aliments concernés sont les suivants : huile de colza, huile de soja, brocoli, choux, chou de Bruxelles, laitue, cresson, persil, épinard, fenouil, asperge, poireau, etc. (10).

Certaines plantes interagissent aussi avec les AVK.

## 2. Les interactions plantes-AVK

Les interactions décrites avec les AVK sont de deux types : pharmacodynamique ou pharmacocinétique.

Les interactions pharmacodynamiques peuvent être observées avec les plantes source de vitamine K, de dérivés coumariniques ou ayant une activité sur l'hémostase. Alors que les interactions pharmacocinétiques impliquent des plantes susceptibles d'interférer avec l'absorption, la distribution (action sur la glycoprotéine P (Pgp)), la métabolisation (action sur les isoformes 1A2, 2C9 et 3A4 du cytochrome P450 (CYP450)) et l'élimination des AVK (11).

Pour plus de lisibilité et au vu des nombreuses interactions existantes, les interactions plantes-AVK retrouvées dans la littérature sont répertoriées dans le tableau suivant.

Plante	Type d'interaction	Effet sur l'INR	Cas clinique décrit
<b>Ginkgo</b> <i>Ginkgo biloba</i> Feuille	<u>Interaction pharmacodynamique</u> (Inhibition de l'agrégation plaquettaire)	↑ INR	Une vingtaine de cas d'hémorragies imputables à des extraits de <i>Ginkgo biloba</i> ont été publiés. Huit cas d'hémorragies cérébrales dont un mortel, sont décrits, mais aussi quatre cas d'hémorragies oculaires et plusieurs cas de saignements postopératoires. Notons que dans 30 % des cas, un anticoagulant, un antiagrégant plaquettaire ou un AINS était associé au ginkgo (12). Ces observations suggèrent que l'association du ginkgo à un anticoagulant augmente le risque hémorragique. Cependant deux études randomisées, croisées, montrent que l'administration d'un extrait de feuille de ginkgo pendant 7 à 28 jours n'a pas affecté la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de la warfarine (13) (14).
<b>Millepertuis</b> <i>Hypericum perforatum</i> Sommités fleuries	<u>Interaction pharmacocinétique</u> (Le millepertuis est inducteur de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) et probablement aussi de l'isoenzyme 2C9 (CYP2C9)) (15)	↓ INR	Au cours de l'année 1998, l'agence suédoise des produits de santé a reçu 7 rapports de cas de diminution de l'INR lors de l'ajout de millepertuis chez des patients habituellement stabilisés sous warfarine. Les INR de 4 patients se sont normalisés lorsque le millepertuis a été arrêté (16). Entre janvier 1999 et décembre 2000, 22 cas d'interactions entre la warfarine et le millepertuis ont été signalés aux autorités réglementaires européennes. Ces interactions ont toutes donné lieu à une diminution de la valeur de l'INR (17).

<p><b>Ginseng américain</b> <i>Panax quinquefolius</i> Racine</p> <p>et</p> <p><b>Ginseng asiatique</b> <i>Panax ginseng</i> Racine</p>	<p>Le mécanisme de l'interaction est inconnu.</p>	<p>↓ <b>INR</b></p>	<p>Une étude contrôlée contre placebo chez 20 sujets traités par warfarine montre que l'administration de 2 g par jour de ginseng américain réduit l'INR de 0,16 (18).</p> <p>L'INR d'un homme traité par warfarine a diminué de 3,1 à 1,5 deux semaines après avoir commencé un traitement à base d'extrait standardisé de ginseng asiatique à raison de 100 mg trois fois par jour (19). Aussi, une étude randomisée croisée chez 12 sujets sains montre que l'administration d'un extrait équivalent à 0,5 g de racine de <i>Panax ginseng</i> trois fois par jour pendant 14 jours n'a pas affecté la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la warfarine (15).</p>
<p><b>Ail</b> <i>Allium sativum</i> Bulbe</p>	<p><u>Interaction pharmacodynamique</u> (Effet antiagrégant plaquettaire de l'ail)</p>	<p>↑ et ↓ <b>INR</b></p>	<p>Deux patients traités par warfarine ont vu leur INR (habituellement stable) doubler après l'instauration d'un traitement à base d'extrait d'ail sous forme de comprimé (dose non connue) (20). Notons que l'ail est impliqué dans de nombreux cas de saignements (voir chapitre « Hypercholestérolémie : plantes à visée hypolipémiante).</p> <p>A l'inverse, un cas de diminution de l'INR a été observé chez un patient traité par fluindione et consommant quotidiennement 600 mg d'extrait d'ail (21).</p>
<p><b>Cranberry</b> <i>Vaccinium macrocarpon</i> Baie</p>	<p>Le mécanisme de l'interaction est inconnu.</p>	<p>↑ <b>INR</b></p>	<p>Des augmentations de l'INR et des hémorragies graves ont été observées chez des patients sous AVK lors de l'ajout de jus de cranberry à leur alimentation. Une dizaine d'observations dont 1 décès ont été rapportées par l'agence britannique du médicament (MHRA) en octobre 2004 (22). Depuis, 5 autres cas d'augmentation d'INR en présence de cranberry sont recensés dans la base de données Medline (23-27).</p> <p>Cependant, 4 études contrôlées ne montrent pas d'effet du jus de canneberge sur l'action anticoagulante de la warfarine et la pharmacocinétique de ce dernier ne semble pas modifiée (28-31).</p>
<p><b>Soja</b> <i>Glycine max</i> Graine</p>	<p><u>Interaction pharmacodynamique et pharmacocinétique</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Présence de vitamine K dans le soja.</li> <li>- Possible diminution de la biodisponibilité de la warfarine via une action sur la Pgp.</li> </ul>	<p>↓ <b>INR</b></p>	<p>Plusieurs cas de diminution de la valeur de l'INR ont été rapportés lors de la consommation de soja sous différentes formes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Extrait de graine de soja concentré en isoflavones (génistéine et daidzéine) associé à la fluindione (32).</li> <li>- Lait de soja (480 ml par jour) associé à la warfarine (33).</li> <li>- Graines fermentées de soja (un repas en contenant 100g) associées à l'acénocoumarol (34).</li> </ul>

<p><b>Angélique de chine</b> <i>Angelica sinensis</i> Racine</p>	<p><u>Interaction pharmacodynamique</u> (présence de coumarine)</p> <p><u>Interaction pharmacocinétique</u> (inhibition du CYP2C9)</p>	<p>↑ INR</p>	<p>Deux cas d'augmentation d'INR ont été observés chez des patients traités par warfarine et ayant suivi durant 4 semaines un traitement par angélique de chine. L'un des deux patients consommait 565 mg d'extrait de racine d'angélique, une à deux fois par jour (35). La quantité de plante consommée par le deuxième patient est inconnue (36).</p>
<p><b>Camomille Allemande</b> <i>Matricaria chamomilla</i> Sommités fleuries</p>	<p><u>Interaction pharmacodynamique</u> (La camomille allemande est source de dérivées coumariniques)</p>	<p>↑ INR</p>	<p>Un cas d'augmentation d'INR de 3,6 à 7,9 est rapporté chez une femme de 70 ans ayant consommé au cours des 5 jours précédant 4 à 5 tasses d'infusion de feuilles de <i>Matricaria recutita</i> par jour (37).</p>
<p><b>Lyciet de barbarie</b> <i>Lycium barbarum</i> Baie (Baie de goji)</p>	<p><u>Interaction pharmacocinétique</u> (Possible effet inhibiteur sur le cytochrome P450)</p>	<p>↑ INR</p>	<p>Trois cas d'augmentation d'INR ont été imputés à la consommation de baie de goji sous forme d'infusion ou de jus chez des patients traités par warfarine (38-40).</p>
<p><b>Thé vert</b> <i>Camellia sinensis</i> Feuille</p>	<p><u>Interaction pharmacodynamique.</u> (Le thé vert est source de vitamine K)</p>	<p>↓ INR</p>	<p>Une diminution de l'INR a été observée chez un homme de 44 ans traité par warfarine et consommant 2 à 4 litres de thé vert par jour. Après l'arrêt de cette boisson, l'INR du patient s'est normalisé (41).</p>
<p><b>Boldo</b> <i>Peumus boldus</i> Feuille / <b>Fenugrec</b> <i>Trigonella foenum-graecum</i> Fruit</p>	<p>Le mécanisme de l'interaction est inconnu.</p>	<p>↑ INR</p>	<p>Un cas d'augmentation de l'INR est rapporté chez une patiente de 67 ans traitée par warfarine. Après l'étude détaillée du cas, les auteurs ont imputé l'augmentation de l'effet anticoagulant au mélange bodo-fenugrec (42).</p>
<p><b>Gingembre</b> <i>Zingiber officinale</i> Rhizome</p>	<p><u>Interaction pharmacodynamique</u> (<i>In vitro</i>, les extraits de gingembre inhibent l'agrégation plaquettaire)</p>	<p>↑ INR</p>	<p>Deux case-report suggérant une interaction entre gingembre et anticoagulant ont été rapportés. Il s'agissait de deux femmes souffrant d'épisodes de fibrillation auriculaire et traitées par warfarine (44) pour l'une et par phenprocoumon (molécule dérivant de la warfarine) pour l'autre (43). C'est à la suite d'une période de consommation quotidienne de gingembre qu'elles ont présenté des saignements et des valeurs d'INR supérieures à 10. Cependant, une étude randomisée en double aveugle menée sur 12 volontaires sains n'a pas montré d'altération ni de la pharmacocinétique ni de la pharmacodynamie de la warfarine après la prise de gingembre. L'INR n'a pas été perturbé (14).</p>

<b>Harpagophyton</b> <i>Harpagophytum procumbens</i> Racine	<u>Interaction pharmacocinétique</u> ( <i>In vitro</i> , l'harpagophyton inhibe le CYP2C9) (45)	↑ INR	Un patient traité simultanément par warfarine et harpagophyton a développé un purpura (46).
<b>Noni</b> <i>Morinda citrifolia</i> Fruit	<u>Interaction pharmacodynamique</u> (Le noni est source de vitamine K)	↓ INR	Un cas de diminution de l'INR a été rapporté chez une jeune femme traitée par warfarine et consommant chaque jour deux verres de jus de noni (47).
<b>Pamplemousse</b> <i>Citrus paradisi</i> Fruit	<u>Interaction pharmacocinétique</u> ( <i>In vitro</i> les furanocoumarines extraites du jus de pamplemousse inhibent les CYP2C9 et 3A4)	↑ INR	Une femme de 48 ans traitée par fluindione a été hospitalisée en réanimation pour prise en charge d'un choc hémorragique dans un contexte de métrorragies et d'hématurie. Elle présentait un INR à 11. La patiente a consommé 3 litres de jus de pamplemousse au cours des 48 heures précédant l'hémorragie (48).
<b>Manguier</b> <i>Mangifera indica</i> Fruit	Le mécanisme de l'interaction est inconnu.	↑ INR	Une augmentation de la valeur de l'INR (en moyenne de 38 %) a été observée chez 13 patients traités par warfarine et consommant entre 1 et 6 mangues par jour sur une période allant de 2 à 30 jours (49).
<b>Mélicot</b> <i>Melilotus officinalis</i> Sommités fleuries <b>Fragon</b> <i>Ruscus aculeatus</i> Rhizome	Le mécanisme de l'interaction est inconnu.	↑ INR	Une femme de 66 ans traitée par acénocoumarol a vu son INR augmenter d'environ 2 à 5,8 après 7 jours d'utilisation de la crème Cyclo 3 <sup>®</sup> contenant du mélicot et du fragon. Elle l'utilisait à raison de trois massages par jour pour lutter contre la sensation de jambes lourdes.
<b>Sauge chinoise</b> <i>Salvia miltiorrhiza</i> Racine	Le mécanisme de l'interaction est inconnu.	↑ INR	Trois cas d'augmentation des valeurs de l'INR ont été imputés à la consommation de sauge chinoise (3). Une étude chez le rat, montre que l'extrait aqueux de sauge chinoise administré à une dose de 5 g/kg deux fois par jour par voie intrapéritonéale pendant 3 jours, prolonge le temps de prothrombine et augmente les concentrations maximales et la demi-vie de la warfarine (51).
<b>Papaye</b> <i>Carica papaya</i>	Le mécanisme de l'interaction est inconnu.	↑ INR	Un cas d'augmentation d'INR est rapporté chez un patient traité par warfarine (46).

**Tableau 1 - Interactions plantes et AVK.**

De nombreuses plantes interagissent avec les AVK, elles sont capables de potentialiser leur action ou au contraire de l'antagoniser. Parmi les plantes répertoriées dans notre tableau, 16 d'entre elles augmentent l'INR et 6 le diminuent. Cependant les mécanismes d'interactions décrits restent incertains. En effet, la plupart des observations retrouvées dans la littérature

sont issues de simples cas rapportés, les études chez l'Homme sont insuffisantes pour affirmer l'effet de chaque plante sur les AVK. Pour autant, il ne faut en aucun cas banaliser l'utilisation de la phytothérapie associée à ce type de traitement dont la marge thérapeutique est étroite.

De façon générale, chez un patient traité par AVK, chaque fois qu'un autre médicament, **y compris de phytothérapie**, est débuté ou arrêté ou que sa posologie est modifiée, l'INR doit être surveillé de façon rapprochée, d'autant plus si le médicament ou la plante sont connus pour interagir avec l'anticoagulant.

## CONSTIPATION : PLANTES A VISEE LAXATIVE

### 1. Généralités

La constipation est un trouble digestif qui correspond à l'exonération peu fréquente ou difficile des selles et qui se traduit par une sensation d'exonération incomplète. En France, selon une enquête, la fréquence estimée des patients souffrant de constipation dans la population générale serait de 35 % environ (52).

En première intention, des mesures hygiéno-diététiques sont proposées dans le traitement de la constipation de l'adulte. Il est conseillé de privilégier une alimentation riche en fibres naturelles, d'augmenter la ration hydrique et de pratiquer un exercice physique (53).

Si les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas, des traitements pharmacologiques peuvent être utilisés. Il existe cinq classes de laxatifs (54) : les laxatifs osmotiques (ex : *Forlax*<sup>®</sup> (*macrogol*)), les laxatifs de lest (ex : *Transilane*<sup>®</sup> (*ispaghul*)), les laxatifs lubrifiants (ex : *Lansoyl Framboise*<sup>®</sup> (*paraffine liquide*)), les laxatifs stimulants (ex : *Dulcolax*<sup>®</sup> (*bisacodyl*)) et les laxatifs locaux (ex : *suppositoire à la glycérine*).

### 2. Plantes apparentées aux laxatifs de lest

Ces plantes sont riches en mucilages, qui gonflent en présence d'eau et modifient le volume et la consistance des selles. Leur délai d'action se situe entre 1 et 3 jours.

#### 2.1. Ispaghul, *Plantago ovata*, famille des Plantaginacées

##### ***Partie utilisée et composants actifs***

Ce sont les graines mûres et sèches qui sont utilisées et plus particulièrement le tégument qui contient 20 à 30 % de mucilages (55).

##### ***Propriétés***

L'ispaghul présente différentes activités : laxative, hypocholestérolémiant (56) et hypoglycémiant (57).

Les propriétés laxatives de l'ispaghul sont liées aux nombreux mucilages contenus dans le tégument des graines (55).

Une étude randomisée en double aveugle impliquant 170 sujets atteints de constipation idiopathique chronique, a comparé l'efficacité de l'ispaghul par rapport à celle du docusate de sodium, laxatif stimulant. Pendant deux semaines, un groupe de patients a reçu 5,1g d'ispaghul deux fois par jour et l'autre groupe a reçu 100 mg de docusate de sodium deux fois par jour. Les résultats se basant sur la teneur en eau, la fréquence et la production totale des selles, ont conclu à une plus grande efficacité de l'ispaghul par rapport au docusate de sodium (58).

### *Effets indésirables*

Plusieurs cas de **réactions d'hypersensibilité** associées à l'ingestion ou l'inhalation d'ispaghul ont été observés (59). Les symptômes étaient les suivants : éruption cutanée, rhinite, urticaire, bronchospasme et choc anaphylactique. Parmi les cas rapportés, se trouve celui d'une femme de 42 ans souffrant d'asthme depuis l'enfance et ayant présenté dans les minutes suivant l'ingestion d'ispaghul un essoufflement et un œdème de la gorge évoluant vers un arrêt respiratoire fatal (60).

Aussi, des **flatulences** et des cas de **distensions abdominales** peuvent survenir puis généralement disparaître au cours du traitement. De plus, il existe un risque d'**occlusion intestinale ou œsophagienne** en particulier si les graines sont avalées sans quantité de liquide suffisante. Ceci implique donc la prise concomitante d'au moins 150 ml d'eau ou d'un autre liquide et ce à distance du coucher car la diminution de la motilité gastrique peut empêcher le passage intestinal et causer une obstruction (61) (62).

### *Interactions médicamenteuses*

Les laxatifs de lest diminuent le temps de transit à travers le tractus gastro-intestinal, ils sont donc susceptibles d'affecter l'absorption digestive d'autres médicaments dont la prise est concomitante. Une attention particulière doit être portée avec les molécules suivantes : lithium, carbamazépine, digoxine, warfarine, fer, calcium, zinc, vitamine B12 (63).

Une étude chez 4 patients montre que l'administration de 3,5 g d'ispaghul en association avec une dose unique de 200 mg de carbamazépine entraîne une diminution de l'aire sous la courbe (ASC) et des concentrations plasmatiques maximales de carbamazépine de 45 % et 52 %



respectivement (64). Aussi, un patient traité par lithium et prenant 2 cuillères à café par jour d'ispaghul, a vu sa lithémie diminuer de moitié. Cette dernière s'est normalisée après l'arrêt du laxatif (65).

Mieux vaut ne pas prendre de laxatif en cas de traitement médicamenteux en cours, lorsqu'une diminution de l'efficacité de ce traitement expose le patient à des conséquences cliniques. Quand ces associations sont néanmoins réalisées, le risque d'interaction est minimisé en séparant systématiquement la prise de laxatifs de celle d'autres médicaments par un intervalle d'au moins une demi-heure à une heure.

De plus, afin de réduire le risque d'obstruction gastro-intestinale, l'ispaghul ne doit pas être associé à des substances diminuant la motilité intestinale telles que le lopéramide (Imodium®) et d'autres dérivés opioïdes. En juin 2004, l'EMA a d'ailleurs mis en garde quant au risque d'obstruction intestinale par interaction entre lopéramide et laxatif de lest (66).

Enfin, l'association de l'ispaghul et de l'insuline ou d'autres molécules hypoglycémiantes majore le risque d'hypoglycémie. L'effet de l'ispaghul sur la glycémie a été étudié par Pastors JG *et al.* Dans leur étude contrôlée par placebo, 18 patients diabétiques non insulino-dépendants ont été répartis au hasard pour recevoir soit 6,8 g de tégument de graine d'ispaghul soit un placebo avant le petit déjeuner et avant le dîner. La glycémie postprandiale maximale a été réduite de 14 % au petit déjeuner et 20 % au dîner par rapport au placebo. Les concentrations sériques d'insuline postprandiale mesurées après le petit déjeuner ont été réduites de 12 % par rapport au placebo (57). Ceci est dû à l'action des mucilages qui diminuent l'absorption du glucose au niveau intestinal. Par conséquent, en cas de diabète insulino-dépendant, la prise de graine de psyllium au cours du repas nécessite de diminuer la dose d'insuline à administrer et de renforcer le contrôle glycémique.

### ***Contre-indications***

L'ispaghul est contre-indiqué en cas d'obstruction intestinale et d'hypersensibilité à la plante (62).

### ***Grossesse et allaitement***

L'ispaghul n'est pas absorbé au niveau du tube digestif, il n'y a donc aucun effet systémique. Les données publiées chez les femmes exposées en cours de grossesse ou d'allaitement sont peu nombreuses mais le recul est important et aucun élément inquiétant n'a été retenu jusqu'à

ce jour. Cette plante peut donc être utilisée au cours de la grossesse quel que soit le terme, ainsi qu'au cours de l'allaitement (67).

### ***Spécialités commercialisées contenant de l'ispaghul***

- Arkogélules Mucivital Ispaghul<sup>®</sup> : 430 mg de téguments de la graine par gélule
- Mucivital<sup>®</sup> : 5 g de téguments de la graine par sachet
- Spagulax<sup>®</sup> Mucilage pur : 3 g de téguments de la graine par cuillère à café
- Transilane<sup>®</sup> : 2,816 g de téguments de la graine par sachet

### ***Conclusion***

L'ispaghul semble efficace dans la prise en charge de la constipation mais le risque d'obstruction intestinale doit être pris en compte tout comme sa capacité à réduire l'absorption digestive d'autres médicaments dont la prise est concomitante.

#### ***2.2. Lin, *Linum usitatissimum*, famille des Linacées***

### ***Partie utilisée et composants actifs***

Selon la Pharmacopée européenne, la partie du lin utilisée est la graine séchée et mûre. Ces graines contiennent des mucilages (environ 3 à 19 %) localisés dans l'épiderme du testa, des précurseurs des lignanes (diglucoside de sécoisolaricirésinol, diglucoside de pinorésinol...) et une huile très riche en acides gras insaturés, dont la teneur en oméga-3 est la plus forte teneur connue pour un produit végétal. Les mucilages du lin confèrent aux graines la capacité d'absorber 15 à 30 fois leur poids en eau (55).

### ***Propriétés***

L'EMA considère comme bien établi l'usage des graines de lin pour « le traitement de la constipation habituelle, ainsi que toutes les situations dans lesquelles une émission de selles molles est nécessaire ».

Une étude sur 10 volontaires sains recevant chaque jour pendant 4 semaines 50 g de graine de lin, conclut à un effet modeste de la plante sur le transit intestinal. Le nombre de selles par semaine a été augmenté de 30 % (68).

Dans une autre étude, 26 patients souffrant d'un syndrome de l'intestin irritable dans lequel prédomine une constipation, ont suivi pendant 6 mois un traitement par graine de lin. A

l'issue des 6 mois, 48 % des patients qualifient leurs symptômes (fréquence des selles, douleurs et ballonnements abdominaux) de « complètement soulagée », 52 % de « considérablement soulagée » et 2 % de « peu soulagée » (69).

Des propriétés hypocholestérolémiantes et œstrogène-like sont également attribuées au lin (voir chapitre « **Plantes à visée hypolipémiant** » et « **Plantes à effet œstrogène-like** »).

### *Effets indésirables*

Des **réactions allergiques** ont été rarement décrites ainsi que des **nausées**, des **météorismes** et des **troubles dyspeptiques**. De plus, il existe un risque d'**occlusion intestinale ou œsophagienne** en particulier si les graines sont avalées sans quantité de liquide suffisante. Ceci implique donc la prise concomitante d'au moins 150 ml d'eau ou d'un autre liquide et de ne pas prendre le lin juste avant le coucher, car la diminution de la motilité gastrique peut empêcher le passage intestinal et causer une obstruction (70).

### *Interactions médicamenteuses*

Le lin doit être utilisé avec précaution lorsqu'il est associé avec des anticoagulants ou des antiagrégants plaquettaires. En effet, des hématuries et des saignements de nez ont été rapportés chez deux patients traités par aspirine et consommant quotidiennement de l'huile de lin. Les omega-3 présents dans le lin, tel que l'acide linoléique, ont une activité antiagrégante plaquettaire et pourraient prolonger le temps de saignement (71). Par conséquent, il est nécessaire de renforcer la surveillance de l'INR chez les patients prenant de fortes doses de lin ainsi que des AVK. Néanmoins, plus d'études sont requises pour définir les doses à partir desquelles le lin augmente le risque de saignements des médicaments en question.

De plus, comme pour l'ispaghul, le lin peut diminuer l'absorption de certaines molécules, les plus concernées sont le lithium, la carbamazépine, la digoxine, le fer, le calcium, le zinc et la warfarine. Il convient donc de respecter un intervalle d'au moins une demi-heure à une heure avec la prise d'un autre médicament.

Enfin, dans le but de réduire le risque d'obstruction gastro-intestinale, le lin ne doit pas être associé à des substances diminuant la motilité intestinale telles que le lopéramide et d'autres dérivés opioïdes (66).

### ***Contre-indications***

Le lin est contre-indiqué en cas d'obstruction intestinale (72) et d'antécédents personnels ou familiaux de cancer hormonaux dépendants (73).

### ***Grossesse et allaitement***

Aucune information sur l'utilisation de graine de lin au cours de la grossesse ou de l'allaitement n'a été retrouvée dans la littérature.

### ***Spécialité commercialisée contenant du lin***

- Graine de lin Arkopharma® : 6,5 g de graine de lin par sachet.

### **3. Plantes apparentées aux laxatifs de contact**

Les plantes ayant une activité laxative stimulante, dite « de contact » contiennent des dérivés anthracéniques, alias anthraquinones (sennosides, frangulosides, cascarosides, barbaloinés). Leur action directe sur la muqueuse intestinale augmente la motricité ainsi que la sécrétion colique d'eau et d'électrolytes. Ces plantes agissent rapidement (5 à 10 h en général).

De nombreuses plantes contiennent des dérivés anthracéniques : notamment l'aloès (*Aloe sp.*), la bourdaine (*Rhamnus frangula*), le cascara (*Rhamnus purshiana*) et le séné (*Cassia sp.*).

Préférer leur utilisation en 2<sup>ème</sup> intention (après échec d'un traitement par laxatif de lest) et sur une durée maximale de 8 à 10 jours, car une utilisation prolongée peut entraîner de nombreux effets indésirables.

#### 3.1. Données communes aux plantes à dérivés hydroxyanthracéniques

#### ***Effets indésirables*** (66)

- Accoutumances, dépendances, abus à l'origine de : diarrhées chroniques impliquant une déshydratation et une perte d'électrolytes, en particulier de potassium (risque de troubles cardiaques : torsades de pointes).
- Troubles digestifs : nausées, vomissements, douleurs et crampes abdominales, irritations intestinales, proctites, rectorragies, perforation du colon, péritonites, mélanoses coliques\*.
- Hépatites, insuffisances hépatiques.
- Réactions d'hypersensibilité.

- Coloration jaune ou rouge de l'urine selon si elle est acide ou basique.
- Néphrites (à hautes doses).

\*La mélanose colique est une pigmentation brune de la muqueuse colique. Il s'agit d'un effet secondaire spécifique des plantes à anthraquinone, lorsqu'elles sont utilisées de façon prolongée. La coloration foncée correspond à la lipofuscine, un pigment formé par l'incorporation de cellules épithéliales endommagées dans les lysosomes des macrophages présents dans la lamina propria (74).

De façon générale, l'abus de laxatifs anthracéniques entraîne une inflammation de la muqueuse colique et, à long terme, des modifications anatomopathologiques irréversibles.

De plus, un lien entre certains cancers coliques et une consommation prolongée d'anthraquinones a été évoqué dans une étude transversale sur 1095 patients (75). Mais ce risque reste controversé : une étude menée à Melbourne a constaté une consommation similaire de laxatif chez 685 patients atteints de cancer colorectaux et 723 patients sains (âges et sexe identiques) (76).

### ***Interactions médicamenteuses*** (66)

Ces interactions sont à prendre en compte dans le cas d'une utilisation régulière ou excessive de ces plantes.

- Médicaments hypokaliémiants : diurétiques hypokaliémiants, acétazolamide, amphotéricine B (voie IV), aminosides, corticoïdes (voie orale), tétracosactide, béta-2 stimulants, théophylline, insuline.

Risque majoré d'hypokaliémie (effet additif), elle-même facteur de risque de survenue de torsades de pointe. En cas d'association, il convient de surveiller la kaliémie et, si besoin, de la corriger.

- Digitaliques : leur toxicité est augmentée en cas d'hypokaliémie, qui peut être induite par une consommation régulière ou excessive d'anthraquinones. En cas d'association, il convient de surveiller la kaliémie et de pratiquer un électrocardiogramme si besoin.
- Médicaments donnant des torsades de pointes : amiodarone, brétylium, disopyramide, quinidiniques, sotalol, astémizole, bépridil, érythromycine IV, halofantrine,

pentamidine, sultopride, terfénaire, vincamine, fluconazole, posaconazole, etc. En cas d'association, il existe un risque de torsades de pointes dont l'hypokaliémie est un facteur favorisant de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant. L'association des plantes contenant des dérivés anthracéniques avec des médicaments donnant des torsades de pointes est vivement déconseillée.

- Autres plantes hypokaliémiantes : la réglisse (*Glycyrrhiza glabra*).

### ***Contre-indications (55)***

- Iléus.
- Inflammation intestinale (maladie de Crohn, colite ulcéreuse, appendicite).
- Douleurs abdominales d'origine inconnue.
- Déshydratation sévère accompagnée de pertes hydro-électrolytiques.

### ***Grossesse et allaitement***

Chez la femme enceinte, l'utilisation des plantes à dérivés hydroxyanthracéniques aux posologies recommandées n'a pas rapporté d'effets toxiques pour le fœtus. Cependant le suivi des grossesses exposées à ces plantes est insuffisant à ce jour pour pouvoir établir leur innocuité sur le fœtus.

Si une de ces plantes doit être utilisée au cours de la grossesse, le choix se portera sur le séné car ce dernier a fait l'objet de plus d'études chez la femme enceinte et son absorption au niveau de la muqueuse intestinale est très faible. Bien sûr, ce laxatif stimulant ne doit être utilisé au cours de la grossesse qu'en cas d'échec aux traitements de première intention (laxatifs de lest, osmotiques et locaux) (77).

Concernant l'allaitement, l'utilisation de ces plantes n'est pas recommandée car il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion des métabolites dans le lait maternel.

### ***Spécialités commercialisées contenant des associations de plantes à dérivés anthracéniques***

- Boldoflorine 1 constipation passagère<sup>®</sup> : 175 mg de feuille de **séné** et 140 mg d'écorces de **bourdaine** par sachet (+ feuille de boldo (*Peumus boldus*) et de romarin (*Rosmarinus officinalis*)).
- Dragées Fuca<sup>®</sup> : 6,25 mg d'hétérosides anthracéniques (exprimés en glucofranguline A) d'écorces de **bourdaine** et 6,25 mg d'hétérosides anthracéniques (exprimés en

cascarosides A) d'écorce de **cascara** par comprimé (+ thalle de fucus (*Fucus vesiculosus*)).

- Ideolaxyl<sup>®</sup> : 6,3 mg d'hétérosides anthracéniques (exprimés en sennosides B) de feuille de **séné** et 6,4 mg d'hétérosides anthracéniques (exprimés en barbaloinés) d'**aloès** par comprimé.
- Mucinum<sup>®</sup> à l'extrait de cascara : 2,1 mg d'hétérosides anthracéniques (exprimés en sennosides B) de feuille de **séné**, 6,4 mg d'hétérosides anthracéniques (exprimés en cascarosides A) d'écorce de **cascara** par comprimé (+ feuille de boldo et fruit d'anis vert (*Pimpinella anisum*)).
- Tonilax<sup>®</sup> : 3 mg d'hétérosides anthracéniques (exprimés en glucofrangulines A) de **bourdaine** et 9 mg d'hétérosides anthracéniques (exprimés en barbaloinés) d'**aloès** par comprimé.

### 3.2. Aloès des Barbades, *Aloe barbadensis* / Aloès du Cap, *Aloe ferox*, familles des Aloacées

#### ***Partie utilisée et constituants***

Selon la pharmacopée européenne, la drogue est le suc concentré et séché provenant des feuilles de différentes espèces d'Aloe. Les sucres d'*Aloe Barbadensis* et d'*Aloe ferox* utilisés doivent contenir au minimum respectivement 28 % et 18 % de dérivés hydroxyanthracéniques. Ces glycosides anthraquinoniques sont composés principalement de barbaloiné et minoritairement d'aloïnosides A et B (78).

#### ***Effets indésirables***

En plus des effets indésirables propres aux anthraquinones quelques cas reportés sont décrits dans la littérature :

Luyckx VA *et al.* ont rapporté le cas d'un homme de 47 ans vivant en Afrique du Sud, qui a développé une **insuffisance rénale aiguë** et **des troubles hépatiques** après l'ingestion à plusieurs reprises d'un remède à base de plante contre la constipation. Après arrêt de la phytothérapie et plusieurs semaines de dialyse, la fonction rénale du patient s'est lentement améliorée mais sans jamais se normaliser. L'analyse du produit de phytothérapie utilisé a révélé la présence d'*Aloe ferox* dont les aloésines qu'il contient sont néphrotoxiques (79).

Un cas d'**atteinte hépatique** chez une patiente de 57 ans sans antécédents médicaux a été imputé à la consommation pendant 4 semaines de 500 mg par jour d'extrait d'*Aloe barbadensis*. Les symptômes ayant motivé la consultation étaient : ictère, prurit, selles décolorées et douleurs abdominales hautes. A l'arrêt de la consommation du laxatif, les enzymes hépatiques et les symptômes se sont rapidement normalisés (80).

### ***Interactions médicamenteuses***

Aux interactions décrites dans la partie «**Données communes aux plantes à dérivés hydroxyanthracéniques**» s'ajoutent les interactions suivantes :

- Aloès + inducteurs du cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) (carbamazépine (Tégréto<sup>®</sup>), lansoprazole (Lanzor<sup>®</sup>, Ogast<sup>®</sup>), modafinil (Modiodal<sup>®</sup>) et oméprazole (Mopral<sup>®</sup>))

Mueller ST *et al.* ont mis en évidence que l'émodyne, une anthraquinone présente dans l'aloès est métabolisée par le CYP1A2 en molécule génotoxique. Par conséquent, l'induction de ce cytochrome entraîne une augmentation du risque de toxicité par formation du métabolite génotoxique (81).

Cette interaction reste théorique puisqu'elle n'est décrite que dans une seule étude animale.

- Aloès + sévoflurane

Une femme de 35 ans opérée pour l'excision d'un hémangiome de la cuisse gauche a perdu 5 litres de sang au cours de l'intervention. Outre le facteur de risque lié à l'opération, l'association du sévoflurane (anesthésique utilisé lors de la chirurgie) avec de l'aloès des Barbades (que la patiente a consommé au cours des deux semaines précédant l'intervention) aurait contribué à cet évènement indésirable. En effet, ces deux éléments seraient responsables d'une inhibition de la fonction plaquettaire (82).

### ***Spécialités commercialisées contenant de l'aloès seul***

Aucune répertoriée.



3.3. Bourdain, *Rhamnus frangula*, famille des Rhamnacées

***Partie utilisée et constituants***

La partie utilisée est l'écorce séchée entière ou fragmentée de la tige et des branches. L'écorce contient principalement des hétérosides 1,8-dihydroxy-anthraquiniques, les glucofrangulines (55).

La littérature ne recense pas d'effet indésirable ou d'interaction médicamenteuse spécifique.

***Spécialités commercialisées contenant de la bourdain seule***

Aucune répertoriée.

3.4. Cascara, *Rhamnus purshiana*, famille des Rhamnacées

***Partie utilisée et constituants***

La drogue est l'écorce séchée entière ou fragmentée. Elle est composée principalement de dérivés hydroxyanthracéniques : mélange complexe de C-hétérosides (barbaloinés et chrysaloinés) ainsi que des O-glucosides correspondants (cascarosides A/B principalement). Selon la pharmacopée européenne, pour avoir une activité laxative l'écorce utilisée doit contenir au minimum 8 % d'hétérosides hydroxyanthracéniques dont 60 % au minimum constitués par des cascarosides (55).

La littérature ne recense pas d'effet indésirable ou d'interaction médicamenteuse spécifique.

***Spécialités commercialisées contenant du cascara seul***

Aucune répertoriée.

3.5. Séné de l'Inde, *Cassia angustifolia* / Séné de Khartoum, *Cassia senna*, famille des Fabacées

***Parties utilisées et constituants***

Les parties utilisées sont la feuille séchée et le fruit séché du Séné (55).

La feuille est constituée d'hétérosides dianthroniques (sennosides, dérivés anthraquinoniques), de mucilages (2-3 %), de flavonoïdes, d'hétérosides naphthaléniques et

d'huile essentielle (environ 0,05 %). La pharmacopée européenne préconise d'utiliser des feuilles séchées contenant au minimum 2,5 % d'hétérosides hydroxyanthracéniques.

Le fruit contient également des sennosides et des dérivés anthraquinoniques dont la teneur peut varier selon l'espèce. Des flavonoïdes et des mucilages sont également présents. Selon la pharmacopée européenne, la teneur en hétérosides hydroxyanthracéniques des fruits séchés utilisés doit être de 3,4 % pour *Cassia senna* et de 2,2 % pour *Cassia angustifolia*.

### ***Effets indésirables***

En plus des effets indésirables propres aux anthraquinones, 6 cas d'**hippocratisme digital** ont été rapportés chez des patients ayant consommé d'importantes doses de séné (83-88).

### ***Interactions médicamenteuses***

Aux interactions décrites dans la partie «**Données communes aux plantes à dérivés hydroxyanthracéniques**» s'ajoutent les interactions suivantes :

- Séné + quinidine

Lors de l'association de dérivés anthracéniques de séné et de quinidine, il a été observé une diminution de 25 % des concentrations plasmatiques de quinidine. Le mécanisme de cette interaction n'est pas connu (66).

- Séné + warfarine (Coumadine®)

Une femme de 45 ans traitée par warfarine suite à la pose d'une prothèse valvulaire a été hospitalisée pour des douleurs abdominales associées à des selles liquides et sanglantes. Au cours des 3 semaines précédant son hospitalisation, la patiente qui souffrait de constipation a pris plusieurs fois par jour des comprimés de séné. L'excès ponctuel de laxatif a entraîné l'apparition de selle liquide, jusqu'à 3 par jour. Lors de son admission à l'hôpital, un INR à 11,9 a été mesuré. Les auteurs imputent l'importante augmentation de l'INR aux diarrhées fréquentes présentées par la patiente (89). Cependant il se peut que le séné ait directement interagisse avec la warfarine. Le mécanisme reste inconnu.

### ***Spécialités commercialisées contenant du séné seul***

- Arkogélules séné® : 6,25mg d'hétérosides anthracéniques de feuille de séné par gélule.
- Grains de vals® : 12,5mg d'hétérosides anthracéniques de feuille de séné/comprimé.

- Médiflor n°7 Contre la constipation passagère<sup>®</sup> : 720 mg de feuille de séné/sachet.
- Pursennide<sup>®</sup> : 20 mg de sennosides par comprimé.
- X-Prep<sup>®</sup> : 2,4 g de feuille de séné par sachet.

***Conclusion sur les plantes apparentées aux laxatifs de contact***

Un traitement par laxatif stimulant doit être bref et ponctuel, afin de limiter le risque d'apparition d'effets indésirables parfois graves. Dans ces conditions, il est envisageable après échec des autres types de laxatifs. Les plantes à dérivés anthracéniques doivent être utilisées avec prudence chez les patients diabétiques, insuffisant rénaux ou ayant des troubles cardiaques et des anomalies électrolytiques.

#### **4. Points essentiels à retenir concernant les plantes à visée laxative**

En cas de constipation, privilégiez une alimentation riche en fibres naturelles, augmentez la ration hydrique et pratiquez un exercice physique. Si l'utilisation d'un laxatif est nécessaire, choisissez en première intention un laxatif de lest. En cas d'échec un laxatif stimulant pourra être utilisé mais sur une courte période (8 à 10 jours maximum).

**Plantes apparentées aux laxatifs de lest : ispaghul (*Plantago ovata*) et lin (*Linum usitatissimum*) :**

- Prendre ces plantes avec un grand verre d'eau et à distance du coucher afin de limiter le risque d'obstruction du tube digestif. Respecter toujours une heure d'intervalle avec la prise d'un autre médicament.
- Ne pas associer ces plantes à des substances diminuant la motilité intestinale telles que le loperamide (Imodium<sup>®</sup>) ou d'autres médicaments qui aggravent la constipation, exposent à une occlusion ou à une déshydratation.
- **Le lin** peut déséquilibrer un traitement par AVK, du fait de ses propriétés antiagrégantes. Soyez attentif à tout signe hémorragique.
- **L'ispaghul** pris avant le repas diminue la glycémie postprandiale, attention chez les patients diabétiques.

**Plantes apparentées aux laxatifs de contact : aloès (*Aloe sp.*), bourdaine (*Rhamnus frangula*), cascara (*Rhamnus purshiana*) et séné (*Cassia sp.*) :**

- Elles ne doivent être utilisées qu'en dernier recours et sur une courte durée, notamment en raison du risque d'accoutumance et d'irritation de l'intestin.
- Ces laxatifs exposent à un risque d'hypokaliémie par augmentation de l'élimination intestinale du potassium. Ils interagissent avec les médicaments hypokaliémisants ou torsadogènes. Prudence donc, en cas de troubles cardiaques.
- Ne pas utiliser ces plantes en cas de douleurs abdominales d'origine inconnue, car elles entraînent une inflammation de la muqueuse colique.
- Ces plantes doivent être utilisées avec précaution en cas d'insuffisance rénale au risque d'aggraver la maladie.

**Les laxatifs dits « naturels » ne sont pas anodins !**

## DOULEUR : PLANTES A VISEE ANTI-INFLAMMATOIRE

### 1. Généralités

L'inflammation est la réponse des tissus vascularisés à une agression. Les causes de cette réaction peuvent être physiques (traumatisme, chaleur, froid, radiations), infectieuses (virus, bactéries, parasites et champignons), chimiques (caustiques, toxines, venins) ou encore d'origine dysimmunitaire (auto-immunité, allergie...). La réaction inflammatoire se manifeste généralement par un érythème, un œdème, une douleur et une sensation de chaleur.

Il existe de nombreux anti-inflammatoires répartis en deux grandes familles :

- Les AINS qui freinent la synthèse des prostaglandines, du thromboxane A2 et de la prostacycline à partir de l'acide arachidonique par inhibition des cyclo-oxygénases. Leurs principaux effets indésirables sont les troubles digestifs (ulcérations gastroduodénales), les réactions d'hypersensibilité (prurit, éruptions cutanées, œdème de Quincke), les insuffisances rénales, etc.

Liste (non exhaustive) des molécules : *acide acétylsalicylique (Aspirine®)*, *célécoxib (Célébrex®)*, *diclofenac (Voltarène®)*, *ibuprofène (Advil®)*, *piroxicam (Feldène®)*, etc

- Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou corticoïdes qui limitent l'activation des cellules de l'inflammation et la libération des médiateurs de l'inflammation (prostaglandines, leucotriènes, interleukines, histamine, etc.). Leurs principaux effets indésirables sont les troubles hydroélectrolytiques, les insuffisances surrénaliennes, les troubles endocriniens et métaboliques, etc.

Liste (non exhaustive) des molécules : *bétaméthasone (Célestène®)*, *méthylprednisolone (Médrol®)*, *prednisone (Cortancyl®)*, *prednisolone (Solupred®)*, etc.

### 2. Les plantes anti-inflammatoires

#### 2.1. Harpagophyton, *Harpagophytum procumbens*, famille des Pédaliacées

##### *Partie utilisée et composants actifs*

La racine de l'harpagophyton est utilisée en phytothérapie. Cette dernière est principalement constituée de glucosides d'iridoïdes (harpagoside, procumbide, harpagide et p-coumaroyl-harpagide), de flavonoïdes et d'hétérosides phénoliques (actéoside et isoactéoside) (55).

### ***Propriétés***

L'harpagophyton est couramment utilisé pour soulager les symptômes articulaires. En 1996, l'European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP) a d'ailleurs reconnu son efficacité. Cependant, selon l'EMA, les données cliniques ne sont pas suffisantes pour conclure à un usage bien établi de l'harpagophyton dans le traitement de l'arthrose mais aussi dans le traitement des douleurs lombaires.

Aucun essai comparant l'harpagophyton à un traitement de référence pour l'arthrose (paracétamol, AINS) n'a été recensé dans la littérature.

Deux études chez l'animal (90) (91), mettent en avant l'absence d'effet anti-inflammatoire de l'harpagophyton administré par voie orale et suggèrent une altération des molécules actives de la plante lors de leur passage dans l'estomac (milieu acide).

L'harpagophyton est également connu pour stimuler l'appétit et pour faciliter la digestion.

### ***Effets indésirables***

Une revue systématique de la littérature a sélectionné une vingtaine d'études cliniques, incluant un total de 4274 patients, pour lesquelles des effets indésirables mineurs attribués à l'harpagophyton ont été décrits chez 138 patients. Il s'agissait pour la plupart de **troubles digestifs** à type de **gastralgies** et de **dyspepsies** et plus rarement d'**allergie**. La racine de la plante était administrée sous différentes formes : poudre, extraits aqueux ou hydroalcooliques (92).

En mars 2012, le bulletin de pharmacovigilance indépendant allemand « Arznei-Telegramm » a signalé six cas de **saignements digestifs** chez des personnes traitées par harpagophyton. Parmi eux, un cas d'ulcère duodénal compliqué de méléna est décrit chez une femme de 81 ans qui prenait depuis plusieurs semaines des infusions d'harpagophyton (93).

Au 30 octobre 2012, la base française de pharmacovigilance rapporte parmi les 60 cas d'effets indésirables imputés à l'harpagophyton, 1 cas de gastrite hémorragique chez une femme de 28 ans (94).

### ***Interactions médicamenteuses***

- Harpagophyton + warfarine (Coumadine®)

Un patient traité simultanément par warfarine et harpagophyton a développé un purpura (46). *In vitro*, la plante inhibe le CYP2C9 dont la warfarine est substrat et expose ainsi à un surdosage en anticoagulant et donc à un risque plus élevé de leurs effets secondaires (45). Une surveillance rapprochée de l'INR est nécessaire en cas d'association de l'harpagophyton avec un AVK.

### ***Contre-indications***

L'utilisation de l'harpagophyton est déconseillée en cas d'ulcères gastroduodénaux.

### ***Grossesse et allaitement***

L'absence d'étude chez l'Homme contre-indique l'utilisation de l'harpagophyton au cours de la grossesse. Il en est de même pour l'allaitement.

### ***Spécialités commercialisées contenant de l'harpagophyton***

- Dolosoft<sup>®</sup> : 450 mg d'extrait sec de racine d'harpagophyton par comprimé
- Elusanes Harpagophyton<sup>®</sup> : 200 mg d'extrait sec de racine d'harpagophyton par gélule
- Harpadol Arkogélules<sup>®</sup> : 435 mg de poudre totale (titrée entre 1,2 et 1,8 % d'harpagoside) de racine d'harpagophyton

### ***Conclusion***

La balance bénéfices-risques de l'harpagophyton semble négative puisque ce dernier provoque des effets indésirables digestifs graves tels que des ulcères et des saignements digestifs, alors que son efficacité dans l'arthrose et les autres douleurs n'est pas établie.

### **2.3. Reine des près, *Filipendula ulmaria*, famille des Rosacées**

#### ***Partie utilisée et composants actifs***

Les sommités fleuries de la reine des près sont utilisées en thérapeutique. Elles sont constituées de flavonoïdes (spiréoside, rutoside, hypéroside) et d'hétérosides d'acides phénols dont la monotropitine (primevéroside de l'aldéhyde salicylique), la spiraéine (primevéroside de l'ester méthylique de l'acide salicylique) libérant lors du séchage et du stockage de l'aldéhyde salicylique, du salicylate de méthyle et des alcools phényléthylique et benzylique (55).

### ***Propriétés***

La reine des près est traditionnellement utilisée dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures, dans les états fébriles et grippaux, comme antalgique (céphalées, douleurs dentaires) et enfin, pour favoriser l'élimination rénale d'eau. Ses propriétés anti-inflammatoires reposent sur l'inhibition des cyclo-oxygénases 1 et 2 (via les dérivés salicylés contenus dans les sommités fleuries) et sur la diminution de la production des cytokines pro-inflammatoires (95).

Cependant aucune étude clinique n'a évalué l'efficacité de la reine des près dans le traitement des douleurs inflammatoires.

### ***Effets indésirables***

Un **choc hypovolémique secondaire à une hémorragie digestive** a été observé chez un enfant de 4 ans. L'endoscopie digestive a montré une hernie hiatale, des érosions et des ulcérations de l'œsophage inférieur ainsi qu'une petite érosion du duodénum. L'enfant auparavant en bonne santé n'avait jamais montré de symptômes liés à ces lésions. Dans les jours précédents l'événement, l'enfant a consommé un sirop contenant plusieurs plantes, dont la reine des près et le saule, prescrit par son pédiatre pour traiter un léger rhume accompagné de fièvre (96). Les salicylates présents dans ces deux plantes pourraient être à l'origine de l'hémorragie digestive.

### ***Interactions médicamenteuses***

Aucune interaction n'est rapportée dans la littérature, cependant compte tenu de la présence de dérivés salicylés dans la reine des près, elle doit être utilisée avec précaution en cas d'association aux anticoagulants, antiagrégants plaquettaires et AINS. Les propriétés diurétiques de la plantes impliquent aussi une attention particulière en cas d'association à des médicaments antihypertenseurs, à d'autres diurétiques ou au lithium.

### ***Contre-indications***

La reine des près ne doit pas être utilisée en cas d'hypersensibilité aux salicylés, d'insuffisance cardiaque et rénale sévère et d'antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylés (5).



### ***Grossesse et allaitement***

Compte tenu de la présence de salicylés et de l'absence de données sur leur toxicité, l'utilisation de la reine des prés pendant la grossesse et l'allaitement doit être évitée (5).

### ***Spécialités commercialisées contenant de la reine des prés***

- Arkogélules Reine des prés<sup>®</sup> : 300 mg de partie aériennes fleuries de reine des prés par gélule.
- Elusanes Reine des prés<sup>®</sup> : 200 mg d'extrait aqueux sec de sommité fleurie de reine des prés par gélule.

### ***Conclusion***

La reine des prés inhibe les cyclo-oxygénases 1 et 2 via les dérivés salicylés contenus dans ses sommités fleuries. Elle ne doit pas être utilisée en cas d'hypersensibilité aux salicylés, d'insuffisance cardiaque et rénale sévère et d'antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylés.

### ***2.4. Saule, Salix alba, famille des Salicacées***

#### ***Partie utilisée et composants actifs***

Selon la pharmacopée européenne, la partie du saule utilisée est l'écorce séchée contenant au minimum 1.5 % de dérivés salicylés. En effet, l'écorce de saule est principalement constituée de dérivés alcooliques salicylés (salicine, fragiline, populine, salicortine, saliréposide) de composées phénoliques (triandrine, vimaline et les acides salicylique, para-hydroxybenzoïque, caféïque, férulique et p-coumarique), de flavonoïdes et de tanins (55).

#### ***Propriétés***

Le saule, souvent qualifié d'« aspirine naturelle », possède des propriétés analgésiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques. Alors que l'ESCOP et la commission E allemande du BfArM reconnaissent l'efficacité de l'écorce de saule pour soulager les douleurs rhumatismales ainsi que les maux de tête et pour diminuer la fièvre, l'EMA confirme son usage bien établi uniquement dans la prise en charge des douleurs lombaires.

L'activité anti-inflammatoire de l'extrait d'écorce de saule est principalement attribuée à la salicine mais aussi aux catéchols et aux flavonoïdes. Ces composés inhibent les cytokines pro-

inflammatoires (TNF-alpha (Tumor Necrosis Factor), la cyclo-oxygénase 2 et le facteur de translocation et de transcription nucléaire (NF-kB) dans les monocytes activés pro-inflammatoires (97).

### ***Effets indésirables***

La monographie de l'EMA sur le saule (98) rapporte les effets secondaires suivants : des **réactions allergiques** (éruptions cutanées, prurit, urticaire, asthme, exanthème) et des **troubles gastro-intestinaux** (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, brûlures d'estomac).

Un **choc hypovolémique secondaire à une hémorragie digestive** a été observé chez un enfant de 4 ans ayant consommé sous forme de sirop du saule et de la reine des près (voir partie ***Effets indésirables*** de la reine des près).

Aussi, une femme de 25 ans ayant des antécédents d'allergie à l'acide salicylique a présenté une **réaction anaphylactique** suite à l'ingestion d'un produit à base d'écorce de saule. Un essoufflement et des démangeaisons diffuses sont apparus soixante-quinze minutes après l'administration du complément alimentaire puis des vertiges importants sont apparus ainsi que des œdèmes au niveau des mains, de la face et du pharynx (99).

Enfin, un **syndrome de détresse respiratoire aiguë** a été décrit chez une femme de 61 ans ayant, trente minutes après la prise d'un supplément à base d'écorce de saule. La patiente ne présentait aucun antécédent d'allergie (100).

### ***Interactions médicamenteuses***

- Saule + antiagrégants plaquettaires et anticoagulants

Le saule a montré un effet antiagrégant plaquettaire chez l'Homme (101). Il augmente donc le risque de saignements propres aux antiagrégants plaquettaires et anticoagulants. Ces associations doivent être évitées (102).

- Saule + aspirine/AINS

La présence de dérivés salicylés dans l'écorce de saule augmente le risque de saignement et d'irritation gastro-intestinale si la plante est associée à l'acide salicylique ou à d'autres AINS.

### ***Contre-indications***

Compte tenu du manque de données sur la toxicité de l'écorce de saule, les précautions d'usage associées à la thérapie par salicylés sont également applicables à la plante. Par conséquent, les personnes présentant une hypersensibilité connue à l'aspirine, des antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylés, un ulcère gastro-duodéal actif, une hémophilie ou d'autres troubles de la coagulation, doivent être averties des risques associés à la consommation de l'écorce de saule (103). Les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale sévère sont également concernés par ces précautions.

### ***Grossesse et allaitement***

Les études sont peu nombreuses concernant l'utilisation du saule au cours de la grossesse. Cependant, en appliquant les recommandations propres à l'aspirine, le saule est contre-indiqué au cours du troisième trimestre de grossesse car un risque de toxicité rénale, d'hypertension pulmonaire fœtale et de fermeture prématurée du canal artériel fœtal existe en cas de prise prolongée (104).

Le saule doit être évité au cours de l'allaitement, en effet, les salicylates passent dans le lait maternel et des cas d'éruptions maculeuses ont été observés chez des nourrissons (5).

### ***Spécialités commercialisées contenant du saule***

- Arkogélules Saule<sup>®</sup> : 250 mg d'extrait sec d'écorce de saule par gélule

### ***Conclusion***

Les propriétés analgésiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques du saule sont reconnues. La présence de dérivés salicylés dans la plante implique les mêmes précautions d'utilisation que celles de l'aspirine.

### 3. Points essentiels à retenir concernant les plantes à visée anti-inflammatoire

**L'harpagophyton, la reine des près et le saule** possèdent des propriétés anti-inflammatoires et comme pour l'allopathie, leur utilisation nécessite certaines précautions :

- ⇒ Privilégier une administration au cours des repas afin de prévenir les effets indésirables digestifs (gastralgies, ulcérations gastroduodénales).
- ⇒ Des cas de saignements digestifs ont été signalés avec **l'harpagophyton**.
- ⇒ L'ensemble de ces plantes doit être utilisé avec précaution en cas d'ulcère gastroduodéal ou en cas d'association aux AINS (ibuprofène (Advil<sup>®</sup>, Nurofen<sup>®</sup>), kétoprofène (Profénid<sup>®</sup>)), aux anticoagulants et aux antiagrégants plaquettaires (clopidogrel (Plavix<sup>®</sup>), acide acétylsalicylique (Kardégic<sup>®</sup>))
- ⇒ **La reine des près et le saule** sont déconseillés chez les personnes présentant une hypersensibilité connue à l'aspirine, des antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylés, une hémophilie ou d'autres troubles de la coagulation, une insuffisance rénale ou hépatique.

## **HYPERCHOLESTEROLEMIE : PLANTES A VISEE HYPOLIPEMIANTE**

### **1. Généralités**

Il existe deux types de cholestérol, le LDL-cholestérol (Low Density Lipoprotein) qualifié de « mauvais » cholestérol car il a la capacité de s'accumuler dans les artères et le HDL-cholestérol (High Density Lipoprotein) qualifié de « bon » cholestérol car il est transporté vers le foie puis éliminé.

L'hypercholestérolémie correspond à un taux élevé de cholestérol dans le sang. C'est un facteur de risque d'athérosclérose, dont les principales complications sont la maladie coronaire, l'accident vasculaire cérébral ischémique et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Les valeurs cibles du LDL-cholestérol sont fixées en fonction des facteurs de risque cardiovasculaire que présentent le patient (âge, antécédents familiaux de maladie coronaire précoce, tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de trois ans, hypertension artérielle permanente traitée ou non, diabète de type 2 traité ou non et HDL-cholestérol inférieur à 0,40 g/L).

Sa prise en charge repose sur un régime diététique adapté visant à modifier le comportement nutritionnel du patient, associé à la pratique d'une activité physique régulière (ex : 30 minutes de marche rapide par jour). Les règles hygiéno-diététiques visent à corriger une éventuelle surcharge pondérale, diminuer l'apport en graisses saturées (viande grasse, charcuterie, beurre) au profit de graisses mono ou polyinsaturées (oméga 3 et 6), augmenter la consommation de fibres et de micronutriments naturels (fruits, légumes, céréales) et préférer l'utilisation d'aliments enrichis en stérols végétaux (ex : margarine). La consommation d'alcool doit également être limitée (105).

Lorsque les mesures hygiéno-diététiques ne sont pas suffisantes pour atteindre les valeurs de LDL-cholestérol cibles, alors il est nécessaire de débiter un traitement pharmacologique. Les traitements médicamenteux cités dans les références sont les inhibiteurs de la HMG CoA réductase ou statines (atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine), les fibrates (bézafibrate, ciprofibrate, fénofibrate, gemfibrozil), l'ézétimibe (Ezétrol<sup>®</sup>) et la colestyramine (Questran<sup>®</sup>) (105).

La phytothérapie est utilisée comme alternative dans cette indication. Néanmoins aucune société savante n'a édité de recommandation sur son usage. La revue Prescrire recommande

d'ailleurs de choisir un médicament avec une efficacité clinique démontrée, dont le statut garantit le mieux la qualité pharmaceutique et l'évaluation clinique.

## 2. Les plantes

### 2.1. Ail, *Allium sativum*, famille des Liliacées

#### *Partie utilisée et composants actifs*

Le bulbe d'ail frais ou sec est utilisé en phytothérapie. Il est principalement constitué de composés soufrés tel que l'alliine, transformée par l'alliinase en allicine lorsque les tissus du bulbe sont broyés (55).

#### *Propriétés*

De nombreuses propriétés sont attribuées à l'ail : hypocholestérolémiant, antihypertenseur, antithrombotique, fibrinolytique, antimicrobien et antioxydant (5).

L'efficacité de l'ail pour réduire le cholestérol total et le LDL cholestérol a été confirmée par les auteurs d'une méta-analyse de 39 essais incluant 2298 patients. La majorité des études utilisait de l'ail sous forme de poudre, administré à des doses comprises entre 600 et 5600 mg par jour pendant plus de 8 semaines (106).

#### *Effets indésirables*

La monographie de la commission E allemande du *BfArM* rapporte les effets indésirables suivants liés à la consommation d'ail : **maux de tête, fatigue, altération de la fonction plaquettaire augmentant le risque de saignement, troubles gastro-intestinaux, sueurs, modification de la flore intestinale et hypoglycémie** (61).

De nombreux cas de **saignements**, en particulier en post-opératoire, attribués à la consommation d'ail ont été décrits :

- **hématome épidural** spontané ayant conduit à une paraplégie chez une femme de 87 ans ayant consommé 4 gousses d'ail par jour pendant une période indéterminée (107).
- **hématome rénal** post lithotritie extracorporelle chez un patient de 51 ans traité depuis un an par 600 mg d'extrait d'ail deux fois par jour pour réduire son cholestérol (108).

- **épisode de saignement** qui a nécessité une transfusion sanguine chez un homme de 72 ans ayant subi une résection transurétrale de la prostate et traité par des comprimés à base d'ail depuis plusieurs années (109).
- **hémorragie rétrobulbaire** bilatérale suite à une chirurgie du strabisme chez une patiente de 54 ans ayant consommé la veille de l'opération l'équivalent de 5 g de bulbe frais d'ail (110).

Ces saignements sont certainement liés à l'action de l'ail sur l'agrégation plaquettaire et sur certains facteurs de la coagulation (fibrinogène) (111). Une étude *in vitro* attribuent ces effets à l'ajoène, un composé organo-sulfuré formé par la liaison de trois molécules d'allicine (112).

Le risque d'allergie attribué à l'ail est estimé à environ 1 % des personnes l'utilisant à des fins thérapeutiques (113). Un homme de 52 ans a présenté à deux reprises une **réaction anaphylactique** dans les minutes suivant l'ingestion d'ail (114).

#### *Interactions médicamenteuses*

- Ail + anticoagulants, antiagrégants plaquettaires + AINS

Les épisodes de saignements associés à la consommation d'ail laissent supposer que, par addition d'effet, son association aux anticoagulants ou aux antiagrégants plaquettaires augmente fortement le risque de saignement (voir partie *Effets indésirables*).

Notons que deux patients traités par warfarine ont vu leur INR (habituellement stable) doubler suite à la consommation d'ail. Nous ne connaissons cependant ni la durée de consommation, ni la dose d'ail utilisée (20).

En revanche, l'effet inverse est également rapporté : une diminution de l'INR a été observée chez un patient traité par fluindione et consommant quotidiennement 600 mg d'extrait d'ail (21).

Il est donc important d'être vigilant en cas d'association de l'ail avec des anticoagulants ou des antiagrégants plaquettaires.

- Ail + antihypertenseurs

L'ail présente une activité antihypertensive, son association à d'autres molécules ayant le même effet nécessite donc une surveillance de la pression artérielle et de l'apparition de signe clinique d'hypotension artérielle (fatigue, vertiges étourdissement...) (115).

Un cas d'interaction avec le lisinopril (Zestril<sup>®</sup>) est rapporté chez un patient qui a vu sa tension artérielle chuter de 135/90 mmHg à 90/60 mmHg, 3 jours après avoir débuté la prise de capsules d'ail. A l'arrêt de ces dernières, la tension artérielle a progressivement réaugmenté (116).

- Ail + Pgp

L'ail induit une surexpression de la Pgp intestinale et peut ainsi interférer dans le métabolisme (diminution de l'absorption et augmentation de l'élimination) des substrats de cette protéine d'efflux (117).

- Ail + inhibiteurs de protéase

Une étude chez 9 volontaires sains traités par saquinavir (Invirase<sup>®</sup>) et de l'ail a mis en évidence une diminution des taux sanguins de l'inhibiteur de protéase (diminution de l'ASC) du saquinavir de 51 %, de sa concentration minimale de 49 % et de sa concentration maximale de 54 %). Ces observations soulèvent un risque d'inefficacité du saquinavir s'il est associé à l'ail (118). Le mécanisme de cette interaction n'est pas connu mais les auteurs supposent que l'ail réduit la biodisponibilité du saquinavir par induction de la Pgp intestinale.

Une étude clinique similaire réalisée sur le ritonavir (Norvir<sup>®</sup>) rapporte une diminution de 17 % de l'ASC lorsque l'ail est associé. Ce résultat est moins significatif que pour le saquinavir (119).

- Ail + isoniazide

Les résultats d'une étude chez le lapin montrent que l'extrait aqueux d'ail diminue significativement l'ASC de l'isoniazide de 44,7 % et sa concentration maximale de 65 %. Les auteurs suggèrent que l'ail diminue l'absorption intestinale de l'isoniazide mais des études sont nécessaires pour préciser le mécanisme et pour évaluer l'effet chez l'Homme (120).

### ***Contre-indications***

Un traitement à base d'ail doit être interrompu au moins 7 jours avant une opération chirurgicale afin de limiter toute augmentation du risque de saignement (121).

L'hypersensibilité à l'ail est également une contre-indication.



### ***Grossesse et allaitement***

Les gousses d'ail fraîches largement présentes dans notre alimentation peuvent être consommées par la femme enceinte ou allaitante. Cependant l'effet des extraits standardisés ou non n'a pas été étudié au cours de la grossesse et de l'allaitement, il est donc recommandé de ne pas utiliser de compléments alimentaires à base d'ail.

Notons que la consommation d'ail peut modifier le goût du lait maternel (122).

### ***Spécialités commercialisées contenant de l'ail***

- Arkogélules Inod'ail® : 430 mg de poudre de bulbe par gélule
- Elusanes Ail® : 140,25 mg d'extrait sec de bulbe + 24.75 mg de poudre de bulbe par gélule

### ***Conclusion***

Un risque hémorragique est attribué à l'ail ainsi que quelques interactions médicamenteuses notamment avec les anticoagulants, les antihypertenseurs et certains inhibiteurs de la protéase du VIH.

## **2.2. Fenugrec, *Trigonella foenum-graecum*, famille des Fabacées**

### ***Partie utilisée et composants actifs***

La partie utilisée en phytothérapie est la graine. Elle est constituée de mucilages (20 à 45 %), de protéines (environ 27 %), de saponines, d'acides aminés (4-hydroxyisoleucine), de flavonoïdes et de lipides dont l'acide linoléique et l'acide linoléique (55).

### ***Propriétés***

L'EMA reconnaît l'usage traditionnel du fenugrec par voie orale pour stimuler l'appétit et en cataplasme pour soulager les inflammations locales (123). Cependant, de nombreuses études se sont intéressées aux propriétés hypoglycémiantes, hypocholestérolémiantes et hypolipémiantes de la plante. Ces propriétés seraient associées à la teneur importante en fibres et en saponine qui permettent de réduire l'absorption gastro-intestinale de glucose et de cholestérol et d'augmenter l'excrétion d'acide biliaire (124). Selon Jette L *et al.* la 4-hydroxyisoleucine, un acide aminé propre au fenugrec serait également responsable des effets de la plante sur la glycémie et le cholestérol. Cet acide aminé stimule la sécrétion d'insuline dépendant de la glycémie, par un effet direct sur les ilots pancréatiques et améliore la

sensibilité de l'organisme à l'insuline. Une diminution des taux sanguins de triglycérides et de cholestérol a été observée chez le cobaye après administration de 4-hydroxyisoleucine (125).

### *Effets indésirables*

Deux publications mettent en évidence le **risque d'allergie** après ingestion, inhalation ou application externe de fenugrec. La première publication (126) fait état de deux cas d'allergie immédiate après inhalation et application externe de poudre de graine de fenugrec. Dans le premier cas, l'inhalation de la poudre a donné lieu à une rhinorrhée, une respiration sifflante et des évanouissements. Le deuxième cas concerne un patient souffrant d'asthme chronique qui a développé un **œdème de Quincke** associé à une respiration sifflante après l'application de pâte de fenugrec sur son cuir chevelu. La seconde publication (127) rapporte un cas d'**asthme et de rhinite** chez un patient ayant consommé par voie orale de la poudre de fenugrec. Le prick-test s'est avéré positif à la poudre de fenugrec.

Des **diarrhées** et des **flatulences** ont été observées au cours d'une étude incluant soixante patients recevant quotidiennement 25 g de graine de fenugrec durant 24 semaines (128).

### *Interactions médicamenteuses*

- Fenugrec + antidiabétiques oraux (sulfamides) et insuline

Cette interaction repose sur l'addition d'effets hypoglycémiants. Si le fenugrec est associé à un médicament antidiabétique, le contrôle glycémique doit être renforcé.

- Fenugrec + warfarine

Une femme de 67 ans traitée par warfarine pour une fibrillation auriculaire a vu son INR augmenter de 2,3 à 3,4 deux semaines après avoir débuté la prise d'extrait de feuille de boldo et de graine de fenugrec. Cette patiente présentait habituellement un INR très équilibré, compris entre 2 et 3. Après l'arrêt de l'association boldo-fenugrec, l'INR s'est normalisé à 2,6. L'étude détaillée du cas a permis aux auteurs d'imputer l'augmentation de l'effet anticoagulant au mélange boldo-fenugrec (42).

Il est recommandé d'avertir les patients traités par anticoagulant d'un probable risque hémorragique et de renforcer la surveillance de l'INR en cas de consommation de graine de fenugrec.

### ***Contre-indications***

Sreeja S *et al.* ont montré *in vitro* que le fenugrec a une activité modulatrice sélective des récepteurs oestrogéniques et ainsi une activité stimulante sur les cellules cancéreuses hormono-sensibles du sein. Par conséquent, les patients atteints de cancers hormono-dépendants devraient éviter de consommer cette plante (129).

Le fenugrec est également contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la plante et en cas de diabète mal équilibré.

### ***Grossesse et allaitement***

Chez la souris, l'administration de hautes doses de fenugrec (entre 500 et 1000 mg/kg/jour) pendant toute la durée de la gestation a entraîné une augmentation du taux de mortalité fœtale, une diminution de la taille de la portée, une réduction du poids fœtal et une augmentation de l'incidence des malformations (130).

Aucune donnée n'est disponible chez l'homme, par mesure de précaution, l'EMA recommande de ne pas utiliser de fenugrec chez la femme enceinte. Il en est de même pour les femmes qui allaitent (123).

### ***Spécialités commercialisées contenant du fenugrec***

- Arkogélules Fenugrec<sup>®</sup> : 495 mg de poudre de graine de fenugrec par gélule.
- Elusanes Fenugrec<sup>®</sup> : 250 mg de poudre de graine de fenugrec par gélule.
- Fénugrène<sup>®</sup> : 147 mg extrait hydroalcoolique sec de graine de fenugrec par comprimé.

### ***Conclusion***

Le fenugrec doit être utilisé avec précaution en cas d'association à un traitement hypocholestérolémiant ou hypoglycémiant. Des réactions allergiques sont possibles par voie orale (rhinite, asthme) et un risque d'interaction avec la warfarine existe.

### **2.3. Ispaghul, *Plantago ovata*, famille des Plantaginacées**

#### ***Partie utilisée et composants actifs***

Ce sont les graines mûres et sèches qui sont utilisées et plus particulièrement le tégument qui contient 20 à 30 % de mucilages (55).

### ***Propriétés***

L'ispaghul présente différentes activités : laxative, hypocholestérolémiante et hypoglycémiant.

Les propriétés laxatives de l'ispaghul sont liées aux nombreux mucilages contenus dans le tégument des graines (voir chapitre «**Constipation : plantes à visée laxative** »).

L'EMA reconnaît l'usage bien établi de l'ispaghul comme traitement adjuvant à un régime alimentaire dans l'hypercholestérolémie. La plante réduirait le taux cholestérol total de près de 5 à 10 % et le taux de cholestérol LDL d'environ 7 %, mais n'a aucun effet sur le cholestérol HDL (131).

L'effet de l'ispaghul sur la glycémie a été étudié par Pastors JG *et al.* Dans leur étude contrôlée par placebo, 18 patients diabétiques non insulino-dépendants ont été répartis au hasard pour recevoir soit 6,8 g de tégument de graine d'ispaghul soit un placebo avant le petit déjeuner et avant le dîner. La glycémie postprandiale maximale a été réduite de 14 % au petit déjeuner et de 20 % au dîner par rapport au placebo. Les concentrations sériques d'insuline postprandiales mesurées après le petit déjeuner ont été réduites de 12 % par rapport au placebo (57).

### ***Effets indésirables***

Se référer au chapitre « **Constipation : plante à visée laxative** ».

### ***Interactions médicamenteuses***

Se référer au chapitre « **Constipation : plante à visée laxative** ».

### ***Contre-indications***

Se référer au chapitre « **Constipation : plante à visée laxative** ».

### ***Grossesse et allaitement***

Se référer au chapitre « **Constipation : plante à visée laxative** ».

### ***Spécialités commercialisées contenant de l'ispaghul***

Se référer au chapitre « **Constipation : plante à visée laxative** ».

## ***Conclusion***

L'EMA reconnaît l'usage bien établi de l'ispaghul dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie. Le risque d'obstruction intestinale doit être pris en compte, tout comme la capacité de la plante à réduire l'absorption digestive d'autres médicaments dont la prise est concomitante.

### 2.4. Levure de riz rouge, *Monascus purpureus*

#### ***Propriétés***

Le riz fermenté avec la levure de riz rouge est obtenu après divers procédés, en particulier par extraction des produits de la fermentation du riz par la levure *Monascus purpureus*. Cette moisissure contient des monacolines dont la principale est la monacoline K également appelée lovastatine (non commercialisée en France). Une activité hypocholestérolémiante est attribuée à la levure de riz rouge car la monacoline K qu'elle contient possède les mêmes caractéristiques chimiques et pharmacologiques que les statines (132).

Une méta-analyse de 93 essais incluant 9625 patients atteints de dyslipidémie conclut à l'efficacité de la levure de riz rouge pour réduire les taux sériques de cholestérol total, de LDL-cholestérol et de triglycérides. La majorité de ces essais employait des doses journalières de 10 mg de monacoline K sur une durée variant entre quatre et vingt-quatre semaines. L'effet de la levure de riz rouge était comparé à celui d'un placebo ou à un médicament hypocholestérolémiant (statines ou autres) (133).

L'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments a validé l'allégation «contribue au maintien d'une cholestérolémie normale» pour les compléments alimentaires à base de levure de riz rouge apportant 10 mg de monacoline K par jour.

#### ***Effets indésirables***

Les effets indésirables de la levure de riz rouge sont nombreux et similaires à ceux des statines.

Depuis la création de son dispositif de nutrivigilance en 2009, l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) a reçu 25 signalements d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la levure de riz rouge. Parmi ces signalements, neuf cas d'**atteinte musculaire**

dont une associée à des douleurs articulaires et trois cas d'**augmentation des transaminases** sont retrouvés (134).

Voici deux cas illustrant les signalements reçu par l'ANSES :

- Un homme de 50 ans s'est plaint de faiblesse musculaire un mois après avoir commencé un traitement par levure de riz rouge. L'activité de la créatine phosphokinase (CPK) a été mesurée et s'est avérée être supérieure à deux fois la valeur normale haute. 3 semaines après l'arrêt du complément alimentaire, les symptômes d'atteinte musculaire se sont normalisés. Huit mois plus tard, le patient a repris la préparation de levure de riz rouge et le taux de CPK a de nouveau augmenté (135).
- Un traitement par simvastatine (Zocor<sup>®</sup>) a été interrompu chez une femme de 61 ans ayant présenté des douleurs musculaires et une augmentation du taux de CPK. Après la disparition des douleurs et la normalisation des enzymes, la patiente a débuté un traitement par levure de riz rouge. Deux mois plus tard, des effets secondaires similaires à ceux de la simvastatine apparaissaient (136).

La littérature décrit également un cas de **neuropathie périphérique** chez un homme de 63 ans qui prenait de la levure de riz rouge à dose inconnue depuis six ans. Le patient suivait également un traitement par imatinib, à raison de 400 mg/j depuis trois ans. Les symptômes neurologiques ont régressé trois mois après l'arrêt de la levure de riz rouge et ne sont pas réapparus. L'imatinib n'a jamais été arrêté. Notons que les neuropathies périphériques sont des effets indésirables rares des statines (137).

D'autre part, un homme de 26 ans a présenté une **réaction anaphylactique** sévère (éternuements, rhinite, conjonctivite, prurit généralisé suivi d'une urticaire généralisée et de dyspnée) quelques minutes après avoir manipulé de la viande crue et des épices contenant de la levure de riz rouge pour la préparation de saucisses. Les tests cutanés effectués étaient fortement positifs à la poudre de levure de riz rouge et l'analyse sérologique a révélé la présence d'immunoglobulines E spécifiques de *Monascus purpureus* (138). Un second cas de **réaction allergique** a été décrit chez un homme de 36 ans après manipulation de levure de riz rouge utilisée comme colorant alimentaire, notamment dans la préparation de viande hachée, de salami et de chorizo (139).

### ***Interactions médicamenteuses***

Selon Chen CH *et al.*, la monacoline K est un substrat des isoenzymes 3A4 et 2C8 du cytochrome P450 (CYP3A4 et CYP2C8) et de la Pgp (140). Par conséquent, la prise concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4, du CYP2C8 ou de la Pgp avec la levure de riz rouge peut augmenter significativement la concentration plasmatique de la monacoline K et majore donc le risque d'apparition de ses effets indésirables doses-dépendants.

Les molécules concernées sont les suivantes :

- Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : macrolides, acide fusidique, antifongiques azolés, antirétroviraux, inhibiteurs des protéines kinases, amiodarone, ciclosporine, cimétidine, diltiazem, ticagrélor, triclabendazole, jus de pamplemousse, etc. (141).
- Inhibiteurs puissants du CYP2C8 : gemfibrozil, ticagrélor, triméthoprim, sorafénib, lapatinib, pazopanib, déférasirox, atazanavir, etc. (142).
- Inhibiteurs puissants de la Pgp : inhibiteurs calciques, antiarythmiques, antiagrégants plaquettaires (dipyridamole, ticagrélor), macrolides, inhibiteurs de protéases, antifongiques azolés, inhibiteurs des protéines kinases, etc. (143).

Un cas illustrant les interactions précédentes a été décrit. Il s'agit d'une femme de 28 ans, greffée du rein et traitée quotidiennement par 300 mg de ciclosporine, qui a présenté une rhabdomyolyse asymptomatique deux mois après avoir commencé un traitement par levure de riz rouge. Le taux de CPK à 1050 UI/L lors du diagnostic a diminué à 600 UI/L deux semaines après l'arrêt du complément alimentaire (144).

### ***Contre-indications***

La levure de riz rouge est contre indiquée chez les patients souffrant d'atteinte hépatique évolutive ou traités avec des médicaments hypocholestérolémiant de type statine ou ayant dû arrêter ces médicaments suite à l'apparition d'effets indésirables.

### ***Grossesse et allaitement***

Une revue systématique de la littérature au sujet du risque d'utilisation des statines au cours de la grossesse suggère que ces dernières sont peu susceptibles d'être des agents tératogènes majeurs. Néanmoins, jusqu'à ce que plus de données soient disponibles, les statines doivent être évitées pendant la grossesse et les femmes enceintes exposées à ce type de traitement étroitement surveillées (145). La lovastatine faisait partie de cette revue.

L'Association Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) préconise de ne pas consommer de levure de riz rouge au cours de l'allaitement du fait de la contre-indication des statines dans cette situation.

***Spécialités commercialisées contenant de la levure de riz rouge***

- Arkogélules Levure de riz rouge<sup>®</sup> : 2,5 mg de monacoline k par gélule
- Arterin<sup>®</sup> : 315 mg de levure de riz rouge dont 4,8 mg de monacoline k par comprimé
- Coracol<sup>®</sup> : 313 mg de levure de riz rouge dont 5 mg de monacoline k par comprimé
- Granions Levure de riz rouge<sup>®</sup> : 375 mg de levure de riz rouge dont 1,5 mg de monacoline k par gélule
- Santé verte Levure de riz rouge<sup>®</sup> : 600 mg de levure de riz rouge dont 2,4 mg de monacoline k par comprimé

Il convient de garder à l'esprit que le statut de complément alimentaire de ces préparations à base de riz fermenté avec la levure de riz rouge ne garantit ni leur composition, ni leur qualité. L'ajout frauduleux de substances médicamenteuses synthétiques dans des compléments alimentaires est une pratique documentée (146).

***Conclusion***

La monacoline K présente dans la levure de riz rouge possède la même activité que les statines. Son association à des inhibiteurs puissants du CYP3A4, du CYP2C8 ou de la Pgp entraîne un risque accru d'apparition de ses effets indésirables (atteintes musculaires et hépatiques).



### 3. Points essentiels à retenir concernant les plantes à visée hypolipémiante

La prise en charge de l'hypercholestérolémie repose avant tout sur un régime diététique adapté (diminuer l'apport en graisses saturées au profit de graisses mono ou polyinsaturées et augmenter la consommation de fibres et de micronutriments naturels), associé à la pratique d'une activité physique régulière (ex : 30 minutes de marche rapide par jour).

**L'ail, le fenugrec, l'ispaghul et la levure de riz rouge** sont connus pour diminuer le cholestérol mais leur utilisation nécessite certaines précautions :

- ⇒ L'**ail** interagit avec les traitements antihypertenseurs, avec certains traitements anti-VIH (saquinavir) et avec les AVK. Interrompre un traitement à base d'**ail** au moins 7 jours avant une opération chirurgicale afin de limiter toute augmentation du risque de saignement.
- ⇒ La **levure de riz rouge** est contre indiquée chez les patients souffrant d'atteinte hépatique évolutive ou traités avec des médicaments hypocholestérolémiants à base de statine ou ayant dû arrêter ces médicaments suite à l'apparition d'effets indésirables. L'association de la **levure de riz rouge** à un inhibiteur puissant du CYP3A4 ou du CYP2C8 ou de la Pgp entraîne un risque accru d'apparition de ses effets indésirables (atteintes musculaires et hépatiques).
- ⇒ Eviter la prise de **fenugrec** en cas de diabète mal équilibré, car ce dernier est hypoglycémiant. La plante est de plus contre-indiquée en cas d'antécédents de cancer hormono-sensible, du fait de ses effets oestrogéniques.
- ⇒ L'**ispaghul** risque de diminuer l'absorption d'autres médicaments (notamment : lithium, carbamazépine, digoxine, fer, calcium, zinc, vitamine B12 et warfarine). Respecter un intervalle d'une demi-heure à une heure avec la prise d'un autre médicament. De plus, pris avant le repas, l'**ispaghul** diminue la glycémie postprandiale, attention chez les patients diabétiques.

## IMMUNITE : PLANTES A VISEE IMMUNOSTIMULANTE

### 1. Généralités

Les immunostimulants sont essentiellement prescrits en début d'automne, en prévention des pathologies hivernales ORL et bronchiques. Des spécialités composées d'antigènes bactériens (Biostim<sup>®</sup>, Imocur<sup>®</sup>, Imudon<sup>®</sup>, Ribomunyl<sup>®</sup>, etc.) ont longtemps été utilisées dans cette indication. Cependant, au vu de leur balance bénéfices-risques défavorable, l'ANSM a imposé leur retrait du marché en septembre 2005. Des effets indésirables graves ont été décrits avec ces médicaments : des atteintes cutanées, des angioedèmes, des hépatites, des fièvres ou malaises et des atteintes hématologiques (147).

Aujourd'hui, afin de stimuler ses défenses immunitaires, le patient peut s'orienter vers des produits constitués de plantes, d'huiles essentielles, de probiotiques, de vitamines ou encore d'oligoéléments. Mais ceux-ci sont indissociables d'une alimentation équilibrée, variée et d'un repos de bonne qualité.

### 2. Les plantes immunostimulantes

L'andrographis (*Andrographis paniculata*), l'échinacée (*Echinacea sp*), l'éléuthérocoque (*Eleutherococcus senticosus*) et le ginseng (*Panax ginseng*) sont des plantes connues pour leurs propriétés immunomodulatrices. Les polysaccharides sont les constituants immunostimulants de ces plantes et leur mécanisme d'action est lié à leurs dérivés cataboliques, les galactosyls. Ces derniers ont une action sur les polynucléaires et macrophages qui présentent des récepteurs pour leur structure. Leur liaison augmente la phagocytose. Ils agissent également sur la sécrétion par les cellules du système immunitaire de certaines cytokines : l'interleukine 1 (IL-1), l'interleukine 6 (IL-6) et le TNF-alpha. Enfin, ils ont un effet sur la transformation des lymphocytes B et sur la prolifération des lymphocytes T (148).

#### 2.1. Andrographis, *Andrographis paniculata*, famille des Acanthacées

##### *Partie utilisée et composants actifs*

Les feuilles d'andrographis sont utilisées en phytothérapie. Elles sont principalement constituées de lactones diterpéniques, sous forme libre ou glycosylée :

(andrographolide, déoxyandrographolide, 11,12-didéhydro-14-déoxyandrographolide, néoandrographolide, andrographiside, etc.) et de polysaccharides (arabinogalactane) (149).

### ***Propriétés***

L'organisation mondiale de la santé (OMS) reconnaît l'usage de l'andrographis pour la prévention et le traitement des infections respiratoires sans complication, comme le rhume, la sinusite, la bronchite et la pharyngite.

Les propriétés immunostimulantes de la plante ont été objectivées chez des souris vaccinées contre *Salmonella typhimurium*. La production d'anticorps spécifiques et la capacité à induire une réaction immunitaire à médiation cellulaire ont été augmentées de façon statistiquement significative dans les groupes ayant reçu au préalable des extraits de *Andrographis paniculata* (150).

Notons que la plante a aussi montré *in vitro* un effet antioxydant par l'intermédiaire de ses andrographolides (151).

L'efficacité de l'andrographis dans la prévention et le traitement des infections des voies respiratoires a essentiellement été étudiée avec un extrait normalisé (Kan Jang<sup>®</sup>) fabriqué et commercialisé en Suède et associant des extraits d'andrographis et d'éléuthérocoque.

Une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, incluant 107 jeunes adultes, a évalué l'efficacité du Kan Jang<sup>®</sup> pour prévenir le rhume. Durant 3 mois d'hiver, les patients ont reçu chaque jour soit 2 comprimés de la préparation à base de plantes soit 2 comprimés de placebo. L'analyse de la fréquence d'apparition des rhumes à la fin du premier mois n'a révélé aucune différence significative. Toutefois, à la fin du troisième mois, le groupe Kan Jang<sup>®</sup> présentait un taux d'incidence des rhumes de 30 % contre 62 % dans le groupe placebo (152).

Une revue systématique de la littérature évaluant l'efficacité et la tolérance de l'andrographis dans le traitement des infections respiratoires hautes et incluant 896 patients, a également conclu à la supériorité du Kan Jang<sup>®</sup> par rapport au placebo (153).

### ***Effets indésirables***

Dans leur revue systématique, Coon JT *et al.* mettent en évidence des effets indésirables bénins et réversibles incluant **des réactions d'hypersensibilité, une fatigue, des maux de tête et des diarrhées** (153).

### ***Interactions médicamenteuses***

#### **- Andrographis + CYP1A2, 2C9, 3A4, Pgp**

Une étude *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains et de rat met en évidence un effet inhibiteur de l'andrographolide sur les CYP1A2, 2C9 et 3A4 (154). A l'inverse, l'andrographolide et d'autres lactones diterpéniques de l'andrographis ont montré un effet inducteur sur le CYP1A1 (155). La Pgp peut aussi être modulée par l'andrographis : une étude *in vitro* sur des iléons de rat conclut à un effet inhibiteur modéré de la plante sur la protéine d'efflux (156).

En cas d'association à l'andrographis, les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par ces cytochromes ou la Pgp risquent d'être modifiées. Cependant, des études cliniques sont nécessaires pour confirmer ces observations.

#### **- Andrographis + antidiabétiques oraux et insuline**

Cette interaction repose sur une addition d'effet, augmentant ainsi le risque d'hypoglycémie.

Une étude montre que l'administration d'extrait d'andrographis chez le rat diabétique et non diabétique a permis une diminution de la glycémie. Le composé responsable de cet effet est l'andrographolide (157). Ces observations ont été confirmées par une autre étude ayant comparé l'andrographis à la margose (*Momordica charantia*), une plante de la famille des cucurbitacées dont le potentiel pour réduire les taux sanguin de glucose est bien établi (158).

Chez les patients diabétiques, il est donc conseillé de rapprocher les surveillances glycémiques en cas de traitement par andrographis.

#### **- Andrographis + antihypertenseurs**

Cette interaction repose sur une addition d'effet, augmentant ainsi le risque d'hypotension.

*In vitro* et chez l'animal, un effet hypotenseur a été attribué aux extraits d'andrographis. Une lactone diterpénique de la plante, le 11,12-didéhydro-14 déoxyandrographolide serait responsable de cet effet, son mécanisme d'action n'est cependant pas connu. Les données sont limitées, mais il faut garder à l'esprit cette probable interaction et renforcer la surveillance tensionnelle chez les patients traités par antihypertenseurs et andrographis (159).

- Andrographis + cytotoxiques

L'interaction correspond à un antagonisme pharmacodynamique car les propriétés antioxydantes de l'andrographis risquent de compromettre l'efficacité de certains cytotoxiques dont le mécanisme d'action repose sur un stress oxydatif. La littérature ne recense aucun cas d'interaction mais par mesure de précaution, il est préférable de ne pas associer une plante antioxydante et un cytotoxique.

- Andrographis + immunosuppresseurs

Cette association correspond également à un antagonisme pharmacodynamique. Aucune étude et aucun cas en clinique n'ont confirmé cette interaction, mais sur la base de son activité immunomodulatrice documentée, par mesure de précaution, l'andrographis doit être utilisée avec prudence chez les patients prenant des médicaments immunosuppresseurs.

***Contre-indications***

L'andrographis doit être utilisé avec précaution chez les patients diabétiques et traités par antihypertenseurs. De plus, du fait de ses propriétés immunostimulantes, l'andrographis n'est pas recommandée chez les patients atteints de maladies systémiques progressives et d'autres maladies auto-immunes ainsi que chez les patients atteints du VIH ou greffés.

***Grossesse et allaitement***

La sécurité d'emploi de l'andrographis au cours de la grossesse et de l'allaitement n'a pas été étudiée. Son utilisation doit donc être évitée (149).

***Spécialités commercialisées contenant de l'andrographis***

- Acti'Rub<sup>®</sup> : 450 mg d'extrait sec d'andrographis titré à 5 % en andrographolides par comprimé (+ *Echinacea purpurea*, *Astragalus membranaceus*, N-Acétyl-Cystéine, Vitamine C, *Verbascum thapsus*, *Thymus vulgaris*, *Salix alba*, *Tanacetum parthenium*, *Sambucus nigra*, Oxyde de Zinc, *Eucalyptus globulus*).
- Lactibiane Défenses<sup>®</sup> : 120 mg d'extrait de feuille d'andrographis dont 12 mg d'andrographolides par gélule (+ ferments lactiques, vitamine C, magnésium et zinc).

## **Conclusion**

L'andrographis semble bien tolérée, cependant, elle doit être utilisée avec précaution chez les patients traités par antidiabétiques oraux ou insuline, en cas d'association avec les antihypertenseurs, les immunosuppresseurs ou les cytotoxiques.

### **2.2. Echinacée pourpre, *Echinacea purpurea*, famille des Astéracées**

Trois espèces d'échinacées existent : *Echinacea angustifolia* et *Echinacea pallida* et *Echinacea purpurea*. L'espèce la plus utilisée est l'*Echinacea purpurea*.

#### ***Partie utilisée et composants actifs***

La racine et les parties aériennes de l'échinacée sont utilisées en phytothérapie. Elles contiennent principalement des polysaccharides, une huile essentielle, des alkylamides, des polyalcènes et des dérivés de l'acide caféique (160).

#### ***Propriétés***

L'échinacée a des propriétés immunostimulantes. En effet, des études réalisées *in vitro* et *in vivo* suggèrent que celle-ci stimule la phagocytose et la sécrétion de cytokines par les macrophages et les lymphocytes (161). Des propriétés antivirales et antibactériennes lui sont également attribuées. Ainsi, l'échinacée est indiquée dans la prévention et le traitement des infections des voies respiratoires supérieures. Cependant, selon Barnes J *et al.*, il n'est pas possible de conclure à une réelle efficacité de la plante chez l'Homme. Les études existantes aboutissent à des résultats trop disparates et ne permettent pas d'établir la dose, le type de préparation et la durée de traitement efficaces (162).

#### ***Effets indésirables***

Le centre de pharmacovigilance d'Uppsala, centre collaborateur de l'OMS pour la pharmacovigilance internationale, comptait fin 2004 un total de 259 rapports reçus, décrivant 537 effets indésirables secondaires à un traitement par échinacée. **Douleurs abdominales, œdèmes de Quincke, dyspnées, nausées, prurits, éruptions cutanées (érythèmes et urticaires)** sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (162).

L'analyse de bases de données australiennes dénombre, parmi 51 notifications, 26 cas évoquant une **réaction d'hypersensibilité** tels que des **cas d'anaphylaxie**, de **crises**

**d'asthme, d'urticaire** ou **d'angioedème**. Dans 94 % des cas, les symptômes sont apparus dans les 24 heures suivant l'ingestion de l'échinacée (163).

Un essai clinique randomisé publié fin 2003 a comparé en double aveugle un extrait d'*Echinacea purpurea* versus un placebo, chez 407 enfants âgés de 2 ans à 11 ans, gênés par une infection respiratoire haute. Aucune efficacité n'a été mise en évidence mais des **éruptions cutanées** ont été observées chez 7,1 % des enfants traités par échinacée contre 2,7 % des enfants recevant le placebo (164).

Un homme de 41 ans se traitant régulièrement par échinacée a présenté 4 épisodes **d'érythème noueux** en l'espace de 18 mois. Au cours de l'année suivant l'arrêt définitif de l'échinacée : aucun nouvel épisode d'érythème noueux n'a été observé (165).

Un cas d'**hépatite auto-immune cholestatique** a été rapporté chez un homme de 45 ans consommant depuis 1 mois 1500 mg de racine d'échinacée par jour (dose thérapeutique). A l'arrêt de ce traitement, les taux d'enzymes hépatiques se sont spontanément normalisés (166).

Une femme de 51 ans a présenté une **leucopénie** (3,3 G/L) après avoir consommé pendant 2 mois, 1350 mg d'échinacée par jour. A l'arrêt du traitement, son taux de globules blancs s'est normalisé. Un an plus tard, la patiente a recommencé le même traitement par échinacée et une leucopénie (2,8 G/L) a de nouveau été observée (réintroduction positive) (167).

Un cas d'**exacerbation de pemphigus vulgaire** (maladie chronique de la peau d'origine auto-immune) a été décrit chez un homme de 55 ans, une semaine après avoir commencé un traitement par échinacée. Après l'arrêt de la consommation de la plante, les symptômes se sont améliorés mais une prise en charge par prednisolone, azathioprine et dapsone a été nécessaire (168).

Un syndrome de Gougerot-Sjögren a été diagnostiqué chez une femme de 36 ans se plaignant de sécheresse buccale et oculaire et de raideurs articulaires, 2 semaines après avoir commencé un traitement par échinacée. L'activité immunostimulante de la plante peut avoir **aggravé la maladie auto-immune** préexistante (169).

### ***Interactions médicamenteuses***

- Echinacée + Caféine

L'échinacée augmente les taux de caféine dans le sang et multiplie ainsi le risque d'apparition de ses effets indésirables tels que les maux de tête, des tremblements et une agitation. Ce résultat a été observé chez l'Homme avec un extrait de racine d'échinacée administré à une dose de 400 mg 4 fois par jour. Selon deux études, le mécanisme de cette interaction serait lié à un effet inhibiteur de l'échinacée sur le CYP1A2, dont la caféine est un substrat (170) (171).

- Echinacée + immunosuppresseurs

Cette association correspond à un antagonisme pharmacodynamique théorique. Aucune étude clinique ne mentionne cette interaction, mais sur la base de son activité immunomodulatrice documentée, par mesure de précaution, l'échinacée doit être utilisée avec prudence chez les patients traités par immunosuppresseurs (162).

- Echinacée + midazolam (Buccolam<sup>®</sup>, Hypnovel<sup>®</sup>)

Lors d'une étude, 12 sujets sains ont reçu 400 mg de racine d'*Echinacea purpurea* 4 fois par jour pendant 28 jours. Au 6<sup>ème</sup> jour de l'étude une dose de 50 µg/kg de midazolam leur a été administrée par voie intraveineuse et le 7<sup>ème</sup> jour ils ont reçu 5 mg de midazolam par voie orale. L'étude de la pharmacocinétique du midazolam montre pour la voie intraveineuse une clairance augmentée de 42 % et une ASC réduite de 23 %. En revanche, par voie orale, la biodisponibilité du midazolam a été augmentée de 50 % (171).

Le midazolam est principalement métabolisé par le CYP3A4. L'effet de l'échinacée sur ce cytochrome a été étudié *in vivo*. Les résultats suggèrent un effet inducteur de la plante au niveau hépatique et inhibiteur au niveau intestinal. Ceci expliquerait l'effet opposé de l'échinacée sur l'évolution des concentrations plasmatiques de midazolam, selon que ce dernier soit administré par voie orale ou intraveineuse (170).

- Echinacée + étoposide (Vépéside<sup>®</sup>)

Un homme de 61 ans traité par étoposide pour un cancer du poumon, a présenté au 8<sup>ème</sup> jour du cycle de chimiothérapie une thrombopénie (42 G/L) plus importante que celle attendue en cas de traitement par ce type de cytotoxique. Le patient se traitait en parallèle par échinacée. Cette dernière connue pour son effet modulant sur le CYP3A4 dont l'étoposide est substrat, peut-être responsable d'une augmentation de la toxicité de l'anticancéreux. Notons cependant que ni le type d'extrait d'échinacée utilisé, ni la dose quotidienne administrée ne sont précisés (172).



Au vu de ces observations, il convient d'éviter de prendre de l'échinacée en cas de traitement par des anticancéreux substrats du CYP3A4 (anthracyclines, étoposide, alcaloïdes de la pervenche et taxanes).

### ***Contre-indications***

L'échinacée est contre-indiquée chez les personnes présentant une hypersensibilité à celle-ci, ainsi qu'aux autres plantes de la famille des Astéracées. De plus, du fait de ses propriétés immunostimulantes, l'échinacée n'est pas recommandée chez les patients atteints de maladies systémiques progressives ou auto-immunes, ainsi que chez les patients atteints du VIH ou greffés (173).

### ***Grossesse et allaitement***

Une étude canadienne (174) a comparé entre 1996 et 1998, le risque de malformations fœtales entre un groupe de 206 femmes enceintes consommant de l'échinacée et un autre groupe de 206 femmes enceintes n'en consommant pas. Dans le groupe échinacée, dont 54 % de femmes avaient consommé la plante au cours de leur premier trimestre de grossesse, 12 bébés ont présenté des malformations, 6 majeures (hernie inguinale, syndactylie, laryngotracheomalacie, duplication pyélo-urétérale, hydronéphrose, trisomie 18) et 6 mineures (non détaillées). Quant au groupe contrôle, 14 bébés ont présenté des malformations, 7 majeures (communication interventriculaire, dysplasie de la hanche, crâniosynostose, hypospadias, pied bot et trisomie 21) et 7 mineures (non détaillées). Ainsi, l'échinacée ne semble pas augmenter l'incidence des anomalies congénitales. Le caractère rétrospectif de cette étude constitue cependant une faiblesse méthodologique.

D'autre part, après l'analyse de 7 bases de données (AMED, CINAHL, Cochrane CENTRAL, Cochrane Library, MedLine, Natural Database and Natural Standard), Perri D *et al.* concluent que la consommation par voie orale d'échinacée durant le premier trimestre n'augmente pas le risque de malformations majeures. Concernant l'allaitement, les auteurs considèrent les données insuffisantes pour pouvoir conseiller sans risque l'échinacée (175).

Malgré ces données rassurantes, l'EMA ne recommande pas la prise d'échinacée au cours de la grossesse et de l'allaitement.

### ***Spécialités commercialisées contenant de l'échinacée***

- Arkogélules Echinacée<sup>®</sup> : 325 mg de poudre de racine d'*Echinacea purpurea* par gélule.
- Elusanes Echinacée<sup>®</sup> : 200 mg d'extrait sec de racine d'*Echinacea purpurea* par gélule.
- Phytostandard d'échinacée<sup>®</sup> : 900 mg d'extrait de racine d'*Echinacea purpurea* par cuillère à café.

### ***Conclusion***

L'efficacité de l'échinacée dans la prévention et le traitement des infections des voies respiratoires supérieures n'est pas établie. La plante est impliquée dans peu d'interactions médicamenteuses mais de nombreux effets secondaires lui sont attribués, notamment plusieurs cas d'anaphylaxie. Gare aux réactions d'hypersensibilité !

### **2.3. Eleuthérocoque ou ginseng sibérien, *Eleutherococcus senticosus*, famille des Araliacées**

#### ***Partie utilisée et composants actifs***

La racine est utilisée en phytothérapie. Elle est principalement constituée de polysaccharides, de glycosides (éleuthérosides), de lignanes, de coumarines et d'huile essentielle.

#### ***Propriétés***

L'OMS reconnaît l'usage de l'éleuthérocoque comme « un tonique capable d'augmenter les capacités mentales et physiques lors de fatigue et au cours des convalescences ».

Une activité immunomodulatrice d'un extrait éthanolique d'éleuthérocoque a été observée lors d'un essai en double aveugle, contrôlé par placebo, impliquant des volontaires sains. Une augmentation significative du nombre total de lymphocytes, en particulier des lymphocytes T, a été observée dans le groupe traité par rapport au groupe placebo (176).

Quant à sa capacité à prévenir et traiter les infections des voies respiratoires, elle a essentiellement été étudiée avec un extrait normalisé Kan Jang<sup>®</sup> dans lequel il est associé à l'andrographis (voir ***Propriétés*** de l'andrographis).

### *Effets indésirables*

Un **accident vasculaire cérébral** (AVC) a été décrit chez un homme de 26 ans ayant pris pendant un an pour préparer un marathon, des compléments alimentaires énergisants contenant de l'éléuthérocoque (1,5 à 2 g par jour) et de la caféine. En l'absence d'autres facteurs étiologiques, l'AVC du patient est supposé lié à une consommation prolongée d'éléuthérocoque associé à la caféine et à un exercice physique important (177).

### *Interactions médicamenteuses*

#### - Eleuthérocoque + antidiabétiques oraux et insuline

Une étude chez le rat diabétique montre que l'extrait d'éléuthérocoque diminue de façon dose-dépendante les taux de glucose sanguin (178). En cas d'association de la plante aux antidiabétiques oraux ou à l'insuline, une surveillance étroite de la glycémie et des signes d'hypoglycémie est requise.

#### - Eleuthérocoque + digoxine

Un homme de 74 ans traité par digoxine depuis plusieurs années a présenté une digoxinémie élevée (5,2 ng/ml) sans signe de surdosage associé. Ses taux sériques en digoxine étaient habituellement compris entre 0,9 et 2 ng/ml. A l'arrêt du glycoside cardiotonique, les taux sériques ne se sont pas normalisés. Le patient a avoué suivre un traitement par éléuthérocoque. Suite à l'arrêt de la plante, la digoxinémie a diminué et la digoxine a pu être réintroduite. Quelques mois plus tard la réintroduction de l'éléuthérocoque a de nouveau provoqué une augmentation des taux sériques de digoxine qui se sont normalisés une fois la plante arrêtée (179).

L'éléuthérocoque affecterait la précision des dosages en digoxine, faussant ainsi les résultats car la structure chimique de ses éléuthérosides serait proche de celles des glycosides cardiotoniques (6). En cas d'élévation inexplicée de la digoxinémie, il est nécessaire de questionner le patient sur une prise éventuelle d'éléuthérocoque.

#### - Eleuthérocoque + inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO)

Des maux de tête, des tremblements et des insomnies sont rapportés chez une femme de 64 ans traitée par phénelzine et éléuthérocoque. Les mêmes symptômes sont réapparus à deux reprises lors de la réintroduction de ginseng (espèce non connue). Les données sont limitées,

mais il convient d'envisager une possible interaction entre toutes les espèces de ginseng et les IMAO (180).

### ***Contre-indications***

Comme pour l'andrographis et l'échinacée, du fait de ses propriétés immunostimulantes, l'éleuthérocoque n'est pas recommandé chez les patients atteints de maladies systémiques progressives ou auto-immunes, ainsi que chez les patients atteints du VIH ou greffés.

### ***Grossesse et allaitement***

Les études de tératogénicité chez diverses espèces animales n'ont pas signalé d'effets tératogènes de l'éleuthérocoque. Toutefois, la sécurité pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été totalement établie chez l'Homme. L'utilisation de la plante doit être évitée chez la femme enceinte ou allaitante (5).

### ***Spécialités commercialisées contenant de l'éleuthérocoque***

- Arkogélules Eleuthérocoque<sup>®</sup> : 250 mg de poudre de racine d'éleuthérocoque par gélule.
- Elusanes Eleuthérocoque<sup>®</sup> : 200 mg d'extrait sec d'éleuthérocoque par gélule.
- Ergytonyl<sup>®</sup> : 275 mg d'extrait d'éleuthérocoque par dose de 20 ml (+ oligoéléments, ginseng (*Panax ginseng*) et maté (*Ilex para-guariensis*)).

### ***Conclusion***

En clinique, l'activité immunostimulante de l'éleuthérocoque reste peu étudiée. Il est de plus très souvent associé à d'autres plantes telle que l'andrographis. Son utilisation doit se faire avec précaution chez les patients diabétiques, traités par digoxine ou par immunosuppresseurs.

## **2.4. Ginseng asiatique, *Panax ginseng*, famille des Araliacées**

### ***Partie utilisée et composants actifs***

La racine est la partie active du ginseng. Celle-ci est principalement constituée de saponosides appelés ginsénosides, de polysaccharides et de dérivés polyacétyléniques (55).

### ***Propriétés***

Deux études ont évalué les effets d'extraits de ginseng sur le système immunitaire chez des volontaires sains. Les résultats sont contradictoires, une étude a rapporté une augmentation significative de l'activité des leucocytes et du nombre total de lymphocytes T après ingestion d'extrait standardisé de ginseng, tandis que l'autre n'a trouvé aucun effet sur le nombre total de leucocytes et de sous-populations lymphocytaires (181) (182).

Une troisième étude réalisée en double aveugle contre placebo s'est intéressée à l'effet du ginseng pour potentialiser la vaccination antigrippale et pour prévenir le rhume. 227 patients ont reçu pendant 12 semaines 100 mg 2 fois par jour d'extrait de ginseng ou un placebo. Après 4 semaines de traitement, ils ont été vaccinés avec un vaccin antigrippal. Entre la 4<sup>ème</sup> et la 12<sup>ème</sup> semaine, la fréquence de la grippe ou du rhume dans le groupe ginseng était significativement plus faible par rapport au groupe placebo. Les titres d'anticorps et les niveaux d'activité des lymphocytes Natural Killer après 8 semaines étaient significativement plus élevés dans le groupe ginseng par rapport au placebo (183).

Le ginseng est également connu pour ses propriétés stimulantes du système nerveux central, des capacités physiques en général et de la fonction érectile en particulier.

Une activité œstrogène-like lui est aussi attribuée (184).

### ***Effets indésirables***

Lors d'une revue de la littérature, Coon JT *et al.* ont examiné 146 essais cliniques incluant plus de 8500 patients exposés au ginseng, associé ou non à d'autres plantes. 3500 d'entre eux étaient traités par des préparations ne contenant que du ginseng. Relativement peu d'effets indésirables ont été signalés, les plus fréquents étant les **troubles gastro-intestinaux** et les **troubles du sommeil**. Les auteurs ont également identifié 27 cas rapportés d'effets indésirables suite à l'ingestion de ginseng : **vascularite cérébrale** avec des **maux de tête** importants, **nausées**, **vomissements**, **douleur mammaire**, **gynécomastie**, **saignements vaginaux**, **syndrome de Stevens-Johnson**, **hypertension artérielle**, **oppression thoracique**, **essoufflement**, **étourdissements**, **incapacité à se concentrer**, **troubles psychologiques**, **agranulocytose**, **mydriase** et **troubles de l'accommodation visuelle**. L'imputabilité du ginseng est difficile à affirmer puisque que dans certains cas, celui-ci était associé à d'autres plantes (185).

Les douleurs mammaires, la gynécomastie et les saignements vaginaux rapportés par Coon JT *et al.* peuvent être liés aux effets oestrogéniques du ginseng.

Une enquête sur 2 ans incluant 133 patients ayant consommé régulièrement du ginseng (sous toutes ses formes) pendant au moins un mois, a relevé les effets indésirables suivants : 47 cas de **diarrhées**, 33 cas d'**éruptions cutanées**, 26 cas d'**insomnie**, 25 cas de **nervosité**, 22 cas d'**hypertension artérielle**, 18 cas d'**euphorie** et 14 cas d'**œdèmes**. Les auteurs de l'enquête ont défini un « **syndrome d'abus de ginseng** » suite à la consommation par 14 patients d'une dose quotidienne de 15 g de racine de ginseng. Les symptômes décrits sont : hypertension artérielle, nervosité, insomnie, éruptions cutanées et diarrhée. Ils ont été réversibles lors de la réduction de la dose de ginseng à 1,7 g par jour. De plus, 4 de ces patients consommant 15 g de racine de ginseng par jour ont présenté des **troubles de la personnalité** et des **confusions**. Enfin, l'arrêt brutal de ginseng chez un patient a provoqué un **syndrome de sevrage** se manifestant par une hypotension artérielle, des tremblements et une asthénie (186).

Notons que les résultats de cette enquête doivent être analysés avec précaution car le type d'extrait et les doses de ginseng utilisés ne sont pas clairement définis. De plus, les patients ont été sélectionnés à posteriori et aucun groupe contrôle n'a été recruté.

Enfin, un cas d'**allongement de l'intervalle QT** a été rapporté chez une femme de 43 ans sans facteurs de risques cardiovasculaires et consommant depuis 6 mois 70 cl de café (soit environ 6 tasses) et 4 l d'une boisson à base de ginseng chaque jour. (187) Cet effet a également été démontré chez le chien avec des extraits de racine de ginseng (188).

### ***Interactions médicamenteuses***

#### **- Ginseng + antidiabétiques oraux et insuline**

Les résultats de plusieurs études cliniques réalisées chez des diabétiques de type 2 concluent à un effet hypoglycémiant du ginseng. Les patients ont reçu 6 g de racine par jour pendant 4 à 12 semaines. Le mode d'action du ginseng reste incertain, une augmentation de la sensibilité des cellules à l'insuline et une stimulation des îlots de Langerhans lui sont attribués (189) (190).

L'association de la plante aux antidiabétiques oraux ou à l'insuline risque d'augmenter leur effet hypoglycémiant.

- Ginseng + IMAO

Voir partie *Interactions médicamenteuses* de l'éléuthérocoque.

- Ginseng + imatinib (Glivec®)

Un homme de 26 ans atteint d'une leucémie myéloïde chronique traité par imatinib depuis 7 ans a présenté une forte élévation des enzymes hépatiques. La biopsie du foie réalisée oriente le diagnostic vers une hépatite d'origine médicamenteuse. Le patient ayant consommé lors des 3 mois précédents l'évènement une boisson énergétique à base de ginseng et au vu de la chronologie décrite, les auteurs suggèrent une augmentation de la toxicité de l'imatinib secondaire à l'inhibition du CYP3A4 par le ginseng (191). L'action inhibitrice de ce dernier a en effet été observée *in vitro* (192). De fait, il est déconseillé de consommer du ginseng en cas de traitement par imatinib.

- Ginseng + immunosuppresseurs

Cette association correspond à un antagonisme pharmacodynamique théorique. Aucune étude ne mentionne cette interaction, mais sur la base de son activité immunomodulatrice documentée, par mesure de précaution, le ginseng doit être utilisé avec prudence chez les patients prenant des médicaments immunosuppresseurs.

- Ginseng + tamoxifène (Nolvadex®)

Du fait de son activité œstrogénique, le ginseng interfère avec les antagonistes compétitifs des récepteurs à l'oestrogène tels que le tamoxifène (184).

- Ginseng + warfarine (Coumadine®)

Le ginseng peut diminuer l'effet de la warfarine. Cependant, des données contradictoires sont retrouvées dans la littérature. L'INR d'un homme traité par warfarine a diminué de 3,1 à 1,5 deux semaines après avoir commencé un traitement à base d'extrait standardisé de ginseng asiatique à raison de 100 mg trois fois par jour (19). A l'inverse, une étude randomisée croisée chez 12 sujets sains montre que l'administration d'un extrait équivalent à 0,5 g de racine de *Panax ginseng* trois fois par jour pendant 14 jours n'a pas modifié la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la warfarine (15). Dans une autre étude incluant 31 patients, aucun effet significatif du ginseng sur la warfarine n'a été observé (193).

Une vaste étude réalisée *in vitro* et chez l'animal a montré que les saponosides du ginseng peuvent moduler différents isoenzymes dont la warfarine est substrat. Les ginsénosides Rd sont faiblement inhibiteurs des CYP3A4, CYP2C19 et CYP2C9 alors que les ginsénosides Re et Rf augmentent l'activité des CYP2C9 et CYP3A4 (194).

En cas d'association du ginseng et de la warfarine, il convient de renforcer la surveillance de l'INR.

### ***Contre-indications***

Un traitement à base de ginseng doit être interrompu au moins 24 heures avant une opération chirurgicale. En effet, *in vitro*, les ginsénosides présents dans la plante inhibent l'agrégation plaquettaire, augmentant ainsi le risque de saignement lié à l'intervention chirurgicale. De plus, le ginseng ayant la capacité de réduire les taux sanguins de glucose, il peut provoquer une hypoglycémie chez des patients à jeun avant une chirurgie (121).

Du fait de ses propriétés immunostimulantes, le ginseng n'est pas recommandé chez les patients atteints de maladies systémiques progressives ou auto-immunes, ainsi que chez les patients atteints du VIH ou greffés.

Compte tenu de ses effets oestrogéniques, le ginseng est contre-indiqué en cas d'antécédents personnels ou familiaux de cancer hormono-dépendant.

Attention également à l'utilisation du ginseng chez les personnes atteintes de troubles cardiovasculaires, car des cas d'hypertension artérielle et d'allongement du QT sont décrits dans la littérature (voir partie ***effets indésirables***).

### ***Grossesse et allaitement***

Seely D *et al.* ont étudié l'innocuité du ginseng au cours de la grossesse et l'allaitement en analysant 7 bases de données (AMED, CINAHL, Cochrane CENTRAL, Cochrane Library, MedLine, Natural Database and Natural Standard). Selon les auteurs, aucune étude ne montre clairement d'effets tératogènes du ginseng pendant la grossesse. Cependant des essais *in vitro* et chez l'animal concluent à des résultats contradictoires sur l'effet tératogène des ginsénosides isolés. De plus, le manque de données disponibles ne permet pas de conseiller en toute sécurité l'utilisation du ginseng chez la femme enceinte, surtout au cours du premier trimestre de grossesse. Concernant l'allaitement, les auteurs n'ont retrouvé aucune étude de



l'innocuité du ginseng chez l'Homme. Par mesure de précaution, la plante est déconseillée chez les femmes allaitantes (195).

### ***Spécialités commercialisées contenant du ginseng***

- Arkogélules Ginseng<sup>®</sup> : 390 mg de poudre de racine de ginseng par gélule.
- Elusanes Ginseng<sup>®</sup> : 200 mg d'extrait sec de ginseng par gélule.
- Ginseng alpha<sup>®</sup> : 500 mg de poudre (titrée à 2 % en ginsénosides totaux) de racine de ginseng par gélule.

### ***Conclusion***

Les résultats des études cliniques sur les propriétés immunostimulantes du ginseng sont très disparates. La balance bénéfices-risques de la plante semble négative. Les effets indésirables décrits (syndrome d'abus du ginseng, réactions de type anaphylactique, etc.) et les interactions médicamenteuses sont nombreux.

### 3. Points essentiels à retenir concernant les plantes à visée immunostimulante

L'**andrographis**, l'**échinacée**, l'**éleuthérocoque** et le **ginseng** sont connus pour leurs propriétés immunomodulatrices.

Du fait de leur action sur le système immunitaire, ces plantes ne sont pas recommandées chez les patients atteints de maladies systémiques progressives ou auto-immunes, ainsi que chez les patients atteints du VIH ou greffés.

Toutes ces plantes (sauf l'échinacée) sont hypoglycémiantes et sont donc déconseillées en cas de diabète.

L'**andrographis** doit être utilisée avec précaution chez les patients traités par antihypertenseurs.

L'**échinacée** est associée à un risque de réaction allergique grave.

L'**éleuthérocoque** peut modifier les résultats des dosages sanguins de digoxine.

L'utilisation du **ginseng** nécessite de nombreuses précautions d'emploi :

- Il doit être interrompu au moins 24 heures avant une opération chirurgicale, du fait de son activité antiagrégante plaquettaire.
- En cas de traitement par AVK, une diminution de l'effet anticoagulant peut survenir lors de l'association avec le ginseng. Surveiller attentivement l'INR.
- Le ginseng est contre-indiqué en cas d'antécédents personnels ou familiaux de cancer hormono-dépendant et en cas d'hypertension artérielle ou de troubles du rythme cardiaque.
- Rester attentif aux principaux signes de surdosage en ginseng (troubles du sommeil, nervosité, hypertension artérielle ou diarrhées).

## INSUFFISANCE VEINEUSE : LES PLANTES A VISEE VEINOTONIQUE

### 1. Généralités

L'insuffisance veineuse des membres inférieurs est la conséquence d'une dilatation des veines et d'une incontinence valvulaire. Sensation de lourdeurs ou de douleurs des jambes, œdèmes, prurit, crampes et varices sont des symptômes classiquement rapportés par les patients atteints d'insuffisance veineuse. Ces troubles de la circulation peuvent entraîner d'importantes complications comme les thromboses veineuses profondes, les dermites et hypodermes ou les ulcères veineux.

Les facteurs favorisant la maladie veineuse sont notamment : l'âge, l'hérédité, le sexe féminin, la ménopause, la grossesse, les conditions de travail (station debout prolongée, port de charge lourde, etc.), la surcharge pondérale et la sédentarité (196).

De nombreuses mesures d'hygiène de vie sont applicables à tous les stades de la maladie veineuse et peuvent ralentir l'évolution vers les formes les plus sévères. Ainsi, la pratique d'une activité physique régulière (marche quotidienne, vélo, gymnastique, natation) et la lutte contre une surcharge pondérale sont vivement recommandées. Il est préférable d'éviter la station debout prolongée immobile, la position assise avec les jambes croisées ou bien la station assise prolongée. Le port de talons hauts et de mi-bas ou vêtements trop serrés est également déconseillé (196).

La compression veineuse est le traitement de référence de l'insuffisance veineuse chronique, néanmoins les veinotoniques peuvent y être associés. L'objectif de cette classe pharmacologique est de réduire l'œdème en renforçant la résistance capillaire, en diminuant la perméabilité capillaire et en protégeant le tissu conjonctif de soutien. Les veinotoniques sont issus de plante (voir partie 2 « **Les plantes veinotoniques** ») ou de synthèse (ex : *Etioven*<sup>®</sup> (Naftazone), *Doxium*<sup>®</sup> (Dobésilate de calcium, *Adenyl*<sup>®</sup> (Phosphate d'adénosine monohydraté), etc.).

## 2. Les plantes veinotoniques

Les veinotoniques d'origine végétale sont très nombreux, nous retrouvons parmi eux le fragon épineux (*Ruscus aculeatus*), le ginkgo (*Ginkgo biloba*), le marronnier d'inde (*Aesculus hippocastanum*) et la vigne rouge (*Vitis vinifera*).

### 2.1. Fragon épineux ou petit houx, *Ruscus aculeatus*, famille des Asparagacées

#### *Partie utilisée et composants actifs*

Le rhizome séché, entier ou fragmenté, est la partie du fragon utilisée dans le traitement de l'insuffisance veineuse. Les composants caractéristiques de ce rhizome sont des sapogénines stéroïdiques telles que la ruscogénine et la néoruscogénine. La pharmacopée européenne impose une teneur minimum de 1 % de sapogénines totales exprimées en ruscogénines.

#### *Propriétés*

Le rhizome du fragon épineux a des propriétés vasoconstrictrices anti-inflammatoires, anti-œdémateuses.

Selon Marcelon G. et Vanhoutte P.M., l'action veinotonique de l'extrait de fragon épineux serait liée à la stimulation par les sapogénines stéroïdiques des récepteurs  $\alpha_1$ - et  $\alpha_2$ -adrénergiques postsynaptiques de la cellule lisse veineuse (197).

L'étude clinique de Vanscheidt W *et al.* réalisée contre placebo chez 166 femmes souffrant d'insuffisance veineuse chronique conclut à une réelle amélioration des symptômes dans le groupe traité par fragon par rapport au groupe placebo. On observe une diminution du volume de la jambe ainsi qu'une diminution des sensations de lourdeur et de tension des jambes. La dose quotidienne d'extrait de fragon administrée par voie orale était de 75 mg pendant 12 semaines (198).

#### *Effets indésirables*

L'administration d'extrait de rhizome par voie orale peut entraîner d'importantes **diarrhées**, des **nausées** ainsi que des **douleurs abdominales**. De plus, l'étude des rapports périodiques de pharmacovigilance en lien avec le fragon épineux, révèle l'apparition de 13 cas de **colites lymphocytaires** (199). Dharancy S *et al.* décrivent l'un de ces cas en 2000 chez une patiente de 37 ans, qui 6 mois après l'instauration d'un traitement par Cyclo 3 fort® (*Ruscus aculeatus* et hespéridine méthylchalcone) a été hospitalisée pour une diarrhée chronique. Les divers

examens concluent à une colite lymphocytaire (CL) et à une atrophie villositaire iléale (AVI) secondaires. L'amélioration des symptômes lors de l'arrêt du veinotonique et l'absence d'autre cause connue de diarrhée, de CL et d'AVI, sont en faveur de l'imputabilité du Cyclo 3 fort® (200).

Notons également qu'au cours de l'étude de Vanscheidt *W et al.*, 17 patients traités par le fragon se sont plaints de **crampes au mollet** (198).

Aucune étude de toxicité cardiovasculaire du fragon n'a été réalisée.

### ***Interactions médicamenteuses***

Compte tenu du mécanisme d'action du fragon évoqué précédemment, des interactions médicamenteuses pharmacodynamiques peuvent survenir en cas d'association de cette plante avec des molécules potentialisant ou inhibant le système  $\alpha$ -adrénergique.

La stimulation des récepteurs  $\alpha$ 1-adrénergiques post-synaptiques entraîne une vasoconstriction essentiellement au niveau des vaisseaux de la peau, des muqueuses, des organes abdominaux et des reins, avec pour conséquence une hypertension artérielle. Une contraction de l'ensemble des muscles lisses est également possible avec pour risques des difficultés mictionnelles, une rétention urinaire, une mydriase oculaire et une hypersudation. Quant aux récepteurs  $\alpha$ 2-adrénergiques pré-synaptiques, leur stimulation entraîne une inhibition de la libération des catécholamines associée à une hypotension artérielle et à une bradycardie, voir même à une diminution de l'activité intestinale.

Il conviendra donc de renforcer le suivi clinique du patient en cas d'association du fragon épineux avec l'une des molécules suivantes (201) :

- agonistes  $\alpha$ -adrénergiques : clonidine, moxonidine, brimonidine, midodrine, phényléphrine, naphazoline, oxymétazoline, tuaminoheptane, éphédrine, pseudoéphédrine.
- antagonistes  $\alpha$ -adrénergiques : phentolamine, prazosine, silodosine, doxazosine, urapidil, ifenprodil, raubasine, nicergoline, dihydroergotoxine, alfuzosine, tamsulosine, yohimbine.

Aucune observation clinique de ces interactions n'est cependant rapportée dans la littérature.

### ***Contre-indications***

Aucune contre-indication n'est recensée dans la littérature.

### ***Grossesse et allaitement***

20 femmes enceintes se sont vues administrer quotidiennement 2 gélules de Cyclo 3 fort<sup>®</sup> au cours de leur deuxième trimestre de grossesse. Cette étude n'a révélé aucun effet toxique sur le nouveau-né, ni sur le fœtus (202).

Notons que le nombre de femmes enceintes inclus dans l'étude est très limité. De plus, aucune donnée n'est disponible sur l'exposition au fragon épineux durant le premier trimestre de grossesse. Le potentiel tératogène du fragon épineux étant insuffisamment étudié, son utilisation au cours de la grossesse n'est pas recommandée.

L'administration du fragon épineux doit également être évitée en cas d'allaitement, compte tenu du manque de données cliniques.

### ***Spécialités commercialisées contenant du fragon épineux***

- Arkogélules fragon<sup>®</sup> : 350 mg de fragon par gélule.
- Cyclo 3 fort gélules<sup>®</sup> : 150 mg d'extrait sec titré en hétérosides stéroliques de fragon par gélule (+ hespéridine et acide ascorbique).
- Elusanes fragon<sup>®</sup> : 200 mg d'extrait sec aqueux de fragon par gélule.

### ***Conclusion***

Le fragon semble efficace pour lutter contre les sensations de lourdeurs ou de douleurs des jambes. Des troubles digestifs importants, notamment des colites microscopiques lui sont attribués et un risque d'interaction existe en cas d'association de la plante à une molécule potentialisant ou inhibant le système  $\alpha$ -adrénergique.

## 2.2. Ginkgo, *Ginkgo biloba*, famille des Ginkgoacées

### ***Partie utilisée et composants actifs***

La feuille de ginkgo est utilisée en phytothérapie. Celle-ci est composée de lactones diterpéniques (ginkgolides) et sesquiterpéniques (bilobalides), de flavonoïdes (hétérosides du kaempférol, du quercétol et de l'isorhamnétol) et de proanthocyanidines (55).

### ***Propriétés***

Le *Ginkgo biloba* est traditionnellement utilisé pour traiter les symptômes de l'insuffisance veineuse mais l'EMA ne reconnaît pas cet usage. La plante n'a pas fait ses preuves dans cette indication mais elle possède d'autres activités puisque l'ESCOP recommande son utilisation en cas d'artériopathies périphériques oblitérantes, notamment la maladie de Raynaud mais aussi pour l'amélioration des fonctions cognitives et neurologiques (203).

Aujourd'hui, le résumé des caractéristiques du produit des médicaments à base de ginkgo mentionne une seule indication : « traitement symptomatique des troubles cognitifs du sujet âgé, à l'exception des patients atteints de démence confirmée, de maladie de Parkinson, de troubles cognitifs iatrogènes ou secondaires à une dépression ou à des désordres métaboliques ».

Auparavant, les indications étaient plus nombreuses (204) :

- traitement à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences).
- traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (...).
- traitement d'appoint des baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.
- traitement d'appoint des baisses d'acuité auditive et de certains syndromes vertigineux et/ou acouphènes présumés d'origine vasculaire.
- amélioration du phénomène de Raynaud.

En 2012, après la réévaluation des données d'efficacité et de pharmacovigilance du ginkgo, la commission d'autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'ANSM a conclu à une balance bénéfices-risques défavorable dans toutes les indications, y compris dans le traitement des

troubles cognitifs du sujet âgé. Ces observations n'ont pourtant pas données suite à un retrait du marché des médicaments à base de ginkgo.

### ***Effets indésirables***

Une vingtaine de cas d'**hémorragies** imputables à des extraits de *Ginkgo biloba* ont été publiés. Huit cas d'hémorragies cérébrales dont un mortel, sont décrits, mais aussi quatre cas d'hémorragies oculaires et plusieurs cas de saignements postopératoires. Notons que dans 30 % des cas, un anticoagulant ou un antiagrégant plaquettaire était associé au ginkgo. Cependant, dans la majorité des cas, le type d'extrait utilisé, la dose et la durée de traitement ne sont pas précisés (12).

Deux cas de **crises convulsives** récurrentes sous *Ginkgo biloba* ont été observés chez deux patients âgés de 78 et 84 ans dont l'épilepsie était habituellement bien contrôlée. Ils avaient tous deux commencé le traitement par cette plante (120 mg/j) 2 semaines avant le début des crises. A l'arrêt du *Ginkgo biloba*, les patients n'ont plus présenté de crises pendant plusieurs mois. Selon l'auteur, la 4-O-méthylpyridoxine, une neurotoxine contenue dans le ginkgo serait responsable de cet effet indésirable bien que sa concentration soit très faible dans les feuilles. Cette neurotoxine inhiberait indirectement le glutamate décarboxylase et par conséquent la synthèse d'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA) (205).

Un cas de **syndrome de Stevens-Johnson** a été rapporté chez une femme de 40 ans. Les premiers symptômes sont apparus dans les jours suivants la consommation de comprimés de ginkgo dosés à 60 mg d'extrait de feuille (206).

En 2011, Russo V *et al.* évoquent un probable effet arythmique du ginkgo. Une femme de 35 ans prenant depuis deux mois 240 mg d'extrait de feuille de ginkgo par jour a présenté des **fibrillations auriculaires** nocturnes résolutive à l'arrêt du traitement (207). Un homme de 49 ans a également présenté des **troubles du rythme cardiaque** 2 semaines après avoir débuté un traitement à base de ginkgo (120 mg/j) (208). D'autre part, Kubota Y *et al.* ont montré sur des oreillettes isolées de rats un effet inotrope et chronotrope positif de l'extrait de ginkgo (209).



## ***Interactions médicamenteuses***

### **- Ginkgo + AINS**

Un cas d'hémorragie cérébrale fatale a été rapporté chez un patient de 71 ans prenant simultanément du *Ginkgo biloba* et de l'ibuprofène à raison de 600 mg par jour (210). D'autre part, un homme de 69 ans traité par ginkgo et rofécoxib a présenté un hématome sous-dural suite à une blessure à la tête, puis de petits hématomes spontanés et récurrents. Son temps de saignement prolongé est revenu à la normale une semaine après l'arrêt du ginkgo et de l'AINS. Lors de la reprise du rofécoxib seul, à faible dose, le temps de saignement n'a pas été modifié (211).

L'association du Ginkgo biloba et des AINS doit être utilisée avec prudence.

### **- Ginkgo + antiagrégants plaquettaires**

Chez le rat, l'association de ginkgo à la ticlopidine pendant 3 jours n'augmente pas l'activité antiagrégante de celle-ci. Cependant, lors de la prise de ces 2 composés pendant plus de 5 jours, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire a doublé par rapport à celle de la ticlopidine seule et le temps de saignement a augmenté d'environ 60 % (212).

L'activité inhibitrice de l'agrégation plaquettaire du ginkgo serait liée à la présence du ginkgolide B, un puissant antagoniste du facteur d'activation plaquettaire (213).

En revanche, les études chez l'Homme ne vont pas dans le même sens que les études expérimentales. La méta-analyse de 18 études incluant un total de 1985 patients utilisant entre 80 et 480 mg par jour d'extraits standardisés de ginkgo sur des périodes allant jusqu'à 32 semaines, n'a pas retrouvé d'effet significatif sur l'agrégation plaquettaire ou le temps de saignement (214).

Pourtant, de nombreux cas de saignements sous ginkgo ont été rapportés (voir partie ***effets indésirables***).

Mieux vaut ne pas utiliser le ginkgo chez les patients déjà traités par antiagrégant plaquettaire.

### **- Ginkgo + anticoagulants**

Au vu des nombreuses observations de saignements sous ginkgo (voir partie ***Effets indésirables***), son association à un anticoagulant doit être évitée.

Cependant, 2 études randomisées, croisées, montrent que l'administration d'un extrait de feuille de ginkgo pendant 7 à 28 jours n'affecte pas la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de la warfarine (13) (14).

- Ginkgo + aminoglycosides

Une étude chez le rat montre que les extraits de ginkgo administrés à une dose de 100 mg/kg, semblent diminuer le délai d'apparition et augmenter l'intensité de l'effet ototoxique des aminoglycosides. Le mécanisme de cette interaction n'est pas élucidé. Il ne s'agit que de preuves expérimentales mais une surveillance est recommandée en cas d'association du ginkgo et de ces antibiotiques (215).

- Ginkgo + antiépileptiques (phénytoïne, phénobarbital et valproate de sodium)

Des crises convulsives ont été rapportées chez 3 patients dont l'épilepsie était habituellement bien contrôlée par le valproate de sodium seul ou associé à la phénytoïne. Ils consommaient tous régulièrement des extraits de feuilles de ginkgo aux cours des mois précédents l'apparition des crises. Pour l'un de ces patients, la crise convulsive a été fatale, son autopsie a révélée des taux sanguins infra-thérapeutiques de valproate de sodium et de phénytoïne (216) (205).

Le mécanisme de l'interaction proposé par les auteurs est l'induction de l'isoenzyme 2C19 du cytochrome P450 par le ginkgo, réduisant ainsi l'efficacité du valproate de sodium et de la phénytoïne qui sont tous deux des substrats de cet isoenzyme. L'autre hypothèse est la diminution du système GABA par la neurotoxine présente dans la plante (voir partie *Effets indésirables*).

Par mesure de précaution, l'association du ginkgo à la phénytoïne et au valproate de sodium doit être proscrite.

- Ginkgo + ciclosporine (Néoral®)

Chez des rats, l'administration de 8 ml/kg d'extrait de ginkgo réduit l'ASC de 50 % et la concentration maximale de 60 % de ciclosporine administrée au préalable par voie orale. Aucun effet n'a été observé lors de l'administration de ciclosporine par voie intraveineuse (217).

L'hypothèse d'un effet inhibiteur du ginkgo sur le CYP3A4 et la Pgp, dont la ciclosporine est substrat, a été soulevée. Mais les études cliniques réalisées en associant la plante à la digoxine (substrat de la Pgp) (218) ou au midazolam (substrat du CYP3A4) (219) n'ont pas rapporté d'effet inhibiteur significatif.

Les résultats des études de l'effet du ginkgo sur le CYP3A4 ou sur la Pgp sont contradictoires, nous verrons par la suite qu'un effet inducteur lui est aussi attribué.

- Ginkgo + éfavirenz (Sustiva®)

Un patient de 47 ans infecté par le VIH et traité par éfavirenz, ténofovir et emtricitabine, a présenté une augmentation de sa charge virale et des mutations sur le virus. Des taux plasmatiques anormalement faibles d'éfavirenz ont été mesurés et attribués à l'initiation quelques mois plus tôt d'un traitement par *Ginkgo biloba*. Les auteurs suggèrent que les terpenoïdes présents dans les feuilles de ginkgo, induisent l'isoenzyme 3A4 du CypP450 ainsi que la Pgp et diminuent de ce fait le métabolisme de l'éfavirenz (220).

Un effet inducteur des bilobalides sur le CYP3A4 a été démontré chez le rat (221).

- Ginkgo + halopéridol (Haldol®)

L'administration à haute dose (80 mg/kg) d'extrait de *Ginkgo biloba* chez des rats traités par halopéridol (2 mg/kg) augmente les effets extrapyramidaux du neuroleptique (222). Cependant, une étude réalisée chez l'Homme ne rapporte pas ces effets (223). Le mécanisme de l'interaction reste inconnu.

- Ginkgo + inhibiteurs de la pompe à protons ou IPP (esomeprazole, lansoprazole, oméprazole, pantoprazole, rabéprazole)

Selon Yin OQP *et al.* le *Ginkgo biloba* induirait l'hydroxylation de l'oméprazole par le CYP2C19 et diminuerait ainsi son efficacité. Une étude a été réalisée chez 18 patients qui ont reçu une dose de 40 mg d'oméprazole avant et après un traitement de 12 jours par ginkgo (140 mg 2 fois par jour). Les patients étaient répartis en 3 groupes : métaboliseurs rapides (n=6), intermédiaires (n= 5) et métaboliseurs lents (n=7). L'ASC de l'oméprazole a diminué dans chaque groupe, respectivement de 42 %, 27 % et 40 % et les concentrations plasmatiques du métabolite inactif (hydroxyoméprazole) ont augmenté de 38 %, 100 % et 232 % (224).

Tous les IPP étant métabolisés par le CYP2C19, il convient d'éviter leur association avec le ginkgo, notamment chez les patients souffrant d'ulcères gastroduodénaux. Notons que le rabéprazole est le moins concerné par cette voie de métabolisation.

- Ginkgo + inhibiteurs calciques

Une étude incluant 22 sujets sains recevant 120 mg par jour de ginkgo pendant 18 jours a évalué l'effet de ce dernier sur la pharmacocinétique de la nifédipine (Adalate<sup>®</sup>) administrée par voie orale. Les observations montrent une augmentation de 50 % des taux sanguins de nifédipine (225). Une autre étude décrit une augmentation des effets indésirables de la nifédipine lorsqu'elle est associée au ginkgo (226). Les études expérimentales ne montrant aucun effet de la plante sur la nifédipine administrée par voie intraveineuse, les auteurs émettent l'hypothèse d'une diminution de l'effet de premier passage hépatique pour la nifédipine par le ginkgo via l'inhibition du CYP3A4.

En cas d'association du ginkgo à la nifédipine, la surveillance de l'apparition d'effets indésirables des inhibiteurs calciques tels que maux de tête, bouffées de chaleur, étourdissements ou palpitations doit être renforcée. En cas de survenue de l'un d'eux, le ginkgo doit être arrêté.

Notons que chez le rat des observations similaires sont rapportées pour le diltiazem (Tildiem<sup>®</sup>) : son ASC a doublé en présence de ginkgo. Cet inhibiteur calcique est également métabolisé par le CYP3A4 (227).

- Ginkgo + rispéridone (Risperdal<sup>®</sup>)

Deux semaines après avoir débuté un traitement par *Ginkgo biloba* (160 mg par jour), un homme de 26 ans a présenté un priapisme d'une durée de 4 heures. L'homme atteint de schizophrénie prenait également 3 mg de rispéridone par jour et ce depuis trois ans. L'association des effets vasculaires du ginkgo et des propriétés alpha-adrénergiques de la rispéridone pourrait être à l'origine du priapisme (228).

***Contre-indications***

Les patients atteints d'épilepsie doivent s'abstenir de consommer du *Ginkgo biloba* au risque de déséquilibrer leur traitement (voir ***Interactions médicamenteuses***).

Tout traitement à base de ginkgo doit être interrompu au moins 36 heures avant une opération chirurgicale, afin de limiter les risques de saignements (121).

### ***Grossesse et allaitement***

L'administration d'extrait de ginkgo à des rates gravides à des doses allant de 7 à 14 mg/kg/j a entraîné une diminution du poids fœtal (229) Aussi, l'administration de ginkgo à proximité du terme de la grossesse augmente le risque de saignement lié à l'accouchement. Quant à l'allaitement, la sécurité de la feuille de ginkgo est inconnue, son utilisation doit être évitée au cours de cette période (230).

### ***Spécialités commercialisées contenant du ginkgo***

- Arkogélules Ginkgo<sup>®</sup> : 250 mg de poudre de feuille de *Ginkgo biloba* par gélule.
- Elusanes Ginkgo<sup>®</sup> : 200 mg d'extrait de *Ginkgo biloba* par gélule.
- Ginkor fort<sup>®</sup> : 14 mg d'extrait de *Ginkgo biloba* titré à 24 % d'hétérosides de ginkgo et à 6 % de ginkgolides-bilobalides par gélule (+ heptaminol et troxérutine).
- Tanakan<sup>®</sup> : 40 mg d'extrait de *Ginkgo biloba* titré à 24 % d'hétérosides de ginkgo et à 6 % de ginkgolides-bilobalides par comprimé.

### ***Conclusion***

Le ginkgo est impliqué dans de nombreuses interactions médicamenteuses et des effets indésirables graves lui sont attribués. Il présente donc une balance bénéfices-risques négative dans la prise en charge de l'insuffisance veineuse chronique. Néanmoins, l'ANSM n'a pas retiré les AMM des produits à base de ginkgo.

### **2.3. Marronnier d'Inde ou faux-châtaignier, *Aesculus hippocastanum*, famille des Hippocastanacées**

#### ***Partie utilisée et composants actifs***

Les parties utilisées sont l'écorce et la graine séchée.

La graine renferme principalement des saponosides triterpéniques (3 à 10 %) dont l'aescine. Les autres constituants sont des flavonoïdes (quercétol et kaempférol), des tanins et des glucosides coumariniques (esculoside et fraxoside). La graine séchée du marronnier d'Inde fait l'objet d'une monographie à la pharmacopée française : à des fins thérapeutiques, elle doit contenir au minimum 3 % de saponosides triterpéniques exprimés en aescine anhydre.

L'écorce contient un grand nombre de glucosides coumariniques (esculoside, fraxoside et scopoloside), des flavonoïdes (quercitroside) et des traces d'aescine, de proanthocyanidines A et de tanins (55).

### ***Propriétés***

L'OMS reconnaît l'efficacité du marronnier d'Inde dans la prise en charge de l'insuffisance veineuse chronique. Sa principale substance active est l'aescine, qui aurait des propriétés anti-inflammatoires, anti-œdémateuses et veinotoniques. L'aescine améliore la résistance vasculaire et son effet veinotonique serait lié à la stimulation des prostaglandines F2 $\alpha$  (231).

Une revue systématique de 29 essais cliniques randomisés incluant un total de 1443 patients a évalué l'efficacité des extraits de **graine** de marronnier d'Inde dans l'insuffisance veineuse chronique. Les extraits utilisés étaient normalisés et apportaient entre 100 et 150 mg d'aescine par jour et ce pendant 2 à 16 semaines. La douleur des jambes, l'œdème, le prurit, et la circonférence de la cheville diminuent de façon significative par rapport au placebo et au traitement de référence (chaussettes de compression) (232).

L'efficacité de l'**écorce** du marronnier d'Inde dans l'insuffisance veineuse n'a pas fait l'objet d'étude clinique pertinente.

### ***Effets indésirables***

La méta-analyse publiée par Siebert U *et al.* en 2002 comprenant un total de 10725 patients ayant consommé de l'extrait de graine de marronnier d'Inde, rapporte uniquement des effets indésirables bénins tels que des **troubles gastro-intestinaux**, des **vertiges**, des **maux de tête** et **prurit** (233).

Trois cas de **toxicité rénale** et un cas de **toxicité hépatique** ont été rapportés suite à l'administration par voie intraveineuse et intramusculaire d'extrait d'écorce de marronnier d'Inde (234-236).

Un cas de **rupture d'angiomyolipome** a été rapporté chez un homme de 46 ans consommant régulièrement un extrait de graine de marronnier d'Inde pour traiter son insuffisance veineuse chronique. Le marronnier d'Inde contient des coumarines naturelles, cependant, ces dernières ne sont pas connues pour posséder les exigences structurelles nécessaires à l'activité anticoagulante (237).

### ***Interactions médicamenteuses***

#### **- Marronnier d'Inde + AVK**

Le marronnier d'Inde contient des dérivés coumariniques susceptibles d'interagir avec les AVK. Aucun cas clinique n'est cependant rapporté.

#### **- Marronnier d'Inde + digoxine**

Selon une étude *in vitro*, l'extrait de marronnier d'Inde inhiberait le transport de la digoxine par la Pgp. Ainsi, cette association exposerait à un risque de surdosage en digoxine et augmenterait donc son risque de toxicité puisque cette dernière est substrat de la Pgp. Cependant, des études *in vivo* sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse. Le cas échéant de nombreuses interactions potentielles existent car de nombreux médicaments sont substrats de la Pgp (anticancéreux (daunorubicine, doxorubicine, étoposide, paclitaxel, vinblastine, vincristine et erlotinib), antirétroviraux (saquinavir), immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus), colchicine, digoxine, etc.) (238).

#### **- Marronnier d'Inde + médicaments hypoglycémiant (sulfamides hypoglycémiant, glinides)**

Des études réalisées chez des rats ont mis en évidence un effet hypoglycémiant du marronnier d'Inde. Cet effet serait lié aux saponosides triterpéniques, tels que l'aescine, bien que le mécanisme d'action ne soit pas clairement décrit (239).

### ***Contre-indications***

Les patients atteints d'une insuffisance hépatique ou rénale ne devraient pas consommer de marronnier d'Inde (voir partie ***Effets indésirables***).

### ***Grossesse et allaitement***

Aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu au cours du traitement de l'insuffisance veineuse par le marronnier d'Inde chez la femme enceinte. Toutefois, le suivi de grossesses exposées est insuffisant pour exclure tout risque (240).

En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'utilisation de cette plante est déconseillée pendant l'allaitement.

### ***Spécialités commercialisées contenant du marron d'Inde***

- Arkogélules marronnier d'Inde<sup>®</sup> : 275 mg de poudre d'écorce de marronnier d'Inde par gélule.
- Elusanes marronnier d'Inde<sup>®</sup> : 200 mg d'extrait sec aqueux d'écorce de marronnier d'Inde par gélule.
- Veinotonyl<sup>®</sup> : 75 mg extrait de marron d'Inde titrant à 70 % d'escine par gélule (+ perméthol).
- Intrait de marron d'Inde P<sup>®</sup> : 5,6352 g de Marronnier d'Inde (extrait sec alcoolique titré à 2 % en aesculoside) et 1,1270 g de Méthesculétol pour 100 ml de solution buvable.

### **Conclusion**

L'OMS reconnaît l'efficacité du marronnier d'Inde dans la prise en charge de l'insuffisance veineuse chronique. Cependant, la plante doit être utilisée avec prudence en cas d'insuffisance rénale ou hépatique et en cas d'association à un médicament substrat de la Pgp.

#### 2.4. Vigne rouge, *Vitis vinifera* (variété *tinctoria*), famille des Vitacées

##### ***Partie utilisée et composants actifs***

La feuille séchée de la vigne rouge dite à cépage « teinturier » fait l'objet d'une monographie à la pharmacopée française (1996). Cette feuille provenant de variétés à raisin noir et à pulpe rouge est constituée d'anthocyanosides, de polyphénols (acide chlorogénique), de flavonoïdes (quercétol et kaempférol), de tanins (oligo-proanthocyanidines) et de stilbènes (resvératrol). Récoltée à l'automne lorsque sa coloration est très rouge et les fruits à maturité, la feuille de vigne rouge présente une concentration maximale en anthocyanosides (78).

##### ***Propriétés***

L'EMA reconnaît l'usage bien établi des feuilles de vigne rouge dans le traitement « de l'insuffisance veineuse chronique et de ses manifestations (jambes lourdes et douloureuses, varices, crampes des mollets, démangeaisons, etc.) » (241).

En 2000, Kiewewetter H *et al.* ont évalué l'efficacité clinique d'extrait de feuille de vigne rouge au cours d'une étude randomisée, en double aveugle, contre placebo, réalisée sur 260 patients atteints d'insuffisance veineuse chronique. Des doses quotidiennes allant de 360 mg à 720 mg administrées pendant 12 semaines ont permis de réduire significativement l'œdème des jambes et les sensations douloureuses. Une bonne tolérance de ces extraits a également été observée (242).



Le mécanisme d'action reste incertain. Cependant, une activité vitaminique P est attribuée aux flavonoïdes et aux tanins de la vigne rouge, augmentant la résistance et diminuant la perméabilité des capillaires sanguins (243).

### ***Effets indésirables***

Un cas d'**hépatite aigüe cholestatique** est décrit chez une femme de 51 ans ayant consommé pendant deux mois de l'extrait de vigne rouge et de fumeterre. Les doses quotidiennes ne sont pas connues. Ce cas a été déclaré en septembre 2006 auprès du centre régional de pharmacovigilance de Toulouse, qui a conclu à l'imputabilité possible des deux produits de phytothérapie (244). La littérature ne recense aucun autre cas de toxicité hépatique attribuable à la fumeterre ou à la vigne rouge.

Aucun autre effet indésirable n'a été décrit.

### ***Interactions médicamenteuses***

Aucune interaction médicamenteuse n'est recensée dans la littérature.

### ***Contre-indications***

Aucune contre-indication n'est rapportée dans la littérature.

### ***Grossesse et allaitement***

Le risque tératogène de la vigne rouge a été étudié chez le lapin. De très fortes doses (300 à 3000 mg/kg/j) d'extrait de feuille administrées du 6<sup>ème</sup> au 18<sup>ème</sup> jour de gestation n'ont engendré aucune malformation (245).

Cependant l'absence d'étude chez l'Homme contre-indique l'utilisation de la vigne rouge au cours de la grossesse. Il en est de même pour l'allaitement.

### ***Spécialités commercialisées contenant de la vigne rouge***

- Antistax<sup>®</sup> : 360 mg d'extrait sec de feuille de vigne rouge par comprimé.
- Elusanes vigne rouge<sup>®</sup> : 200 mg d'extrait de vigne rouge par gélule.
- Arkogélules vitiven<sup>®</sup> : 350 mg de poudre de feuille de vigne rouge par gélule.

### ***Conclusion***

La vigne rouge s'est montrée efficace dans la réduction des symptômes liés à l'insuffisance veineuse chronique et présente de plus un très bon profil de tolérance.

### 3. Points essentiels à retenir concernant les plantes à visée veinotonique

Le **fragon épineux**, le **ginkgo**, le **marronnier d'inde** et la **vigne rouge** sont utilisés comme veinotoniques, mais ces plantes ne sont pas sans risques :

- ⇒ La balance bénéfices-risques du **ginkgo** a été jugée défavorable par la commission d'AMM. En effet, la plante est impliquée dans de nombreuses interactions médicamenteuses (antiépileptiques, AVK, antiagrégants plaquettaires, AINS, IPP, inhibiteurs calciques, etc.) et présente un risque hémorragique nécessitant d'interrompre sa consommation au moins 36 heures avant une opération chirurgicale. Néanmoins, l'ANSM n'a pas retiré les AMM des produits à base de ginkgo.
- ⇒ Le **fragon** est associé à un risque de colite microscopique se manifestant par des diarrhées chroniques.
- ⇒ Le **marronnier d'Inde** est potentiellement impliqué dans de nombreuses interactions médicamenteuses et expose par exemple à un risque de surdosage en digoxine, en certains immunosuppresseurs et anticancéreux.
- ⇒ Préférer l'utilisation de la **vigne rouge** qui présente un meilleur profil de tolérance.

## MENOPAUSE : LES PLANTES A EFFET OESTROGENE-LIKE

### 1. Généralités

La ménopause correspond à l'arrêt définitif des règles, le diagnostic est établi après une année sans menstruations. Ce phénomène, qui apparaît généralement autour de 50 ans, est lié à l'arrêt de la production d'hormones par les ovaires (oestrogène et progestérone). Pour 60 à 70 % des femmes, la ménopause s'accompagne de troubles dits « climatiques » : bouffées de chaleur, irritabilité, anxiété, insomnie, asthénie, sécheresse vaginale, troubles urinaires, etc. L'intensité et la durée de ces symptômes varient d'une femme à l'autre. Notons également que le risque d'ostéoporose est plus important chez les femmes ménopausées du fait de la diminution de la densité osseuse, liée à la carence œstrogénique (246).

La prise en charge de la ménopause nécessite le respect de règles hygiéno-diététiques simples permettant, entre autres, de prévenir le risque d'ostéoporose. Ces règles sont les suivantes :

- Pratiquer une activité physique régulière, adaptée à l'âge et à la condition physique (30 minutes de marche par jour ou 1 heure d'activité physique 3 fois par semaine).
- Respecter une exposition solaire suffisante pour lutter contre une carence en vitamine D.
- Consommer au minimum 3 produits laitiers par jour pour prévenir une carence en calcium.
- L'arrêt du tabac et de la consommation d'alcool sont vivement conseillés.
- L'éviction des épices et des stimulants, tels que le café permet de réduire les bouffées de chaleur.
- Lutter contre le stress par la pratique d'une activité de relaxation.

Le traitement hormonal substitutif demeure le traitement de référence pour soulager efficacement les symptômes liés à la ménopause. Il correspond à l'association d'un oestrogène avec la progestérone ou un de ses dérivés, appelés progestatifs. Ce traitement doit évidemment être initié par un médecin (247).

Des incertitudes persistent quant aux risques des traitements hormonaux substitutifs à long terme, notamment cancéreux, ce qui incite les femmes à rechercher des approches alternatives.

Il n'existe qu'un médicament allopathique que le pharmacien peut délivrer au comptoir sans ordonnance. Il s'agit de la Bêta-alanine (Abufène®), indiquée pour réduire les bouffées de chaleur. Cet acide aminé agirait sur les phénomènes de vasodilatation périphérique comme inhibiteur des bouffées de chaleur, mais il n'a pas démontré de réelle efficacité au-delà d'un effet placebo.

La phytothérapie représente une alternative pour répondre aux besoins des patientes. La base de données de l'Office commercial pharmaceutique, recense une cinquantaine de produits contenant des plantes et indiqués dans la prise en charge des symptômes liés à la ménopause.

## **2. Les plantes à phytoestrogènes**

Les phytoestrogènes sont des constituants végétaux présentant une affinité pour les récepteurs aux œstrogènes. Ce sont des polyphénols hétérocycliques appartenant aux classes des isoflavonoïdes, des coumestanes, des flavonoïdes, des stilbènes, des lignanes ou entérolignanes. Ainsi, les plantes contenant ces composés ont un intérêt dans la prise en charge des troubles climatiques (248).

Les phytoestrogènes sont présents dans le houblon (*Humulus lupulus*), le lin (*Linum usitatissimum*), la sauge (*Salvia officinalis*), le trèfle rouge (*Trifolium pratense*) et le soja (*Glycine max*). Nous détaillerons ci-dessous quelques-unes de ces plantes ainsi que l'actée à grappes noires (*Actaea racemosa*) également utilisée dans la ménopause, qui agirait via un mécanisme différent puisqu'elle ne contient pas de phytoestrogène.

### 2.1. Actée à grappes noires, *Actaea racemosa*, famille des Renonculacées

#### ***Partie utilisée et composants actifs***

La racine et le rhizome de l'actée à grappes noires sont utilisés en phytothérapie. Ceux-ci renferment des triterpènes tétracycliques (actéine, 27-déoxyactéine, cimicifugoside, cimiciracemosides, cimigénol), des acides phénols (acides caféique, isoférulique, férulique, fukinolique et piscidique) et des alcaloïdes (cytisine et méthylcytisine) (78).

#### ***Propriétés***

L'EMA reconnaît l'usage bien établi de l'actée à grappes noires dans le traitement des troubles climatiques de la ménopause. Selon Wuttke W *et al.*, la plante n'aurait pas d'action

de type phytoestrogène mais plutôt une action mimétique de certains neuromédiateurs (dopamine, noradrénaline, sérotonine, GABA) (249).

L'actée à grappes noires est également utilisée comme un antirhumatismal, antitussif et sédatif, ainsi que pour le traitement de la dysménorrhée et les troubles prémenstruels (3).

### ***Effets indésirables***

En 2007, l'EMA a répertorié 44 cas d'**atteintes hépatiques** associées à une prise d'actée à grappes noires. La plupart de ces cas sont mal documentés. Néanmoins, pour 4 d'entre eux la responsabilité de l'actée à grappes noires ne peut être écartée. Dans l'attente de données plus fiables, l'ANSM et l'EMA recommandent aux patients « d'arrêter la prise de médicaments/produits à base d'actée à grappes noires en cas de survenue de symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique (fatigue, perte d'appétit, ictère, douleurs abdominales, nausées, vomissements, coloration foncée des urines) et de consulter immédiatement leur médecin » (250) (251).

Une femme de 59 ans a présenté plusieurs épisodes de **syncope** deux semaines après avoir débuté un traitement par actée à grappes noires (20 mg d'extrait de rhizome séché et de racine par jour). Lors de son hospitalisation, l'électrocardiogramme réalisé a mis en évidence un **bloc auriculoventriculaire**. Après l'arrêt du traitement, les troubles du rythme ont disparu. Selon les auteurs, des études chez l'animal et les résultats de l'algorithme de Naranjo (outil permettant d'évaluer la causalité d'une réaction indésirable au médicament) sont en faveur de l'imputabilité de l'actée à grappes noires (252).

Minciullo PL *et al.* ont décrit en 2006 une **atteinte musculaire** et une **asthénie sévère** chez une femme de 54 ans traitée par actée à grappes noires pour atténuer les troubles vasomoteurs liés à la ménopause. La patiente prenait quotidiennement depuis un an : 40 mg d'extrait de rhizome séché et de racine avant d'interrompre la thérapie et de la reprendre deux mois plus tard. Les symptômes sont apparus deux mois après la reprise du traitement. La chronologie et l'absence d'autre étiologie identifiée sont en faveur du rôle de l'actée à grappes noires dans la survenue de lésions musculaires observées chez cette patiente (253).

Une femme de 56 ans, traitée depuis 1 an par actée à grappes noires (40 mg d'extrait de rhizome séché et de racine par jour) s'est vue diagnostiquer un **pseudolymphome cutané** (plaques érythémateuses localisées sur les bras et les jambes). Les premières lésions cutanées

sont apparues six mois après le début du traitement. L'arrêt du produit a donné lieu à une régression puis à une rémission complète des lésions en l'espace de 12 semaines (254).

### ***Interactions médicamenteuses***

- Actée à grappes noires + anticancéreux (doxorubicine, docétaxel et cisplatine)

Selon une étude sur des cellules tumorales de glande mammaire de souris, l'actée à grappes noires augmente la cytotoxicité de la doxorubicine et du docétaxel et diminue la cytotoxicité du cisplatine. Notons que, dans cette étude, les extraits liquides normalisés à 3 % de glycosides triterpéniques ont été administrés à des doses 100 fois supérieures aux doses habituellement utilisées chez l'Homme (255).

- Actée à grappes noires + tamoxifène (Nolvadex<sup>®</sup>)

Des essais réalisés *in vitro* montrent que l'actée à grappes noires interfère avec le métabolisme du tamoxifène par inhibition des isoenzymes 2D6 (CYP2D6) et 3A4 (CYP3A4) du cytochrome P450. Huit glycosides triterpéniques ont été identifiés comme inhibiteurs du CYP3A4 tandis que la protopine et l'allicryptopine sont des inhibiteurs puissants du CYP2D6. D'autres études sont nécessaires pour pouvoir établir des recommandations chez l'Homme (256).

### ***Contre-indications***

L'actée à grappes noires n'est pas recommandée chez les femmes ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancers hormono-dépendants. Aussi, au vu de la potentielle hépatotoxicité de la plante, les personnes souffrant d'atteintes hépatiques doivent s'abstenir de consommer l'actée à grappes noires (251).

### ***Spécialités commercialisées contenant de l'actée à grappes noires***

- Ymea ménopause ventre plat<sup>®</sup> : 20 mg d'extrait d'actée à grappes noires par gélule (+ extrait de thé vert (*Camellia sinensis*), extrait d'artichaut (*Cynara scolymus*), extrait de piment de Cayenne (*Capsicum annum*), zinc, vitamine D3, alphanatocophérol et vitamine B6).

## **Conclusion**

Il semble que l'actée à grappes noires ne contienne pas de phytoestrogènes et qu'elle agisse dans les troubles de la ménopause via un mécanisme différent. L'EMA reconnaît son usage bien établi dans le traitement des troubles climatiques de la ménopause, mais il convient de garder à l'esprit que la plante présente un risque d'hépatotoxicité.

### **2.2. Houblon, *Humulus lupulus*, famille des Cannabacées**

#### ***Partie utilisée et composants actifs***

Le cône du houblon ou inflorescence femelle fait l'objet d'une monographie à la pharmacopée européenne. Il est composé de différents flavonoïdes dont les flavonoïdes prénylés (8-prénylnaringénine (8-PN) ou hopéine, 6-prénylnaringénin, 6-geranylnaringénin, 3'-geranylchalconaringénin...) et d'oléorésine (humulone, lupulone) (55).

#### ***Propriétés***

Le cône de houblon présente une activité œstrogénique, il est utilisé pour diminuer les troubles liés à la ménopause. Selon Milligan SR *et al.*, la molécule responsable de cette activité est la 8-PN (257).

En 1990, Goetz P. a évalué l'efficacité du houblon sur les bouffées de chaleur de 20 patientes souffrant d'insuffisance ovarienne. Quinze d'entre elles ont reçu un extrait de cônes de houblon correspondant à environ 110 µg par jour de 8-PN. Les 5 patientes restantes ont reçu un placebo. L'évaluation du traitement était basée sur des scores calculés en multipliant l'intensité des bouffées de chaleur (échelle de 1 à 3) par leur fréquence (échelle de 1 à 9). Après 30 jours de traitement, les bouffées de chaleur ont diminué de 15 points dans le groupe traité contre 2 points dans le groupe placebo (258).

Deux études plus récentes, réalisées en double aveugle contre placebo, ont évalué l'intérêt d'un extrait standardisé de cônes de houblon pour soulager les symptômes de la ménopause. Les doses quotidiennes administrées correspondaient à 100 µg de 8-PN pendant 6 à 16 semaines. La première étude (259) a porté sur 67 et la seconde (260) sur 36 femmes ménopausées. L'indice de Kupperman est utilisé dans ces 2 études pour évaluer les symptômes avant et après les traitements. Il s'agit d'un questionnaire portant sur 11 symptômes de la ménopause (bouffées de chaleur, paresthésies, troubles du sommeil, nervosité (irritabilité), tendance dépressive, asthénie, arthralgies/myalgies, céphalées,



palpitations, fourmillements, vertiges). Ces deux essais concluent pour les groupes traités par le houblon à une réduction significative des troubles liés à la ménopause, par rapport aux groupes témoins.

Le houblon présente également un intérêt dans le traitement de l'anxiété, de l'agitation et des troubles du sommeil (voir chapitre « **Les plantes à visée sédatives** »). Ces indications sont reconnues par l'ESCOP, mais aucune étude clinique n'a été réalisée avec le houblon seul. Ce dernier n'a fait ses preuves qu'en association à la valériane (261).

### ***Effets indésirables***

Des cas d'**allergie** de contact et d'allergie respiratoire sont décrits dans un contexte de récolte du houblon (262). Cependant, aucun cas clinique de réaction anaphylactique résultant de l'utilisation thérapeutique du houblon n'a été publié.

### ***Interactions médicamenteuses***

Les interactions citées ci-dessous sont uniquement décrites dans des études expérimentales chez l'animal. En l'absence d'observations cliniques, il est difficile d'extrapoler ces données à l'Homme.

- Houblon + diazépam (Valium®) et houblon + phénobarbital (Gardéнал®)

L'administration d'extrait de houblon chez la souris supprimerait l'effet hypnotique du phénobarbital. Des observations similaires ont été réalisées avec le diazépam : la plante l'empêcherait d'exercer son effet sur les récepteurs GABA du système nerveux central. Néanmoins, le mécanisme de ces interactions n'a pas été formellement élucidé (263).

### ***Contre-indications***

En vertu du principe de précaution, le houblon est contre-indiqué en cas d'antécédents personnels ou familiaux de cancers hormono-dépendants. Les études évaluant l'impact de l'utilisation des phytoestrogènes sur le risque de récurrence du cancer du sein ou de l'utérus sont aujourd'hui insuffisantes (73).

### ***Spécialités commercialisées contenant du houblon***

- Arkogélules Houblon® : 195 mg d'extrait de cône de houblon par gélule.
- Elusanes Houblon® : 200 mg d'extrait de cône de houblon par gélule.

- Ménopause Menogyn<sup>®</sup> : 120 mg d'extrait de houblon dont 100 µg de 8-PN par gélule (+ extrait de sésame).
- Oenobiol femme 45+ Bouffées de chaleur<sup>®</sup> : 92 mg d'extrait de houblon dont 100 µg de 8-PN par comprimé (+ 10 mg d'extrait de graine de lin).

### ***Conclusion***

Le houblon présente un intérêt dans la prise en charge des troubles liés à la ménopause. Il est de plus très bien toléré. Notons cependant que les études cliniques réalisées n'incluaient qu'un faible nombre de patient. Enfin, il semble important de choisir des extraits de cônes standardisés en 8-PN, la molécule active.

### **2.3. Lin, *Linum usitatissimum*, famille des Linacées**

#### ***Partie utilisée et composants actifs***

Selon la Pharmacopée européenne, la partie du lin utilisée est la graine séchée et mûre. Ces graines contiennent des mucilages (environ 3 à 19 %) localisés dans l'épiderme du testa, des précurseurs des lignanes (diglucoside de sécoisolaricirésinol, diglucoside de pinorésinol...) et une huile très riche en acides gras insaturés, dont la teneur en oméga-3 est la plus forte teneur connue pour un produit végétal.

#### ***Propriétés***

Outre l'effet laxatif du lin dont il est question au chapitre « **La constipation : plante à visée laxative** », les graines présentent également un intérêt dans la prise en charge des symptômes de la ménopause puisqu'elles sont source de sécoisolaricirésinol, un précurseur des lignanes. Ce dernier est transformé par les bactéries de l'intestin en entérolactone et entérodiol capables de se fixer sur les récepteurs aux œstrogènes (264).

Dans une étude réalisée en double aveugle contre placebo, Pruthi S *et al.* ont étudié l'effet du lin sur les bouffées de chaleur. 188 femmes ménopausées ont été réparties en deux groupes. Le 1<sup>er</sup> groupe a reçu un complément alimentaire contenant 410 mg de lignanes par jour, des protéines et des fibres et le 2<sup>ème</sup> groupe (placebo) a reçu un complément similaire ne contenant aucune trace de lin. Le critère de jugement principal repose sur la fréquence et la sévérité des bouffées de chaleur. Après 7 semaines d'études, aucune différence significative n'est observée sur la réduction des bouffées de chaleur entre les deux groupes (265).

L'étude de Colli MC *et al.* réalisée en 2012 ne permet pas non plus de conclure à une efficacité de la graine de lin dans la réduction des symptômes de la ménopause. Dans cette étude, les auteurs ont évalué l'efficacité de la farine de graine de lin et de l'extrait de graine de lin. 90 femmes ménopausées ont été réparties au hasard en trois groupes et ont reçu pendant 6 mois :

- Groupe I : 1 g par jour d'extrait de graine de lin contenant au moins 100 mg de diglucoside sécoisolaricirésinol (SDG).
- Groupe II : 90 g par jour de farine de lin contenant au moins 270 mg de SDG.
- Groupe III : 1 g par jour de collagène (placebo).

L'indice de Kupperman a été utilisé pour évaluer le traitement. Aucune réduction significative des symptômes n'a été observée entre les 3 groupes. Cependant, une tendance à la baisse de l'indice de Kupperman a été relevée dans les groupes I et II. Notons qu'aucun effet indésirable grave lié aux traitements n'a été signalé. Malgré leurs résultats, les auteurs de l'étude suggèrent qu'il est prématuré de conclure à une inactivité du lin sur les symptômes de la ménopause et que la question mériterait d'être approfondie expérimentalement (266).

Une étude conclut en 2007 de façon favorable à l'efficacité du lin sur les troubles liés à la ménopause. 30 femmes ont reçu 40 g de graine de lin par jour pendant 6 semaines. Une réduction moyenne de 50 % de la fréquence des bouffées de chaleur est observée. Néanmoins, contrairement aux études citées précédemment, il ne s'agit pas ici d'une étude contrôlée contre placebo (267).

### ***Effets indésirables***

Se référer au chapitre « **Constipation : plante à visée laxative** ».

### ***Interactions médicamenteuses***

Se référer au chapitre « **Constipation : plante à visée laxative** ».

### ***Contre-indications***

Se référer au chapitre « **Constipation : plante à visée laxative** ».

### ***Spécialités commercialisées contenant du lin***

- Oenobiol femme 45+ Bouffées de chaleur<sup>®</sup> : 10 mg d'extrait de graine de lin par comprimé (+ extrait de houblon).

- Féminabiane Méno'confort<sup>®</sup> : 125 mg d'extrait de graine de lin par gélule (+ huile de bourrache, huile de cameline, tryptophane, vitamines D, B6, B12 et folates).

### ***Conclusion***

Il est difficile de conclure quant à l'efficacité des graines de lin sur les troubles climatiques et la question mérite encore plus d'attention expérimentale. Ainsi, cette plante ne doit pas être conseillée seule en première intention. Le lin présente aussi un risque non négligeable d'interaction médicamenteuse.

### ***2.4. Soja, Glycine max, famille des Fabacées***

#### ***Partie utilisée et composants actifs***

La graine de soja est utilisée en thérapeutique. Elle est principalement composée de protéines, glucides et lipides mais elle contient aussi des isoflavones sous forme de glycosides (génistine, daidzine et glycitine) qui sont les composants actifs de la plante (55). Les formes aglycones ou non glycosylées de ces isoflavones sont : la génistéine, la daidzéine et la glycitéine. Ce sont ces formes aglycones qui sont absorbées au niveau de l'intestin.

#### ***Propriétés***

De nombreuses études ont évalué l'efficacité du soja dans l'amélioration des troubles climatiques, mais les résultats sont très hétérogènes.

Une équipe japonaise (268) s'est récemment attelée à la revue systématique et à la méta-analyse des études contrôlées à double insu publiées jusqu'en décembre 2010, afin de clarifier les effets de l'ingestion d'extrait d'isoflavones de soja et d'isoflavones de synthèse, sur la fréquence et l'intensité des bouffées de chaleur par rapport à un placebo. Ils souhaitent également évaluer la relation teneur en génistéine et efficacité.

Pour sélectionner les articles, l'équipe a utilisé le registre central Cochrane des essais contrôlés ainsi que la base de données PUBMED. Seules les études répondant aux critères suivants étaient sélectionnées pour leur analyse :

- patientes pré ou post-ménopausées, se plaignant de bouffées de chaleur.
- les produits évalués sont uniquement des isoflavones de soja ou des isoflavones synthétisées chimiquement, identiques à celles du soja.
- dose d'isoflavones clairement décrite.

- groupe placebo présent et produit placebo utilisé identique ou semblable en apparence et en goût au produit contenant les isoflavones.
- les résultats discutent des effets des produits sur la fréquence, la sévérité et le score composite (fréquence x gravité) des bouffées de chaleur.

L'équipe a finalement conclu que les isoflavones extraites du soja ou synthétisées chimiquement réduisent la fréquence et la sévérité des bouffées de chaleur de façon plus importante que le placebo. Les différences d'efficacité observées d'un essai à un autre sont liées à la dose, à la nature de l'isoflavone utilisée et à la durée de l'étude. Un minimum de 4 semaines de traitement est nécessaire afin d'évaluer son efficacité. La génistéine dont la dose efficace est estimée à 18 mg, s'est montrée plus active dans le soulagement des bouffées de chaleur que la daidzéine et la glycitéine, les deux autres isoflavones du soja.

Basaria S *et al.* ont évalué l'effet des isoflavones sur d'autres symptômes de la ménopause, notamment sur l'amélioration de la qualité de vie d'un point de vue physique, psychique et sexuel. L'étude réalisée en double aveugle contre placebo portait sur 93 femmes ménopausées. La dose journalière de 160 mg d'isoflavones administrée pendant 12 semaines a permis une amélioration significative des symptômes étudiés (269).

### ***Effets indésirables***

Une étude portant sur 395 femmes ménopausées ayant reçu 70 mg d'isoflavones par jour pendant 3 ans met évidence une bonne tolérance du soja. Des **troubles gastro-intestinaux modérés** ont été rapportés chez 4,3 % des patientes et 3,4 % ont présenté des **métrorragies** (270).

D'autre part, *in vitro*, les isoflavones de soja inhibent l'activité de la peroxydase thyroïdienne et donc **diminuent la synthèse d'hormones thyroïdiennes**. Cette action serait liée à une analogie de structure entre la génistéine, la daidzéine et les hormones thyroïdiennes T3 et T4. (271) (272)

Une étude randomisée réalisée en double aveugle contre placebo a évalué l'effet sur l'endomètre des isoflavones de soja prises au long cours. Pendant 5 ans, 376 femmes ménopausées ont ainsi reçu soit 150 g d'isoflavones par jour soit un placebo. Des biopsies de l'endomètre ont été réalisées à l'inclusion, à 30 mois puis à 5 ans. Les résultats de l'étude

mettent en évidence une **hyperplasie de l'endomètre** détectée chez 3,8 % des femmes traitées par soja, contre aucun cas dans le groupe placebo (273).

### ***Interactions médicamenteuses***

#### **Soja + tamoxifène (Nolvadex®)**

Il est difficile de conclure concernant l'effet des isoflavones sur le tamoxifène car les résultats des études sont très disparates. L'effet inhibiteur ou bénéfique du soja sur l'activité du tamoxifène serait lié à la dose administrée des isoflavones, ainsi qu'au statut hormonal des femmes.

Les preuves de l'absence d'interaction étant trop faibles, il est vivement recommandé de ne pas associer de complément alimentaire à base de soja avec le tamoxifène (3) De plus, les isoflavones de soja n'ont pas fait preuve d'efficacité sur les bouffées de chaleur des femmes ayant des antécédents de cancer du sein (274).

#### **Soja + inhibiteurs des aromatasés (anastrozole, létrozole et exémestane)**

Comme pour le tamoxifène, il existe un risque que les isoflavones de soja inhibent l'activité des anti-aromatases. Van Duursen MB *et al.* ont observé *in vitro* que la génistéine induit la croissance des cellules tumorales MCF-7 dépendantes des œstrogènes et augmente l'expression et l'activité de l'aromatase (275). Cette association doit donc être évitée.

#### **Soja + fluindione (Préviscan®)**

Une femme de 55 ans traitée par fluindione pour fibrillation auriculaire paroxystique a vu son INR diminuer de 2,2 à 1,2, une semaine après avoir commencé un traitement par Phyto soya® (117 mg d'extrait de graine soja dont 35 mg d'isoflavones par gélule) à raison d'une gélule matin et soir. Selon les auteurs, la génistéine et la daïdzéine pourraient altérer l'absorption, la métabolisation et l'excrétion biliaire des AVK en agissant sur ses systèmes de transport (Pgp et OATP (Organic Anion-Transporting Polypeptide)), ainsi que sur les isoenzymes du cytochrome P450 (32).

#### **Soja + lévothyroxine (Levothyrox®)**

L'administration concomitante de soja et de lévothyroxine réduirait l'absorption de l'hormone thyroïdienne et augmenterait donc les besoins en lévothyroxine pour atteindre l'objectif thérapeutique.

Une femme de 45 ans traitée par hormone thyroïdienne suite à l'ablation de la thyroïde, avait besoin d'une dose anormalement élevée de lévothyroxine (300 µg/j) pour obtenir une TSH normalisée. Cette patiente prenait chaque jour après sa lévothyroxine un complément alimentaire contenant du soja. En espaçant l'administration de ces deux produits, les doses quotidiennes de lévothyroxine ont été diminuées (276).

Une réévaluation de la dose de lévothyroxine est donc recommandée en cas de prise de complément alimentaire à base de soja. Il est également conseillé d'espacer la prise de l'hormone thyroïdienne de celle du soja.

- Soja + paclitaxel (Taxol<sup>®</sup>)

Une forte dose de génistéine augmenterait l'exposition systémique du paclitaxel et donc le risque de toxicité. En effet, une étude chez le rat, montre que l'administration par voie orale de 10 mg/kg de génistéine 30 minutes avant une dose unique de paclitaxel par voie intraveineuse augmente l'ASC du paclitaxel de 43 %. Cependant, cette augmentation n'est pas significative avec une dose de 3,3 mg/kg de génistéine (277).

### ***Contre-indications***

En vertu du principe de précaution, les isoflavones de soja sont contre-indiquées en cas d'antécédents personnels ou familiaux de cancer hormono-dépendant. Les études évaluant l'impact de l'utilisation des phytoestrogènes sur le risque de récurrence du cancer du sein ou de l'utérus sont aujourd'hui insuffisantes (73).

### ***Spécialités commercialisées contenant du soja***

- Gynalpha 76 fort<sup>®</sup> : 76 mg d'isoflavones de soja (dont 2/3 de génistéine et 1/3 de daïdzéine) par gélule.
- Gydrelle Phyto Fort<sup>®</sup> : 90 mg d'isoflavones de soja par comprimé.
- Inoclim<sup>®</sup> : 40 mg d'isoflavones de soja par capsule.
- Phyto soya intense<sup>®</sup> : 117 mg d'extrait de soja dont 35 mg d'isoflavones (22mg de daïdzéine) par gélule.

### ***Conclusion***

Les isoflavones de soja représentent une bonne alternative pour les femmes ne souhaitant pas la prescription d'un traitement hormonal substitutif. Ces actifs sont bien tolérés, mais

présentent des risques d'interaction médicamenteuse et d'hyperplasie de l'endomètre dont il faut tenir compte.

### **3. Points essentiels à retenir concernant les plantes à effet œstrogène-like**

La prise en charge de la ménopause nécessite avant tout le respect de règles hygiéno-diététiques simples.

Les phytoœstrogènes présents dans **le houblon, le lin, la sauge, le trèfle rouge et le soja** aident à lutter contre les troubles liés à la ménopause. Il semble que **l'actée à grappes noires** n'en contienne pas et agisse via un mécanisme différent.

Les phytoœstrogènes bénéficient d'une forte publicité (journaux féminins, télévision) mais un doute persiste sur leur réelle efficacité. En effet, la forte variation interindividuelle dans l'expression des symptômes de la ménopause impose l'inclusion dans chaque bras des essais cliniques, d'un nombre élevé de patientes, ce qui est très rarement le cas. Notons aussi qu'il existe une variation individuelle importante du métabolisme des phytoœstrogènes pouvant fausser les résultats des études.

**Ces plantes** ne sont pas recommandées chez les femmes ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancers hormono-dépendants (cancers du sein ou de l'utérus) du fait des risques liés à leurs effets oestrogéniques. Ces risques sont à mettre en balance avec un effet modeste sur la fréquence des bouffées de chaleur.

**Le soja** peut potentiellement diminuer l'activité ou augmenter la toxicité des traitements indiqués notamment dans le cancer du sein (anti-aromatases, cisplatine, doxorubicine, docétaxel, paclitaxel, tamoxifène). Aussi, il doit être administré à distance du Levothyrox<sup>®</sup> et un risque d'hyperplasie de l'endomètre lui est attribué en cas de prise au long cours (plus de 5 ans).

**L'actée à grappes noires** possède une toxicité hépatique et comme le soja, elle interagit avec certains anti-cancéreux.



## PERTE DE POIDS : PLANTES A VISEE AMAIGRISSANTE

### 1. Généralités

Si pour certains, la perte de poids a uniquement un but esthétique, pour d'autres elle est essentielle à la prise en charge de pathologies cardiovasculaires, ainsi qu'au maintien d'une bonne santé. De nombreux produits à base de plantes sont disponibles en officine pour aider les patients dans cette démarche. Ceux-ci ne dispensent pas pour autant de la pratique d'un exercice physique adapté et d'un changement des habitudes alimentaires.

Les plantes ayant un intérêt dans l'accompagnement des régimes amaigrissants possèdent des vertus diurétiques, satiétogènes ou favorisant le déstockage des graisses.

### 2. Les plantes dites « brûle-graisses »

Les plantes qualifiées de « brûleurs de graisses » sont principalement représentées par les plantes à caféine comme le guarana (*Paullinia cupana*), le kola (*Cola sp.*), le maté (*Ilex paraguariensis*) ou encore le thé vert (*Camellia sinensis*).

L'éphédrine contenue dans les plantes du genre *Ephedra* favorise aussi le déstockage des acides gras, mais au vu de ses effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques graves, voire mortels en cas d'abus, l'ANSM a interdit en octobre 2003 la prescription, la délivrance et l'administration à l'Homme de toute préparation contenant de l'éphédra (278).

#### 2.1. Données communes aux plantes à caféine

##### ***Propriétés***

La caféine est présente dans un certain nombre d'aliments ou de boissons de consommation courante : café, thé, cacao, cola, etc.

Les teneurs moyennes en caféine sont les suivantes :

- une tasse de café contient en moyenne 100 mg de caféine.
- une tasse de thé contient en général 2 à 3 fois moins de caféine qu'une tasse de café.
- 1 litre et demi de soda type Coca-cola<sup>®</sup> contient environ 250 mg de caféine.
- une tasse de chocolat ou de café décaféiné contient environ 4 mg de caféine.

La caféine contribue à la perte de poids en stimulant les dépenses énergétiques et notamment la lipolyse par augmentation de la concentration intracellulaire en AMP cyclique (AMPc). Deux mécanismes sont à l'origine de l'augmentation de l'AMPc, le premier correspond au blocage des récepteurs A1 de l'adénosine par la caféine. Ces deux dernières présentent en effet une analogie de structure. Le second est l'inhibition des phosphodiésterases, enzymes dégradant l'AMPc (279).

Cependant, une revue de la littérature conclut que la caféine seule ne permet pas de réduire la masse grasse chez les personnes en surpoids. Un régime hypocalorique doit être associé (280).

La fixation de la caféine aux récepteurs A1 de l'adénosine entraîne également une accélération du rythme cardiaque avec possibilité de palpitations et une stimulation du système nerveux central avec augmentation de la vigilance et parfois de l'anxiété. Enfin, un effet diurétique de la caféine est décrit dans la littérature, tout comme son effet stimulant sur la sécrétion gastrique (281).

### *Effets indésirables*

La caféine peut être responsable de **nervosité, d'anxiété, d'insomnie, d'hypertension artérielle, de trouble du rythme cardiaque et de tremblements**. (282) Plusieurs cas de **rhabdomyolyse** (283) ont été observés chez des personnes consommant de la caféine en excès. L'un d'eux est décrit chez une femme de 44 ans ayant consommé un litre de café contenant environ 570 mg de caféine (284).

L'ANSES estime que la consommation de caféine est sans risque jusqu'à **300 mg par jour**. Il existe cependant d'importantes différences interindividuelles dans les réponses observées à la prise d'une quantité donnée de caféine (285).

L'ingestion prolongée de caféine peut conduire à une **dépendance**, avec un **syndrome de sevrage** en cas d'arrêt brutal. Les symptômes suivants peuvent apparaître : **maux de tête, irritabilité, nervosité, anxiété, somnolence et confusion** (286).

### *Interactions médicamenteuses*

- Caféine + antihypertenseurs

Les résultats d'une méta-analyse de sept études incluant 159 patients consommant régulièrement de la caféine à une dose médiane de 410 mg par jour ont mis en évidence une augmentation de la pression artérielle d'environ 4/2 mmHg (287).

Ainsi, des doses élevées de caféine peuvent compromettre l'efficacité des antihypertenseurs.

- Caféine + benzodiazépines et apparentés aux benzodiazépines

L'effet excitant de la caféine s'oppose à celui des benzodiazépines, compromettant ainsi leur efficacité dans la prise en charge de l'anxiété et des insomnies (3).

- Caféine + clozapine (Leponex<sup>®</sup>)

Une étude randomisée réalisée chez 12 sujets sains révèle que l'association d'une dose de caféine variant entre 400 et 1000 mg et d'une dose unique de 12,5 mg de clozapine entraîne une augmentation de 19 % de l'ASC de l'antipsychotique et une diminution de 14 % de sa clairance (288).

Selon les auteurs, la caféine augmente les taux sanguins de clozapine par un mécanisme de compétition au niveau de leur voie de métabolisation (CYP1A2). Cette association augmente donc le risque de toxicité de la clozapine et notamment le risque d'agranulocytose. Les grandes variations de consommation de caféine doivent donc être évitées chez les patients traités par clozapine. Une consommation régulière, associée à des taux sériques de clozapine correctement contrôlés limite le risque de cette interaction.

- Caféine + dipyridamole (Persantine<sup>®</sup>) par voie injectable

Le dipyridamole par voie injectable est utilisé à visée diagnostique lors d'explorations fonctionnelles cardiovasculaires. La caféine réduit l'effet vasodilatateur du dipyridamole et risque de fausser les résultats du test. Il convient donc d'interrompre tout traitement à base de caféine au moins 5 jours avant une imagerie myocardique avec le dipyridamole et d'éviter la consommation de café, thé, chocolat ou cola dans les 24 heures qui précèdent le test. (289).

Cette interaction correspond à une précaution d'emploi dans le Thesaurus de l'ANSM (290).

- Caféine + inhibiteurs du CYP1A2

La caféine est principalement métabolisée par le CYP1A2. L'association simultanée de la caféine avec des substances inhibitrices du CYP1A2 augmente sa concentration et donc le

risque d'apparition de ses effets indésirables (291). Les molécules principalement concernées sont les quinolones (ciprofloxacine, énoxacine et norfloxacine), la fluvoxamine, la mexilétine et le vérapamil (292-294).

- Caféine + lithium (Téralithe<sup>®</sup>)

Selon le Thesaurus de l'ANSM, la lithémie risque d'augmenter en cas d'arrêt brutal d'une consommation élevée et quotidienne de caféine. En effet, Mester R *et al.* montrent dans une étude incluant 11 patients sous lithium, consommant entre 4 et 8 tasses de café par jour, que la lithémie a augmenté en moyenne de 24 % à l'arrêt du café (295).

- Caféine + sympathomimétiques

Dans une étude réalisée en double aveugle contre placebo, 16 adultes ont ingéré 25 mg d'éphédrine ou 200 mg de caféine ou les deux associées. Les différentes mesures et analyses effectuées mettent en évidence une augmentation de la pression artérielle, du rythme cardiaque et de la glycémie lorsque la caféine et l'éphédrine sont administrées simultanément (296).

La synergie d'action entre la caféine et les sympathomimétiques présente un risque de toxicité cardiaque. Leur association doit être évitée en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque tels que : maladies cardiaques, diabète, troubles de la thyroïde ou hypertension artérielle.

Notons que le fruit vert de l'oranger amer (*Citrus aurantium*) est également concerné par ce risque d'interaction, puisque son écorce contient de la p-synéphrine, un agoniste alpha-1-adrénergique. L'ANSES a d'ailleurs émis en mars 2014 un avis relatif aux risques liés à la présence dans les compléments alimentaires de p-synéphrine ou d'ingrédients obtenus à partir de fruits de *Citrus* en contenant. L'agence rappelle de ne pas associer ces produits à la caféine.

***Contre-indications***

Au vu de ses effets indésirables, la caféine n'est pas recommandée chez les patients atteints de maladie cardiaque, d'insomnie, de troubles anxieux, d'ulcères gastriques ou duodénaux et d'hypertension artérielle ou oculaire.

### ***Grossesse et allaitement***

Selon une étude incluant 2643 femmes enceintes, la consommation de caféine au cours de la grossesse augmente le risque de fausses couches. En effet, les auteurs ont observé que la consommation de caféine pendant la période périconceptionnelle et au début de la grossesse était plus importante chez les femmes ayant fait une fausse couche par rapport aux femmes dont la grossesse est arrivée à terme (297) Ce risque de fausses couches spontanées est controversé. A ce jour, il n'est pas retenu par le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) selon lequel une consommation modérée de produits contenant de la caféine (jusqu'à environ 300 mg par jour) pendant la grossesse et l'allaitement ne semble pas poser de problème. Le CRAT précise qu'aucun cas de malformation, de retards de croissance intra-utérin, de prématurité ou de pré-éclampsie, ne sont à mettre sur le compte de la caféine en cours de grossesse. Seuls quelques troubles du rythme cardiaque fœtal et/ou néonatal ont été décrits lors de prises importantes de caféine (au moins 500 mg par jour) pendant la grossesse (67).

La caféine passant très facilement dans le lait maternel, une consommation importante expose l'enfant à ses effets et son élimination est beaucoup plus lente chez le nouveau-né que chez l'adulte. Lors d'une consommation usuelle (équivalente à 3 tasses de café par jour), aucun signe particulier n'a été rapporté chez les enfants allaités. Au-delà, un risque d'hyperexcitabilité transitoire est possible (67).

### **2.2. Guarana, *Paullinia cupana*, famille des Sapindacées**

#### ***Partie utilisée et composants actifs***

La graine est la partie active du guarana, elle peut contenir jusqu'à 5,8 % de caféine. D'autres méthylxanthines telles que la théobromine et la théophylline sont présentes ainsi que des tanins catéchiques (55).

#### ***Propriétés***

Grace à sa teneur en caféine, le guarana est principalement utilisé comme stimulant dans le traitement des asthénies et pour améliorer les performances cognitives. Il est également utilisé comme adjuvant des régimes amaigrissants (voir ***propriétés des plantes à caféine***) (55).

### ***Effets indésirables***

Le guarana est susceptible d'entraîner les mêmes effets secondaires que la caféine.

Une **anxiété**, une **irritabilité** et des **palpitations cardiaques** ont été observées chez une femme de 51 ans, fumant un paquet de cigarette par jour et consommant depuis un mois des compléments alimentaires à base de plantes lui apportant chaque jour entre 2,4 g et 4,8 g de guarana. La patiente consommait également une tasse de café et 2 verres de boisson à base de cola chaque jour. Dix jours après l'arrêt des compléments alimentaires, les symptômes ont disparu (298).

Une femme de 25 ans présentant un prolapsus de la valve mitrale est décédée après une **fibrillation ventriculaire** secondaire à l'ingestion d'une boisson énergisante à base de guarana, de ginseng et contenant 550 mg de caféine (299).

Un cas de **myoglobinurie** et de **douleurs musculaires** a été observé chez un homme de 29 ans suite à la prise d'un complément alimentaire contenant 500 mg de guarana, 200 mg de ginkgo et 100 mg de kava (300).

### ***Interactions médicamenteuses***

Au-delà des interactions propres à la caféine qu'il contient, le guarana interagit avec l'amiodarone (Cordarone®). En effet, une étude réalisée chez le rat met en évidence une diminution significative de 73,2 % de la concentration plasmatique maximale d'amiodarone lorsque cette dernière est administrée simultanément avec du guarana. Les auteurs suggèrent que le guarana diminue l'absorption de l'amiodarone au niveau du tractus digestif et expose ainsi à un risque d'inefficacité du traitement antiarythmique. Des essais sont cependant nécessaires chez l'Homme pour confirmer cette interaction (301).

### ***Contre-indications***

Les contre-indications citées pour la caféine s'appliquent au guarana.

### ***Grossesse et allaitement***

Les données sont rassurantes concernant l'utilisation de la caféine au cours de la grossesse et de l'allaitement (voir partie « 2.1 Données communes aux plantes à caféine / Grossesse et allaitement »).

Cependant, concernant la plante elle-même, en l'absence de données suffisantes et par principe de précaution, il est recommandé de ne pas utiliser les médicaments à base de graine de guarana pendant la grossesse et l'allaitement (302).

### ***Spécialités commercialisées contenant du guarana***

- Arkogélules Cupaline<sup>®</sup> : 445 mg de poudre totale de graine de guarana titrée au minimum à 3,5 % en caféine par gélule.
- Elusanes Guarana<sup>®</sup> : 200 mg d'extrait sec de graine de guarana par gélule.

### ***2.3. Kola, Cola sp., famille des Sterculiacées***

#### ***Partie utilisée et composants actifs***

La graine de kola contient entre 1,5 et 3 % de caféine et des traces de théobromine et théophylline. Les autres constituants sont des polyphénols, dont des tanins et des catéchines (5).

#### ***Propriétés***

L'EMA reconnaît l'usage traditionnel du kola pour combattre la fatigue physique et mentale(303). Grace à sa teneur en caféine, la plante est aussi utilisée comme adjuvant des régimes amaigrissants.

#### ***Effets indésirables***

Le kola est susceptible d'entraîner les mêmes effets secondaires que la caféine.

#### ***Interactions médicamenteuses***

Au-delà des interactions propres à la caféine qu'il contient, le kola est également impliqué dans l'interaction avec l'halofantrine (Halfan<sup>®</sup>). Une étude chez 15 sujets sains recevant 500 mg d'halofantrine associée ou non à 12,5 g de kola, montre que la plante réduit de manière significative la concentration maximale et l'ASC de l'halofantrine de respectivement 45 % et 31 %. La clairance de l'antipaludique a été réduite de 50 %. Selon les auteurs de l'étude, la caféine ou les autres constituants du kola tels que les tanins et les catéchines formeraient des complexes avec l'halofantrine réduisant ainsi son absorption (304).

Par mesure de précaution, les patients traités par halofantrine doivent s'abstenir de consommer des graines de kola.

### ***Contre-indications***

Les contre-indications citées pour la caféine s'appliquent au kola.

### ***Grossesse et allaitement***

Les données sont rassurantes concernant l'utilisation de la caféine au cours de la grossesse et de l'allaitement (voir partie « 2.1 Données communes aux plantes à caféine / Grossesse et allaitement »).

Cependant, selon l'EMA, la sécurité du kola pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie. En l'absence de données suffisantes, l'utilisation chez la femme enceinte et allaitante n'est pas recommandée (303).

### ***Spécialités commercialisées contenant du kola***

- Biotone<sup>®</sup> : 3,360 g de teinture diluée (20 % v/v) de kola par ampoule (+ acide phosphorique et manganèse).
- Elusanes Starphyt<sup>®</sup> : 150 mg d'extrait de kola par gélule (+ extrait de ginseng).

## **2.4. Maté, *Ilex paraguariensis*, famille des Aquifoliacées**

### ***Partie utilisée et composants actifs***

La feuille de maté est utilisée en phytothérapie. Elle contient des dérivés de la xanthine, principalement de la caféine (0,2 à 2 %), de la théobromine et des traces de théophylline. Des flavonoïdes (quercétine, kaempférol) et des dérivés de l'acide caféique sont également présents (55).

### ***Propriétés***

Le maté a des propriétés stimulantes du système nerveux central, analgésiques et diurétiques (5). Il est aussi utilisé comme adjuvant des régimes amaigrissants grâce à la présence de caféine mais il aurait également une action « coupe-faim ». En effet, deux études cliniques mettent en évidence un retard de la vidange gastrique suite à la consommation de maté associé à du guarana et de la damiane (*Turnera diffusa*). Cette activité prolonge la sensation de satiété et contribue à la diminution d'apport calorique. (305) (306)



### ***Effets indésirables***

Le maté est susceptible d'entraîner les mêmes effets secondaires que la caféine.

Une forte consommation de maté sous forme d'infusion semble être associée à une **incidence élevée de certains cancers** dont celui de la bouche, de l'œsophage, de l'oropharynx et du poumon (307) (308). Cependant, ces observations ont été attribuées selon certains à une température trop élevée des breuvages ou encore à la présence de composés aromatiques (hydrocarbures aromatiques polycycliques) après traitement par des pesticides (309).

### ***Interactions médicamenteuses***

Les interactions médicamenteuses décrites pour la caféine s'appliquent au maté.

### ***Contre-indications***

Les contre-indications associées à la caféine s'appliquent au maté.

### ***Grossesse et allaitement***

Une femme ayant consommé régulièrement du maté au cours de sa grossesse a accouché prématurément d'un nouveau-né présentant une agitation et une irritabilité importante, des pleurs excessifs et une hypertonie des membres mettant en évidence un syndrome de sevrage néonatal à la caféine. Des concentrations élevées de caféine et de théobromine ont été détectées dans l'urine du nouveau-né (310). Cette observation confirme l'intérêt de limiter les apports en caféine au cours de la grossesse.

Au-delà de sa teneur en caféine, l'utilisation du maté au cours de la grossesse et de l'allaitement n'a pas été suffisamment étudiée pour pouvoir être conseillée en toute sécurité.

### ***Spécialités commercialisées contenant du maté***

- Arkogélules Maté<sup>®</sup> : 220 mg de feuille de maté par gélule.
- Elusanes Maté<sup>®</sup> : 200 mg d'extrait sec de feuille de maté par gélule.
- Tisane Médiflor N°1 minceur<sup>®</sup> : 360 mg de feuille de maté par sachet-dose (+ fucus, frêne et piloselle).

## 2.5. Thé vert, *Camellia sinensis*, famille des Théacées

### ***Partie utilisée et composants actifs***

La feuille jeune et non fermentée du thé vert est utilisée en phytothérapie. Elle est riche en polyphénols regroupant des acides phénols (acide caféique, acide chlorogénique), des tanins (jusqu'à 24 %) et des catéchines (dont l'épigallocatechine-3-gallate ou EGCG). La feuille de thé vert contient aussi de la caféine (en moyenne 2,2 %) et quelques traces de théobromine et théophylline. Utilisé en infusion, le thé vert apporte jusqu'à 60 mg de caféine par tasse de 100 ml (55) (59).

### ***Propriétés***

Selon la pharmacopée française, le thé vert est traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des diarrhées légères, dans les asthénies fonctionnelles, comme adjuvant dans les régimes amincissants et pour ses propriétés diurétiques liées à la présence de caféine. Il serait également bénéfique pour les pathologies cardiovasculaires et aurait des propriétés antioxydantes.

En plus de son effet diurétique, le thé vert présente d'autres propriétés intéressantes pour la perte de poids, puisqu'il favorise l'activité du système nerveux sympathique via la noradrénaline et donc augmente les dépenses énergétiques et la lipolyse. Les catéchines et la caféine agissent en synergie pour favoriser l'action du neurotransmetteur (311) :

- les catéchines inhibent la catéchol-O-méthyltransférase, enzyme responsable de la dégradation de la noradrénaline.
- la caféine diminue la dégradation de l'AMPc, via l'inhibition de la phosphodiesterase, augmentant ainsi la concentration de noradrénaline dans la fente synaptique.

### ***Effets indésirables***

La caféine contenue dans le thé vert peut être responsable de **nervosité**, d'**anxiété**, d'**insomnie**, d'**hypertension artérielle**, de **trouble du rythme cardiaque** mais aussi de symptômes de sevrage tels que **céphalées**, **somnolence** et **fatigue** (282).

D'autre part, une revue de la littérature publiée en 2009 rapporte 34 cas d'**hépatotoxicité** secondaire à la consommation de complément alimentaire à base de thé vert. Pour 27 d'entre

eux, le thé vert semble être la principale cause d'atteinte hépatique. Les durées de traitement avant l'apparition des symptômes variaient entre 1 semaine et 3 mois. Les doses de thé vert utilisées ne sont pas décrites. Les auteurs attribuent l'hépatotoxicité du thé vert aux catéchines présentes dans les feuilles et plus précisément à l'EGCG. Des administrations répétées de thé vert sont nécessaires pour que cette catéchine atteigne des taux plasmatiques toxiques (312).

En avril 2003, l'ANSM a suspendu l'AMM de la spécialité Exolise<sup>®</sup>, contenant 375 mg d'extrait hydroalcoolique de titre alcoolique élevé (80 %) de feuille de thé vert et normalisé à 25 % d'EGCG. Ce médicament est responsable depuis sa commercialisation de 13 cas d'atteinte hépatique, dont 4 graves. 9 d'entre eux ont été notifiés en France et 4 en Espagne. Ces atteintes hépatiques rares (1 cas pour 100 000 boîtes) sont apparues en moyenne 50 jours après le début du traitement et ont évolué favorablement à l'arrêt de celui-ci dans la majorité des cas. L'ANSM précise que cette décision ne s'applique pas aux extraits hydroalcooliques faibles, extraits aqueux et poudres de feuille de thé vert (313).

Une femme de 38 ans ayant consommé pendant 2 mois 200 mg d'extrait de thé vert pour perdre du poids, a présenté un **purpura thrombopénique thrombotique** attribué à la plante (314).

### ***Interactions médicamenteuses***

Au-delà des interactions propres à la caféine qu'il contient, le thé vert est également impliqué dans les interactions suivantes :

- Thé vert + antiagrégants plaquettaires

Deux études réalisées *in vitro* et chez l'animal ont attribué un effet antiagrégant plaquettaire aux catéchines du thé vert. Ces observations ne contre-indiquent pas l'utilisation du thé vert chez les patients traités par clopidogrel ou acide acétylsalicylique, mais leur association augmente le risque de saignement (315) (316).

- Thé vert + bortézomib (Velcade<sup>®</sup>)

Une équipe de chercheurs a souhaité évaluer *in vitro* et *in vivo* l'effet du thé vert sur l'efficacité du bortézomib, un inhibiteur du protéasome utilisé dans le traitement du myélome multiple. Alors que l'équipe s'attendait à une augmentation de l'effet anticancéreux, les différents constituants du thé vert, en particulier l'EGCG ont exercé un effet inhibiteur sur le

bortézomib. Les auteurs recommandent vivement aux patients traités par bortézomib de ne pas consommer de thé vert (317).

- Thé vert + fer

Samman S *et al.* ont mis en évidence une diminution significative de l'absorption du fer chez 10 femmes consommant avec leur repas un extrait de thé vert contenant 37 mg de catéchines (318).

Les tanins présents dans le thé vert forment un complexe insoluble avec le fer et empêchent ainsi son absorption (3).

Les patients supplémentés en fer pour une carence martiale doivent s'abstenir de consommer du thé vert au cours des repas et dans l'heure suivant ceux-ci.

- Thé vert + warfarine (Coumadine®)

Un homme de 44 ans traité par warfarine a vu son INR varier de 3,79 à 1,37 en l'espace d'une vingtaine de jours. Au cours de la semaine précédant la mesure de son dernier INR, le patient consommait 2 à 4 litres de thé vert par jour. Après l'arrêt de cette boisson, l'INR du patient a augmenté à 2,55. Le mécanisme de cette interaction reste inexpliqué, en effet, bien que les feuilles de thé contiennent des quantités non négligeables de vitamine K, cette dernière, après infusion, ne se retrouve qu'en très faible quantité dans l'eau. Les patients traités par AVK peuvent consommer du thé vert de façon régulière et en quantité raisonnable, le but étant d'éviter de consommer ponctuellement d'importantes doses susceptibles de faire varier l'INR (41).

***Contre-indications***

Les personnes atteintes de troubles hépatiques (voir ***Effets indésirables***) et de carence martiale doivent s'abstenir de consommer du thé vert.

Au vu des effets indésirables de la caféine, le thé vert doit être consommé en faible quantité chez les patients atteints de maladie cardiaque, d'insomnie, de troubles anxieux, d'ulcères gastriques ou duodénaux et d'hypertension artérielle ou oculaire.

### ***Grossesse et allaitement***

Les données sont rassurantes concernant l'utilisation de la caféine au cours de la grossesse et de l'allaitement (voir partie « 2.1. Données communes aux plantes à caféine / Grossesse et allaitement »).

Les femmes enceintes ou allaitantes doivent limiter leur consommation de thé vert afin de ne pas dépasser un apport en caféine fixé à 300 mg par jour. Rappelons que sous forme d'infusion, le thé vert peut apporter jusqu'à 60 mg de caféine par tasse de 100 ml.

### ***Spécialités commercialisées contenant du thé vert***

- Arkofluide BIO Thé vert<sup>®</sup> : extrait aqueux de feuille de thé vert obtenu à partir de 1,6 g de plante par ampoule.
- Arkogélules Camiline<sup>®</sup> : 390 mg de poudre totale de feuille de thé vert par gélule.
- Elusanes Thé vert<sup>®</sup> : 200 mg d'extrait sec de feuille de thé vert par gélule.

## **2.6. Ephédra ou ma huang, *Ephedra sp.*, famille des Ephédracées**

### ***Partie utilisée et composants actifs***

Les parties aériennes séchées de l'éphédra sont principalement constituées d'alcaloïdes dont l'éphédrine et la pseudoéphédrine. L'éphédrine est un sympathomimétique à structure chimique proche de celle des amphétamines.

### ***Propriétés***

L'éphédra est traditionnellement utilisée dans la prise en charge de l'asthme, de la bronchite, des rhumes et plus récemment comme adjuvant aux régimes amaigrissants. Des propriétés vasoconstrictrices, bronchodilatatrices et stimulantes du système nerveux central sont attribuées aux alcaloïdes présents dans la plante (5).

Une méta-analyse réalisée en 2003 évaluant l'efficacité de l'éphédra dans les régimes amaigrissants conclut que la plante entraîne une perte de poids modeste (0,9 kg/mois de plus que le placebo). De plus de nombreux effets indésirables sont rapportés (voir « ***Effets indésirables*** ») (319).

### ***Effets indésirables***

Entre juin 1997 et mars 1999, 140 rapports d'effets indésirables liés à l'utilisation de compléments alimentaires à base d'éphédra ont été soumis à l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux. Parmi les 43 cas considérés comme certainement ou probablement liés à l'administration de la plante, 47 % sont des effets indésirables de type cardiovasculaire (**hypertension artérielle, palpitations, tachycardie, arrêt cardiaque**) et 18 % concernent le système nerveux central (**crises d'épilepsie, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire**). Dix de ces événements indésirables ont entraîné la mort (320).

Dix cas d'**insuffisance hépatique** liée à la consommation d'éphédra ont été rapportés, l'un d'entre eux a nécessité une greffe de foie (321).

Des **lésions nécrotiques de la muqueuse gastrique** ont été observées chez un patient de 74 ans qui, au cours des deux semaines précédant l'évènement avait doublé les doses du sirop à base d'éphédra qu'il consommait depuis plusieurs années pour traiter une pathologie des voies respiratoires (322).

Ainsi, au vu des risques disproportionnés par rapport à la perte de poids temporaire attendue, l'ANSM a définitivement interdit en octobre 2003 « l'importation, la préparation, la prescription et la délivrance de préparations magistrales officinales et hospitalières y compris les préparations homéopathiques à des dilutions inférieures ou égales à la cinquième dilution centésimale hahnemannienne (...) à base d'éphédra ».

Cette interdiction s'ajoute à celle d'une autre plante traditionnellement utilisée comme adjuvant des régimes amaigrissants : la germandrée petit-chêne (*Teucrium chamaedrys*). Cette dernière, responsable de nombreuses hépatites aiguës cytolytiques a été retirée du marché français en 1992.

Attention, il est cependant possible de se procurer des produits à base d'éphédra sur internet, le pharmacien doit sensibiliser les patients sur les risques encourus.

### **3. Les plantes diurétiques**

Les plantes diurétiques sont nombreuses, nous retrouvons parmi elles : l'orthosiphon (*Orthosiphon stamineus*), la piloselle (*Hieracium pilosella*), le pissenlit (*Taraxacum officinale*), la queue de cerise (*Prunus cerasus*) ainsi que toutes les plantes à caféine.

Dans un premier temps seront abordées les précautions à prendre lors de l'utilisation de ce groupe de plantes, puis celles propres au pissenlit (la littérature ne rapporte pas de précautions particulières propres à l'orthosiphon, à la piloselle ou à la queue de cerise).

### 3.1. Données communes aux plantes diurétiques

#### ***Propriétés***

Les plantes diurétiques favorisent l'élimination par le rein d'eau et de déchets issus du métabolisme. Une ration hydrique suffisante est indispensable à leur bon fonctionnement.

#### ***Effets indésirables***

Au vu de leur mécanisme d'action, les plantes diurétiques sont susceptibles d'entraîner une hypotension orthostatique, une déshydratation et une insuffisance rénale fonctionnelle ainsi que des troubles de l'équilibre électrolytique.

#### ***Interactions médicamenteuses***

##### - Plante diurétique + antihypertenseur

L'association d'une plante diurétique à un médicament antihypertenseur nécessite une surveillance plus régulière de la tension artérielle et de l'apparition de signes cliniques d'hypotension artérielle.

##### - Plante diurétique + autre diurétique

Cette association majore le risque d'apparition d'effets indésirables des diurétiques par addition d'effets.

##### - Plante diurétique + lithium (Téralithe<sup>®</sup>)

L'association du lithium à une substance diurétique entraîne un risque de diminution de son excrétion rénale et donc une augmentation de la lithémie avec des signes de surdosage (nausées, vomissements, confusion, agitation, tremblements et dysarthrie). Cette association est donc déconseillée.

#### ***Contre-indications***

Les patients atteints d'insuffisance rénale, d'hypotension artérielle et de troubles électrolytiques doivent s'abstenir de consommer ces plantes.

### 3.2. Les plantes à caféine

Comme vu précédemment, il s'agit du guarana (*Paullinia cupana*), du kola (*Cola sp.*), du maté (*Ilex paraguariensis*) et du thé vert (*Camellia sinensis*).

#### ***Propriétés***

En se fixant sur les récepteurs A1 de l'adénosine, la caféine induit une diminution de la réabsorption proximale de NaCl et augmente ainsi la diurèse. Cet effet reste cependant de faible importance et de courte durée. La dose de caféine qui provoque une diurèse aigüe est de l'ordre de 300 mg (281) (323).

Les effets indésirables, interactions médicamenteuses et contre-indications propres à ces plantes sont décrites dans la partie « **Les plantes dites « brûle-graisses** ».

### 3.3. Le pissenlit, *Taraxacum officinale*, famille des Astéracées

#### ***Partie utilisée et composants actifs***

La plante entière et la racine sont utilisées en phytothérapie. Elles sont constituées de lactones sesquiterpéniques, de triperpènes, de flavonoïdes, d'acides phénoliques et de coumarines. Le pissenlit présente également une teneur élevée en potassium puisque la plante en contient 4,5 % et la racine 2,45 % (55).

#### ***Propriétés***

Le pissenlit possède des propriétés diurétiques, cholérétiques, anti-inflammatoires et stimulantes de la digestion (61).

Chez l'animal, l'effet diurétique du pissenlit administré à une dose de 8 g/kg s'est montré aussi efficace que le furosémide administré à 80 mg/kg. Son mécanisme d'action n'est pas élucidé mais certains suggèrent qu'il est dû à sa forte teneur en potassium (5).

#### ***Effets indésirables***

Un cas d'**hypoglycémie** a été décrit chez une femme de 58 ans atteinte d'un diabète insulino-requérant. Deux semaines après avoir commencé à consommer un complément alimentaire constitué uniquement de pissenlit, la patiente s'est présentée aux urgences avec une glycémie capillaire à 0,42 g/l (valeurs normales à jeun : 0,7 à 1,0 g/l). Ses glycémies étaient habituellement équilibrées, ni son alimentation ni son mode de vie n'avaient changé et



aucun nouveau traitement n'avait été instauré. Les auteurs imputent l'hypoglycémie à la consommation de pissenlit (324). *In vitro*, le pissenlit a montré une activité inhibitrice sur l' $\alpha$ -glucosidase, ceci pourrait expliquer la survenue d'une hypoglycémie (325).

### ***Interactions médicamenteuses***

#### **- Pissenlit + CYP1A2 et 2E1**

Une inhibition des CYP1A2 et 2E1 a été observée chez des rats ayant reçu pendant 4 semaines une infusion de pissenlit (326). Il est cependant difficile d'extrapoler ces résultats à l'Homme, des études cliniques sont nécessaires.

#### **- Pissenlit + médicaments hyperkaliémiants**

Risque majoré d'hyperkaliémie (effet additif) car le pissenlit contient des doses non négligeables de potassium. 29,68 mg de potassium sont retrouvés dans 1 g de feuille de pissenlit. Une infusion de 200 ml préparée avec 5 g de feuille apporte plus de 100 mg de potassium (327).

### ***Contre-indications***

Cette plante ne doit pas être utilisée chez les personnes atteintes d'obstruction des voies biliaires et chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires (328).

### ***Grossesse et allaitement***

La littérature ne recense aucune étude sur l'utilisation du pissenlit au cours de l'allaitement et de la grossesse.

### ***Spécialités commercialisées contenant du pissenlit***

- Arkogélules Pissenlit<sup>®</sup> : 325 mg de poudre de racine de pissenlit par gélule.

## **4. Les plantes modératrices d'appétit ou « coupe-faim »**

Il existe des plantes coupe-faim dites « mécaniques », à base de polysaccharides de type fibres alimentaires solubles dans l'eau et non digestibles qui, lorsqu'ils sont hydratés forment dans l'estomac des solutions plus ou moins visqueuses procurant une sensation de satiété. Ces polysaccharides sont présents dans le fruit de caroubier (*Ceratonia siliqua*), le tubercule de konjac (*Amorphophallus konjac*), les cladodes de nopal (*Opuntia ficus indica*), la pectine du fruit de pommier (*Malus sp.*) ou encore le thalle du fucus (*Fucus vesiculosus*) (329).

L'administration de ces coupe-faim doit s'effectuer 15 à 30 minutes avant un repas et ce avec au moins 150 ml d'eau pour limiter le risque de suffocation par gonflement des polysaccharides dans l'œsophage. Leur usage est déconseillé en cas de troubles de la déglutition.

Le garcinia (*Garcinia cambogia*) est aussi utilisé comme modérateur d'appétit mais son mode d'action est différent de celui des coupe-faim dits « mécaniques ».

Faute de données suffisantes dans la littérature, nous ne détaillerons pas le caroubier, le nopal et le pommier.

#### 4.1. Fucus, *Fucus vesiculosus*, famille des Fucacées

##### ***Partie utilisée et composants actifs***

Le thalle du fucus est utilisé en phytothérapie. Ce dernier est constitué d'iode, de polyphénols et de mucilages dont l'acide alginique, la laminarine et la fucoïdine (55).

Selon la pharmacopée européenne 7<sup>ème</sup> édition, le fucus contient entre 0,03 et 0,2 % d'iode.

##### ***Propriétés***

Le fucus est utilisé comme modérateur d'appétit car il contient de l'acide alginique qui gonfle au contact de l'eau dans l'estomac et procure ainsi une sensation de satiété. Sa teneur en iode est également un argument pour la perte de poids car elle stimulerait la fonction thyroïdienne et donc le métabolisme de base (330).

##### ***Effets indésirables***

Trois cas d'**hyperthyroïdie** ont été observés chez des patients prenant des compléments alimentaires à base de fucus. La TSH et les hormones thyroïdiennes se sont normalisées dans les semaines et les mois suivant l'arrêt du complément (331).

Le fucus est capable d'accumuler des métaux lourds. Selon son origine, il peut présenter une teneur en arsenic de 20 à 100 mg/kg de matière sèche. Un cas de **purpura thrombopénique auto-immun** et de **troubles de l'érythropoïèse** observé chez un patient ayant consommé du fucus pendant 6 semaines a été attribué à la teneur en arsenic de la plante (332). Il convient d'utiliser des extraits de fucus normalisés contenant un taux de métaux lourds inférieur ou égal à 10 ppm (330).

Il existe un risque d'**obstruction de l'œsophage** si le fucus n'est pas avalé avec suffisamment d'eau (59).

### ***Interactions médicamenteuses***

- Fucus + lithium (Téralithe<sup>®</sup>)

Cette association augmente le risque d'apparition d'une hyperthyroïdie. Un cas a en effet été décrit chez un homme de 60 ans traité par lithium et fucus (333).

- Fucus + antithyroïdiens de synthèse (carbimazole (Néo-mercazole<sup>®</sup>), thiamazole (Thyrozol<sup>®</sup>), benzylthiouracile (Basdène<sup>®</sup>), propylthiouracile (Proracyl<sup>®</sup>))
- Fucus + hormones thyroïdiennes (lévothyroxine (Levothyrox<sup>®</sup>), liothyronine (Cynomel<sup>®</sup>), tiratricol (Téatrois<sup>®</sup>))

La présence d'iode dans le fucus risque de perturber le bon fonctionnement d'un traitement par antithyroïdien de synthèse ou par hormone thyroïdienne.

### ***Contre-indications***

Le fucus ne doit pas être utilisé en cas d'hypersensibilité, de dysthyroïdie et de trouble de la déglutition.

### ***Grossesse et allaitement***

Compte tenu de sa possible contamination par des métaux lourds ainsi que de son effet sur la glande thyroïde, le fucus ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse et de l'allaitement (5).

### ***Spécialités commercialisées contenant du fucus***

Arkogélules Fucus<sup>®</sup> : 130 mg de fucus par gélule.

Elusanes Fucus<sup>®</sup> : 75 mg de fucus par gélule.

#### 4.2. Konjac, *Amorphophallus konjac*, famille des Aracées

##### ***Partie utilisée et composants actifs***

Le tubercule de konjac contient 49 à 60 % de glucomannane (polysaccharide non digestible), de l'amidon et des minéraux (334).

##### ***Propriétés***

Le konjac possède des propriétés « coupe-faim », laxatives, hypocholestérolémiantes et hypoglycémiantes (334).

L'activité amaigrissante du konjac est attribuée aux glucomannanes. Ces fibres sont capables d'absorber jusqu'à 200 fois leur poids en eau formant ainsi un gel visqueux et volumineux dans l'estomac, procurant un sentiment de satiété, un ralentissement de la vidange gastrique et du temps de transit intestinal (335).

En 2008, une méta-analyse incluant 531 patients conclut à un effet modeste du konjac sur la perte de poids, car ce dernier a engendré une diminution de 0,79 kg en l'espace de 5 semaines (336). Une autre étude réalisée en 2010 chez 29 patients met en évidence une perte de poids moyenne de 5,79 kg sur 14 semaines, mais le glucomannane a été complexé à d'autres polysaccharides pour obtenir une viscosité plus élevée (337).

Chen HL *et al.* ont évalué chez 22 patients diabétiques présentant une hypercholestérolémie, les effets d'une dose quotidienne de 3,6 g de glucomannane de konjac sur les lipides sanguins et le taux de glucose pendant 28 jours. En comparaison du groupe placebo, le cholestérol total (11,1 %), le LDL-cholestérol (20,7 %), le ratio cholestérol total/HDL-cholestérol (15,6 %) et la glycémie à jeun (23,2 %) ont été significativement réduits (338).

##### ***Effets indésirables***

Neuf cas d'**obstructions œsophagiennes** ont été rapportés suite à l'ingestion de comprimés à base de glucomannanes (339) (340). Depuis, seules les gélules sont autorisées à la vente, limitant ainsi le risque.

Le konjac peut être responsable de **troubles gastro-intestinaux mineurs**, tels que des **ballonnements**, des **gaz** et des **diarrhées légères** (335).

### ***Interactions médicamenteuses***

#### **- Konjac + médicament administré par voie orale**

Le gel visqueux formé par le konjac au contact des liquides risque de diminuer l'absorption d'autres molécules administrées par voie orale. Ainsi, ces dernières devront être prises une heure avant ou quatre heures après l'administration de konjac (335).

#### **- Konjac + médicament hypoglycémiant**

Le konjac diminue la glycémie, son association à d'autres substances présentant le même effet augmente le risque d'apparition d'une hypoglycémie. En cas d'association, une surveillance rigoureuse de la glycémie est nécessaire (335).

### ***Contre-indications***

Le konjac doit être utilisé avec précaution chez les personnes présentant des troubles de la déglutition ou un diabète mal équilibré.

### ***Grossesse et allaitement***

Le konjac semble sans danger pour le fœtus, puisque son principal composant n'est pas absorbé par l'intestin. Cependant au vu du manque de données, la commission E allemande du BfArM, ne recommande pas son usage chez la femme enceinte ou allaitante (61).

### ***Spécialités commercialisées contenant du konjac***

- Arkogélules Konjac<sup>®</sup> : 500 mg de poudre de tubercule de konjac dont 333 mg de glucomannane par gélule.
- Konjaline<sup>®</sup> : 500 mg de glucomannane de konjac par gélule.
- Léro Pondéal<sup>®</sup> : 1,06 g d'extrait de racine de Konjac (95 % de glucomannane) par stick.
- Oenobiol activateur minceur<sup>®</sup> : 500 mg de glucomannane de konjac par gélule.

#### **4.3. *Garcinia, *Garcinia cambogia*, famille des Clusiacées***

### ***Partie utilisée et composants actifs***

Le fruit du garcinia est utilisé en phytothérapie. Il contient notamment de l'acide hydroxycitrique (AHC), principale molécule active de la plante (341).

### ***Propriétés***

Le garcinia est utilisé comme adjuvant aux régimes amaigrissants grâce à la présence de l'AHC, qui favorise la perte de poids en maintenant la satiété et en s'opposant au stockage des acides gras dans les tissus (341).

L'AHC a été identifié par Watson J et Lowenstein J en 1970 (342) comme un puissant inhibiteur compétitif de l'enzyme ATP-citrate lyase, impliquée dans la synthèse extra-mitochondriale d'acides gras. Ainsi, il a été observé *in vitro* et *in vivo* que l'AHC induit une réduction de l'acétylcoenzyme A, limitant la biosynthèse des acides gras et du cholestérol. L'inhibition de l'ATP-citrate lyase entraîne également une diminution de la glycolyse et favorise donc la production de glycogène. Ce processus active les glucorécepteurs hépatiques qui pourraient être à l'origine d'une augmentation de la satiété, par stimulation du nerf vague (343). Enfin, plusieurs études indiquent que l'AHC améliore la libération et la disponibilité de la sérotonine, un neurotransmetteur impliqué dans le contrôle de l'appétit (344).

### ***Effets indésirables***

Six cas d'**atteintes hépatiques** ont été rapportés chez des patients traités par Hydroxycut<sup>®</sup>, un complément alimentaire utilisé comme adjuvant des régimes amaigrissants et contenant principalement du garcinia. Il est cependant difficile d'imputer cet effet au garcinia seul, puisque l'Hydroxycut<sup>®</sup> contient également du thé vert, hépatotoxique (345). D'autres études sont à envisager pour confirmer l'origine de l'atteinte hépatique.

Le 12 avril 2012, l'ANSM interdit l'exécution et la délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières à base de garcinia car l'acide hydroxycitrique qu'il contient, associé à du chrome ou de la caféine est décrit pour provoquer des **rhabdomyolyses**. En dehors de ce cadre, la vente de compléments alimentaires à base de garcinia reste possible (346). Parmi les cas rapportés, nous retrouvons celui d'une femme de 54 ans qui a présenté un taux de CPK à 1028 UI/L après avoir débuté la prise d'un produit à base de guarana, garcinia et chrome. A l'arrêt du complément alimentaire, le taux de CPK a progressivement diminué (347).

### ***Interactions médicamenteuses***

Aucune interaction n'est recensée dans la littérature mais au vu de ses effets indésirables, le garcinia ne devrait pas être associé à :

- des médicaments hépatotoxiques.
- des médicaments entraînant ou aggravant une rhabdomyolyse (statines, neuroleptiques, certains anticancéreux, etc.).
- du chrome.
- de la caféine.

### ***Contre-indications***

Les patients présentant une affection hépatite évolutive ne doivent pas consommer de garcinia.

### ***Grossesse et allaitement***

L'absence d'études évaluant la sécurité d'utilisation du garcinia au cours de la grossesse et de l'allaitement contre-indique la plante chez la femme enceinte et allaitante.

### ***Spécialités commercialisées contenant du garcinia***

- Arkogélules garcinia<sup>®</sup> : 401 mg d'extrait de péricarpe de fruit de Garcinia dont 200,5 mg d'acide hydroxycitrique par gélule.

## 5. Points essentiels à retenir concernant les plantes à visée amaigrissante

L'utilisation de ces plantes doit être associée à la pratique d'un exercice physique adapté et régulier ainsi qu'au respect d'une alimentation équilibrée.

**Leur efficacité reste très modeste par rapport aux nombreux risques encourus !** La survenue d'effets indésirables a d'ailleurs donné lieu au retrait du marché de tous les produits à base d'éphédra et de germandrée petit-chêne. L'importation, la préparation, la prescription et la délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières composées de garcinia ou de fruit vert d'oranger amer ont également été interdites.

**Les plantes dites « brûle graisses »** (guarana, kola, maté, thé vert) :

- ⇒ Leur administration doit s'effectuer de préférence en début de journée sans dépasser un apport quotidien en caféine supérieur à 300 mg (soit 3 tasses de café standard).
- ⇒ Les plantes à caféine sont à éviter en cas de maladie cardiaque, d'insomnie, de troubles anxieux, d'ulcères gastriques ou duodénaux et d'hypertension artérielle ou oculaire.
- ⇒ Ne pas associer ces plantes avec l'une des molécules suivantes : les sympathomimétiques (dont l'oranger amer), les antihypertenseurs, les benzodiazépines et leurs apparentés, la clozapine, les inhibiteurs du CYP1A2 (les quinolones, la fluvoxamine, les psoralènes, le stiripentol, la mexilétine, la cimétidine, le disulfirame, le fluconazole, la terbinafine et le vérapamil), le lithium.
- ⇒ Le **guarana** ne doit pas être associé à l'amiodarone (Cordarone<sup>®</sup>), car il diminue son absorption au niveau du tractus digestif.
- ⇒ Le **thé vert** ne doit pas être consommé en cas de traitement par bortézomib (Velcade<sup>®</sup>). De plus, sa consommation doit avoir lieu à 2 h d'intervalle de toute administration de médicaments à base de fer. Les personnes atteintes de troubles hépatiques doivent s'abstenir de consommer du **thé vert**.

**Les plantes diurétiques** (orthosiphon, piloselle, pissenlit, queue de cerise, reine des près et toutes les plantes à caféine) :

- ⇒ Une ration hydrique suffisante est indispensable à leur bon fonctionnement.
- ⇒ Ne pas associer ces plantes à un médicament antihypertenseur, un autre diurétique et au lithium.



- ⇒ Les patients atteints d'insuffisance rénale, d'hypotension artérielle et de troubles hydroélectrolytiques doivent s'abstenir de consommer des plantes diurétiques.
- ⇒ Le **pissenlit** contient du potassium, il convient d'être prudent en cas d'association à un médicament hyperkaliémiant ou chez les patients souffrant de troubles du rythme cardiaque.
- ⇒ Pour les **plantes à caféine** : penser à leurs propres interactions médicamenteuses et précautions d'emploi.

**Les plantes modératrices d'appétit ou « coupe-faim »** (caroubier, fucus, garcinia konjac, nopal, pommier)

- ⇒ Leur administration doit s'effectuer 15 à 30 minutes avant un repas et avec au moins 150 ml d'eau pour limiter le risque d'obstruction de l'œsophage.
- ⇒ Le **fucus** risque de déséquilibrer un traitement par antithyroïdien de synthèse ou par hormone thyroïdienne. De plus, associé au lithium, il augmente le risque d'apparition d'une hyperthyroïdie. Eviter son utilisation en cas de dysthyroïdie.
- ⇒ Le **garcinia** ne doit pas être associé à du chrome ou à de la caféine ainsi qu'à des médicaments hépatotoxiques ou des médicaments entraînant ou aggravant une rhabdomyolyse tels que les statines. Les patients présentant une atteinte hépatique évolutive doivent éviter sa consommation.
- ⇒ Une surveillance rigoureuse de la glycémie est nécessaire en cas d'association du **konjac** à un médicament hypoglycémiant. Eviter le konjac chez les patients atteints de diabète difficile à équilibrer.

## TROUBLES DE L'HUMEUR : PLANTES A VISEE ANTIDEPRESSIVE

### 1. Généralités

La dépression est un état pathologique dans lequel un individu est en souffrance psychique avec remise en question de lui-même et de son environnement sur un mode pessimiste. Les symptômes peuvent être les suivants : perte d'intérêt ou de plaisir, perte ou gain de poids significatif, insomnie ou hypersomnie, agitation ou ralentissement psychomoteur, asthénie ou perte d'énergie, sentiment de dévalorisation ou de culpabilité inapproprié, trouble de la concentration, idées suicidaires. Selon l'intensité de ces symptômes, la dépression sera caractérisée de légère, modérée ou sévère (348).

Un grand nombre de médicaments sont indiqués dans la prise en charge des épisodes dépressifs modérés à sévères :

- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) (*citalopram (Séropram<sup>®</sup>)*, *escitalopram (Seroplex<sup>®</sup>)*, *fluoxétine (Prozac<sup>®</sup>)*, etc.)
- Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (*duloxétine (Cymbalta<sup>®</sup>)*, *venlafaxine (Effexor<sup>®</sup>)*, etc.)
- Les antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques (*amitriptyline (Laroxyl<sup>®</sup>)*, *clomipramine (Anafranil<sup>®</sup>)*)
- Les IMAO (*iproniazide (Marsilid<sup>®</sup>)*, etc.)
- Les autres antidépresseurs (*agomélatine (Valdoxan<sup>®</sup>)*, *tianeptine (Stablon<sup>®</sup>)*).

Pour la prise en charge d'une dépression légère à modérée, le recours à la phytothérapie est possible notamment grâce au millepertuis (*Hypericum perforatum*) mais aussi par le biais des plantes dites « adaptogènes » telles que le ginseng (*Panax ginseng*), le griffonia (*Griffonia simplicifolia*), le mucuna (*Mucuna pruriens*) et la rhodiola (*Rhodiola rosea*). Du fait de ses nombreuses précautions d'emploi, seul le millepertuis sera détaillé dans ce chapitre (349).

### 2. Le millepertuis, *Hypericum perforatum*, famille des Clusiacées

#### *Partie utilisée et composants actifs*

Les sommités fleuries du millepertuis sont utilisées en phytothérapie. Les principaux constituants actifs de la plante sont l'hypericine, une naphthodianthrone et l'hyperforine, un

dérivé du phloroglucinol. Des tanins, des flavonoïdes et des traces d'huile essentielle sont également retrouvés (350).

### ***Propriétés***

L'EMA reconnaît l'usage bien établi de l'extrait sec hydroalcoolique de millepertuis dans la prise en charge de la dépression légère à modérée (351).

Dans des études cliniques, le millepertuis s'est montré aussi efficace que des inhibiteurs de recapture de la sérotonine, tels que la paroxétine (352), la fluoxétine (353) et le citalopram (354). Ces études ont toutes été réalisées avec 900 mg par jour d'extrait de millepertuis.

L'action du millepertuis repose sur la présence d'hyperforine qui a démontré *in vitro* un effet inhibiteur sur la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine. Notons également qu'un effet inhibiteur des monoamines oxydases est attribué à l'hypericine (356).

### ***Effets indésirables***

Selon la monographie du millepertuis établie par l'EMA, des **troubles gastro-intestinaux**, des **réactions allergiques cutanées**, une **fatigue** et une **agitation** peuvent survenir au cours du traitement. La fréquence de ces effets indésirables n'est cependant pas connue.

Un cas d'**alopécie** attribué au millepertuis a été décrit chez une femme de 24 ans après cinq mois de traitement. Les auteurs associent cette observation aux alopécies induites par les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (356).

Un **syndrome sérotoninergique** chez un homme de 40 ans a été attribué à la prise pendant 10 jours d'une dose quotidienne de 450 mg de millepertuis (type de préparation non connu). L'homme a présenté une hyperthermie, une agitation, une hypertension artérielle, une sensation d'oppression dans la poitrine et une confusion. La chronologie des événements et le fait que le patient ait déjà présenté par le passé des effets secondaires aux médicaments sérotoninergiques (ISRS) sont en faveur du rôle du millepertuis (356).

24 heures après l'arrêt d'un traitement de 32 jours par millepertuis à une dose de 1800 mg par jour, une patiente a présenté des nausées, une anorexie, des étourdissements, une sécheresse buccale, une sensation de soif, des frissons et une grande fatigue. La symptomatologie a été maximale au 3<sup>ème</sup> jour pour finalement disparaître le 8<sup>ème</sup> jour. Les auteurs ont conclu à un **syndrome de sevrage** (357).

L'hypéricine du millepertuis est décrite comme photosensibilisante (4). Un dermatologue australien a signalé trois cas de **réactions phototoxiques** au millepertuis. Les patients à la peau claire s'étaient exposés de façon importante au soleil. Dans deux cas, le millepertuis a été appliqué par voie topique (358). En 2000, une étude conclut que l'utilisation par voie topique du millepertuis entraîne une photosensibilisation, essentiellement chez les personnes à peau claire (359). Cependant, les résultats de l'étude clinique de Schempp CM *et al.* n'ont révélé aucun effet phototoxique de l'extrait de millepertuis lorsque ce dernier est administré par voie orale à des doses allant jusqu'à 1800 mg par jour (360).

Un homme de 41 ans ayant pris du millepertuis pendant 7 jours (préparation et dose inconnues) a été admis à l'hôpital pour une confusion et une désorientation. Ces symptômes sont apparus après l'ingestion de fromage et de vin rouge. À l'examen, le patient présentait une tension artérielle de 210/140 mmHg. Les auteurs attribuent la **crise hypertensive** à l'effet inhibiteur des monoamines oxydases du millepertuis, associé à une alimentation riche en tyramine. Cet unique cas rapporté de « cheese effect » n'est pas suffisant pour recommander des restrictions alimentaires en cas de traitement par millepertuis (361).

Un cas de **baisse de la libido** sous millepertuis est décrit dans la littérature, ce dysfonctionnement a été résolutif à l'arrêt du traitement (362).

Un **collapsus cardiovasculaire** survenu quelques minutes après l'induction d'une anesthésie générale chez une femme de 23 ans a été attribué à un traitement au long cours par millepertuis (6 mois) en raison d'une probable désensibilisation adrénérgique. Cette désensibilisation se produit pratiquement pour tous les récepteurs de surface lorsqu'ils sont exposés de façon continue ou répétée à un agoniste, ici la composante noradrénergique du millepertuis. La patiente en bonne santé, hospitalisée pour une hystérocopie ne présentait aucun facteur de risque cardiovasculaire (363).

Une femme de 39 ans a présenté des **troubles psychiatriques** à type d'**hallucinations** et de **délires** sous millepertuis. Depuis 6 mois, la patiente prenait quotidiennement 900 mg d'extrait de millepertuis titré à 0,3 % en hypéricine. Cependant, elle avait augmenté la dose à 1800 mg au cours des 7 jours précédents l'apparition des troubles (364). Un second cas de **psychose** est décrit chez une femme de 76 ans. La patiente a présenté des **délires paranoïdes** et des **hallucinations visuelles** 3 semaines après avoir débuté un traitement par millepertuis (75 mg d'extrait par jour). Elle n'avait pas d'antécédents médicaux particuliers et ne prenait aucun

autre médicament. Les symptômes se sont améliorés après un traitement par rispéridone et chlorhydrate de donépézil (365).

La revue systématique de la littérature rapporte 17 cas de **troubles psychiatriques** sous millepertuis. Pour 12 d'entre eux, il était question de **manie ou d'hypomanie**. L'imputabilité du millepertuis a été jugée possible pour chacun (366).

### ***Interactions médicamenteuses***

Le millepertuis est la plante qui présente le plus grand nombre d'interactions cliniquement significatives avec des médicaments conventionnels. Il s'agit pour la plupart d'interactions pharmacocinétiques puisque l'hyperforine contenue dans la plante induit fortement l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (17) ainsi que la Pgp (367). Le millepertuis induirait également les isoenzymes 1A2, 2C9 et 2C19 du cytochrome P450 (368).

Ci-dessous le tableau récapitulatif des interactions médicamenteuses rapportées avec le millepertuis. Les niveaux d'interactions précisés sont issus du Thesaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM (290). Les médicaments sont classés en fonction de leur niveau d'interaction, du plus fort (contre-indication formelle) au plus faible (à prendre en compte).

MEDICAMENTS	DESCRIPTION DE L'INTERACTION	<b><u>NIVEAU D'INTERACTION ET CONDUITE A TENIR</u></b>
<b>Contraception orale</b>	<b>Interaction pharmacocinétique :</b> diminution des taux sanguins de désogestrel, éthynylestradiol et noréthistérone par induction du CYP3A4 avec un risque de grossesse non désirée ou de métrorragies (17).	<b><u>Contre-indication</u></b> (pour tous)  Il est conseillé d'éviter la prise de millepertuis chez les femmes sous contraceptifs oraux ou bien d'associer une contraception mécanique si les patientes souhaitent poursuivre le millepertuis.
<b>Immunosuppresseurs</b> ciclosporine (Néoral®) et tacrolimus (Prograf®, Advagraf®)	<b>Interaction pharmacocinétique :</b> diminution des taux sériques de ciclosporine et de tacrolimus par induction du CYP3A4 et de la Pgp, entraînant un risque de rejet aigu de greffe. Ces observations ont été décrites chez des transplantés cardiaques, hépatiques ou rénaux (369-372).	<b><u>Contre-indication</u></b> (pour tous)  Eviter la médication par millepertuis lors d'un traitement par ciclosporine ou

		<p>tacrolimus.</p> <p>Augmenter la surveillance des taux résiduels et réadapter les posologies des immunosuppresseurs en cas d'arrêt d'un traitement par millepertuis.</p>
<p><b>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse</b> (delavirdine, éfavirenz, etravirine et névirapine)</p> <p><b>Inhibiteur des protéases</b> (indinavir et ritonavir, etc)</p>	<p><b>Interaction pharmacocinétique</b> : ces molécules sont métabolisées par le CYP3A4. Les inhibiteurs des protéases sont aussi des substrats de la Pgp. Ainsi, leur association au millepertuis risque de modifier leurs taux sanguins.</p> <p>L'analyse des concentrations plasmatiques de <u>névirapine</u> chez 5 patients atteints du VIH et traités simultanément par millepertuis, montre une augmentation de sa clairance de 35 % (373).</p> <p>Le millepertuis entraîne également une diminution moyenne de 54 % de l'ASC de l'<u>indinavir</u> (374).</p>	<p><b><u>Contre-indication</u></b></p> <p>(Pour tous les inhibiteurs des protéases boostés par le ritonavir)</p> <p>Contre-indiquer le millepertuis chez les patients traités par trithérapie. L'échec thérapeutique peut avoir de graves conséquences.</p>
<p><b>Anti-cancéreux</b></p> <p>Docétaxel (Taxotere<sup>®</sup>), étoposide (Vépéside<sup>®</sup>), imatinib (Glivec<sup>®</sup>), irinotécan (Campto<sup>®</sup>), anthracyclines, vinca-alcaloïdes, taxanes)</p>	<p><b>Interactions pharmacocinétiques</b> : ces molécules sont des substrats du CYP3A4 ou de la Pgp.</p> <p>Une étude croisée randomisée montre que le millepertuis diminue les taux plasmatiques du métabolite actif de l'<u>irinotécan</u> de 42 % (375).</p> <p>Des études <i>in vitro</i> suggèrent que l'hypéricine antagonise les effets de l'<u>étoposide</u> (376).</p> <p>L'administration de 900 mg par jour d'extrait de millepertuis chez 12 sujets sains réduit l'ASC de l'<u>imatinib</u> de 30 % et sa concentration maximale de 15 % (377). Notons que tous les inhibiteurs des tyrosines kinases sont métabolisés principalement par le CYP3A4.</p> <p><i>In vitro</i>, une équipe a montré que le millepertuis augmente le métabolisme du <u>docétaxel</u> ce qui implique une diminution de son activité (378).</p> <p>L'induction de la Pgp par le millepertuis limite l'action des <u>anthracyclines, des vinca-alcaloïdes et des taxanes</u> (368).</p>	<p>:</p> <p><b><u>Contre-indication</u></b></p> <p>(irinotécan et inhibiteurs des tyrosines kinases)</p> <p>Les autres molécules ne sont pas mentionnées dans le Thesaurus.</p> <p>Eviter d'associer le millepertuis à un traitement anticancéreux afin de limiter le risque d'échec thérapeutique.</p>

<p><b>Inhibiteurs calciques</b> nifédipine (Adalate®) et vérapamil (Isoptine®)</p>	<p><b>Interaction pharmacocinétique :</b> ces molécules sont métabolisées par le CYP3A4.</p> <p><b>Nifédipine :</b> une étude clinique sur 10 sujets sains montre que l'administration quotidienne de 900mg d'extrait de millepertuis pendant 14 jours diminue la concentration maximale et l'ASC d'une dose orale unique de 10 mg de nifédipine, respectivement de 38 % et 45 % (379).</p> <p><b>Vérapamil :</b> de même, la biodisponibilité du vérapamil est également diminuée par le millepertuis (380).</p>	<p><b><u>Contre-indication</u></b> (vérapamil)</p> <p>La nifédipine n'est pas mentionnée dans le Thesaurus.</p> <p>Renforcer la surveillance tensionnelle en cas d'association du millepertuis au vérapamil et à la nifédipine.</p> <p>Les autres molécules de la classe des inhibiteurs calciques sont toutes métabolisées par le CYP3A4 (à différents degrés). Elles sont donc concernées par ces recommandations.</p>
<p><b>Voriconazole</b> (Vfend®)</p>	<p><b>Interaction pharmacocinétique :</b> le voriconazole est métabolisé par le CYP3A4. Dans une étude, 17 volontaires sains traités pendant 15 jours par millepertuis (300 mg 3 fois par jour) ont reçu une dose unique de 400 mg de voriconazole à J1 et J15. Aucun effet sur l'antifongique n'a été observé à J1 mais une diminution significative (59 %) de son ASC a été observée à J15 (381).</p>	<p><b><u>Contre-indication</u></b></p> <p>Ne pas associer le millepertuis au voriconazole, au risque de compromettre l'efficacité de l'antifongique.</p>
<p><b>Télaprévir (Incivo®)</b></p>	<p><b>Interaction pharmacocinétique :</b> le télaprévir est métabolisé par le CYP3A4. Selon le Thesaurus de l'ANSM, une diminution importante de ses concentrations plasmatiques est attendue en cas d'association au millepertuis.</p>	<p><b><u>Contre-indication</u></b></p>
<p><b>Les médicaments à marge thérapeutique étroite</b> (AVK, digoxine, théophylline, antiépileptiques)</p>	<p><b>Digoxine :</b> interaction pharmacocinétique car la digoxine est substrat de la Pgp, induite par le millepertuis.</p> <p>Un homme de 80 ans traité depuis plusieurs années par digoxine et millepertuis (2 litres d'infusion par jour) a présenté des signes de surdosage en digoxine lors de l'arrêt du millepertuis. L'arrêt brutal de l'inducteur de la Pgp expose en effet à un surdosage, l'élimination de la digoxine étant réduite (382). Une étude réalisée chez 18 sujets sains</p>	<p><b><u>Contre-indication</u></b> (pour tous sauf carbamazépine)</p> <p><b><u>Association déconseillée</u></b> (carbamazépine)</p> <p>Renforcer la surveillance biologique et clinique de ces médicaments en cas</p>

	<p>conclut qu'un extrait de millepertuis apportant 24 mg d'hyperforine par jour, administré pendant 2 semaines, réduit la concentration maximale et l'ASC d'une dose unique de 250 µg de digoxine de 36 % et 23 %, respectivement (383).</p> <p><b>Warfarine :</b> le millepertuis induit le CYP3A4 et probablement aussi le CYP2C9 dont la warfarine est un substrat (15). Entre janvier 1999 et décembre 2000, 22 cas d'interactions entre la warfarine et le millepertuis ont été signalés aux autorités réglementaires européennes. Ces interactions ont toutes donné lieu à une diminution de la valeur de l'INR (17).</p> <p><b>Théophylline :</b> <i>in vitro</i>, le millepertuis semble être inducteur du CYP1A2 dont la théophylline est substrat.</p> <p>Un cas isolé décrit une diminution des taux sériques de théophylline chez une patiente ayant pris un extrait de millepertuis pendant 2 mois. A l'arrêt de la plante les posologies de théophylline ont dû être diminuées (384). Cependant lors d'une étude chez 12 sujets sains, aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée (385).</p> <p><b>Antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital) :</b> le millepertuis augmente modestement la clairance d'une dose unique de carbamazépine (substrat du CYP3A4), mais n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de doses multiples. Le phénobarbital et la phénytoïne sont substrats du CYP2C9 dont le millepertuis est potentiellement inducteur. Les preuves cliniques sont insuffisantes pour affirmer l'interaction mais il faut garder à l'esprit un probable risque de diminution de l'activité des antiépileptiques en cas d'association au millepertuis (17).</p>	d'association au millepertuis.
<p><b>Quetiapine (Xeroquel®)</b></p>	<p>Selon le Thesaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM, le millepertuis diminue de façon importante les concentrations</p>	<p><b><u>Association déconseillée</u></b></p>



	<p>plasmatiques de quétiapine par augmentation de son métabolisme hépatique (induction du CYP3A4) risquant d'entraîner un échec thérapeutique.</p>	
<p><b>Statines</b> (atorvastatine (Tahor<sup>®</sup>), fluvastatine (Fractal<sup>®</sup>), pravastatine (Elisor<sup>®</sup>, Vasten<sup>®</sup>), rosuvastatine (Crestor<sup>®</sup>), simvastatine (Zocor<sup>®</sup>))</p>	<p><b>Interaction pharmacocinétique :</b> l'<u>atorvastatine</u> et la <u>simvastatine</u> sont fortement métabolisées par le CYP3A4. Deux études cliniques similaires montrent une augmentation des taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol chez des patients traités depuis plusieurs années par atorvastatine ou simvastatine et ayant pris chaque jour durant 4 semaines 600 mg d'extrait de millepertuis (386) (387).</p> <p>En l'espace de 6 mois, un homme de 59 ans traité par <u>rosuvastatine</u> depuis 1 an, a vu son cholestérol total passer de 165 mg/dL à 237 mg/dL et son LDL-cholestérol de 99 mg/dL à 162 mg/dL. Ces résultats coïncident avec l'instauration d'un traitement par millepertuis 4 mois avant le dernier bilan lipidique. Quelques mois après l'arrêt de la plante, les taux de cholestérol se sont normalisés. Notons que la <u>rosuvastatine</u> est métabolisée par les CYP2C9 et CYP2C19 (388).</p> <p>La littérature ne rapporte aucun effet du millepertuis sur l'activité de la <u>pravastatine</u> et de la <u>fluvastatine</u>.</p>	<p><b><u>Association déconseillée</u></b> (simvastatine)</p> <p>L'atorvastatine et la rosuvastatine ne sont pas mentionnées dans le Thesaurus.</p> <p>En cas d'association du millepertuis à l'atorvastatine ou à la simvastatine : contrôler régulièrement les taux de lipides sanguins. Si les objectifs ne sont pas atteints : arrêter la prise de millepertuis ou préférer l'utilisation de pravastatine ou fluvastatine.</p>
<p><b>Ivabradine</b> (Procoralan<sup>®</sup>)</p>	<p><b>Interaction pharmacocinétique :</b> le millepertuis diminue l'activité de l'ivabradine, qui est métabolisée par le CYP3A4 (439).</p>	<p><b><u>Association déconseillée</u></b></p>
<p><b>Antiarythmiques</b> Dronédarone (Multaq<sup>®</sup>) et propafénone (Rhytmol<sup>®</sup>)</p>	<p><b>Interaction pharmacocinétique :</b> ces molécules sont toutes des substrats du CYP3A4.</p> <p><b>Dronédarone et propafénone :</b> le Thesaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM rapporte une diminution de leur concentration plasmatique par augmentation de leur métabolisme hépatique.</p>	<p><b><u>Association déconseillée</u></b> (dronédarone car CYP3A4 voie métabolique majeure)</p> <p><b><u>Précaution d'emploi</u></b> (propafénone car CYP3A4 voie métabolique mineure)</p> <p>En cas d'association du millepertuis à ces antiarythmiques : augmenter la surveillance clinique et</p>

		pratiquer un ECG.
<p><b>Triptans</b> sumatriptan (Imigrane<sup>®</sup>), naratriptan (Naramig<sup>®</sup>), rizatriptan (Maxalt<sup>®</sup>), zolmitriptan (Zomig<sup>®</sup>)</p> <p><b>IMAO sélectifs ou non</b> iproniazide (Marsilid<sup>®</sup>), linézolide (Zyvoxid<sup>®</sup>), moclobémide (Moclamine<sup>®</sup>)</p> <p>rasagiline (Azilect<sup>®</sup>), sélégiline (Otrasele<sup>®</sup>)</p> <p><b>ISRS</b> citalopram (Séropram<sup>®</sup>), fluoxétine (Prozac<sup>®</sup>), fluvoxamine (Floxyfral<sup>®</sup>), paroxétine (Deroxal<sup>®</sup>), sertraline (Zoloft<sup>®</sup>)</p> <p><b>Antidépresseurs tricycliques</b> amitriptyline (Laroxyl<sup>®</sup>), imipramine (Tofranil<sup>®</sup>), clomipramine (Anafranil<sup>®</sup>), etc.</p> <p><b>Bupropion (Zyban<sup>®</sup>), Bupirone, Tramadol (Contramal<sup>®</sup>), Tryptophane, Bleu de méthylène.</b></p>	<p><b>Interaction pharmacodynamique :</b> augmentation des effets sérotoninergiques, donc risque accru de syndrome sérotoninergique (agitation, confusion, hyperthermie, myoclonie, frissons, tremblements, diarrhées, etc.). (350) (356)</p> <p>4 cas de syndromes sérotoninergiques sont rapportés chez des personnes âgées traitées par sertraline (Zoloft<sup>®</sup>) et associant des extraits de millepertuis (300 mg, 2 à 3 fois par jour) (389).</p> <p>Un syndrome sérotoninergique a également été diagnostiqué chez une femme de 28 ans associant du millepertuis à de la fluoxétine (Prozac<sup>®</sup>) et de l'élétriptan (Relpax<sup>®</sup>). Les symptômes ont progressivement disparu à l'arrêt des traitements (390).</p> <p>Des observations similaires sont décrites chez une femme de 27 ans, qui après avoir associé pendant 2 mois de la buspirone et du millepertuis, s'est plaint de nervosité, agressivité, hyperactivité, insomnie, confusion et désorientation (391).</p>	<p><b>Précaution d'emploi</b> (IMAO et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine)</p> <p><b>A prendre en compte</b> (pour les autres molécules)</p> <p>Afin de limiter l'incidence d'effets indésirables sérotoninergiques, éviter d'associer le millepertuis à l'un de ces médicaments.</p>
<b>Benzodiazépines et apparentés</b>	<p><b>Interaction pharmacocinétique :</b> les ASC de l'alprazolam (Xanax<sup>®</sup>), du midazolam (Buccolam<sup>®</sup>) (392) et du zolpidem (Stilnox<sup>®</sup>) (393) ont été significativement réduites lors de leur association à du millepertuis. Ces molécules sont toutes métabolisées par le CYP3A4.</p>	<p><b>A prendre en compte</b> (midazolam)</p> <p>Les autres molécules ne sont pas mentionnées dans le Thesaurus.</p>
<b>IPP</b>	<p><b>Interaction pharmacocinétique :</b> une étude chez 12 sujets sains met en évidence une diminution de l'ASC de l'oméprazole d'environ 40 % lorsqu'il est associé au millepertuis (394).</p> <p>Cette interaction repose sur l'induction par le millepertuis du CYP2C19, dont l'oméprazole est substrat. Notons que tous les IPP sont métabolisés</p>	<p><b>A prendre en compte</b> (pour tous)</p> <p>Si l'association est inévitable, préférer l'utilisation du rabéprazole et/ou renforcer la surveillance de la bonne conduite du traitement par</p>

	par ce même cytochrome, mais il s'agit d'une voie métabolique mineure pour le rabéprazole.	IPP.
<b>Méthylphénidate</b> ( <b>Concerta®</b> , <b>Quasym®</b> , <b>Ritaline®</b> )	<b>Mécanisme non connu.</b> Un cas de diminution de l'activité du méthylphénidate est rapporté chez un homme de 22 ans ayant commencé un traitement par millepertuis. Avant l'instauration de la plante, les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité du patient étaient bien contrôlés (395).	Interaction non mentionnée dans le Thesaurus.  Même s'il s'agit d'un cas isolé, garder à l'esprit que le millepertuis peut potentiellement déséquilibrer un traitement par méthylphénidate.
<b>Anesthésiques généraux</b>	<b>Interaction pharmacodynamique et pharmacocinétique ?</b> Un cas de prolongation d'anesthésie générale (induite par fentanyl et propofol et maintenue par sévoflurane) est décrit chez une femme de 21 ans traitée au cours des 3 mois précédant par millepertuis (396). Un autre rapport décrit le cas d'une femme de 23 ans prenant quotidiennement depuis 6 mois du millepertuis et qui a développé une hypotension sévère lors d'une anesthésie générale (fentanyl, propofol, tubocurarine, succinylcholine et isoflurane). La tension artérielle a difficilement réaugmentée après administration d'éphédrine et de phényléphrine (363). Les auteurs suggèrent que ces observations peuvent être liées à l'effet du millepertuis sur les enzymes hépatiques mais également à son activité au niveau du système nerveux central.	Interaction non mentionnée dans le Thesaurus.  D'après les demi-vies de l'hyperforine et de l'hypericine, le millepertuis doit être arrêté au moins 5 jours avant une anesthésie générale (368).
<b>Clozapine (Leponex®)</b>	<b>Interaction pharmacocinétique :</b> la clozapine est substrat des CYP3A4, CYP1A2 et de la Pgp, tous trois induits par le millepertuis. Le cas d'une patiente atteinte de schizophrénie traitée quotidiennement par 500 mg de clozapine met en évidence une modification de la pharmacocinétique de l'antipsychotique lors de l'association d'extrait de millepertuis (300 mg, 3 fois par jour). L'état psychiatrique de la patiente s'est détérioré en parallèle de la diminution des taux sanguins de clozapine (397).	Interaction non mentionnée dans le Thesaurus.  Eviter la prise de millepertuis en cas de traitement par clozapine au risque d'obtenir des concentrations plasmatiques en antipsychotique inefficaces.

<p align="center"><b>Opiïdes</b></p>	<p><b>Interaction pharmacocinétique :</b></p> <p>Une étude sur 4 patients traités par <u>méthadone</u> montre que l'administration de millepertuis (900 mg par jour) réduit les taux plasmatiques de l'opioïde en moyenne de 47 %. Deux patients ont d'ailleurs rapporté des symptômes s'apparentant à un syndrome de sevrage à la méthadone (398).</p> <p>Des observations similaires sont rapportées dans une étude contrôlée contre placebo sur 12 patients traités par <u>oxycodone</u> en association au millepertuis (399).</p> <p>La méthadone et l'oxycodone sont métabolisées par le CYP3A4. La buprénorphine et le fentanyl suivent la même voie métabolique et sont donc aussi exposés à ce type d'interaction.</p>	<p align="center">Interaction non mentionnée dans le Thesaurus.</p> <p align="center">Eviter l'utilisation concomitante du millepertuis et des opioïdes au risque de réduire leurs effets.</p>
<p><b>Eplérénone (Inspra®)</b></p>	<p><b>Interaction pharmacocinétique :</b> l'éplérénone est métabolisée par le CYP3A4.</p> <p>L'administration concomitante de millepertuis provoque une diminution de 30 % de son ASC (400).</p>	<p align="center">Interaction non mentionnée dans le Thesaurus.</p>

**Tableau 2 – Récapitulatif des interactions médicamenteuses attribuées au millepertuis (*Hypericum perforatum*) et des conduites à tenir.**

### ***Contre-indications***

L'usage du millepertuis est déconseillé aux personnes souffrant de troubles bipolaires du fait de la possibilité d'apparition de crises maniaques (voir partie *Effets indésirables*).

Selon le Thesaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM, la plante est strictement contre-indiquée en association avec les traitements suivants : antiépileptiques, AVK, contraceptifs oraux, digoxine, immunosuppresseurs, inhibiteurs des protéases, inhibiteurs des tyrosines kinases, irinotécan, télaprévir, théophylline, vérapamil et voriconazole (290).

### ***Grossesse et allaitement***

Une revue de la littérature réalisée par Dugoua JJ *et al.* Ne permet pas de conclure à une utilisation sans risque du millepertuis au cours de la grossesse. Des études animales mettent en évidence un risque de faible poids de naissance et les études chez l'Homme sont insuffisantes pour se prononcer (401).

D'autre part, un centre de toxicologie canadien a interrogé 33 mères ayant pris du millepertuis durant l'allaitement. Les données comparées à celles d'autres mères non traitées par le millepertuis, ont mis en évidence une augmentation du risque de douleurs de type colique et de somnolence chez l'enfant (402). Les conséquences de l'utilisation du millepertuis au cours de l'allaitement ne sont pas suffisamment étudiées pour le conseiller en toute sécurité.

***Spécialités commercialisées contenant du millepertuis***

- Arkogélules Millepertuis<sup>®</sup> : 185 mg d'extrait sec hydroalcoolique de millepertuis par gélule.
- Elusanes Millepertuis<sup>®</sup> : 300 mg d'extrait sec hydroalcoolique de millepertuis par gélule.
- Mildac<sup>®</sup> : 300 mg ou 600 mg d'extrait méthanolique sec de millepertuis par comprimé.
- Procalmil<sup>®</sup> : 250 mg d'extrait sec hydroalcoolique de millepertuis par comprimé.
- Prosoft<sup>®</sup> : 300 mg d'extrait sec hydroalcoolique de millepertuis par comprimé.

### 3. Points essentiels à retenir concernant le millepertuis

Le millepertuis possède des propriétés antidépressives reconnues par l'EMA mais son utilisation n'est pas dénuée de risques. Il s'agit de la **plante pour laquelle sont rapportées le plus grand nombre d'interactions médicamenteuses**. Dans la plupart des cas, le millepertuis agit en **diminuant l'efficacité** du médicament auquel il est associé. Le tableau suivant regroupe les principales interactions qui lui sont attribuées :

Niveau d'interaction	Médicaments impliqués
Contre-indication	Antiépileptiques, AVK, contraceptifs oraux, digoxine, immunosuppresseurs, inhibiteurs des protéases, inhibiteurs des tyrosines kinases, irinotécan, télaprévir, théophylline, vérapamil, voriconazole
Association déconseillée	Carbamazépine, dronédarone, quétiapine, simvastatine
Précaution d'emploi	IMAO, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et propafénone
A prendre en compte	Antidépresseurs tricycliques, bleu de méthylène, bupropion, buspirone, IPP, midazolam, tramadol, triptans, tryptophane

**Tableau 3 – Principales interactions médicamenteuses du millepertuis (*Hypericum perforatum*).**

Notons également que :

- ⇒ A haute dose, le millepertuis est **photosensibilisant**.
- ⇒ La plante présente un risque de syndrome sérotoninergique.
- ⇒ Un traitement par millepertuis doit être interrompu au moins 5 jours avant une chirurgie, au risque de prolonger l'effet de l'anesthésie générale.

## TROUBLES DU SOMMEIL : PLANTES A VISEE SEDATIVE

### 1. Généralités

L'insomnie est un sommeil perçu par le patient comme difficile à obtenir, insuffisant, insatisfaisant ou non récupérateur. Les insomnies occasionnelles sont les plus fréquentes, elles touchent 30 à 40 % de la population et sont dues à des événements physiques ou psychiques (maladie aiguë, décalage horaire, bruit, lumière, modification de la température ambiante, stress, alcool, etc.). L'insomnie est qualifiée de chronique si elle dure plus de 3 semaines. Il s'agit en général d'insomnie psychophysiologique liée à un conditionnement négatif, d'insomnie organique ayant pour origine une affection neurologique, des antécédents de traumatisme crânien ou d'accident vasculaire cérébral et enfin d'insomnie iatrogène (amphétaminiques, antidépresseurs, neuroleptiques, antiparkinsoniens, antiépileptiques, théophylline, bêta2mimétiques, corticoïdes, etc.) (403).

La prise en charge de l'insomnie débute par le respect de certaines règles hygiéno-diététiques. Tout d'abord, l'environnement doit être calme, frais (19°C) et à l'abri de la lumière. L'alimentation joue également un rôle déterminant, le repas du soir doit être de préférence léger et la consommation de caféine doit se faire au plus tard 4 à 6 heures avant l'heure du coucher. L'alcool et le tabac sont eux aussi à éviter le soir. De plus, l'exercice physique effectué trop tard dans la journée favorise le réchauffement de l'organisme et stimule l'éveil tout comme le bain chaud, ils sont donc à éviter avant le coucher. Enfin, des horaires réguliers de coucher et de lever sont propices à un meilleur sommeil. Un rituel de préparation au sommeil peut également être mis en place : lumière tamisée, musique douce, lecture... Ménager une période de calme et de relaxation 30 min avant d'aller se coucher (403).

Si les règles hygiéno-diététiques sont insuffisantes alors un traitement pharmacologique peut être instauré. Le Donormyl® (doxylamine) est le seul médicament allopathique indiqué dans les insomnies occasionnelles que le pharmacien peut dispenser au patient sans la prescription d'un médecin. Il s'agit d'un antihistaminique H1 dont l'effet sédatif permet de réduire le délai d'endormissement et d'améliorer la durée et la qualité du sommeil. Cependant, il présente quelques contre-indications telles que les antécédents personnels ou familiaux de glaucome aigu par fermeture de l'angle iridocornéen et les troubles urétrorostatiques à risque de rétention urinaire.

Pour répondre à la plainte d'insomnie de son patient, le pharmacien peut aussi se tourner vers de nombreuses plantes réputées pour favoriser l'endormissement.

## 2. Les plantes sédatives

### 2.1. Aubépine, *Crataegus oxyacantha*, famille des Rosacées

#### *Partie utilisée et composants actifs*

Les baies et les sommités fleuries de l'aubépine sont utilisées en phytothérapie. Les principaux constituants sont des oligomères procyanidiques, des flavonoïdes (hypéroside, rutoside, etc.) et des acides phénoliques et triterpéniques (55).

#### *Propriétés*

L'aubépine est utilisée dans la prise en charge des insomnies et de l'anxiété. Elle présente également un effet inotrope positif, c'est d'ailleurs pour cette activité cardiaque que l'aubépine a surtout été évaluée (404).

#### *Effets indésirables*

Selon une revue systématique de la littérature datant de 2006 et incluant 5577 patients, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours d'un traitement par aubépine sont les suivants : **étourdissements, vertiges, troubles gastro-intestinaux, céphalées et migraines** (405).

L'aubépine semble donc bien tolérée, aucun effet indésirable grave n'a été rapporté.

#### *Interactions médicamenteuses*

##### - Aubépine + digoxine

Dasgupta A *et al.* ont observé une compétition pour la fixation à la Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase entre la digoxine et l'aubépine et suggèrent donc d'éviter cette association au risque de perturber l'équilibre d'un traitement par digoxine (406).

Cependant, une étude clinique réalisée en double aveugle sur 8 volontaires sains ayant reçu 0,25 mg de digoxine seule pendant 10 jours puis 0,25 mg de digoxine associée à deux prises de 450 mg d'aubépine pendant 21 jours, n'a pas montré de modification significative de la pharmacocinétique de la digoxine. L'électrocardiogramme, la fréquence cardiaque et la



pression artérielle n'ont eux aussi pas été modifiés. Selon les auteurs l'aubépine peut être associée à la digoxine sans risque si les doses étudiées ne sont pas dépassées (407).

### ***Contre-indications***

Aucune contre-indication n'est recensée dans la littérature.

### ***Grossesse et allaitement***

Au vu du manque de données sur l'utilisation de l'aubépine pendant la grossesse et l'allaitement, les préparations à base de fruits, de fleurs ou de feuilles d'aubépine sont contre-indiquées pendant ces périodes (5).

### ***Spécialités commercialisées contenant de l'aubépine***

- Arkogélules Aubéline<sup>®</sup> : 350 mg de poudre totale de sommité fleurie d'aubépine par gélule.
- Cardiacalm<sup>®</sup> : 100 mg d'extrait sec d'aubépine par comprimé.
- Elusanes Aubépine<sup>®</sup> : 200 mg d'extrait sec hydroalcoolique de sommité fleurie d'aubépine par gélule.
- Euphytose<sup>®</sup> : 10 mg d'extrait sec aqueux d'aubépine (+ extrait sec de ballote, passiflore et valériane) par comprimé.
- Omezelis<sup>®</sup> : 50 mg d'extrait sec hydroalcoolique d'aubépine (+ extrait sec de mélisse, lactate de calcium et thiosulfate de magnésium) par comprimé.
- Sédatif tiber<sup>®</sup> : 165 mg d'extrait fluide hydroalcoolique d'aubépine (+extrait fluide hydroalcoolique de passiflore, potassium bromure et sodium bromure) par cuillère à café.
- Spasmine<sup>®</sup> : 100 mg de poudre de sommité fleurie d'aubépine (+ extrait sec hydroalcoolique de valériane) par comprimé.
- Sympathyl<sup>®</sup> : 75 mg d'extrait sec hydroalcoolique d'aubépine (+ extrait sec aqueux d'eschscholtzia et oxyde de magnésium lourd) par comprimé.
- Tranquital<sup>®</sup> : 37.8 mg d'extrait sec aqueux d'aubépine (+ extrait sec hydroalcoolique de valériane) par comprimé.

## ***Conclusion***

L'effet sédatif de l'aubépine est très mal évalué, mais son utilisation est possible du fait de l'absence d'effets indésirables graves liés à son utilisation. Cette plante est présente dans de nombreuses spécialités, seule ou en association à d'autres plantes sédatives.

## ***2.2. Houblon, Humulus lupulus, famille des Cannabacées***

### ***Partie utilisée et composants actifs***

Le cône du houblon ou inflorescence femelle fait l'objet d'une monographie à la pharmacopée européenne. Il est composé de différents flavonoïdes dont les flavonoïdes prénylés (8-prénylnaringénine ou hopéine, 6-prenylnaringénin, 6-geranylnaringénin, 3'-geranylchalconaringénin, etc.) et d'oléorésine (humulone, lupulone) (55).

### ***Propriétés***

L'ESCOP reconnaît l'intérêt du houblon dans le traitement de l'anxiété, l'agitation et les troubles du sommeil mais aucune étude clinique n'a été réalisée avec le houblon seul. Ce dernier n'a fait ses preuves qu'en association à la valériane (261).

Le cône de houblon présente également une activité œstrogénique, utilisée pour diminuer les troubles liés à la ménopause (voir chapitre « **La ménopause : plantes à effet œstrogène-like** ») (257).

### ***Effets indésirables***

Se référer au chapitre « **La ménopause : plantes à effet œstrogène-like** »

### ***Interactions médicamenteuses***

Se référer au chapitre « **La ménopause : plantes à effet œstrogène-like** »

### ***Contre-indications***

Se référer au chapitre « **La ménopause : plantes à effet œstrogène-like** »

### ***Grossesse et allaitement***

Se référer au chapitre « **La ménopause : plantes à effet œstrogène-like** »

### ***Spécialités commercialisées contenant du houblon***

- Arkogélules Houblon<sup>®</sup> : 195 mg d'extrait de cône de houblon.
- Elusanes Houblon<sup>®</sup> : 200 mg d'extrait de cône de houblon.

### **Conclusion**

L'ESCOP reconnaît l'intérêt du houblon dans le traitement de l'anxiété, l'agitation et les troubles du sommeil. La plante présente une bonne tolérance, attention cependant aux antécédents personnels ou familiaux de cancers hormono-dépendants ainsi qu'aux interactions avec les benzodiazépines et les barbituriques.

### **2.3. Mélisse, *Melissa officinalis*, famille des Lamiacées**

#### ***Partie utilisée et composants actifs***

La partie de la mélisse utilisée en phytothérapie est la feuille séchée. Cette dernière contient des acides hydroxycinnamiques dont l'acide rosmarinique, des triterpènes dont les acides ursolique et oléanique, une huile essentielle, des flavonoïdes et des hétérosides monoterpéniques. Selon la pharmacopée européenne, la feuille séchée doit contenir au minimum 4,0 % de dérivés hydroxycinnamiques totaux exprimés en acide rosmarinique et calculés par rapport au poids de la drogue desséchée (408).

#### ***Propriétés***

La feuille de mélisse est traditionnellement utilisée pour traiter les troubles du sommeil d'origine nerveuse. Elle est également indiquée dans le traitement des troubles digestifs mineurs et de l'herpès labial (408).

L'étude de Cases J *et al.* a évalué l'effet de l'administration de 600 mg d'extrait hydroalcoolique de feuille de mélisse chez 20 patients souffrant d'anxiété légère à modérée et de troubles du sommeil. Le traitement administré pendant 15 jours a permis une réduction subjective des insomnies de 42 % et des troubles anxieux de 18 %. Notons que cette étude n'a pas été réalisée contre placebo (409).

Les propriétés sédative et anxiolytique de la mélisse seraient liées à son action sur la voie GABAergique, impliquant l'inhibition de la GABA transaminase et conduisant à une augmentation de la disponibilité du GABA au niveau de la fente synaptique. Les composés impliqués dans ce mécanisme seraient l'acide rosmarinique et les acides ursolique et oléanique (410).

### ***Effets indésirables***

Une étude sur 42 patients utilisant un extrait fluide hydroalcoolique de mélisse a mis en évidence l'apparition des effets indésirables suivants : **vertige, respiration difficile, nausée et douleur abdominale**. Cependant la différence de fréquence de ces effets indésirables par rapport au groupe placebo n'était pas significative (411).

Aucun autre effet indésirable n'est rapporté dans la littérature, la mélisse semble bien tolérée.

### ***Interactions médicamenteuses***

#### - Mélisse + médicaments des troubles thyroïdiens

Des tests *in vitro* suggèrent que certains composants de la mélisse bloqueraient la liaison de la TSH à son récepteur en se fixant à la fois sur l'hormone et son récepteur (412).

Cependant, il n'existe à ce jour aucune étude clinique confirmant cette hypothèse.

#### - Mélisse + médicaments sédatifs

Soulimani R *et al.* ont montré chez la souris que l'administration d'un extrait de mélisse potentialise l'effet hypnotique du phénobarbital. L'association de la mélisse avec le phénobarbital ou d'autres molécules présentant un effet sédatif, doit être utilisée avec précaution (413).

### ***Contre-indications***

La mélisse ne doit pas être administrée chez les personnes présentant une hypersensibilité à la plante.

### ***Grossesse et allaitement***

Compte tenu du manque de données sur sa toxicité, l'administration de mélisse pendant la grossesse et l'allaitement doit être évitée.

### ***Spécialités commercialisées contenant de la mélisse***

- Arkogélules Mélisse<sup>®</sup> : 275 mg de poudre totale de feuille de mélisse par gélules.
- Dormicalm<sup>®</sup> : 112,5 mg d'extrait sec hydroalcoolique de feuille de mélisse (+ valériane et passiflore) par gélule.
- Omezelis<sup>®</sup> : 45 mg d'extrait sec hydroalcoolique de feuille de mélisse (+ aubépine, lactate de calcium et thiosulfate de magnésium) par comprimé.

## **Conclusion**

La mélisse présente un bon profil de tolérance à dose thérapeutique. Néanmoins, il convient de ne pas l'associer à un traitement des troubles thyroïdiens, ni à un médicament sédatif.

### 2.4. Passiflore officinale, *Passiflora incarnata*, famille des Passifloracées

#### ***Partie utilisée et composants actifs***

Ce sont les parties aériennes de la passiflore qui sont utilisées. Elles peuvent être séchées, coupées ou fragmentées et peuvent renfermer des fleurs ou des fruits. A des fins médicales et selon la pharmacopée européenne, les parties aériennes doivent contenir au minimum 1,5 % de flavonoïdes exprimés en vitexines. Les parties aériennes de passiflore sont également composées d'alcaloïdes (le principal étant l'harmane) et de maltol (0,05 %) (414).

#### ***Propriétés***

La passiflore est connue du grand public pour ses propriétés sédatives et calmantes. Pourtant, les études cliniques s'intéressant à l'efficacité de la passiflore dans l'insomnie sont rares. Ses propriétés anxiolytiques sont plus largement analysées.

Une étude contrôlée, réalisée en double aveugle contre placebo et incluant 41 adultes, conclut que la consommation quotidienne de 2 g de passiflore (parties aériennes séchées) sous forme d'infusion, induit une amélioration de la qualité du sommeil (415).

Deux études réalisées en double aveugle contre placebo incluant chacune 60 patients ont évalué l'efficacité de la passiflore sur l'anxiété préopératoire. L'administration par voie orale de 500 mg d'extrait de passiflore 90 minutes avant une opération chirurgicale dans la première étude et de 700 mg 30 minutes avant la rachianesthésie dans la seconde, s'est révélée significativement plus efficace que le placebo pour réduire l'anxiété (416) (417).

La passiflore est également décrite comme analgésique et antispasmodique (414).

#### ***Effets indésirables***

En 2000, Fisher AA *et al.* ont décrit un cas **d'allongement de l'intervalle QT** chez une femme de 34 ans ayant consommé de la passiflore. La patiente a également développé des nausées, des vomissements, une somnolence et des épisodes de tachycardie ventriculaire. Notons qu'elle ne présentait aucun antécédent cardiaque et ne suivait pas d'autre traitement.

Les auteurs attribuent ces effets aux harmanes, une famille d'alcaloïdes retrouvée dans la passiflore (418). D'autre part, des **troubles de la conscience** ont été observés chez cinq patients ayant pris du Relaxir<sup>®</sup> pour traiter leurs insomnies ou états d'agitation. Le Relaxir<sup>®</sup> est une préparation commercialisée en Norvège renfermant des fruits de la passiflore (419).

Un homme de 77 ans a présenté une éruption érythémateuse prurigineuse sur les faces antérieure et postérieure de la poitrine puis un purpura est apparu sur les deux tibias et les chevilles. Une lymphadénopathie et une hépatosplénomégalie ont également été décrites. Le patient prenait depuis 5 ans du diclofénac et du cyclopentiazide et avait consommé des comprimés d'extrait de passiflore au cours des 3 semaines précédant l'apparition des symptômes. Un diagnostic de **vascularite cutanée** a été établi et imputé à la passiflore, car une semaine après l'arrêt de cette dernière les symptômes ont disparu, alors que les autres traitements du patient étaient maintenus (420).

### ***Interactions médicamenteuses***

Deux interactions basées uniquement sur des preuves expérimentales chez le rat ont été décrites en 2005 par Capasso A *et al* (421) :

#### - passiflore + amphétamines

Une étude chez le rat montre que l'administration d'un extrait de passiflore à une dose de 250 mg/kg réduit de 39 % l'hyperactivité induite par amphétamine administrée par voie sous-cutanée, comparée à un groupe contrôle ayant reçu l'amphétamine seule.

#### - passiflore + phénobarbital

Une étude chez le rat montre que la co-administration de passiflore et de phénobarbital augmente de 53 % la durée du sommeil.

Notons également qu'un cas de pharmacovigilance fait état de vertiges, tremblements des mains, faiblesse musculaire, palpitations chez un patient sous lorazépam prenant simultanément un médicament à base de valériane et de passiflore (422).

### ***Contre-indications***

La passiflore ne doit pas être administrée chez les personnes présentant une hypersensibilité à la plante.

### ***Grossesse et allaitement***

L'utilisation de passiflore à des doses allant jusqu'à 400 mg/kg/j (soit de très fortes doses) chez la souris en gestation n'a révélé aucun effet tératogène (423). Cependant, au regard du manque d'étude clinique concernant les effets de la passiflore sur le fœtus, il est préférable de ne pas l'utiliser au cours de la grossesse. Il en est de même pour l'allaitement.

### ***Spécialités commercialisées contenant de la passiflore***

- Arkogélules passiflore<sup>®</sup> : 300 mg de passiflore par gélule.
- Elusanes passiflore<sup>®</sup> : 200 mg d'extrait sec hydroalcoolique de passiflore par gélule.
- Dormicalm<sup>®</sup> : 80 mg d'extrait sec de partie aérienne de passiflore (+ mélisse et valériane) par gélule.
- Euphytose<sup>®</sup> : 40 mg d'extrait sec hydroalcoolique de passiflore (+ aubépine, ballote et valériane) par comprimé.

### ***Conclusion***

La passiflore est indiquée dans la prise en charge des insomnies liées à l'anxiété. Elle n'est pas recommandée chez la femme enceinte et allaitante. Attention à son utilisation en cas de prise concomitante de sédatif allopathique.

## **2.5. Valériane officinale, *Valeriana officinalis*, famille des Valérianacées**

### ***Partie utilisée et composants actifs***

Ce sont les organes souterrains séchés, entiers ou fragmentés, qui sont utilisés. Ces organes comprennent le rhizome entouré des racines et les stolons. Selon la pharmacopée européenne, la teneur en huile essentielle doit être au minimum de 5 ml/kg pour la drogue entière et de 3 ml/kg pour la drogue fragmentée. Les organes souterrains contiennent également des iridoïdes dont les valépotriates et des acides sesquiterpéniques comme les acides valéréniques, acétoxyvaléréniques et hydroxyvaléréniques. Notons que la composition des organes souterrains de la valériane peut considérablement varier en fonction du lieu de récolte, des conditions d'utilisation et de stockage de la plante (55).

### ***Propriétés***

L'OMS reconnaît l'usage de la valériane pour traiter les troubles du sommeil liés à l'anxiété.

En 2006, l'analyse de 16 études concernant l'effet de la valériane sur le sommeil et incluant au total 1093 patients suggère un effet bénéfique de la plante sur la qualité du sommeil. Néanmoins, la plupart de ces études présentaient des biais méthodologiques importants, les doses et les formes de valériane utilisées ainsi que la durée des traitements variaient considérablement (424).

Dans un essai de meilleure qualité méthodologique mené en Allemagne chez 121 patients insomniaques sans maladie organique ni psychiatrique, l'administration de 600 mg par jour d'extrait hydroalcoolique de valériane versus placebo a permis une nette amélioration de la qualité du sommeil. L'efficacité a été jugée « bonne » à « très bonne » par 66 % des patients traités par valériane contre 26 % des patients du groupe placebo (425).

Une des molécules actives de la valériane serait l'acide valérénique. Des études chez l'animal suggèrent que ce composé se fixe de façon directe sur le récepteur GABA-A (426).

### ***Effets indésirables***

Des troubles neurologiques légers (**vertiges, céphalées, somnolence**) ainsi que des troubles gastro-intestinaux (**nausées, diarrhée**) ont été observés chez des patients traités par valériane (427).

Un surdosage en valériane ne semble pas mettre en jeu le pronostic vital. En effet, 30 minutes après avoir ingéré 20 g de poudre de racine de valériane (20 fois la dose thérapeutique recommandée), un homme de 18 ans a présenté les symptômes suivants : **fatigue, crampes abdominales, sensation d'oppression dans la poitrine, tremblements et confusion**. Tous ces symptômes ont été résolutifs dans les 24 heures (428).

D'autre part, Bagheri H *et al.* décrivent en 1998 une **hépatite fulminante** chez un jeune garçon de 13 ans s'automédiquant avec de l'Euphytose<sup>®</sup>. Cette spécialité contient de la valériane associée à la passiflore, l'aubépine et la ballote (*Ballota nigra*). Une greffe hépatique a été réalisée et la biopsie du premier foie a révélé une nécrose non spécifique de plus de 90 % des hépatocytes. Après recherche des différentes étiologies, la survenue de cet événement a été imputée à la prise quotidienne d'Euphytose<sup>®</sup> (429).

La ballote et la valériane peuvent être responsables de l'hépatotoxicité décrite :

- la ballote présente une structure proche sur le plan phytochimique de la germandrée petit-chêne (*Teucrium chamaedrys*), une plante dont les spécialités ont été retirées du marché



français et les préparations interdites en 1992 à la suite d'hépatites aiguës cytolytiques (430).

- Des cas d'hépatotoxicité attribués à un traitement par valériane seule sont également décrits : une femme de 27 ans ayant consommé pendant 3 mois 300 mg d'extrait de racine de valériane deux fois par jour, a présenté une hépatomégalie, une sensibilité épigastrique et une élévation des enzymes hépatiques (alanine aminotransférase : 820 UI ; aspartate aminotransférase : 659 UI ; phosphatases alcalines 278 UI). Toutes les autres causes d'atteinte hépatite ont été écartées (431). Un autre cas similaire est rapporté chez une femme de 50 ayant consommé pendant 3 semaines des infusions de valériane (432).

Enfin, un effet mutagène et cytotoxique est attribué à la valériane. Les valépotriates qu'elle contient inhibent la synthèse des acides nucléiques et des protéines (433). Ces composés sont instables et se dégradent rapidement en produit ayant une toxicité plus faible, mais toujours présente. Le risque mutagène et cytotoxique doit être pris en compte lors d'une utilisation prolongée de valériane. Il est plus sûr de choisir des extraits dépourvus en valépotriates. Ainsi, il faut préférer les infusions, les extraits aqueux ou hydroalcooliques de titre alcoolique faible et évitez les extraits alcooliques de titre élevé (généralement 70 %) ou les extraits de poudre de plante (434).

### ***Interactions médicamenteuses***

#### ***- Valériane + substances sédatives***

Des études chez l'animal ont montré une potentialisation de l'effet sédatif des barbituriques (phénobarbital) par la valériane (435).

Par mesure de précaution, en raison du risque de sédation excessive, la valériane ne doit pas être administrée avec des barbituriques, des benzodiazépines et autres substances sédatives, comme les antihistaminiques et l'alcool.

#### ***- Valériane + anesthésiques***

La valériane augmenterait également l'effet des anesthésiques. Certains centres hospitaliers recommandent l'arrêt de celle-ci deux jours avant une anesthésie générale (436).

### ***Contre-indications***

Les personnes présentant une hypersensibilité à la valériane ne doivent pas consommer la plante.

### ***Grossesse et allaitement***

L'étude de Yao M *et al.* chez le rat n'a révélé aucun effet délétère de l'extrait de valériane sur le développement embryonnaire et ce à des doses 65 fois plus élevées que celles recommandées chez l'Homme (437).

Mahmoudian A *et al.* ont observé que l'administration d'extrait de valériane chez la souris en gestation entraîne une diminution des taux de zinc dans le cerveau du fœtus. Une carence en zinc peut entraîner des malformations du squelette et du système nerveux central chez le fœtus (438).

Les études peu nombreuses et la grande diversité de composition des extraits de valériane commercialisés nous encourage à déconseiller l'utilisation de la valériane au cours de la grossesse. En raison de l'absence de donnée sur le passage de la valériane dans le lait maternel, cette dernière doit également être évitée au cours de l'allaitement.

### ***Spécialités commercialisées contenant de la valériane***

- Arkogélules valériane<sup>®</sup> : 350 mg de poudre totale de racine de valériane par gélule.
- Elusanes valériane<sup>®</sup> : 200 mg d'extrait hydroalcoolique de racine de valériane par gélule.
- Dormicalm<sup>®</sup> : 125 mg d'extrait sec de racine de valériane (+ mélisse et passiflore) par gélule.
- Euphytose<sup>®</sup> : 50 mg d'extrait sec hydroalcoolique de valériane (+ aubépine, ballote et passiflore) par comprimé.
- Spasmine<sup>®</sup> : 120 mg d'extrait sec hydroalcoolique de racine de valériane (+ aubépine) par comprimé.
- Tranquital<sup>®</sup> : 34,6 mg d'extrait sec de racine de valériane (+ aubépine) par comprimé.

### ***Conclusion***

L'évaluation comparative de l'effet des extraits de valériane sur le sommeil est de mauvaise qualité. Cependant, un essai de méthodologie correcte a mis en évidence un effet favorable d'un extrait la valériane sur la qualité ressentie du sommeil. Cet effet semble proche de celui d'une benzodiazépine à dose faible. Les préparations de valériane ne renfermant pas de

valépotriates, seuls composants toxiques connus de la valériane, sont très probablement dépourvues d'effets indésirables notables. Attention cependant aux interactions médicamenteuses, la valériane potentialise l'effet sédatif d'autres molécules et l'effet des anesthésiques.

### 3. Points essentiels à retenir concernant les plantes à visée sédative

La prise en charge de l'insomnie débute par le respect de certaines règles hygiéno-diététiques (environnement frais et calme, à l'abri de la lumière, repas du soir léger, évitez caféine, alcool, tabac et activité physique en fin de journée, respectez des horaires réguliers de coucher et de lever). Dans un deuxième temps, l'utilisation de la phytothérapie est envisageable.

Les vertus sédatives de **l'aubépine, du houblon, de la mélisse, de la passiflore et de la valériane** sont très mal évaluées, mais le recours à ces plantes est acceptable du fait de l'absence d'effets indésirables graves liés à leur emploi. Cependant, leur utilisation nécessite le respect de certaines précautions :

Ces plantes ne doivent pas être associées à des médicaments sédatifs (benzodiazépines, barbituriques, antihistaminiques, codéine...) ou à de l'alcool au risque de potentialiser leur effet.

Le **houblon** est contre-indiqué en cas d'antécédents personnels ou familiaux de cancer hormono-dépendant.

En cas de recours à la **valériane**, préférez les préparations dépourvues de valépotriates (cytotoxiques et mutagènes), par exemple des infusions, des extraits aqueux ou des extraits de titre alcoolique faible et évitez les extraits alcooliques de titre élevé et la poudre de plante.

Par précaution, un traitement par **valériane** doit être arrêté deux jours avant une anesthésie générale.

**THESE SOUTENUE PAR** : Lucie AIGUEPERSE

**TITRE** : Plantes à l'officine : soyons phytovigilants.

### **CONCLUSION**

Les études cliniques de bonne méthodologie manquent pour évaluer l'efficacité et la sécurité des traitements de phytothérapie. Ainsi, leur balance bénéfices-risques repose bien souvent sur l'absence prétendue d'effets indésirables ou d'interactions médicamenteuses. Or le millepertuis (*Hypericum perforatum*) à lui seul démontre le contraire.

L'objectif de cette thèse est l'élaboration et la diffusion d'un livret destiné à la fois aux pharmaciens et surtout aux patients afin de leur apporter des connaissances sur les plantes et de les sensibiliser aux différents risques que présente la phytothérapie. En effet, 68 % des patients déclarent faire confiance au traitement par les plantes. L'idée selon laquelle ce qui est naturel est sans danger est ancrée, à tort, dans l'imaginaire collectif.

Ce guide pratique trouvera aussi sa place dans les poches des blouses de chaque pharmacien d'officine, qui pourra s'y référer. La dispensation de produits de phytothérapie requiert le même niveau d'exigence que celle de médicaments conventionnels. Le pharmacien doit donc, entre autre, s'assurer de l'absence d'interactions médicamenteuses ou de contre-indications. Afin de faire face à cet engouement croissant des patients pour les plantes, le pharmacien peut compléter ses connaissances par la participation à des Diplômes Universitaires (DU) de phytothérapie ou à des formations dans le cadre du Développement Professionnel Continu (DPC).

Enfin, rappelons qu'en cas de doute sur l'innocuité d'une plante vis-à-vis d'un traitement ou d'une pathologie, le pharmacien d'officine peut se tourner vers l'un des 31 centres régionaux de pharmacovigilance.

Ce travail pourrait s'étendre à d'autres plantes mais aussi aux huiles essentielles, qui sont de plus en plus utilisées par le grand public, alors qu'elles présentent de nombreuses précautions d'emploi.

Ensemble, patients, professionnels de santé, ouvrons les yeux et portons un regard attentif sur les plantes en restant phytovigilants !

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 3 septembre 2014

LE DOYEN


UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
U.F.R.  
DE  
PHARMACIE  
\* GRENOBLE \*

Professeur Christophe RIBUOT

LE PRESIDENT DE LA THESE



Professeur Christophe RIBUOT

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Observatoire sociétal du médicament 2011- TNS-Sofres pour Les entreprises du médicament, LEEM, 24 mai 2011. Disponible sur internet : [http://www.leem.org/sites/default/files/1525\\_0.pdf](http://www.leem.org/sites/default/files/1525_0.pdf).
2. Le site de l'assurance maladie. Bon usage des médicaments. Disponible sur internet : [http://www.ameli.fr/assures/votre-caisse-bouches-du-rhone/nos-actions-de-prevention/le-bon-usage-du-medicament\\_bouches-du-rhone.php](http://www.ameli.fr/assures/votre-caisse-bouches-du-rhone/nos-actions-de-prevention/le-bon-usage-du-medicament_bouches-du-rhone.php) (dernière consultation août 2014).
3. Williamson E, Driver S, Baxter K. Stockley's herbal medicines interactions. 2<sup>e</sup>éd. London: PhP; 2013.
4. Aronson JK. Meyler's side effects of Herbal medicine. 1<sup>ère</sup>éd. Amsterdam: Elsevier; 2009.
5. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal Medicines. 3<sup>e</sup>éd. London: PhP; 2007.
6. Sweetman SC. Martindale: The Complete Drug Reference. London: PhP. Version électronique disponible sur internet : <http://www.medicinescomplete.com> (dernière consultation août 2014).
7. Base de données MEDLINE disponible sur internet : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
8. Rubrique du comité des médicaments à base de plante de l'EMA via : <http://www.ema.europa.eu/ema>, dernière consultation août 2014.
9. ANSM, Rapport thématique - Les anticoagulants en France en 2012 : Etat des lieux et surveillance. Juillet 2012. Disponible sur internet : <http://ansm.sante.fr/> (dernière consultation janvier 2014).
10. Chow WH, Chow TC, Tse TM, Tai YT, Lee WT. Anticoagulation instability with life-threatening complication after dietary modification. *Postgrad Med J*. 1990; 66(780):855-7.
11. Bourget S, Baudrant M, Allenet B, Calop J. Oral anticoagulants: a literature review of herb-drug interactions or food-drug interactions. *J Pharm Belg*. 2007; 62(3):69-75.
12. Prescrire Rédaction. Hémorragies liées au *Ginkgo biloba*? *Rev Prescrire*. 2007; 27(286):618-19.
13. Engelsen J, Nielsen J, Hansen K. Effect of co-enzyme Q10 and *Ginkgo biloba* on warfarin dosage in patients on long-term warfarin treatment. A randomized, double blind, placebo-controlled cross-over trial. *Ugeskr Laeger*. 2003; 165(18):1868-71.
14. Jiang X, Williams KM, Liauw WS, Ammit AJ, Roufogalis BD, Duke CC *et al*. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2005; 59(4):425-432.
15. Jiang X, Williams KM, Liauw WS, Ammit AJ, Roufogalis BD, Duke CC *et al*. Effect of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57(5):592-99.
16. Yue QY, Bergquist C, Gerdén B. Safety of St John's wort (*Hypericum perforatum*). *Lancet*. 2000; 355(9203):576-7.
17. Henderson L, Yue QY, Bergquist C, Gerden B, Arlett P. St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *Br J Clin Pharmacol*. 2002; 54(4):349-56.
18. Yuan C, Wei G, Dey L, Karrison T, Nahlik L, Maleckar S *et al*. American ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients. *Ann Intern Med*. 2004; 141(1): 23-7.
19. Janetzky K, Morreale AP. Probable interaction between warfarin and ginseng. *Am J Health-Syst Pharm*. 1997; 54(6):692-3.
20. Sunter W. Warfarin and garlic. *The pharmaceutical journal*.1991; 246:722.

21. Pathak A, Leger P, Bagheri H, Senard JM, Boccalon H, Montastruc JL. Garlic interaction with fluindione: a case report. *Therapie*. 2003; 58(4):380-1.
22. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, Committee on Safety of Medications. Interaction between warfarin and cranberry juice: New advice. *Curr Prob Pharmacovigil*. 2004; 30:10.
23. Hamann GL, Campbell JD, George CM. Warfarin-cranberry juice interaction. *Ann Pharmacother*. 2011; 45(3):17.
24. Paeng CH, Sprague M, Jackevicius CA. Interaction between warfarin and cranberry juice. *Clin Ther*. 2007; 29(8):1730-5.
25. Rindone JP, Murphy TW. Warfarin-cranberry juice interaction resulting in profound hypoprothrombinemia and bleeding. *Am J Ther*. 2006; 13(3):283-4.
26. Mergenhagen KA, Sherman O. Elevated International Normalized Ratio after concurrent ingestion of cranberry sauce and warfarin. *Am J Health Syst Pharm*. 2008; 65(22):2113-6.
27. Haber SL, Cauthon KA, Raney EC. Cranberry and warfarin interaction: a case report and review of the literature. *Consult Pharm*. 2012; 27(1):58-65.
28. 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*. 2006; 106(12):2057-61.
29. Ansell J, McDonough M, Jarmatz JS, Greenblatt DJ. A randomized, double-blind trial of the interaction between cranberry juice and warfarin. *J Thromb Thrombolysis*. 2008; 25(1):112.
30. 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*. 2007; 81(6):833-9.
31. 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*. 2008; 154(8):1691-1700.
32. Baudrant M, Allenet B, Mariotte A, Calop J. Effet d'un traitement par extrait de soja concentré en isoflavones sur l'efficacité d'un traitement par fluindione. *Pharmactuel* 2004; 37(5):256-60.
33. Cambria-Kiely JA. Effect of soy milk on warfarin efficacy. *Ann Pharmacother*. 2002; 36(12):1893-6.
34. Schurgers LJ, Shearer MJ, Hamulyak K, Stocklin E, Vermeer C. Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationships in healthy subjects. *Blood*. 2004; 104(9):2682-9.
35. Page RL, Lawrence JD. Potentiation of warfarin by dong quai. *Pharmacotherapy* 1999; 19(7):870-6
36. Ellis G, Stephens M. untitled. *BMJ*. 1999; 319:650.
37. Segal R, Pilote L. Warfarin interaction with *Matricaria chamomilla*. *CMAJ*. 2006; 174(9):1281-2.
38. Leung H, Hung A, Hui AC, Chan TY. Warfarin overdose due to the possible effects of *Lycium barbarum* L. *Food Chem Toxicol*. 2008; 46(5):1860-2.
39. Rivera CA, Ferro CL, Bursua AJ, Gerber BS. Probable interaction between *Lycium barbarum* (goji) and warfarin. *Pharmacotherapy*. 2012; 32(3):50-3.
40. Lam A, Elmer G, Mohusky M. Possible interaction between warfarin and *Lycium barbarum*. *Ann Pharmacother*. 2001; 35(10):1199-201.
41. Taylor J, Wilt V. Probable antagonism of warfarin by green tea. *Ann Pharmacother*. 1999; 33(4):426-8.



42. Lambert JP, Cormier A. Potential interaction between warfarin and boldofenugreek. *Pharmacotherapy*. 2001; 21(4):509-12.
43. Kruth P, Brosi E, Fux R, Mörke K, Gleiter C. Ginger-associated overanticoagulation by phenprocoumon. *Ann Pharmacother*. 2004; 38(2): 257-60.
44. Lesho EP, Saullo L, Udvari-Nagy S. A 76-year-old woman with erratic anticoagulation. *Cleve Clin J Med*. 2004; 71(8):651-6.
45. 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*. 2004; 18(19):2273-81.
46. Shaw D, Leon C, Kolev S, Murray V. Traditional remedies and food supplements: a 5 year toxicological study (1991-95). *Drug Saf*. 1997; 17(5):342-56.
47. Carr ME, Klotz J, Bergeron M. Coumarin resistance and the vitamin supplement «Noni». *Am J Hematol*. 2004; 77(1):103.
48. Desmard M, Hellmann R, Plantefève G, Mentec H. Severe overdose in vitamin K antagonist secondary to grapefruit juice absorption. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2009; 28(10):897-9.
49. Monterrey-Rodriguez J. Interaction between warfarin and mango fruit. *Ann Pharmacother*. 2002; 36(5):940-1.
50. Chiffolleau A, Huguenin H, Veyrac G, Argaiz V, Dupe D, Kayser M *et al*. Interaction between melilot and acenocoumarol? *Thérapie*. 2001; 56(3): 321-2.
51. Chan K, Lo A, Yeung J, Woo K. The effects of Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) on warfarin pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin enantiomers in rats. *J Pharm Pharmacol*. 1995; 47(5):402-6.
52. Collège des universitaires en hépato-gastro-entérologie. *Hépato-gastro-entérologie*. Collège des universitaires en hépato-gastro-entérologie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2009.
53. Piche T, Dapoigny M, Bouteloup C, Chassagne P, Coffin B, Desfourneaux V *et al*. Recommandations pour la pratique clinique dans la prise en charge et le traitement de la constipation chronique de l'adulte. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007; 31(2):125-35.
54. Constipation occasionnelle de l'adulte : bien vous soigner avec des médicaments disponibles sans ordonnance. Brochure patient-ANSM-juin 2009. Disponible sur internet : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/fe77fdb9aa997fb05bb2019c69a023b.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/fe77fdb9aa997fb05bb2019c69a023b.pdf).
55. Wichtl M, Anton R, *Plantes thérapeutiques, tradition, pratique officinale, science et thérapeutique*. 2<sup>e</sup> éd, Tec&Doc, EM inter; 2003.
56. Wei ZH, Wang H, Chen XY, Wang BS, Rong ZX, Wang BS *et al*. Time- and dose-dependent effect of psyllium on serum lipids in mild-to-moderate hypercholesterolemia: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Eur J Clin Nutr*. 2009; 63(7):821-7.
57. Pastors JG, Blaisdell PW, Balm TK, Asplin CM, Pohl SL. Psyllium fiber reduces rise in postprandial glucose and insulin concentrations in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Am J Clin Nutr*. 1991; 53(6):1431-5.
58. McRorie JW, Daggy BP, Morel JG, Diersing PS, Miner PB, Robinson M. Psyllium is superior to docusate sodium for treatment of chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998; 12(5):491-7.

59. Sweetman SC. Martindale: The Complete Drug Reference. London: PhP. Version électronique disponible sur internet : <http://www.medicinescomplete.com> (consulté en juin 2014).
60. Khalili B, Bardana EJ Jr, Yunginger JW. Psyllium-associated anaphylaxis and death: a case report and review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91(6): 579-84.
61. Blumenthal M dir. The Complete German Commission E Monographs. Austin, Texas: American Botanical Council; 1998.
62. European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products. Community Herbal Monograph on *Plantago ovata* Forssk., semen. Londres, mai 2013. Disponible sur internet: <http://www.ema.europa.eu/ema>.
63. Fernandez N, Lopez C, Díez R, Garcia JJ, Diez MJ, Sahagun *et al.* Drug interactions with the dietary fiber *Plantago ovata* husk. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012; 8(11):1377-86.
64. Etman MA. Effect of a bulk forming laxative on the bioavailability of carbamazepine in man. *Drug Dev Ind Pharm.* 1995; 21(16):1901-6.
65. Perlman BB. Interaction between lithium salts and ispaghula husk. *Lancet.* 1990; 335(86):416.
66. Prescrire rédaction, Prescrire le guide 2012 : Eviter les effets indésirables par interaction médicamenteuse, comprendre et décider. *La revue prescrire.* 2011; 31(338 suppl):171-180.
67. Le CRAT, Centre de référence des agents tératogènes. Disponible sur internet: <http://www.lecrat.org>, (dernière consultation août 2014).
68. Cunnane SC, Hamadeh MJ, Liede AC, Thompson LU, Wolever TM, Jenkins DJ. Nutritional attributes of traditional flaxseed in healthy young adults. *American Journal of Clinical Nutrition.* 1991; 61(1): 62-8.
69. Tarpila S, Tarpila A, Grohn P, Silvennoinen T, Lindberg L. Efficacy of ground flaxseed on constipation in patients with irritable bowel syndrome. *Current Topics in Nutraceutical Research.* 2004; 2: 119-25.
70. Alonso L, Marcos ML, Blanco JG, Navarro JA, Juste S, del Mar Garcés M *et al.* Anaphylaxis caused by linseed (flaxseed) intake. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 98(2):469-70.
71. Nordstrom DCE, Honkanen VEA, Nasu Y, Antila E, Friman C, Kontinen YT. Alpha-linolenic acid in the treatment of rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo controlled and randomized study: flaxseed vs safflower seed. *Rheumatol Int.* 1995; 14(6):231-4.
72. European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products. Assessment report on *Linum usitatissimum* L. semen, 2006. Disponible sur internet: <http://www.ema.europa.eu/ema>.
73. Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). Traitement pharmacologique et non hormonal des bouffées de chaleur chez les femmes atteintes d'un cancer du sein. Direction Québécoise du cancer. Juin 2012.
74. Willems M, van Buuren HR, de Krijger R. Anthranoid selfmedication causing rapid development of melanosis coli. *Neth J Med.* 2003;61(1):22-4.
75. Siegers CP, von Hertzberg-Lottin E, Otte M, Schneider B. Anthranoid laxative abuse a risk for colorectal cancer? *Gut.* 1993; 34(8):1099-101.
76. Kune GA. Laxative use not a risk for colorectal cancer: data from the Melbourne colorectal cancer study. *Z. Gastroenterol.* 1993; 31(2):140-43.
77. Cuveix-Combaz Anne-Claire, Pathologies courantes à l'officine au cours de la grossesse. Thèse de doctorat en pharmacie. Grenoble : Université Joseph Fourier, 2011, 164p.
78. Bruneton J. Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales, Paris: TEC&DOC; 2009.

79. Luyckx VA, Ballantine R, Claeys M, Cuyckens F, Van den Heuvel H, Cimanga RK *et al.* Herbal remedy-associated acute renal failure secondary to Cape aloes. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002; 39(3):13.
80. Rabe C, Musch A, Schirmacher P, Kruis W, Hoffmann R. Acute hepatitis induced by an Aloe vera preparation: a case report. *World J Gastroenterol*. 2005; 11(2):303-4.
81. Mueller SO, Stopper H, Dekant W. Biotransformation of the anthraquinones emodin and chrysophanol by cytochrome P450 enzymes. Bioactivation to genotoxic metabolites. *Drug Metab Dispos*. 1998; 26(6):540-6.
82. Lee A, Chui PT, Aun CS, Gin T, Lau AS. Possible interaction between sevoflurane and Aloe vera. *Ann Pharmacother*. 2004; 38(10):1651-4.
83. Silk DB, Gibson JA, Murray CR. Reversible finger clubbing in a case of purgative abuse. *Gastroenterology*. 1975; 68(4):790-4.
84. 84: Prior J, White I. Tetany and clubbing in patient who ingested large quantities of senna. *Lancet*. 1978; 2(8096):947.
85. Malmquist J, Ericsson B, Hulten-Nosslin MB, Jeppsson JO, Ljungberg O. Finger clubbing and aspartylglucosamine excretion in a laxative-abusing patient. *Postgrad Med J*. 1980; 56(662):862-4.
86. Levine D, Goode AW, Wingate DL. Purgative abuse associated with reversible cachexia, hypogammaglobulinaemia, and finger clubbing. *Lancet*. 1981; 1(8226):919-20.
87. Armstrong RD, Crisp AJ, Grahame R, Woolf DL. Hypertrophic osteoarthropathy and purgative abuse. *BMJ (Clin Res Ed)*. 1981; 282(6279):1836.
88. Fichter M, Chlond C. Hypertrophic osteoarthropathy in Bulimia nervosa with chronic poisoning by laxatives. *Nervenarzt*. 1988; 59(4):24-7.
89. Kittisupamongkol W, Nilaratanakul V, Kulwichit W. Near-fatal bleeding, senna, and the opposite of lettuce. *Lancet*. 2008; 371(9614):784.
90. Lanhers MC, Fleurentin J, Mortier F, Vinche A, Younos C. Anti-inflammatory and analgesic effects of an aqueous extract of *Harpagophytum procumbens*. *Planta Med*. 1992; 58(2):117-23.
91. Soulimani R, Younos C, Mortier F, Derrieu C. The role of stomachal digestion on the pharmacological activity of plant extracts, using as an example extracts of *Harpagophytum procumbens*. *Can J Physiol Pharmacol*. 1994; 72 (12):1532-36.
92. Vlachojannis J, Roufogalis BD, Chrubasik S. Systematic review on the safety of *Harpagophytum* preparations for osteoarthritic and low back pain. *Phytother Res*. 2008; 22(2):149-52.
93. Duodenal ulcer on devil's claw root tea (e.g. Teufelskralle tea). *arznei-telegramm* 2012; 43(31):1 page.
94. Prescrire Rédaction, *Harpagophyton : ulcères et saignements digestifs ? Rev Prescrire* 2013; 33(355):352.
95. Ghedira K, Goetz P, Le Jeune R. Reine des près (sommite fleurie de) *Filipendula ulmariae* (L.) Maxim. *Phytothérapie*. 2011; 9:318-22.
96. Moro PA, Flacco V, Cassetti F, Clementi V, Colombo ML, Chiesa *et al.* Hypovolemic shock due to severe gastrointestinal bleeding in a child taking an herbal syrup. *Ann Ist Super Sanita*. 2011; 47(3):278-83.
97. Bonaterra GA, Heinrich EU, Kelber O, Weiser D, Metz J, Kinscherf R. Anti-inflammatory effects of the willow bark extract STW 33-I (Proaktiv<sup>®</sup>) in LPS-activated human monocytes and differentiated macrophages. *Phytomedicine*. 2010; 17(14):1106-13.

98. European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products. Community herbal monograph on *Salix*, cortex. Londres; 14 janvier 2009. Disponible sur internet : <http://www.ema.europa.eu/ema>.
99. Boullata JI, McDonnell PJ, Oliva CD. Anaphylactic reaction to a dietary supplement containing willow bark. *Ann Pharmacother*. 2003; 37(6):832-5.
100. Srivali N, Cheungpasitporn W, Chongnarungsin D, Edmonds LC. White willow bark induced acute respiratory distress syndrome. *N Am J Med Sci*. 2013; 5(5):330.
101. Krivoy N, Pavlotzky E, Chrubasik S, Eisenberg E, Brook G. Effect of *salicis cortex* extract on human platelet aggregation. *Planta Med*. 2001; 67(3):209-12.
102. Shalansky S, Lynd L, Richardson K, Ingaszewski A, Kerr C. Risk of warfarin-related bleeding events and supratherapeutic international normalized ratios associated with complementary and alternative medicine: a longitudinal analysis. *Pharmacotherapy*. 2007; 27(9):1237-47.
103. Clauson KA, Santamarina ML, Buettner CM, Cauffield JS. Evaluation of presence of aspirin-related warnings with willow bark. *Ann Pharmacother*. 2005; 39(7-8):1234-37.
104. Ferreira E. Migraines et douleurs. Grossesse et allaitement: guide thérapeutique. 2007; 33:599-637.
105. ANSM. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique: argumentaire. mars 2005. Disponible sur internet: [http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/recommandations/Afssaps/2005/dyslipemie\\_argu.pdf](http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/recommandations/Afssaps/2005/dyslipemie_argu.pdf) (consulté en avril 2014).
106. Ried K, Toben C, Fakler P. Effect of garlic on serum lipids: an updated meta-analysis. *Nutr Rev*. 2013; 71(5):282-99.
107. Rose KD, Croissant PD, Parliament CF, Levin MB. Spontaneous spina epidural hematoma with associated platelet dysfunction from excessive garlic ingestion: a case report. *Neurosurgery*. 1990; 26(5):880-2.
108. Gravas S, Tzortzis V, Rountas C, Melekos MD. Extracorporeal shock-wave lithotripsy and garlic consumption: a lesson to learn. *Urol Res*. 2010; 38(1):61-3.
109. German K, Kumar U, Blackford HN. Garlic and the risk of TURP bleeding. *Br J Urol*; 1995; 76(4):518.
110. Carden SM, Good WV, Carden PA, Good RM. Garlic and the strabismus surgeon. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2002; 30(4):303-4.
111. Borrelli F, Capasso R, Izzo AA Garlic (*Allium sativum* L.): adverse effects and drug interactions in humans. *Mol Nutr Food Res*. 2007; 51(11):1386-97.
112. Apitz-Castro R, Escalante J, Vargas R, Jain MK. Ajoene, the antiplatelet principle of garlic, synergistically potentiates the antiaggregatory action of prostacyclin, forskolin, indomethacin and dipyridamole on human platelets. *Thromb Res*. 1986; 42(3), 303-11.
113. Pittler MH, Ernst E, Clinical effectiveness of garlic (*Allium sativum*). *Mol Nutr Food Res*. 2007; 51(11):1382-5.
114. Vovolis V, Kalogiros L, Ivanova D, Koutsostathis N. Garlic-induced severe anaphylaxis in a nonatopic patient. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010; 20(4):356.
115. Ried K, Frank OR, Stocks NP, Fakler P, Sullivan T. Effect of garlic on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2008; 16(8):13.
116. McCoubrie M. Doctors as patients: lisinopril and garlic. *Br J Gen Pract*. 1996; 46(403):107.

- 117.Hajda J, Rentsch KM, Gubler C, Steinert H, Stieger B, Fattinger K. Garlic extract induces intestinal P-glycoprotein, but exhibits no effect on intestinal and hepatic CYP3A4 in humans. *Eur J Pharm Sci.* 2010; 41(5):729-35.
- 118.Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, Gallicano KD, Falloon J. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin Infect Dis.* 2002; 34(2):234-8.
- 119.Gallicano K, Foster B, Choudhri S. Effect of short-term administration of garlic supplements on single-dose ritonavir pharmacokinetics in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2003; 55(2):199-202.
- 120.Dhamija P, Malhotra S, Pandhi P. Effect of oral administration of crude aqueous extract of garlic on pharmacokinetic parameters of isoniazid and rifampicin in rabbits. *Pharmacology.* 2006; 77(2):100-4.
- 121.Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS. Herbal Medicines and perioperative care. *JAMA.* 2001; 286(2):208-16.
- 122.Mennella JA, Beauchamp GK: Maternal diet alters the sensory qualities of human milk and the nursing's behavior. *Pediatrics.* 1991; 88(4): 737-44.
- 123.European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products. Assessment report on *Trigonella foenum-graecum* L., semen, 2011. Disponible sur internet : <http://www.ema.europa.eu/ema>.
- 124.Bordia A, Verma SK, Srivastava KC. Effect of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) and fenugreek (*Trigonella foenum graecum* L.) on blood lipids, blood sugar, and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *Prostagl Leukot Ess Fatty Acids.* 1997; 56(4):379-84.
- 125.Jette L, Harvey L, Eugeni K, Levens N. 4-Hydroxyisoleucine: a plant-derived treatment for metabolic syndrome. *Curr Opin Investig Drugs.* 2009; 10(4):353-8.
- 126.Patil SP, Niphadkar PV, Bapat MM. Allergy to fenugreek (*Trigonella foenum graecum*). *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997 ; 78(3):297-300.
- 127.Bessot JC, Gourdon C, Pauli G. Allergie respiratoire au fenugrec. *Revue Française d'allergologie et d'immunologie Clinique.* 1996; 36(5):510-12.
- 128.Sharma RD, Sarkar A, Hazra DK, Misra B, Singh JB, Maheshwar B. Toxicological evaluation of fenugreek seeds: a long-term feeding experiment in diabetic patients. *Phytother Res.* 1996; 10(6): 519-21.
- 129.Sreeja S, Anju VS, Sreeja S. *In vitro* estrogenic activities of fenugreek *Trigonella foenum graecum* seeds. *Indian J Med Res.* 2010; 131:814-9.
- 130.Khalki L, M'hamed SB, Bennis M, Chait A, Sokar Z. Evaluation of the developmental toxicity of the aqueous extract from *Trigonella foenum-graecum* (L.) in mice. *J Ethnopharmacol.* 2010; 131(2):321-5.
- 131.European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products. Assessment report on *Plantago ovata* Forssk., seminis tegumentum. London; mai 2013. Disponible sur internet : <http://www.ema.europa.eu/ema>.
- 132.Ma J, Li Y, Ye Q, Li J, Hua Y, Ju D, *et al.* Constituents of red yeast rice, a traditional Chinese food and medicine. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 2000; 48(11):5220-5.
- 133.Liu J, Zhang J, Shi Y, Grimsgaard S, Alraek T, Fønnebø V. Chinese red yeast rice (*Monascus purpureus*) for primary hyperlipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med.* 2006; 23(1):4.
- 134.ANSES. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail relatif aux risques liés à la présence de « levure de riz rouge » dans les compléments alimentaires. Octobre 2013. Disponibles sur internet : <https://www.anses.fr/> (consulté en juin 2014).
- 135.Smith DJ, Olive KE. Chinese red rice-induced myopathy. *South Med J.* 2003; 96(12):1265-7.

136. Mueller PS. Symptomatic myopathy due to red yeast rice. *Ann Intern Med* 2006; 145(6):474-5.
137. Kumari S, Sherriff JM, Spooner D, Beckett R. Peripheral neuropathy induced by red yeast rice in a patient with a known small bowel gastrointestinal tumour. *BMJ Case Reports*. 2013.
138. Wigger-Alberti W, Bauer A, Hipler UC, Elsner P. Anaphylaxis due to *Monascus purpureus* fermented rice (red yeast rice). *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999; 54(12):1330-1.
139. Vandenplas O, Caroyer JM, Cangh FBV, Delwiche JP, Symoens F, Nolard N. Occupational asthma caused by a natural food colorant derived from *Monascus ruber*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2000; 105(6):1241-2.
140. Chen CH, Uang YS, Wang ST, Yang JC, Lin CJ. Interaction between red yeast rice and CYP450 enzymes/P-glycoprotein and its implication for the clinical pharmacokinetics of lovastatin. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2012.
141. Prescrire Rédaction. Les inhibiteurs et substrats de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450. *La revue Prescrire*. 2013; 33(362 Suppl):559-560.
142. Prescrire Rédaction. Les inhibiteurs et substrats de l'isoenzyme CYP 2C8 du cytochrome P450. *La revue Prescrire*. 2013; 33(362 Suppl):562.
143. Prescrire Rédaction. La glycoprotéine P en bref. *La revue prescrire*. 2012; 32(350 Suppl):529.
144. Prasad GVR, Wong T, Meliton G, Bhaloo S. Rhabdomyolysis due to red yeast rice (*Monascus purpureus*) in a renal transplant recipient. *Transplantation*. 2002; 74(8), 1200-1.
145. Kazmin A, Garcia-Bournissen F, Koren G. Risks of statin use during pregnancy: a systematic review. *JOGC*. 2007; 29(11), 906-8.
146. Prescrire Rédaction. Rhabdomyolyse liée à des compléments alimentaires à base de « levure de riz rouge » chinoise. *La revue Prescrire*. 2007, 27(287):675-6.
147. AFSSAPS (ex-ANSM). Lettre aux professionnels de santé. Retrait du marché, à compter du 24 octobre 2005, des spécialités à visée immunostimulante à la suite de la réévaluation de leur rapport bénéfice/risque. Disponible sur internet : <http://ansm.sante.fr/> (dernière consultation juillet 2014)
148. Currier NL, Lejtenyi D, Miller SC. Effect over time of in-vivo administration of the polysaccharide arabinogalactan on immune and hemopoietic cell lineages in murine spleen and bone marrow. *Phytomedicine*. 2003; 10 (2-3):145-53.
149. European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products. Assessment report on *Andrographis paniculata* Nees, folium, 2013. Disponible sur internet : <http://www.ema.europa.eu/ema>.
150. Xu Y, Chen A, Fry S, Barrow RA, Marshall RL, Mukkur TK. Modulation of immune response in mice immunised with an inactivated *Salmonella* vaccine and gavaged with *Andrographis paniculata* extract or andrographolide. *Int Immunopharmacol*. 2007; 7(4):515-23.
151. Shen YC, Chen CF, Chiou WF. Andrographolide prevents oxygen radical production by human neutrophils: possible mechanism(s) involved in its anti-inflammatory effect. *Br J Pharmacol*. 2002; 135(2):399-406.
152. Cáceres DD, Hancke JL, Burgos RA, Wikman GK. Prevention of common colds with *Andrographis paniculata* dried extract: A pilot double blind trial. *Phytomedicine* 1997; 4(2):101-4.
153. Coon JT, Ernst E. *Andrographis paniculata* in the treatment of upper respiratory tract infections: a systematic review of safety and efficacy. *Planta Med*. 2004; 70(4): 293-8.

154. Pekthong D, Martin H, Abadie C, Bonet A, Heyd B, Manton G, Richert L. Differential inhibition of rat and human hepatic cytochrome P450 by *Andrographis paniculata* extract and andrographolide. *J Ethnopharmacol.* 2007; 115(3):432-40.
155. Chatuphonprasert W, Remsungnen T, Nemoto N, Jarukamjorn K. Different AhR binding sites of diterpenoid ligands from *Andrographis paniculata* caused differential CYP1A1 induction in primary culture in mouse hepatocytes. *Toxicol In Vitro.* 2011; 25(8):1757-63.
156. Junyaprasert VB, Soonthornchareonnon N, Thongpraditchote S, Murakami T, Takano M. Inhibitory effect of Thai plant extracts on P-glycoprotein mediated efflux. *Phytother Res.* 2006; 20(1):79-81.
157. Yu B-C, Hung C-R, Chen W-C, Cheng J-T. Antihyperglycemic effect of andrographolide in streptozotocin-induced diabetic rats. *Planta Med.* 2003; 69(12):1075-9.
158. Reyes BAS, Bautista ND, Tanquilut NC, Anunciado RV, Leung AB, Sanchez GC *et al.* Anti-diabetic potentials of *Momordica charantia* and *Andrographis paniculata* and their effects on estrous cyclicity of alloxan-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol.* 2006; 105(1-2):196-200.
159. Yoopan N, Thisoda P, Rangkadilok N, Sahasitawat S, Pholphana N, Ruchirawat S *et al.* Cardiovascular effects of 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide and *Andrographis paniculata* extracts. *Planta Med.* 2007; 73(6):503-11.
160. Ghedira K, Goetz P, Lejeune R, Wuyts D, Echinacea spp. (Asteraceae). *Phytothérapie.* 2008; 6: 306-11.
161. Basch E, Ulbricht C, Basch S, Dalton S, Ernst E, Foppa I *et al.* An evidence-based systemic review *Echinacea* *E. angustifolia* DC, *E. pallida*, *E. purpurea* by the Natural Standard Research Collaboration. *J Herb Pharmacother.* 2005; 5(2):57-88.
162. Barnes J, Anderson LA, Gibbons S, Phillipson JD. *Echinacea* species (*Echinacea angustifolia* (DC.) Hell, *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt., *Echinacea purpurea* (L.) Moench: a review of their chemistry, pharmacology and clinical properties. *J Pharm Pharmacol.* 2005; 57(8):929-54.
163. Mullins RJ, Heddle R. Adverse reactions associated with echinacea: the Australian experience. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002; 88(1):42-51.
164. Taylor JA, Weber W, Standish L, Quinn H, Goesling J, McGann M, Calabrese C. Efficacy and safety of echinacea in treating upper respiratory tract infections in children. A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290(21):2824-30.
165. Soon SL, Crawford RI. Recurrent erythema nodosum associated with Echinacea herbal therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(2):298-9.
166. Kocaman O, Hulagu S, Senturk O. Echinacea induced severe acute hepatitis with features of cholestatic autoimmune hepatitis. *Eur J Intern Med.* 2008; 19(2):148.
167. Kemp DE, Franco KN. Possible leukopenia associated with long-term use of Echinacea. *J Am Board Fam Pract.* 2002; 15(5):417-9.
168. Lee AN, Werth VP. Activation of autoimmunity following use of immunostimulatory herbal supplements. *Arch Dermatol.* 2004; 140:723-27.
169. Logan JL, Ahmed J. Critical hypokalemic renal tubular acidosis due to Sjogren's syndrome: association with the purported immune stimulant Echinacea. *Clin Rheumatol.* 2003; 22(2):158-9.
170. Gorski JC, Huang SM, Pinto A, Hamman MA, Hilligoss JK, Zaheer NA *et al.* The effect of echinacea (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo. *Clin Pharmacol Ther.* 2004; 75:89-100.

171. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Carrier J, *et al.* *In vivo* assessment of botanical supplementation on human cytochrome P450 phenotypes: *Citrus aurantium*, *Echinacea purpurea*, milk thistle, and saw palmetto. *Clin Pharmacol Ther.* 2004; 76:428-40.
172. Bossaer JB, Odle BL. Probable Etoposide Interaction with *Echinacea*. *Journal of Dietary Supplements.* 2012; 9(2):90-5.
173. European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products. Assessment report on *Echinacea purpurea* (L.) Moench, herba recens. 2008. Disponible sur internet: <http://www.ema.europa.eu/ema>.
174. Gallo M, Sarkar M, Au W, Pietrzak K, Comas B, Smith M *et al.* Pregnancy outcome following gestational exposure to *Echinacea*: a prospective controlled study. *Arch Intern Med* 2000; 160(20):3141-3.
175. Perri D, Dugoua JJ, Mills E, Koren G (2006). Safety and efficacy of *Echinacea* (*Echinacea angustifolia*, *E. purpurea* and *E. pallida*) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol.* 2006; 13(3):262-7.
176. Bohn B *et al.* Flow-cytometric studies with *Eleutherococcus senticosus* extract as an immunomodulatory agent. *Arzneimittelforschung.* 1987; 37: 1193-6.
177. Polenakovik S. Dietary supplements and stroke. *Mayo Clin Proc.* 2005; 80:1240-1.
178. Niu HS, Liu IM, Cheng JT, Lin CL, Hsu FL. Hypoglycemic effect of syringin from *Eleutherococcus senticosus* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Planta Med.* 2008; 74(2):109-13.
179. McRae S. Elevated serum digoxin levels in a patient taking digoxin and Siberian ginseng. *CMAJ.* 1996; 155:293-5.
180. Shader RI, Greenblatt DJ. Bees, ginseng and MAOIs revisited. *J Clin Psychopharmacol.* 1988; 8:235.
181. Scaglione F, Ferrara F, Dugnani S, Falchi M, Santoro G, Fraschini F. Immunomodulatory effects of two extracts of *Panax ginseng* C.A. Meyer. *Drugs Exp Clin Res.* 1990; 16(10):537-42.
182. Srisurapanon S, Rungroeng K, Apibal S, Cherdrugsi P, Siripol R, Vanich-Angkul V *et al.* The effect of standardized ginseng extract on peripheral blood leukocytes and lymphocyte subsets: a preliminary study in young health adults. *J Med Assoc Thai.* 1997; 80(Suppl 1):81-5.
183. Scaglione F, Cattaneo G, Alessandria M, Cogo R. Efficacy and safety of the standardised Ginseng extract G115 for potentiating vaccination against the influenza syndrome and protection against the common cold. *Drugs Exp Clin Res.* 1996; 22(2):65-72.
184. Lee Y, Jin Y, Lim W, *et al.* A ginsenoside-Rh1, a component of ginseng saponin, activates estrogen receptor in human breast carcinoma MCF-7 cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003; 84(4):463-8.
185. Coon JT, Ernst E. *Panax ginseng*: a systematic review of adverse effects and drug interactions. *Drug Saf.* 2002; 25(5):323-44.
186. Siegel RK. Ginseng abuse syndrome. Problems with the panacea. *JAMA.* 1979; 241(15):1614-15
187. Torbey E, Abi Rafeh N, Khoueiry G, Kowalski M, Bekheit S., Ginseng: a potential cause of long QT. *J Electrocardiol.* 2011; 44(3):357-8.
188. Wu W, Zhang XM, Liu PM, Li JM, Wang JF. Effects of *Panax notoginseng* saponin Rg1 on cardiac electrophysiological properties and ventricular fibrillation threshold in dogs. *Zhongguo Yao Li Xue Bao.* 1995; 16(5):459-63.
189. Ma SW, Benzie IF, Chu TT, Fok BS, Tomlinson B, Critchley LA. Effect of *Panax ginseng* supplementation on biomarkers of glucose tolerance, antioxidant status and oxidative stress in type 2 diabetic subjects: results of a placebo-controlled human intervention trial. *Diabetes Obes Metab.* 2008; 10(11):1125-7



190. Vuksan V, Sung M-K, Sievenpiper JL, Stavro PM, Jenkins AL, Di-Buono M *et al.* Korean red ginseng (*Panax ginseng*) improves glucose and insulin regulation in well-controlled, type 2 diabetes: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008; 18:46-56.
191. Bilgi N, Bell K, Ananthkrishnan AN, Atallah E, Imatinib and Panax ginseng: a potential interaction resulting in liver. *Ann Pharmacother.* 2010; 44(5):926-8.
192. Liu Y, Zhang J-W, Li W, Ma H, Sun J, Deng M-C *et al.* Ginsenoside metabolites, rather than naturally occurring ginsenosides, lead to inhibition of human cytochrome P450 enzymes. *Toxicol Sci.* 2006; 91:356-64.
193. Lee YH, Lee BK, Choi YJ, Yoon IK, Chang BC, Gwak HS. Interaction between warfarin and Korean red ginseng in patients with cardiac valve replacement. *Int J Cardiol.* 2010; 145(2):275-6.
194. Henderson GL, Harkey MR, Gershwin ME, Hackman RM, Stern JS, Stresser DM. Effects of ginseng components on c-DNA-expressed cytochrome P450 enzyme catalytic activity. *Life Sci* 1999; 65(15):209-14.
195. Seely D, Dugoua JJ, Perri D, Mills E, Koren G. Safety and Efficacy of Panax ginseng during Pregnancy and Lactation. *Can J Clin Pharmacol.* 2008, 15(1):87-94.
196. Glauser F, Codreanu A, Tribout B, Depairon M, Mazzolai L. Prévention de la maladie veineuse chronique : quels conseils donner à nos patients ? *Rev Med Suisse.* 2012; 8:306-10.
197. Marcelon G, Vanhoutte, PM. Mechanism of action of Ruscus extract. *International Angiology.* 1984; 3:4-6
198. Vanscheidt W, Jost V, Wolna P, Lücker PW, Müller A, Theurer C *et al.* Efficacy and safety of a Butcher's broom preparation (*Ruscus aculeatus* L. extract) compared to placebo in patients suffering from chronic venous insufficiency. *Arzneimittelforschung.* 2002; 52(4):243-50.
199. Prescrire Rédaction, Petit houx et colite. *Rev Prescrire* 2007; 27(286):622.
200. Dharancy S, Dapvril V, Dupont-Evrard F, Colombel JF. Cyclo 3 Fort-induced lymphocytic colitis associated with ileal villous atrophy. *Gastroenterol Clin Biol.* 2000; 24(1):134-5.
201. Prescrire Rédaction. Les sympathomimétiques en bref. *La revue Prescrire.* 2011; 31(338 suppl):442-3.
202. Baudet HJ, Collet E, Aubard Y. Therapeutic test of Ruscus extract in pregnant women: evaluation of the fetal tolerance applying the pulse Doppler's method of the cord. In *Return circulation and norepinephrine: an update.* Paris: John Libbey Eurotext; 1991:63-71.
203. Ghedira K, Goetz P, Le Jeune R, *Ginkgo biloba* (Ginkgoaceae): ginkgo. *Phytothérapie.* 2012; 10:194-201
204. Prescrire Rédaction. *Ginkgo biloba*: balance bénéfices-risques jugée défavorable par la Commission d'AMM. *Rev Prescrire.* 2014; 34(365):181.
205. Granger AS. *Ginkgo biloba* precipitating epileptic seizures. *Age Ageing.* 2001; 30(6):523-5.
206. Davydov L, Stirling AL. Stevens-Johnson syndrome with *Ginkgo biloba*. *J Herb Pharmacother.* 2001; 1:65-9.
207. Russo V, Rago A, Russo GM, Calabrò R, Nigro G. *Ginkgo biloba*: an ancient tree with new arrhythmic side effects. *J Postgrad Med.* 2011; 57(3):221.
208. Cianfrocca C, Pelliccia F, Auriti A, Santini M. *Ginkgo biloba*-induced frequent ventricular arrhythmia. *Ital Heart J.* 2002; 3:689-91.

209. Kubota Y, Umegaki K, Tanaka N, Mizuno H, Nakamura K, Kunitomo M, *et al.* Safety of dietary supplements: Chronotropic and inotropic effects on isolated rat atria. *Biol Pharm Bull.* 2002; 25:197-200.
210. Meisel C, Johne A, Roots I. Fatal intracerebral mass bleeding associated with *Ginkgo biloba* and ibuprofen. *Atherosclerosis.* 2003; 167: 367.
211. Hoffman T. Ginko, Vioxx and excessive bleeding-possible drug-herb interactions: case report. *Hawaii Med J.* 2001; 60:290.
212. Kim YS, Pyo MK, Park KM, Park PH, Hahn BS, Wu SJ, *et al.* Antiplatelet and antithrombotic effects of a combination of ticlopidine and *Ginkgo biloba* ext (EGb 761). *Thromb Res.* 1998; 91:33-8.
213. Xia SH, Fang DC, Pharmacological action and mechanisms of ginkgolid B. *Clin Med J.* 2007; 120(10):922-8.
214. Kellermann AJ, Kloft C. Is there a risk of bleeding associated with standardized *Ginkgo biloba* extract therapy? A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2011; 31(5):490-502.
215. Miman MC, Ozturan O, Iraz M, Erdem T, Olmez E. Amikacin ototoxicity enhanced by *Ginkgo biloba* extract (EGb 761). *Hear Res.* 2002; 169:121-9.
216. Kupiec T, Raj V. Fatal seizures due to potential herb-drug interactions with *Ginkgo biloba*. *J Anal Toxicol.* 2005; 29:755-8.
217. Yang CY, Chao PDL, Hou YC, Tsai SY, Wen KC, Hsiu SL. Marked decrease of cyclosporin bioavailability caused by coadministration of ginkgo and onion in rats. *Food Chem Toxicol.* 2006; 44:1572-8.
218. Mauro VF, Mauro LS, Kleshinski JF, Khuder SA, Wang Y, Erhardt PW. Impact of *Ginkgo biloba* on the pharmacokinetics of digoxin. *Am J Ther.* 2003; 10:247-51.
219. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y *et al.* Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 72:276-87.
220. Wiegman DJ, Brinkman K, Franssen EJ. Interaction of *Ginkgo biloba* with efavirenz. *AIDS.* 2009; 23(9):1184-5.
221. Deng Y, Bi HC, Zhao LZ, Wang XD, Chen J, Ou ZM *et al.* Induction of cytochrome P450 3A by the *Ginkgo biloba* extract and bilobalides in human and rat primary hepatocytes. *Drug Metab Lett.* 2008; 2(1):60-6.
222. Fontana L, Souza AS, Del Bel EA, de Oliveira RMW. *Ginkgo biloba* leaf extract (EGb761) enhances catalepsy induced by haloperidol and L-nitroarginine in mice. *Braz J Med Biol Res.* 2005; 38:1649-54.
223. Zhang XY, Zhou DF, Su JM, Zhang PY. The effect of extract of *Ginkgo biloba* added to haloperidol on superoxide dismutase in patients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2001; 21:85-8.
224. Yin OQP, Tomlinson B, Waye MMY, Chow AHL, Chow MSS. Pharmacogenetics and herb-drug interactions: experience with *Ginkgo biloba* and omeprazole. *Pharmacogenetics.* 2004; 14:841-50.
225. Smith M, Lin KM, Zheng YP. An open trial of nifedipine-herb interactions: nifedipine with St. John's wort, ginseng or *Ginkgo biloba*. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 69:86.
226. Yoshioka M, Ohnishi N, Koishi T, Obata Y, Nakagawa M, Matsumoto T, *et al.* Studies on interactions between functional foods or dietary supplements and medicines. IV. Effects of *Ginkgo biloba* leaf extract on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nifedipine in healthy volunteers. *Biol Pharm Bull.* 2004; 27:2006-9.

227. Ohnishi N, Kusuhara M, Yoshioka M, Kuroda K, Soga A, Nishikawa F, *et al.* Studies on interactions between functional foods or dietary supplements and medicines. I. Effects of Ginkgo biloba leaf extract on the pharmacokinetics of diltiazem in rats. *Biol Pharm Bull.* 2003; 26:1315-20.
228. Lin Y-Y, Chu S-J, Tsai S-H. Association between priapism and concurrent use of risperidone and Ginkgo biloba. *Mayo Clin Proc.* 2007; 82:1288-91.
229. Pinto RM, Fernandes ES, Reis JE, Peters VM, Guerra Mde O. Intra-uterine growth retardation after prenatal administration of Ginkgo biloba to rats. *Reprod Toxicol.* 2007; 23:480-5.
230. Dugoua JJ, Mills E, Perri D, Koren G. Safety and efficacy of ginkgo (Ginkgo biloba) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol.* 2006; 13(3):277-84.
231. Sirtori CR. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. *Pharmacol Res.* 2001; 44(3):183-93.
232. Pittler, MH, Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012.
233. Siebert U, Brach M, Sroczynski G, Überla K. Efficacy, routine effectiveness, and safety of horsechestnut seed extract in the treatment of chronic venous insufficiency. A meta-analysis of randomized controlled trials and large observational studies. *International Angiology.* 2002; 21:305-15.
234. Tategoshi K., Tohyama T., Okuda, K., Suzuki K., Ohta G. A case of Venoplant®-induced hepatic injury. *Gastroenterologia Japonica.* 1986; 21(1):62-5.
235. Grasso A, Corvaglia E. Two cases of suspected toxic tubulonephrosis due to Escine. *Gazz Med It.* 1976; 135:581-4.
236. Chandler RF. Herbal medicine: horse chestnut. *Can. Pharm. J.* 1993; 126(297):300-306
237. Snow A, Halpenny D, McNeill G, Torreggiani WC. Life-threatening rupture of a renal angiomyolipoma in a patient taking over-the-counter horse chestnut seed extract. *J Emerg Med.* 2012; 43(6):401-3
238. Hellum BH, Nilsen OG. In vitro inhibition of CYP3A4 metabolism and P-glycoprotein mediated transport by trade herbal products. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008; 102:466-75.
239. Yoshikawa M, Murakami T, Matsuda H, Yamahara J, Murakami N, Kitagawa I. Bioactive saponins and glycosides. III. Horse chestnut: The structures, inhibitory effects on ethanol absorption, and hypoglycemic activity of escins Ia, Ib, IIa, IIB, and IIIa from the seeds of *Aesculus hippocastanum* L. *Chem Pharm Bull.* 1996; 44(8):1454-64.
240. Steiner, M. and Hillemanns, H.G. Venostasin retard in the management of venous problems during pregnancy. *Phlebology.* 1990; 5:41-4.
241. European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products. Assessment report on *Vitis vinifera* L., folium. 2010. Disponible sur internet: <http://www.ema.europa.eu/ema>.
242. Kiesewetter H, Koscielny J, Kalus U, Vix JM, Peil H, Petrini O *et al.* Efficacy of orally administered extract of red vine leaf AS 195 (folia vitis viniferae) in chronic venous insufficiency (stages I-II). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arzneimittelforschung.* 2000; 50(2):109-17.
243. Goetz P, Phytothérapie de l'insuffisance veineuse. *Phytothérapie.* 2009; 7:165-71.
244. Bonnet D, Mejdoubi S, Sommet A, Alric L. Acute hepatitis probably induced by *fumaria* and *vitis vinifera* var *tinctoria* plant therapy products. *Gastroenterol Cliniq Biol.* 2007; 31(11):1041-2.

245. Leuschner F, Mitterer KE. Examination of the influence of *Extractum Vitis viniferae* L. on the pregnant rabbit and the foetus by oral administration. LPT Report No. 7441/92. 1993 ; U93-1144.
246. Plu-Bureau G., Gompel A., Ménopause : Aspects cliniques, biologiques et thérapeutiques. Feuilles de biologie, 2006, 47(271) :59-63.
247. ANSM, Information sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause. Juillet 2006. Disponible sur internet: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/0e96a9c770ac2d3114c3779e2ae439a1.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0e96a9c770ac2d3114c3779e2ae439a1.pdf) (consulté en juin 2014).
248. ANSES, Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation-Recommandations, Mars 2005. Disponible sur internet : <https://www.anses.fr/sites/default/files/documents/NUT-Ra-Phytoestrogenes.pdf> (consulté en juin 2014).
249. Wuttke W, Jarry H, Haunschild J, Stecher G, Schuh M, Seidlova-Wuttke D. The non-estrogenic alternative for the treatment of climacteric complaints: Black cohosh (*Cimicifuga* or *Actaea racemosa*). J Steroid Biochem Mol Biol. 2014; 139:302-10.
250. ANSM. Médicaments et produits à base de plante : Actée à grappes (*Actaea racemosa* ou *Cimicifuga racemosa*) et atteintes hépatiques. Communiqués/Points presse, Juillet 2006. Disponible sur internet : <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Medicaments-et-produits-a-base-de-plante-Actee-a-grappes-Actaea-racemosa-ou-Cimicifuga-racemosa-et-atteintes-hepatiques> (consulté en juin 2014).
251. European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products. Assessment report on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizoma. 2008. Disponible sur internet: <http://www.ema.europa.eu/ema>.
252. McKenzie SC, Rahman A. Bradycardia in a patient taking black cohosh. Med J Aust. 2010; 18; 193(8):479-81.
253. Minciullo PL, Saija A, Patafi M, Marotta G, Ferlazzo B *et al.* Muscle damage induced by black cohosh (*Cimicifuga racemosa*). Phytomedicine. 2006; 13:115-18.
254. Meyer S, Vogt T, Obermann EC, Landthaler M, Karrer S. Cutaneous pseudolymphoma induced by *Cimicifuga racemosa*. Dermatology. 2007; 214:94-6.
255. 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. 2005; 90(3):233-9.
256. Li J, Gödecke T, Chen SN, Imai A, Lankin DC, Farnsworth NR *et al.* In vitro metabolic interactions between black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) and tamoxifen via inhibition of cytochromes P450 2D6 and 3A4. Xenobiotica. 2011.
257. 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. 2000; 85(12):4912-5.
258. Goetz P. Traitement des bouffées de chaleur par insuffisance ovarienne par l'extrait de houblon (*Humulus lupulus*). Phytothérapie. 1990; 4:13-15.
259. Heyerick A, Vervarcke S, Depypere H, Bracke M, De Keukeleire D. A first prospective, randomized, double-blind placebo-controlled study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomfort. Maturitas 2006; 54(2):169-75.

260. Erkkola R, Vervarcke S, Vansteelandt S, Rompotti P, De Keukeleire D, Heyerick A. A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over pilot study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Phytomedicine*. 2010; 17(6):389-96.
261. Morin CM, Koetter U, Bastien C, Ware JC, Wooten V. Valerian-hops combination and diphenhydramine for treating insomnia: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Sleep*. 2005; 28(11):1465-71.
262. Newark FM. Hops allergy and terpene sensitivity: an occurred disease. *Am Allergy* 1978; 41:311-12.
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*. 2007; 32:45-9.
264. Borriello SP, Setchell KD, Axelson M, Lawson AM. Production and metabolism of lignans by the human faecal flora. *J Appl Bacteriol*. 1985; 58(1): 37-43.
265. Pruthi S, Qin R, Terstreip SA, Liu H, Loprinzi CL, Shah TR *et al.*, A phase III, randomized, placebo-controlled, double-blind trial of flaxseed for the treatment of hot flashes: North Central Cancer Treatment Group N08C7. *Menopause*. 2012; 19(1):48-53.
266. Colli MC, Bracht A, Soares AA, de Oliveira AL, Bôer CG, de Souza CG *et al.*, Evaluation of the efficacy of flaxseed meal and flaxseed extract in reducing menopausal symptoms. *J Med Food*. 2012; 15(9):840-5.
267. Pruthi S, Thompson SL, Novotny PJ, Barton DL, Kottschade LA, Tan AD *et al.*, Pilot evaluation of flaxseed for the management of hot flashes. *J Soc Integr Oncol*. 2007; 5(3):106-12.
268. Taku K, Melby MK, Kronenberg F, Kurzer MS, Messina M. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*. 2012; 19(7):776-90.
269. Basaria S, Wisniewski A, Dupree K, Bruno T, Song MY, Yao F *et al.*, Effect of high-dose isoflavones on cognition, quality of life, androgens, and lipoprotein in post-menopausal women. *J Endocrinol Invest*. 2009; 32(2):150-5.
270. Palacios S, Pornel B, Vázquez F, Aubert L, Chantre P, Marès P. Long-term endometrial and breast safety of a specific, standardized soy extract. *Climateric*. 2010; 13:368-75.
271. Divi RL, Chang HC, Doerge DR. Anti-thyroid isoflavones from soybean: isolation, characterization, and mechanisms of action. *Biochem Pharmacol*. 1997; 54:1087-96.
272. Divi RL, Doerge DR. Inhibition of thyroid peroxidase by dietary flavonoids. *Chem Res Toxicol*. 1996; 9:16-23.
273. Unfer V, Casini ML, Costabile L, Mignosa M, Gerli S, Di Renzo GC. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril*. 2004; 82(1):145-8.
274. Quella SK, Loprinzi CL, Barton DL, Knost JA, Sloan JA, LaVasseur BI *et al.* Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: a North Central Cancer Treatment Group Trial. *J Clin Oncol*. 2000; 18(5):1068-74.
275. Van Duursen MB, 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*. 2011; 289(2-3):67-73.
276. Bell DS, Ovalle F. Use of soy protein supplement and resultant need for increased dose of levothyroxine. *Endocr Pract*. 2001; 7:93-4.

277. Li X, Choi JS. Effect of genistein on the pharmacokinetics of paclitaxel administered orally or intravenously in rats. *Int J Pharm.* 2007 ; 337:188-93.
278. Prescrire rédaction. Éphédrine et tiratricol : préparations magistrales interdites. *La revue Prescrire* 2004; 24(246):15.
279. Westerterp-Plantenga M, Diepvens K, Joosen AMCP, Berube-Parent S, Tremblay A. Metabolic effects of spices, teas, and caffeine, *Physiology & Behavior.* 2006; 89(1):85-91.
280. Egger G, Cameron-Smith D, Stanton R. The effectiveness of popular, non-prescription weight loss supplements. *Med J Aust.* 1999; 171:604-8.
281. Osswald H, Schnermann J. Methylxanthines and the kidney. *Handb Exp Pharmacol.* 2011; (200):391-412.
282. Nawrot P, Jordan S, Eastwood J, Rotstein J, Hugenholtz A, Feeley. Effects of caffeine on human health. *Food Addit Contam.* 2003; 20(1):1-30.
283. Campana C, Griffin PL, Simon EL. Caffeine overdose resulting in severe rhabdomyolysis and acute renal failure. *Am J Emerg Med.* 2014; 32(1):111.
284. Chiang WF, Liao MT, Cheng CJ, Lin SH. Rhabdomyolysis induced by excessive coffee drinking. *Hum Exp Toxicol.* 2013; 33(8):878-81.
285. ANSES. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur un projet d'arrêté relatif à l'emploi de substances à but nutritionnel ou physiologique et de plantes et préparations de plantes dans la fabrication de compléments alimentaires. Maisons-Alfort : décembre 2007. Disponible sur internet: <https://www.anses.fr/sites/default/files/documents/NUT2007sa0231.pdf> (consulté en juillet 2014).
286. Dews PB, Curtis GL, Hanford KJ, O'Brien CP. The frequency of caffeine withdrawal in a population based survey and in a controlled, blinded pilot experiment. *Journal of Clinical Pharmacology.* 1999; 39(12):1221-32.
287. Noordzij M, Uiterwaal CS, Arends LR, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Blood pressure response to chronic intake of coffee and caffeine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2005; 23:921-8.
288. Hagg S, Spigset O, Mjorndal T, Dahlqvist R. Effect of caffeine on clozapine pharmacokinetics in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2000; 49, 59-63.
289. Smits P, Straatman C, Pijpers E, Thien T. Dose-dependent inhibition of the hemodynamic response to dipyridamole by caffeine. *Clin Pharmacol Ther.* 1991; 50, 529-37.
290. ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses. Mise à jour Janvier 2014. Disponible sur internet : <http://ansm.sante.fr/> (dernière consultation août 2014).
291. Carrillo JA, Benitez J. Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications. *Clin Pharmacokinet.* 2000; 39:127-53.
292. Healy DP, Polk RE, Kanawati L, Rock DT, Mooney ML. Interaction between oral ciprofloxacin and caffeine in normal volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989; 33:474-8.
293. Culm-Merdek KE, Von Moltke LL, Harmatz JS, Greenblatt DJ. Fluvoxamine impairs single-dose caffeine clearance without altering caffeine pharmacodynamics. *Br J Clin Pharmacol.* 2005; 60(5):486-93.
294. Joeres R, Richter E. Mexiletine and caffeine elimination. *N Engl J Med.* 1987; 317:117.

295. Mester R, Toren P, Mizrachi I, Wolmer L, Karni N, Weizman A. Caffeine withdrawal increases lithium blood levels. *Biol Psychiatry*. 1995; 37(5):348-50.
296. Haller CA, Jacob P, Benowitz NL. Enhanced stimulant and metabolic effects of combined ephedrine and caffeine. *Clin Pharmacol Ther*. 2004; 75:259-73.
297. Greenwood DC, Alwan N, Boylan S, Cade JE, Charvill J, Chipps KC *et al*. Caffeine intake during pregnancy, late miscarriage and stillbirth. *Eur J Epidemiol*. 2010; 25(4):275-80.
298. Baghkhani L, Jafari M. Cardiovascular adverse reactions associated with guarana: is there a causal effect? *J Herb Pharmacother*. 2002; 2(1):57-61.
299. Cannon ME, Cooke CT, McCarthy JS. Caffeine-induced cardiac arrhythmia: an unrecognised danger of healthfood products. *Med J*. 2001; 174:520-1.
300. Donadio V, Bonsi P, Zele I, Monari L, Liguori R, Vetrugno R *et al*. Myoglobinuria after ingestion of extracts of guarana, Ginkgo biloba and kava. *Neurol Sci*. 2000; 21(2):124.
301. Rodrigues M, Alves G, Lourenço N, Falcão A. Herb-Drug Interaction of Paullinia cupana (Guarana) Seed Extract on the Pharmacokinetics of Amiodarone in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012; 2012:428560.
302. European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products. Assessment report on *Paullinia cupana* Kunth ex H.B.K. var. *sorbilis* (Mart.) Ducke, semen, 2013. Disponible sur internet: <http://www.ema.europa.eu/ema>.
303. European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products. Community Herbal Monograph on *Cola nitida* (Vent.) Schott et Endl. and its varieties and *Cola acuminata* (P. Beauv.) Schott et Endl., semen. London ; 2006. Disponible sur internet : <http://www.ema.europa.eu/ema>.
304. Kolade YT, Babalola CP, Olaniyi AA, Scriba GKE. Effect of kolanut on the pharmacokinetics of the antimalarial drug halofantrine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008; 64:77-81.
305. Andersen T, Fogh J. Weight loss and delayed gastric emptying following a South American herbal preparation in overweight patients. *J Hum Nutr Diet*. 2001; 14(3):243-50.
306. Harrold JA, Hughes GM, O'Shiel K, Quinn E, Boyland EJ, Williams NJ *et al*. Acute effects of a herb extract formulation and inulin fibre on appetite, energy intake and food choice. *Appetite*. 2013; 62:84-90.
307. Szymańska K, Matos E, Hung RJ, Wunsch-Filho V, Eluf-Neto J, Menezes A *et al*. Drinking of mate and the risk of cancers of the upper aerodigestive tract in Latin America: a case-control study. *Cancer Causes Control*. 2010; 21(11):1799-806.
308. De Stefani E, Fierro L, Correa P, Fontham E, Ronco A, Larrinaga M *et al*. Mate drinking and risk of lung cancer in males: a case-control study from Uruguay. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996; 5(7):515-19.
309. Heck CI, de Mejia EG. Yerba Mate Tea (*Ilex paraguariensis*): a comprehensive review on chemistry, health implications, and technological considerations. *J Food Sci*. 2007; 72(9):138-51.
310. Martín I, López-Vílchez MA, Mur A, García-Algar O, Rossi S, Marchei E, *et al*. Neonatal withdrawal syndrome after chronic maternal drinking of mate. *Ther Drug Monit*. 2007; 29(1):127-9.
311. Rains TM, S. Agarwal S, Maki KC. Antiobesity effects of green tea catechins: a mechanistic review. *J Nutr Biochem*. 2011; 22(1):1-7.
312. Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Moro PA, Cassetti F, Raschetti R, Santuccio C *et al*. Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009; 65(4):331-41.

313. ANSM. Suspension de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité pharmaceutique Exolise® (gallate d'épigallocatechol). Communiqués/Points presse, avril 2003. Disponible sur internet : <http://www.anism.sante.fr/> (consulté en août 2014).
314. Liatsos GD, Moulakakis A, Ketikoglou I, Klonari S. Possible green tea-induced thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Health Syst Pharm.* 2010; 67(7):531-4.
315. Kang W-S, Lim I-H, Yuk D-Y, Chung K-H, Park J-B, Yoo H-S *et al.* Antithrombotic activities of green tea catechins and (-)-epigallocatechin gallate. *Thromb Res.* 1999; 96:229-37.
316. Son D-J, Cho M-R, Jin Y-R, Kim S-Y, Park Y-H, Lee S-H *et al.* Antiplatelet effect of green tea catechins: a possible mechanism through arachidonic acid pathway. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2004; 71:2-31.
317. Golden EB, Lam PY, Kardosh A, Gaffney KJ, Cadenas E, Louie SG *et al.* Green tea polyphenols block the anticancer effects of bortezomib and other boronic acid based proteasomeinhibitors. *Blood.* 2009; 113(23):5927-37.
318. Samman S, Sandstrom B, Bjorndal Toft M, Bukhave K, Jensen M, *et al.* Green tea or rosemary extract added to foods reduces nonheme-iron absorption. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73:607-12.
319. Shekelle PG, Hardy ML, Morton SC, Maglione M, Mojica WA, Suttorp MJ *et al.* Efficacy and safety of ephedra and ephedrine for weight loss and athletic performance: a meta-analysis. *JAMA.* 2003; 289(12):1537-45.
320. Haller C, Benowitz N. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med.* 2000; 343:1833-8.
321. Skoulidis F, Alexander GJ, Davies SE. Ma huang associated acute liver failure requiring liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 17(5):581-4.
322. Lillegard JB, Porterfield Jr JR. Ephedra-Induced Gastric Mucosal Injury. *Case Rep Gastroenterol.* 2010; 4(1):79-83.
323. Maughan RJ, Griffin J. Caffeine ingestion and fluid balance: a review. *J Hum Nutr Diet.* 2003; 16(6):411-20.
324. Goksu E, Eken C, Karadeniz O, Kucukyilmaz O. First report of hypoglycemia secondary to dandelion (*Taraxacum officinale*) ingestion. *Am J Emerg Med.* 2010; 28(1):111.
325. Onal S, Timur S, Okutucu B, Zihnioğlu F. Inhibition of alphasglucosidase by aqueous extracts of some potent antidiabetic medicinal herbs. *Prep Biochem Biotechnol.* 2005; 35:29-36.
326. Maliakal PP, Wanwimolruk S. Effect of herbal teas on hepatic drug metabolizing enzymes in rats. *J Pharm Pharmacol.* 2001; 53:1323-9.
327. Queralt I, Ovejero M, Carvalho ML, Marques AF, Llabrés JM. Quantitative determination of essential and trace element content of medicinal plants and their infusions by XRF and ICP techniques. *X-Ray Spectrom* 2005; 34:213-17.
328. European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products. Assessment report on *Taraxacum officinale* Weber ex Wigg., folium, 2009. Disponible sur internet : <http://www.ema.europa.eu/ema>.
329. Ollier C. Produits diminuant l'apport calorique. Régimes et produits minceur. *Le moniteur des pharmacies.* 2013; 2985:6-7.
330. Morel JM., Perrey F, Lejeune R, Goetz P, *Fucus vesiculosus* L. *Phytothérapie.* 2005 ; 5: 218-21.



331. Eliason BC. Transient hyperthyroidism in a patient taking dietary supplements containing kelp. *J Am Board Fam Pract.* 1998; 11:478-80.
332. Pye KG, Kelsey SM, House IM, Newland AC. Severe dyserythropoiesis and autoimmune thrombocytopenia associated with ingestion of kelp supplements. *Lancet.* 1992; 339:1540.
333. Arbaizar B, Llorca J. *Fucus vesiculosus* induced hyperthyroidism in a patient undergoing concomitant treatment with lithium *Actas Esp Psiquiatr.* 2011; 39(6):401-3.
334. Chua M, Baldwin TC, Hocking TJ, Chan K. Traditional uses and potential health benefits of *Amorphophallus konjac* K. Koch ex N.E.Br. *Journal of Ethnopharmacology.* 2010; 128(2):268-78.
335. Keithley J, Swanson B. Glucomannan and obesity: a critical review. *Alternatives Therapies in Health and Medicine.* 2005; 11:3-34.
336. Sood N, Baker WL, Coleman CI. Effect of glucomannan on plasma lipid and glucose concentrations, body weight, and blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88(4):1167-75.
337. Lyon MR, Reichert RG. The effect of a novel viscous polysaccharide along with lifestyle changes on short-term weight loss and associated risk factors in overweight and obese adults: an observational retrospective clinical program analysis. *Altern Med Rev.* 2010; 15(1):68-75.
338. Chen HL, Sheu WH, Tai TS, Liaw YP, Chen YC. Konjac supplement alleviated hypercholesterolemia and hyperglycemia in type 2 diabetic subjects—a randomized double-blind trial. *Journal of the American College of Nutrition.* 2003; 22:36-42.
339. Gaudry P. Glucomanna diet tablets. *MedJAust.* 1995; 142:204.
340. Henry DA, Mitchell AS, Aylward J, Fung MT, McEwen J, Rohan A. Glucomannan and risk of oesophageal obstruction. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986; 292(6520):591-2.
341. Márquez F, Babio N, Bulló M, Salas-Salvadó J. Evaluation of the safety and efficacy of hydroxycitric acid or *Garcinia cambogia* extracts in humans. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2012; 52(7):585-94.
342. Watson J, Lowenstein J. Citrate and the conversion of carbohydrate into fat. *J. Biol. Chem.* 1970; 245: 5993-6002.
343. Sullivan AC, Triscari J, Comai K. Pharmacological modulation of lipid metabolism for the treatment of obesity. *Int. J. Obes.* 1984; 8(1):241-8.
344. Ohia S, Awe O, Leday A, Opere C, Bagchi D. Effect of hydroxycitric acid on serotonin release from isolated rat brain cortex. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* 2001; 109:210-216.
345. Lobb A. Hepatotoxicity associated with weight-loss supplements: a case for better post-marketing surveillance. *World J Gastroenterol.* 2009; 15:1786-7.
346. ANSM. Décision du 12 avril 2012 portant interdiction d'importation, de préparation, de prescription et de délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières (...) composées de *Garcinia cambogia* (...). Décision de police sanitaire : mai 2012. Disponible sur internet : <http://www.ansm.sante.fr/> (consulté en mai 2014).
347. Mansi IA, Huang J. Rhabdomyolysis in response to weight-loss herbal medicine. *Am J Med Sci.* 2004; 327(6):356-7.
348. Manuel Merck de diagnostic et thérapeutique. Version électronique disponible sur internet : [www.univadis.fr](http://www.univadis.fr) (dernière consultation février 2014).
349. Goetz P. Phytothérapie de la dépression. *Phytothérapie.* 2010; 8:245-8.

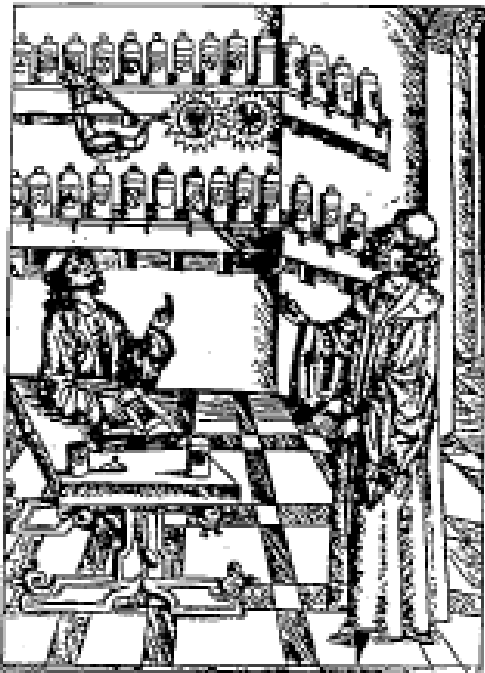
350. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *J Pharm Pharmacol.* 2001; 53(5):583-600.
351. European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products. Assessment report on *Hypericum perforatum* L., herba, 2009. Disponible sur internet: <http://www.ema.europa.eu/ema>.
352. Szegedi A, Kohnen R, Dienel A, Kierser M. Acute treatment of moderate to severe depression with hypericum extract WS 5570 (St John's wort): randomised controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine. *BMJ.* 2005; 330(7490):503.
353. Fava M, Alpert J, Nierenberg AA, Mischoulon D, Otto MW, Zajecka J et al. A Double-blind, randomized trial of St John's wort, fluoxetine, and placebo in major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2005; 25(5):441-7.
354. Gastpar M, Singer A, Zeller K. Comparative efficacy and safety of a once-daily dosage of hypericum extract STW3-VI and citalopram in patients with moderate depression: a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Pharmacopsychiatry.* 2006; 39(2):66-75.
355. Prescrire rédaction, Millepertuis et états dépressifs. *La revue Prescrire.* 2004 ; 24(250) :362-9.
356. Parker V, Wong AH, Boon HS, Seeman MV. Adverse reactions to St. John's wort. *Can J Psychiatry.* 2001; 46(1):77-9.
357. Dean AJ. Suspected withdrawal syndrome after cessation of St John's wort. *Ann Pharmacother* 2003; 37:150.
358. Lane-Brown MM. Photosensitivity associated with herbal preparations of St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Med J Aust.* 2000; 172(6):302.
359. Schempp CM, Winghofer B, Ludtke R, Simon-Haarhaus B, Schopf E, Simon JC. Topical application of St John's wort (*Hypericum perforatum* L.) and of its metabolite hyperforin inhibits the allostimulatory capacity of epidermal cells. *Br J Dermatol.* 2000; 142:979-84.
360. Schempp CM, Winghofer B, Muller K, Schulte-Monting J, Mannel M, Schopf E, et al. Effect of oral administration of *Hypericum perforatum* extract (St. John's Wort) on skin erythema and pigmentation induced by UVB, UVA, visible light and solar simulated radiation. *Phytother Res.* 2003; 17:141-6.
361. Patel S, Robinson R, Burk M. Hypertensive crisis associated with St. John's wort. *Am J Med.* 2002; 112(6):507-8.
362. Bhopal JS. St John's wort-induced sexual dysfunction. *Can J Psychiatry.* 2001; 46(5):456-7.
363. Irefin S, Sprung J. A possible cause of cardiovascular collapse during anesthesia: long-term use of St. John's Wort. *J Clin Anesth.* 2000; 12(6):498-9.
364. Shimizu K, Nakamura M, Isse K, Nathan PJ. First-episode psychosis after taking an extract of *Hypericum perforatum* (St John's Wort). *Hum Psychopharmacol.* 2004; 19(4):275-6.
365. Laird RD, Webb M. Psychotic episode during use of St. John's wort. *J Herbal Pharmacother.* 2001; 1:81-7.
366. Stevinson C, Ernst E. Can St John's wort trigger psychoses? *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2004; 42:473-80.
367. Tian R, Koyabu N, Morimoto S, Shoyama Y, Ohtani H, Sawada Y. Functional induction and de-induction of P glycoprotein by St. John's wort and its ingredients in a human colon adenocarcinoma cell line. *Drug Metab Dispos.* 2005; 33, 547-54.
368. Mannel M. Drug interactions with St John's wort : mechanisms and clinical implications. *Drug Saf.* 2004; 27(11):773-97.

369. Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, Lüscher TF, Noll G. Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. *Lancet*. 2000; 355(9203):548-9.
370. Breidenbach T, Hoffmann MW, Becker T, Schlitt H, Klempnauer J. Drug interaction of St John's wort with cyclosporin. *Lancet*. 2000; 355(9218):1912.
371. Mai I, Störmer E, Bauer S, Krüger H, Budde K, Roots I. Impact of St John's wort treatment on the pharmacokinetics of tacrolimus and mycophenolic acid in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18(4):819-22.
372. Hebert MF, Park JM, Chen YL, Akhtar S, Larson AM. Effects of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) on tacrolimus pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2004; 44(1):89-94.
373. De Maat MM, Hoetelmans RM, Math t RA, van Gorp EC, Meenhorst PL, Mulder JW, et al. Drug interaction between St John's wort and névirapine. *AIDS*. 2001;15(3):420-1.
374. Piscitelli SC, Burstein AH, Chaitt D, Alfaro RM, Falloon J. Indinavir concentrations and St John's wort. *Lancet*. 2000; 355(9203):547-8.
375. Mathijssen RH1, Verweij J, de Bruijn P, Loos WJ, Sparreboom A. Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94(16):1247-9.
376. Peebles KA, Baker RK, Kurz EU, Schneider BJ, Kroll DJ. Catalytic inhibition of human DNA topoisomerase II $\alpha$  by hypericin, a naphthodianthrone from St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Biochem Pharmacol*. 2001; 62:1059-70.
377. Frye RF, Fitzgerald SM, Lagattuta TF, Hruska MW, Egorin MJ. Effect of St John's wort on imatinib mesylate pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 2004; 76(4):323-9.
378. Komoroski BJ, Parise RA, Egorin MJ, Strom SC, Venkataramanan R. Effect of the St. John's wort constituent hyperforin on docetaxel metabolism by human hepatocyte cultures. *Clin Cancer Res*. 2005; 11(19):6972-9.
379. Wang X-D, Li J-L, Lu Y, Chen X, Huang M, Chowbay B, *et al*. Rapid and simultaneous determination of nifedipine and dehydronifedipine in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry: Application to a clinical herb-drug interaction study. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2007; 852:534.
380. Tannergren C, Engman H, Knutson L, Hedeland M, Bondesson U, Lennernas H. St John's wort decreases the bioavailability of R- and S-verapamil through induction of first-pass metabolism. *Clin Pharmacol Ther*. 2004; 75:298-309.
381. Rengelshausen J, Banfield M, Riedel KD, Burhenne J, Weiss J, Thomsen T, *et al*. Opposite effects of short-term and long-term St John's wort on voriconazole pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 2005; 78:25-33.
382. Anđelić S. Bigeminija – rezultat interakcije digoksina i kantariona. *Vojnosanit Pregl*. 2003; 60:361-4.
383. Gurley BJ, Swain A, Williams DK, Barone G, Battu SK. Gauging the clinical significance of P-glycoprotein-mediated herb-drug interactions: comparative effects of St. John's wort, Echinacea, clarithromycin, and rifampin on digoxin pharmacokinetics. *Mol Nutr Food Res*. 2008; 52(7):772-9.
384. Nebel A, Schneider BJ, Baker RK, Kroll DJ. Potential metabolic interaction between St John's wort and theophylline. *Ann Pharmacother*. 1999; 33:502.
385. Morimoto T, Kotegawa T, Tsutsumi K, Ohtani Y, Imai H, Nakano S. Effect of St John's wort on the pharmacokinetics of theophylline in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2004; 44:95-101.

386. Eggertsen R, Andreasson A, Andren L. Effects of treatment with a commercially available St John's Wort product (MovinaR) on cholesterol levels in patients with hypercholesterolemia treated with simvastatin. *Scand J Prim Health Care*. 2007; 25:154-9.
387. Andren L, Andreasson A, Eggertsen R. Interaction between a commercially available St. John's wort product (Movina) and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007; 63:913-16.
388. Gordon RY, Becker DJ, Rader DJ. Reduced efficacy of rosuvastatin by St. John's Wort. *Am J Med*. 2009; 122(2):1-2.
389. Lantz MS, Buchalter E, Giambanco V. St. John's wort and antidepressant drug interactions in the elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1999; 12:7-10.
390. Bonetto N, Santelli L, Battistin L, Cagnin A. Serotonin syndrome and rhabdomyolysis induced by concomitant use of triptans, fluoxetine and hypericum. *Cephalalgia*. 2007; 27:1421-3.
391. Dannawi M. Possible serotonin syndrome after combination of buspirone and St John's wort. *J Psychopharmacol*. 2002; 16:401.
392. Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL, Taylor RM, Ruan Y, Wang JS *et al*. Effect of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. *JAMA*. 2003; 290(11):1500-4.
393. Hojo Y, Echizenya M, Ohkubo T, Shimizu T. Drug interaction between St John's wort and zolpidem in healthy subjects. *J Clin Pharm Ther*. 2011; 36(6):711-15.
394. Wang LS, Zhou G, Zhu B, Wu J, Wang JG, Abd El-Aty AM *et al*. St John's wort induces both cytochrome P450 3A4-catalyzed sulfoxidation and 2C19-dependent hydroxylation of omeprazole. *Clin Pharmacol Ther*. 2004; 75:191-7.
395. Niederhofer H. St John's wort may diminish methylphenidate's efficacy in treating patients suffering from attention deficit hyperactivity disorder. *Med Hypotheses*. 2007; 68:1189.
396. Crowe S, McKeating K. Delayed emergence and St. John's wort (case reports). *Anesthesiology*. 2002; 96:1025-7.
397. Van Strater AC, Bogers JP. Interaction of St John's wort (*Hypericum perforatum*) with clozapine. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012; 27(2):121-4.
398. Eic-Hochli D, Oppliger R, Powell Golay K, Baumann P, Eap CB. Methadone maintenance treatment and St John's wort. *Pharmacopsychiatry*. 2003; 36:35-7.
399. Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI, Neuvonen M, Laine K, Neuvonen PJ *et al*. St John's wort greatly reduces the concentrations of oral oxycodone. *Eur J Pain*. 2010; 14(8):854-9.
400. Pfizer Inspra (Eplerenone). Pfizer Inc. US Prescribing information. 2008.
401. Dugoua, J.J., Mill, E., Perri, D., Koren, G. Safety and efficacy of St. John's wort (*Hypericum*) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol*. 2006; 13:268-276.
402. Lee A, Minhas R, Matsuda N, Lam M, Ito S. The safety of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) during breastfeeding. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64(8):966-8.
403. Recommandations de la Société de formation thérapeutique du généraliste (SFTG). Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale, décembre 2006. Disponible sur internet : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rpc\\_sftg\\_insomnie\\_-\\_recommandations.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rpc_sftg_insomnie_-_recommandations.pdf).

404. Schussler M, Holzl J, Fricke U. Myocardial effects of flavonoids from *Crataegus* species. *Arzneimittelforschung*. 1995; 45:843-5.
405. Daniele, C., Mazzanti, G., Pitter, M.H., Ernst, E. Adverse-event profile of *Crataegus sp.* : a systematic review. *Drug Saf*. 2006; 29:523-35.
406. 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*. 2010; 134(8):1188-92.
407. 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*. 2003; 43(6):637-42.
408. Goetz P, Ghedira K. La mélisse (*Melissa officinalis* L.). *Phytothérapie anti-infectieuse Collection Phytothérapie Pratique*. 2012 :305-12.
409. Cases J, Ibarra A, Feuillère N, Roller M, Sukkar SG. Pilot trial of *Melissa officinalis* L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. *Mediterr J Nutr Metab*. 2011; 4(3):211-18.
410. Awad R, Muhammad A, Durst T, Trudeau VL, Arnason JT. Bioassay-guided fractionation of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) using an in vitro measure of GABA transaminase activity. *Phytother Res*. 2009; 23:1075-81.
411. Akhondzadeh S, Noroozian M, Mohammadi M, Ohadinia S, Jamshidi AH, Khani M. *Melissa officinalis* extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomised placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74(7):863-6.
412. 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*. 2003; 26(10):950-5.
413. Soulamani R, Fleurentin J, Mortier F, Misslin R, Derrieu G, Pelt JM. *et al.* Neurotropic action of the hydroalcoholic extract of *Melissa officinalis* in the mouse. *Planta Med*. 1991; 57(2):105-9.
414. Ghedira K, Goetz P. *Passiflora incarnata* L. : la passiflore officinale (Passifloraceae). *Phytothérapie*. 2013; 11:252-7.
415. Ngan A, Conduit R. A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of *Passiflora incarnata* (passionflower) herbal tea on subjective sleep quality. *Phytother Res*. 2011; 25(8):1153-9.
416. Movafegh A, Alizadeh R, Hajimohamadi F, Esfehani F, Nejatfar M. Preoperative oral *Passiflora incarnata* reduces anxiety in ambulatory surgery patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg*. 2008; 106(6):1728-32.
417. Aslanargun P, Cuvaz O, Dikmen B, Aslan E, Yuksel MU. *Passiflora incarnata* Linneaus as an anxiolytic before spinal anesthesia. *J Anesth*. 2012; 26(1):39-44.
418. Fisher AA, Purcell P, Le Couteur DG. Toxicity of *Passiflora incarnata* L. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2000; 38(1):63-6.
419. Solbakken AM, Rorbakken G, Gundersen T. Nature medicine as intoxicant. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1997; 117(8):1140-1.
420. Smith, GW, Chalmers TM and Nuki G. Vasculitis associated with herbal preparation containing *Passiflora* Extract. *British Journal of Rheumatology*. 1993; 32:87-8.

421. Capasso A, Sorrentino L. Pharmacological studies on the sedative and hypnotic effect of Kava kava and Passiflora extracts combination. *Phytomedicine*. 2005; 12:39-45.
422. Carrasco MC, Vallejo JR, Pardo-de-Santayana M, Peral D, Martín MA, Altimiras J. Interactions of *Valeriana officinalis* L. and *Passiflora incarnata* L. in a patient treated with lorazepam, *Phytother Res*. 2009; 23, 12:1795-6.
423. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7<sup>é</sup> éd, Baltimore: Johns Hopkins University Press. 1992; 305.
424. Bent S, Padula A, Moore D, Patterson M, Mehling W. Valerian for sleep: Asystematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2006; 119:1005-12.
425. Prescrire rédaction, Plainte d'insomnie : une place pour la phytothérapie traditionnelle. *La revue Prescrire*, 2007; 27(286):564-7.
426. Benke D, Barberis A, Kopp S, Altmann KH, Schubiger M, Vogt KE *et al*. GABA(A) receptors as in vivo substrate for the anxiolytic action of valerenic acid, a major constituent of valerian root extracts. *Neuropharmacology*. 2009; 56:174-81.
427. Taibi DM, Landis CA, Petry H, Vitiello MV. A systematic review of valerian as a sleep aid: Safe but not effective. *Sleep Med Rev*. 2007; 11:209-30.
428. Willey LB, Mady SP, Cobaugh DJ, Wax PM. Valerian overdose: a case report. *Vet Hum. Toxicol*. 1995; 37(4):364-5.
429. Bagheri H, Broue P, Lacroix I, Larrey D, Olives JP, Vaysse P, *et al*. Fulminant hepatic failure after herbal medicine ingestion in children. *Thérapie*. 1998; 53(1):82-3.
430. Prescrire Rédaction. Euphytose<sup>®</sup> : risque lié à la ballote? *La revue Prescrire*. 2007; 27(286):620.
431. Cohen DL, Del Toro Y. A case of valerian-associated hepatotoxicity. *J Clin Gastroenterol*. 2008; 42(8):961-2.
432. Vassiliadis T, Anagnostis P, Patsiaoura K, Giouleme O, Katsinelos P, Mpoumponaris A *et al*. Valeriana hepatotoxicity. *Sleep Med*. 2009; 10(8):935.
433. Bos R, Hendriks H, Scheffer JJ, Woerdenbag HJ. Cytotoxic potential of valerian constituents and valerian tinctures. *Phytomedicine*. 1998; 5(3):219-25.
434. Prescrire rédaction. Plainte d'insomnie : une place pour la phytothérapie traditionnelle. *La revue Prescrire*, 2007; 27(286):564-7.
435. Hendriks H, Bos R, Woerdenbag HJ, Koster AS. Central nervous depressant activity of valerenic acid in the mouse. *Planta Med*. 1985; 51:28-31.
436. Lambert JP. Des interactions médicamenteuses «naturelles». *Le Médecin du Québec*. 2001; 36(9):57-63.
437. Yao M, Ritchie HE, Brown-Woodman PD: A developmental toxicity-screening test of valerian. *J Ethnopharmacol*. 2007; 113(2):204-9.
438. Mahmoudian A, Rajaei Z, Haghiri H, Banihashemian S, Hami J. Effects of valerian consumption during pregnancy on cortical volume and the levels of zinc and copper in the brain tissue of mouse fetus. *Journal of Chinese integrative medicine*. 2012; 10(4):424-9.
439. Portoles A, Terleira A, Calvo A, Martinez I, Resplandy G. Effects of *Hypericum perforatum* on ivabradine pharmacokinetics in healthy volunteers: an open-label, pharmacokinetic interaction clinical trial. *J Clin Pharmacol*. 2006; 46:1188-94.



# Serment des Apothicaires

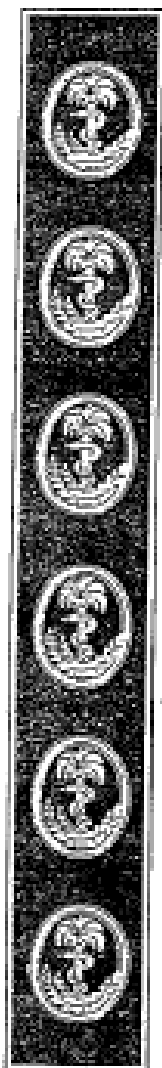
Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

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

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



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

**PLANTES A L'OFFICINE : SOYONS PHYTOVIGILANTS**

RESUME

Le recours aux médecines naturelles est en pleine expansion : près d'un Français sur deux utilise la phytothérapie. Mais l'usage des plantes n'est pas sans danger et des effets indésirables graves ont été attribués à la phytothérapie. Ces informations restent toutefois difficiles à retrouver pour le pharmacien d'officine ou le patient. Cette thèse a donc pour objectif de recenser, grâce à une revue de la littérature, les effets secondaires, interactions médicamenteuses, précautions d'emploi ou contre-indications connus, attribués à certaines plantes régulièrement délivrées à l'officine. A partir de ces données, un guide thérapeutique pratique a été élaboré et sera distribué dans une vingtaine de départements via les officines de ville. Il est destiné aux patients et permettra d'informer le grand public des différents risques associés à l'ensemble de ces plantes. Ce guide pratique trouvera aussi sa place dans les poches des blouses de chaque pharmacien d'officine.

Ensemble, patients, professionnels de santé, restons phytovigilants !

Mots Clés : phytothérapie, plantes, effets indésirables, interactions médicamenteuses, vigilance, officine.

**Thèse soutenue par Lucie AIGUEPERSE le 30 septembre 2014**

Devant le jury composé de :

M. le Professeur Christophe RIBUOT (président du jury)

Mme le Docteur Sophie LOGEROT (directrice de thèse)

Mme le Docteur Edith SCHIR

M. le Docteur Raphaël JANKOWSKI