



HAL
open science

Phytovigilance : contribution du pharmacien d'officine

Marc Almeida

► **To cite this version:**

Marc Almeida. Phytovigilance : contribution du pharmacien d'officine. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02957811

HAL Id: dumas-02957811

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02957811>

Submitted on 5 Oct 2020

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.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 20 MARS 2020

PAR

M. Marc ALMEIDA

Né le 27 Mai 1992 à TOULON

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

Phytovigilance : contribution du pharmacien d'officine.

JURY :

Président : Madame le Professeur Evelyne OLLIVIER

Membres : Madame le Docteur Sok Siya BUN
Monsieur le Docteur Pierre RUVIRA

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Evelyne OLLIVIER,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse.

A Madame le Docteur Sok Siya BUN,

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Je vous remercie également pour votre patience et votre aide dans la rédaction de ce travail.

A Monsieur le Docteur Pierre RUVIRA,

Merci d'être toi... plus sérieusement, merci d'avoir accepté de siéger à mon jury de thèse et surtout un très gros merci pour ton amitié sincère et pleine de trolls en tous genre.

A l'équipe de la pharmacie Clemenceau,

A Ruth, Florence, Nahida, Florent, Fifou, ... merci à vous Ruth de m'avoir donné ma chance et merci à tous de constituer une équipe au top, c'est un plaisir de travailler avec vous.

A mes parents,

Vous êtes certainement ceux que je dois le plus remercier. Je ne serais pas là où je suis sans votre aide et votre soutien. Je vous remercie mille fois pour tous les sacrifices et les efforts que vous avez fait pour me permettre de faire ces études, mais aussi pour votre amour et votre patience sans fin dans les moments difficiles. Je suis fier des valeurs que vous m'avez inculquées et j'espère vous rendre fiers à mon tour en ce jour symbolique qui résume toutes ces années de travail. Les mots me manquent pour vous dire à quel point je tiens à vous, merci pour tout.

A Stéphanie,

Merci à toi ma sœur de m'avoir supporté jusqu'à présent. Tu as souvent été celle qui m'a aidé à aller de l'avant. De par ta réussite personnelle, tu as su me montrer l'exemple. Je suis heureux de partager ce moment à tes côtés.

A Alix,

Merci à toi pour ton amour et ton soutien sans faille durant ces deux dernières années de stress en continu. Je suis vraiment heureux que nos chemins se soient croisés car tu occupes aujourd'hui une place très importante dans ma vie. Je suis rassuré, comblé et chanceux de t'avoir à mes côtés au quotidien.

A ma famille,

A toute la famille de Pombal au Portugal mais aussi au reste de la famille dans le nord de la France, vous ne lirez sûrement pas ces quelques lignes mais merci à tous pour votre soutien.

A Brigitte, Nathalie et Jean,

Merci pour votre gentillesse et votre bienveillance à mon égard.

A mes amis,

A Jérémy, mon premier vrai pote de pharma, merci pour tes =RAT= et ton humour bien lourd. Ces années de fac sont inoubliables en partie grâce à toi !

A Yohan, ami toulonnais, merci pour ta gentillesse et pour les nombreux délires qu'on a eu pendant toutes ces années (et encore aujourd'hui !).

A Marie et Mahé, mes camarades de TP, vous faites partie de mes premières belles rencontres de ces années fac.

A Daisy et Guillaume, merci pour les moments passés pendant ces années d'étude. Vous êtes loin maintenant mais c'est toujours un immense plaisir de vous revoir à chaque fois.

A Mylène et Damien, merci d'être aussi énervants de beauté.

A Ella et Thomas C., ma marraine et mon parrain, merci d'avoir intronisé le légendaire Monstrass.

A Julia, le renardeau, je ne pensais pas pouvoir trouver quelqu'un d'aussi barré que moi et voilà que je tombe sur toi. Merci pour ces nombreux délires sans fin.

A Heidi et Maxence, les anciens ! On se suit depuis le lycée et je suis content que cette amitié ait perduré et qu'on ait tous les trois réussi après toutes ces années de dur labeur.

A toute la Merlette Team & Co : Manon, Pauline, Charlotte R., Myriam, Najah, Thomas A., JB, Vincent, Robin, Thibaut, la Poule, Camille S., Alexia, Tracy, Maëlle, Laurie, Marion B., Marion W., Camille P., Gwendoline, Pauline V., Chloé, Nicolas, Timothée, Armel, Clément, Kévin, Yoann, Julien, Thomas B., ... mais aussi à ceux de ma promo d'adoption : Charlotte B., Rebecca, Marion M., Elise, Nathan, Arnaud, Olivier, Yannis, Théo, Guillaume L., Romain, ... merci d'avoir rendu ces années de fac mémorables.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	11
PARTIE 1 : PHYTOVIGILANCE.....	12
I) GENERALITES.....	12
1) Définitions.....	12
2) La Pharmacopée.....	13
1.1) La Pharmacopée française.....	13
1.2) La Pharmacopée européenne.....	14
1.3) Autres pays.....	14
II) PHYTOVIGILANCE.....	15
1) La pharmacovigilance.....	16
1.1) Organisation de la pharmacovigilance.....	16
1.2) Les acteurs de la pharmacovigilance.....	17
2) La nutriviigilance.....	19
1.1) Organisation de la nutriviigilance.....	19
1.2) Les acteurs de la nutriviigilance.....	20
3) La cosmétovigilance.....	20
3.1) Organisation de la cosmétovigilance.....	20
3.2) Les acteurs de la cosmétovigilance.....	21
4) L'addictovigilance.....	22
4.1) Organisation de l'addictovigilance.....	22
4.2) Les acteurs de l'addictovigilance.....	23
5) La toxicovigilance.....	24
5.1) Organisation de la toxicovigilance.....	24
5.2) Les acteurs de la toxicovigilance.....	24
PARTIE 2 : PHYTOTHERAPIE.....	26
I) INTRODUCTION.....	26
II) PLANTES ETUDIEES.....	27
1) L'Ail.....	27
1.1) Etude botanique.....	27
1.2) Drogue végétale.....	27
1.3) Composition chimique.....	27
1.4) Propriétés pharmacologiques.....	28
1.5) Indication et précaution d'emploi.....	28
1.6) Effets indésirables.....	29
A) Données bibliographiques.....	29
B) Données HMPC.....	30
1.7) Interactions médicamenteuses.....	30
A) Données bibliographiques.....	30
B) Données HMPC.....	31
1.8) Grossesse et allaitement.....	31
A) Données bibliographiques.....	31
B) Données HMPC.....	32
1.9) Contre-indications.....	32
1.10) Spécialités médicamenteuses et compléments alimentaires disponibles en pharmacie.....	32

1.11)	Contribution du pharmacien d'officine	32
2)	L'Aubépine.....	33
2.1)	Etude botanique.....	33
2.2)	Drogue végétale.....	34
2.3)	Composition chimique.....	34
2.4)	Propriétés pharmacologiques.....	35
2.5)	Indication et précaution d'emploi.....	35
2.6)	Effets indésirables	35
A)	Données bibliographiques	35
B)	Données HMPC.....	36
2.7)	Interactions médicamenteuses	36
A)	Données bibliographiques	36
B)	Données HMPC.....	36
2.8)	Grossesse et allaitement	36
2.9)	Contre-indications	37
2.10)	Spécialités médicamenteuses disponibles en pharmacie	37
A)	Aubépine seule	37
B)	Aubépine en association	37
2.11)	Contribution du pharmacien d'officine	38
3)	L'Echinacée.....	39
3.1)	Etude botanique	39
3.2)	Drogue végétale.....	40
3.3)	Composition chimique.....	40
3.4)	Propriétés pharmacologiques.....	40
3.5)	Indication et précaution d'emploi.....	40
3.6)	Effets indésirables	41
A)	Données bibliographiques	41
B)	Données HMPC.....	42
3.7)	Interactions médicamenteuses	43
A)	Données bibliographiques	43
B)	Données HMPC.....	44
3.8)	Grossesse et allaitement	44
A)	Données bibliographiques	44
B)	Données HMPC.....	45
3.9)	Contre-indications	45
3.10)	Spécialités médicamenteuses disponibles en pharmacie	45
3.11)	Contribution du pharmacien d'officine	45
4)	Le Ginkgo.....	46
4.1)	Etude botanique	46
4.2)	Drogue végétale.....	47
4.3)	Composition chimique.....	47
4.4)	Propriétés pharmacologiques.....	47
4.5)	Indication et précaution d'emploi.....	47
4.6)	Effets indésirables	48
A)	Données bibliographiques	48
B)	Données HMPC.....	49
4.7)	Interactions médicamenteuses	50
A)	Données bibliographiques	50
B)	Données HMPC.....	53
4.8)	Grossesse et allaitement	54
A)	Données bibliographiques	54

B)	Données HMPC.....	54
4.9)	Contre-indications	54
4.10)	Spécialités médicamenteuses disponibles en pharmacie	54
A)	Ginkgo seul.....	54
B)	Ginkgo en association.....	55
4.11)	Contribution du pharmacien d'officine	55
5)	Le Ginseng.....	56
5.1)	Etude botanique.....	56
5.2)	Drogue végétale.....	57
5.3)	Composition chimique.....	57
5.4)	Propriétés pharmacologiques.....	58
5.5)	Indication et précaution d'emploi.....	59
5.6)	Effets indésirables	59
A)	Données bibliographiques	59
B)	Données HMPC.....	60
5.7)	Interactions médicamenteuses	60
A)	Données bibliographiques	60
B)	Données HMPC.....	62
5.8)	Grossesse et allaitement	62
A)	Données bibliographiques	62
B)	Données HMPC.....	62
5.9)	Contre-indications	62
5.10)	Compléments alimentaires disponibles en pharmacie.....	63
5.11)	Contribution du pharmacien d'officine	63
6)	L'Harpagophyton.....	64
6.1)	Etude botanique.....	64
6.2)	Drogue végétale.....	65
6.3)	Composition chimique.....	65
6.4)	Propriétés pharmacologiques.....	65
6.5)	Indication et précaution d'emploi.....	66
6.6)	Effets indésirables	66
A)	Données bibliographiques	66
B)	Données HMPC.....	67
6.7)	Interactions médicamenteuses	67
A)	Données bibliographiques	67
B)	Données HMPC.....	67
6.8)	Grossesse et allaitement	67
6.9)	Contre-indications	68
6.10)	Spécialités médicamenteuses disponibles en pharmacie	68
6.11)	Contribution du pharmacien d'officine	68
7)	Le Marronnier d'Inde.....	69
7.1)	Etude botanique.....	69
7.2)	Drogue végétale.....	70
7.3)	Composition chimique.....	70
7.4)	Propriétés pharmacologiques.....	70
7.5)	Indication et précaution d'emploi.....	71
7.6)	Effets indésirables	71
A)	Données bibliographiques	71
B)	Données HMPC.....	72
7.7)	Interactions médicamenteuses	72
A)	Données bibliographiques	72

B)	Données HMPC.....	73
7.8)	Grossesse et allaitement	73
A)	Données bibliographiques	73
B)	Données HMPC.....	73
7.9)	Contre-indications	73
7.10)	Spécialités médicamenteuses disponibles en pharmacie	73
A)	Marronnier d'Inde seul.....	73
B)	Marronnier d'Inde en association.....	74
7.11)	Contribution du pharmacien d'officine	74
8)	Le Millepertuis.....	75
8.1)	Etude botanique.....	75
8.2)	Drogue végétale.....	76
8.3)	Composition chimique.....	76
8.4)	Propriétés pharmacologiques.....	76
8.5)	Indication et précaution d'emploi.....	76
8.6)	Effets indésirables	77
A)	Données bibliographiques	77
B)	Données HMPC.....	79
8.7)	Interactions médicamenteuses	79
A)	Données bibliographiques	79
B)	Données HMPC.....	88
8.8)	Grossesse et allaitement	89
A)	Données bibliographiques	89
B)	Données HMPC.....	90
8.9)	Contre-indications	90
8.10)	Spécialités médicamenteuses disponibles en pharmacie	90
8.11)	Contribution du pharmacien d'officine	91
9)	La Passiflore.....	92
9.1)	Etude botanique.....	92
9.2)	Drogue végétale.....	92
9.3)	Composition chimique.....	93
9.4)	Propriétés pharmacologiques.....	93
9.5)	Indication et précaution d'emploi.....	93
9.6)	Effets indésirables	94
A)	Données bibliographiques	94
B)	Données HMPC.....	94
9.7)	Interactions médicamenteuses	95
A)	Données bibliographiques	95
B)	Données HMPC.....	95
9.8)	Grossesse et allaitement	95
A)	Données bibliographiques	95
B)	Données HMPC.....	96
9.9)	Contre-indications	96
9.10)	Spécialités médicamenteuses disponibles en pharmacie	96
A)	Passiflore seule	96
B)	Passiflore en association.....	96
9.11)	Contribution du pharmacien d'officine	97
10)	Le Séné.....	98
10.1)	Etude botanique.....	98
10.2)	Drogue végétale.....	99
10.3)	Composition chimique.....	99

10.4)	Propriétés pharmacologiques.....	99
10.5)	Indication et précaution d'emploi.....	100
10.6)	Effets indésirables	101
A)	Données bibliographiques	101
B)	Données HMPC.....	101
10.7)	Interactions médicamenteuses	102
10.8)	Grossesse et allaitement	102
10.9)	Contre-indications	102
10.10)	Spécialités médicamenteuses disponibles en pharmacie	103
A)	Séné seul.....	103
B)	Séné en association.....	103
10.11)	Contribution du pharmacien d'officine	104
11)	Le Théier	105
11.1)	Etude botanique	105
11.2)	Droque végétale.....	105
11.3)	Composition chimique.....	106
11.4)	Propriétés pharmacologiques.....	106
11.5)	Indication et précaution d'emploi.....	106
11.6)	Effets indésirables	107
A)	Données bibliographiques	107
B)	Données HMPC.....	107
11.7)	Interactions médicamenteuses	108
A)	Données bibliographiques	108
B)	Données HMPC.....	109
11.8)	Grossesse et allaitement	109
11.9)	Contre-indications	109
11.10)	Spécialités médicamenteuses et compléments alimentaires disponibles en pharmacie	109
A)	Thé vert seul	109
B)	Thé vert en association	110
11.11)	Contribution du pharmacien d'officine	110
12)	La Valériane.....	111
12.1)	Etude botanique	111
12.2)	Droque végétale.....	112
12.3)	Composition chimique.....	112
12.4)	Propriétés pharmacologiques.....	112
12.5)	Indication et précaution d'emploi.....	113
12.6)	Effets indésirables	113
A)	Données bibliographiques	113
B)	Données HMPC.....	114
12.7)	Interactions médicamenteuses	115
A)	Données bibliographiques	115
B)	Données HMPC.....	115
12.8)	Grossesse et allaitement	115
A)	Données bibliographiques	115
B)	Données HMPC.....	116
12.9)	Contre-indications	116
12.10)	Spécialités médicamenteuses disponibles en pharmacie	116
A)	Valériane seule	116
B)	Valériane en association	116
12.11)	Contribution du pharmacien d'officine	117

CONCLUSION.....	118
ABREVIATIONS.....	119
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	120
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	121

INTRODUCTION

Aujourd'hui, alors que la thérapeutique moderne se développe, une grande partie de la population exprime un certain scepticisme à l'égard de la chimie dite de synthèse. Par conséquent, la phytothérapie et l'aromathérapie sont redevenues omniprésentes. Tous les professionnels de santé observent cet engouement croissant. Pour les pharmaciens, il se traduit par le nombre de personnes qui entrent dans les officines à la recherche de produits de santé à base de plantes.

D'après un sondage publié en 2011 (1), 63 % des Français font confiance à la phytothérapie. Parmi eux, 45 % disent avoir recours à la phytothérapie et 28 % lui donnent même la priorité devant la médecine classique.

Un tel engouement pour le « naturel » peut présenter certains risques. Il n'est pas rare d'entendre des phrases du type « c'est naturel donc ça ne fait pas de mal ». Les vertus des plantes sont le plus souvent mises en avant et on a donc tendance à oublier leurs potentiels effets indésirables et les précautions d'emploi à respecter lorsqu'on fait recours à ces spécialités à base de plantes.

C'est là que le pharmacien d'officine entre en jeu. En tant que dernier rempart entre le traitement et le patient, ce dernier doit s'assurer du bon usage des spécialités à base de plantes et être vigilant quant aux possibles interactions plante-médicament ou autres effets indésirables qui résultent de leur utilisation.

Le but de ce travail est de rappeler que l'usage de la phytothérapie n'est pas sans danger et que le pharmacien d'officine joue un rôle important dans la prévention et le rappel des règles de bon usage de ces produits de plus en plus sollicités par les patients.

PARTIE 1 : PHYTOVIGILANCE

I) GENERALITES

1) Définitions

Comme l'indique son étymologie grecque (« *phyton* » = plante et « *therapein* » = soigner), la phytothérapie est l'usage des plantes médicinales à des fins thérapeutiques.

La phytothérapie utilise un ensemble de plantes médicinales définies par leur dénomination latine binomiale : nom de genre et d'espèce, en précisant l'organe de plante utilisé en thérapie et la forme galénique adéquate (forme sous laquelle se présente le médicament).

➔ Quelques définitions importantes

- **Plantes médicinales :**

Définition de la Pharmacopée Française (2) : « *Les plantes médicinales sont des drogues végétales au sens de la Pharmacopée Européenne dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses* ».

Elles sont définies à la Pharmacopée Européenne et/ou à la Pharmacopée Française.

- **Drogues végétales :**

« *Les drogues végétales sont essentiellement des plantes, parties de plantes ou algues, champignons, lichens fragmentés ou brisés, utilisés en l'état, soit le plus souvent sous forme desséchée, soit à l'état frais. Certains exsudats n'ayant pas subi de traitements spécifiques sont également considérés comme drogues végétales* » (3).

- **Préparation à base de drogues végétales (Pharmacopée Européenne) (3) :**

« Les préparations à base de drogues végétales sont des produits homogènes obtenus en soumettant les drogues végétales à des traitements tels que l'extraction, la distillation, l'expression, le fractionnement, la purification, la concentration ou la fermentation. Ce sont par exemple, des extraits, des huiles essentielles, des jus d'expression, des exsudats ayant subi un traitement ou des drogues végétales ayant suivi une opération de réduction de taille pour des applications spécifiques (par exemple divisées pour des tisanes ou pulvérisées pour une encapsulation) »

Le terme « Préparation à base de plante » est utilisé dans la législation communautaire européenne sur les médicaments à base de plantes.

Ces plantes ou parties de plantes sont inscrites à la pharmacopée sous forme de monographies.

La Pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé. Ce recueil définit les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain et vétérinaire) voire leur contenant, ainsi que les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle.

L'ensemble des critères permettant d'assurer un contrôle de la qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographies. Une monographie est composée d'un ensemble de spécifications qui définissent les caractéristiques qualitatives d'une substance en vue d'assurer une qualité optimale compatible avec les exigences de santé publique. Elle comprend une liste de dénominations communes et scientifiques de substances. Ces textes font autorité pour toute substance ou formule figurant dans la pharmacopée : ils constituent un référentiel opposable régulièrement mis à jour (4).

2) La Pharmacopée

1.1) La Pharmacopée française (2)

La Pharmacopée française actuellement en vigueur est la 11^{ème} édition. Elle est préparée et publiée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

Depuis la 11^{ème} édition, elle est disponible uniquement en ligne et totalement gratuite. Les textes sont en français, à l'exception de certains textes de souches pour préparations homéopathiques publiés en français et en anglais (les textes en version anglaise ne sont pas opposables).

1.2) La Pharmacopée européenne

La Pharmacopée européenne actuellement en vigueur est la 10^{ème} édition (3).

Elle est constituée de textes applicables réglementairement à l'ensemble des 37 états membres de l'Union européenne signataires de la Convention relative à l'élaboration de la Pharmacopée européenne. Cette Pharmacopée est complétée, pour certains états dont la France, par une Pharmacopée nationale.

Elle est préparée et publiée par la Direction Européenne de la Qualité du Médicament & soins de santé (DEQM).

Elle est payante et disponible en ligne, sous format papier, et sur clé USB. Les textes sont publiés en français et en anglais.

1.3) Autres pays

La Pharmacopée américaine (ou USP) et la Pharmacopée japonaise (ou JP) sont avec la Pharmacopée européenne les trois référentiels intégrés dans le système d'harmonisation internationale des normes.

D'autres pharmacopées sont également publiées par différents états du monde (Brésil, Inde, Chine, ...). Cependant, ces dernières ne disposent pas du même statut juridique.

II) PHYTOVIGILANCE

La phytovigilance consiste en la surveillance et la déclaration des effets indésirables (EI) et des interactions médicamenteuses (IM) consécutifs à l'emploi de médicaments à base de plantes, de compléments alimentaires à base de plantes, de produits cosmétiques à base de plantes et/ou de plantes médicinales (5).

La phytovigilance sera donc « différente » en fonction du statut de la plante concernée. Autrement dit, elle comprend par définition :

- La pharmacovigilance : surveillance des médicaments et prévention du risque d'EI résultant de leur utilisation
→ Médicaments à base de plantes, phytothérapie, aromathérapie, ... ;
- La nutrivigilance : surveillance des EI liés notamment à la consommation de compléments alimentaires ou de nouveaux aliments
→ Compléments alimentaires à base de plantes, ... ;
- La cosmétovigilance : surveillance des EI liés à l'usage de l'ensemble des produits cosmétiques après leur mise sur le marché
→ Produits cosmétiques à base de plantes, d'extraits végétaux, ... ;
- L'addictovigilance : évaluation du potentiel d'abus, de dépendance et d'usage détourné résultant de l'utilisation de substances psychoactives
→ Plantes toxicomanogènes, ... ;
- La toxicovigilance : surveillance des effets toxiques pour l'Homme d'un produit, d'une substance ou d'une pollution
→ Plantes toxiques.

Rendue nécessaire par l'existence de risques de toxicité (aiguë ou chronique), ou d'interactions médicamenteuses (de nature pharmacocinétique ou pharmacodynamique) entre plusieurs plantes associées, ou entre une plante et un médicament allopathique – chimique ou biotechnologique –, la phytovigilance constitue en outre une obligation légale. En effet, le titre IX de la directive 2001/83/CE impose la pharmacovigilance pour tous les médicaments, y

compris ceux à base de plantes, tandis que la nutrivigilance est rendue obligatoire par l'Agence européenne de sécurité sanitaire des aliments.

1) La pharmacovigilance

1.1) Organisation de la pharmacovigilance

La pharmacovigilance est la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré (6). Elle s'appuie sur une base réglementaire nationale et européenne, et repose sur :

- Le recueil basé sur la notification spontanée des EI par les professionnels de santé, les patients et associations agréées de patients et les industriels avec l'appui du réseau des 31 centres régionaux de pharmacovigilance ;
- L'enregistrement et l'évaluation de ces informations ;
- La mise en place d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques, la participation à la mise en place et au suivi des plans de gestion des risques ;
- L'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies ;
- La prise de mesures correctives (précautions ou restriction d'emploi, contre-indications (CI), voire retrait du produit) et la communication vers les professionnels de santé et le public ;
- La communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament ;
- La participation à la politique de santé publique de lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse.

La pharmacovigilance s'appuie sur une base réglementaire nationale et européenne : lois, décrets, directives, bonnes pratiques de pharmacovigilance publiées par arrêté.

Le système de pharmacovigilance comprend :

- ➔ Un échelon national
- L'ANSM

➔ Un échelon régional

- Les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV)

➔ Les autres acteurs

- Les professionnels de santé
- Les patients et/ou les associations de patients
- Les entreprises du médicament

Ce système s'intègre dans une organisation européenne de la pharmacovigilance (groupe de travail européen de pharmacovigilance/eudravigilance) et de l'évaluation du médicament (agence européenne du médicament : EMA) dans le respect du contexte réglementaire européen.

Le département de pharmacovigilance échange avec des institutions internationales telles que l'OMS qui dispose d'un centre collaborateur de référence en pharmacovigilance (Uppsala Monitoring Center) ou avec d'autres autorités de santé (aux USA, au Japon) ...

1.2) Les acteurs de la pharmacovigilance

➔ L'ANSM

L'ANSM est l'autorité compétente en matière de pharmacovigilance. Elle veille à la sécurité de l'emploi des médicaments et contribue à leur bon usage. Elle assure également la mise en œuvre et coordonne le système national de pharmacovigilance. Le système national s'intègre dans une organisation européenne pour l'autorisation et la surveillance des médicaments (7).

La veille sanitaire repose sur :

- Le signalement des EI par les professionnels de santé et les industriels ;
- Le recueil, l'exploitation et l'évaluation de toute information concernant le risque d'EI ;
- La réalisation d'études ou de travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments ;
- La mise en place d'actions nécessaires à l'exercice de la pharmacovigilance ;
- La prise de mesures correctives ou préventives.

Le rôle de l'ANSM consiste notamment à :

- Evaluer toutes les déclarations d'EI qui lui parviennent ;
- Informer les professionnels de santé des procédures et des recommandations établies ;
- Coordonner l'activité des centres régionaux de pharmacovigilance ;
- Mettre en place des groupes de réflexion scientifique et méthodologique.

➔ Les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV)

La mission générale des CRPV est de surveiller, d'évaluer et de prévenir les risques médicamenteux potentiels ou avérés et de promouvoir le bon usage du médicament. Il existe 31 CRPV répartis sur toute la France.

Les CRPV sont au cœur du système de déclaration puisqu'ils assurent le recueil et la transmission des EI à l'ANSM. Ils sont chargés de remplir une mission d'expertise au sein du système national de pharmacovigilance en conduisant les enquêtes de pharmacovigilance et/ou en assurant une évaluation de dossiers (demande d'AMM, demande de modification de l'information, ...).

Ils assurent également une mission d'information en matière de pharmacovigilance, notamment en renseignant les professionnels de santé et en participant à leur information et en faisant remonter les informations portées à leur connaissance au niveau de l'ANSM (usage abusif, mésusage, produit défectueux, ...) (8).

➔ Les professionnels de santé

Les professionnels de santé jouent un rôle fondamental dans le système national de pharmacovigilance : Ils sont habilités à prescrire les médicaments, les administrer ou les délivrer. Ils assurent d'autre part le suivi médical des patients.

La pharmacovigilance repose sur le signalement, sans délai, par les professionnels de santé, des EI susceptibles d'être dus à un médicament. Dès qu'ils soupçonnent un lien, même s'il n'est pas certain, une déclaration peut être effectuée auprès du CRPV (9).

→ Les entreprises du médicament

Toute entreprise ou organisme exploitant un médicament ou produit à usage humain doit mettre en place un service de pharmacovigilance dans le but d'assurer le recueil, l'enregistrement et l'évaluation scientifique des informations relatives aux EI susceptibles d'être dus à des médicaments dans un but de prévention et de réduction des risques et au besoin prendre des mesures appropriées.

Ce service est placé en permanence sous la responsabilité d'une personne qualifiée justifiant d'une expérience en matière de pharmacovigilance.

Le responsable de pharmacovigilance doit veiller au respect des obligations de déclarations de pharmacovigilance auprès de l'ANSM (9).

→ Les patients et les associations de patients

Les patients et associations de patients peuvent déclarer directement un EI lié à un médicament, sans passer par un professionnel de santé.

L'ouverture du système national de pharmacovigilance aux patients fait suite à plusieurs expérimentations menées par l'ANSM depuis une dizaine d'années, en collaboration avec les associations (9).

2) La nutrivigilance

1.1) Organisation de la nutrivigilance

Depuis plusieurs années, la consommation de compléments alimentaires, d'aliments ou de boissons enrichis en substances à but nutritionnel ou physiologique (vitamines, minéraux, acides aminés, extraits de plantes...), mais aussi de nouveaux ingrédients et aliments augmente. Ces produits, souvent considérés anodins par les consommateurs, peuvent dans certaines conditions, les exposer à des risques.

C'est dans ce contexte que l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) a été chargée de la mise en place d'un dispositif de nutrivigilance en juillet 2009. Son objectif est de surveiller la sécurité de ces produits dans leur

conditions réelles d'utilisation en recensant et analysant les EI pouvant être reliés à leur consommation (10).

1.2) Les acteurs de la nutrivigilance

Ce sont les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, diététiciens, ...) et les fabricants ou distributeurs qui sont chargés de déclarer les EI auprès du dispositif.

Les patients, à titre individuel, peuvent également faire une déclaration d'EI. Il est néanmoins préférable de prendre contact avec un professionnel de santé.

Les déclarations d'EI reçues par l'ANSES sont analysées par un groupe d'experts qui évaluent la probabilité d'un lien entre la consommation du produit et la survenue d'un EI. Lors de l'enregistrement des déclarations, l'anonymat du patient est préservé.

En fonction des EI constatés, du nombre de cas reçus et de leur probabilité d'être liés à la consommation de compléments alimentaires ou d'aliments et boissons enrichis, l'ANSES peut mener une évaluation des risques liés à la consommation de ces produits ou ingrédients. C'est ainsi que les boissons dites énergisantes, les compléments alimentaires destinés aux sportifs, aux femmes enceintes, ou contenant de la levure de riz rouge, ont notamment fait l'objet d'expertises.

Ces évaluations donnent lieu à des avis scientifiques et à des recommandations à destination des professionnels de santé et des consommateurs, consultables sur le site internet de l'ANSES.

L'analyse des cas et les avis scientifiques qui en découlent permettent aux gestionnaires de risques de définir les mesures appropriées à mettre en œuvre (11).

3) La cosmétovigilance

3.1) Organisation de la cosmétovigilance

La cosmétovigilance s'exerce sur l'ensemble des produits cosmétiques après leur mise sur le marché (12).

Elle s'appuie sur :

- La déclaration des EI et le recueil des informations les concernant ;
- L'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation des informations relatives à ces EI dans un but de prévention ;
- La réalisation de toutes études et de tous travaux concernant la sécurité d'emploi des produits cosmétiques ;
- La réalisation et le suivi d'actions correctives, en cas de nécessité.

3.2) Les acteurs de la cosmétovigilance

- ➔ La personne responsable des produits cosmétiques et les distributeurs de produits cosmétiques

La personne responsable et tous les distributeurs ont l'obligation de déclarer sans délai :

- Tous les EI graves à l'autorité compétente où cet effet a été constaté (ANSM en France) ;
- Tous les EI graves dont elle a eu connaissance ou dont on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elle en ait connaissance ;
- Des mesures correctives prises, le cas échéant.

Sont considérés comme personne responsable des produits cosmétiques : un fabricant ou un mandataire établi dans l'Union européenne, un importateur ou un mandataire établi dans l'Union européenne, et un distributeur qui met sur le marché sous son nom ou sa marque ou qui modifie un produit de telle sorte que sa conformité aux exigences du règlement cosmétique risque d'en être affectée.

La personne responsable et tous les distributeurs peuvent déclarer à l'ANSM les autres EI et les EI susceptibles de résulter d'un mésusage du produit (12).

- ➔ Les professionnels de santé

Médecins, pharmaciens, infirmiers, dentistes... ont l'obligation de déclarer sans délai à l'ANSM tous les EI graves dont ils ont connaissance, susceptibles de résulter de l'utilisation

d'un produit cosmétique. Ils peuvent également déclarer les autres EI dont ils ont connaissance ainsi que les EI susceptibles de résulter d'un mésusage du produit (12).

➔ **Consommateurs et utilisateurs professionnels**

Les consommateurs et les professionnels de la beauté, les coiffeurs... peuvent déclarer à l'ANSM tout EI ainsi que les EI susceptibles de résulter d'un mésusage (12).

4) L'addictovigilance

4.1) Organisation de l'addictovigilance

L'addictovigilance est la surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de toute substance ayant un effet psychoactif, qu'elle soit médicamenteuse ou non, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac. Cette surveillance repose sur un réseau national de centres chargés de recueillir et d'évaluer ces cas. Ce dispositif permet aux autorités de santé de prendre toute mesure adaptée pour préserver la santé publique et d'informer les autorités sanitaires, les professionnels de santé et le grand public.

L'addictovigilance se traduit principalement par :

- L'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance d'un produit et ses risques pour la santé publique grâce à des systèmes de recueil adaptés ;
- La surveillance et l'encadrement des conditions d'utilisation des médicaments psychoactifs ;
- Le classement des produits psychoactifs sur la liste des stupéfiants et des psychotropes ;
- La diffusion d'alertes.

Le système français d'évaluation de la pharmacodépendance repose sur le réseau des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP). Des outils de surveillance et d'évaluation spécifiques et adaptés ont été développés dans le but d'évaluer le potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives.

La déclaration des cas d'abus graves et de pharmacodépendance graves liés à la prise de substances ou plantes ayant un effet psychoactif ainsi que tout autre médicament ou produit est obligatoire (13).

4.2) Les acteurs de l'addictovigilance

La mise en œuvre du dispositif d'évaluation de la pharmacodépendance (Addictovigilance) est assurée par l'ANSM qui coordonne l'action des CEIP et de leurs Centres correspondants (14).

→ CEIP

La France est le seul pays européen à posséder un réseau spécialisé pour l'évaluation du potentiel de dépendance et d'abus des substances psychoactives, médicamenteuses ou non.

Les CEIP sont des centres spécialisés en pharmacologie clinique ou expérimentale, en toxicologie analytique ou en épidémiologie. Le réseau des CEIP comprend :

- 13 CEIP implantés au sein des centres hospitalo-universitaires à Bordeaux, Caen, Clermont-Ferrand, Grenoble, Lille, Lyon, Marseille, Montpellier, Nantes, Nancy, Poitiers, Paris et Toulouse.
- 7 centres correspondants : 2 à Marseille (le Laboratoire de santé publique de la Faculté de Médecine de Marseille et le Laboratoire de pharmacologie clinique de l'Hôpital de la Timone), 2 à Nancy, et 3 à Paris.

Les CEIP recueillent les cas de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné liés à la prise de substances psychoactives et notifiés par les professionnels de santé. Ils les évaluent grâce à des outils adaptés. Leurs enquêtes préparent les travaux de la Commission des stupéfiants et des psychotropes.

Le réseau des CEIP est complémentaire à celui de la pharmacovigilance qui ne s'applique qu'aux médicaments et qui est un système de veille des EI attendus ou inattendus d'un traitement médicamenteux dans ses conditions normales d'utilisation et dans le cadre des mésusages (utilisation d'un médicament dans un but thérapeutique mais non conforme aux recommandations).

On peut identifier trois grandes missions des CEIP définies dans le code de la santé publique :

- Recueil et évaluation des cas de pharmacodépendance et d'abus des substances psychoactives ;
- Développement de l'information sur le risque de pharmacodépendance et d'abus ;
- Réalisation de travaux de recherche sur les risques de pharmacodépendance et d'abus.

Elles s'exercent sur toute substance, plante ou médicament pouvant donner lieu à des abus ou une pharmacodépendance (à l'exception de l'alcool et du tabac) (14).

5) La toxicovigilance

5.1) Organisation de la toxicovigilance

La toxicovigilance a pour objectif la surveillance des effets toxiques pour l'homme, aigus ou chroniques, de l'exposition à un mélange ou une substance, naturelle ou de synthèse, disponible sur le marché ou présent dans l'environnement, aux fins de mener des actions d'alerte et de prévention. La toxicovigilance concerne les produits qui n'entrent pas dans le champ des autres vigilances nationales réglementées (15).

5.2) Les acteurs de la toxicovigilance

Depuis le 1^{er} janvier 2016, l'ANSES coordonne le dispositif national de toxicovigilance, et les activités de vigilance des centres antipoison (CAP).

La gouvernance et l'animation des travaux sont assurées par le Comité de coordination de toxicovigilance (CCTV), et par le Comité stratégique des activités de vigilances des CAP, placés sous la responsabilité de l'ANSES. Le CCTV, constitué d'un représentant de chaque CAP, des agences (ANSM, ANSES, Santé Publique France) et de la Direction générale de la Santé (DGS), a pour principales missions :

- D'investiguer les signaux et alertes sanitaires transmis par les CAP, ou venant d'autres sources (autorité de santé, autorités sanitaires d'autres pays, détection automatisée, signalements spontanés, ...)

- De répondre aux demandes spécifiques du Ministère de la santé ou d'autres autorités de santé publique ;
- De fournir une expertise et contribuer à la surveillance des effets toxiques pour l'homme de produits, substances naturelles ou pollutions.

Pour l'exercice de ses missions, le CCTV s'appuie sur une cellule opérationnelle (constituée de représentants de l'ANSES, de l'ANSM et des CAP), mobilisable « rapidement en cas de signal ou d'alerte sanitaire ».

Quatre groupes de travail coordonnés par l'ANSES « Vigilance des produits chimiques », « toxicovigilance des produits réglementés », « vigilance des toxines naturelles » et « méthodes d'utilisation des données des CAP », appuient les travaux de toxicovigilance.

Le réseau de toxicovigilance repose sur l'ensemble des huit CAP métropolitains et des deux Dispositifs de toxicovigilance (DTV) ultra-marins.

Les CAP assurent une mission d'expertise toxicologique 24h/24 et 7jours/7, via la réponse téléphonique à l'urgence, ouvert à tout demandeur (public, professionnel de santé, ...), ainsi que la mission de toxicovigilance en lien avec les agences régionales de santé. Les DTV des Antilles et de l'Océan-Indien ne comprennent pas de réponse téléphonique à l'urgence sur place, la réponse étant assurée respectivement par le CAP de Paris (pour les Antilles et la Guyane), et le CAP de Marseille (pour la Réunion et Mayotte). Les appels concernent des personnes exposées à tous types de produits naturels ou de synthèse, présents sur le marché ou dans l'environnement, sans restriction : médicaments humains ou vétérinaires, produits d'entretien et de nettoyage, phytopharmaceutiques, biocides, compléments alimentaires, drogues, cosmétiques, champignons, animaux, végétaux, ... (15)

PARTIE 2 : PHYTOTHERAPIE

I) INTRODUCTION

Une grande partie des médicaments utilisés en thérapeutique sont d'origine naturelle et résultent des mêmes principes pharmacodynamiques (mode d'action, cibles cellulaires) et pharmacocinétiques (demi-vie, voies métaboliques et d'élimination) que les produits de synthèse. Ces médicaments sont métabolisés par les mêmes enzymes de type cytochromes P450 et peuvent donc être à l'origine de diverses interactions médicamenteuses.

Les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des médicaments et compléments alimentaires à base de plantes ne sont généralement pas aussi bien connues que celles des médicaments usuels. C'est pourquoi certaines spécialités à base de plantes possèdent des propriétés pharmacodynamiques importantes à connaître pour le pharmacien d'officine.

Les plantes abordées dans cette partie ont été sélectionnées sur des critères propres à mon expérience personnelle. Il s'agit de plantes fréquemment rencontrées à l'officine et pour lesquelles la littérature recense des effets indésirables et des interactions médicamenteuses pouvant être évités.

II) PLANTES ETUDIEES

Les plantes étudiées sont présentées par ordre alphabétique.

1) L'Ail

1.1) Etude botanique

Petite plante herbacée vivace, l'ail, de la famille des *Amaryllidaceae* (anciennement *Liliaceae*), est une espèce à feuilles linéaires engainantes et à ombelles globuleuses de fleurs rougeâtres ou blanches qui sont entourées d'une longue spathe caduque qui se termine en pointe. Son bulbe est formé de caïeux (plus communément appelés « gousses ») insérés sur un plateau aplati et entourés d'une tunique commune blanchâtre. L'odeur, plutôt faible, se développe en forte odeur soufrée lorsque les tissus sont lésés (16).



Fig. 1 – *Allium sativum*

1.2) Drogue végétale

Le bulbe d'*Allium sativum* L., divisé, cryodesséché ou séché à une température ne dépassant pas 65°C, et réduit en poudre, fait l'objet d'une monographie à la 10^e édition de la Pharmacopée européenne (3).

1.3) Composition chimique

Le bulbe renferme des sucres (fructanes), des saponosides stéroïdiques (hétérosides de furostanols) et surtout des composés soufrés dont la teneur peut varier fortement selon le cultivar, l'origine géographique, l'époque de la récolte, ou encore les conditions de stockage. Il est constitué en majeure partie de composés soufrés comme l'alliine. Ce composé est métabolisé

par l'alliinase en allicine quand les tissus du bulbe d'ail sont broyés. On retrouve également l'allicine dans les oignons et dans d'autres espèces de la famille des *Alliaceae* (16).

1.4) Propriétés pharmacologiques

L'expérimentation chez l'animal a montré, au cours des 30 dernières années, que des extraits d'ail sont susceptibles de diminuer cholestérolémie et triglycéridémie et d'exercer des effets antihypertenseurs. Par ailleurs, l'ail apparaît, *in vitro*, ou chez l'animal, anticoagulant, antibactérien, antifongique, antioxydant, hypoglycémiant, etc... Des propriétés antiagrégantes plaquettaires, démontrées *in vitro*, sont liées aux *Z*- et *E*-ajoènes (produits de condensation de l'allicine), inhibiteurs de la lipoxigénase (16).

Une méta-analyse de 39 essais incluant 2298 patients a permis de confirmer l'efficacité de l'ail en ce qui concerne la réduction du cholestérol total et du LDL cholestérol. La majeure partie des études ont utilisé de l'ail sous forme de poudre. Cette dernière était administrée à des doses comprises entre 600 et 5600 mg / j pendant plus de 8 semaines (17).

1.5) Indication et précaution d'emploi

Le Comité des médicaments à base de plantes (HMPC) a conclu que l'ail peut être utilisé en tant qu'adjuvant pour la prévention de l'athérosclérose. Il peut aussi être utilisé dans le but de soulager les symptômes du rhume.

La consommation d'ail doit être arrêtée 7 jours avant une opération chirurgicale en raison du risque d'augmentation des saignements post-opératoires.

En raison du manque de données, l'utilisation de la plante (pour ses deux indications) chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans est déconseillée.

Enfin, lorsqu'il est utilisé pour soulager les symptômes du rhume, l'HMPC recommande de consulter un médecin ou un professionnel de santé qualifié si les symptômes ont tendance à s'aggraver (18).

1.6) Effets indésirables

A) Données bibliographiques

Plusieurs effets indésirables ont été rapportés liés à la consommation d'ail : hypoglycémie, modification de la flore intestinale, sueurs, troubles gastro-intestinaux, altération de la fonction plaquettaire augmentant le risque de saignement, fatigue et maux de tête (19).

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

- Hémorragie rétrobulbaire bilatérale consécutive à une chirurgie du strabisme chez une patiente de 54 ans ayant consommé l'équivalent de 5 g de bulbe frais d'ail la veille de l'opération (20).
- Episode de saignement ayant nécessité une transfusion sanguine chez un homme de 72 ans (traité depuis plusieurs années par des comprimés à base d'ail) à la suite d'une résection transurétrale de la prostate (21).
- Hématome rénal post lithotritie extracorporelle chez un homme de 51 ans prenant deux fois par jour depuis un an 600 mg d'extrait d'ail afin de réduire son taux de cholestérol (22).
- Hématome épidural spontané ayant conduit à une paraplégie chez une femme de 87 ans qui consommait 4 gousses d'ail par jour (23).

Ces différents cas présentent tous des saignements ayant certainement un lien avec l'action de l'ail sur l'agrégation plaquettaire et sur certains facteurs de la coagulation. Ces effets sont attribués à l'ajoène. Ce composé est un disulfure insaturé formé par la liaison de trois molécules d'allicine et présentant des propriétés antithrombotiques marquées (24).

Un risque allergique estimé à environ 1% des personnes utilisant l'ail à des fins thérapeutiques a également pu être observé. Par exemple, un homme de 52 ans a été victime d'un choc anaphylactique dans les minutes qui ont suivi l'ingestion d'ail (25).

B) Données HMPC

L'HMPC a retenu les effets indésirables suivants :

- Mauvaise haleine ou odeur corporelle, douleurs abdominales, ballonnements, flatulences, plénitude, anorexie ;
- Réactions allergiques parfois sévères telles que dermatite de contact, conjonctivite, rhinite ou encore bronchospasmes ;
- Céphalées, vertiges et transpiration abondante ;
- Saignements.

Leur fréquence d'apparition n'est pas connue (18).

1.7) **Interactions médicamenteuses**

A) Données bibliographiques

➔ Interaction avec les anticoagulants/antiagrégants plaquettaires

Les épisodes de saignements vus précédemment laissent penser que l'association de l'ail aux anticoagulants, par addition d'effet, augmente de façon significative le risque de saignement.

Cela a été le cas chez deux patients traités par warfarine. Suite à une consommation d'ail, dont on ne connaît ni la dose, ni la durée, ces deux patients ont vu leur International Normalized Ratio (INR) doubler (26). A l'inverse, une diminution de l'INR a également pu être observée chez un patient traité par fluindione et consommant 600 mg d'ail quotidiennement (27).

➔ Interaction avec les antihypertenseurs

Etant donné que l'ail présente des propriétés antihypertensives, son association à d'autres principes actifs hypotenseurs demande une surveillance particulière de la pression artérielle ainsi que de l'apparition de signes cliniques d'hypotension artérielle.

Un cas d'interaction avec le lisinopril (inhibiteur de l'enzyme de conversion) a été rapporté chez un patient ayant vu sa pression artérielle chuter de 135/90 mmHg à 90/60 mmHg exactement 3 jours après avoir commencé la prise d'ail en capsule. A l'arrêt de ce traitement, sa tension est progressivement revenue à la normale (28).

➔ Interaction avec les inhibiteurs de la protéase

Une étude menée chez 9 patients volontaires sains et traités par saquinavir + ail a pu mettre en évidence une diminution significative des taux d'inhibiteur de protéase du saquinavir dans le sang (diminution de 51%) (29). Cette étude démontre l'existence d'un risque d'inefficacité du saquinavir lorsqu'il est associé à l'ail.

➔ Interaction avec l'isoniazide

Une étude menée chez le lapin a permis de constater que l'extrait aqueux d'ail entraîne une diminution significative de l'aire sous la courbe (ASC) de l'isoniazide de 44.7%, ainsi qu'une diminution de sa concentration maximale de 65% (30). Les résultats de cette étude permettent de suggérer que l'ail diminue l'absorption intestinale de l'isoniazide mais des études supplémentaires doivent cependant être menées pour préciser ce mécanisme et aussi pour évaluer l'effet chez l'Homme.

B) Données HMPC

Les préparations à base d'ail doivent être utilisées avec précaution chez les patients sous traitement anticoagulant et/ou antiagrégant plaquettaire, car elles peuvent augmenter le temps de saignement.

L'administration concomitante de saquinavir et/ou ritonavir est contre-indiquée en raison des risques de diminution de concentration plasmatique, perte de réponse virologique et résistance possible à un ou plusieurs composants du traitement antirétroviral (18).

1.8) **Grossesse et allaitement**

A) Données bibliographiques

Il a été observé que la consommation d'ail pouvait modifier le goût du lait maternel (31). Malgré cela, les gousses d'ail fraîches présentes dans notre alimentation peuvent être consommées par la femme allaitante.

B) Données HMPC

L'innocuité de l'ail pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie. En l'absence de données suffisantes, l'utilisation de la plante pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillée.

Des études chez l'animal ont montré des effets sur la fertilité chez les mâles (toxicité testiculaire de type spermatogenèse déficiente. Ces effets ont été observés à une dose deux fois supérieure à la dose recommandée chez l'Homme) (18).

1.9) **Contre-indications**

L'ail est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la plante. Il est également contre-indiqué chez les patients traités par saquinavir et/ou ritonavir (18).

1.10) **Spécialités médicamenteuses et compléments alimentaires disponibles en pharmacie (32) (33)**

On peut retrouver l'ail sous forme de spécialité homéopathique (ex. : *Allium sativum* **BOIRON**[®], degré de dilution compris entre 2 CH et 30 CH ou entre 4 DH et 60 DH), mais il est le plus souvent présent sous forme de complément alimentaire, seul ou en association (ex. : **GRANIONS**[®] ail noir [gélule], **SUPERDIET**[®] Coenzyme Q10 + Ail [gélule], **HERBESAN**[®] **PHYTO Ail Olivier** [gélule], **NATURACTIVE**[®] **PHYTOTHERAPIE Ail** [gélule], etc...).

Notons qu'on retrouve également l'ail dans l'alimentation.

1.11) **Contribution du pharmacien d'officine**

M. Allium, 72 ans, se présente à la pharmacie pour renouveler son traitement. On retrouve notamment sur son ordonnance du péridopril, de la rosuvastatine, et de l'acétylsalicylate de DL-lysine. Lors de la délivrance du traitement, le patient raconte au pharmacien que le médecin lui a parlé « d'artères bouchées », ce qui l'inquiète beaucoup. Il avoue ne pas avoir envie de prendre encore plus de médicaments et qu'à ce sujet, un de ses amis lui a parlé d'une alternative naturelle efficace : l'ail.

[?] Le pharmacien constate que le patient est notamment traité par un antihypertenseur et un antiagrégant plaquettaire. Il analyse la demande du patient concernant un traitement à base d'extraits d'ails. Au vu des risques d'interactions entre l'ail et ces deux classes de médicaments, le pharmacien décide de ne pas délivrer de spécialité contenant cette plante.

[!] Le pharmacien rassure le patient en lui expliquant que son traitement permet une bonne prise en charge de sa pathologie. Il lui explique par la suite que la prise d'un complément alimentaire à base d'ail risquerait d'interagir avec ce dernier :

- Risque de modification de sa pression artérielle (ail \leftrightarrow périndopril)
- Risque de modification de l'INR (ail \leftrightarrow acétylsalicylate de DL-lysine)

C'est pourquoi, afin de ne pas prendre de risque, il est plus sûr d'éviter les spécialités contenant cette plante.

Le pharmacien met également en garde le patient sur le fait que « naturel » n'est pas synonyme « d'inoffensif » et que de nombreuses interactions plantes-médicaments existent. Il lui conseille donc d'éviter l'automédication et de consulter son médecin et/ou son pharmacien lorsqu'il envisage de prendre ce genre de traitement.

2) L'Aubépine

2.1) Etude botanique

L'aubépine, de la famille des *Rosaceae*, est un arbuste épineux que l'on retrouve dans presque toutes les zones tempérées de l'hémisphère nord.

Ses feuilles, d'un vert-brun à vert foncé à la face supérieure ont 3, 5 ou 7 lobes obtus peu profonds (pennatilobées ou pennatifides : *Crataegus laevigata*) ou 3 ou 5 lobes aigus plus profonds et écartés (pennatiséquées : *Crataegus monogyna*).

Les feuilles de *Crataegus nigra* et de *Crataegus*



Fig. 2 – *Crataegus oxyacantha*

azarolus sont fortement pubescentes alors que celles des autres espèces sont glabres ou agrémentées de quelques poils isolés.

Les fleurs d'aubépine sont groupées en corymbes rameux et possèdent 5 sépales triangulaires réfléchis, 5 pétales blanc-jaune à brunâtre, et un androcée à nombreuses étamines insérées sur le bord d'un réceptacle brun-vert.

Le pseudo-fruit de *Crataegus monogyna* est obové. Rouge sombre à rouge-brun, il est surmonté par les restes du style et des 5 sépales réfléchis. Il ne renferme qu'une seule graine, lisse et luisante, insérée dans un pseudo-fruit brun-jaune à paroi épaisse. Le pseudo-fruit de *Crataegus laevigata*, lui, est plus allongé et contient 2 à 3 drupes. Il est en général surmonté par les restes des deux styles (16).

2.2) Drogue végétale

Les rameaux florifères séchés, entiers ou coupés de *Crataegus monogyna* Jacq. (Lindm.), *C. laevigata* (Poir.) DC. (syn. *C. oxyacanthoides* Thuill. ; *C. oxyacantha* auct.) ou de leurs hybrides, ou plus rarement d'autres espèces européennes de *Crataegus* comme *C. pentagyna* Waldst. et Kit. ex Willd., *C. nigra* Waldst. et Kit. et *C. azarolus* L. , font l'objet d'une monographie à la 10^e édition de la Pharmacopée européenne.

La baie, pseudo-fruit séché de *Crataegus monogyna* Jacq. (Lindm.) ou de *C. laevigata* (Poir.) DC. (syn. *C. oxyacantha* L.) ou de leurs hybrides, ou mélange de ces pseudo-fruits, ainsi que les extraits fluides quantifiés et extraits secs produits à partir de *Feuille et fleur d'aubépine*, font également l'objet d'une monographie à la 10^e édition de la Pharmacopée européenne (3).

2.3) Composition chimique

Les rameaux fleuris d'aubépine sont principalement composés de proanthocyanidols (2-3 % dans la feuille et fleur), de flavonoïdes (1 à 2 % dans la feuille et fleur, beaucoup moins dans les fruits) et d'acides phénoliques et triterpéniques. A côté d'acides triterpéniques pentacycliques, la plante renferme également des amines aromatiques, et une trace d'huile essentielle (16).

2.4) Propriétés pharmacologiques

L'aubépine est réputée active sur le myocarde et cette activité pourrait résulter d'une synergie impliquant plusieurs composants, principalement les proanthocyanidols. Sa potentialité antiarythmique a également été montrée (16).

2.5) Indication et précaution d'emploi

L'HMPC a conclu que, sur la base de leur utilisation de longue date, les préparations contenant de la feuille et de la fleur d'aubépine peuvent être utilisées pour soulager les symptômes de problèmes cardiaques temporaires liés à la nervosité, tels que les palpitations, après l'exclusion de pathologies graves par un médecin. Elles peuvent aussi être utilisées pour soulager les symptômes légers du stress et favoriser le sommeil (34).

Les médicaments contenant de la feuille et de la fleur d'aubépine ne peuvent être utilisés que chez les adultes pour des troubles cardiaques liés à la nervosité, et chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans pour soulager les symptômes légers du stress et favoriser le sommeil. Si les symptômes persistent pendant plus de deux semaines pendant l'utilisation du médicament, l'HMPC recommande de consulter un médecin ou un professionnel de santé qualifié (34).

2.6) Effets indésirables

A) Données bibliographiques

Selon une étude incluant 5577 patients, les effets indésirables les plus fréquemment exprimés lors d'un traitement par aubépine sont les migraines, les céphalées, les troubles gastro-intestinaux, les vertiges et enfin les étourdissements (35). Étant donné qu'aucun événement indésirable grave n'a été rapporté au cours de l'étude, l'aubépine est donc considérée comme plutôt bien tolérée.

B) Données HMPC

L'HMPC n'a retenu aucun effet indésirable avéré pour l'aubépine (36). Cependant, il est recommandé de consulter un médecin ou un professionnel de santé qualifié en cas de survenue d'éventuels effets indésirables.

2.7) **Interactions médicamenteuses**

A) Données bibliographiques

➔ Interaction avec la digoxine

Une étude a permis l'observation d'une compétition entre la digoxine et l'aubépine pour la fixation à la Na⁺-K⁺ ATPase (pompe sodium-potassium). Il est donc recommandé d'éviter cette association en cas de traitement par la digoxine car ce dernier risquerait d'être perturbé (37).

Néanmoins, une autre étude (étude clinique réalisée en double aveugle sur 8 patients volontaires sains ayant reçu pendant 10 jours 0,25 mg de digoxine seule, puis pendant 21 jours 0,25 mg de digoxine associée à deux prises de 450 mg d'aubépine), n'a pas permis l'observation de modification significative de la pharmacocinétique de la digoxine (38). La pression artérielle, la fréquence cardiaque ainsi que l'électrocardiogramme des sujets de l'étude n'ont eux aussi pas été significativement modifiés. D'après les auteurs, il est donc possible d'associer l'aubépine à la digoxine dans la mesure des doses étudiées.

B) Données HMPC

L'HMPC n'a retenu aucune interaction entre l'aubépine et d'autres médicaments (36).

2.8) **Grossesse et allaitement**

➤ Données HMPC

L'innocuité de l'aubépine pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie. En l'absence de données suffisantes, l'utilisation de la plante pendant ces deux périodes est déconseillée (36).

2.9) Contre-indications

L'aubépine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la plante (36).

2.10) Spécialités médicamenteuses disponibles en pharmacie (32) (33)

A) Aubépine seule

- **ARKOGELULES® Aubépine** (gélule) : poudre de sommité fleurie d'aubépine → 350 mg/gélule
- **CARDIOCALM®** (comprimé pelliculé) : extrait sec d'aubépine → 100 mg/comprimé.
- **ELUSANES® Aubépine** (gélule) : extrait sec de sommité fleurie d'aubépine → 250 mg/gélule.

B) Aubépine en association

- **BIOCARDE®** (solution buvable) : extrait fluide d'aubépine → 40 ml/100 ml. En association avec passiflore, valériane, avoine, mélisse et agripaume.
- **EUPHYTOSE®** (comprimé enrobé) : extrait sec d'aubépine → 10 mg/comprimé. En association avec valériane, passiflore et ballote.
- **OKIMUS®** (comprimé enrobé) : extrait sec d'aubépine → 60 mg/comprimé. En association avec quinine.
- **OMEZELIS®** (comprimé enrobé) : extrait sec de sommité fleurie d'aubépine → 50 mg/comprimé. En association avec magnésium, calcium et mélisse.
- **SANTANE N9®** (mélange de plantes pour tisane en sachet-dose) : sommité fleurie d'aubépine → 0,3 g/sachet-dose de 1,50 g. En association avec tilleul, passiflore, mélisse et houblon.
- **SANTANE N9®** (mélange de plantes pour tisane en vrac) : sommité fleurie d'aubépine → 20 g/100 g. En association avec tilleul, passiflore, mélisse et houblon.

- **SEDATIF TIBER**[®] (sirop) : extrait fluide d'aubépine → 2,50 g/100 g. En association avec bromure de sodium, bromure de potassium et passiflore.
- **SEDOPAL**[®] (gélule) : poudre de sommité fleurie d'aubépine → 120 mg/gélule. En association avec mélilot et eschscholtzia.
- **SPASMINE**[®] (comprimé enrobé) : poudre de sommité fleurie d'aubépine → 100 mg/comprimé. En association avec extrait sec de racine de valériane.
- **SYMPATHYL**[®] (comprimé pelliculé) : extrait sec de sommité fleurie d'aubépine → 75 mg/comprimé. En association avec eschscholtzia et magnésium.
- **TRANQUITAL**[®] (comprimé enrobé) : extrait sec d'aubépine → 37,8 mg/comprimé. En association avec valériane.

(L'aubépine est également présente sous forme de complément alimentaire).

2.11) Contribution du pharmacien d'officine

Mme. Crataegus, 46 ans, se présente à la pharmacie. Surmenée par son travail et sa vie personnelle elle se confie au pharmacien et souhaiterait quelque chose qui puisse soulager son excès de stress. De plus, elle explique avoir été récemment sujette à des maux de tête persistants, des palpitations ainsi que des vertiges, mais elle dit ne pas avoir le temps de consulter son médecin traitant. C'est pourquoi, après avoir vu sur internet que l'aubépine était efficace pour soulager les troubles anxieux, elle souhaiterait commencer un traitement par cette plante.

[?] Le pharmacien constate que la patiente paraît très stressée et qu'un traitement à base d'aubépine semble au premier abord ne présenter aucun problème. Seulement, les symptômes qu'elle présente attirent son attention. En effet, maux de têtes, palpitations et vertiges font partie des symptômes pouvant résulter d'un trouble cardiaque de type hypertension.

[/!] Le pharmacien explique le lien entre les symptômes de la patiente et une potentielle hypertension artérielle. Etant donné l'effet inotrope positif de l'aubépine, il l'incite donc à consulter son médecin traitant et/ou un cardiologue pour faire une visite de contrôle à ce sujet avant de débiter un traitement avec cette plante. Après avis médical, un tel traitement sera possible à condition de faire preuve de vigilance et de respecter les doses conseillées.

Enfin, le pharmacien conseille quelques activités efficaces pour lutter contre le stress : méditation, sport, yoga, ...

3) L'Echinacée

3.1) Etude botanique

L'échinacée, de la famille des *Asteraceae*, est une plante robuste à feuilles lancéolées ou ovales, entières ou plus ou moins découpées (*purpurea*). Ses grands capitules comprennent des fleurs tubulées pourprées réunies en boule, et de grandes fleurs ligulées tombantes généralement roses (ou violacées).

Les racines, réduites en poudre, présentent les éléments microscopiques suivants :



Fig.3 - *Echinacea purpurea*

- *Echinacea angustifolia*. Etroites fibres lignifiées réunies en longs faisceaux. Nombreuses cellules scléreuses, le plus souvent allongées à rectangulaires. Fragments de canaux à oléorésine ;
- *Echinacea pallida*. Courtes fibres lignifiées isolées ou réunies en longs faisceaux. Nombreuses cellules scléreuses, de formes très variables : arrondies, rectangulaires, très allongées. Fragments de canaux à oléorésine ;
- *Echinacea purpurea*. Fibres fusiformes brun clair réunies en faisceaux non entourés de dépôts noirs. Poches sécrétrices contenant des gouttelettes huileuses jaunes.

La tige d'*Echinacea purpurea*, verte à rouge, porte des feuilles ovales alternes qui sont rugueuses sur les 2 faces. Le limbe est épais et possède des nervures claires et saillantes. Les fleurons ligulés sont violets, les fleurons tubulés rose-violet (16).

3.2) Drogue végétale

Les organes souterrains entiers ou coupés, séchés d'*Echinacea angustifolia* (D.C.) ; les organes souterrains séchés, entiers ou coupés, d'*Echinacea pallida* Nutt. ; les parties aériennes fleuries, entières ou coupées, séchées, d'*Echinacea purpurea* (L.) Moench. ; les organes souterrains, entiers ou coupés, séchés, d'*Echinacea purpurea* (L.) Moench. ; font tous l'objet d'une monographie à la 10^e édition de la Pharmacopée européenne (3).

3.3) Composition chimique

L'échinacée est en majorité composée de polysaccharides, de polyalcènes, de composés aliphatiques insaturés (alkylamides, isobutylamides d'acides polyényniques, ...), d'une huile essentielle et de composés phénoliques dérivés de l'acide caféique (acide chlorogénique, acides dicaféyl-quiniques, ...) (16).

3.4) Propriétés pharmacologiques

L'échinacée présente des propriétés immunostimulantes. Nombre d'auteurs estiment que l'action passerait majoritairement par une diminution de la réaction inflammatoire (16). Effectivement, des études *in vivo* et *in vitro* ont été réalisées et ont démontré que l'échinacée stimule la phagocytose ainsi que la sécrétion de cytokines par les lymphocytes et les macrophages (39).

En plus de ses propriétés immunostimulantes, l'échinacée se voit également attribuer des propriétés antibactériennes et antivirales, ce qui justifie son indication dans la prévention et le traitement des infections des voies respiratoires supérieures (16).

3.5) Indication et précaution d'emploi

L'HMPC a conclu que, sur la base de leur utilisation de longue date, les préparations à base de racines d'échinacée et de parties aériennes d'*E. purpurea* peuvent être utilisées par voie orale à court terme dans la prévention et le traitement du rhume (40) (41) (42). De plus, il est précisé

que les parties aériennes d'*E. purpurea* peuvent également être utilisées localement pour traiter les petites plaies superficielles (42).

Les spécialités à base d'échinacée sont déconseillées chez les enfants de moins de 12 ans. Un médecin ou un pharmacien doit être consulté si les symptômes persistent pendant plus de 10 jours lorsque la plante est utilisée pour traiter un rhume. Quand il s'agit du traitement de plaies superficielles, l'HMPC recommande de consulter un médecin ou un professionnel de santé qualifié si les symptômes persistent plus d'une semaine ou si des signes d'infection cutanée sont observés. Enfin, l'utilisation de la plante n'est pas recommandée en cas de troubles systémiques progressifs, de maladie auto-immune, d'immunodéficience, de traitement immunosuppresseur, et de maladies touchant le système immunitaire. Si les symptômes s'aggravent ou si une forte fièvre survient lors de l'utilisation du produit, l'HMPC recommande de consulter un médecin ou un pharmacien (43).

3.6) Effets indésirables

A) Données bibliographiques

Fin 2004, le centre de pharmacovigilance d'Uppsala en Suède (centre de référence de l'OMS), comptait au total 259 rapports décrivant 537 effets indésirables survenus à la suite d'un traitement par échinacée : œdèmes de Quincke, douleurs abdominales, nausées, dyspnées, éruptions cutanées et prurits comptent parmi les effets indésirables les plus fréquents (44).

En Australie, l'analyse de 51 notifications a permis de dénombrer 26 cas de réaction d'hypersensibilité suite à un traitement par échinacée. Il s'agissait de chocs anaphylactiques, d'urticaires, d'angioedèmes ou encore de crises d'asthme. Pour 94% de ces cas, les symptômes sont apparus très rapidement dans les 24h suivant l'initiation du traitement (45).

Un homme de 41 ans se traitant régulièrement par échinacée a présenté, en l'espace de 18 mois, 4 épisodes d'érythème noueux. A la suite de l'arrêt du traitement par échinacée, aucun nouvel épisode d'érythème noueux n'a été observé (46).

Un homme de 45 ans consommant quotidiennement de l'échinacée à dose thérapeutique a développé une hépatite auto-immune cholestatique. A la suite de l'arrêt du traitement par échinacée, les taux d'enzymes hépatiques sont revenus à la normale (47).

Une femme de 51 ans ayant consommé quotidiennement 1350 mg d'échinacée pendant 2 mois a présenté une leucopénie. A la suite de l'arrêt du traitement par échinacée, son taux de globules blancs est revenu à la normale. Un an plus tard, la patiente a recommencé le même traitement par échinacée et une leucopénie a de nouveau été observée (48).

Une maladie chronique de la peau d'origine auto-immune (pemphigus vulgaire) a été diagnostiquée chez un homme de 55 ans une semaine seulement après avoir initié un traitement par échinacée. A la suite de l'arrêt du traitement, les symptômes se sont améliorés mais une prise en charge médicamenteuse a tout de même été indispensable (49).

Un syndrome de Gougerot-Sjögren a été diagnostiqué chez une femme de 36 ans qui se plaignait de raideurs dans les articulations, de sécheresse oculaire et buccale, seulement 2 semaines après avoir entamé un traitement par échinacée. On suppose que la maladie auto-immune préexistante a pu être aggravée par les propriétés immunostimulantes de l'échinacée (50).

B) Données HMPC

Globalement, l'utilisation des organes souterrains d'échinacée et des parties aériennes d'*E. purpurea* (application topique) peut provoquer un risque de réaction d'hypersensibilité de type réaction cutanée (43) (51) (52).

Plus précisément, lorsqu'elles sont utilisées *per os*, les parties aériennes d'*E. purpurea* peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité sous forme d'éruption cutanée, d'urticaire, de démangeaisons, ou encore d'œdème facial. Des cas de sévères réactions d'hypersensibilité (Syndrome de Stevens-Johnson, œdème de Quincke, bronchospasme, asthme et choc anaphylactique) ont été rapportés. La fréquence de survenue de ces réactions n'est toutefois pas connue. Il est à noter que la plante peut également déclencher des réactions allergiques chez les sujets atopiques (43).

3.7) Interactions médicamenteuses

A) Données bibliographiques

→ Interaction avec la caféine

L'échinacée augmente les taux de caféine dans le sang et augmente donc également le risque de survenue de ses effets indésirables comme les tremblements, une agitation ou encore les maux de tête. Cela a pu être observée chez l'homme au cours de deux études dans lesquelles un extrait de racine d'échinacée était administré 4 fois par jour à une dose de 400 mg. Cette interaction s'explique par un effet inhibiteur de l'échinacée sur le CYP1A2, dont la caféine est un substrat (53).

→ Interaction avec les immunosuppresseurs

Aucune étude clinique ne mentionne cette potentielle interaction mais étant donné que l'échinacée possède des propriétés immunostimulantes avérées, son utilisation doit être prudente chez des patients traités par immunosuppresseurs.

→ Interaction avec le midazolam

Une étude menée sur 12 patients sains a permis d'observer une interaction entre l'échinacée et le midazolam. Au cours de cette étude, les 12 patients ont reçu pendant 28 jours 400 mg de racine d'*Echinacea purpurea* et ce 4 fois par jour. Au 6^{ème} jour de l'étude, une dose de 50 µg/kg de midazolam leur a été administrée par voie intraveineuse. Au 7^{ème} jour de l'étude, une dose de 5 mg de midazolam leur a été administrée par voie orale. Par la suite, la pharmacocinétique du midazolam a été étudiée. On a alors pu observer que, pour la voie intraveineuse, la clairance avait augmenté de 42% et l'ASC avait baissé de 23%. A l'inverse, pour ce qui est de la voie orale, la biodisponibilité du midazolam a subi une augmentation de 50% (54). Tout ceci s'explique par le fait que le midazolam est principalement métabolisé par le CYP3A4. Effectivement, une étude *in vivo* de l'effet de l'échinacée sur le CYP3A4 chez l'homme, suggère que cette dernière a un effet inducteur au niveau hépatique et inhibiteur au niveau intestinal. Ceci permettrait donc d'expliquer l'effet opposé de l'échinacée sur l'évolution des concentrations plasmatiques de midazolam qu'il soit administré par voie intraveineuse ou par voie orale (53).

➔ Interaction avec l'étoposide

Un homme de 61 ans traité pour un cancer du poumon par étoposide, a présenté au cours du 8^{ème} jour du cycle de la chimiothérapie une thrombopénie plus élevée que celle qui était attendue en cas de traitement par ce type de cytotoxique. Il se trouve que le patient se traitait parallèlement par de l'échinacée. Cette dernière étant connue pour ses effets sur le CYP3A4 dont l'étoposide est substrat, il se pourrait qu'elle soit donc responsable d'une augmentation de la toxicité de l'anticancéreux (55).

B) Données HMPC

Aucune interaction n'est retenue par l'HMPC (43) (51) (52).

3.8) **Grossesse et allaitement**

A) Données bibliographiques

Une étude a comparé entre 1996 et 1998 le risque de malformations fœtales entre deux groupes de 206 femmes enceintes : un groupe consommant de l'échinacée et un autre groupe n'en consommant pas (56). Dans le groupe des femmes enceintes consommant de l'échinacée (dont 54% d'entre-elles avaient consommé la plante pendant le 1^{er} trimestre de grossesse) 12 bébés ont présenté des malformations dont 6 étaient majeures (trisomie 18, hydronéphrose, duplication pyélo-urétrale, laryngotrachéomalacie, syndactylie, hernie inguinale) et 6 mineures. Dans le deuxième groupe, celui des femmes enceintes n'ayant pas consommé d'échinacée, 14 bébés ont présenté des malformations dont 7 étaient majeures (trisomie 21, pied bot, hypospadias, craniosynostose, dysplasie de la hanche, communication interventriculaire) et 7 mineures. Les résultats de cette étude permettent de conclure que l'échinacée ne semble *a priori* pas augmenter l'incidence des anomalies congénitales.

Concernant l'allaitement, les auteurs considèrent que les données sont insuffisantes pour pouvoir conseiller sans risque l'échinacée (57).

B) Données HMPC

Les données limitées (seulement quelques centaines de femmes enceintes exposées) semblent indiquer que l'échinacée n'a pas d'effet néfaste sur la grossesse et sur la santé du fœtus / nouveau-né. Cependant, aucunes autres données épidémiologiques pertinentes ne sont disponibles. De ce fait, l'utilisation de la plante durant la grossesse et l'allaitement est déconseillée sauf avis contraire d'un médecin.

Il est à noter que les produits contenant de l'échinacée ne doivent pas être appliqués sur le sein des femmes allaitantes (43).

3.9) **Contre-indications**

L'échinacée est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité aux plantes de la famille des *Asteraceae* (43) (51) (52).

3.10) **Spécialités médicamenteuses disponibles en pharmacie** (32) (33)

➤ Echinacée seule

- **ECHINACEE POURPRE HUMEXPHYTO®** (comprimé pelliculé) : jus pressé déshydraté des parties aériennes fleuries fraîches d'*Echinacea purpurea* → 180 mg/comprimé.

(L'échinacée est également présente sous forme de complément alimentaire et sous forme de spécialité homéopathique).

3.11) **Contribution du pharmacien d'officine**

A l'approche de l'hiver, M. Echinacea, 53 ans, souhaite « booster » son système immunitaire et décide donc de débiter un traitement par échinacée. 15 jours plus tard, il se présente à la pharmacie et se plaint de l'apparition récente de tremblements, de maux de tête et de troubles du sommeil. En discutant avec le pharmacien, il explique consommer quotidiennement du café en grande quantité. Pensant que ces symptômes étaient dus à cela, il dit avoir baissé sa

consommation mais sans pour autant que ça n'entraîne leur disparition. Il est un peu confus et demande donc au pharmacien ce qu'il en pense.

[?] Le pharmacien fait le rapprochement entre les symptômes et la consommation de café. Cependant il s'interroge sur le fait que les symptômes n'aient pas diminué lorsque le patient a baissé sa consommation. Après interrogatoire, il apprend que ce dernier prend depuis peu un traitement à base d'échinacée. Il conclut donc à une interaction entre la plante et la caféine, l'échinacée étant inhibitrice du CYP1A2 dont la caféine est un substrat.

[!] Le pharmacien met en avant le lien entre le début du traitement par échinacée et le début d'apparition des symptômes. Il explique au patient que se sont bel et bien des effets indésirables de la caféine mais que ces derniers sont amplifiés du fait de l'interaction entre la plante et la boisson. C'est pourquoi, les symptômes n'ont pas totalement disparu malgré le fait que le patient avait diminué sa consommation de café.

Le pharmacien conseille donc au patient d'arrêter le traitement par échinacée et d'éviter de dépasser les 4 tasses de café par jour. Afin de stimuler son système immunitaire, il lui propose également une autre alternative comme la gelée royale.

4) Le Ginkgo

4.1) Etude botanique

Le ginkgo, de la famille des *Ginkgoaceae* et également connu sous le nom d'« arbre aux quarante écus », est un arbre dioïque à feuilles caduques d'origine orientale, seul survivant d'un ordre qui fut largement représenté jusqu'à la fin de l'ère tertiaire. Il est caractérisé par des organes reproducteurs particuliers et



Fig. 4 – *Ginkgo biloba*

par un « fruit » d'odeur désagréable. Introduit en Europe au début du XVIII^e siècle, il fait l'objet de cultures (Corée, Chine, sud-ouest de la France, Etats-Unis d'Amérique) destinées à alimenter, en partie, le marché pharmaceutique en feuilles.

La feuille est constituée d'un pétiole de 4 à 9 cm et d'un limbe en éventail habituellement bilobé de 4 à 10 cm de largeur, incisé de façon irrégulière sur son bord distal. Les nervures sont dichotomes. Les deux faces sont lisses (16).

4.2) Drogue végétale

La feuille séchée, entière ou fragmentée, de *Ginkgo biloba* L. ainsi que l'extrait sec raffiné et quantifié produit à partir de ces mêmes feuilles, font tous deux l'objet d'une monographie à la 10^e édition de la Pharmacopée européenne (3).

4.3) Composition chimique

La feuille de ginkgo est principalement composée de diterpènes (ginkgolides) et sesquiterpènes (bilobalides), de flavonoïdes (hétérosides du kaempférol, du quercétol et de l'isorhamnétol) et de proanthocyanidines (16).

4.4) Propriétés pharmacologiques

Les ginkgolides (principalement le ginkgolide B) sont des inhibiteurs du Platelet Activating Factor (PAF), médiateur impliqué dans l'agrégation plaquettaire, la thromboformation, la réaction inflammatoire ou encore la bronchoconstriction. L'extrait de ginkgo est présenté comme un vasorégulateur (à la fois vasodilatateur artériolaire, vasoconstricteur veineux et renforçateur de la résistance capillaire), et un inhibiteur de la lipoxigénase, de la cyclo-oxygénase, de l'agrégation plaquettaire et érythrocytaire (16).

4.5) Indication et précaution d'emploi

L'HMPC a conclu que, sur la base de leur utilisation de longue date, les médicaments à base de feuilles de ginkgo (contenant des feuilles pulvérisées) peuvent être utilisés afin de soulager les symptômes de « jambes lourdes » ainsi que la sensation de mains et pieds froids, sensations

parfois ressentis en cas de problèmes circulatoires mineurs. Les médicaments contenant des feuilles pulvérisées ne doivent être utilisés qu'en cas d'exclusion de pathologies graves par un médecin (58).

Les médicaments contenant de la feuille de ginkgo ne doivent être utilisés que chez des adultes. Concernant le traitement des troubles circulatoires mineurs, l'HMPC recommande de consulter un médecin ou un professionnel de santé qualifié si les symptômes persistent au-delà de 2 semaines (58). Chez les patients présentant une tendance accrue aux saignements et chez les patients prenant un traitement anticoagulant et/ou antiplaquettaire concomitant, l'utilisation de la plante ne doit être envisagée qu'après consultation d'un médecin. En effet, les préparations contenant du ginkgo sont susceptibles d'augmenter le risque de saignements. Par précaution, l'HMPC recommande l'interruption d'un traitement par la plante, 3 à 4 jours avant une opération chirurgicale. Chez les patients épileptiques, la survenue de crises ultérieures à la prise de préparations à base de ginkgo ne peut pas être exclue. Enfin, l'utilisation concomitante d'éfavirenz et de produits contenant du *Ginkgo biloba* n'est pas recommandée (voir « **Interactions médicamenteuses** ») (59).

4.6) Effets indésirables

A) Données bibliographiques

Plusieurs cas d'hémorragies dus à la prise de ginkgo ont été publiés. On dénombre 8 cas d'hémorragies cérébrales (dont 1 mortel), mais également 4 cas d'hémorragies oculaires ainsi que quelques cas d'hémorragies postopératoires. Il est à noter que 30% de ces cas d'hémorragies résultent d'une association du ginkgo avec un anticoagulant ou un antiagrégant plaquettaire (60).

Deux patients âgés de 78 et 84 ans ont présenté un cas de crise convulsive récurrente sous ginkgo. Il s'agissait pourtant de patients dont l'épilepsie était auparavant bien contrôlée. Ils avaient tous les deux débuté un traitement par ginkgo 14 jours avant le début d'apparition de ces crises. A l'arrêt du traitement, les deux patients n'ont plus présenté de crises pendant plusieurs mois. Les auteurs de l'étude supposent que c'est la 4-O-méthylpyridoxine (une neurotoxine présente dans le ginkgo) qui serait responsable de l'apparition de ces crises bien

que sa concentration soit relativement faible dans les feuilles de la plante. La 4-O-méthylpyridoxine aurait indirectement une propriété inhibitrice sur la glutamate décarboxylase et par conséquent sur la synthèse de GABA (acide γ -aminobutyrique) (61).

Un cas de syndrome de Stevens-Johnson a été observé chez une femme de 40 ans. Les premiers symptômes se sont déclarés seulement quelques jours après l'ingestion de comprimés de ginkgo dosés à 60 mg d'extrait de feuille (62).

Une femme de 35 ans a présenté des fibrillations auriculaires nocturnes 2 mois après avoir débuté un traitement quotidien de 240 mg d'extrait de feuille de ginkgo. Ces fibrillations auriculaires nocturnes n'ont plus été observées chez elle à la suite de l'arrêt du traitement (63).

Un homme de 49 ans a également présenté des troubles du rythme cardiaque 14 jours après avoir débuté un traitement quotidien de 120 mg de ginkgo (64).

B) Données HMPC

➔ *Troubles du système lymphatique et de la circulation sanguine :*

Des saignements d'organes individuels ont été rapportés (hémorragie oculaire, nasale, cérébrale et gastro-intestinale). La fréquence d'apparition n'est pas connue.

➔ *Troubles du système nerveux*

- Très fréquent : céphalées,
- Fréquent : vertiges.

➔ *Troubles gastro-intestinaux*

- Fréquent : diarrhées, douleurs abdominales, nausées, vomissements.

➔ *Troubles du système immunitaire*

Des réactions d'hypersensibilité de type choc allergique peuvent survenir. La fréquence d'apparition n'est pas connue.

→ *Troubles cutanés et du tissu sous-cutané*

Des réactions allergiques cutanées (érythème, œdème, démangeaisons et éruptions cutanées) peuvent également survenir. Les fréquences d'apparition ne sont pas connues (59).

4.7) Interactions médicamenteuses

A) Données bibliographiques

→ Interaction avec les Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Un patient de 71 ans, qui prenait simultanément 600 mg par jour d'ibuprofène et du ginkgo, a présenté un cas d'hémorragie cérébrale fatale (65).

D'autre part, un patient de 69 ans traité par rofécoxib et par ginkgo a présenté un hématome sous-dural à la suite d'une blessure à la tête, puis quelques petits hématomes spontanés et fréquents. Son temps de saignement, qui était alors prolongé, est revenu à la normale 7 jours après l'arrêt du traitement. Lors de la reprise de rofécoxib seul et à faible dose par le patient, le temps de saignement n'a pas été modifié (66).

→ Interaction avec les antiagrégants plaquettaires

Lors d'études menées sur le rat, on a pu observer que l'association de ginkgo et de ticlopidine n'augmente pas l'activité antiagrégante de cette dernière si cette association est de courte durée. Cela dit, si l'association de ces 2 composés est maintenue pendant plus de 5 jours, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire se voit doubler par rapport à celle observée avec la ticlopidine seule. Le temps de saignement est lui aussi significativement augmenté d'environ 60% (67). En revanche, les études menées chez l'Homme ne décrivent pas les mêmes effets que ceux observés lors des études expérimentales. Effectivement, la méta-analyse de 18 études incluant 1985 patients utilisant quotidiennement 80 à 480 mg d'extraits de ginkgo sur des périodes allant jusqu'à plus d'1 mois, n'a pas permis d'observer un effet significatif du ginkgo sur le temps de saignement ou sur l'agrégation plaquettaire (68). Malgré ces résultats et au vu des nombreux cas de saignements rapportés sous ginkgo, il est tout de même recommandé aux patients traités par antiagrégant plaquettaire de ne pas suivre simultanément un traitement à base de ginkgo.

→ Interaction avec les anticoagulants

Au même titre qu'avec les antiagrégants plaquettaires, l'association de ginkgo avec les anticoagulants doit être évitée au maximum du fait des nombreux cas de saignements recensés dans la littérature. Néanmoins, 2 études randomisées menées sur l'association de ginkgo et de warfarine ont montré que l'administration de la plante pendant 7 à 28 jours n'a pas d'influence sur la pharmacodynamique et la pharmacocinétique de la warfarine (69) (70).

→ Interaction avec les antiépileptiques

Des crises convulsives ont été observées chez 3 patients pour lesquels l'épilepsie était bien contrôlée par valproate de sodium seul ou en association avec la phénytoïne. Les patients consommaient tous trois des extraits de feuilles de ginkgo de façon régulière au cours des mois qui ont précédé l'apparition des crises convulsives. Il s'avère que la crise a été fatale pour un de ces patients : son autopsie ayant révélé des taux sanguins anormalement bas de valproate de sodium et de phénytoïne (71). Les auteurs de l'étude ont mis en avant une potentielle induction de l'isoenzyme 2C19 du CYP450 par le ginkgo, ce qui réduirait l'efficacité du valproate de sodium et de la phénytoïne qui se trouvent être tous deux des substrats de l'isoenzyme en question. Une autre hypothèse de mécanisme mis en avant par les auteurs de l'étude est la diminution du système GABA par la neurotoxine que l'on retrouve au sein de la plante. L'association du ginkgo au valproate de sodium et à la phénytoïne est donc fortement déconseillée.

→ Interaction avec la ciclosporine

L'administration de 8 ml/kg d'extrait de ginkgo chez le rat réduit la concentration maximale de ciclosporine (administrée par voie orale) de 60% et l'ASC de 50%. Cependant, aucune modification significative de la concentration maximale ou de l'ASC n'a été observée lors de l'administration de ciclosporine par voie intraveineuse (72). La possibilité d'un effet inhibiteur du ginkgo sur le CYP3A4 et la Pgp a été envisagée, la ciclosporine en étant un substrat. Seulement, les études cliniques menées sur l'association du ginkgo au midazolam (substrat du CYP3A4 (73)) ou à la digoxine (substrat de la Pgp (74)) n'ont pas permis d'observer un effet inhibiteur significatif. Ces résultats plutôt contradictoires pourraient en partie être expliqués par le fait que la plante possède également un effet inducteur sur le CYP3A4 et sur la Pgp.

➔ Interaction avec l'éfavirenz

Un patient de 47 ans traité par emtricitabine, ténofovir et éfavirenz pour une infection par le VIH, a présenté une augmentation significative de sa charge virale et du nombre de mutations sur le virus. On a pu mesurer chez ce patient des taux plasmatiques d'éfavirenz anormalement bas. Ces faibles taux ont été expliqués par l'initiation quelques mois auparavant d'un traitement par ginkgo. Les auteurs suggèrent donc que ce sont les terpénoïdes présents dans les feuilles de la plante qui ont eu une action inductrice sur l'isoenzyme 3A4 du CYP450 ainsi que sur la Pgp. Cette action inductrice permettrait d'expliquer l'augmentation du métabolisme de l'éfavirenz (75).

➔ Interaction avec les Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP)

Selon une étude, le ginkgo induirait la métabolisation de l'oméprazole par le CYP2C19 et diminuerait donc son efficacité. Cette étude a été menée chez 18 patients ayant reçu une dose de 40 mg d'oméprazole avant et après un traitement par ginkgo à raison d'une prise biquotidienne de 140 mg de la plante. Les 18 patients de l'étude étaient répartis dans 3 groupes distincts : les métaboliseurs lents (7 patients), les métaboliseurs intermédiaires (5 patients) et les métaboliseurs rapides (6 patients). Dans chacun des 3 groupes, l'ASC de l'oméprazole a été diminuée et les concentrations plasmatiques du métabolite inactif ont été augmentés (76). Il convient donc d'éviter l'association du ginkgo avec les IPP chez le patient souffrant d'ulcère gastroduodéal étant donné que l'ensemble des IPP sont métabolisés par le CYP2C19.

➔ Interaction avec les inhibiteurs calciques

Une étude menée sur 22 sujets sains ayant reçu quotidiennement 120 mg de ginkgo pendant 18 jours a permis d'évaluer l'effet de la plante sur la pharmacocinétique de la nifédipine administrée par voie orale. Les résultats mettent en avant une augmentation de 50% des taux sanguins de la molécule (77). Les différentes études expérimentales menées à ce sujet ne démontrant aucun effet du ginkgo sur la nifédipine lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse, les auteurs de ces études supposent donc qu'il s'agit plus précisément d'une diminution de l'effet de premier passage hépatique de la nifédipine via l'inhibition du CYP3A4 par le ginkgo. Etant donné cette potentielle interaction, lors d'une association de ginkgo avec la nifédipine, l'apparition d'effets indésirables des inhibiteurs calciques doit être surveillée.

Effectivement, en cas d'apparition de l'un d'entre eux, il est nécessaire de stopper le traitement par ginkgo.

➔ Interaction avec la rispéridone

Un homme de 26 ans a présenté un priapisme d'une durée de 4 heures deux semaines après avoir commencé un traitement de 160 mg par jour de ginkgo. Il se trouve que le patient, alors atteint de schizophrénie, prenait depuis 3 ans 3 mg de rispéridone par jour. Les auteurs supposent que c'est l'association des propriétés alpha-adrénergiques de la rispéridone et des effets vasculaires du ginkgo qui sont à l'origine du priapisme (78).

B) Données HMPC

Si le ginkgo est pris en concomitance avec des anticoagulants (ex. : warfarine, dérivés coumariniques), des médicaments antiplaquettaires (ex. : clopidogrel, acide acétylsalicylique), ou des AINS, leur effet peut être influencé.

Les études disponibles concernant la warfarine n'indiquent pas d'interaction entre cette dernière et les produits à base de *G. biloba*, mais une surveillance accrue est conseillée au début du traitement, en cas de changement de dose, et/ou en cas d'arrêt de traitement par la plante. Il est également recommandé d'être vigilant si un changement de produit est envisagé.

Une étude d'interaction avec le talinolol indique que le *G. biloba* peut inhiber la glycoprotéine P au niveau intestinal. Cette action inhibitrice peut entraîner une exposition accrue dans l'intestin aux médicaments fortement affectés par la Pgp, tels que le dabigatran. Il est recommandé d'être particulièrement vigilant si une telle association est envisagée.

Une étude d'interaction a également démontré que le *G. biloba* pouvait augmenter la concentration maximale dans le sang (C_{max}) de la nifédipine. Chez certaines personnes, des augmentations de la C_{max} de la nifédipine allant jusqu'à 100% ont pu être observées, entraînant alors des vertiges et une augmentation significative des bouffées de chaleur.

Enfin, il n'est pas recommandé d'associer l'éfavirenz aux préparations à base de ginkgo. Effectivement, les concentrations plasmatiques de l'éfavirenz risquant d'être diminuées en raison de l'induction du CYP3A4 par la plante (59).

4.8) Grossesse et allaitement

A) Données bibliographiques

Une étude menée sur des rates gravides chez qui on a administré du ginkgo à des doses allant de 7 à 14 mg/kg/j, a permis d'observer une diminution du poids fœtal (79).

Il est à noter également que l'administration de ginkgo à proximité du terme de la grossesse augmente le risque de saignement lié à l'accouchement.

Concernant l'allaitement, les données à disposition ne permettent pas de garantir l'utilisation du ginkgo en toute sécurité. Son utilisation au cours de cette période doit donc être évitée (80).

B) Données HMPC

Au cours de la grossesse, les extraits de *G. biloba* peuvent altérer l'agrégation plaquettaire, ce qui risque d'augmenter la tendance aux saignements. Globalement, l'usage de la plante est contre-indiqué durant cette période.

En ce qui concerne l'allaitement, on ignore si les métabolites de *G. biloba* sont excrétés dans le lait. Un risque pour les nouveau-nés et les nourrissons ne peut donc pas être totalement exclu. En l'absence de données suffisantes, l'utilisation de la plante pendant l'allaitement n'est donc pas recommandée (59).

4.9) Contre-indications

Le ginkgo est contre-indiqué chez la femme enceinte et en cas d'hypersensibilité à la plante (59).

4.10) Spécialités médicamenteuses disponibles en pharmacie (32) (33)

A) Ginkgo seul

- **GINKGO ARROW® CONSEIL 40 mg** (comprimé pelliculé) : extrait sec raffiné et quantifié de ginkgo → 40 mg/comprimé.

- **GINKGO BIOGARAN® 40 mg** (comprimé pelliculé) : extrait de ginkgo → 40 mg/comprimé.
- **GINKGO EG LABO® CONSEIL 40 mg** (comprimé pelliculé) : extrait sec raffiné et quantifié de ginkgo → 40 mg/comprimé.
- **GINKGO ZENTIVA® 40 mg** (comprimé pelliculé) : extrait sec raffiné et quantifié de ginkgo → 40 mg/comprimé.
- **GINKGOGINK®** (solution buvable) : extrait de ginkgo → 4 g/100 ml.
- **TANAKAN® 40 mg** (comprimé enrobé) : extrait de ginkgo → 40 mg titré à 24 % d'hétérosides de ginkgo et 6 % de ginkgolides-bilobalide.
- **TANAKAN® 40 mg/ml** (solution buvable) : extrait sec raffiné et quantifié de ginkgo → 4 g/100 ml.
- **VITALOGINK® 40 mg** (comprimé pelliculé) : extrait sec raffiné et quantifié de ginkgo → 40 mg/comprimé.

B) Ginkgo en association

- **GINKOR FORT®** (gélule) : extrait de ginkgo → 14 mg titré à 24 % d'hétérosides de ginkgo et 6 % de ginkgolides-bilobalide/gélule. En association avec troxérutine et chlorhydrate d'heptaminol.

(Le ginkgo est également présent sous forme de complément alimentaire et sous forme de spécialité homéopathique).

4.11) Contribution du pharmacien d'officine

Mme. Ginkgo, 33 ans, se présente à la pharmacie pour renouveler son ordonnance. Lors de la délivrance, elle pointe du doigt un de ses traitements en expliquant au pharmacien que ce dernier est inefficace. En effet, souffrant d'ulcère gastroduodéal, elle explique au pharmacien que l'oméprazole prescrit par son médecin n'a pas l'air de faire effet et qu'elle souffre toujours autant. Après interrogatoire du pharmacien, on apprend que la patiente se plaint également de « jambes lourdes » et qu'elle prend donc un traitement à base de ginkgo pour lutter contre son insuffisance veineuse.

[?] Le pharmacien s'étonne de « l'inefficacité » du traitement par oméprazole chez cette patiente. Cependant, il constate que la prise concomitante de ginkgo risquerait bien d'en être la cause. Effectivement, la plante induit le métabolisme des IPP et entraîne donc dans ce cas une baisse d'efficacité de l'oméprazole.

[!] Le pharmacien explique à la patiente que l'inefficacité du traitement par IPP est sûrement dû à l'interaction entre ce dernier et la prise simultanée de ginkgo. Il conseille donc à la patiente de stopper le traitement par ginkgo et de se rapprocher du médecin prescripteur si l'effet de l'oméprazole n'est toujours pas ressenti par la suite afin de modifier le traitement si nécessaire.

Pour qu'elle puisse continuer à traiter son insuffisance veineuse, le pharmacien donne à la patiente quelques conseils : pratiquer une activité sportive, terminer sa douche par un jet d'eau froide, éviter les bains chauds, dormir les jambes surélevées, ... Enfin, il lui conseille également le port de bas de contention, ce qui constitue une des alternatives les plus efficaces dans cette indication.

5) Le Ginseng

5.1) Etude botanique

Le ginseng, de la famille des *Araliaceae*, est une petite plante à feuilles palmatilobées, à ombelles de fleurs blanches et à baies rouges. Il est spontané dans les zones montagneuses du Népal à la Mandchourie, de la Sibérie orientale à la Corée, mais ses gîtes ont été surexploités. Il a laissé la place, pour l'essentiel, à un ginseng de culture (Corée, Chine).



Fig. 5 – *Panax ginseng*

Ce « vrai » ginseng n'est pas le seul à être employé. Sont notamment utilisés :

- Le ginseng à cinq feuilles, *Panax quinquefolius* L. ;
- Le ginseng *san-chi*, *Panax notoginseng* (Burkill) F.H. Chen ;
- Le ginseng du Japon, *Panax japonicus* [T. Nees] C.A. Meyer
- Les « variétés » *bipinnatifidus* (Seem) H.L. Li et *angustifolius* (Burkill) H.L. Li du *Panax pseudoginseng*, etc...

La racine de ginseng, fusiforme ou cylindrique et parfois ramifiée, peut être arquée et même recourbée de façon prononcée. Elle porte de nombreuses radicelles fines (absentes dans le ginseng rouge) sur sa partie inférieure. La surface est de couleur jaune pâle ou crème, striée longitudinalement. La coupe transversale présente une partie interne finement radiée et une large zone externe à canaux à résine rouge orangé dispersés (16).

5.2) Drogue végétale

La racine séchée entière ou coupée, désignée sous le nom de ginseng blanc ou soumise à la vapeur d'eau et séchée, désignée sous le nom de ginseng rouge de *Panax ginseng* C. A. Mey., fait l'objet d'une monographie à la 10^e édition de la Pharmacopée européenne. Les extraits secs produits à partir de *Ginseng* font également l'objet d'une monographie à la 10^e édition de la Pharmacopée européenne (3).

5.3) Composition chimique

La racine de ginseng est en majorité constituée de polysaccharides, de saponosides appelés ginsénosides et de dérivés polyacétyléniques. D'autres nombreux composés ont été caractérisés dans la racine : glycopeptides (panaxanes), vitamines, stérols, acides aminés et peptides, huile essentielle (5 ml/kg), et polyynes (panaxynol, panaxytriol). Tous les ginsengs n'ont pas la même composition. S'ils renferment pour la plupart certains des ginsénosides présents dans la racine du ginseng de Corée (mais dans des proportions différentes), ils renferment aussi des saponosides spécifiques à chaque espèce. Quand on aura signalé que le ginseng rouge a une composition différente de celle du ginseng blanc, que la composition quantitative et qualitative des radicelles ou des racines latérales diffère de celle de la racine principale et que cette dernière varie également en fonction de l'âge de l'échantillon, de l'origine géographique, du caractère

spontané ou cultivé, de la nature du sol, du climat, etc..., on comprendra alors qu'il est difficile de parler de la composition *du* ginseng. Ces critères étant influencés, en partie, par l'environnement et les techniques culturales, seule une technique comme l'amplification aléatoire d'ADN polymorphe permettrait une identification certaine des espèces et de leurs possibles chimiotypes. Plusieurs études analytiques portant sur des échantillons commerciaux ont d'ailleurs montré que la teneur en ginsénosides des produits offerts au consommateur peut varier dans des proportions considérables. Dans certains circuits de distribution, il peut aussi arriver que ces ginsengs soient remplacés, additionnés ou contaminés par d'autres plantes (16).

5.4) Propriétés pharmacologiques

De nombreux effets des extraits et des ginsénosides ont été décrits et explorés *in vitro* et chez l'animal : effets biochimiques, endocrinologiques, neurophysiologiques, immunologiques (immunostimulant), antibactériens, anti-inflammatoires, anti-tumoraux, etc...

Deux études menées sur des volontaires sains ont permis d'évaluer les effets du ginseng sur le système immunitaire. Dans la première étude, on a observé une augmentation significative de l'activité des leucocytes et du nombre total de lymphocytes T. Dans la seconde étude, aucun effet n'a été observé concernant le nombre total de sous-populations lymphocytaires et de leucocytes (81) (82). Les résultats de ces deux études s'opposent.

Une troisième étude s'est intéressée à l'effet du ginseng dans le but d'augmenter l'efficacité de la vaccination antigrippale et aussi pour prévenir le rhume. Cette étude réalisée en double aveugle contre placebo a été menée sur 227 patients qui ont reçu pendant 12 semaines et 2 fois par jour 100 mg de ginseng ou un placebo. Passé 4 semaines de traitement, les patients de l'étude ont été vaccinés avec un vaccin antigrippal. Les auteurs ont observé qu'entre la 4^{ème} et la 12^{ème} semaine, la fréquence de survenue de grippe ou du rhume dans le groupe des patients traités par ginseng était significativement plus faible comparé au groupe placebo. De plus, après 8 semaine de traitement, les taux d'anticorps et les niveaux d'activité des lymphocytes NK étaient significativement plus élevés dans le groupe des patients traités par ginseng par rapport au groupe placebo (83).

On connaît également la racine de ginseng pour ses propriétés stimulantes du Système Nerveux Central (SNC). En effet, elle augmenterait la résistance à la fatigue et au stress, améliorerait la

mémoire, aurait un effet anabolisant, serait un aphrodisiaque et agirait en complément des thérapeutiques des affections cardiovasculaires et des cancers (16).

On lui attribue aussi des propriétés œstrogène-like (84).

5.5) Indication et précaution d'emploi

L'HMPC a conclu que, sur la base de son utilisation de longue date, les préparations à base de racine de ginseng peuvent être utilisées pour traiter la fatigue et l'asthénie (85).

Les spécialités à base de racine de ginseng sont déconseillées chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. L'HMPC recommande de ne pas dépasser 3 mois de traitement et de consulter un médecin ou un professionnel de santé qualifié si les symptômes durent plus de 2 semaines ou si ces derniers s'aggravent pendant le traitement par ginseng (85).

5.6) Effets indésirables

A) Données bibliographiques

146 essais cliniques incluant plus de 8500 patients traités par ginseng en association ou pas à d'autres plantes ont été examinés dans le cadre d'une étude. Parmi les plus de 8500 patients, 3500 d'entre eux étaient traités uniquement par ginseng. Peu d'effets indésirables ont été signalés, les plus fréquents étant les troubles du sommeil et les troubles gastro-intestinaux. Les auteurs de cette étude ont également pu identifier 27 cas d'effets indésirables rapportés à la suite de l'ingestion de ginseng : nausées, vomissements, vascularite cérébrale avec maux de tête prononcés, gynécomastie, douleurs mammaires, syndrome de Stevens-Johnson, saignements vaginaux, oppression thoracique, hypertension artérielle, étourdissements, essoufflement, troubles psychologiques, difficultés de concentration, mydriase, agranulocytose, et troubles de l'accommodation visuelle. Cependant, l'imputabilité du ginseng est impossible à affirmer avec certitude étant donné que dans certains de ces cas, ce dernier était administré en association avec d'autres plantes (86). Il est à noter que la gynécomastie, les douleurs mammaires ainsi que les saignements vaginaux rapportés au cours de cette étude peuvent être liés aux propriétés œstrogène-like du ginseng.

Une enquête sur 2 ans menée chez 133 patients consommant régulièrement du ginseng pendant au moins 30 jours, a permis d'observer 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 cette enquête ont entre autre défini un « syndrome d'abus de ginseng » suite à la consommation quotidienne de 15 g de racine de ginseng par 14 de ces patients. Les symptômes de ce « syndrome d'abus de ginseng » sont : nervosité, hypertension artérielle, éruptions cutanées, insomnie et diarrhée. Ces effets indésirables ont disparu après réduction de la dose de racine de ginseng à raison d'1,7 g par jour. Notons que l'arrêt brutal du traitement par la plante chez un patient a provoqué un syndrome de sevrage qui s'est manifesté par une hypotension artérielle, une asthénie et des tremblements (87). Malgré tout, les résultats de cette enquête doivent être analysés avec précaution car les doses et le type d'extrait de ginseng utilisés ne sont pas clairement définis. De même, aucun groupe contrôle n'a été recruté.

Une femme de 43 ans a présenté un allongement de l'intervalle QT après avoir consommé quotidiennement pendant 6 mois 70 cl de café (environ 6 tasses) et 4 L d'une boisson à base de ginseng (88). Cette femme ne présentait initialement aucun facteur de risque cardiovasculaire.

B) Données HMPC

Des réactions d'hypersensibilité (urticaire, démangeaisons), de l'insomnie et des troubles gastro-intestinaux (maux de ventre, nausées, vomissements, diarrhées et constipation) ont été rapportés. Leur fréquence d'apparition n'est toutefois pas connue (89).

5.7) **Interactions médicamenteuses**

A) Données bibliographiques

➔ Interaction avec les antidiabétiques oraux et l'insuline

Plusieurs études réalisées chez des patients diabétiques de type 2 attribuent un effet hypoglycémiant au ginseng. Les sujets de l'étude ont reçu 6 g de racine de ginseng par jour pendant une durée de 4 à 12 semaines. Les auteurs supposent que le ginseng stimule les îlots de Langerhans et augmente également la sensibilité des cellules à l'insuline (90) (91). Au vu de

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

➔ Interaction avec l'imatinib

Un homme de 26 ans traité depuis 7 ans pour une leucémie myéloïde chronique a présenté une élévation anormale des enzymes hépatiques. La biopsie du foie réalisée par la suite a permis d'orienter le diagnostic vers une hépatite d'origine médicamenteuse. Au vu de la chronologie décrite et du fait que le patient ait consommé régulièrement une boisson énergétique à base de ginseng lors des 3 mois qui ont précédé l'évènement, les auteurs suggèrent une augmentation de la toxicité hépatique de l'imatinib à la suite de l'inhibition du CYP3A4 par le ginseng (92). Cette action inhibitrice de la plante sur le CYP3A4 a également pu être observée *in vitro* (93). Il est donc déconseillé de consommer du ginseng sous toutes ses formes en cas de traitement par imatinib.

➔ Interaction avec les immunosuppresseurs

Aucune étude ne mentionne cette interaction. Cependant, et par précaution, étant donné son activité immunomodulatrice, le ginseng doit être utilisé avec grande prudence chez les patients traités par des médicaments immunosuppresseurs.

➔ Interaction avec le tamoxifène

Le ginseng possède une activité œstrogène-like. Il interfère donc avec les antagonistes compétitifs des récepteurs à l'oestrogène tels que le tamoxifène (84).

➔ Interaction avec la warfarine

Un homme traité par warfarine a vu son INR diminuer de 3,1 à 1,5 deux semaines après avoir débuté un traitement à base de ginseng asiatique à raison de 100 mg trois fois par jour (94). Au contraire, une étude menée chez 12 sujets sains a montré que l'administration de 0,5 g de ginseng trois fois par jour pendant une durée de 14 jours ne modifiait pas la pharmacodynamie et la pharmacocinétique de la warfarine (95). Enfin, dans une autre étude menée cette fois sur 31 patients, aucun effet significatif de la plante sur la warfarine n'a pu être observé (96). Une vaste étude réalisée *in vitro* et chez l'animal a permis d'observer que les saponosides du ginseng sont capables de moduler différents isoenzymes dont la warfarine est substrat. Les ginsénosides

Rd inhibent faiblement l'activité des CYP3A4, 2C19 et 2C9 alors que les ginsénosides Re et Rf induisent l'activité des CYP2C9 et 3A4 (97). C'est pourquoi l'utilisation du ginseng en association à la warfarine doit faire l'objet d'une surveillance accrue de l'INR.

B) Données HMPC

L'HMPC n'a retenu aucune interaction entre le ginseng et d'autres médicaments (89).

5.8) Grossesse et allaitement

A) Données bibliographiques

Une étude analysant 7 bases de données (AMED, CINAHL, Cochrane CENTRAL, Cochrane Library, MedLine, Natural Database and Natural Standard) a été menée dans le but d'étudier l'innocuité du ginseng au cours de la grossesse et de l'allaitement. D'après les auteurs, aucune étude ne démontre clairement d'effets tératogènes de la plante au cours de la grossesse. Néanmoins, des essais *in vitro* ainsi que des essais chez l'animal concluent à des résultats qui se contredisent concernant l'effet tératogène des ginsénosides isolés. De plus, le manque de données disponibles à ce sujet ne permet pas de délivrer et conseiller en toute sécurité l'utilisation du ginseng chez la femme gravide, particulièrement au cours du premier trimestre de grossesse. En ce qui concerne l'allaitement, les auteurs n'ont pas retrouvé d'étude sur l'innocuité du ginseng chez l'Homme. C'est pourquoi, par mesure de précaution, ce dernier n'est pas conseillé chez les femmes allaitantes (98).

B) Données HMPC

L'innocuité du ginseng pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été clairement établie. En l'absence de données suffisantes, l'utilisation de la plante pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée (89).

5.9) Contre-indications

Le ginseng est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la plante (89).

5.10) Compléments alimentaires disponibles en pharmacie (32) (33)

On ne retrouve le ginseng que sous forme de compléments alimentaires, seul ou en association (ex. : **SANTAROME® BIO Ginseng 1000** [solution buvable], **3 CHENES® BIO Ginseng / Gelée royale** [solution buvable], **NATURACTIVE® PHYTOTHERAPIE Ginseng** [gélule], **SANTAROME® BIO Ginseng / Gelée royale / Guarana / Acérola** [solution buvable], **VITALITE 4G® ULTRA BOOST Ginseng / Guarana / Gelée royale / Gingembre** [comprimé], etc...).

5.11) Contribution du pharmacien d'officine

A la suite d'un rendez-vous chez son dentiste, M. Panax, 22 ans, se présente à la pharmacie avec une ordonnance. Il explique au pharmacien avoir saigné plus que d'habitude, au point que le dentiste lui demande s'il avait récemment été mis sous traitement anticoagulant. De plus, il va avoir recours à une intervention chirurgicale et avoue s'inquiéter qu'un tel phénomène se reproduise. Après interrogatoire du pharmacien, il dit ne pas prendre de traitement particulier. Cependant, fatigué par ses études, il avoue tout de même prendre des compléments alimentaires à base de ginseng ainsi que consommer en grande quantité des boissons contenant la même plante.

[?] Le pharmacien s'interroge sur ces saignements importants survenus sans présence de traitement anticoagulant. Malgré tout, la prise de ginseng en grande quantité attire son attention. Cette plante contient des ginsénosides qui inhibent l'agrégation plaquettaire et augmentent ainsi le risque de saignements. Il en conclut que c'est le ginseng qui est responsable des saignements survenus lors des soins dentaires.

[!] Le pharmacien explique au patient que le ginseng a des propriétés anticoagulantes et que c'est la consommation en trop grande quantité de compléments alimentaires et de boissons à base de ginseng qui est à l'origine de cet incident.

Etant donné l'intervention chirurgicale à venir, le pharmacien conseille au patient de stopper tout traitement par ginseng pour les raisons suivantes :

- Risque d'augmentation des saignements liés à l'intervention
- Risque d'hypoglycémie chez des patients à jeun avant une chirurgie

Pour lutter contre la fatigue, le pharmacien donne par la suite quelques conseils hygiéno-diététiques tels que : se coucher à heure fixe et non tardive, éviter les excitants après 16h, avoir une alimentation équilibrée, pratiquer une activité sportive, ... Enfin, il lui conseille également de prendre de la vitamine C s'il souhaite tout de même un coup de pouce pour démarrer ses journées.

6) L'Harpagophyton

6.1) Etude botanique

L'harpagophyton, de la famille des *Pedaliaceae*, est une plante pérenne : les tiges naissent d'un tubercule « primaire » relié à des tubercules « secondaires » formés par un réseau de racines fortement tubérisées. Les tiges, rampantes, portent des feuilles opposées vert bleuté. La plante est caractérisée par ses grandes fleurs solitaires dont le tube, jaune clair, s'évase en une corolle lobée d'un rouge violacé profond et par son fruit, une capsule ligneuse garnie d'aiguillons se terminant par une couronne de crochets courbes et acérés. *Harpagophytum zeyheri* et ses trois sous-espèces (*zeyheri*, *sublotanum* et *schijffii*) diffèrent légèrement du type *procumbens* par les caractères des fleurs et du fruit.



Fig. 6 – *Harpagophytum procumbens*

Les racines latérales tubérisées, riches en eau, sont découpées en rondelles et séchées au soleil. Le tubercule primaire doit être laissé en place pour assurer la régénération.

La racine d'harpagophyton est constituée d'éléments coupés en tranches épaisses ou broyés en cossettes qui se présentent sous la forme d'éventail ou de rouelle. La section transversale comporte une zone cambiale foncée et des faisceaux de bois alignés en files radiales. Observée à la loupe, toute la section transversale présente des granules jaunes à rouge-brun (16).

6.2) Drogue végétale

La racine secondaire tubérisée, coupée et séchée d'*Harpagophytum procumbens* DC. et/ou d'*Harpagophytum zeyheri* Decne., ainsi que l'extrait sec obtenu à partir de *Racine d'harpagophyton*, font tous deux l'objet d'une monographie à la 10^e édition de la Pharmacopée européenne (3).

6.3) Composition chimique

La racine secondaire d'harpagophyton est composée en majorité de glucosides d'iridoïdes (harpagoside, procumboside, harpagide et son ester cinnamique), de flavonoïdes et d'hétérosides phénoliques (actéoside et isoactéoside). On retrouve également des oses (stachyose, raffinose et oses simples), des triterpènes (acide oléanolique, harproside, chébuloside II, nigaichigosides), et des diterpènes (totaratriénol, mayténoquinone, ferruginol, ...) (16).

6.4) Propriétés pharmacologiques

L'harpagophyton est le plus souvent utilisé pour soulager les symptômes articulaires. Son efficacité dans cette indication a été reconnue en 1996 par l'ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy). Malgré tout, et selon l'EMA, les données cliniques disponibles sur la plante ne sont pas assez suffisantes pour pouvoir conclure à un usage bien établi de l'harpagophyton dans le traitement de l'arthrose. Effectivement, aucune étude comparant l'harpagophyton à un traitement de référence pour l'arthrose (AINS, paracétamol) n'a été recensée dans la littérature. Deux études menées chez l'animal mettent même en avant l'absence d'effet anti-inflammatoire de l'harpagophyton lorsqu'il est administré par voie orale. Les auteurs suggèrent la possible altération des molécules actives de la plante lors de leur passage dans l'estomac (99) (100).

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

6.5) Indication et précaution d'emploi

L'HMPC a conclu que, sur la base de son utilisation de longue date, les préparations à base de racine d'harpagophyton peuvent être utilisées pour soulager des douleurs articulaires légères. Elles peuvent également être utilisés pour soulager des troubles digestifs légers (ballonnements, flatulences), et pour la perte temporaire d'appétit (101).

Les spécialités à base de racine d'harpagophyton sont déconseillées chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Les douleurs articulaires accompagnées de gonflement des articulations, de rougeurs ou de fièvre doivent être examinées par un médecin. De même, l'HMPC recommande aux patients atteints de calculs biliaires de consulter un médecin avant d'utiliser une spécialité à base d'harpagophyton. Enfin, si les symptômes s'aggravent au cours de l'utilisation de la plante, il est recommandé de consulter un médecin ou un professionnel de santé qualifié (102).

6.6) Effets indésirables

A) Données bibliographiques

Une revue systématique de la littérature a fait la sélection d'une vingtaine d'études cliniques incluant 4274 patients au total. Parmi eux, 138 patients ont présenté des effets indésirables mineurs attribués à l'harpagophyton. Il était question pour la plupart d'entre eux de troubles digestifs tels que des dyspepsies ou encore des gastralgies, et plus rarement des cas d'allergie. Il est à noter que lors de ces études, la racine de la plante était administrée sous plusieurs formes : extraits hydroalcooliques, extraits aqueux, poudre (103).

En 2012, une femme de 81 ans qui prenait depuis plusieurs semaines des infusions d'harpagophyton a présenté un cas d'ulcère duodéal compliqué de méléna. 5 autres cas de saignements digestifs chez des personnes traitées par la plante ont également été décrits (104).

La même année, parmi les 60 cas d'effets indésirables attribués à l'harpagophyton rapportés par la base française de pharmacovigilance, 1 cas de gastrite hémorragique a été recensé chez une femme de 28 ans (105).

B) Données HMPC

Des troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales), des troubles du SNC (céphalées, vertiges) et des réactions d'hypersensibilité (éruptions cutanées, urticaire, œdème facial) ont été rapportés. La fréquence d'apparition n'est pas connue.

6.7) Interactions médicamenteuses

A) Données bibliographiques

➔ Interaction avec la warfarine

Un patient traité par warfarine et prenant en parallèle de l'harpagophyton a développé un purpura (106). Une étude menée *in vitro* a permis d'observer que la plante a une action inhibitrice sur le CYP2C9 dont la warfarine est substrat. Cette action expose ainsi les patients traités par warfarine à un surdosage en anticoagulant et donc à un risque d'augmentation d'apparition de ses effets indésirables (107). Il est donc recommandé de surveiller étroitement l'INR si association de l'harpagophyton avec un AVK il y a.

B) Données HMPC

L'HMPC n'a retenu aucune interaction entre l'harpagophyton et d'autres médicaments (102).

6.8) Grossesse et allaitement

➤ Données HMPC

L'innocuité de l'harpagophyton pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie.

En l'absence de données suffisantes, l'utilisation de la plante pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée (102).

6.9) Contre-indications

L'harpagophyton est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la plante et chez les patients atteints d'un ulcère gastrique ou duodéal actif (102).

6.10) Spécialités médicamenteuses disponibles en pharmacie (32) (33)

➤ Harpagophyton seul

- **ARKOGELULES® HARPAGOPHYTON** (gélule) : racine d'harpagophyton → 435 mg/gélule.
- **DOLOSOFT® 450 mg** (comprimé enrobé gastrorésistant) : extrait sec d'harpagophyton → 450 mg/comprimé.
- **ELUSANES® HARPAGOPHYTON** (gélule) : extrait sec de racine d'harpagophyton → 210 mg/gélule.

(L'harpagophyton est également présent sous forme de complément alimentaire et sous forme de spécialité homéopathique).

6.11) Contribution du pharmacien d'officine

Mme. Harpagophytum, 29 ans, se présente à la pharmacie. Enceinte de 6 mois et souffrant de douleurs articulaires, elle souhaite un remède pour soulager ces dernières. Les AINS étant contre-indiqués au cours de la grossesse, elle se dit qu'une alternative naturelle serait intéressante. Elle explique alors au pharmacien avoir entendu parler des vertus anti-inflammatoires de l'harpagophyton.

[?] Le pharmacien analyse rapidement le cas. Le manque d'études cliniques sur l'utilisation de l'harpagophyton au cours de la grossesse contre-indique son utilisation chez la femme enceinte.

⚠ Le pharmacien explique à la patiente qu'il ne peut pas lui conseiller la prise d'harpagophyton en toute sécurité étant donné que l'innocuité de la plante n'a pas été démontrée lorsqu'elle est prise au cours de la grossesse.

Pour pallier à cela il conseille à la patiente de se reposer, de prendre éventuellement du paracétamol pour soulager ses douleurs à conditions de respecter les doses conseillées, et d'envisager des séances de kinésithérapie.

7) Le Marronnier d'Inde

7.1) Etude botanique

Ce grand arbre, de la famille des *Sapindaceae*, est caractérisé par de gros bourgeons visqueux, par des feuilles composées palmées, 5-7 foliolées, longuement pétiolées.

Les fleurs, irrégulières et odorantes, à pétales blancs tachés de rose, sont groupées en grappes de cymes.

Le fruit est une capsule épineuse loculicide, assez souvent monosperme. La graine, globuleuse ou ovoïde, est pourvue d'un tégument luisant, marron, marqué par une large tache blanchâtre : le hile. Le tégument séminal, blanc crème dans le marron non mûr, devient acajou au cours de la maturation. Les cotylédons, huileux, charnus et amylacés, sont souvent soudés avec une ligne de suture plus ou moins visible. La saveur est âcre et amère (16).



Fig. 7 – *Aesculus hippocastanum*

7.2) Drogue végétale

La graine mûre, séchée, entière ou fragmentée, d'*Aesculus hippocastanum* L., ainsi que l'extrait sec titré produit à partir de *Marron d'Inde*, font tous deux l'objet d'une monographie à la 10^e édition de la Pharmacopée européenne (3). L'écorce, quant à elle, fait l'objet d'une monographie à la 11^e édition de la Pharmacopée française (2).

7.3) Composition chimique

La graine est essentiellement composée de saponosides triterpéniques (3 à 10%) dont l'escine. Les autres constituants sont des flavonoïdes (kaempférol, quercétol), des glucosides coumariniques (aesculoside et fraxoside) et des tanins. L'écorce, quant à elle, est composée en grand nombre de glucosides coumariniques (aesculoside, fraxoside et scopoloside) et de flavonoïdes (quercitroside). On y trouve également des traces de proanthocyanidines, d'escine et de tanins (16).

7.4) Propriétés pharmacologiques

Les propriétés anti-inflammatoires, anti-œdémateuses et anti-exsudatives de l'extrait de marron d'Inde et de l'escine sont clairement mises en évidence *in vivo* par l'expérimentation sur plusieurs modèles inflammatoires de type œdème de la patte du rat induit par des agents phlogogènes. L'escine améliore également la résistance vasculaire et ses capacités veinotoniques s'expliqueraient du fait qu'elle a une action stimulatrice sur les prostaglandines F2 α (108). Une revue systématique d'un ensemble de 29 essais cliniques incluant au total 1443 patients a permis d'évaluer l'efficacité de la graine de marronnier d'Inde dans le cadre du traitement de l'insuffisance veineuse chronique. Les extraits utilisés au cours de l'étude, et administrés pendant 2 à 16 semaines, apportaient entre 100 et 150 mg d'escine par jour. Résultat : l'œdème, la douleur des jambes, la circonférence de la cheville et le prurit diminuent significativement par rapport aux résultats obtenus avec le placebo et au traitement de référence (contention) (109).

7.5) Indication et précaution d'emploi

Les spécialités à base de marron d'Inde sont destinés au traitement de l'insuffisance veineuse chronique, caractérisée par des jambes gonflées, des varices, une sensation « jambes lourdes », des douleurs, une fatigue, des démangeaisons, et des crampes au niveau des mollets. Ces spécialités peuvent également être utilisées pour les troubles circulatoires veineux mineurs (bleus, œdème, hématomes, ...) (110).

L'HMPC recommande de consulter un médecin en cas d'inflammation de la peau, de thrombophlébite ou d'induration sous-cutanée, de douleurs intenses, d'ulcères, de gonflement soudain d'une ou des deux jambes, et d'insuffisance cardiaque ou rénale. Le produit ne doit pas être utilisé sur une peau lésée, ni autour des yeux ou sur les muqueuses. En l'absence de données suffisantes, l'utilisation chez les enfants de moins de 12 ans n'est pas recommandée. Si les symptômes s'aggravent ou si des signes d'infection cutanée apparaissent au cours du traitement par la plante, l'HMPC recommande de consulter un médecin ou un professionnel de santé qualifié (110).

7.6) Effets indésirables

A) Données bibliographiques

Une méta-analyse publiée en 2002 et comprenant au total 10725 patients ayant consommé de l'extrait de graine de marronnier d'Inde, n'a permis d'observer uniquement que des effets indésirables bénins tels que des vertiges, des troubles gastro-intestinaux, du prurit et des maux de tête (111).

Des cas de toxicité hépatique et rénale ont été rapportés suite à l'administration par voie intramusculaire et intraveineuse d'extrait d'écorce de marronnier d'Inde (112) (113).

Un homme de 46 ans consommant de façon régulière des extraits de graine de marronnier d'Inde dans le but de traiter son insuffisance veineuse chronique a présenté un cas de rupture d'angiomyolipome. On retrouve des coumarines naturelles dans la plante, cependant ces dernières ne sont pas reconnues pour posséder une structure nécessaire à l'activité anticoagulante (114).

B) Données HMPC

Des troubles gastro-intestinaux, des maux de tête, des vertiges, et des réactions d'hypersensibilité de la peau (démangeaisons et érythème) ont été rapportés. La fréquence d'apparition n'est toutefois pas connue (110).

7.7) **Interactions médicamenteuses**

A) Données bibliographiques

➔ Interaction avec les AVK

Malgré le fait qu'aucun cas clinique n'ait été rapporté concernant ce type d'interaction, il est à noter que le marronnier d'Inde contient des dérivés coumariniques qui sont susceptibles d'interagir avec les AVK.

➔ Interaction avec la digoxine

Une étude *in vitro* a permis d'observer que le marronnier d'Inde inhiberait potentiellement le transport de la digoxine par la Pgp. Cette action inhibitrice exposerait notamment à un risque de surdosage en digoxine, ce qui augmenterait donc son risque de toxicité étant donné qu'elle est substrat de la Pgp. Néanmoins, afin de confirmer cette supposition, il est nécessaire de mener des études *in vivo* (115).

➔ Interaction avec les sulfamides hypoglycémiants et les glinides

Un effet hypoglycémiant du marronnier d'Inde a été observé au cours d'études réalisées chez des rats. L'explication d'un tel effet résiderait dans le fait que la plante contient des saponosides triterpéniques tels que l'escine. Cependant, le mécanisme d'action n'est pas encore clairement décrit (116).

B) Données HMPC

L'HMPC n'a retenu aucune interaction entre le marronnier d'Inde et d'autres médicaments (110).

7.8) **Grossesse et allaitement**

A) Données bibliographiques

Chez la femme enceinte, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'a été observé lors du traitement de l'insuffisance veineuse par marronnier d'Inde. Cependant, le risque ne peut être exclu totalement du fait de l'insuffisance du nombre de suivi de grossesses exposées à la plante (117).

B) Données HMPC

L'innocuité du marron d'Inde pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie. En l'absence de données suffisantes, l'utilisation de la plante pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée (110).

7.9) **Contre-indications**

Le marronnier d'Inde est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la plante (110).

7.10) **Spécialités médicamenteuses disponibles en pharmacie (32) (33)**

A) Marronnier d'Inde seul

- **ARKOGELULES® MARRONNIER D'INDE** (gélule) : poudre d'écorce de marronnier d'Inde → 275 mg/gélule.
- **ELUSANES® MARRONNIER D'INDE** (gélule) : extrait sec d'écorce de marronnier d'Inde → 200 mg/gélule.

B) Marronnier d'Inde en association

- **CLIMAXOL®** (solution buvable en flacon) : teinture de marron d'Inde → 28 ml/100 ml. En association avec hydrastis, Viburnum, hamamélis et fragon épineux.
- **HISTOFLUINE P®** (solution buvable en gouttes) : extrait fluide de marron d'Inde → 6,250 g/100 ml. En association avec hamamélis de Virginie, esculoside, bourse à pasteur, et anémone pulsatile.
- **PHYTOMELIS®** (solution buvable en flacon) : extrait fluide de marron d'Inde → 15 g/ 100 ml. En association avec hamamélis de Virginie.

(Le marronnier d'Inde est également présent sous forme de complément alimentaire et sous forme de spécialité homéopathique).

7.11) Contribution du pharmacien d'officine

M. Aesculus, 57 ans, se présente à la pharmacie pour renouveler son ordonnance. Diabétique de type 2, il souhaiterait également traiter son insuffisance veineuse. Effectivement, il explique au pharmacien qu'il exerce un métier où il passe ses journées debout et qu'il a souvent mal aux jambes en fin de journée. Souhaitant quelque chose de naturel pour traiter cela, il raconte qu'un ami lui a conseillé le marronnier d'inde. Après interrogatoire du pharmacien, on apprend qu'il prend depuis quelques jours de l'huile essentielle de cannelle de Ceylan pour traiter une angine.

[?] Le pharmacien analyse la situation afin de déceler une potentielle interaction entre le traitement médicamenteux pris par le patient pour traiter son diabète de type 2 et les 2 plantes qu'il souhaiterait associer en parallèle. La cannelle, antibactérienne et antivirale, est idéale pour lutter contre les maux de l'hiver. Le marronnier d'Inde, quant à lui, est très efficace dans le traitement de l'insuffisance veineuse. A première vue, une telle association pourrait être envisageable. Cependant, les deux plantes possèdent également des propriétés hypoglycémiantes. L'huile essentielle de cannelle contient un polyphénol appelé MHCP et le marronnier d'Inde de l'escine, deux composés pouvant faire varier la glycémie. Ces deux plantes associées à un traitement hypoglycémiant risqueraient d'en accentuer les effets par synergie d'action. On préférera alors éviter cette triple association.

⚠ Le pharmacien explique au patient que la cannelle et le marronnier d'Inde possèdent des propriétés hypoglycémiantes et que les associer à son traitement antidiabétique risquerait de provoquer de trop fortes hypoglycémies. Il lui conseille donc de stopper la prise d'huile essentielle de cannelle et de ne pas envisager le marronnier d'Inde pour traiter son insuffisance veineuse. A la place, il lui propose de favoriser le port de chaussettes de contention.

8) Le Millepertuis

8.1) Etude botanique

Le millepertuis, de la famille des *Hypericaceae*, est une herbe vivace très commune dans les endroits incultes et sur le bord des chemins de l'Europe et de l'Amérique du Nord. Il possède des tiges dressées et rameuses plus ou moins saillantes, possédant deux côtés longitudinales. Les feuilles sont petites, opposées et sessiles, non stipulées. Le limbe, vert foncé, est parsemé de ponctuations translucides (poches sécrétrices schizogènes) et bordé de petits points glanduleux noirs (amas cellulaires envahis par des pigments).

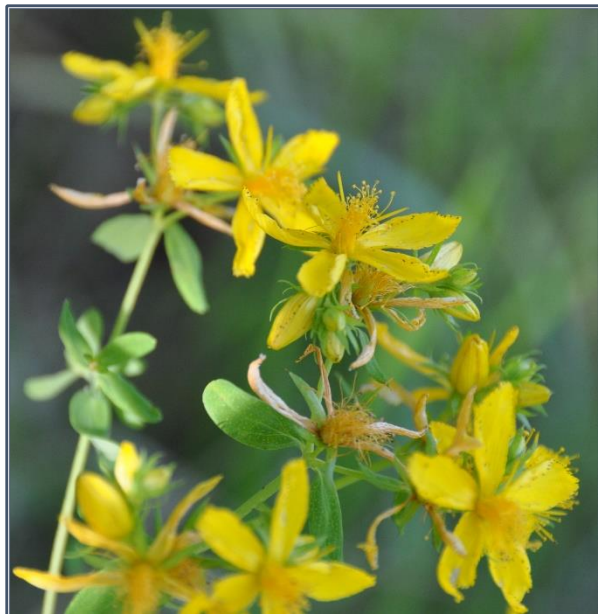


Fig. 8 – *Hypericum perforatum*

Les fleurs, groupées en grappes corymbiformes, sont facilement reconnaissables à leurs 5 pétales jaunes légèrement asymétriques ponctués sur les bords, comme les 5 sépales verts, de poches sécrétrices noires. Les nombreuses étamines sont soudées en 3 faisceaux et les 3 carpelles sont surmontés de styles rouge foncé.

On peut aussi observer des fruits et graines immatures, de rares fruits mûrs (capsules trilobulaires sèches) et des graines presque noires, finement ponctuées longitudinalement, cylindriques ou triangulaires (16).

8.2) Drogue végétale

La sommité fleurie séchée, entière ou fragmentée, d'*Hypericum perforatum* L., récoltée pendant la floraison, ainsi que l'extrait sec quantifié obtenu à partir de *Millepertuis*, font tous deux l'objet d'une monographie à la 10^e édition de la Pharmacopée européenne (3).

8.3) Composition chimique

Les principes actifs de la plante sont l'hypéricine (une naphthodianthrone) et l'hyperforine (un dérivé du phloroglucinol). On retrouve également des flavonoïdes et d'autres composés phénoliques (acides phénoliques, proanthocyanidols), des tanins et des traces d'huile essentielle dans la composition de la plante (16).

8.4) Propriétés pharmacologiques

Plusieurs constituants du millepertuis pourraient participer à son action antidépressive. Différents auteurs considèrent l'hyperforine comme le principal responsable de cette action, d'autres préfèrent évoquer une synergie des constituants de l'extrait. Dans certaines études cliniques, le millepertuis a montré une efficacité comparable à celle d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) tels que la paroxétine (118), la fluoxétine (119) et le citalopram (120). L'ensemble de ces études a été réalisée avec une dose quotidienne de 900 mg d'extrait de la plante. L'hyperforine a démontré *in vitro* un effet inhibiteur sur la recapture de la sérotonine, de la dopamine et de la noradrénaline. Il est à noter que l'hypéricine exerce elle un effet inhibiteur des monoamines oxydases et qu'elle est également douée de propriétés antirétrovirales, *in vitro* et *in vivo*.

Enfin, le millepertuis est réputé cicatrisant. Les propriétés antibactériennes d'extraits ont été mises en évidence *in vitro* (16).

8.5) Indication et précaution d'emploi

Le millepertuis est indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs légers à modérés, et de leurs symptômes (121).

L'HMPC recommande d'éviter l'exposition intense aux UV pendant la durée de traitement par la plante. De plus, en l'absence de données suffisantes, l'utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'est pas recommandée (121).

8.6) Effets indésirables

A) Données bibliographiques

Selon la monographie communautaire de la plante établie par l'EMA, des réactions allergiques cutanées, des troubles gastro-intestinaux, une agitation et une fatigue peuvent survenir pendant un traitement par millepertuis. On ne connaît cependant pas la fréquence de ces effets indésirables.

Une femme de 24 ans a été sujette à un cas d'alopécie après avoir été traitée par millepertuis pendant 5 mois. Les auteurs de l'étude ont fait le lien avec les cas d'alopécie secondaires à des traitements par inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) (122).

Un homme de 40 ans a développé un syndrome sérotoninergique après avoir pris quotidiennement une dose de 450 mg de millepertuis pendant 10 jours. Les symptômes présentés par le patient étaient une agitation, une hyperthermie, une confusion, une hypertension artérielle et une sensation d'oppression dans la poitrine. Au vu de la chronologie des événements et étant donné que le patient a par le passé déjà présenté de tels effets secondaires suite à la prise de médicaments sérotoninergiques (ISRS), les auteurs ont conclu que la survenue du syndrome sérotoninergique était ici attribuée au millepertuis (122).

Une femme ayant été traitée par millepertuis à raison d'une dose quotidienne de 1800 mg pendant 32 jours, a présenté des nausées, des étourdissements, une anorexie, une sécheresse buccale, des frissons, une sensation de soif et une grande fatigue 24h après l'arrêt du traitement. L'intensité des symptômes présentés par la patiente était à son maximum au 3^{ème} jour pour finalement disparaître le 8^{ème} jour. Les auteurs de l'étude ont donc conclu à un syndrome de sevrage (123).

3 cas de réactions phototoxiques au millepertuis ont par le passé été signalés par un dermatologue australien. Les patients à la peau claire et traités par la plante s'étaient exposés au soleil de façon importante. De plus, dans 2 de ces cas, le millepertuis avait été appliqué par voie externe (124). Par la suite, en 2000, une étude conclut que l'utilisation de la plante par voie

topique entraîne une photosensibilisation et ce essentiellement chez des sujets à peau claire (125). Néanmoins, une autre étude n'a révélé aucun effet phototoxique du millepertuis lorsque ce dernier est administré *per os* à des doses allant jusqu'à 1800 mg par jour (126).

Un homme de 41 ans a été admis à l'hôpital pour désorientation et confusion. Cet homme avait suivi un traitement par millepertuis pendant 7 jours. Les symptômes sont apparus après ingestion de vin rouge et de fromage. La tension du patient observée à l'examen était de 210/140 mm Hg. Les auteurs de l'étude attribuent l'hypertension à l'effet inhibiteur du millepertuis sur les monoamines oxydases, associé à une alimentation riche en tyramine. Cependant, ce cas unique rapporté n'est pas suffisant pour conclure à des restrictions alimentaires en cas de traitement par millepertuis (127).

La littérature recense un cas de baisse de la libido sous traitement par millepertuis. Ce dysfonctionnement a disparu après arrêt du traitement (128).

Une femme de 23 ans traitée depuis 6 mois par millepertuis a présenté un collapsus cardiovasculaire quelques minutes seulement après l'induction d'une anesthésie générale. Ce cas a été attribué à la plante en raison d'une probable désensibilisation adrénérgique. Ce phénomène se produit quasiment pour tous les récepteurs de surface lorsque ces derniers sont exposés de façon interrompue ou répétée à un agoniste, ici la composante noradrénergique du millepertuis. La patiente initialement en bonne santé et hospitalisée pour une hystérocopie, ne présentait aucun facteur de risque cardiovasculaire (129).

Une femme de 39 ans a présenté des troubles psychiatriques de type délires et hallucinations. La patiente prenait depuis 6 mois une dose de 900 mg par jour d'extrait de millepertuis titré à 0,3% en hypéricine. Les jours précédents l'apparition des troubles, elle avait augmenté la dose à 1800 mg (130). Un autre cas de trouble psychiatrique de type psychose a été décrit chez une femme de 76 ans. La patiente a été prise d'hallucinations visuelles et de délires paranoïdes 3 semaines après avoir commencé un traitement de 75 mg par jour de millepertuis. Cette dernière n'avait pas d'antécédents médicaux particuliers et ne prenait pas d'autre traitement en parallèle. Les symptômes présentés par la patiente se sont améliorés grâce à la prise de chlorhydrate de donépézil et de rispéridone (131).

La littérature recense 17 cas de troubles psychiatriques sous millepertuis. 12 de ces cas étaient des troubles de type manie ou hypomanie. La responsabilité du millepertuis a été jugée possible pour chacun des cas (132).

B) Données HMPC

Des troubles gastro-intestinaux, des réactions cutanées allergiques, de la fatigue et de l'agitation peuvent survenir lors d'un traitement par millepertuis. La fréquence d'apparition n'est toutefois pas connue. De plus, les individus à peau claire sont susceptibles de développer des symptômes semblables à ceux d'un coup de soleil important si exposition intense au soleil il y a au cours du traitement (121).

8.7) Interactions médicamenteuses

A) Données bibliographiques

Le millepertuis est la plante qui présente le plus grand nombre d'interactions possibles avec des médicaments conventionnels. Pour la plupart de ces interactions, il s'agit d'interactions pharmacocinétiques étant donné que l'hyperforine présente au sein de la plante induit fortement l'isoenzyme 3A4 du CYP450 ainsi que la Pgp. De plus, le millepertuis induirait également les isoenzymes 1A2, 2C9 et 2C19 du CYP450 (133).

Etant donné les nombreuses interactions possibles avec cette plante, ces dernières seront représentées ici sous forme d'un tableau récapitulatif. Il s'agit du Thesaurus des interactions médicamenteuses mis à disposition par l'ANSM (134).

Les interactions seront présentées sous différents niveaux (135):

- **Contre-indication** : La contre-indication revêt un caractère absolu. Elle ne doit pas être transgressée.
- **Association déconseillée** : L'association déconseillée doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque. Elle impose une surveillance étroite du patient.
- **Précaution d'emploi** : C'est le cas le plus fréquent. L'association est possible dès lors que sont respectées, notamment en début de traitement, les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique, ECG, etc...)

- **A prendre en compte** : Le risque d'interaction médicamenteuse existe. Il correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables. Aucune recommandation pratique ne peut être proposée. Il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association.

Thesaurus des interactions médicamenteuses – Mars 2018 : Millepertuis

Interaction	Nature du risque	Conduite à tenir
+ Anticonvulsivants métabolisés	Risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'anticonvulsivant.	Contre-indication
+ Inhibiteurs de la pompe à protons	Risque d'inefficacité du traitement antisécrétoire par augmentation de son métabolisme par le millepertuis.	A prendre en compte
+ AVK	Diminution des concentrations plasmatiques de l'antivitamine K, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (évènement thrombotique).	Contre-indication. En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler l'INR avant puis après l'arrêt du millepertuis.
+ Bédacuiline	Risque de diminution des concentrations plasmatiques de bédacuiline par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.	Association déconseillée
+ Buspirone	Risque de diminution des concentrations plasmatiques de la buspirone par augmentation de son métabolisme par le millepertuis.	Contre-indication
+ Carbamazépine	Risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la carbamazépine.	Association déconseillée
+ Clozapine	Risque d'inefficacité du traitement antipsychotique (diminution des	Contre-indication

	concentrations plasmatiques de clozapine par augmentation de son métabolisme hépatique).	
+ Cobicistat	Risque de diminution de l'efficacité du cobicistat par augmentation de son métabolisme par le millepertuis.	Contre-indication
+ Cyclophosphamide	Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif du cyclophosphamide par le millepertuis, et donc de sa toxicité.	Contre-indication
+ Cyprotérone	Risque de diminution de l'efficacité de la cyprotérone, par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis.	Contre-indication
+ Daclatasvir	Risque de diminution significative des concentrations plasmatiques de daclatasvir par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis.	Contre-indication
+ Dasabuvir	Risque de diminution des concentrations plasmatiques du dasabuvir par le millepertuis.	Contre-indication
+ Digoxine	Diminution de la digoxinémie, en raison de l'effet inducteur du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet, dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (décompensation d'une insuffisance cardiaque).	Contre-indication En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler les concentrations plasmatiques (ou l'efficacité) de la digoxine avant puis après l'arrêt du millepertuis.

+ Docétaxel	Risque de moindre efficacité du taxane par augmentation de son métabolisme par le millepertuis.	Contre-indication
+ Dolutégravir	Risque de diminution des concentrations plasmatiques de dolutégravir par augmentation de son métabolisme par le millepertuis.	Association déconseillée
+ Dronédarone	Diminution importante des concentrations de dronédarone par augmentation de son métabolisme, sans modification notable du métabolite actif.	Association déconseillée
+ Efavirenz	Risque de diminution des concentrations d'efavirenz, avec baisse d'efficacité.	Contre-indication
+ Estroprogestatifs contraceptifs	Diminution des concentrations plasmatiques du contraceptif hormonal, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'une grossesse).	Contre-indication
+ Etoposide	Risque de diminution des concentrations plasmatiques d'étoposide par le millepertuis.	Contre-indication
+ Féxofénadine	Diminution des concentrations plasmatiques de la féxofénadine par le millepertuis.	Contre-indication
+ Glécaprévir + Pibrentasvir	Diminution des concentrations plasmatiques de la bithérapie par augmentation de son métabolisme par le millepertuis.	Contre-indication
+ Hormones thyroïdiennes	Risque de baisse de l'efficacité des hormones thyroïdiennes.	Association déconseillée

+ Idélalisib	Risque de diminution importante des concentrations plasmatiques d'idélalisib par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis.	Association déconseillée
+ IMAO irréversibles	Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.	Précaution d'emploi Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
+ IMAO-A réversibles, y compris oxazolidinones et bleu de méthylène	Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.	Précaution d'emploi Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
+ Immunosuppresseurs	Diminution des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (rejet de greffe).	Contre-indication
+ Inhibiteurs de la 5-alpha réductase	Diminution des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de la 5-alpha réductase par le millepertuis.	Contre-indication
+ Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir	Diminution des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de protéases, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être	Contre-indication En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler les concentrations plasmatiques (ou

	éventuellement graves (baisse de l'efficacité antirétrovirale).	l'efficacité) de l'inhibiteur de protéases avant puis après l'arrêt du millepertuis.
+ Inhibiteurs des tyrosine kinases métabolisés	Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'inhibiteur de tyrosine kinase, par augmentation de son métabolisme par le millepertuis.	Contre-indication
+ ISRS	Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.	Précaution d'emploi Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.
+ Irinotécan	Diminution des concentrations plasmatiques du métabolite actif de l'irinotécan, avec risque d'échec du traitement cytotoxique.	Contre-indication
+ Isavuconazole	Diminution des concentrations plasmatiques d'isavuconazole par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis.	Contre-indication
+ Itraconazole	Risque de diminution importante des concentrations plasmatiques d'itraconazole, avec risque de perte d'efficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis	Contre-indication
+ Ivabradine	Risque de diminution de l'efficacité de l'ivabradine, par augmentation de son métabolisme par le millepertuis.	Association déconseillée
+ Lédipasvir	Risque de diminution importante des concentrations plasmatiques du lédipasvir par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis.	Contre-indication

+ Lomitapide	Risque de diminution des concentrations plasmatiques du lomitapide.	Association déconseillée
+ Lurasidone	Diminution des concentrations plasmatiques de la lurasidone par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis.	Contre-indication
+ Macitentan	Risque de diminution des concentrations plasmatiques de macitentan par augmentation de son métabolisme par le millepertuis.	Association déconseillée
+ Maraviroc	Risque de diminution des concentrations plasmatiques de maraviroc pouvant conduire à une perte de la réponse virologique.	Association déconseillée
+ Méthadone	Diminution des concentrations de méthadone par le millepertuis, avec risque de syndrome de sevrage.	Contre-indication
+ Midazolam	Risque de diminution des concentrations plasmatiques de midazolam par le millepertuis.	A prendre en compte
+ Midostaurine	Diminution des concentrations de midostaurine par le millepertuis.	Contre-indication
+ Névirapine	Risque de diminution significative des concentrations plasmatiques de la névirapine par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis.	Contre-indication
+ Nintédanib	Diminution des concentrations plasmatiques du nintédanib par diminution de son absorption par le millepertuis.	Association déconseillée
+ Olaparib	Risque de diminution des concentrations plasmatiques d'olaparib et de son efficacité, par augmentation de son métabolisme par le millepertuis.	Contre-indication

+ Oxycodone	Diminution des concentrations plasmatiques de l'oxycodone par augmentation de son métabolisme par le millepertuis.	Association déconseillée Adaptation éventuelle de la posologie de l'oxycodone.
+ Paclitaxel	Risque de moindre efficacité du taxane par augmentation de son métabolisme par le millepertuis.	Contre-indication
+ Progestatifs contraceptifs	Diminution des concentrations plasmatiques du contraceptif hormonal, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'une grossesse).	Contre-indication
+ Propafénone	Diminution des concentrations plasmatiques de la propafénone par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis.	Précaution d'emploi Surveillance clinique et ECG. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la propafénone pendant l'association et après l'arrêt du millepertuis.
+ Quétiapine	Diminution très importante des concentrations plasmatiques de quétiapine par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur, avec risque d'inefficacité.	Association déconseillée
+ Régorafénib	Diminution des concentrations plasmatiques de régorafénib par augmentation de son métabolisme par le millepertuis.	Association déconseillée
+ Rilpivirine	Risque de diminution des concentrations plasmatiques de rilpivirine par augmentation de son	Contre-indication

	métabolisme hépatique par le millepertuis.	
+ Siméprévir	Risque de diminution des concentrations plasmatiques de siméprévir par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis.	Association déconseillée
+ Simvastatine	Diminution de l'efficacité de l'hypocholestérolémiant par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis.	Association déconseillée
+ Sofosbuvir	Risque de diminution des concentrations plasmatiques de sofosbuvir par diminution de son absorption intestinale par le millepertuis.	Contre-indication
+ Télithromycine	Diminution des concentrations plasmatiques de la télithromycine, avec risque d'échec du traitement anti-infectieux, par augmentation du métabolisme hépatique de la télithromycine par le millepertuis.	Association déconseillée
+ Théophylline (et par extrapolation, aminophylline)	Diminution des concentrations plasmatiques de la théophylline, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'un trouble ventilatoire obstructif).	Contre-indication En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler les concentrations plasmatiques (ou l'efficacité) du médicament associé avant puis après l'arrêt du millepertuis.
+ Ticagrelor	Risque de diminution importante des concentrations plasmatiques de ticagrelor par augmentation de son	Contre-indication

	métabolisme hépatique par le millepertuis, avec diminution de son effet thérapeutique.	
+ Ulipristal	Risque de diminution de l'effet de l'ulipristal, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.	Association déconseillée Préférer une alternative thérapeutique peu ou pas métabolisée.
+ Velpatasvir	Diminution des concentrations plasmatiques de velpatasvir par le millepertuis, avec possible retentissement sur l'efficacité.	Contre-indication
+ Vérapamil	Réduction importante des concentrations de vérapamil, avec risque de perte de son effet thérapeutique.	Contre-indication
+ Vinca-alcaloïdes cytotoxiques	Risque de moindre efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme par le millepertuis.	Contre-indication
+ Vismodégib	Risque de diminution des concentrations plasmatiques de vismodégib.	Contre-indication
+ Voriconazole	Réduction importante des concentrations de voriconazole, avec risque de perte de son effet thérapeutique.	Contre-indication
+ Voxilaprévir	Diminution des concentrations plasmatiques du voxilaprévir par le millepertuis, avec risque de perte d'efficacité.	Contre-indication

B) Données HMPC

L'extrait sec de millepertuis induit l'activité du CYP3A4, du CYP2C9, du CYP2C19 et de la Pgp. L'utilisation concomitante de cyclosporine, de tacrolimus à usage systémique,

d'amprénavir, d'indinavir et d'autres inhibiteurs de protéase, d'irinotécan et de warfarine est contre-indiquée (voir « **Contre-indications** »).

Des précautions particulières doivent être prises en cas d'utilisation concomitante de toutes les substances médicamenteuses dont le métabolisme est influencé par le CYP3A4, le CYP2C9, le CYP2C19 ou la Pgp (ex. : amitriptyline, féxofénadine, benzodiazépines, méthadone, simvastatine, digoxine, finastéride, ...) étant donné le risque de réduction des concentrations plasmatiques.

La réduction des concentrations plasmatiques des contraceptifs oraux peut entraîner une augmentation des saignements intermenstruels et une réduction de l'efficacité. Les femmes utilisant des contraceptifs oraux doivent prendre des mesures contraceptives supplémentaires si un traitement par millepertuis est tout de même souhaité.

Avant tout acte chirurgical, une interaction éventuelle entre le millepertuis et les produits utilisés pendant l'anesthésie générale/régionale doit être identifiée. Si nécessaire, la spécialité contenant la plante devra être arrêtée.

Après arrêt d'un traitement par millepertuis, l'activité enzymatique élevée revient à la normale dans la semaine qui suit son arrêt.

L'extrait sec de millepertuis peut contribuer aux effets sérotoninergiques lorsqu'il est associé à des antidépresseurs tels que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ex. : sertraline, paroxétine, ...), la buspirone ou les triptans.

Enfin, quel que soit le cas, avant de débiter un traitement par millepertuis, il est recommandé aux patients prenant d'autres médicaments sur ordonnance de consulter un médecin ou un pharmacien (121).

8.8) Grossesse et allaitement

A) Données bibliographiques

L'utilisation sans risque du millepertuis au cours de la grossesse n'a pas pu être conclue malgré des études menées à ce sujet. Chez l'animal, un risque de faible poids de naissance a été mis en évidence. Cependant, chez l'Homme, les études sont insuffisantes pour pouvoir se prononcer (136).

Concernant l'allaitement, 33 mères ayant pris un traitement à base de millepertuis au cours de cette période ont été interrogées. Les données récoltées ont été comparées à celles d'autres mères non traitées par la plante. Le résultat a mis en évidence une augmentation du risque de somnolence et de douleurs de type colique chez l'enfant (137). Au vu du peu de données disponibles, il n'est pas possible de conseiller en toute sécurité le millepertuis chez la femme allaitante.

B) Données HMPC

En l'absence de données cliniques suffisantes, l'utilisation du millepertuis pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée (121).

8.9) Contre-indications

Le millepertuis est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la plante. Il est également contre-indiqué en cas d'association avec la cyclosporine, le tacrolimus à usage systémique, l'amprénavir, l'indinavir et d'autres inhibiteurs de la protéase, l'irinotécan et la warfarine (121).

8.10) Spécialités médicamenteuses disponibles en pharmacie (32) (33)

➤ Millepertuis seul

- **ARKOGELULES® MILLEPERTUIS** (gélule) : extrait sec de la sommité fleurie de millepertuis → 175 mg/gélule.
- **ELUSANES® MILLEPERTUIS** (gélule) : extrait sec de millepertuis → 300 mg/gélule.
- **MILDAC® 300 mg** (comprimé enrobé) : extrait sec de sommité fleurie de millepertuis → 306 mg/comprimé.
- **MILDAC® 600 mg** (comprimé enrobé) : extrait sec de millepertuis → 612 mg/comprimé.
- **MILLEPERTUIS PILEJE®** (comprimé enrobé) : extrait sec de millepertuis → 300 mg/comprimé.
- **PROSOFT®** (comprimé enrobé) : extrait sec de millepertuis → 300 mg/comprimé.

(Le millepertuis est également présent sous forme de complément alimentaire et sous forme de spécialité homéopathique).

8.11) Contribution du pharmacien d'officine

Mme Hypericum, 48 ans, se présente à la pharmacie pour renouveler son ordonnance. Elle pose sur le comptoir une boîte de complément à base de millepertuis qu'elle a pris dans un rayon de la pharmacie. Le pharmacien lui délivre son traitement, quétiapine 300 mg, et l'interroge au sujet du complément qu'elle a choisi. La patiente avoue avoir le moral à zéro et souhaite quelque chose qui puisse l'aider à aller mieux. Elle dit avoir cherché un traitement « naturel » pour être certaine qu'il n'interagisse pas avec son traitement actuel, c'est ainsi qu'elle est tombée sur le millepertuis dans une brochure à ce sujet.

[?] Le pharmacien se méfie tout de suite de l'utilisation du millepertuis chez cette patiente. En effet, cette plante interagit avec de nombreux médicaments car elle induit fortement les isoenzymes 1A2, 3A4, 2C9, 2C19 du CYP450 ainsi que la Pgp. Ces propriétés inductrices font d'elle la plante qui possède le plus grand nombre d'interactions possibles avec des médicaments conventionnels, quétiapine incluse. Ici, le millepertuis risque de diminuer de façon très importante les concentrations plasmatiques de quétiapine par augmentation de son métabolisme hépatique. Tout cela entraînant le risque d'inefficacité du traitement.

[!] Le pharmacien explique à la patiente que le millepertuis est une plante qu'il est risqué d'utiliser étant donné la multitude d'interactions possibles avec les médicaments, et que son utilisation dans son cas risquerait de baisser l'efficacité de la quétiapine. C'est pourquoi il est fortement déconseillé pour elle de se traiter avec cette plante.

Pour pallier à cela, vu que la patiente souhaite quelque chose de « naturel » pour lui remonter le moral, le pharmacien propose alors la prise de granules homéopathique de Gelsemium et d'Ignatia amara.

9) La Passiflore

9.1) Etude botanique

La passiflore officinale, de la famille des *Passifloraceae*, est fréquente dans les buissons du sud des Etats-Unis d'Amérique et du Mexique. C'est une plante grimpante à feuilles alternes, longuement pétiolées, à limbe finement denté. Des vrilles lui permettant de se fixer partent de l'aisselle des feuilles.

Les fleurs sont solitaires et de grande taille. Elles sont caractérisées par 5 sépales épais blancs sur la face inférieure, par 5 pétales blancs, et par une double couronne d'appendices pétaloïdes rouge pourpre sur leur partie extérieure. Elle est également caractérisée par des étamines à anthères orangées et par un ovaire 1-loculaire à trois branches stigmatiques.



Fig. 9 – *Passiflora incarnata*

Le fruit est ovoïde et ressemble à une petite pomme à chair jaune, aplatie, verdâtre à brunâtre.

Les parties aériennes sont constituées de fragments de tiges ligneuses, creuses, grisâtres, striées longitudinalement. Les feuilles, à pétiole velu et orné au voisinage du limbe de 2 glandes nectarifères de couleur foncée, sont profondément divisées en 3 lobes aigus dont le médian est le plus développé. On note la présence de très nombreuses vrilles insérées à l'aisselle des feuilles (16).

9.2) Drogue végétale

Les parties aériennes séchées, fragmentées ou coupées, de *Passiflora incarnata* L. (des fleurs et/ou des fruits peuvent également être présents), et les extraits secs produits à partir de passiflore, font tous deux l'objet d'une monographie à la 10^e édition de la Pharmacopée européenne (3).

9.3) Composition chimique

Les parties aériennes peuvent contenir jusqu'à 2,5 % de flavonoïdes exprimés en vitexine. Ces derniers sont surtout concentrés dans les feuilles, et leur concentration serait maximale juste avant et pendant la floraison. On trouve également dans les parties aériennes de passiflore des alcaloïdes (harmane, harmol et harmine), des acides-phénols, des coumarines, des phytostérols, 1 ml/kg d'huile essentielle, des hétérosides cyanogènes (gynocardine), et du maltol (0,05%) (16).

9.4) Propriétés pharmacologiques

La passiflore est principalement connue pour ses propriétés anxiolytiques et sédatives. Malgré tout, très peu d'études cliniques sur son efficacité dans le traitement de l'insomnie ont été menées. Au contraire, ses propriétés anxiolytiques ont été plus largement analysées.

Une étude réalisée en double aveugle versus placebo et menée chez 41 adultes, a permis de conclure que la consommation quotidienne de 2 g de passiflore (parties aériennes séchées) en infusion améliore la qualité du sommeil (138).

Deux autres études également réalisées en double aveugle versus placebo et menées cette fois-ci sur 60 patients chacune, ont permis d'évaluer l'efficacité de la plante sur l'anxiété préopératoire. L'administration *per os* de 500 mg de passiflore 90 min avant une opération chirurgicale (dans la première étude) ainsi que 700 mg 30 min avant une rachianesthésie (dans la seconde étude), se sont révélés significativement plus efficaces que le placebo dans le but de réduire l'anxiété (139) (140).

Des propriétés antispasmodiques et analgésiques sont également attribués à la passiflore (16).

9.5) Indication et précaution d'emploi

L'HMPC a conclu que sur la base de leur utilisation de longue date, les préparations à base de passiflore peuvent être utilisées pour soulager les symptômes légers du stress et pour traiter les troubles du sommeil (141).

Les spécialités à base de passiflore ne peuvent être utilisées que chez les adultes et adolescents de plus de 12 ans. L'HMPC recommande de consulter un médecin ou un professionnel de santé qualifié si les symptômes persistent au-delà de 2 semaines ou si ces derniers s'aggravent lors de la prise de la plante (141).

9.6) Effets indésirables

A) Données bibliographiques

Une femme de 34 ans ayant consommé de la passiflore a présenté un allongement de l'intervalle QT. Cette dernière a également présenté une somnolence, des épisodes de tachycardie ventriculaire, des nausées, et des vomissements. La patiente ne présentait aucun antécédent de pathologie cardiovasculaire et ne suivait pas d'autre traitement. Ces effets indésirables sont attribués, d'après les auteurs, aux harmanes. On retrouve cette famille d'alcaloïdes au sein de la passiflore (142).

Un homme de 77 ans a présenté une éruption érythémateuse prurigineuse sur la face antérieure et postérieure de la poitrine. Un purpura est également apparu par la suite sur les deux tibias ainsi que sur les chevilles. Enfin, une lymphadénopathie et une hépatosplénomégalie ont également été observées. Le patient prenait depuis 5 ans du cyclopentiazide et du diclofénac. 3 semaines avant l'apparition des symptômes, ce dernier a consommé des comprimés d'extrait de passiflore. Les auteurs ont conclu à un diagnostic de vascularite cutanée imputée à la passiflore, car seulement 7 jours après avoir arrêté le traitement par la plante tout en maintenant les autres traitements en cours, les symptômes ont fini par disparaître (143).

B) Données HMPC

L'HMPC n'a retenu aucun effet indésirable pour la passiflore (144). Cependant, il est recommandé de consulter un médecin ou un professionnel de santé qualifié en cas de survenue d'éventuels effets indésirables.

9.7) Interactions médicamenteuses

A) Données bibliographiques

➔ Interaction avec les amphétamines

Une étude menée chez le rat a montré que l'administration de passiflore à une dose de 250 mg/kg réduit de 39% l'hyperactivité induite par amphétamine administrée par voie sous-cutanée. Les résultats ont été comparés à un groupe contrôle au sein duquel l'amphétamine avait été administrée seule (145).

➔ Interaction avec le phénobarbital

Une étude menée chez le rat a montré que l'administration simultanée de passiflore et de phénobarbital augmente de 53% la durée du sommeil (145).

Il est à noter qu'un cas de pharmacovigilance a fait état de palpitations, tremblements des mains, vertiges et faiblesse musculaire chez un patient traité par lorazépam et prenant en parallèle une spécialité à base de passiflore et de valériane (146).

B) Données HMPC

L'HMPC n'a retenu aucune interaction entre la passiflore et d'autres médicaments (144).

9.8) Grossesse et allaitement

A) Données bibliographiques

L'administration de passiflore à très forte dose (jusqu'à 400 mg/kg/j) chez la souris en gestation n'a révélé aucun effet tératogène (147). Il est cependant préférable de ne pas utiliser la passiflore au cours de la grossesse et de l'allaitement étant donné le manque d'étude clinique concernant les effets de la plante sur le fœtus.

B) Données HMPC

L'innocuité de la passiflore pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie. En l'absence de données suffisantes, l'utilisation de la plante pendant la grossesse et l'allaitement n'est donc pas recommandée (144).

9.9) **Contre-indications**

La passiflore est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la plante (144).

9.10) **Spécialités médicamenteuses disponibles en pharmacie (32) (33)**

A) Passiflore seule

- **ANXEMIL® 200 mg** (comprimé enrobé) : extrait sec de partie aérienne de passiflore → 200 mg/comprimé.
- **ARKOGELULES® PASSIFLORE** (gélule) : poudre des parties aériennes de passiflore → 300 mg/gélule.
- **ELUSANES® PASSIFLORE 200 mg** (gélule) : extrait sec de partie aérienne de passiflore → 200 mg/gélule.
- **NIRVA® 100 mg** (gélule) : extrait sec de partie aérienne de passiflore → 100 mg/gélule.

B) Passiflore en association

- **BIOCARDE®** (solution buvable) : teinture de passiflore → 10 ml/100 ml. En association avec aubépine, valériane, avoine, feuille de mélisse, et agripaume.
- **DORMICALM®** (comprimé enrobé) : extrait sec de partie aérienne de passiflore → 80 mg/comprimé. En association avec valériane et mélisse.
- **ELUSANES® NATUDOR** (gélule) : extrait sec de partie aérienne de passiflore → 67,5 mg/gélule. En association avec aubépine.
- **EUPHYTOSE®** (comprimé enrobé) : extrait sec de passiflore → 40 mg/comprimé. En association avec valériane, aubépine et ballote.

- **SANTANE N9®** (mélange de plantes pour tisane en sachet-dose) : passiflore → 0,255 g/sachet-dose de 1,50 g. En association avec aubépine, tilleul, mélisse, et houblon.
- **SANTANE N9®** (mélange de plantes pour tisane en vrac) : passiflore → 17 g/100 g. En association avec aubépine, tilleul, mélisse, et houblon.
- **SEDATIF TIBER®** (sirop) : extrait fluide de passiflore → 5 g/100 g. En association avec aubépine, bromure de sodium, et bromure de potassium.

(La passiflore est également présente sous forme de complément alimentaire et sous forme de spécialité homéopathique).

9.11) Contribution du pharmacien d'officine

M. Passiflora, 60 ans, se présente à la pharmacie avec une ordonnance. Souffrant de troubles du sommeil, il est traité par lormétazépan 2 mg. En discutant avec le pharmacien, il explique ne plus supporter ce traitement car il a été récemment pris de somnolence diurne. Malgré tout, devant être opérationnel à son travail, il dit ne pas pouvoir se passer de ce dernier au risque de ne pas fermer l'œil de la nuit. De plus, il se plaint d'une toux sèche survenant exclusivement le soir, ce qui l'empêche également de s'endormir. Après interrogatoire du pharmacien, on apprend qu'il traite sa toux avec un sirop à base d'oxomémazine qu'il a retrouvé dans son armoire à pharmacie, et que sa femme lui prépare tous les soirs depuis une semaine une infusion de passiflore pour le détendre.

[?] Le pharmacien comprend rapidement d'où viennent les symptômes de somnolence diurne présentés par le patient. Effectivement, on a affaire ici à une association entre 3 actifs présentant un effet en commun à savoir la sédation. Le lormétazépan est une benzodiazépine hypnotique de durée d'action moyenne, l'oxomémazine est un antihistaminique de la famille des phénothiazines qui possède des propriétés antitussives et sédatives, et la passiflore est une plante communément utilisée pour traiter les troubles du sommeil. Devant une telle association, et par addition d'effet, il n'est pas surprenant que ce patient soit pris de somnolence au cours de la journée.

⚠ Le pharmacien explique au patient que c'est l'association de son traitement, du sirop antitussif et de l'infusion de passiflore qui est sûrement à l'origine de ce phénomène de somnolence diurne. Il lui conseille d'arrêter la prise du sirop et de l'infusion de passiflore.

Pour remplacer l'infusion il lui propose, s'il le souhaite, la prise de granules homéopathiques de passiflora composé. Enfin, pour traiter sa toux, le pharmacien conseille au patient un sirop à base d'un complexe de composants homéopathiques pour toux sèche.

10) Le Séné

10.1) Etude botanique

Le séné, de la famille des *Fabaceae*, est un sous-arbrisseau à feuilles composées paripennées.

Les fleurs, 4-cycliques 5-mères, zygomorphes, ont un calice en quinconce, une corolle de pétales jaunes veinés de brun à préfloraison imbriquée ascendante, et un androcée partiellement staminodial.



Fig. 10 – *Cassia senna*

Le fruit, une gousse aplatie parcheminée et déhiscente, est composé de 6 à 8 graines. Le fruit du séné d'Alexandrie est aplati, réniforme, plutôt arqué, assez large et son tégument présente un réseau de rides proéminentes. Celui du séné de Tinnevely est plus allongé et son tégument présente un réseau discontinu de rides transversales et sinueuses.

Les folioles du séné de Tinnevely sont lancéolées, aiguës, légèrement asymétriques à la base ; les deux faces, lisses, portent un petit nombre de poils courts. Les folioles du séné d'Alexandrie sont également lancéolées, asymétriques à la base, et mucronées (terminées brusquement en pointe courte). Les deux faces sont finement pubescentes. Les nervures latérales sont anastomosées en une nervure marginale.

Les deux espèces sont originaires des régions désertiques. Le séné de Tinnevely, originaire d'Arabie, est spontané en Afrique orientale (Somalie) et en Asie, jusqu'au Punjab. Il est actuellement cultivé au Pakistan et en Inde, dans le sud-est du Tamilnadu (Madras). Le séné d'Alexandrie croît naturellement dans le nord-est de l'Afrique ; il est récolté et cultivé au Soudan (16).

10.2) Drogue végétale

Les folioles séchées de *Cassia senna* L. (syn. *Cassia acutifolia* Delile), connu sous le nom de séné d'Alexandrie ou de Khartoum, ou de *Cassia angustifolia* Vahl, connu sous le nom de séné de l'Inde ou de Tinnevely, ou du mélange des 2 espèces, font l'objet d'une monographie à la 10^e édition de la Pharmacopée européenne. Le fruit séché de *Cassia senna* L. (syn. *Cassia acutifolia* Delile) et de *Cassia angustifolia* Vahl, ainsi que les extraits secs titrés produits à partir de *Feuille de séné*, font également l'objet d'une monographie à la 10^e édition de la Pharmacopée européenne (3).

10.3) Composition chimique

La composition des folioles et des gousses des deux espèces est très voisine, les différences étant plutôt quantitatives que qualitatives. La feuille est constituée de mucilages (2 à 3%), d'hétérosides dianthroniques (sennosides, dérivés anthraquinoniques), d'hétérosides naphthaléniques, de flavonoïdes et d'huile essentielle.

Le fruit du séné est également composé de sennosides et de dérivés anthraquinoniques dont la teneur peut varier selon l'espèce. On retrouve aussi des mucilages et des flavonoïdes (16).

10.4) Propriétés pharmacologiques

On utilise le séné pour ses fortes propriétés laxatives dans le traitement des troubles du transit de type constipation. Selon la dose administrée, le séné exercera une action laxative ou purgative plus ou moins violente. Aux doses thérapeutiques habituelles ce sont des laxatifs stimulants. Ainsi, le qualificatif de « laxatif irritant » qui leur est parfois attribué ne semble pas justifié (16).

10.5) Indication et précaution d'emploi

L'HMPC a conclu que la foliole et le fruit du séné sont tous deux utilisés à court terme dans le traitement des constipations occasionnelles (148).

Les patients sous glycosides cardiaques, antiarythmiques, médicaments induisant un allongement de l'intervalle QT, diurétiques, adrénocorticoïdes ou encore racines de réglisse, doivent consulter un médecin avant de prendre une spécialité à base de séné.

Comme pour tous les laxatifs, le séné ne doit pas être utilisé par les patients souffrant d'impaction fécale (blocage de selles déshydratées au niveau du rectum) et de troubles gastro-intestinaux non diagnostiqués (aigus ou persistants. ex. : douleurs abdominales, nausées, vomissements, ...), sauf avis contraire d'un médecin, car ces symptômes peuvent être des signes d'occlusion intestinale (iléus) potentiel ou existant.

Si la prise de laxatifs est nécessaire au quotidien, il convient de rechercher la cause de la constipation. L'utilisation à long terme de laxatifs devrait être évitée. Effectivement, si des laxatifs stimulants sont pris sur du long terme, cela peut entraîner une altération de la fonction de l'intestin ainsi qu'une dépendance aux laxatifs. Les préparations à base de séné ne doivent donc être utilisées que si un effet thérapeutique ne peut être obtenu par un changement de régime alimentaire ou par l'administration d'agents augmentant le volume du bol fécal.

Lorsque les préparations à base de séné sont administrées à des adultes incontinents, les protections se doivent d'être changées plus souvent afin d'éviter un contact prolongé de la peau avec les fèces.

Enfin, les patients souffrant de troubles rénaux doivent être conscients d'un possible déséquilibre électrolytique lors de l'utilisation de spécialités à base de séné (148) (149).

10.6) Effets indésirables

A) Données bibliographiques

D'une manière générale, l'abus de laxatifs anthracéniques entraîne une inflammation de la muqueuse colique et, sur le long terme, des modifications anatomopathologiques irréversibles. Un lien entre certains cancers coliques et une consommation prolongée d'anthraquinones a même été abordé dans une étude menée sur 1095 patients (150). Ce risque reste néanmoins controversé car une autre étude a permis de constater une consommation similaire de laxatif chez 723 patients sains et 685 patients atteints de cancers colorectaux (sexe et âges identiques) (151).

B) Données HMPC

Des réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire, exanthème local ou généralisé) peuvent survenir lors de l'utilisation de spécialités à base de séné. Ces dernières peuvent également provoquer des douleurs abdominales, des spasmes et des diarrhées, en particulier chez les patients présentant un syndrome du côlon irritable. Cependant, ces symptômes peuvent également survenir à la suite d'un surdosage. Dans de tels cas, une réduction de la dose est nécessaire.

L'utilisation chronique de spécialités à base de séné peut entraîner des troubles de l'équilibre hydrique et du métabolisme électrolytique, mais également une albuminurie ainsi qu'une hématurie. En outre, une utilisation chronique peut provoquer une pigmentation de la muqueuse intestinale (pseudomélanose coli), qui disparaît généralement lorsque le patient arrête de prendre la spécialité en question.

Une décoloration (cliniquement non significative) de l'urine jaune ou rouge brun (dépendant du pH) par les métabolites, peut également survenir pendant le traitement (148) (149).

10.7) Interactions médicamenteuses

➤ Données HMPC

L'hypokaliémie (résultante d'un abus de laxatif à long terme) potentialise l'action des glycosides cardiaques et interagit avec les médicaments antiarythmiques, les médicaments induisant une réversion du rythme sinusal (ex. : la quinidine), et avec les médicaments induisant un allongement de l'intervalle QT.

L'utilisation concomitante avec d'autres médicaments induisant une hypokaliémie (ex. : les diurétiques, les corticostéroïdes, la racine de réglisse, ...) peut accentuer le déséquilibre électrolytique (148) (149).

10.8) Grossesse et allaitement

➤ Données HMPC

Aucun effet indésirable ou préjudiciable n'a été signalé chez la femme enceinte et sur le fœtus lorsque la spécialité à base de séné est utilisée à la posologie recommandée.

En raison de données expérimentales concernant le risque génotoxique de plusieurs anthranoïdes, l'utilisation reste à éviter au cours du premier trimestre de grossesse.

Néanmoins, le suivi des grossesses ayant été exposées à ce type de plantes est insuffisant pour pouvoir les conseiller en toute sécurité chez la femme enceinte et établir leur innocuité sur le fœtus. Il est donc préférable de s'en tenir aux traitements de première intention (laxatifs de lest, laxatifs locaux, et laxatifs osmotiques) avant d'envisager l'utilisation de ce laxatif stimulant.

En ce qui concerne l'allaitement, étant donné le manque de données suffisantes sur l'excrétion des métabolites dans le lait maternel, l'utilisation des plantes à dérivés hydroxyanthracéniques n'est pas recommandée chez la femme allaitante (148) (149).

10.9) Contre-indications

Le séné est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la plante. Il est également contre-indiqué chez les patients présentant une obstruction intestinale, une atonie, une appendicite, une maladie

inflammatoire du côlon (maladie de Crohn, colite ulcéreuse, ...), des douleurs abdominales d'origine inconnue, ou encore un état de déshydratation grave avec déplétion d'eau et d'électrolytes. Enfin, le séné est contre-indiqué chez les enfants de moins de 12 ans (148) (149).

10.10 Spécialités médicamenteuses disponibles en pharmacie (32) (33)

A) Séné seul

- **GRAINS DE VALS® 12,5 mg** (comprimé enrobé) : extrait sec titré de feuille de séné → 12,5 mg/comprimé.
- **HERBESAN®** (mélange de plantes pour tisane, sachets-dose) : feuille de séné → 0,80 g/sachet-dose de 2g.
- **MEDIFLOR® N°7 CONTRE LA CONSTIPATION PASSAGERE** (mélange de plantes pour tisane en sachet-dose) : feuille de séné → 0,72 g/sachet-dose de 1,8 g.
- **TISANE PROVENCALE® N°1** (plantes pour tisane en sachet) : feuille de séné → 12,5 mg/sachet-dose de 1,7 g.
- **X-PREP®** (poudre orale en sachet) : extrait sec titré de feuille de séné → 2,40 g/5g.

B) Séné en association

- **AGIOLAX®** (granulés) : fruit de séné d'Inde ou de Tinnevely → 10 à 13,15 g/100 g. En association avec ispaghul.
- **BOLDOFLORINE®** (comprimé pelliculé) : extrait sec de feuille de séné → 27,800 mg/comprimé. En association avec boldine et romarin.
- **BOLDOFLORINE®** (mélange de plantes pour tisane en sachet-dose) : feuille de séné → 0,175 g/sachet-dose de 1,63 g. En association avec boldo, bourdaine, et romarin.
- **IDEOLAXYL®** (comprimé pelliculé) : extrait sec de feuille de séné d'Inde → 14 mg/comprimé. En association avec aloès.
- **MODANE®** (comprimé enrobé) : extrait sec de séné → 26 mg/comprimé. En association avec pantothénate de calcium.
- **SANTANE® C 6** (mélange de plantes pour tisane en sachet-dose) : feuille de séné → 10,8 mg à 12,5 mg/sachet-dose de 2 g. En association avec mauve.

- **YERBALAXA®** (plantes pour tisane en sachet dose) : feuille de séné → 800 mg/sachet dose de 2 g. En association avec bourdaine et mauve.

(Le séné est également présent sous forme de complément alimentaire).

10.11) Contribution du pharmacien d'officine

Mme Cassia, 59 ans, se présente à la pharmacie. Elle explique au pharmacien être gênée par une constipation qu'elle souhaiterait traiter par quelque chose de « naturel ». Sur les conseils de sa sœur, elle demande alors une spécialité à base de séné. Après interrogatoire du pharmacien, on apprend qu'elle est traitée par digoxine pour une insuffisance cardiaque.

[?] Le pharmacien analyse le cas afin de déceler une potentielle interaction avant de délivrer le produit demandé. La digoxine est un antiarythmique de la famille des digitaliques. Le séné, quant à lui, est une plante possédant de fortes propriétés laxatives et pouvant entraîner des hypokaliémies de par son action sur les échanges hydro-électrolytiques. Or, la toxicité de la digoxine est augmentée en cas d'hypokaliémie. Cette interaction ne fait pas l'objet d'une contre-indication absolue, mais par précaution, le pharmacien préférera ne pas délivrer la spécialité à base de séné.

[!] Le pharmacien explique à la patiente que ce laxatif pourtant « naturel » peut interagir avec son traitement en cours et en augmenter la toxicité. Il lui rappellera dans un premier temps quelques règles hygiéno-diététiques comme l'enrichissement de l'alimentation en fibres végétales et en boisson (eau), ou encore la pratique d'une activité physique. Enfin, pour la soulager, il lui conseillera plutôt un laxatif doux tel que le son de blé (laxatif de lest) ou le macrogol (laxatif osmotique).

11) Le Théier

11.1) Etude botanique

Spontané, le théier, de la famille des *Theaceae*, est un petit arbre de 5 à 10 m de hauteur, très rameux, à feuilles persistantes, molles et duveteuses lorsqu'elles sont jeunes, coriaces et presque glabres lorsqu'elles sont âgées. Les feuilles peuvent être petites (Chine) ou plus développées (« var. » *assamica* de l'Inde). Les fleurs, elles, sont solitaires ou par 2-3 et régulièrement à 6-9 pétales blancs.

En culture, les théiers sont régulièrement taillés dans le but de les maintenir à environ 1,2 m de hauteur afin d'en faciliter la récolte. Celle-ci est le plus souvent faite à la main : on récolte en effet uniquement le bourgeon terminal non épanoui et les premières feuilles, jeunes et souples.



Fig. 11 – *Camellia sinensis*

Il existe de très nombreuses sortes de thés commerciaux (selon les variétés botaniques, l'âge des feuilles, l'origine géographique, etc...). On distingue le thé vert, le thé noir et le thé oolong. La « fermentation » de la feuille du théier modifie sa composition, son aspect, son odeur ainsi que le goût et l'arôme de l'infusion qu'il sert à préparer. La teneur en caféine, elle, n'est pratiquement pas modifiée par la fermentation.

La feuille de thé vert, vert grisâtre, est généralement roulée, repliée, tordue sur elle-même. Les bords des $\frac{3}{4}$ supérieurs du limbe présentent des dents composées d'un coussinet portant une pointe noirâtre recourbée en griffe (16).

11.2) Drogue végétale

La feuille, jeune, non fermentée, soumise à une dessiccation rapide à chaud, de *Camellia sinensis* L. Kuntze et ses variétés cultivées, font l'objet d'une monographie à la 10^e édition de la Pharmacopée européenne (3).

11.3) Composition chimique

La feuille de théier non fermentée est riche en polyphénols regroupant des tanins (10 à 20 %), des acides phénols (acide caféique, acide chlorogénique), et des catéchines. Elle contient également des protéines (15-20 %) et des acides aminés (3 %, principalement de la théanine), des glucides (5 %), de l'acide ascorbique, des vitamines du groupe B, du fluor, et des bases puriques principalement représentées par la caféine (2 à 4 % selon les variétés). Cette caféine du thé est encore parfois dénommée (à tort) théine. On note également la présence d'hétérosides d'alcools terpéniques, aliphatiques et aromatiques : leur hydrolyse libère des constituants qui contribuent à l'arôme de l'infusion. Utilisée en infusion, la plante apporte jusqu'à 60 mg de caféine par tasse de 100 ml (16).

11.4) Propriétés pharmacologiques

Diverses propriétés sont attribuées au thé. Il fut d'ailleurs, en Orient, une plante médicinale avant d'être une boisson. On connaît ses effets stimulants liés à la caféine, et son action sur la diurèse. De plus, comme beaucoup d'autres phénols structuralement voisins, les flavanes de la feuille de théier et les théaflavines sont des antioxydants, des piègeurs de radicaux libres (16).

Le thé vert propose également d'autres propriétés intéressantes pour favoriser la perte de poids puisque ce dernier favorise l'activité du système nerveux sympathique par l'intermédiaire de la noradrénaline et augmente donc les dépenses énergétiques ainsi que la lipolyse. La caféine et les catéchines agissent ensemble pour favoriser l'action du neurotransmetteur (152) :

- La caféine diminue la dégradation de l'AMPc (Adénosine Monophosphate Cyclique) en inhibant la phosphodiesterase, ce qui entraîne donc l'augmentation de la concentration en noradrénaline dans la fente synaptique.
- Les catéchines inhibent la catéchol-O-méthyltransférase, qui est l'enzyme responsable de la dégradation de la noradrénaline.

11.5) Indication et précaution d'emploi

L'HMPC a conclu que, sur la base de leur utilisation de longue date, les préparations contenant du thé vert peuvent être utilisées pour soulager la fatigue et l'asthénie (153).

La possible utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'a pas été établie faute de données suffisantes. Il est recommandé de ne pas prendre les spécialités à base de thé vert avant l'heure du coucher car ces dernières peuvent causer des troubles du sommeil. Si les symptômes s'aggravent pendant l'utilisation des spécialités à base de thé vert, l'HMPC conseille de consulter un médecin ou un professionnel de santé qualifié (153).

11.6) Effets indésirables

A) Données bibliographiques

La caféine que l'on retrouve dans le thé vert peut être responsable d'anxiété, de nervosité, d'hypertension artérielle, d'insomnie, de troubles du rythme cardiaque, mais également de symptômes de sevrage tels que la fatigue, la somnolence ou les céphalées (154).

Une revue de la littérature publiée en 2009 a rapporté 34 cas de toxicité hépatique secondaire à la consommation de spécialités à base de thé vert. Pour 27 des cas recensés, la plante semble être la cause de l'atteinte hépatique. Il est à noter que les durées de traitement avant apparition des symptômes varient entre 7 jours et 3 mois et que les doses de thé vert consommées ne sont pas précisées. Les auteurs imputent la toxicité hépatique de la plante aux catéchines présentes dans ses feuilles et plus particulièrement à l'EGCG. Cependant, des administrations répétées sont nécessaires pour atteindre des taux plasmatiques toxiques en catéchine (155).

Une femme de 38 ans a présenté un purpura thrombopénique thrombotique après avoir consommé 200 mg d'extrait de thé vert pendant 2 mois dans le but de perdre du poids. Les auteurs ont attribué ce phénomène à la plante (156).

B) Données HMPC

L'HMPC n'a retenu aucun effet indésirable avéré pour la feuille de thé (153). Cependant, il est recommandé de consulter un médecin ou un professionnel de santé qualifié en cas de survenue d'éventuels effets indésirables.

11.7) Interactions médicamenteuses

A) Données bibliographiques

➔ Interaction avec les antiagrégants plaquettaires

Deux études *in vitro* et chez l'animal ont permis d'attribuer aux catéchines du thé vert un effet antiagrégant plaquettaire. Leur association augmente donc le risque de saignements, cependant l'utilisation de la plante chez les patients traités par acide acétylsalicylique ou clopidogrel n'est tout de même pas contre-indiquée (157).

➔ Interaction avec le bortézomib

Une étude a été menée dans le but d'établir l'effet du thé vert sur l'efficacité du bortézomib, un inhibiteur du protéasome utilisé dans le traitement du myélome multiple. Les auteurs s'attendaient à observer une augmentation de l'effet anticancéreux mais les constituants de la plante, en particulier l'EGCG, ont exercé un effet inhibiteur sur le bortézomib. Il est donc vivement recommandé aux patients traités par la molécule de ne pas consommer de spécialités à base de thé vert (158).

➔ Interaction avec le fer

Une diminution significative de l'absorption du fer a été mise en évidence chez 10 femmes consommant régulièrement une spécialité à base de thé vert contenant 37 mg de catéchines (159). Les tanins présents dans la plante forment un complexe insoluble avec le fer, ce qui empêche alors son absorption. Les patients en carence martiale et supplémentés en fer doivent donc éviter de consommer du thé vert.

➔ Interaction avec la warfarine

Un homme de 44 ans traité par warfarine a vu son INR passer de 3,79 à 1,37 en seulement quelques jours. La semaine précédant la mesure de son dernier INR, ce dernier avait consommé quotidiennement 2 à 4 L de thé vert. Suite à l'arrêt de la boisson, l'INR du patient est remonté à 2,55. Bien que les feuilles de thé vert contiennent de la vitamine K, cette dernière ne se retrouve qu'en très faible quantité dans l'eau une fois les feuilles infusées. Le mécanisme de cette interaction reste donc inexpliqué. Ainsi, les patients traités par AVK peuvent s'ils le

souhaitent consommer du thé vert à condition de le consommer en quantité raisonnable afin d'éviter une variation de l'INR (160).

B) Données HMPC

Les préparations à base de thé vert contiennent de la caféine qui réduit l'action des substances sédatives et augmente les effets secondaires causés par les médicaments sympathomimétiques (153).

11.8) **Grossesse et allaitement**

➤ Données HMPC

L'innocuité du thé ou de la feuille de thé pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie. En l'absence de données suffisantes, l'utilisation de la plante pendant ces deux périodes n'est pas recommandée (153).

11.9) **Contre-indications**

Le théier est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la plante. Il est également contre-indiqué chez les patients présentant un ulcère gastrique ou duodéal, des troubles cardiovasculaires tels que l'hypertension et l'arythmie, et chez les patients présentant une hyperthyroïdie (153).

11.10) **Spécialités médicamenteuses et compléments alimentaires disponibles en pharmacie (32) (33)**

A) Thé vert seul

- **VEREGEN 10 %** (pommade) : extrait sec de feuille de thé vert → 100 mg/1 g.

B) Thé vert en association

- **SANTANE® 01 MINCEUR** (plantes pour tisane en sachet-dose) : thé vert → 0,225 g/sachet-dose de 1,5 g. En association avec cassis, orthosiphon, frêne, et menthe poivrée.

On retrouve le plus souvent le thé vert sous forme de complément alimentaire, seul ou en association (ex. : **ARKOGELULES® Thé vert Bio** [gélule], **BIOPUR INFUSION® thé vert digestion** [plantes pour tisane en sachet-dose], **DAYANG® Thé vert Bio** [gélule], etc...).

11.11) Contribution du pharmacien d'officine

Mme. Camellia, 29 ans, se présente à la pharmacie pour renouveler son ordonnance. Enceinte, elle est traitée par Tardyferon® 80 mg pour pallier une carence martiale. En discutant avec le pharmacien elle explique être fatiguée, présenter des vertiges lorsqu'elle se lève d'une chaise et être lassée par le teint pâle qu'elle a depuis quelques jours. Elle dit devoir aller faire une prise de sang que lui a prescrit son médecin car il suspecte une potentielle anémie. Après interrogatoire du pharmacien, on apprend qu'elle consomme plusieurs fois par jour des infusions de thé vert.

[?] Le pharmacien fait rapidement le lien entre les symptômes présentés par la patiente et sa consommation excessive de thé vert. Effectivement, ce dernier forme un complexe insoluble avec le fer, ce qui empêche alors son absorption. Autrement dit, la consommation de la plante rend le traitement inefficace, ce qui accentue la carence en fer. Cette dernière pouvant entraîner la survenue d'une anémie par carence martiale.

[/!] Le pharmacien explique à la patiente que la consommation d'infusion de thé vert en grande quantité entraîne l'inefficacité du traitement de supplémentation en fer qu'elle prend en parallèle. Il lui explique également que le fer est un élément indispensable à la synthèse de l'hémoglobine et donc qu'en l'absence de ce dernier, il est possible qu'une anémie par carence martiale puisse apparaître.

Le pharmacien conseille à la patiente de stopper sa consommation quotidienne de thé vert afin que l'efficacité du traitement par Tardyferon® soit optimale.

12) La Valériane

12.1) Etude botanique

Valeriana officinalis, de la famille des *Caprifoliaceae*, est une espèce regroupant, à l'état naturel, plusieurs sous-espèces différant entre elles par leur degré de ploïdie. Le type diploïde, $2n = 14$ (*V. officinalis*), est une herbe vivace à tige creuse et cannelée portant des feuilles en rosette à la base. Ces dernières, opposées sur la tige et pennatiséquées, comprennent de 11 à 19 folioles lancéolées, toutes de même largeur. Les fleurs zygomorphes, pentamères, blanches ou rosées, sont groupées en inflorescences cymeuses



Fig. 12 – *Valeriana officinalis*

terminales. Le calice se développe en aigrette plumeuse (pappus). Commune dans les bois humides, les fossés et au bord des cours d'eau de presque toute l'Europe, la valériane est cultivée pour les besoins de la droguerie.

Le rhizome, gris-brun clair ou gris-jaune, est conique à cylindrique. Il est masqué par de nombreuses longues racines de faible diamètre qui le recouvrent le plus souvent entièrement ; les racines latérales, filiformes, sont peu nombreuses. Le rhizome est accompagné de stolons à nœuds saillants et entre-nœuds striés, de 20 à 50 mm de longueur (16).

12.2) Drogue végétale

Les organes souterrains séchés, entiers ou fragmentés de *Valeriana officinalis* L. s.l., comprenant le rhizome entouré des racines et les stolons, les extraits aqueux sec et hydroalcoolique sec de racine de valériane, ainsi que la teinture produite à partir de racine de valériane, font tous l'objet d'une monographie à la 10^e édition de la Pharmacopée européenne (3).

12.3) Composition chimique

Les organes souterrains sont principalement constitués d'iridoïdes (valépotriates) et d'acides sesquiterpéniques (acide valérénique, iso-valérénique, acétoxy-valérénique et hydroxyvalérénique). Ces sesquiterpènes constituent une fraction de l'huile essentielle qui renferme également de nombreux monoterpènes. Ont été, en outre, isolées des parties souterraines de la plante des traces d'alkaloïdes (actinidine, naphtyridylméthylcétone), des lignanes (hydroxypinorésinol), des flavonoïdes (6-méthyl-apigénol, linarine), divers acides-phénols et de l'acide γ -amino-butérique (16).

12.4) Propriétés pharmacologiques

La bibliographie sur la pharmacologie de la valériane est riche de données contradictoires : alors que divers auteurs avaient mis en évidence des propriétés sédatives et anticonvulsivantes, un travail récent, conduit chez la souris, a établi l'existence de propriétés anxiolytiques et antidépressives, mais n'a constaté aucun effet sédatif ou myorelaxant. Pourtant, l'usage de la valériane pour traiter l'anxiété et les troubles du sommeil a été reconnu par l'OMS. En 2006, 16 études concernant l'effet de la plante sur le sommeil ont été analysées. L'ensemble de ces études comptaient au total 1093 patients. Les résultats ont montré un effet bénéfique de la plante sur la qualité du sommeil (161).

Une autre étude menée chez 121 patients insomniaques sans pathologie organique ni psychiatrique a permis de démontrer une nette amélioration de la qualité du sommeil. L'étude a été menée sur l'administration quotidienne de 600 mg d'extrait hydroalcoolique de valériane versus placebo. L'efficacité a été jugée « bonne » voire « très bonne » par 66% des patients traités par valériane contre 26% des patients du groupe placebo (162). Des études menées chez

l'animal suggèrent que l'acide valérénique retrouvé dans la plante se fixerait directement sur le récepteur GABA-A (163).

12.5) Indication et précaution d'emploi

L'HMPC a conclu qu'une préparation spécifique contenant de la racine de valériane sous forme d'extrait sec obtenu par extraction par l'éthanol peut être utilisée pour soulager la tension nerveuse légère et les troubles du sommeil.

L'HMPC a également conclu que, sur la base de leur utilisation de longue date, les autres préparations à base de racine de valériane peuvent être utilisées pour soulager les symptômes légers du stress et favoriser le sommeil (164).

L'utilisation des préparations à base de valériane n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 12 ans en raison d'un manque de données sur la sécurité et l'efficacité. Si les symptômes s'aggravent pendant l'utilisation de la spécialité en question, l'HMPC recommande de consulter un médecin ou un pharmacien (165).

12.6) Effets indésirables

A) Données bibliographiques

Des patients traités par valériane ont présenté des troubles gastro-intestinaux de type nausées et diarrhée, ainsi que des troubles neurologiques légers de type somnolence, céphalées et vertiges (166).

30 min après avoir consommé 20 g de poudre de racine de valériane (soit 20 fois la dose thérapeutique recommandée), un homme de 18 ans a présenté les symptômes suivants : crampes abdominales, fatigue, sensation d'oppression dans la poitrine, confusion et tremblements. L'ensemble des symptômes ont été résolutifs dans les 24h. Il est donc à noter qu'un surdosage en valériane ne semble pas mettre le pronostic vital en jeu (167).

Un jeune garçon de 13 ans s'automédiquant avec de l'Euphytose® a présenté une hépatite fulminante. On retrouve dans cette spécialité une association de valériane, passiflore, aubépine

et ballote. Une greffe hépatique a été nécessaire et la biopsie du foie atteint a révélé une nécrose non spécifique de plus de 90% des hépatocytes. Après investigation et recherche de différentes étiologies, ce phénomène a été attribué à la prise quotidienne d'Euphytose® (168). La valériane et la ballote contenues dans cette spécialité peuvent toutes deux être responsables de la toxicité hépatique décrite. Effectivement, la ballote présente une composition proche de la germandrée petit-chêne, une plante impliquée dans la survenue d'hépatites cytolytiques aiguës et dont les spécialités ont été retirées du marché français. Concernant la valériane, des cas de toxicité hépatique sont également décrits. Une femme de 27 ans ayant consommé deux fois par jour pendant 3 mois une dose de 300 mg de valériane, a présenté une hépatomégalie, une élévation des enzymes hépatiques et une sensibilité épigastrique. Toute autre étiologie d'atteinte hépatique a été écartée (169). De plus, un autre cas similaire à celui-ci a été observé chez une femme de 50 ans qui avait consommé des infusions de valériane pendant une durée de 3 semaines (170).

Un effet cytotoxique et mutagène est également attribué à la valériane. En effet, la synthèse des protéines et des acides nucléiques est inhibée par les valépotriates contenus dans la plante (171). Le risque cytotoxique et mutagène doit être pris en compte si utilisation prolongée de valériane il y a. C'est pourquoi il est plus sûr de choisir des extraits dépourvus de valépotriates. On préférera alors les extraits aqueux, les infusions ou encore les extraits hydroalcooliques de titre alcoolique faible. D'autre part, on évitera donc les extraits de poudre de plante et les extraits alcooliques de titre élevé.

B) Données HMPC

Des symptômes gastro-intestinaux (ex. : nausée, crampes abdominales, ...) peuvent survenir après l'ingestion de préparations à base de racine de valériane. Leur fréquence d'apparition n'est toutefois pas connue.

12.7) Interactions médicamenteuses

A) Données bibliographiques

➔ Interaction avec les substances sédatives

Des études menées chez l'animal ont permis de démontrer une augmentation de l'effet sédatif des barbituriques lorsqu'ils sont associés à la valériane (172). Par précaution, la plante ne doit donc pas être administrée en concomitance avec les barbituriques, les benzodiazépines ou avec toutes autres substances sédatives comme par exemple l'alcool et les antihistaminiques.

➔ Interaction avec les anesthésiques

Au même titre que l'interaction avec les substances sédatives, la valériane augmenterait également l'effet des anesthésiques. C'est pourquoi il est recommandé d'arrêter tout traitement à base de valériane deux jours avant une anesthésie générale (173).

B) Données HMPC

L'HMPC n'a retenu aucune interaction entre la valériane et d'autres médicaments (165).

12.8) Grossesse et allaitement

A) Données bibliographiques

Une étude menée chez le rat n'a révélé aucun effet délétère de la valériane sur le développement embryonnaire et ce à des doses 65 fois plus élevées que celles recommandées chez l'Homme (174). Cependant, une autre étude a permis d'observer que l'administration de valériane chez la souris gravide entraîne une diminution des taux de zinc dans le cerveau du fœtus. Notons qu'une carence en zinc peut être à l'origine de malformations du squelette et du SNC (175). Tout cela pousse donc à déconseiller l'utilisation de la plante au cours de la grossesse. De plus, en raison de l'absence de données sur le passage de la valériane dans le lait maternel, il est également déconseillé de consommer la plante au cours de l'allaitement.

B) Données HMPC

L'innocuité de la valériane pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie. En l'absence de données suffisantes, l'utilisation de la plante pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée.

12.9) **Contre-indications**

La valériane est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la plante.

De plus, lorsqu'elle est utilisée comme « additif de bain », la valériane est contre-indiquée en cas de plaies ouvertes, de lésions importantes de la peau, de fortes fièvre, d'infections graves, de troubles circulatoires graves et d'insuffisance cardiaque (165).

12.10) **Spécialités médicamenteuses disponibles en pharmacie (32) (33)**

A) Valériane seule

- **ARKOGELULES® VALERIANE** (gélule) : poudre de rhizome de valériane → 350 mg/gélule.
- **ELUSANES® VALERIANE 200 mg** (gélule) : extrait sec de racine de valériane → 200 mg/gélule.

B) Valériane en association

- **BIOCARDE®** (solution buvable) : teinture de valériane → 15 ml/100 ml. En association avec aubépine, passiflore, avoine, mélisse, et agripaume.
- **DORMICALM®** (comprimé enrobé) : extrait sec de racine de valériane → 125 mg/comprimé. En association avec mélisse et passiflore.
- **EUPHYTOSE®** (comprimé enrobé) : extrait sec de valériane → 50 mg/comprimé. En association avec passiflore, aubépine, et ballote.
- **SPASMINE®** (comprimé enrobé) : extrait sec de racine de valériane → 120 mg/comprimé. En association avec aubépine.

- **TRANQUITAL®** (comprimé enrobé) : extrait sec aqueux de racine de valériane → 34,6 mg/comprimé. En association avec aubépine.

(La valériane est également présente sous forme de complément alimentaire et sous forme de spécialité homéopathique).

12.11) Contribution du pharmacien d'officine

M. Valeriana, 44 ans, se présente à la pharmacie. Il explique au pharmacien avoir eu du mal à se réveiller ce jour-là et qu'il se sent très fatigué depuis. Traité par prométhazine pour des allergies, il explique n'avoir jamais été gêné de la sorte par le passé malgré l'effet sédatif du traitement, et ne comprend donc pas d'où vient une telle fatigue. Il souhaite avoir l'avis du pharmacien. Après interrogatoire de ce dernier, il dit être très stressé par son travail et, après une réunion compliquée la veille, il avoue avoir consommé un peu trop d'alcool. On apprend également qu'il prend un traitement à base de valériane pour calmer son stress.

[?] Le pharmacien analyse la situation et décèle rapidement une interaction pouvant expliquer la fatigue anormale du patient. La prométhazine est un antihistaminique de la famille des phénothiazines qui possède entre autre des propriétés sédatives, et la valériane est une plante utilisée pour traiter l'anxiété et les troubles du sommeil. L'association de ces deux spécialités avec l'alcool, qui est également sédatif, entraîne donc une synergie d'action qui peut expliquer l'étrange fatigue que présente le patient.

[!] Le pharmacien explique que l'association de son traitement antihistaminique, de la spécialité à base de valériane et d'une consommation importante d'alcool a provoqué une forte sédation qui est à l'origine de son état actuel. Il lui conseille donc d'arrêter le traitement par valériane et d'éviter de consommer de l'alcool, ou du moins de le consommer avec modération, étant donné que cela peut augmenter l'effet sédatif de son traitement antihistaminique. Enfin, pour diminuer son stress, il conseille au patient une spécialité à base de rhodiole ainsi que la pratique d'une activité physique, ou d'exercices de méditation.

CONCLUSION

La phytothérapie, seule ou en association avec d'autres produits, fait intervenir des composants naturels actifs qui ne sont pas sans risques. Le pharmacien d'officine joue donc un rôle crucial dans la dispensation des spécialités à base de plantes. C'est à lui de conseiller les patients et d'être attentif aux notions de bon usage et de toxicité liées à ces produits souvent considérés comme inoffensifs par ses utilisateurs. Il peut poser les bonnes questions à ses patients pour assurer la sécurité de leur emploi et peut repérer les interactions médicamenteuses, les contre-indications et les effets indésirables liés à ces produits.

La dispensation des spécialités liées à la phytothérapie exige le même niveau de vigilance que celle de médicaments allopathiques. C'est donc en s'appuyant entre autre sur sa formation en botanique, en pharmacognosie et en biologie végétale, que le pharmacien doit s'assurer de l'absence d'interactions médicamenteuses ou de contre-indications. En d'autres termes, il doit aujourd'hui, plus que jamais, répondre à cet engouement collectif pour la phytothérapie.

Enfin, il est à rappeler 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 centres régionaux de pharmacovigilance.

Ce travail n'est pas exhaustif et peut donc s'étendre aux autres plantes mais également à l'aromathérapie qui est elle aussi de plus en plus sollicitée par les patients à la recherche d'alternative thérapeutique naturelle, et qui fait l'objet de nombreuses précautions d'emploi.

Ensemble, patients, pharmaciens, et autres professionnels de santé, soyons phytovigilants.

ABREVIATIONS

- **AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- **AMPc** : Adénosine Monophosphate Cyclique
- **ANSES** : Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
- **ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- **ASC** : Aire Sous la Courbe
- **CAP** : Centre antipoison
- **CCTV** : Comité de coordination de toxicovigilance
- **CEIP** : Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
- **CI** : Contre-Indication
- **CRPV** : Centre Régional de Pharmacovigilance
- **DEQM** : Direction Européenne de la Qualité du Médicament & soins de santé
- **DGS** : Direction générale de la Santé
- **DTV** : Dispositifs de toxicovigilance
- **EGCG** : Epigallocatechine-3-Gallate
- **EI** : Effet Indésirable
- **EMA** : European Medicines Agency
- **GABA** : Acide γ -aminobutyrique
- **HMPC** : Herbal Medicinal Products Committee
- **IM** : Interaction Médicamenteuse
- **INR** : International Normalized Ratio
- **IPP** : Inhibiteur de la Pompe à Protons
- **ISRS** : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **PAF** : Platelet Activating Factor
- **SNC** : Système Nerveux Central

TABLE DES ILLUSTRATIONS

- Figure 1 – *Allium sativum*
(http://www.wikiphyto.org/wiki/Fichier:Allium_sativumJM.JPG)
- Figure 2 – *Crataegus oxyacantha*
(http://www.wikiphyto.org/wiki/Fichier:Crataegus_oxyacantha.JPG)
- Figure 3 - *Echinacea purpurea*
(http://www.wikiphyto.org/wiki/Fichier:Echinacea_purpureaJM.jpg)
- Figure 4 – *Ginkgo biloba*
(http://www.wikiphyto.org/wiki/Fichier:Ginkgo_biloba1.JPG)
- Figure 5 – *Panax ginseng*
(<https://www.natureensemble.fr/2015/11/09/les-vertus-du-ginseng/>)
- Figure 6 – *Harpagophytum procumbens*
(https://fr.wikipedia.org/wiki/Harpagophytum#/media/Fichier:Harpagophytum_5.jpg)
- Figure 7 – *Aesculus hippocastanum*
(http://www.wikiphyto.org/wiki/Fichier:Aesculus_hippocastanum.JPG)
- Figure 8 – *Hypericum perforatum*
(http://www.wikiphyto.org/wiki/Fichier:Hypericum_perforatumJM.jpg)
- Figure 9 – *Passiflora incarnata*
(<http://www.wikiphyto.org/wiki/Fichier:Passiflore.JPG>)
- Figure 10 – *Cassia senna*
(http://www.wikiphyto.org/wiki/Fichier:Cassia_sennaJM2.jpg)
- Figure 11 – *Camellia sinensis*
(http://www.wikiphyto.org/wiki/Fichier:Camellia_sinensis.JPG)
- Figure 12 – *Valeriana officinalis*
(<https://www.gammvert.fr/2-1212-plantes-dexterieur/2-5008-plantes-potageres-aromatiques/3-645-plantes-aromatiques/p-21370-valeriane-officinale>)

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Observatoire sociétal du médicament 2011 – TNS-Sofres pour Les entreprises du médicament, LEEM, 24 mai 2011.
2. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Pharmacopée française - 11e édition [Internet]. [cité 29 oct 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopee-francaise-Plan-Preambule-index>
3. Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé (EDQM). Pharmacopée Européenne - 10e édition. 2020.
4. Qu'est-ce que la Pharmacopée ? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 6 janv 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopee/Qu-est-ce-que-la-Pharmacopee/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopee/Qu-est-ce-que-la-Pharmacopee/(offset)/0)
5. Lehmann H, Pabst J-Y. La phytovigilance : impératif médical et obligation légale. Ann Pharm Fr. janv 2016;74(1):49-60.
6. Organisation de la pharmacovigilance nationale - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0)
7. L'ANSM, agence d'évaluation, d'expertise et de décision - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 10 janv 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0)
8. Centres régionaux de pharmacovigilance - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 10 janv 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/\(offset\)/4](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/(offset)/4)
9. Rôle des différents acteurs - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 10 janv 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/(offset)/3)
10. La nutrivigilance, qu'est-ce que c'est ? | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 10 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/la-nutrivigilance-quest-ce-que-cest>
11. Dispositif national de nutrivigilance | ANSES - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANSES-Ft-Nutrivigilance.pdf>
12. Cosmétovigilance - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 10 janv 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Cosmetovigilance/Cosmetovigilance/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Cosmetovigilance/Cosmetovigilance/(offset)/0)

13. Pharmacodépendance (Addictovigilance) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 10 janv 2020]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/(offset)/0)
14. Organisation de l'Addictovigilance - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 14 janv 2020]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Organisation/\(offset\)/2](https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Organisation/(offset)/2)
15. Le dispositif national de Toxicovigilance | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 10 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/le-dispositif-national-de-toxicovigilance>
16. Bruneton J. Pharmacognosie - Phytochimie, Plantes médicinales - 5e édition. Lavoisier. 2016.
17. Ried K, Toben C, Fakler P. Effect of garlic on serum lipids: an updated meta-analysis. *Nutr Rev.* mai 2013;71(5):282-99.
18. European Medicines Agency. European Union herbal monograph on *Allium sativum* L. bulb. 12 juill 2016;(EMA/HMPC/7685/2013):7.
19. Blumenthal M dir. *The Complete German Commission E Monographs*. Austin, Texas: American Botanical Council; 1998.
20. Carden SM, Good WV, Carden PA, Good RM. Garlic and the strabismus surgeon. *Clin Experiment Ophthalmol.* août 2002;30(4):303-4.
21. German K, Kumar U, Blackford HN. Garlic and the risk of TURP bleeding. *Br J Urol.* oct 1995;76(4):518.
22. Gravas S, Tzortzis V, Rountas C, Melekos MD. Extracorporeal shock-wave lithotripsy and garlic consumption: a lesson to learn. *Urol Res.* févr 2010;38(1):61-3.
23. Rose KD, Croissant PD, Parliament CF, Levin MB. Spontaneous spinal epidural hematoma with associated platelet dysfunction from excessive garlic ingestion: a case report. *Neurosurgery.* mai 1990;26(5):880-2.
24. Ajoènes — WikiPhyto [Internet]. [cité 1 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.wikiphyto.org/wiki/Ajo%C3%A8nes>
25. 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.
26. Sunter W. Warfarin and garlic. *The pharmaceutical journal.*1991; 246:722.
27. Pathak A, Leger P, Bagheri H, Senard JM, Boccalon H, Montastruc JL. Garlic interaction with fluindione: a case report. *Thérapie.* 2003; 58(4):380-1.
28. McCoubrie M. Doctors as patients: Lisinopril and garlic. *Br J Gen Pract.* févr 1996;46(403):107.
29. 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.

30. 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.
31. Mennella JA, Beauchamp GK: Maternal diet alters the sensory qualities of human milk and the nursing's behavior. *Pediatrics*. 1991; 88(4): 737-44.
32. ANSM. Base de données publique des médicaments [Internet]. 2019 [cité 15 oct 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result>
33. VIDAL. VIDAL : Base de données médicamenteuse [Internet]. VIDAL. [cité 15 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
34. European Medicines Agency. *Crataegus* spp., folium cum flore - EMA/268358/2016 [Internet]. 2016. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-crataegus-spp-folium-cum-flore_en.pdf
35. Daniele C, Mazzanti G, Pittler MH, Ernst E. Adverse-event profile of *Crataegus* spp.: a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29(6):523-35.
36. European Medicines Agency. European Union herbal monograph on *Crataegus* spp., folium cum flore. 5 avr 2016;7.
37. 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*. août 2010;134(8):1188-92.
38. Tankanow R, Tamer HR, Streetman DS, Smith SG, Welton JL, Annesley T, et al. Interaction study between digoxin and a preparation of hawthorn (*Crataegus oxyacantha*). *J Clin Pharmacol*. juin 2003;43(6):637-42.
39. 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.
40. European Medicines Agency. *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt., radix. 2018.
41. European Medicines Agency. *Echinacea purpurea* (L.) Moench, radix. 2017.
42. European Medicines Agency. Herbal medicine: summary for the public Purple coneflower herb, *Echinacea Purpurea* (L.) Moench., herba recens. 20 oct 2015;3.
43. European Medicines Agency. European Union herbal monograph on *Echinacea purpurea* (L.) Moench, herba recens. 24 nov 2015;7.
44. 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*. août 2005;57(8):929-54.
45. Mullins RJ, Heddle R. Adverse reactions associated with echinacea: the Australian experience. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. janv 2002;88(1):42-51.

46. Soon SL, Crawford RI. Recurrent erythema nodosum associated with Echinacea herbal therapy. *J Am Acad Dermatol.* févr 2001;44(2):298-9.
47. Kocaman O, Hulagu S, Senturk O. Echinacea-induced severe acute hepatitis with features of cholestatic autoimmune hepatitis. *Eur J Intern Med.* mars 2008;19(2):148.
48. Possible leukopenia associated with long-term use of echinacea. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 10 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12350064>
49. Lee AN, Werth VP. Activation of autoimmunity following use of immunostimulatory herbal supplements. *Arch Dermatol.* juin 2004;140(6):723-7.
50. Logan JL, Ahmed J. Critical hypokalemic renal tubular acidosis due to Sjögren's syndrome: association with the purported immune stimulant echinacea. *Clin Rheumatol.* mai 2003;22(2):158-9.
51. European Medicines Agency. European Union herbal monograph on *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt., radix. 5 juin 2018;7.
52. European Medicines Agency. European Union herbal monograph on *Echinacea purpurea* (L.) Moench, radix. 30 mai 2017;7.
53. Gorski JC, Huang S-M, 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.* janv 2004;75(1):89-100.
54. 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.* nov 2004;76(5):428-40.
55. Ben-Arye E, Samuels N. Patient-centered care in lung cancer: exploring the next milestones. *Transl Lung Cancer Res.* oct 2015;4(5):630-4.
56. Pregnancy outcome following gestational exposure to echinacea: a prospective controlled study. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 12 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11074744>
57. Perri D, Dugoua J-J, Mills E, Koren G. Safety and efficacy of echinacea (*Echinacea angustifolia*, *E. purpurea* and *E. pallida*) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol J Can Pharmacol Clin.* 2006;13(3):e262-267.
58. European Medicines Agency. *Ginkgo biloba* L., folium. 2015.
59. European Medicines Agency. European Union herbal monograph on *Ginkgo biloba* L., folium. 28 janv 2015;8.
60. Prescrire Rédaction. Hémorragies liées au *Ginkgo biloba*? *Rev Prescrire.* 2007; 27(286):618-19.
61. Granger AS. *Ginkgo biloba* precipitating epileptic seizures. *Age Ageing.* nov 2001;30(6):523-5.
62. Davydov L, Stirling AL. Stevens-Johnson Syndrome with *Ginkgo Biloba*. *J Herb Pharmacother.* 1 janv 2001;1(3):65-9.

63. Russo V, Rago A, Russo GM, Calabrò R, Nigro G. Ginkgo biloba: an ancient tree with new arrhythmic side effects. *J Postgrad Med.* sept 2011;57(3):221.
64. Cianfrocca C, Pelliccia F, Auriti A, Santini M. Ginkgo biloba-induced frequent ventricular arrhythmia. *Ital Heart J Off J Ital Fed Cardiol.* nov 2002;3(11):689-91.
65. Meisel C, Johne A, Roots I. Fatal intracerebral mass bleeding associated with Ginkgo biloba and ibuprofen. *Atherosclerosis.* avr 2003;167(2):367.
66. Hoffman T. Ginko, Vioxx and excessive bleeding--possible drug-herb interactions: case report. *Hawaii Med J.* nov 2001;60(11):290.
67. 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.* 1 juill 1998;91(1):33-8.
68. Kellermann AJ, Kloft C. Is there a risk of bleeding associated with standardized Ginkgo biloba extract therapy? A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy.* mai 2011;31(5):490-502.
69. Engelsen J, Nielsen JD, Hansen KFW. [Effect of Coenzyme 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.* 28 avr 2003;165(18):1868-71.
70. 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.* avr 2005;59(4):425-32.
71. Kupiec T, Raj V. Fatal seizures due to potential herb-drug interactions with Ginkgo biloba. *J Anal Toxicol.* oct 2005;29(7):755-8.
72. 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 Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* sept 2006;44(9):1572-8.
73. 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.* sept 2002;72(3):276-87.
74. Mauro VF, Mauro LS, Kleshinski JF, Khuder SA, Wang Y, Erhardt PW. Impact of ginkgo biloba on the pharmacokinetics of digoxin. *Am J Ther.* août 2003;10(4):247-51.
75. Interaction of Ginkgo biloba with efavirenz. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 19 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451798>
76. Yin OQP, Tomlinson B, Waye MMY, Chow AHL, Chow MSS. Pharmacogenetics and herb-drug interactions: experience with Ginkgo biloba and omeprazole. *Pharmacogenetics.* déc 2004;14(12):841-50.
77. 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.

78. Lin Y-Y, Chu S-J, Tsai S-H. Association between priapism and concurrent use of risperidone and Ginkgo biloba. *Mayo Clin Proc.* oct 2007;82(10):1289-90.
79. Pinto RM, Fernandes ES, Reis JEP, Peters VM, Guerra M de O. Intra-uterine growth retardation after prenatal administration of Ginkgo biloba to rats. *Reprod Toxicol Elmsford N.* juin 2007;23(4):480-5.
80. Safety and efficacy of ginkgo (*Ginkgo biloba*) during pregnancy and lactation. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 19 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17085776>
81. Immunomodulatory effects of two extracts of *Panax ginseng* C.A. Meyer. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 20 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2100737>
82. Gaffney BT, Hügel HM, Rich PA. The effects of *Eleutherococcus senticosus* and *Panax ginseng* on steroidal hormone indices of stress and lymphocyte subset numbers in endurance athletes. *Life Sci.* 14 déc 2001;70(4):431-42.
83. Efficacy and safety of the standardised Ginseng extract G115 for potentiating vaccination against the influenza syndrome and protection against the common cold - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 20 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8879982>
84. Lee Y, Jin Y, Lim W, Ji S, Choi S, Jang S, 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.* mars 2003;84(4):463-8.
85. European Medicines Agency. *Panax ginseng* C.A. Meyer, radix. 2017.
86. Coon JT, Ernst E. *Panax ginseng*: a systematic review of adverse effects and drug interactions. *Drug Saf.* 2002;25(5):323-44.
87. Siegel RK. Ginseng abuse syndrome. Problems with the panacea. *JAMA.* 13 avr 1979;241(15):1614-5.
88. Ginseng: a potential cause of long QT. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 20 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888003>
89. European Medicines Agency. European Union herbal monograph on *Panax ginseng* C.A.Meyer, radix. 2014.
90. Ma SW, Benzie IFF, Chu TTW, Fok BSP, Tomlinson B, Critchley L a. H. 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.* nov 2008;10(11):1125-7.
91. 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 NMCD.* janv 2008;18(1):46-56.
92. Bilgi N, Bell K, Ananthakrishnan AN, Atallah E. Imatinib and *Panax ginseng*: a potential interaction resulting in liver toxicity. *Ann Pharmacother.* mai 2010;44(5):926-8.

93. 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 Off J Soc Toxicol.* juin 2006;91(2):356-64.
94. Janetzky K, Morreale AP. Probable interaction between warfarin and ginseng. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 15 mars 1997;54(6):692-3.
95. 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.* mai 2004;57(5):592-9.
96. 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.* 19 nov 2010;145(2):275-6.
97. 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):PL209-214.
98. Seely D, Dugoua J-J, Perri D, Mills E, Koren G. Safety and efficacy of panax ginseng during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol J Can Pharmacol Clin.* 2008;15(1):e87-94.
99. Lanhers MC, Fleurentin J, Mortier F, Vinche A, Younos C. Anti-inflammatory and analgesic effects of an aqueous extract of *Harpagophytum procumbens*. *Planta Med.* avr 1992;58(2):117-23.
100. 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.* déc 1994;72(12):1532-6.
101. European Medicines Agency. *Harpagophytum procumbens* DC. and/or *Harpagophytum zeyheri* Decne., radix. 2016.
102. European Medicines Agency. European Union herbal monograph on *Harpagophytum procumbens* DC. and/or *Harpagophytum zeyheri* Decne., radix. 12 juill 2016;8.
103. Vlachojannis J, Roufogalis BD, Chrubasik S. Systematic review on the safety of *Harpagophytum* preparations for osteoarthritic and low back pain. *Phytother Res.* févr 2008;22(2):149-52.
104. Duodenal ulcer on devil's claw root tea (e.g. Teufelskralle tea). *arznei-telegramm* 2012; 43(31):1 page.
105. Prescrire Rédaction, *Harpagophyton* : ulcères et saignements digestifs ? *Rev Prescrire* 2013; 33(355):352.
106. 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.
107. 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 RCM.* 2004;18(19):2273-81.

108. Sirtori CR. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. *Pharmacol Res.* sept 2001;44(3):183-93.
109. Pittler MH, Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 25 janv 2006;(1):CD003230.
110. European Medicines Agency. COMMUNITY HERBAL MONOGRAPH ON AESCULUS HIPPOCASTANUM L., SEMEN. 16 juill 2009;6.
111. Siebert U, Brach M, Sroczyński G, Berla 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. *Int Angiol J Int Union Angiol.* déc 2002;21(4):305-15.
112. De Smet PA, Van den Eertwegh AJ, Lesterhuis W, Stricker BH. Hepatotoxicity associated with herbal tablets. *BMJ.* 13 juill 1996;313(7049):92.
113. Chandler RF. Herbal medicine: horse chestnut. *Can. Pharm. J.* 1993; 126(297):300-306.
114. 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.* déc 2012;43(6):e401-403.
115. Hellum BH, Nilsen OG. In vitro inhibition of CYP3A4 metabolism and P-glycoprotein-mediated transport by trade herbal products. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* mai 2008;102(5):466-75.
116. Bioactive saponins and glycosides. III. Horse chestnut. (1): 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. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 24 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8795266>
117. Steiner, M. and Hillemanns, H.G. Venostasin retard in the management of venous problems during pregnancy. *Phlebology.* 1990; 5:41-4.
118. Szegedi A, Kohlen R, Dienel A, Kieser M. Acute treatment of moderate to severe depression with hypericum extract WS 5570 (St John's wort): randomised controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine. *BMJ.* 5 mars 2005;330(7490):503.
119. 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.* oct 2005;25(5):441-7.
120. 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. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 26 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16555167>
121. European Medicines Agency. COMMUNITY HERBAL MONOGRAPH ON HYPERICUM PERFORATUM L., HERBA (WELL-ESTABLISHED MEDICINAL USE). 12 nov 2009;7.
122. Parker V, Wong AH, Boon HS, Seeman MV. Adverse reactions to St John's Wort. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* févr 2001;46(1):77-9.

123. Dean AJ, Moses GM, Vernon JM. Suspected withdrawal syndrome after cessation of St. John's wort. *Ann Pharmacother.* janv 2003;37(1):150.
124. Lane-Brown MM. Photosensitivity associated with herbal preparations of St John's wort (*Hypericum perforatum*). *Med J Aust.* 20 mars 2000;172(6):302.
125. Schempp CM, Winghofer B, Lüdtke R, Simon-Haarhaus B, Schöpf 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.* mai 2000;142(5):979-84.
126. Schempp CM, Winghofer B, Müller K, Schulte-Mönting J, Mannel M, Schöpf 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.* févr 2003;17(2):141-6.
127. Patel S, Robinson R, Burk M. Hypertensive crisis associated with St. John's Wort. *Am J Med.* 15 avr 2002;112(6):507-8.
128. St John's wort-induced sexual dysfunction. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 26 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11441793>
129. Irefin S, Sprung J. A possible cause of cardiovascular collapse during anesthesia: long-term use of St. John's Wort. *J Clin Anesth.* sept 2000;12(6):498-9.
130. Shimizu K, Nakamura M, Isse K, Nathan PJ. First-episode psychosis after taking an extract of *Hypericum perforatum* (St John's Wort). *Hum Psychopharmacol.* juin 2004;19(4):275-6.
131. Laird RD, Webb M. Psychotic episode during use of St. John's wort. *J Herbal Pharmacother.* 2001; 1:81-7.
132. Stevinson C, Ernst E. Can St. John's wort trigger psychoses? *Int J Clin Pharmacol Ther.* sept 2004;42(9):473-80.
133. Mannel M. Drug interactions with St John's wort : mechanisms and clinical implications. *Drug Saf.* 2004;27(11):773-97.
134. ANSM. Thesaurus des interactions médicamenteuses - Mars 2018 [Internet]. [cité 26 sept 2019]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a90a7e83a649086c46aa73ea1f9e1b56.pdf
135. Interactions médicamenteuses - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 26 sept 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0)
136. Dugoua J-J, Mills E, Perri D, Koren G. Safety and efficacy of St. John's wort (*hypericum*) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol J Can Pharmacol Clin.* 2006;13(3):e268-276.
137. Lee A, Minhas R, Matsuda N, Lam M, Ito S. The safety of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) during breastfeeding. *J Clin Psychiatry.* août 2003;64(8):966-8.

138. 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.* août 2011;25(8):1153-9.
139. Movafegh A, Alizadeh R, Hajimohamadi F, Esfehiani F, Nejatfar M. Preoperative oral *Passiflora incarnata* reduces anxiety in ambulatory surgery patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg.* juin 2008;106(6):1728-32.
140. Aslanargun P, Cuvas O, Dikmen B, Aslan E, Yuksel MU. *Passiflora incarnata* Linneaus as an anxiolytic before spinal anesthesia. *J Anesth.* févr 2012;26(1):39-44.
141. European Medicines Agency. *Passiflora incarnata* L., herba. 2016.
142. Fisher AA, Purcell P, Le Couteur DG. Toxicity of *Passiflora incarnata* L. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2000;38(1):63-6.
143. Smith GW, Chalmers TM, Nuki G. Vasculitis associated with herbal preparation containing *Passiflora* extract. *Br J Rheumatol.* janv 1993;32(1):87-8.
144. European Medicines Agency. Community herbal monograph on *Passiflora incarnata* L., herba. 25 mars 2014;7.
145. Capasso A, Sorrentino L. Pharmacological studies on the sedative and hypnotic effect of Kava kava and *Passiflora* extracts combination. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm.* janv 2005;12(1-2):39-45.
146. 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.* déc 2009;23(12):1795-6.
147. Polifka JE, Friedman JM. Medical genetics: 1. Clinical teratology in the age of genomics. *CMAJ Can Med Assoc J.* 6 août 2002;167(3):265-73.
148. European Medicines Agency. COMMUNITY HERBAL MONOGRAPH ON CASSIA SENNA L., FRUCTUS AND CASSIA ANGUSTIFOLIA VAHL, FRUCTUS. 26 oct 2006;9.
149. European Medicines Agency. COMMUNITY HERBAL MONOGRAPH ON CASSIA SENNA L. AND CASSIA ANGUSTIFOLIA VAHL, FOLIUM. 26 oct 2006;9.
150. Anthranoid laxative abuse--a risk for colorectal cancer? - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8174962>
151. Kune GA. Laxative use not a risk for colorectal cancer: data from the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Z Gastroenterol.* févr 1993;31(2):140-3.
152. Rains TM, Agarwal S, Maki KC. Antiobesity effects of green tea catechins: a mechanistic review. *J Nutr Biochem.* janv 2011;22(1):1-7.
153. European Medicines Agency. Community herbal monograph on *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, non fermentatum folium. 12 nov 2013;5.
154. Nawrot P, Jordan S, Eastwood J, Rotstein J, Hugenholtz A, Feeley M. Effects of caffeine on human health. *Food Addit Contam.* janv 2003;20(1):1-30.

155. 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.* avr 2009;65(4):331-41.
156. Liatsos GD, Moulakakis A, Ketikoglou I, Klonari S. Possible green tea-induced thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1 avr 2010;67(7):531-4.
157. Antithrombotic activities of green tea catechins and (-)-epigallocatechin gallate. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10588466>
158. 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 proteasome inhibitors. *Blood.* 4 juin 2009;113(23):5927-37.
159. 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.
160. Probable antagonism of warfarin by green tea. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10332534>
161. Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17145239>
162. Prescrire rédaction, Plainte d'insomnie : une place pour la phytothérapie traditionnelle. *La revue Prescrire,* 2007; 27(286):564-7.
163. Benke D, Barberis A, Kopp S, Altmann K-H, Schubiger M, Vogt KE, et al. GABA A receptors as in vivo substrate for the anxiolytic action of valerianic acid, a major constituent of valerian root extracts. *Neuropharmacology.* janv 2009;56(1):174-81.
164. European Medicines Agency. *Valeriana officinalis L., radix.* 2016.
165. European Medicines Agency. *European Union herbal monograph on Valeriana officinalis L., radix.* 2 févr 2016;9.
166. Taibi DM, Landis CA, Petry H, Vitiello MV. A systematic review of valerian as a sleep aid: safe but not effective. *Sleep Med Rev.* juin 2007;11(3):209-30.
167. Valerian overdose: a case report. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8540231>
168. Bagheri H, Broue P, Lacroix I, Larrey D, Olives JP, Vaysse P, et al. Fulminant hepatic failure after herbal medicine ingestion in children. *Therapie.* 1998; 53(1):82-3.
169. A case of valerian-associated hepatotoxicity. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18431248>
170. Vassiliadis T, Anagnostis P, Patsiaoura K, Giouleme O, Katsinelos P, Mpoumponaris A, et al. Valeriana hepatotoxicity. *Sleep Med.* sept 2009;10(8):935.

171. Bos R, Hendriks H, Scheffer JJ, Woerdenbag HJ. Cytotoxic potential of valerian constituents and valerian tinctures. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm.* mai 1998;5(3):219-25.
172. Hendriks H, Bos R, Woerdenbag HJ, Koster AS. Central nervous depressant activity of valerenic acid in the mouse. *Planta Med.* févr 1985;51(1):28-31.
173. Lambert JP. Des interactions médicamenteuses «naturelles». *Le Médecin du Québec.* 2001; 36(9):57-63.
174. A developmental toxicity-screening test of valerian. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17611059>
175. Effects of valerian consumption during pregnancy on cortical volume and the levels of zinc and copper in the brain tissue of mouse fetus. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22500716>

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes 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, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.