



HAL
open science

Rôle du pharmacien hospitalier dans la gestion des interactions anticalcineurines / phytothérapie à propos d'une cohorte de transplantés pédiatriques

Marie Carles

► **To cite this version:**

Marie Carles. Rôle du pharmacien hospitalier dans la gestion des interactions anticalcineurines / phytothérapie à propos d'une cohorte de transplantés pédiatriques. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03537135

HAL Id: dumas-03537135

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03537135>

Submitted on 20 Jan 2022

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE

Soutenu le 22 Octobre 2021

Par M^{lle} CARLES Marie
Née le 21 mai 1995

Conformément aux dispositions de l'Arrêté
du 04 octobre 1988, tenant lieu de

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

**RÔLE DU PHARMACIEN HOSPITALIER DANS LA GESTION DES INTERACTIONS
ANTICALCINEURINES / PHYTOTHÉRAPIE
A PROPOS D'UNE COHORTE DE TRANSPLANTÉS PÉDIATRIQUES**

----oOo----

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Stéphane HONORÉ
Membres : Monsieur le Professeur Alexandre FABRE
Madame le Docteur Emmanuelle SAMPOL-MANOS
Madame le Docteur Florentine GARAIX
Madame le Docteur Béatrice BAGHDIKIAN
Monsieur le Docteur Cyril BREUKER

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE

Soutenu le 22 Octobre 2021

Par M^{lle} CARLES Marie
Née le 21 mai 1995

Conformément aux dispositions de l'Arrêté
du 04 octobre 1988, tenant lieu de

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

**RÔLE DU PHARMACIEN HOSPITALIER DANS LA GESTION DES INTERACTIONS
ANTICALCINEURINES / PHYTOTHÉRAPIE
A PROPOS D'UNE COHORTE DE TRANSPLANTÉS PÉDIATRIQUES**

----oOo----

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Stéphane HONORÉ
Membres : Monsieur le Professeur Alexandre FABRE
Madame le Docteur Emmanuelle SAMPOL-MANOS
Madame le Docteur Florentine GARAIX
Madame le Docteur Béatrice BAGHDIKIAN
Monsieur le Docteur Cyril BREUKER

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, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, 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 COSMETOLOGIE	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

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

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	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 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

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

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. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, 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 M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	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 PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
---	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	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.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

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 23 janvier 2020

« 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. »

Remerciements

A Monsieur le Professeur S. Honoré.

Qui me fait l'honneur d'être à la présidence de mon jury de thèse. Merci Stéphane d'être à mes côtés depuis maintenant un bon moment et que la suite ne soit que prometteuse.

A Madame le Docteur E. Sampol-Manos.

Emmanuelle, j'ai su dès notre première rencontre que travailler avec vous serait pour moi un immense privilège. Vous m'avez donné goût à la pharmacocinétique et à la pharmacologie en milieu hospitalier. Vous m'avez ouvert les portes au travail collaboratif avec les équipes médicales. C'est à ce jour ce que je recherche et ce qui me rend heureuse dans l'exercice de ma profession. Vous êtes une source de motivation sans limite, votre dynamisme et votre constante envie de mener à bien de nouveaux projets, travailler à vos côtés est une réelle source d'inspiration.

A Madame le Docteur F. Garaix.

Florentine, développer ce projet en collaboration avec toi et participer à tes côtés aux consultations m'a permis de grandir et de me positionner en tant que futur Pharmacien Hospitalier au sein d'un service de pédiatrie multidisciplinaire. J'ai énormément appris à tes côtés et je sais que notre travail ensemble avec Emmanuelle n'en est qu'à ces débuts. Je te remercie infiniment pour ton implication dans cette thèse.

A Madame le Docteur B. Baghdikian.

Béatrice, votre implication dans ce projet de thèse et le partage de vos connaissances en Phytothérapie ont permis à ce document de prendre sens. Vous m'avez guidé concernant la rédaction de ce document et surtout vous m'avez éclairé sur la réglementation de la Phytothérapie en France (qui n'est pas une mince affaire). Je vous suis reconnaissante pour votre disponibilité et l'intérêt que vous portez à mon travail.

A Monsieur le Professeur A. Fabre.

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de siéger au sein de mon jury, et de façon très spontanée.

Je vous suis reconnaissante pour votre bienveillance et l'intérêt que vous portez à mon travail.

A Monsieur le Docteur C. Breuker.

Qui me fait l'honneur de faire partie de ce jury de thèse.

Remerciements sincères.

A ma famille, mes parents, mon frère et mes sœurs.

Que j'aime plus que tout au monde et qui m'accompagnent dans mon cursus et dans ce travail. Merci et je vous aime.

A mes grands-parents, mes oncles et tantes.

A Thibault.

Merci d'être là, merci d'être toi et à nous. Je t'aime.

A Laurence, Éric et Léa.

A la team impasse des Brayes,

Joelle, Michel et Clément. Céline, pas de long discours mais juste quelques mots, tu es ma grande sœur. Sans oublier Lili Rose, Douchka, Vénus, Oscar et Coquine nos enfants.

A mes amis d'enfance, mes amis de fac, mes amis d'internat.

Victor et Hugo parce que vous serez mes meilleurs amis pour la vie.

Alvera, la seule la vraie l'unique, meilleure amie et jusqu'au restant de nos jours.

Maya, Oriane, Roxane, Thibault et Thomas, vous êtes pour moi ma plus belle rencontre de ces années internat et je lève mon verre à nos futurs tous ensemble. Je vous aime.

A Jade.

Depuis la PACES, et d'ailleurs ma plus belle rencontre de cette année de dur labeur. A nos sorties sur Aix et nos après-midi piscine.

A la team Nord.

Fiona, Cyrielle, Laura, Steffy parce qu'on en a vécu des péripéties à Nord mais je pense que ça n'a fait que nous souder d'avantage.

A Edouard et Anne-Sophie.

Les plus beaux mariés. Edouard depuis la P2 et pour longtemps.

A la team Pharma Girls.

Rebecca, Eve, Sophia mes coups de cœur de Pharmacienne et à nos rigolades.

A la team Pharmaco,

Marceau et Fleur, alias Maeva et Océane restez comme vous êtes, aussi naturels et siliconés que possible. Une de mes plus belles rencontres de Biologiste (#je suis QUE pharmacien hospitalier mdr)

A Laurence.

Team SMUR et LA plus belle médecin que je connaisse avec un cœur semblable à une œuvre d'art. Toujours présente à mes côtés et tellement bienveillante.

A tous mes co-internes et à toute la team Master 2.

Pour votre soutien dans les moments difficiles.

Sommaire

Table des figures.....	14
Table des tableaux	15
Introduction	16
Partie 1 - Généralités, réglementation et utilisation de la Phytothérapie.....	19
I. Evolution de la Phytothérapie au cours du temps	19
1. L'utilisation des plantes à travers les siècles	19
2. L'évolution des compétences du pharmacien a travers les siècles.....	30
3. L'avènement de la chimie de synthèse.....	34
4. Le retour "au naturel".....	36
II. L'utilisation de la Phytothérapie dans le monde	39
1. La Médecine Traditionnelle Chinoise (MTC)	39
2. La Médecine Ayurvédique.....	41
3. La Médecine Traditionnelle Africaine.....	44
4. La médecine occidentale: balance entre médecine moderne et alternative	47
III. Définitions et concepts de base	52
1. Les drogues végétales	52
a. Les drogues végétales séchées	54
b. Les drogues végétales fraîches.....	54
2. Les préparations à base de drogues végétales.....	55
3. Extraits de drogues végétales.....	55
a. Préparations liquides obtenues par extraction.....	56
b. Extraits mous.....	57
c. Oléorésines.....	57
d. Extraits secs.....	57
4. Les plantes pour tisanes	58
5. Les préparations instantanées pour tisanes	58
6. Les médicaments à base de plantes.....	59

IV. La réglementation en France	60
1. La pharmacopée	60
a. La pharmacopée Européenne	61
b. La pharmacopée Française.....	62
2. Les plantes à usages médicinales	63
3. Les médicaments à base de plantes.....	64
a. Les médicaments traditionnels à base de plantes.....	64
b. Demande d'autorisation de mise sur le marché sur la base de l'usage médical bien établi : dossier bibliographique	66
c. Demande d'autorisation de mise sur le marché sur la base d'un dossier complet...	67
4. Compléments alimentaires à base de plantes	68
5. La phytovigilance.....	71
6. La nutriviigilance	72
Partie 2 - Pharmacien Hospitalier, pathologies chroniques et Phytothérapie.....	75
I. Pharmacie clinique et la pharmacocinétique : rôle dans la gestion des interactions	75
1. La pharmacie clinique.....	75
a. Les outils du pharmacien clinicien.....	76
b. Les activités de pharmacie clinique dans les établissements de santé	79
c. L'Éducation Thérapeutique du Patient ou ETP	80
2. Pharmacocinétique et pharmacologie	82
a. La pharmacocinétique	82
b. La Pharmacologie clinique.....	83
II. Pathologies chroniques et utilisation de la Phytothérapie	84
1. Le diabète.....	86
2. Les pathologies allergiques.....	87
3. Les pathologies rénales	87
4. Les pathologies hépatiques	88
5. Les pathologies cardiovasculaires.....	89

Partie 3 - Transplantation d'organes solides et Phytothérapie	90
I. Généralités en transplantation d'organes solides	90
1. Définitions.....	90
2. Epidémiologie	90
3. Aspects immunologiques	91
4. La prise en charge thérapeutique	91
a. Les Anticalcineurines : la pierre angulaire des traitements immunosuppresseurs	92
b. Les autres traitements immunosuppresseurs du patient transplanté	96
5. Le Suivi Thérapeutique et Pharmacologique (STP) des anticalcineurines.....	100
II. Gestion des interactions anticalcineurines Phytothérapie par le Pharmacien Hospitalier : à propos d'une cohorte de patients transplantés pédiatriques.....	102
1. Rationnel.....	102
2. Objectif	103
3. Patients et méthodes.....	103
4. Résultats.....	105
a. Données quantitatives	105
b. Les plantes communément utilisées dans les troubles du sommeil et l'anxiété, le système immunitaire et les défenses naturelles, les troubles digestifs.....	115
c. Les plantes à proscrire chez les patients transplantés et sous anticalcineurines..	132
5. Discussion- Conclusion	135
 Discussion.....	 136
 Conclusion	 142
 Références bibliographiques.....	 145
 Annexe.....	 150

Table des figures

Figure 1 :	Iconographie de Shen Nong, le laboureur divin issue de l'histoire des plantes par Pierre Lieutaghi.....	21
Figure 2 :	Une page du papyrus d'Ébers conservés à la bibliothèque universitaire de Leipzig en Allemagne	22
Figure 3 :	De Materia Medica, archive de la Bibliothèque Nationale de France	24
Figure 4 :	Plan de l'Herbarium de l'Abbaye de Saint Gall au Moyen Âge.....	26
Figure 5 :	Système de classification du règne végétal selon Carl Von Linné	29
Figure 6 :	Le Troisième Livre de la Thérapeutique ou Méthode curatoire de Claude Galien - Bibliothèque publique de Lyon	31
Figure 7 :	Alcaloïde extrait de l'Opium par Stertümmer en 1806 et appelé Morphine	35
Figure 8 :	Alcaloïde extrait de l'Opium par Robiquet en 1832 et appelé Codéine.....	35
Figure 9 :	Pharmacopée officielle de la république populaire de Chine - édition 2015.....	39
Figure 10 :	The ayurvedic pharmacopeia of India - édition 2016	43
Figure 11 :	Utilisation de médecine alternative et complémentaire dans un groupe de patient atteint de cancer	49
Figure 12 :	Les processus de pharmacie clinique émis par la SFPC	77
Figure 13 :	Programme d'ETP mis en place par la HAS.....	81
Figure 14 :	Activité de prélèvement d'organe en 2020, agence de biomédecine.....	90
Figure 15 :	Répartition de la population d'étude	105
Figure 16 :	Taux de réponse aux questionnaires	106
Figure 17 :	Utilisation de la Phytothérapie.....	107
Figure 18 :	Nombre de patients souhaitant utiliser des produits de Phytothérapie	108
Figure 19 :	Connaissance de la Phytothérapie.....	109
Figure 20 :	Sensibilisation des patients à l'utilisation de la Phytothérapie.....	110
Figure 21 :	Domaine d'intérêt - Greffe cardiaque.....	111
Figure 22 :	Domaine d'intérêt - Greffe hépatique.....	112
Figure 23 :	Domaine d'intérêt - Greffe rénale	112
Figure 24 :	Domaine d'intérêt - Greffe pulmonaire	113
Figure 25 :	Traitements utilisés dans les troubles de l'anxiété et du sommeil chez l'enfant	114
Figure 26 :	Produits utilisés dans les troubles de l'anxiété et du sommeil chez l'enfant	114
Figure 27 :	« Modèle intégratif de pharmacie clinique. Integrated model of clinical pharmacy ».....	139

Table des tableaux

Tableau 1 : Les traitements immunosuppresseurs..... 99

Tableau 2 : Liste des plantes médicinales à proscrire chez le patient transplanté 134

Introduction

La Phytothérapie est une pratique ancestrale basée sur un savoir empirique enrichi au fil des siècles. Son étymologie vient du Grec Phytos « plante » et Therapeia « traitement » et est directement liée avec les pratiques de cette discipline. La Phytothérapie est centrée sur les soins à vertus thérapeutiques à partir de plantes médicinales ou de produits en contenant.

Pour une majorité d'entre nous, les plantes médicinales sont les médicaments naturels d'une médecine « douce » traditionnelle ou populaire. Cela va de pair avec un sentiment de confiance presque absolue en ces plantes médicinales pourtant nullement dénuées d'effets pharmacologiques. Les plantes sont composées de molécules biologiquement actives assurant leurs pérennités dans le monde végétal (mécanismes de défenses). Ces molécules biologiquement actives sont à l'origine des effets thérapeutiques des plantes, mais les concepts de molécules actives et de médicaments ne se recouvrent pas totalement puisqu'un médicament est une molécule active, mais une molécule active n'est pas forcément un médicament. L'utilisation en Phytothérapie d'extraits de plantes contenant de nombreuses molécules s'oppose en quelques sortes à la médecine occidentale, moderne ou allopathique qui ne s'intéresse qu'à un seul principe actif spécifique d'une cible et d'une pathologie. Ces multitudes de molécules actives au sein des plantes médicinales responsables d'effets pharmacologiques rendent l'étude des plantes médicinales pluridisciplinaire et passionnante.

Cependant, pour beaucoup d'entre nous la Phytothérapie est une discipline sans risque. Cette confiance presque aveugle trouve son origine dans un inconscient ancestral : les plantes nous nourrissent et nous soignent depuis des millénaires. Or la dangerosité de certaines d'entre elles est bien connue ; la mort de Socrate avec l'ingestion d'une préparation de grande ciguë.

Il convient donc, aux vues des nombreuses molécules actives qu'elles possèdent, de les considérer avec prudence, de ne pas ignorer leur potentiel de toxicité qui dépend de leur mode d'action, de la dose et de la durée du traitement. Le manque d'expérimentation toxicologique et clinique que nous avons sur les plantes médicinales contraste avec leur innocuité supposée.

Les effets secondaires des plantes médicinales et préparations à base de plantes peuvent également découler d'interactions avec les médicaments modernes. La prise d'extraits de plantes en même temps que le médicament prescrit par le médecin peut diminuer ou au contraire augmenter l'efficacité de ces derniers voir entraîner l'apparition de toxicité. Cette automédication de plante médicinale peut être délétère pour des patients prenant par exemple des traitements à marges thérapeutiques étroites comme la plupart des antiépileptiques ou comme les immunosuppresseurs chez les patients transplantés. Ce sont même parfois des plantes banales comme l'épinard, le chou fleur ou encore la tomate, riches en vitamine K dont la consommation doit être réduite chez les personnes sous anticoagulants.

Cet engouement pour les médecines alternatives est réel mais dangereux car favorisé par la prolifération de « faux » experts, aux connaissances médicales approximatives et au savoir dénaturé (1). Des circuits parallèles d'importations (espèces tropicales, confusions d'espèces, radioactivité), des accès facilités via internet (allégations thérapeutiques fausses, aucune certitude de qualité) sont autant de portes ouvertes vers une consommation à risque, non contrôlée et parfois à l'origine de cas tragiques de toxicité.

Les plantes médicinales ne sont en aucun cas dénuées d'une activité biologique et thérapeutique. Un patient doit toujours informer son médecin et son pharmacien de ses

pratiques d'automédication, qu'elles soient occasionnelles ou sous forme de cure, même si c'est à base de plante.

Ainsi la thèse est divisée en une partie Phytothérapie et réglementation, une partie sur le rôle du Pharmacien Hospitalier dans la pathologie chronique et notamment en transplantation pour enfin cibler son rôle dans la gestion des interactions Phytothérapie et anticalcineurines à propos d'une cohorte de patients pédiatriques transplantés.

Partie 1 - Généralités, réglementation et utilisation de la Phytothérapie

I. Evolution de la Phytothérapie au cours du temps

Depuis des millénaires, nos ancêtres ont hérité de capacité instinctive leur permettant de repérer les plantes susceptibles de les soulager de divers symptômes. Ils ont pris conscience de la notion de maladie comme état anormal et du pouvoir de certaines plantes à y remédier. C'est à partir de -380 000 av J-C, lors de la maîtrise du feu, que la médecine des plantes devient une pratique typiquement humaine permettant de nouvelles formes de consommation des plantes. Les pratiques médicales ancestrales sont entre les mains des sorciers, chamans et prêtres guérisseurs. Les traces archéologiques, antérieur aux premiers écrits, d'un usage de plantes biologiquement actives concernent principalement des plantes hallucinogènes comme *Cannabis sativa L.* et *Papaver somniferum L.* prenant une place importante dans les pharmacopées traditionnelles (1).

1. L'utilisation des plantes à travers les siècles

A l'aube de l'humanité, certaines plantes sont associées à des rituels funéraires. Par exemple le pollen d'*Ephedra* aux propriétés hallucinogènes, permet d'accompagner les mourants. On retrouve également en Irak dans des tombes néandertaliennes vieilles de 60 000 ans, plusieurs fossiles de plantes aux propriétés hallucinogène et antalgique comme des graines de pavot. Ces preuves constituent les premiers indices d'utilisation des plantes médicinales (1)

Jusqu'en -30 000 avant J-C, l'Homme de Neandertal continue d'utiliser des remèdes à base de plantes pour soigner les affections dont il est victime. Des traces moléculaires d'écorce de saule, connu aujourd'hui comme anti-inflammatoire, ainsi que des traces moléculaires de champignons de type *Penicillium*, puissant antibiotique, sont retrouvés dans les grottes d'El Sidron en Espagne chez des Hommes de Neandertal souffrant d'abcès dentaire (2).

Par la suite, la sédentarisation et l'agriculture, à l'origine des premières zoonoses, va tout de même permettre aux ethnies d'enrichir leur savoir dans « l'art de soigner » et d'établir ses propres règles de reconnaissances des matières végétales. Les sociétés ayant développé l'écriture ont un moyen de conserver leur connaissance, de la diffuser, de l'enrichir mais également de constituer des bases de données.

Des tablettes d'argiles, datant de -4000 ans av J-C, retrouvées dans des lieux habités par les sumériennes, akkadiennes et les babyloniennes sont les premières preuves écrites de l'emploi des plantes comme médicaments.

Ces tablettes d'argiles mentionnent l'utilisation thérapeutique et les propriétés médicinales des plantes utilisées à cette époque. De nombreuses recettes de décoctions sont décrites dans les notamment à base d'Opium ou de Chanvre utilisés pour leurs propriétés antalgiques, de Myrte utilisé pour ses propriétés antiseptiques ou encore de Saule utilisé comme anti-inflammatoire (3)

Durant cette période, des vagues migratoires consécutives des populations permettent de transmettre les connaissances qu'elles possèdent en termes de remèdes médicinaux et notamment de remèdes à base de plantes sur les autres continents.

Ces vagues migratoires à travers les continents vont permettre à la civilisation chinoise d'acquérir très tôt de multiples connaissances autour des végétaux et de leurs propriétés médicinales.

La médecine traditionnelle chinoise date de plusieurs milliers d'années. L'apparition de la civilisation chinoise est étroitement liée à l'apparition des premiers traitements à partir des végétaux. Au milieu du III^{ème} millénaire avant l'ère chrétienne (- 3000 av J-C) l'empereur mythique Yan Di, aussi nommé Shen Nong, *le Laboureur divin* recense dans son traité d'herboristerie plus de 250 plantes médicinales (1^{er} traité médical majeur) (1,4). Il procède tous les jours à l'étude exhaustive et scientifique des plantes dans leur milieu naturel (5). Shen Nong donnera, comme nom, aux plantes possédant des vertus thérapeutiques, *les simples*. Il indique également les qualités thérapeutiques des plantes ainsi que leurs toxicités.



Figure 1 : Iconographie de Shen Nong, le laboureur divin issue de l'histoire des plantes

par Pierre Lieutaghi

C'est grâce aux quelques écrits antérieurs que la civilisation chinoise se tourne vers l'utilisation de plantes médicinales et que la médecine traditionnelle chinoise se constitue.

Proche de la médecine traditionnelle chinoise, on retrouve historiquement la médecine traditionnelle indienne aussi appelée médecine ayurvédique. La médecine Ayurvédique (sciences de la vie) est employée en Inde depuis environ -2500 ans av J-C. Il s'agit de la plus

ancienne tradition médicale connue. Elle est issue des *Vedas*, anciens textes écrits par des sages hindous. Les remèdes employés sont essentiellement composés de plantes. Il s'agit de mélanges dosés pour chaque patient que l'on prépare selon les cas sous forme d'infusion, de lotion ou de cataplasme (5).

Au fil des siècles, les connaissances autour des plantes médicinales continuent de s'étendre à travers les continents. Des papyrus médicaux datant de l'Égypte antique sont retrouvés par des archéologues. Ces papyrus médicaux constituent un recueil pour un grand nombre de matières végétales accompagnées de leur utilisation. Des huiles étaient extraites de plusieurs végétaux et l'on note encore une fois l'utilisation courante du Chanvre et du Pavot, aux propriétés antalgiques et de la Mandragore, aux propriétés sédatives, hypnotique et anti-inflammatoire. Un des plus connus, le papyrus d'Ebers, vieux de 3550 ans (- 1550 ans av J-C) décrit notamment plus de 500 remèdes dont nombreux sont formulés à base de plantes. Ce papyrus est l'un des plus anciens traités médicaux connus rédigés par des « guérisseurs » ancêtre des médecins.



Figure 2 : Une page du papyrus d'Ebers conservés à la bibliothèque universitaire de Leipzig en Allemagne

Ce savoir a été assimilé et enrichi par les Grecs. Durant la période Gréco-romaine, Hippocrate (460-356 av J-C) réalise un grand nombre d'observations d'affections chez l'homme qu'il tente de guérir à l'aide de remède à base de plantes. Il recherche une explication rationnelle aux maladies et établit les bases de l'éthique médicale. On le considère aujourd'hui comme le père de la médecine occidentale et on lui attribue la rédaction du *Corpus Hippocratum*. Dans cet ouvrage on dénombre environ l'utilisation de 230 plantes. Il y apparaît pour la première fois la notion de *Natura medicatrix* « les ressources de la guérison se trouvent dans la nature, et le médecin n'est là que pour aider le corps à rétablir son équilibre » (6,7).

Par la suite Aristote (384-322 av J-C), scientifique et philosophe, s'intéresse à l'anatomie et à la physiologie. Il théorise l'un des principes de base de l'utilisation des plantes médicinales, la notion de *Totum* (8). La notion de *Totum* est définie comme l'ensemble des substances actives de la plante, il s'agit de la source du pouvoir thérapeutique de la plante. Ses travaux seront repris par son disciple Théophraste (372-287 av J.C), considéré comme le plus grand botaniste de l'Antiquité. Théophraste est l'auteur de nombreux ouvrages comme *Historia Plantarum* et *De Causis Plantarum* dans lesquels il réalise l'une des premières classifications botaniques (description, propriétés et toxicité des plantes). Dans cet ouvrage, Théophraste décrit la forme, l'aspect et les parties des plantes ayant un intérêt thérapeutique (8–10).

Quelques siècles plus tard, les romains héritent de ce savoir. Dioscoride (20-90) rédige *De Materia Medica* et recense dans son ouvrage plus de 500 espèces de plantes médicinales (8). Il décrit les usages thérapeutiques des plantes sur des maladies diverses comme les infections urinaires, les atteintes cutanées ou les troubles digestifs mais mentionne également leur toxicité et les modes de préparations de ces dernières afin d'en extraire au mieux le principe actif. Dioscoride s'appuie sur les écrits de ses ancêtres et notamment de Théophraste. Il essaye de mettre en avant un lien entre l'apparence d'une plante et son usage thérapeutique. Par exemple, les fleurs de millepertuis jaune vif rappelant les rayons du soleil (responsable de

brulures) sont pressées et donnent une huile soulageant les brulures cutanées dans l'Antiquité. Des siècles plus tard sera extrait des fleurs de millepertuis l'hyperforine, un acide phénol aux propriétés cicatrisantes par voie cutanée.

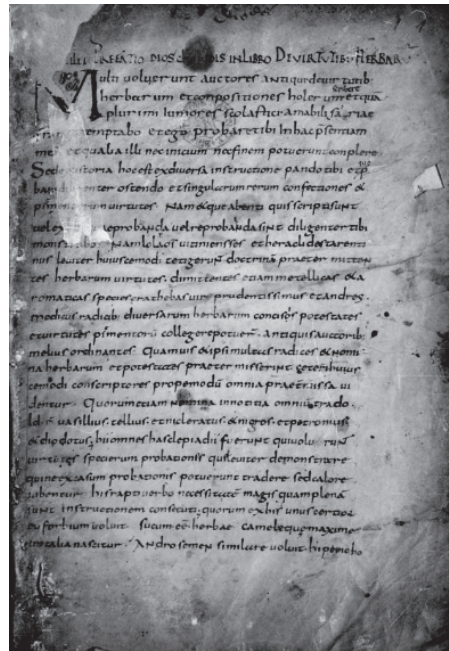


Figure 3 : De Materia Medica, archive de la Bibliothèque Nationale de France

Galien (129-201) fait également partie des grandes figures scientifiques de cette époque. Il est considéré comme « le père de la pharmacie » donnant son nom à une discipline pharmaceutique, la *galénique*. Il attache une grande importance à cette discipline qui consiste en la formulation des préparations pharmaceutiques auxquels il mélange parfois plusieurs plantes afin d'obtenir des actions synergiques. Il donne le nom à ces formulations de *thériaque* décrivant des remèdes universels.

Dans l'Antiquité Gréco-romaine, il est encore difficile d'identifier une frontière entre l'activité du médecin et du pharmacien. Le pharmacien à cette époque est appelé *Herbier*. Il

est chargé de cueillir, formuler et vendre les plantes médicinales aux médecins ou aux peuples (11).

A la chute de l'empire Romain (V^{ème} siècle), l'expansion du christianisme entraîne la détention du pouvoir et « l'art de guérir » au clergé. Ainsi, la médecine se pratique désormais dans les monastères où des jardins botaniques à des fins médicales voient le jour.

Cette pratique domine jusqu'à la renaissance avec au cœur des thérapeutiques la plante médicinale. C'est en occident que cette discipline de « soigner par les plantes » se théorise.

Au moyen-âge, en occident, le jardin des monastères a une fonction nourricière mais également médicinale. La médecine use alors d'une pharmacopée dont les plantes en sont l'élément principal. Chaque plante est vue à travers une analogie entre son aspect et ses propriétés thérapeutiques.

Sous le règne de Charlemagne en 800, les jardins monastiques aussi appelé *Herbarium* (pharmacie du monastère) sont construits selon un plan idéal. On étudie dans les monastères la base de l'enseignement pharmaceutique par l'apprentissage des *simples*. Ces *Herbarium* sont dédiés à l'apprentissage des plantes par les élèves des monastères mais ont également pour mission de soigner le peuple.

Avicenne (980-1037) est un médecin perse aussi connu sous le nom de « prince des savants ». Il est considéré comme le plus grand médecin de son époque. Il rédige au cours de sa vie des encyclopédies médicales connues sous le nom de Qanûn « Canon de la médecine » mais également « Livre de la guérison » et « Livre de science ». A travers ces ouvrages, Avicenne s'attache beaucoup à la description de toutes les maladies répertoriées à l'époque. Dans le second volume du « Canon de la médecine », Avicenne présente sous forme de liste plus de 700 remèdes qu'il classe suivant le degré d'intensité et la qualité de la matière première utilisées. Il utilise beaucoup les plantes, épices et des nouvelles méthodes d'extraction comme la distillation.

Le monde arabe médiéval tente de codifier l'utilisation de remèdes à partir de matière végétale entre les VIII^{ème} et XIII^{ème} siècles. C'est en particulier l'œuvre d'Al-Biruni (973-1048), qui compte parmi les plus grands savants arabes. Il fut un immense pharmacologue dont la renommée lui valut le titre de "père de la Pharmacopée arabe dans le monde médiéval". Sa Pharmacopée témoigne d'une méthode de classification des végétaux, qui sera reprise par Linné sept siècles plus tard. Cet ouvrage parvint à la connaissance du monde occidental par le biais d'une traduction latine, le *Corpus simplicium medicamentarum*.

En occident, les écoles de médecine voient le jour comme l'école italienne de Salerne puis celle de Montpellier. De nouvelles figures scientifiques font également leur entrée. L'abbesse Hildegarde Von Bingen (1099-1179) écrit son célèbre *Liber de Simplicis Medicinæ* traduit comme le grand livre des simples. Cet ouvrage décrit près de 300 végétaux (12).

Au XVI^{ème} siècle, Paracelse, célèbre médecin énonce *la théorie des signatures* semblable à la théorie des analogies entre plantes et vertus thérapeutiques. Cette *théorie des signatures* est basée sur la croyance d'une analogie entre l'aspect et la couleur de chaque plante indiquant ses propriétés médicinales. Cette théorie sera fortement relayée pendant toute la période de la Renaissance (13).

Par la suite le développement de l'imprimerie permet la diffusion de la connaissance et du savoir à travers les écrits en médecine et thérapeutique. Les écrits de Dioscoride sont publiés pour la première fois en Italie au XVI^{ème} siècle. Grâce à la diffusion de ce savoir, des jardins botaniques sont créés partout en France et le savoir n'est plus le monopole des religieux. A Paris, le "Jardin des Apothicaires" de Nicolas Houel est créé en 1580 (14).

La religion est mise de côté au profit de la science. Des nouveaux corps de métier apparaissent. En 1626, le corps des Apothicaires achète un terrain dans Paris pour y établir des séminaires. Pierre Pomet (1658-1699) écrit en 1675 « l'Histoire générale des Drogues ». En 1697, c'est Nicolas Lemery (1645-1715) publie « le Traité Universel des Drogues simples ». On acquiert une connaissance de plus en plus précise et scientifique du monde végétal.

Cette connaissance du monde végétal se concrétise avec la description et la classification systématique des plantes par le grand botaniste suédois Linné (1707-1778). En France, Bernard de Jussieu (1699-1777) et Antoine Laurent de Jussieu (1748-1836) défendent une classification naturelle prenant en compte l'ensemble des caractères morphologiques des plantes, alors que Linné ne se base que sur les caractères sexuels des plantes.

S Y S T È M E D E S P L A N T E S,

Contenant les Classes, Ordres, Genres et Espèces; les caractères naturels et essentiels des Genres; les phrases caractéristiques des Espèces; la citation des meilleures Figures; le climat et le lieu natal des Plantes; l'époque de leur floraison; leurs propriétés et leurs usages dans les Arts, dans l'Économie rurale et la Médecine:

Extrait et traduit des Ouvrages de LINNÉ,
PAR M. J. P. MOUTON-FONTENILLE, de l'Académie, de la Société d'Agriculture, d'Histoire Naturelle et Arts utiles de Lyon, et de plusieurs Sociétés Littéraires et d'Agriculture.

T O M E C I N Q U I È M E.

T A B L E S.



P.
7582



A LYON,
Chez BRUYSET AINÉ et BUYNAND.

AN XIII — 1805.

Figure 5 : Système de classification du règne végétal selon Carl Von Linné

De nouvelles drogues exotiques apparaissent en Europe (Quinquina, Ipéca, Coca...) grâce à des missions scientifiques, comme celles de Charles Marie de La Condamine (1701-1774) au départ de la Rochelle avec des arrêts en Martinique, Saint-Domingue et Carthagène, pour arriver enfin Panama le 29 décembre 1735 (15). Ces connaissances de nouvelles plantes furent le point de départ de nombreuses investigations.

2. L'évolution des compétences du pharmacien à travers les siècles

Comme vu précédemment, dès l'Egypte antique on désigne sous le terme d'art sacré, la science de guérir par des remèdes issus de la nature. C'est probablement de cet art que découle des siècles plus tard les disciplines à proprement appelées de nos jours : médecine et pharmacie.

Durant l'Egypte antique, cet « art de guérir » est réservé aux détenteurs du savoir religieux et aux guérisseurs. Ce n'est que des siècles plus tard que l'on voit apparaître les prémices d'un savoir scientifiques détenu par des hommes dont l'observation et l'expérimentation est le socle de leur raisonnement.

C'est avec Hippocrate que l'histoire de la médecine et de la pharmacie naît, en Grèce, de par l'ampleur de ses travaux et écrits. Auteur de la théorie de l'altération des humeurs, il établit une pharmacopée dans laquelle il consigne ses observations validées par l'expérimentation. Il introduit en Grèce diverses formes pharmaceutiques telles que les infusions, les solutions pour gargarismes, les suppositoires, les cataplasmes ainsi que les onguents empruntés aux civilisations égyptiennes et perses.

Les Grecs cèdent, lors de la chute de leur empire, leurs connaissances aux Romains. Galien (129-201) originaire de Pergame en Asie Mineure est le médecin de plusieurs empereurs. Il récupère et adapte les écrits d'Hippocrate si bien que leurs deux noms sont indissociables pour qualifier la théorie qui résulte de la combinaison de leurs travaux (théorie hippocratico-galénienne qui reposait sur l'équilibre des 4 humeurs). Galien attache une grande importance à la fabrication des médicaments, d'où son surnom de « père de la pharmacie ». De nos jours chaque pharmacien Français rend hommage à Galien avec le « Serment de Galien » prononcé en fin de thèse d'exercice. Ce serment est en vigueur depuis 1608 (16,17).

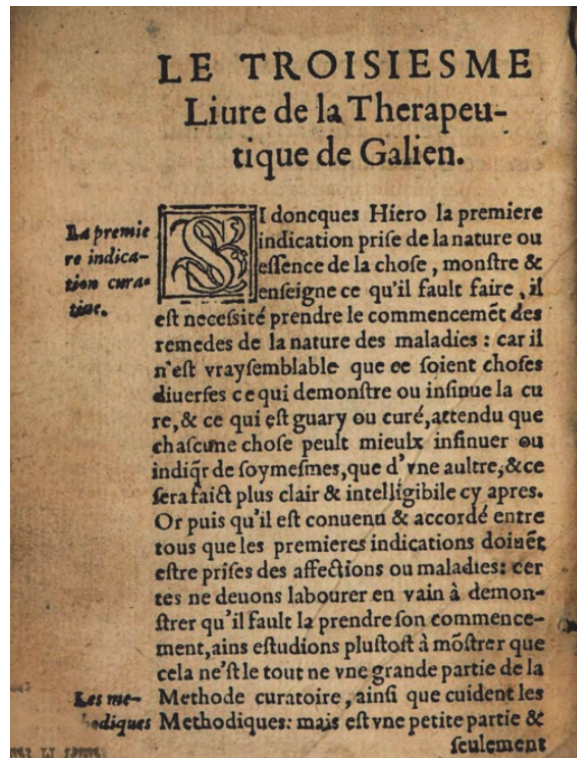


Figure 6 : Le Troisième Livre de la Thérapeutique ou Méthode curatoire de Claude Galien -
Bibliothèque publique de Lyon

A la chute de l'empire romain, les Arabes jouent un rôle majeur dans l'élaboration de la pharmacie et dans la distinction de celle-ci avec la médecine. Les savants et médecins de Bagdad traduisent les textes scientifiques de plusieurs systèmes médicaux. Ces transcriptions et traductions leur permettent de progresser vers une médecine globale soignant le corps et l'âme. Ils s'attèlent ensuite à l'étude et la découverte de nouveaux médicaments. La première officine de l'histoire (Sayadila) a ainsi été ouverte par le calife Alimanzur à Bagdad en 754. L'âge d'or de la civilisation arabe peut être corrélé à ses avancées dans le domaine de la santé les progrès en botanique et de la chimie.

En Perse, Al Biruni (973-1050), grand scientifique de son époque, définit pour la première fois la profession de pharmacien (Sayadila) dans son Traité de la pharmacie médicale, c'est un « *professionnel du médicament, celui qui sait choisir la meilleure qualité de chaque*

médicament simple et de chaque médicament composé, préparé selon les meilleurs modes opératoires, tels que décrits dans les ouvrages des savants émérites ». Il développe une classification des médicaments en médicaments-poisons et médicaments-aliments. C'est dans cette école Perse que deux illustres médecins émergent : Avicenne et Rhazès.

Pendant ce temps en Europe, on observe un appauvrissement en termes d'avancées et de découvertes scientifiques tandis que la religion et le mysticisme prennent une place grandissante.

C'est seulement à partir du XI^{ème} siècle, période de la création des écoles de Salernes et de Montpellier, que se marque l'individualisation des professions médicales et pharmaceutiques. L'apothicaire rentre en scène au XIII^{ème} siècle alors que deux médecines s'opposent : une religieuse pratiquée dans les couvents et monastères imprégnée des textes antiques, une laïque et populaire bercée de mysticisme et sorcellerie.

Le terme *apothicaire* utilisé au Moyen-âge pour désigner les personnes qui sont en charge de la fabrication, de la délivrance et de l'administration des médicaments a une étymologie quelque peu complexe. Le terme *apothicaire* apparaît la première fois au VI^{ème} siècle dans les monastères pour désigner un moine destiné au soin de ses frères. Il est en charge du jardin des simples ou *Herbarium* d'où proviennent les drogues végétales qu'ils récoltent. Il en assure également la conservation. En Grec, magasin se dit apothikon, origine du nom apothicaire porté par ces moines. Il faudra attendre le XIII^{ème} siècle pour que le mot soit francisé et laïcisé. Il apparaît pour la première fois sous le terme *apothicaire* dans un texte officiel, *Le livre des métiers* (1268).

Les premières boutiques d'apothicaires ouvrent à Paris au XIII^{ème} siècle. On y retrouve des gommages, des onguents et crèmes préparés par les apothicaires, et c'est au même siècle que les apothicaires se regroupent dans des corporations afin de défendre leur profession. C'est en 1258 que Louis IX donne un statut légitime aux apothicaires qui seront seuls responsables de

la préparation et de la vente des drogues. Cependant une ordonnance royale de 1336 par le roi Philippe VI de Valois donne aux médecins « le contrôle des apothicaires » (18).

Durant plusieurs siècles, malgré le statut bien défini des apothicaires, les médecins garderont la main mise sur cette discipline ayant toujours le droit de préparer et dispenser les remèdes à base de drogues végétales dans la majorité des cas.

Il faut attendre 1777 pour que la Pharmacie, à qui reviennent l'identification et l'essai des drogues, ainsi que la préparation des médicaments, se sépare officiellement de la Médecine. Louis XVI distingue les deux domaines et précise enfin que la pharmacie est une matière indépendante de la médecine qui nécessite, elle aussi, un apprentissage sérieux et approfondi. Le terme *apothicaire* disparaît pour laisser place à l'appellation de *pharmacien*. Le terme *pharmacie* vient de *pharmakon* en grec qui veut dire poison, drogue ou remède.

La Révolution Française marque un autre tournant dans la profession de pharmacien. Le tournant de la période moderne de la pharmacie en France est contenu dans la loi du 21 germinal an XI (11 avril 1803). Cette loi du 21 germinal an XI instaure un examen national et officiel pour devenir pharmacien avec deux voies possibles : soit 8 ans d'officine et un jury départemental composé de professionnels de santé validé, soit 3 ans d'officine et 3 ans de cours dans les écoles de pharmacie. Cette loi instaure le monopole pharmaceutique et renforce le pouvoir du CODEX. Le CODEX de Paris se présente comme une liste de produits ou de préparations que les apothicaires sont tenus de respecter dans la délivrance. Cette loi malheureusement a du mal à endiguer le phénomène de charlatanisme attaché à l'exercice illégal de la pharmacie.

En France, il faut attendre le début du XIX^{ème} siècle pour que la profession de pharmacien s'organise et l'autorité de l'enseignement de la pharmacie dans les universités soit transférée à l'état. L'état est désormais en charge des études de pharmacie. Les pharmaciens doivent prêter serment devant le préfet et se recenser à la préfecture. Les articles 32 et 36 de la loi du

21 germinal an XI sont élaborés. Ils réglementent la préparation et la vente des médicaments par les pharmaciens. Ces deux articles précisent que seuls les médicaments et préparations inscrits au CODEX ainsi que les préparations magistrales prescrites par le médecin peuvent être distribués par un pharmacien dans son officine.

On entre dans une nouvelle ère légiférée permettant d'encadrer les disciplines de médecine et pharmacie. L'expérimentation et les preuves scientifiques deviennent le pilier de toute découverte. On commence à prendre conscience que la sécurité de l'emploi des produits pharmaceutiques ne peut être prouvée qu'après l'isolement et l'étude de leurs principes actifs.

3. L'avènement de la chimie de synthèse

Le XIX^{ème} siècle est communément désigné comme le siècle des découvertes et des révolutions scientifiques. Les sciences bénéficient d'une effervescence dont la médecine et la thérapeutique vont jouir. La biologie, science du vivant, fait son apparition avec la première théorie naturaliste à l'origine des êtres vivants en 1859 par Charles Darwin. La rencontre entre la biologie et la chimie aboutit à un des progrès les plus remarquables dans les sciences médicales et pharmaceutiques, l'apparition du médicament chimique et produit à grande échelle, de manière industrielle.

En 1806, Friedrich Wilhelm Stertürner, pharmacien, découvre et isole l'opium, nommée morphine. Cette molécule est utilisée lors de la guerre de Sécession chez les soldats blessés. Robiquet isole en 1832 à partir de l'opium, la codéine, éther de la morphine. Georg Merck isole en 1848, un autre alcaloïde de l'opium, la papavérine.

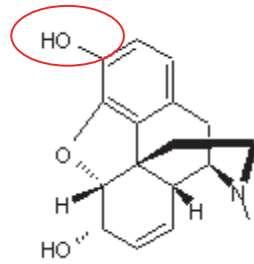


Figure 7 : Alcaloïde extrait de l'Opium par Stertümmer en 1806 et appelé Morphine

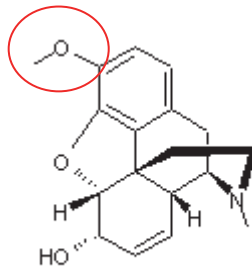


Figure 8 : Alcaloïde extrait de l'Opium par Robiquet en 1832 et appelé Codéine

En France, Joseph Pelletier et Joseph Caventou isolent d'autres alcaloïdes : la strychnine et la brucine à partir de la Noix Vomique puis la vératrine à partir de l'Ellébore. A la même période, la quinine est isolée à partir du Quinquina. À partir de 1824, Pelletier fait produire industriellement la quinine et crée avec Robiquet une maison de produits chimiques en 1830.

C'est à partir du XIX^{ème} siècle que l'industrie du médicament va progressivement se mettre en place dans les domaines pharmaceutiques et chimiques. Les articles 32 et 36 de la loi du 21 germinal affirment désormais le monopole des pharmaciens et leur impose de se référer au CODEX pour la réalisation des préparations pharmaceutiques.

La recherche sur les substances naturelles connaît un tournant dans les années 1990, avec l'arrivée d'une nouvelle technologie : le criblage haut débit. Le tournant décisif vers notre ère contemporaine reste la découverte des anticancéreux grâce à une nouvelle technologie. Les

premiers effets des anticancéreux sont découverts de manière fortuite lors de la seconde guerre mondiale avec l'utilisation des gaz moutarde et l'effet cytotoxique chez les patients exposés. Par la suite très rapidement sont découverts les analogues de l'acide folique dont le chef de file est le méthotrexate. En 1950, les vinca-alcaloïdes sont isolés de la pervenche de Madagascar et utilisés pour la première fois dans le traitement des leucémies lymphoblastiques et les maladies de Hodgkin. A la fin des années 90, la mise en évidence des effets toxiques des diterpènes contenues dans l'écorce d'If sera à l'origine de la découverte du Paclitaxel (If du pacifique) et du Docétaxel (If européen). 80% des chimiothérapies conventionnelles sont issues des plantes.

Cependant, les origines des médicaments sont peu à peu oubliées au fil des siècles. On oublie que les anticancéreux, les morphiniques, la digoxine, l'acénocoumarol, l'aspirine, l'artémisine, la quinine, et d'autres, sont issus des plantes (sans aborder les médicaments issus des bactéries et des champignons). C'est probablement cette perte de conscience des origines qui nous ramène petit à petit au XXI à un retour en arrière vers un souhait de prise en charge plus traditionnelle.

4. Le retour "au naturel"

La médecine moderne s'est appuyée au fil des siècles sur les connaissances acquises de la médecine traditionnelle et de l'utilisation des plantes médicinales. Dans les pays développés, les médecines alternatives et les thérapeutiques naturelles ont été délaissées au profit d'une prise en charge plus moderne. Le diplôme d'herboriste disparaît en 1941 puis les produits de Phytothérapie sont déremboursés en 1992. Ils sont non reconnus comme médecine conventionnelle mais comme une médecine douce par la sécurité sociale. Tous ces facteurs favorisent l'éloignement par la population aux plantes médicinales et produits de

Phytothérapie. Ils sont à tort vendus comme dénué d'effet thérapeutique et pharmacologique. La consommation va s'affaiblir durant la fin des années 90.

Cependant, la prise de conscience écologique, les différents scandales pharmaceutiques et les enjeux économiques qui planent au-dessus des spécialités pharmaceutiques ramènent la population vers un souhait de consommer plus « naturelle ». Oui mais se soigner plus « naturel » ne veut pas dire se soigner à l'abri d'effets indésirables ou risques d'intoxication. Les plantes médicinales possèdent des propriétés pharmacologiques et donc présentent potentiellement des effets indésirables pour le patient qui utilise ces plantes. Comme pour tous les produits de santé, les molécules actives présentes dans les plantes médicinales peuvent interagir avec d'autres molécules présentes dans d'autres spécialités pharmaceutiques. La plante médicinale contient une multitude de molécules actives et le fractionnement bioguidé permet d'isoler la ou les molécules responsables de l'effet thérapeutique voulu lors que l'on développe un médicament à base de plantes.

L'envie de « retour au naturel » est présente et la population continue d'utiliser des plantes médicinales en France. En termes de part de marchés, les chiffres d'affaires représentent, en 2017 pour l'aromathérapie, 181,7 millions euros en pharmacie et 29 millions euros en parapharmacie, pour les compléments alimentaires, 101 millions euros pour la pharmacie et 6,5 millions euros pour la parapharmacie et pour l'herboristerie, 12 millions euros pour la pharmacie et 915 000 euros pour la parapharmacie (19).

Comme pour le médicament « chimique », il existe depuis 2001 la phytovigilance qui constitue en outre une obligation légale au titre IX de la directive 2001/83/CE qui impose la pharmacovigilance pour tous les médicaments y compris ceux à base de plantes.

L'Histoire nous montre que depuis des siècles les plantes sont le centre d'intérêt des populations par leurs propriétés nutritives tout d'abord mais également de par leurs propriétés médicinales découvertes au fil des siècles. Le rôle et le devoir du pharmacien qui est de

dispenser des traitements pharmaceutiques évoluent durant des siècles conjointement à l'évolution de l'utilisation des plantes médicinales. Les Hommes découvrent de manière empirique que les plantes possèdent des propriétés thérapeutiques et au XIX^{ème} siècle, les progrès scientifiques majeurs permettent d'isoler des nouvelles molécules avec des activités thérapeutiques majeures. Des enjeux économiques apparaissent. Les nouvelles molécules synthétisées à partir des plantes viennent renforcer un arsenal thérapeutique assez pauvre dans certaines pathologies voir parfois inexistant. La Phytothérapie et les produits de Phytothérapie sont aujourd'hui déremboursés mais continue à être utilisé en grande quantité et un besoin de sécurisation s'est imposé avec la mise en place de la phytovigilance et la nutravigilance pour les compléments alimentaires.

Nous allons maintenant aborder un nouveau chapitre sur l'utilisation actuelle des plantes médicinales dans le monde. La médecine traditionnelle est fortement ancrée dans certains pays et continents permettant de travailler depuis des années voir des siècles sur une législation intégrant entièrement les thérapeutiques traditionnelles et à base de plantes.

II. L'utilisation de la Phytothérapie dans le monde

1. La Médecine Traditionnelle Chinoise (MTC)

La médecine traditionnelle chinoise (MTC) actuelle est l'héritière d'une longue évolution des connaissances.

La MTC possède une longue histoire de plus de 4 000 ans. Beaucoup de matières médicales ont été utilisées en Chine pour traiter les maladies, et de ce fait une grande expérience dans ce domaine s'est accumulée.

Le répertoire chinois des médicaments est l'une des sources les mieux documentées et les plus étendues de nos jours, ainsi que celui dont l'utilisation est la plus intense. La pharmacopée chinoise comprend plus de 2600 monographies de plantes.

La constitution de la république populaire de Chine stipule que les médecines modernes et traditionnelles doivent être développées simultanément. Par conséquent, dans les années 2000 on compte 2 552 hôpitaux de MTC avec au total 276 000 lits. La plupart des hôpitaux publics ont un département de MTC. Il y a 940 usines de fabrication de médicaments à base de plantes.

La pharmacopée chinoise compte plus de monographies sur les médicaments traditionnels chinois que sur les spécialités pharmaceutiques chinoises.

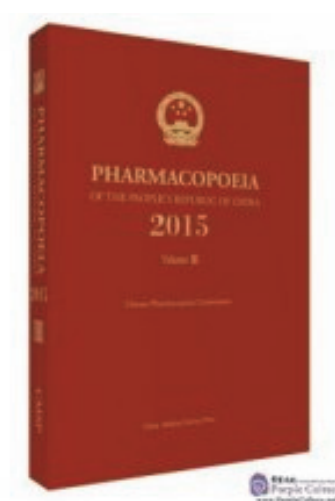


Figure 9 : Pharmacopée officielle de la république populaire de chine - édition 2015

S'agissant du statut juridique des médicaments à base de plantes, ils sont considérés comme des produits médicinaux ayant des conditions spéciales de vente, notamment avec un dossier sur la qualité, l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité et un étiquetage spécial. La procédure de mise sur le marché des médicaments à base de plantes est approuvée conformément à la loi de mise sur le marché des spécialités médicinales. Cette procédure reflète le respect dont jouit l'expérience traditionnelle, tandis que les connaissances scientifiques et techniques modernes sont utilisées pour évaluer les effets thérapeutiques et la qualité des médicaments traditionnels. Elle contribue administrativement à l'exploitation de la médecine traditionnelle chinoise. La loi de mise sur le marché des médicaments en Chine a été promulguée en 1984 et l'article 3 stipule que *« L'État encourage le développement des médicaments tant modernes que traditionnels, dont le rôle dans la prévention et le traitement des maladies ainsi que dans les soins de santé sera pleinement exploité. L'État protège les ressources en médicaments à base de plantes sauvages et encourage la culture domestique des plantes médicinales »*.

S'agissant des laboratoires de fabrication de médicaments concernant la section de fabrication des médicaments à base de plantes, des professionnels en sciences pharmaceutiques maîtrisant les propriétés des matières premières végétales brutes doivent être présents dans le laboratoire. Ces matières premières doivent être préparées conformément aux monographies de la pharmacopée chinoise.

Les médicaments à base de plantes font l'objet d'essais cliniques avec une évaluation de l'efficacité du médicament. Les recherches sur tout nouveau médicament à base de plantes doivent fournir des données sur la toxicité, les propriétés pharmacologiques et la recherche clinique, ainsi qu'une documentation détaillée sur la qualité de la matière première et la forme pharmaceutique. Les essais cliniques se déroulent en trois phases avec une phase I pour étudier la toxicité du traitement puis la phase II permettant de déterminer l'efficacité du

traitement ainsi que la dose optimale et la phase III permettant de mener une étude comparative et définir l'efficacité du traitement sur une plus large population. A la fin de cette période d'essai clinique, une licence de mise sur le marché est délivrée par les instances sanitaires du pays (ministère de la santé publique) (20).

2. La Médecine Ayurvédique

L'Ayurveda, médecine originaire d'Inde et vieille de plus de 3 millénaires, intrigue l'occident depuis maintenant une quinzaine d'année. De plus en plus d'européens expérimentent pour leur bien-être ou même pour compléter un traitement conventionnel la médecine ayurvédique qui correspond à une médecine traditionnelle mais englobe également un art de vivre et prône l'écoute de soi. Du sanskrit (langue traditionnelle indienne), la racine « Ayur » signifie la vie, et « Veda », la connaissance, la sagesse. Dans ces conceptions anciennes, l'état naturel est la santé. Dans la médecine traditionnelle indienne, la nature et l'environnement sont intimement liés à la santé de l'être humain. Le corps possède des capacités d'auto-guérison qui peuvent être stimulé et la nature offre au corps et à l'esprit tout ce dont il a besoin pour guérir (21).

Devant la popularité occidentale de l'Ayurvéda, le gouvernement indien se lance dans les années 2000 dans une démarche de valorisation de la médecine indienne traditionnelle. Des facultés de médecine ayurvédique se développent. Le cursus dure 7 ans. Les 2 premières années se focalisent sur la médecine moderne conventionnelle puis s'en suit un cursus spécifique en ayurvéda avec un internat (22).

Bien que la médecine ayurvédique soit considérée comme une médecine savante en Inde, la légitimité de ses fondements scientifiques n'est pas forcément une évidence pour la communauté médicale occidentale. Notamment d'un point de vue occidental, par le manque de méthodes scientifiques s'appuyant sur la méthode hypothético-déductive considérant le

principe de l'essai clinique randomisé, en double aveugle et contre placebo, comme unique moyen d'évaluer l'efficacité d'un traitement ou d'une pratique médicale (13).

En Inde, la population possède une bonne connaissance concernant la médecine traditionnelle indienne appelée médecine ayurvédique ainsi que les plantes traditionnelles utilisées. Cependant, la médecine traditionnelle indienne reste moins encadrée qu'en Chine. De ce fait, il est difficile d'évaluer l'importance du marché des « médicaments » traditionnels indiens. La plupart des praticiens de médecine traditionnelle formulent et dispensent leurs propres préparations médicinales. Selon une enquête menée par l'OMS en 2010 sur l'attitude des médecins généralistes en Inde vis-à-vis des médicaments traditionnels issues de la médecine ayurvédique, les médecins généralistes seraient peu familiers avec ces produits, bien que certains soient prescrits. Ils sont disposés à essayer un produit de médecine ayurvédique si son efficacité est scientifiquement prouvée et si aucune alternative thérapeutique n'est disponible. En revanche, la population indienne utilise l'automédication concernant les produits traditionnels indiens pour les affections mineures basées sur les connaissances traditionnelles empirique de l'Ayurveda (22).

Cependant, l'Etat Indien développe de plus en plus des plans d'action autour de la médecine traditionnelle indienne visant à déterminer les avantages des systèmes traditionnels de médecine notamment sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité, pouvant aboutir à une meilleure utilisation de ce système complémentaire de médecine en Inde (22).

Le système traditionnel de médecine en Inde a été reconnu par le gouvernement indien en 1959. Il y a inclus les médicaments issus de la médecine traditionnelle indienne. Aucun produit issu des systèmes traditionnels ne peut être fabriqué sans une licence des autorités publiques de contrôle des médicaments (22). Le gouvernement est actuellement conseillé par un comité consultatif sur les médicaments ayurvédiques et un comité est dédié à la constitution de la pharmacopée indienne. La Pharmacopée ayurvédique contemporaine est

officiellement fixée à 540 monographies de drogues végétales. Elle est considérée, avec la Pharmacopée chinoise, comme l'une des plus anciennes pharmacopées au monde, fruit d'une accumulation de savoirs empiristes transmis et accumulés au fil du temps. Elle a connu de profondes transformations durant la période coloniale et post coloniale. L'industrialisation des méthodes de production de ces préparations à la fin du XIX^{ème} siècle et au long du XX^{ème} siècle en Inde a conduit à une standardisation des recettes afin de permettre leur production à grande échelle, leur conservation et leur distribution.

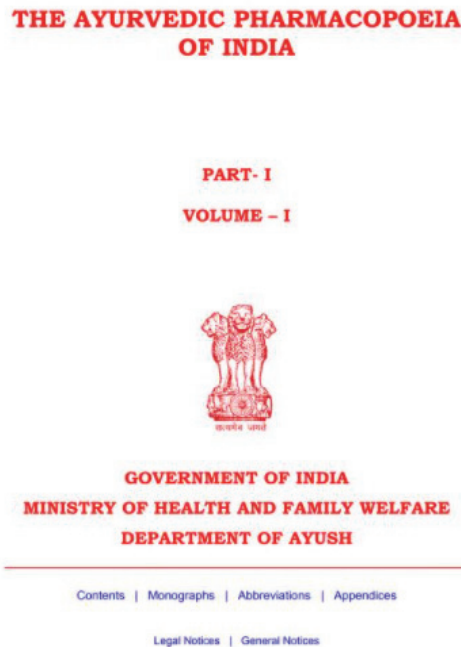


Figure 10 : The ayurvedique pharmacopea of India - édition 2016

La récente popularisation de l'Ayurveda en occident interroge l'usage contemporain de cette pharmacopée en dehors de son pays d'origine. Les cadres juridiques européens et américains conduisent à une reformulation de certains remèdes pour leur export, afin de correspondre aux normes sanitaires en vigueur.

Toujours en vigueur aujourd'hui, la médecine Ayurvédique s'appuie sur un système de pensée qui conçoit la santé comme un tout dans lequel la Phytothérapie occupe une place privilégiée. L'usage pharmacologique des plantes Ayurvédiques fait l'objet de nombreuses études scientifiques en Inde et en Occident. C'est le cas par exemple du curcuma (*curcuma longa*) (1).

3. La Médecine Traditionnelle Africaine

La médecine traditionnelle africaine est utilisée depuis des siècles pour améliorer le bien-être des populations. De nos jours, elle continue de jouer un rôle essentiel dans les soins de santé. Elle tire sa quintessence de la riche et exceptionnelle biodiversité des plantes aromatiques et médicinales que recèle le continent africain (23).

L'Afrique, berceau des premiers peuples, possède une histoire riche s'étalant sur des siècles de croyance et sur le brassage des populations. Il en résulte des vestiges culturels multiples et variés, intéressant aussi bien les pratiques quotidiennes que les croyances collectives ou individuelles.

La médecine traditionnelle africaine est également une discipline prometteuse que les pays africains peuvent exploiter davantage et exporter à l'international.

En 2006 l'OMS a reconnu officiellement la médecine traditionnelle africaine dans les systèmes de santé nationaux, reconnaissant notamment son importance particulièrement dans les pays ayant un accès restreint à la médecine moderne. L'utilisation des plantes médicinales jouent un rôle primordial. Dans de nombreux pays du continent africain, une grande partie de la population a recours à la Phytothérapie comme méthode de soin alternative aux médicaments dits « modernes ». En plus de leurs vertus thérapeutiques basées sur leurs utilisations, ces plantes présentent également une source de revenu non négligeable pour les communautés rurales.

La croissance démographique et l'inaccessibilité aux médicaments modernes, dans ces pays, contribuent à l'augmentation de la demande pour les médicaments traditionnels à base de plantes. Ainsi, 80% de ces populations ont recours à la médecine traditionnelle basée sur l'utilisation des plantes médicinales pour soigner les affections courantes selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (23).

En Afrique, cette demande est non seulement la résultante de l'inaccessibilité à des équipements modernes et des coûts élevés de la médecine conventionnelle, mais également est dû au fait que la médecine traditionnelle est très souvent considérée comme une médecine de première intention.

Une réglementation commence à s'organiser sur le continent africain permettant d'apporter un cadre légal à la pratique de la médecine traditionnelle et notamment à l'utilisation des plantes ayant un usage traditionnel thérapeutique.

Cependant ce cadre législatif reste assez pays-dépendant et n'est pas mis en vigueur de manière homogène.

En Afrique du sud par exemple, un grand nombre de la population consultent un tradipraticien en plus d'un médecin. L'on dénombre environ 200 000 tradipraticiens dans le pays et les préparations à base de plantes sont recensées dans la pharmacopée nationale *materia medica*. Les plantes sont également utilisées en automédications. A l'heure actuelle, en Afrique, la commercialisation des produits à base de plantes ne fait l'objet d'aucunes réglementations.

L'université du Cap travaille, en collaboration avec le gouvernement, sur une proposition d'homologation des pratiques traditionnelles et du contrôle des médicaments traditionnels à base de plantes afin de valider de manière scientifiques l'efficacité et la qualité de ces derniers. Le but de ce nouveau travail est notamment d'introduire, de manière réglementée, l'utilisation des pratiques traditionnelles et des plantes dans les soins de santé primaires grâce

à la fourniture d'informations appropriées aux tradipraticiens et aux professionnels de santé et permettant également un appui pour le développement industriel dans ce secteur par l'industrie locale.

Concernant cette exploitation industrielle des plantes médicinales africaine, le Mali, en collaboration avec l'OMS, commence à mener des activités d'identification des zones naturelles de croissance des plantes médicinales du pays, des études botaniques, chimiques et pharmacologiques.

Concernant l'Afrique du Nord, la population est encore très attachée à la médecine traditionnelle. Elle voue une confiance à cette médecine dite traditionnelle basée sur le sentiment de sécurité qui n'a pu être donné par la médecine moderne. Depuis des millénaires, la médecine traditionnelle guérit la population et la médecine moderne n'a su supplanter cet art de guérir dans ces régions. Les pays d'Afrique du Nord possèdent une richesse de ressources naturelle pouvant être exploitée et permettant d'enrichir nos connaissances en termes de drogues végétales. Les remèdes à base de plantes sont quotidiennement utilisés dans les zones rurales. Le savoir qui subsiste autour de cette thérapeutique doit être diffusé et doit accompagner la médecine moderne afin d'enrichir les possibilités de prise en charge des patients en fonction de leurs croyances, de leur lieu de résidence (rural ou urbain) et en fonction des moyens du pays. Cet attachement est lié à l'insuffisance d'infrastructure et du budget des ministères de la santé des pays du Maghreb au vu des difficultés économiques des pays. Il existe également un phénomène de sédentarisation de la médecine moderne dans les villes qui accapare les hôpitaux et les dispensaires au détriment de la population rurale

Au Maghreb, l'OMS a pris position et a opté pour le développement de la médecine traditionnelle car celle-ci met en avant le besoin de bien être psychologique, social et physique et en plus, est une ressource thérapeutique locale peu onéreuse.

4. La médecine occidentale : balance entre médecine moderne et alternative

La médecine occidentale ou médecine « moderne » a pour origine les concepts fondamentaux scientifiquement démontrés comme par exemple l'existence du système immunitaire et sa physiologie. De nouvelles compétences sont mises à profit de l'essor de la médecine moderne depuis maintenant un siècle comme la technologie, la chimie, la génétique ou la microbiologie.

Cependant, la cohabitation entre médecine « moderne » et médecine traditionnelle se heurtent à des approches différentes en termes d'examen exploratoires, diagnostics et traitements rendant difficile, au début du XX^{ème} siècle, la cohabitation de ces deux médecines. L'Occident est tourné vers une connaissance en perpétuelle expansion tandis que les pays pratiquant la médecine traditionnelle se considèrent comme héritier de la tradition ancienne transmise par les écrits des savants.

La médecine occidentale ou « moderne » est une médecine factuelle et déductive. Lors d'un diagnostic, on recherche les données factuelles biologiques et cliniques qui sont par la suite analysées. Le médecin pose un diagnostic, propose un traitement permettant de corriger un dysfonctionnement biologique ou organique et évalue son efficacité selon la balance bénéfices/risques. A partir d'une généralité est déduit un symptôme individuel, observé par le médecin comme une anomalie qui est la cause de l'altération de la santé, lorsqu'il s'inscrit dans un contexte logique. Le corps fonctionne comme une machine, il faut le réparer pour supprimer la source du dysfonctionnement. C'est cette excellente connaissance de l'anatomie et du fonctionnement des organes qui a permis de développer des stratégies de pointe pour lutter contre des maladies anciennement incurables comme le cancer ou certaines maladies auto-immunes graves par exemple (24).

Cependant depuis le milieu du XX^{ème} siècle, la médecine occidentale renoue petit à petit avec la médecine traditionnelle de manière inconsciente en intégrant la notion de médecine préventive, déjà présente depuis des millénaires dans la médecine traditionnelle qui intègre le mode de vie à l'origine de la bonne santé. Désormais, une bonne hygiène de vie et une alimentation équilibrée font partie intégrante de la politique de santé publique. Aujourd'hui, la popularité des médecines et médicaments naturels ne cesse de croître depuis une cinquantaine d'années.

C'est un retour vers une pratique ancienne et plus naturelle qui s'oppose à la domination de l'industrie pharmaceutique et de ses médicaments chimiques qui ont influencé de manière spectaculaire le XXI^{ème} siècle (24).

Ce retour des pays occidentaux à une médecine plus naturelle et à l'utilisation des plantes à vertu thérapeutique est souvent expliqué par plusieurs facteurs, notamment par la prise de conscience écologique de la population. Cet engouement s'explique également par certaines carences que peut rencontrer la médecine conventionnelle à résoudre certaines souffrances présentes chez les patients dans le cas par exemple de douleurs chroniques ou des effets secondaires des traitements (25).

De plus, les derniers scandales mettant en cause certains médicaments, comme avec le Benfluorex, Médiator[®] ou le Thalidomide, Softenon[®] ou encore le Valproate de sodium, Dépakine[®], ont provoqué une certaine méfiance de la population. Elle voit en cette médecine moderne, certes le mérite d'être fondée sur des preuves scientifiques, mais malheureusement le défaut d'être sous l'influence d'enjeux économiques et financiers qui la dépassent (26).

Cet engouement vers une médecine alternative comme soutien chez des patients atteints de pathologies chroniques ou ayant des effets indésirables déclenchés par des traitements est observé dans les deux études suivantes.

Une première étude, réalisée en 2005 auprès de 956 patients atteints de cancer dans 14 pays européens a montré que 35,9 % des patients avaient recours à une ou plusieurs médecines alternatives ou complémentaires. Les plantes médicinales étaient les plus utilisées avec l'homéopathie (25).

Table 3. Complementary and alternative medicine therapies used before the diagnosis of cancer, since diagnosis and currently

	Before diagnosis		Since diagnosis		Currently	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Alternative medical systems: homeopathy	59	6.2	58	6.1	36	3.8
Alternative medical systems: acupuncture	37	3.9	29	3	18	1.9
Alternative medical systems: Ayurveda	2	0.2	5	0.5	4	0.4
Alternative medical systems: naturopathy	5	0.5	7	0.7	4	0.4
Biologically based therapies/ alternative medical systems: herbs	57	5.9	149	15.2	118	12.1
Biologically based therapies: medicinal teas	25	2.6	51	5.3	43	4.5
Biologically based therapies: vitamins/minerals	26	2.7	50	5.2	49	5.1
Biologically based therapies: other dietary supplements	15	1.6	34	3.5	19	1.9
Biologically based therapies: other	20	2.1	18	1.8	13	1.3
Mind-body interventions: spiritual therapies and healing	31	3.2	52	5.4	30	3.1
Mind-body interventions: relaxation therapy	18	1.9	44	4.6	35	3.7
Mind-body interventions: visualisation	10	1	28	2.9	22	2.3
Mind-body interventions: other	30	3.1	57	5.9	40	4.2
Energy therapies	31	3.2	20	2.1	14	1.5
Manipulative and body-based methods: massage	43	4.5	37	3.9	22	2.3
Other manipulative and body-based methods	55	5.7	34	3.6	18	1.9

Figure 11 : Utilisation de médecine alternative et complémentaire dans un groupe de patients atteints de cancer

Dans une deuxième étude, une enquête réalisée en 2007, sur 207 patients suivis dans un service d'oncologie estime que 34 % des patients avaient recours à la médecine complémentaire : en premier lieu à l'homéopathie (42 %) suivie de la Phytothérapie (27 %), dans un objectif principal de soulager les effets secondaires des traitements conventionnels pour 66 % d'entre eux (27).

Il ne faut tout de même pas oublier que ce qui est naturel n'est pas sans danger. Les plantes médicinales et les préparations à base de drogues végétales ou médicaments à base de plantes n'échappent pas au réseau de vigilance de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produit de santé). Il faut rappeler que « c'est la dose qui fait le poison » (*Paracelse*) et la drogue végétale ne déroge pas à cette règle. Des risques de iatrogénies sont mis en avant par les professionnels de santé devant la consommation accrue, de plantes et de produits à base de plantes. Certaines plantes sont bien connues pour leurs effets indésirables et/ou secondaires comme le cas du millepertuis indiqué dans les états dépressifs légers mais également connu comme étant un inhibiteur enzymatique. L'essor de l'utilisation des plantes médicinales s'est accompagné d'une augmentation de cas d'intoxications déclarés aux centres anti-poisons, notamment en France, ces dernières années.

En Europe, depuis le début du XXI^{ème} siècle, les représentants gouvernementaux travaillent sur des directives permettant de poser un cadre juridique strict concernant la vente des produits naturels. Les plantes à proprement parlé disposent d'un réseau de distribution et d'utilisation large. Les produits à base de plantes peuvent tout aussi bien appartenir au monopole pharmaceutique et faire l'objet d'une réglementation similaire aux médicaments chimiques comme c'est le cas pour les médicaments à base de plantes par exemple. A l'inverse, les plantes hors monopole pharmaceutique peuvent se retrouver dans les compléments alimentaires ou préparations à base de plantes et être vendus dans des magasins de diététique ou sur internet sans cadre légal strict ou en omettant des informations indispensables à l'utilisation de la drogue végétale et sur ces potentiels effets (28).

La mondialisation de nos jours et l'accès à l'information via les sources internet engendrent un engouement vers l'automédication par les plantes médicinales. Internet est un lieu d'information omniprésent sur les plantes et sur leurs usages ainsi que leurs vertus réelles ou supposées, accessible à tous mais non contrôlé et non canalisé. A cet accès rapide à

l'information en découle une automédication parfois erronée, sans en informer son médecin ou son pharmacien.

Les médecines traditionnelles et la Phytothérapie sont omniprésentes dans le monde et les populations utilisent ce savoir pour se soigner. La MTC, la médecine ayurvédique et la médecine traditionnelle africaine sont toutes des médecines alternatives cherchant à comprendre l'être humain dans son ensemble, dans son environnement, à un moment donné, et à rétablir l'équilibre interne. Ces trois principales médecines traditionnelles sont très proches dans leur pratique mais la réglementation diffère d'un continent à l'autre. Concernant les pays occidentaux, la médecine moderne, en à peu près un siècle, fait un bon dans le progrès scientifique aboutissant à son apogée durant ces dernières années. Cependant, la conscience collective de la population tend de nos jours à se rapprocher d'une démarche plus écologique au vu des différents scandales sanitaires, des enjeux économiques ainsi que par le manque probable durant le XIX et XX^{ème} d'une prise en charge globale du patient (environnement, hygiène de vie...). L'utilisation des plantes dans le domaine thérapeutique entre dans les mœurs. L'Europe en collaboration avec les états membres travaille depuis quelques années sur l'élaboration et l'application de directives permettant de réglementer l'utilisation des plantes médicinales et d'y apposer un cadre juridique permettant de sécuriser leur distribution et leur utilisation.

III. Définitions et concepts de base

Historiquement, les substances d'origines naturelles constituant la pharmacopée étaient réunies dans un même corpus appelé *matière médicale*, associant substances d'origines végétales, animales et minérales. Ces substances étaient utilisées sous forme de poudres, d'extraits (décoctions, teintures, élixirs, etc.), les constituants actifs n'étant pas connus. La connaissance moderne de la matière médicale entraîne l'émergence de la pharmacognosie (du grec « *pharmakon* », remède et « *gnosis* », connaissance ») comme discipline à part entière dans les études des sciences pharmaceutiques. La pharmacognosie étudie les sources des drogues naturelles et leurs principes actifs. Elle aide à reconnaître ces dernières selon des critères botaniques ou physico-chimiques. A la pharmacognosie se rattache directement la Phytothérapie basée sur l'utilisation des propriétés pharmacologiques des molécules contenues dans les plantes à des fins thérapeutiques. La Pharmacopée Européenne est l'ouvrage de contrôle qualité de référence pour ces deux disciplines en France.

Les définitions ci-dessous sont extraites des monographies de la Pharmacopée Européenne, ouvrage réglementaire faisant foi en Europe et en France.

1. Les drogues végétales

Les drogues végétales sont essentiellement des plantes ou partie de plantes entières, fragmentées ou brisées, utilisées en l'état, soit le plus souvent sous forme desséchée, soit à l'état frais. Dans la monographie générale de la Pharmacopée Européenne concernant les drogues végétales, le terme "plante" est utilisé dans un sens plus large et comprend aussi les algues, champignons et lichens. Certains exsudats n'ayant pas subi de traitements spécifiques sont également considérés comme des drogues végétales. Les drogues végétales doivent être

définies avec précision par la dénomination scientifique botanique selon le système binomial (genre, espèce, variété, auteur).

- ❖ *Le terme entier/entière* s'applique aux drogues végétales n'ayant pas subi de réduction de taille et présentées, séchées ou non, telles que récoltées. Par exemple : cynorrhodon, fruit de fenouil amer ou de fenouil doux, fleur de camomille romaine.
- ❖ *Le terme fragmenté(e)* s'applique aux drogues végétales ayant subi, après récolte, une opération de réduction de taille visant à en faciliter la manutention, le séchage et/ou le conditionnement. Par exemple : quinquina, rhubarbe, passiflore.
- ❖ *Le terme brisé(e)* s'applique aux drogues végétales lorsque certaines parties de la plante, particulièrement fragiles, se cassent au cours du séchage, du conditionnement ou du transport. Par exemple : feuille de belladone, fleur de matricaire, cône de houblon.
- ❖ *Le terme divisé(e)* s'applique aux drogues végétales ayant subi une opération de réduction de taille, autre que la pulvérisation qui conduit à l'obtention de particules de taille telle que la description macroscopique figurant dans la monographie de la drogue végétale n'est plus applicable. Si une drogue végétale est divisée à une fin spécifique (par exemple la fabrication d'une tisane) de telle sorte qu'elle forme un produit homogène, il s'agit alors d'une préparation à base de drogue végétale.

Sauf exception justifiée, une drogue végétale conforme à la monographie correspondante et ayant ensuite fait l'objet d'une division en vue d'une extraction doit satisfaire, sous sa forme divisée, à la monographie de la drogue végétale, mis à part sa description macroscopique.

Le terme *drogue végétale* est synonyme du terme *substance végétale* utilisé dans la législation communautaire européenne sur les médicaments à base de plantes.

a. Les drogues végétales séchées

Les drogues végétales séchées sont obtenues à partir de plantes cultivées ou sauvages. Des conditions appropriées de collecte, de culture, de récolte, de séchage, de fragmentation et de stockage sont essentielles pour en garantir la qualité.

Les drogues végétales séchées sont dans la mesure du possible exemptes de contaminants tels que la terre, la poussière, des souillures ou autres contaminants (par exemple contamination fongique, contamination par des insectes ou autre contamination animale). Elles ne présentent pas de signes de pourriture. Dans le cas où un traitement décontaminant a été utilisé, il est nécessaire de démontrer qu'il n'altère pas les constituants de la drogue végétale et ne laisse pas de résidus nocifs.

Les drogues végétales séchées sont identifiées par leur description botanique macroscopique et microscopique et par tout essai complémentaire requis (par exemple : une chromatographie sur couche mince).

b. Les drogues végétales fraîches

Une drogue végétale fraîche est une drogue végétale destinée à être transformée en préparation à base de drogue (par exemple huile essentielle, jus, teinture) dans un délai relativement court après la récolte.

Lorsque, dans le cas d'une drogue végétale fraîche, l'analyse complète prescrite pour les drogues végétales séchées n'est pas réalisable avant sa transformation en préparation à base de drogue végétale, les essais appropriés (recherche de contaminants par exemple) sont effectués soit sur un échantillon adéquat de la drogue végétale fraîche mis en réserve, soit sur la préparation à base de drogue végétale.

2. Les préparations à base de drogues végétales

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 fragmentation.

Ce sont, par exemple, des extraits, des huiles essentielles, des jus d'expression, des exsudats ayant subi un traitement, ou des drogues végétales ayant subi une opération de réduction de taille pour des applications spécifiques (par exemple, divisées pour des tisanes ou pulvérisées pour une encapsulation).

Les plantes pour tisanes satisfont à la monographie *Plantes pour tisanes*.

Le terme préparations à base de drogues végétales est synonyme du terme *préparations à base de plantes* utilisé dans la législation communautaire européenne sur les médicaments à base de plantes.

3. Extraits de drogues végétales

Les extraits de drogues végétales sont des préparations liquides (préparations liquides obtenues par extraction), semi-solides (extraits mous et oléorésines) ou solides (extraits secs) obtenues à partir de drogues végétales à l'aide de solvants appropriées.

Un extrait est essentiellement défini par la qualité de la drogue végétale dont elle est issue, le procédé de production utilisé (solvant(s) d'extraction, procédé de traitement, etc.) et par ses spécifications.

Les monographies d'extraits de la Pharmacopée Européenne portent sur l'extrait natif accompagné des éventuels excipients. Différents types d'extraits peuvent être distingués.

- ❖ Les extraits titrés sont des extraits ajustés à une teneur définie en un ou plusieurs constituants possédant une activité thérapeutique connue. L'ajustement du titre est effectué par addition d'excipients inertes ou par mélange de plusieurs lots de l'extrait.
- ❖ Les extraits quantifiés sont des extraits ajustés par rapport à la teneur, maintenue dans un intervalle limité, d'un ou plusieurs marqueurs actifs. L'ajustement est effectué par mélange de plusieurs lots de l'extrait.
- ❖ Les autres extraits sont des extraits non ajustés à une teneur définie en constituants. Pour les besoins du contrôle, on utilise un ou plusieurs des constituants comme marqueur(s) analytique(s). La monographie de l'extrait indique une teneur minimale pour ces marqueurs.

a. Préparations liquides obtenues par extraction

Les préparations liquides obtenues par extraction sont des préparations liquides couvrant un ensemble divers de produits décrits par les solvants d'extraction, la méthode de production utilisée et le rapport drogue/solvant ou le rapport drogue/extrait. Elles comprennent notamment les produits obtenus au moyen de solvants d'extraction tels que l'éthanol, l'eau, le glycérol, le propylène glycol et les huiles grasses.

- ❖ Les extraits fluides quantifiés et les "autres" extraits fluides sont des préparations liquides obtenues par extraction dont, en général, 1 partie en masse ou en volume correspond à 1 partie en masse de la drogue végétale séchées. Les extraits fluides titrés sont uniquement définis par leur teneur en constituants possédant une activité thérapeutique connue.
- ❖ Les teintures quantifiées et les "autres" teintures sont des préparations liquides obtenues par extraction, à partir de 1 partie en masse de drogue végétale pour

10 parties en masse ou en volume de solvant d'extraction, ou à partir de 1 partie en masse de drogue végétale pour 5 parties en masse ou en volume de solvant d'extraction. Les teintures titrées sont uniquement définies par leur teneur en constituants possédant une activité thérapeutique connue.

b. Extraits mous

Les extraits mous sont des préparations semi-solides obtenues par évaporation ou évaporation partielle du solvant ayant servi à leur production.

c. Oléorésines

Les oléorésines sont des extraits semi-solides composés d'une résine en solution dans une huile essentielle et/ou une huile grasse, et sont obtenues par évaporation du (des) solvant(s) ayant servi à leur production.

d. Extraits secs

Les extraits secs sont des préparations solides obtenues par évaporation du solvant ayant servi à leur production. Ils présentent généralement une perte à la dessiccation inférieure ou égale à 5 pour cent *m/m*. Dans certains cas justifiés et autorisés, une limite différente de perte à la dessiccation ou un essai de teneur en eau peuvent être prescrit.

4. Les plantes pour tisanes

Les plantes pour tisanes sont constituées exclusivement d'une ou plusieurs *drogues végétales* destinées à des préparations aqueuses buvables par décoction, infusion ou macération. La préparation est réalisée au moment de l'emploi.

Les plantes pour tisanes sont le plus souvent présentées en vrac ou en sachet à usage unique.

Les drogues végétales utilisées satisfont aux monographies spécifiques appropriées de la Pharmacopée Européenne ou, en leur absence, à la monographie générale *drogues végétales*.

5. Les préparations instantanées pour tisanes

Les préparations instantanées pour tisanes sont des préparations constituées d'une ou plusieurs préparations à base de drogues végétales (principalement des extraits, additionnés ou non d'huiles essentielles) qui sont destinées à la préparation extemporanée de solutions buvables.

Les préparations instantanées pour tisanes peuvent contenir, outre des préparations à base de drogues végétales, des excipients appropriés (tels que la maltodextrine) et des aromatisants.

Les préparations instantanées pour tisanes sont présentées sous forme de poudre ou de granulés, le plus souvent en vrac ou en sachets.

Les préparations à base de drogues végétales utilisées sont conformes aux monographies spécifiques de la Pharmacopée Européenne les concernant, ou à défaut, à la monographie générale, *Préparations à base de drogues végétales* ainsi qu'à toute autre monographie générale pertinente, par exemple les monographies *Extraits de drogues végétales* ou *Huiles essentielles*.

6. Les médicaments à base de plantes

Un médicament est défini par le code de la santé publique (CSP) comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »

Le médicament contient :

- ❖ Un principe actif, substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme,
- ❖ Des excipients, substances d'origine chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation du médicament mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif.

Il existe plusieurs catégories de médicaments. Les spécialités pharmaceutiques sont des médicaments produits industriellement par un ou des laboratoire(s) pharmaceutique(s), caractérisés par un nom et un conditionnement particulier, et qui doit obtenir une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour être délivré en pharmacie d'officine ou à l'hôpital.

En revanche, **les préparations magistrales, hospitalières ou officinales**, sont le plus souvent réalisées par une pharmacie pour les besoins spécifiques d'un ou plusieurs patients (officine de ville pour les préparations magistrales et officinales ou pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé pour les préparations magistrales et hospitalières).

Une spécialité pharmaceutique à base de plante(s) ou médicament à base de plante(s) est, d'après le code de la santé publique en France, un médicament dont la (les) substance(s) active(s) est exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou Préparation à base de

plantes (Art. L. 5121-1, 16° CSP). La substance active peut être concentrée, sous la forme d'extrait par exemple, fabriquée à partir d'une partie de la plante (feuilles, racines, etc.) ou de la plante entière. Sa mise sur le marché français dépend de l'ANSM et la délivrance d'une AMM est obligatoire.

Les médicaments à base de plantes peuvent se présenter sous forme de spécialités pharmaceutiques, de préparations pharmaceutiques magistrales ou officinales, ou de drogues végétales.

IV. La réglementation en France

1. La pharmacopée

La Pharmacopée est un ouvrage qui définit les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments, ainsi que les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer le contrôle. Les normes de ce référentiel scientifique font autorité pour toutes substances y figurant. Les spécifications sont regroupées sous forme de monographies élaborées pour répondre aux besoins des professionnels de santé, aux fabricants et utilisateurs de matières premières, aux fabricants de médicaments, aux responsables des préparations pharmaceutiques, aux laboratoires chargés des contrôles qualité et aux autorités compétentes (enregistrement, inspection et contrôle) (29).

Pour chaque plante médicinale, il existe une monographie qui correspond à la définition des critères de qualité auxquels doit satisfaire la drogue végétale pour pouvoir être utilisée dans un médicament.

Cette monographie comprend :

- ❖ Le nom français et latin de la plante
- ❖ La définition de la substance végétale (drogue végétale)
- ❖ Les caractères organoleptiques
- ❖ L'identification botanique (macroscopique et microscopique)
- ❖ L'identification chimique (chromatographie sur couche mince, réactions colorées ou de précipitation)
- ❖ Des essais permettant notamment de détecter les éléments étrangers et la teneur en eau notamment
- ❖ Le dosage d'un ou plusieurs constituants

a. La pharmacopée Européenne

C'est la Pharmacopée Européenne qui est appliquée en France. La Pharmacopée Européenne est un ouvrage de référence unique en matière de contrôle qualité des médicaments. Les normes officielles qui y sont publiées fournissent une base scientifique au contrôle qualité durant toute la vie des médicaments (30).

Ces normes sont juridiquement contraignantes ce qui est expressément stipulé dans la convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne et dans les législations pharmaceutiques nationales et de l'Union Européenne. Les normes qualité de la Pharmacopée Européenne deviennent d'application obligatoire à la même date dans tous les états parties à la convention.

b. La pharmacopée Française

Lorsqu'une monographie est absente à la Pharmacopée européenne, nous pouvons nous référer à la Pharmacopée française.

La Pharmacopée française permet d'encadrer au niveau national la préparation et la vente de plantes médicinales ne figurant pas à la Pharmacopée européenne, en apportant un support supplémentaire réglementaire précis et de qualité. Disponible en ligne sur le site de l'ANSM, elle propose une liste de plus de 500 plantes médicinales, publiée depuis 1993, puis régulièrement révisée (dernière révision 2017) (29).

Dans la Pharmacopée française est présente la liste des plantes médicinales. Il s'agit d'un répertoire officiel de plantes considérées comme possédant des propriétés médicinales (art. L. 4211-1 du CSP). Depuis août 2013, cette liste est scindée en une liste A et une liste B. Dans ces listes, le type de médecine traditionnelle d'usage (européen et outre-mer, chinoise ou ayurvédique) y est précisé.

- ❖ La liste A comprend les plantes médicinales utilisées traditionnellement en France (métropolitaine et Outre-Mer) ou dans les médecines traditionnelles chinoise ou Ayurvédique ; quelques-unes sont explicitement désignées comme toxiques et ne sont employées qu'en usage local, ou exclusivement sous forme de dilutions homéopathiques. Les plantes en grisé, au nombre de 148, sont les drogues végétales pouvant avoir une utilisation mixte « pharmaceutique » et « alimentaire/condimentaire » et qui sont donc libérées du monopole pharmaceutique.
- ❖ La liste B comprend les plantes médicinales (espèces ou genres botaniques) utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation et dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu. En revanche, en dilution, elles peuvent servir à la préparation de médicaments homéopathiques et sont vendues exclusivement par les pharmaciens.

2. Les plantes à usages médicinales

Une plante est dite médicinale lorsqu'au moins une partie de la plante possède des propriétés thérapeutiques. La monographie de la Pharmacopée Européenne définit ces parties de plantes ou plantes pouvant être utilisées dans un sens large.

L'article L.4211-1 du CSP définit le monopole du pharmacien et précise que la vente des plantes inscrites à la Pharmacopée Européenne est réservée aux pharmaciens sauf pour celles libérées du monopole pharmaceutique (31).

Les dérogations au monopole pharmaceutique de la vente des plantes médicinales concernent :

- ❖ En 2008, la vente de 148 plantes médicinales qui peuvent être librement délivrées au public (décret 2008-841 du 22 août 2008) mais cela impose l'absence d'indications thérapeutiques sur le conditionnement et l'interdiction du mélange de plantes entre elles ou à d'autres espèces,
- ❖ En 2014, la vente de 540 plantes autorisées dans les compléments alimentaires

Des mélanges de plantes médicinales pour tisane sous forme de préparations officinales sont réalisés en pharmacie d'officine selon la monographie « mélange pour tisanes pour préparations officinales » et présentées en vrac. Ces préparations sont disponibles à l'officine et non en milieu hospitalier à la vue du déremboursement des produits à base de plantes. Ces préparations nécessitent une expertise pharmaceutique puisque 10 plantes maximum peuvent être associées. Les drogues végétales associées entre elles doivent avoir des propriétés médicamenteuses identiques ou complémentaires (on parle de synergie d'action).

Les plantes médicinales, qu'elles soient ou non en mélanges, sont utilisées directement par le patient sous forme de tisanes préparées par infusions ou décoctions, utilisées par voie orale ou par voie locale sous forme de compresses ou de lotions. La Phytothérapie utilise également

une grande variété de préparations décrites à la Pharmacopée Européenne dans la monographie « préparations à base de drogues végétales » (N°1434).

3. Les médicaments à base de plantes

Les médicaments à base de plantes ne peuvent pas être commercialisés sans une AMM délivrée par l'ANSM. Cette autorisation garantit aux médicaments à base de plantes leur qualité, leur innocuité (sécurité) et leur intérêt thérapeutique (efficacité) dans les indications revendiquées.

Les monographies de l'Union Européenne publiées par l'Agence Européenne du Médicament (EMA – European Medicines Agency) facilitent et harmonisent le processus d'autorisation entre les différents états membres (32)

a. Les médicaments traditionnels à base de plantes

La directive 2004/24/CE du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifie, en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes, la directive 2001/83/CE. Il s'agit d'instituer un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. La nouvelle directive introduit une procédure d'enregistrement simplifiée pour les médicaments à base de plantes d'usage traditionnel, en s'inspirant de l'antécédent français de la procédure d'AMM aménagée (31).

Cette procédure permet la mise sur le marché de médicaments d'usage traditionnel ne disposant pas d'une bibliographie scientifique suffisante pour démontrer leur usage médical bien établi mais dont l'ancienneté de l'usage, dûment testée par des éléments bibliographiques ou des rapports d'experts, permet de juger de l'efficacité plausible.

Pour les médicaments traditionnels à base de plantes, l'efficacité est considérée comme plausible sur la base de la longue utilisation et de l'expérience. La sécurité est documentée sur la base d'un rapport d'expert et de données de sécurité. Le cas échéant des essais supplémentaires peuvent être demandés. L'ANSM délivre un enregistrement.

Cette procédure d'autorisation simplifiée est prévue pour les médicaments qualifiés de « médicaments traditionnels à base de plantes » lorsqu'ils satisfont aux 5 critères cumulatifs suivants :

- ❖ avoir des indications exclusivement appropriées à des médicaments traditionnels à base de plantes conçus et destinés à être utilisés sans la surveillance d'un médecin à des fins de diagnostic, de prescription ou de suivi du traitement,
- ❖ être exclusivement destinés à une administration selon un dosage et une posologie spécifiée,
- ❖ être destinés à une administration par voie orale, externe et/ou par inhalation,
- ❖ la durée de l'usage traditionnel à des fins médicales est d'au moins 30 ans avant la date de la demande, dont au moins 15 ans dans l'Union européenne,
- ❖ les données sur l'usage traditionnel du médicament sont suffisantes : en particulier, l'innocuité du produit doit être démontrée dans les conditions d'emploi spécifiées et les effets pharmacologiques ou l'efficacité du médicament doivent être plausibles du fait de l'ancienneté de l'usage et de l'expérience. (Art. L. 5121-14-1 et R.5121-107-3 et suivants le CSP).

Le dossier soumis comporte 5 modules, mais le demandeur n'a pas à fournir les résultats des essais non cliniques et cliniques.

Il doit fournir :

- ❖ des éléments bibliographiques et des rapports d'expert établissant que le médicament a fait l'objet d'un usage médical depuis au moins 30 ans au moment de la demande, dont au moins 15 ans dans l'Union européenne ou l'Espace économique européen,
- ❖ une étude bibliographique des données de sécurité accompagnée d'un rapport d'expert,
- ❖ et le cas échéant les données nécessaires à l'évaluation de la sécurité du médicament.

Le contenu du dossier de demande d'enregistrement est défini par l'article R5121-107-4.

b. Demande d'autorisation de mise sur le marché sur la base de l'usage médical bien établi : dossier bibliographique

Le niveau de sécurité est considéré comme acceptable et l'efficacité est reconnue sur la base de l'usage. L'ANSM délivre une AMM.

Ces spécialités, autorisées sur la base d'un usage médical bien établi, peuvent faire l'objet d'une inscription sur le répertoire des médicaments génériques à base de plantes dans les conditions prévues par le décret n°2016-469 du 14 avril 2016.

Le demandeur démontre, par référence à une documentation bibliographique appropriée, que la demande porte sur une spécialité dont la ou les substances actives :

- ❖ sont d'un usage médical bien établi depuis au moins 10 ans en France, dans l'Union Européenne ou dans l'Espace économique européen,
- ❖ et présentent une efficacité reconnue,
- ❖ ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité.

Le dossier de soumission simplifié contient les modules 1 à 5 :

- ❖ les modules 1 à 3 sont identiques à ceux déposés pour une demande d'AMM dite « complète »,
- ❖ les modules 4 et 5 contiennent une bibliographie scientifique détaillée qui traite des caractéristiques non cliniques et cliniques basées sur l'usage depuis au moins 10 ans en France ou dans l'Union européenne.

c. Demande d'autorisation de mise sur le marché sur la base d'un dossier complet

La sécurité et l'efficacité du médicament sont démontrées sur la base d'essais non cliniques et cliniques. Les résultats des essais sont fournis dans le dossier de demande d'AMM délivrée à posteriori par l'ANSM.

Le format de la demande répond aux exigences de présentation pour les demandes d'AMM standards (module 1 à 5). Le dossier dit « complet » contient :

- ❖ le module 1 : Données administratives et propositions relatives à l'information sur le produit
- ❖ le module 2 : Synthèses des données qualité, précliniques et cliniques
- ❖ le module 3 : Données chimiques, pharmaceutiques et biologiques relatives au(x) principe(s) actif(s) et au produit fini
- ❖ le module 4 : Données non clinique
- ❖ le module 5 : Données cliniques d'efficacité et de sécurité

4. Compléments alimentaires à base de plantes

Une directive européenne sur les compléments alimentaires, directive 2002/46/CE, a été adoptée en juin 2002. Elle harmonise la législation sur les compléments alimentaires dans les états membres de l'Union Européenne. Cette directive a été transposée en droit français par la publication du décret « Compléments alimentaires » n°2006-352 du 20 mars 2006, au J.O. du 25 mars 2006.

Sont définis comme « compléments alimentaires » les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique, commercialisés sous forme de doses (gélules, pastilles, comprimés, sachets de poudre, ampoule de liquide, flacons compte-gouttes...) destinés à être pris en unités mesurées de faible quantité (33).

Concernant la composition des compléments alimentaires en France, le décret français précise la liste de tous les ingrédients dont l'utilisation est autorisée.

Seuls peuvent être utilisés pour la fabrication des compléments alimentaires les ingrédients suivants :

- ❖ les nutriments et les substances à but nutritionnel ou physiologique, dans les conditions prévues par le décret,
- ❖ les plantes et les préparations de plantes, dans les conditions prévues par le décret,
- ❖ les autres ingrédients dont l'utilisation en alimentation humaine est traditionnellement ou reconnue comme telle au sens du règlement (CE) n°258/97 relatif aux nouveaux aliments et aux nouveaux ingrédients alimentaires,
- ❖ les additifs, les arômes et les auxiliaires technologiques dont l'emploi est autorisé en alimentation humaine et dans les conditions prévues par la réglementation.

L'étiquetage doit mentionner certaines informations :

- ❖ la mention « complément alimentaire » est obligatoire,
- ❖ la dose journalière recommandée et un avertissement sur les risques sur la santé en cas de dépassement de celle-ci,
- ❖ une déclaration indiquant que le complément alimentaire ne se substitue pas à un régime alimentaire équilibré,
- ❖ la mention « ceci n'est pas un médicament », lorsque la présentation du produit est comparable à celle d'un médicament,
- ❖ un avertissement indiquant que les produits doivent être tenus hors de la portée des enfants.

D'autre part, l'étiquetage ne doit pas contenir de mentions attribuant au produit des propriétés de prévention, de traitement ou de guérison d'une maladie humaine.

Ces propriétés attribuées à un produit sont appelées « allégations nutritionnelles et de santé ». Ces allégations qui incitent le consommateur à acheter un produit et qui sont fausses, trompeuses ou non avérées scientifiquement sont interdites.

Un règlement européen relatif aux allégations nutritionnelles et de santé a été adopté. Il harmonise la présentation de ces allégations et exige que celles-ci soient prouvées scientifiquement.

Les compléments alimentaires sont de plus en plus consommés par les Français, d'une part par la facilité d'accès de ces derniers, disponible en pharmacie mais également en magasin diététiques, grandes surfaces et sur internet. D'autre part, les compléments alimentaires font l'œuvre d'un travail marketing attrayant ciblant un public de plus en plus large.

Une liste comprenant les 540 plantes autorisées dans les compléments alimentaires est établie par un arrêté du ministère de l'Economie du 24 juin 2014. Cependant certaines parties de

plantes autorisées dans cet arrêté peuvent présenter des risques pour la santé en fonction de la dose administrée.

La mise sur le marché des compléments alimentaires, bien qu'encadrée au niveau de la législation européenne et nationale, reste tout de même plus souple que les médicaments à base de plantes.

L'usage de plantes à travers les compléments alimentaires n'est pas soumis à des conditions réglementaires spécifiques alors même que ces plantes sont susceptibles de présenter des risques pour les consommateurs ou certaines catégories d'entre eux, en fonction de la partie de la plante utilisée, du type d'extrait mis en œuvre ou des conditions d'emploi associées.

La Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) émet des recommandations sanitaires pour les plantes figurant dans la « Liste des Plantes autorisées dans les compléments alimentaires », visant à en garantir un usage sûr dans ces derniers.

L'utilisation accrue ces dernières années des plantes, des produits de Phytothérapie ainsi que des compléments alimentaires a entraîné l'apparition de cas d'intoxication. L'Union Européenne a donc imposé en 2001 aux différentes pharmacovigilances nationales une unité de surveillance des médicaments à base de plantes : la phytovigilance et pour les compléments alimentaires, la France a mis en place en 2010 un dispositif de nutrivigilance confié à l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES).

5. La phytovigilance

La phytovigilance consiste en la surveillance des effets indésirables et des interactions médicamenteuses consécutifs à l'emploi de médicaments à base de plantes et/ou des plantes médicinales.

La phytovigilance comprend :

- ❖ la pharmacovigilance appliquée à la Phytothérapie,
- ❖ l'addictovigilance dans le cas des plantes toxicomanogènes,
- ❖ la toxicovigilance dans le cas des plantes toxiques.

Le titre IX de la directive 2001/83/CE impose à la pharmacovigilance la surveillance de tous les médicaments, y compris ceux à base de plantes. Cette directive est nécessaire dû à l'existence des risques de toxicité (aiguë ou chronique), ou d'interactions médicamenteuses (de nature pharmacocinétique ou pharmacodynamique) entre plusieurs plantes, ou entre une plante et un médicament chimique. Les déclarations de phytovigilance sont une obligation légale.

La phytovigilance grâce aux déclarations ascendantes d'effets indésirables liées à l'utilisation de médicaments à base de plantes a permis de mettre en évidence des effets secondaires de certaines plantes ou préparations à base de plantes jusque-là méconnues ainsi que des interactions médicamenteuses à proprement parlé entre médicament chimiques et plantes (pharmacocinétique et pharmacodynamique).

Les premières actions de vigilances menées par l'agence européenne pour l'évaluation des médicaments permettent d'établir en 1992 une liste de drogues végétales présentant des risques sérieux pour la santé ou possédant un fort potentiel allergisant.

C'est le cas par exemple des acides aristolochiques présents principalement dans les plantes du genre *Aristolochia* inscrites à la pharmacopée chinoise. Ces acides aristolochiques sont

néphrotoxiques (34–37). Les noms chinois peuvent désigner plusieurs espèces ou même parties de plantes distinctes entraînant des risques de confusions graves suite à un défaut d'identification botanique. Ces confusions ont été à l'origine de nombreux accidents de néphrotoxicité survenus à la suite de substitutions non voulues entre espèces. En France dans le début des années 2000, l'exécution et la délivrance de plantes à base d'acides aristolochiques a été interdites.

Grâce à cette vigilance accrue au cours des années et avec l'augmentation de la consommation des produits à base de plantes en France ainsi qu'en Europe, l'on dénombre d'autres cas similaires à celui des acides aristolochiques. Notamment avec des plantes contenant de l'estragole connue pour être hépatotoxique, mutagène et cancérigène et malgré bénéficie d'un statut "generally recognized as safe" par la FDA aux Etats-Unis. On note également les drogues à pulégone et menthofurane qui sont des substances retrouvées dans les huiles essentielles de menthe poivrée et responsable de toxicité hépatique.

6. La nutriviigilance

La nutriviigilance est un dispositif qui a pour objectif d'améliorer la sécurité des consommateurs en identifiant rapidement d'éventuels effets indésirables liés à la consommation de certains aliments. Les effets indésirables peuvent être de différentes natures et présenter des niveaux de gravité variables, de la simple démangeaison à des pathologies sévères comme des pancréatites ou des troubles cardiaques, en passant par des maux de tête ou de ventre par exemple.

La nutriviigilance concerne les aliments suivants :

- ❖ les compléments alimentaires, des concentrés de nutriments, de plantes ou de substances sous forme de doses.

- ❖ les aliments ou boissons enrichis, des denrées alimentaires auxquelles on a ajouté des vitamines, minéraux ou autres substances, acides aminés ou des extraits de plantes, comme les boissons dites énergisantes, le lait enrichi en vitamine D, certains produits végétariens enrichis en nutriments, etc.
- ❖ les nouveaux aliments et nouveaux ingrédients, des aliments qui n'étaient pas consommés en Europe avant 1997 ou qui ont été produits à partir de nouvelles sources, avec des nouvelles substances ou technologies comme la gomme de guar, le jus de noni, la pulpe déshydratée de fruit de baobab...
- ❖ les produits destinés à l'alimentation de populations particulières, les préparations pour nourrissons, les produits pour les patients souffrant de troubles métaboliques ou de dénutrition...

La mise en œuvre du dispositif national de nutrivigilance a été confiée à l'Agence en 2009. Depuis, plus de 5 000 déclarations ont été enregistrées, avec une moyenne de 1000 déclarations par an ces dernières années.

Les plantes font parties de notre quotidien depuis des millénaires. Les pratiques ont évolué en parallèle de la société ainsi que les différentes législations dans le monde. En Chine, les médecines alternatives et les thérapeutiques à base de plantes sont très présentes et réglementées. Ceci est en partie expliqué par la riche histoire de la médecine traditionnelle chinoise. En revanche, les pays occidentaux s'en sont éloignés. De ce fait la réglementation tente aujourd'hui d'encadrer au mieux et de sécuriser la consommation de plantes et produits de Phytothérapie en France. Outre les directives et textes de loi, la pharmacovigilance permet également de surveiller l'apparition de toxicités ou d'interactions. Cette vigilance a été mise en place devant l'utilisation accrue des plantes médicinales notamment chez des patients atteints de pathologies chroniques,

polymédiqués. Ces patients vont pour la plupart s'automédiquer, à tort sans en parler à leur médecin ou pharmacien, des plantes ou produits de Phytothérapie afin de pallier l'apparition d'effets indésirables liés à leurs traitements. Cette automédication doit absolument être sécurisée par un professionnel de santé, médecin et/ou pharmacien.

Partie 2 - Pharmacien Hospitalier, pathologies chroniques et Phytothérapie

Les plantes médicinales et les produits de Phytothérapie sont une alternative intéressante pour les patients souffrant de pathologies chroniques et voulant améliorer leur qualité de vie. Cependant, les plantes médicinales ne sont en aucun cas dépourvues d'une action pharmacologique et un mésusage peut entraîner des interactions. La pharmacie clinique et la pharmacocinétique sont deux disciplines qui permettent la gestion de ces interactions.

I. Pharmacie clinique et la pharmacocinétique : rôle dans la gestion des interactions

La pharmacie clinique et la pharmacocinétique sont des disciplines de santé centrées sur le patient et le bon usage du médicament. Pour cela, les actes de pharmacie clinique et le STP contribuent à la sécurisation, la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé. Le pharmacien exerce en collaboration avec les autres professionnels impliqués, le patient et ses aidants (38).

1. La pharmacie clinique

La pharmacie clinique prend racine aux États-Unis dans les années 60. Elle est définie pour la première fois en 1961 par Charles Walton comme « l'utilisation optimale de jugement et des connaissances pharmaceutiques et biomédicales du pharmacien, dans le but d'améliorer

l'efficacité, la sécurité, l'économie et la précision selon lesquelles les médicaments doivent être utilisés dans le traitement des patients ». Cette discipline prend son essor en Europe dans les années 80 et le premier congrès français de pharmacie clinique s'est tenu à Paris en avril 1983. Cette discipline s'est déployée tout d'abord dans les établissements de santé, puis, de plus en plus, dans les officines.

La Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) est créée en 1984 et fait suite à la loi du 1^{er} juillet 1901 concernant les associations à but non lucratif. Elle a pour objectif la promotion de la pharmacie clinique et la formation à son exercice et la recherche dans toutes les acceptions incluses dans sa définition. Dans ce cadre, la SFPC initie et développe des travaux scientifiques de pharmacie clinique menés par des groupes de travail pluridisciplinaires (notamment éducation thérapeutique du patient, conciliation médicamenteuse, valorisation et standardisation des actes de pharmacie clinique, pédiatrie, gériatrie) en collaboration avec les autres sociétés savantes médicales. De plus, la SFPC rédige et diffuse des recommandations de pratiques professionnelles et organise des manifestations d'échanges.

a. Les outils du pharmacien clinicien

La SFPC a établi un processus de pharmacie clinique en adéquation avec cette définition, constitué de trois types d'actes pharmaceutiques pour lesquels le niveau d'implication du pharmacien clinicien est croissant : la dispensation, le bilan de médication ou revue clinique de médication, le plan pharmaceutique personnalisé et l'expertise pharmaceutique clinique.

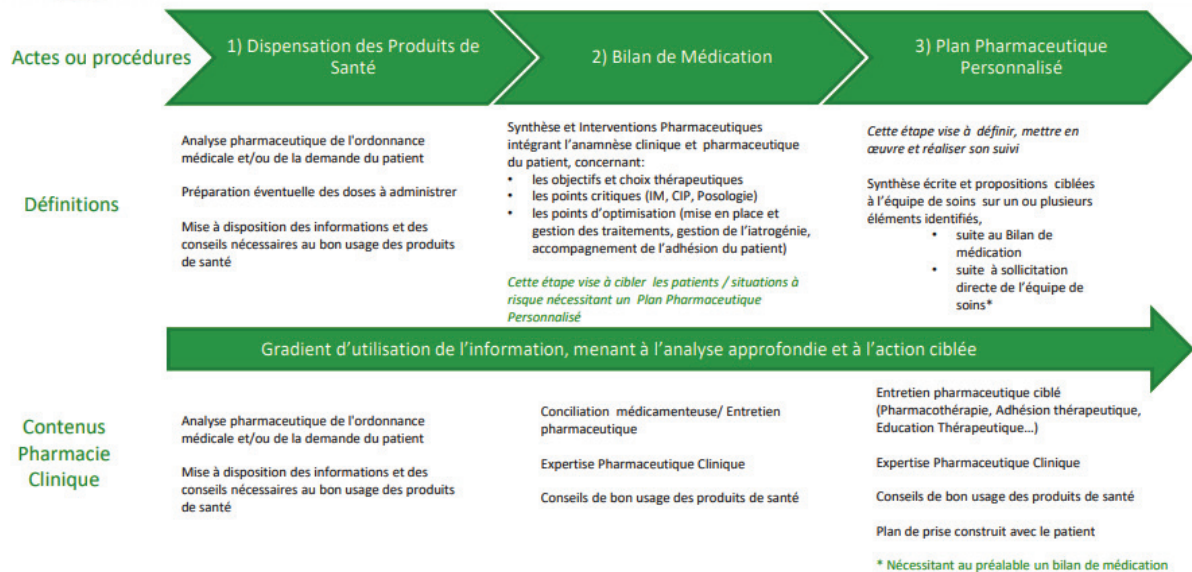


Figure 12 : Les processus de pharmacie clinique émis par la SFPC

❖ La dispensation

La dispensation est la première étape du processus de pharmacie clinique, l'acte de dispensation est défini par l'article R. 4235-48 du code de la santé publique (CSP) « Le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation, associant à sa délivrance l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe ; la préparation éventuelle des doses à administrer et la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage des produits de santé. Il a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale. Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, apporter un soutien au patient. ». Le pharmacien, par l'acte de dispensation, va au-delà de la simple délivrance et mobilise ses compétences pour apporter un conseil adapté au patient. Ce conseil au patient en ce qui concerne la Phytothérapie permet d'éviter un mésusage et une utilisation inappropriée des plantes médicinales. La Phytothérapie est une discipline pharmaceutique et universitaire qui

entre dans le champ des compétences du pharmacien. Elle ne doit pas être ignorée et son enseignement permet d'acquérir des connaissances et par la suite permet de sécuriser l'utilisation des co-médications naturelles et de gérer d'éventuelles interactions médicamenteuses.

❖ **Le Bilan de Médication ou revue clinique de médication**

La seconde étape dans le processus de pharmacie clinique est le Bilan de Médication (BM) aussi appelé revue clinique de médication. L'objectif d'un BM est d'établir un consensus avec le patient concernant son traitement, en ayant soin d'optimiser l'impact clinique des médicaments, de réduire le nombre de problèmes liés à la thérapeutique et de diminuer les surcoûts inutiles. Ce BM implique une analyse critique et structurée des médicaments du patient (analyse de pertinence ou analyse pharmaceutique clinique) et de l'ensemble de ses traitements. Le bilan de médication nécessite l'accès à une information complète concernant le patient, dont les données cliniques et biologiques et son traitement. Il permet de développer une synthèse intégrant l'anamnèse clinique et pharmaceutique, les choix thérapeutiques, les points critiques médicamenteux, en intégrant l'automédication dont la Phytothérapie et physiopathologiques (interactions, contre-indications, posologies). Le BM conduit à optimiser la prise en charge thérapeutique : mise en place et suivi des traitements, gestion de la iatrogénie médicamenteuse, accompagnement de l'adhésion au traitement du patient. Le bilan de médication est réalisé par le pharmacien en collaboration avec le patient, et éventuellement ses proches, ainsi que l'équipe de soins.

❖ **Le plan pharmaceutique personnalisé et l'expertise pharmaceutique clinique**

Le plan pharmaceutique personnalisé (PPP) est la dernière étape de ce processus réalisé lorsque le BM identifie des situations à risque. Le processus comprend :

- ❖ l'analyse des données du dossier patient,
- ❖ le développement d'un entretien pharmaceutique approfondi avec le patient ou sa représentation,
- ❖ une synthèse qui fait émerger les situations à risque et des préconisations pour les éviter, visant soit les professionnels, soit le patient lui-même ou son représentant.

L'action développée, de type « suivi pharmaceutique », concerne la gestion de problèmes liés à la thérapeutique, les adaptations posologiques, les effets indésirables.

b. Les activités de pharmacie clinique dans les établissements de santé

Le rôle du pharmacien hospitalier s'est progressivement renforcé avec la loi 92-1279 du 8 décembre 1992, qui décrit les contours des missions du pharmacien hospitalier, puis avec l'arrêté du 16 avril 2011, qui confie aux pharmaciens hospitaliers des missions de dispensation et d'analyse pharmaceutique identiques à celles prévues en officine par l'article R. 4235-48 du code de la santé publique. Plus récemment, l'ordonnance n° 2016-1729 du 15 décembre 2016, relative aux pharmacies à usage intérieur (PUI) et prise en application de l'article 204 de la loi de modernisation de notre système de santé, 2016-41, a modifié les missions des pharmaciens des PUI. Cette ordonnance favorise et encadre également les échanges entre professionnels de santé sous réserve de consentement du patient, ce qui favorise l'accès des pharmaciens à des données cliniques, les échanges avec le médecin et, ainsi, son implication dans ses missions de pharmacie clinique. Ces évolutions législatives se traduisent également par une incitation forte des pouvoirs publics au développement de

projets de pharmacie clinique et de leur évaluation avec, par exemple, le lancement depuis deux ans d'appels à projets « pharmacie clinique » dotés d'un budget global de 2,5 millions d'euros par an (dix projets ont été retenus en 2017 et 2018).

La pharmacie clinique est un thème intégré au milieu hospitalier. L'activité de pharmacie clinique doit être portée par les pharmaciens des établissements de santé. Elle s'inscrit comme une mission des PUI, comme un aboutissement, une reconnaissance de la capacité des pharmaciens des établissements de santé à faire de la pharmacie clinique. La pharmacie clinique est au centre d'une pierre angulaire qui doit inclure une collaboration avec les autres membres de l'équipe de soins et notamment permettre de renforcer le lien ville-hôpital. Elle doit également inclure la mise en place des BM et de la conciliation médicamenteuse.

c. L'Éducation Thérapeutique du Patient ou ETP

L'ETP est centrée sur le patient et fait partie intégrante du traitement et de la prise en charge de ce dernier. Elle vise à aider les patients à gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique et leur permet d'acquérir des compétences ou maintenir leur savoir concernant leur pathologie.

La loi « Hôpital, patients, santé et territoire » a confié à la Haute Autorité de Santé (HAS) une mission d'évaluation des programmes d'ETP dans un but d'améliorer la qualité des programmes d'ETP.

L'ETP comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçus pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins y compris acquérir des compétences concernant leur prise en charge médicamenteuse, de l'organisation et de procédures hospitalières. Ceci a pour but de les aider à comprendre leur maladie et leur

traitement, collaborer et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge afin de maintenir et améliorer leur qualité de vie.

L'ETP permet également d'éduquer le patient face aux risques de mésusages et d'associations médicamenteuses pouvant être néfastes comme la Phytothérapie. Le pharmacien fait acquérir au patient des connaissances en termes de bon usage et d'automédication « responsable » afin d'éviter des interactions médicamenteuses.

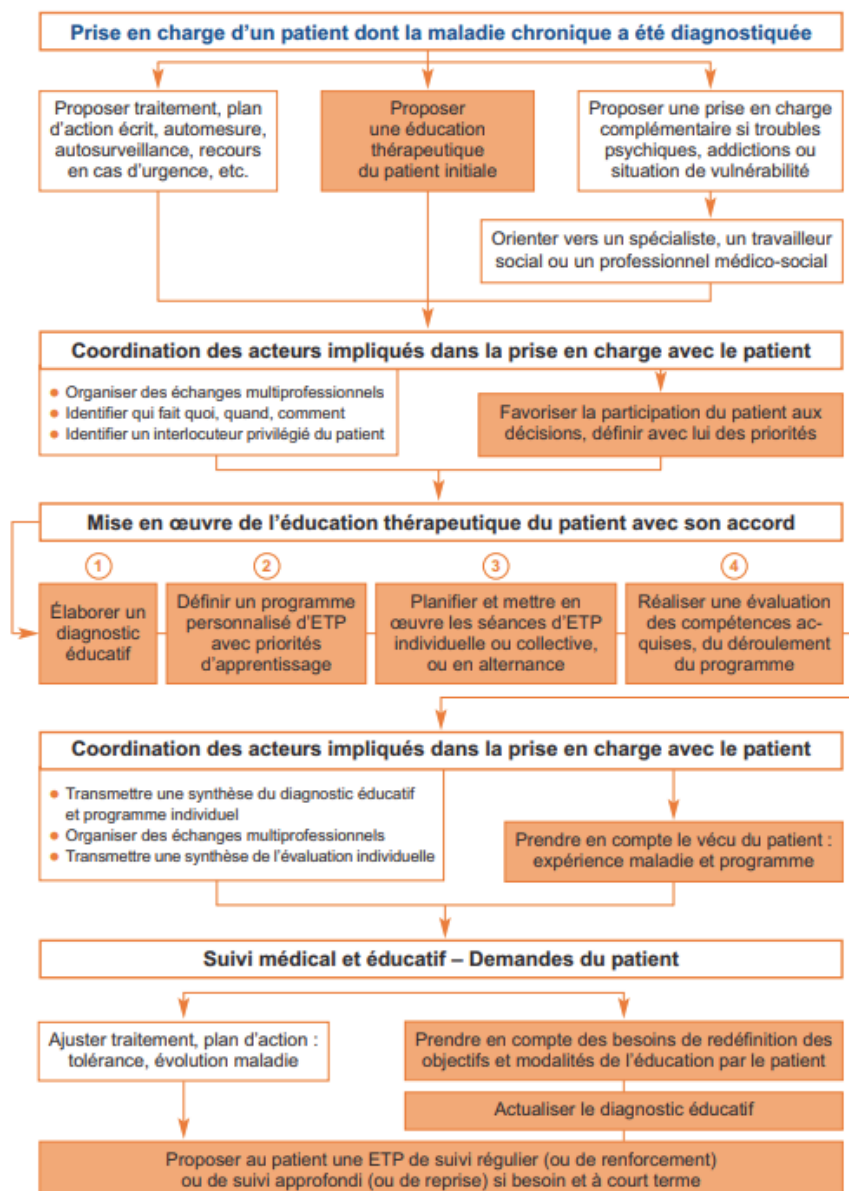


Figure 13 : Programme d'ETP mis en place par la HAS

2. Pharmacocinétique et pharmacologie

La pharmacie clinique en France est présente dans les établissements de santé et à l'officine. Elle englobe un large panel de spécialités médicales où l'encadrement des thérapeutiques des patients et de leur éducation devient primordial. Dans certains contextes cliniques en évolution et jugés à risque la pharmacie clinique associée à la pharmacocinétique et à la pharmacologie permet une optimisation de l'encadrement thérapeutique du patient.

a. La pharmacocinétique

La pharmacocinétique (PK) est une discipline qui étudie le devenir des médicaments dans l'organisme.

La PK d'un médicament est généralement divisée en quatre étapes :

- ❖ la phase d'absorption est le processus par lequel le médicament passe de son site d'administration à la circulation générale. Le passage dans la circulation générale dépend de mécanismes passif ou actif. L'absorption est influencée par les caractéristiques intrinsèques du médicament et celle liées à l'individu. Pour connaître la fraction de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale on mesure la biodisponibilité du médicament ;
- ❖ la phase de distribution correspond à la distribution dans l'organisme du médicament. Les caractéristiques physico-chimiques du médicament conditionnent entre autres sa distribution dans les différents tissus ;
- ❖ la phase de métabolisation est le processus de transformation par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs sur le plan pharmacologique. Le principal site de biotransformation est situé au niveau hépatique dans les enzymes des microsomes. L'élément fondamental de ce système

enzymatique est le cytochrome P450 comprenant de nombreuses isoenzymes comme les isoenzymes 3A4 ou 2C19;

- ❖ la phase d'élimination correspond à l'excrétion du médicament hors de l'organisme. Le foie participe à l'excrétion des médicaments par le système biliaire mais la plupart des molécules sont éliminées dans les urines (élimination rénale), soit sous forme inchangée, soit sous forme de produits de dégradation.

En pratique, la PK d'un médicament étudie l'évolution des concentrations dans différentes matrices biologiques en fonction du temps. Elle permet d'évaluer les relations PK/PD de la molécule.

b. La Pharmacologie clinique

La pharmacologie, quant à elle, étudie les interactions entre les médicaments et un organisme vivant. Elle est définie par l'OMS comme l'ensemble des activités se rattachant au devenir et aux effets des médicaments chez l'homme ainsi qu'à leur utilisation.

Les médicaments sont des substances chimiques exerçant un effet pharmacologique par l'intermédiaire de leur(s) interaction(s) sur un ou plusieurs systèmes biologiques de complexité variable, via une cible cellulaire ou moléculaire.

La réponse d'un individu à l'administration d'un médicament est constituée d'effets souhaités, correspondant à un objectif thérapeutique et d'effets non souhaités, les effets indésirables qui sont plus ou moins prévisibles.

La finalité de la pharmacologie est de découvrir, développer, utiliser des médicaments chez l'Homme avec l'objectif de traiter des situations pathologiques en tenant compte des sources de variabilité individuelle de la réponse.

L'objectif final est d'obtenir un rapport bénéfice/risque favorable au malade. En pratique, il s'agit d'administrer le médicament approprié, à la bonne posologie pendant la bonne durée de traitement avec un maximum d'effets thérapeutiques et pas ou un minimum d'effets indésirables. Le Pharmacien gère les interactions médicamenteuses pouvant altérer les effets thérapeutiques de certaines molécules. Ces interactions sont d'autant plus fréquentes chez un patient atteint de pathologies chroniques (polymédication, diminution de la qualité de vie et co-morbidités).

II. Pathologies chroniques et utilisation de la Phytothérapie

Une pathologie chronique est définie par le ministère de la santé et des solidarités comme étant une maladie de longue durée, évolutive, avec un retentissement sur la vie quotidienne [49]. Elle génère dans la plupart des cas des incapacités, voir des complications graves.

En 2012, 37% des plus de 15 ans, soit 19 millions de personnes souffrent d'une maladie chronique, dont 13 millions avec une limitation dans la vie courante (39).

D'après un rapport de la HAS édité en décembre 2020, en France, entre 1.5 et 4 millions d'enfants souffrent d'une maladie chronique.

Les maladies chroniques sont de plus en plus fréquentes et représentent un nouvel enjeu de prise en charge pour notre système de santé. Elles nécessitent la mise en place de nouveaux dispositifs afin que les patients jouissent d'un accompagnement global.

Les patients atteints de maladies chroniques sont des patients polymédiqués souvent à l'origine de complications supplémentaires et d'une diminution considérable de la qualité de vie. De ce fait, les patients souffrant de pathologie chronique sont souvent attirés par les médecines alternatives et notamment par la prise de plantes médicinales ou produits de Phytothérapie, communément associée à la médecine dite naturelle. Ils espèrent réduire le nombre de ligne de traitement ou lutter contre les effets indésirables provoqués par ces derniers (40). Cependant, les plantes ne sont pas dénuées d'effets secondaires et/ou indésirables à l'origine de toxicité comme vu dans la partie précédente. L'usage des plantes médicinales exige des précautions et le respect des indications, des posologies et des contre-indications de celle-ci.

A ce jour, l'état des lieux en France au niveau des pathologies chroniques nous montre que le diabète fait partie des pathologies qui touche le plus de personnes (2,6 millions) et notamment 25 000 enfants en ce qui concerne le diabète de type 1 (41). Les maladies rénales chroniques et notamment l'insuffisance rénale chronique touche, quant à elle, 82 000 personnes en France avec une incidence de 7 à 12 millions par an chez les enfants (42,43). Parmi les pathologies chroniques avec la plus forte prévalence en France on retrouve également, les maladies chroniques allergiques avec l'asthme ainsi que les maladies cardiovasculaires et les cancers.

Nous allons essayer dans cette partie, en restant le plus exhaustif possible, de faire un état des lieux des éventuels dangers encourus par les patients atteints de diabète, de maladies allergiques, de maladies rénales chroniques et hépatiques ainsi que de maladies cardiovasculaires. Il faut prendre en compte qu'un patient atteint de pathologies chroniques est plus susceptible de développer une toxicité à la vue du terrain polymédiqué et

pathologique. Nous rappelons que pour tous produits de santé s'il est utilisé en dehors des recommandations un risque pour la santé du patient existe. En revanche, si celui-ci est utilisé suivant les indications et les contre-indications alors le risque d'apparitions d'effets indésirables est minimisé voir nul.

1. Le diabète

Le diabète correspond à une élévation prolongée de la concentration de glucose dans le sang : on parle d'hyperglycémie. Dans le cas du diabète de type 1, ce dérèglement est dû à un déficit d'insuline, une hormone régulatrice de la glycémie. Dans le cas du diabète de type 2, ce phénomène est provoqué par une perturbation du métabolisme glucidique. Si elle apparaît progressivement et insidieusement, la maladie a des conséquences graves, voire mortelles, à long terme. Il s'agit de patients très souvent polymédiqués et qui développent des complications liées à leur diabète comme des néphropathies, des rétinopathies, des neuropathies périphériques, des retards à la cicatrisation. Ces patients peuvent donc être amenés à se tourner vers des médecines alternatives et consommer des plantes médicinales. Certaines plantes médicinales peuvent être hypoglycémiantes comme la figue de barbarie (*Opuntia ficus indica*), le fénugrec (*Trigonella foenum graecum*), la Gymnéma (*Gymnema sylvestris*) ou encore le gingembre (*zingiber officinale*) (44–49). Cependant sur des terrains poly-pathologiques ces plantes ne doivent pas être consommées sans en informer son médecin et son pharmacien. L'utilisation en trop grande quantité de ces produits de Phytothérapie peut entraîner des hypoglycémies sévères même chez le patient diabétique, des troubles intestinaux dus au fénugrec ou encore des troubles hépatiques avec une surconsommation de gingembre.

2. Les pathologies allergiques

Certaines plantes qui sont identifiées comme pouvant avoir un usage médicinal mais également des usages alimentaires et/ou condimentaires peuvent chez certains patients avec un terrain atopique déclencher des manifestations allergiques allant d'une simple dermatite atopique jusqu'à l'œdème de Quincke. En effet, certaines plantes médicinales appartenant à certaines familles botaniques comme les astéracées et les graminées sont fréquemment responsables d'allergies comme par exemple l'avoine appartenant à la famille des graminées. Ce phénomène s'observe également pour les allergies croisées entre plantes appartenant à des familles botaniques différentes mais ayant en commun des molécules allergisantes comme par exemple les allergies croisées entre le fenouil et l'armoise (40).

3. Les pathologies rénales

Parmi une étude menée par l'INSERM en 2015, 5 à 10% de la population française souffre d'une pathologie rénale pouvant conduire à une insuffisance rénale. Les causes principales d'insuffisance rénale actuellement sont les néphropathies diabétiques et les néphropathies hypertensives. On retrouve également d'autres néphropathies pouvant impliquer différents mécanismes, inflammatoire, dégénératif ou génétique.

Les patients atteints de pathologies rénales peuvent être amenés à utiliser des plantes médicinales pour soulager certaines pathologies associées à leurs troubles rénaux ou autres comme des plantes diurétiques par exemple. Cependant, la prise de plantes médicinales chez ces patients doit être éclairée d'un avis pharmaceutique et médical car de nombreuses plantes sont déconseillées aux personnes souffrant de pathologies rénales. C'est le cas, entre autres, de la réglisse (*Glycyrrhiza glabra*), de la grande consoude (*Symphytum officinale*), de l'aristoloche (*Aristolochia*) et de toutes les plantes pouvant contenir des acides

aristolochiques. Ces plantes peuvent être directement toxiques pour les néphrons ou de manière indirecte par effet diurétique important ayant également des effets indésirables sur la pression artérielle (50).

4. Les pathologies hépatiques

Les plantes médicinales sont pour la plupart contre indiquées chez les patients souffrant de pathologies hépatiques. La prise de plantes médicinales chez ces patients doit absolument être précédée d'un avis médical et pharmaceutique. Les pathologies hépatiques regroupent en autres les hépatites virales, toxiques ou alcooliques, les obstructions des voies biliaires, la maladie de Wilson. Le foie est un organe épurateur qui permet le métabolisme et l'élimination des xénobiotiques ou médicaments. La plupart des médicaments sont métabolisés au niveau du foie c'est-à-dire qu'ils sont transformés en métabolites actifs ou inactifs grâce à des enzymes appelés cytochromes qui se situent au niveau des hépatocytes. Ces métabolites sont ensuite éliminés au niveau biliaire par exemple comme c'est le cas pour les immunosuppresseurs ou par le rein comme certains antibiotiques.

Certaines plantes médicinales sont particulièrement toxiques pour le foie y compris chez des personnes atteintes d'aucune pathologie hépatique. Parmi les plantes les plus connues et les plus toxiques pour le foie on retrouve, le Chardon à glu (*Atractilys gummifera*), le Crotalaire (*Crotalaria retusa*), l'Ephédra chinois (*Ephedra sinica*), la Germandrée petit-chêne (*Teucrium chamaedrys*) et tomenteuse (*Teucrium polium*), la Gande Consoude (*Symphytum officinale*), l'Héliotrope d'Europe (*Heliotropium europaeum*), le Jin bu huan (*Lycopodium serratum*), le Kava Kava (*Piper menthysticum*), la Menthe pouliot (*Mentha pulegium*), la Renouée multiflore (*Polygonum multiflorum*), le Sénéçon de jacob (*Jacobaea vulgaris*) et pour finir la Valériane (*Valeriana officinalis*) avec plusieurs cas rapportés (39,51).

5. Les pathologies cardiovasculaires

Parmi les pathologies cardiovasculaires, l'hypertension artérielle (HTA) est la pathologie la plus fréquente en France touchant 1 adulte sur 3 et 10% des enfants de moins de 18 ans (52). Les patients atteints d'HTA sont souvent traités par diurétique et un nombre important de plantes possèdent des propriétés diurétiques puissantes comme l'Olivier (*Olea europaea*), le Pissenlit (*Taraxacum officinale*), le Sureau noir (*Sambucus nigra*), le Genévrier (*Juniperus*) (53). Cependant cette déplétion hydrique peut avoir des conséquences néfastes au niveau cardiaque et rénal si elle est trop importante. A long terme la surconsommation et le mésusage des plantes diurétiques entraînent des insuffisances rénales.

Concernant les pathologies cardiovasculaires les syndromes coronariens et les troubles du rythme imposent fréquemment la prise d'anticoagulants oraux. Ce sont des médicaments majoritairement utilisés dans la prévention des événements ischémiques et emboliques. Les patients sous anticoagulant oraux réalisent un INR (indicateur de la coagulation) reflet de leur anticoagulation. De très nombreuses plantes ont une activité anticoagulante pouvant modifier cet INR et induire des troubles graves de la coagulation chez les patients. L'Ail (*Allium sativum*), le Ginseng asiatique (*Panax ginseng*), l'Eleuthérocoque (*Eleutherococcus*), la Canneberge (*Vaccinium subg. Oxycoccus*), le Saule blanc (*Salix alba*) et la Camomille allemande (*Matricaria chamomilla*) font parties des principales plantes qui lorsqu'elles sont consommées à forte dose peuvent augmenter l'INR et entraîner chez certaines personnes des accidents hémorragiques.

La tendance est une utilisation augmentée de la Phytothérapie et notamment en pathologie chronique. Ainsi, les patients transplantés sont des candidats à l'utilisation de la Phytothérapie. L'amélioration de la qualité de vie est importante pour ces patients mais les effets des co-médications naturelles sont souvent sous-estimés.

Partie 3 - Transplantation d'organes solides et Phytothérapie

I. Généralités en transplantation d'organes solides

1. Définitions

La transplantation est le traitement de référence d'une défaillance terminale d'organe donnant lieu à une pathologie chronique. Elle consiste en un prélèvement d'un organe d'un donneur et l'implantation à un receveur avec rétablissement de la continuité vasculaire.

2. Epidémiologie

Sur l'année 2020, l'Agence de Biomédecine recense 4417 greffes d'organes. (54)



Figure 14: Activité de prélèvement d'organe en 2020, agence de biomédecine

En France, 1500 patients en pédiatrie sont suivis à la suite d'une transplantation.

3. Aspects immunologiques

Chez les patients transplantés ce que l'on cherche à éviter est le rejet du greffon. Il s'agit d'une réaction de rejet d'allogreffe, c'est-à-dire la réaction immunitaire d'une personne lorsque celui-ci reçoit un organe d'un individu non génétiquement identique mais de la même espèce. C'est un processus immunitaire qui met en jeu de manière conjointe des réponses à médiation cellulaire et humorale.

Néanmoins, les modalités et l'intensité du rejet dépend de facteurs préalablement établis comme la compatibilité HLA (antigènes d'histocompatibilité à la surface des tissus) entre donneur et receveur, le type de greffon et une éventuelle pré-sensibilisation du receveur (anticorps anti HLA ou donor specific antibody DSA) (transfusions, grossesses ou transplantation antérieures non HLA identique) et des facteurs de souffrance cellulaire.

On distingue, d'un point de vue clinique, le rejet hyperaigu, le rejet aigu et le rejet chronique.

4. La prise en charge thérapeutique

La survie du greffon dépend fortement de la prise en charge thérapeutique, de l'observance et du degré d'immunosuppression. Les traitements visent essentiellement à prévenir la survenue d'un épisode de rejet.

Dès les années 60, grâce à une meilleure connaissance des mécanismes immunitaires à l'origine du rejet du greffon, l'on développe le premier traitement spécifique anti-rejet, la Ciclosporine.

Les immunosuppresseurs permettent de contrôler la réaction de rejet mais très rapidement l'apparition inévitable d'effets indésirables à court terme comme les infections ou à long terme comme les syndromes prolifératifs doivent être pris en compte.

Les protocoles d'immunosuppression comportent trois phases en fonction du risque immunologique du patient.

- ❖ La phase d'induction : utilisation de fortes doses d'immunosuppresseurs associés aux corticoïdes et à un anticorps monoclonal anti-lymphocytaire (Basiliximab le plus souvent).
- ❖ La phase d'entretien ou prévention du rejet aigu : utilisation de doses modérées à faibles d'immunosuppresseurs et sevrage des corticoïdes.
- ❖ La phase de traitement du rejet : utilisation de fortes doses d'immunosuppresseurs associés à des bolus de corticoïdes, des cures d'anticorps monoclonaux (Rituximab le plus souvent) et éventuellement des séances d'échanges plasmatiques (plasmaphèreses).

a. Les Anticalcineurines : la pierre angulaire des traitements immunosuppresseurs

La Ciclosporine et le Tacrolimus sont des immunosuppresseurs de la classe pharmacologique des anticalcineurines. Ils ont un mécanisme d'action commun qui consiste en l'inhibition de la réponse lymphocytaire T faisant suite à une stimulation antigénique. Ces médicaments qui bloquent l'activation et la prolifération des lymphocytes sont la base des protocoles anti-rejet.

La découverte de la Ciclosporine a permis l'essor de la transplantation et l'utilisation de ces deux molécules à la fin du XX^{ème} siècle a permis d'augmenter très significativement le taux de survie des patients greffés.

Les anticalcineurines sont des immunosuppresseurs dont le mécanisme d'action passe par l'inhibition de la calcineurine. La Ciclosporine et le Tacrolimus n'inhibent pas directement la calcineurine : leur activité inhibitrice nécessite une fixation préliminaire à une protéine

récepteur-cytoplasmique : la cyclophiline (pour la ciclosporine) ou la FKBP12 (pour le Tacrolimus). C'est le complexe ainsi formé qui se lie et inhibe la calcineurine induisant une inhibition du signal de transduction des lymphocytes T ce qui empêche la transcription des gènes des cytokines.

❖ La Ciclosporine

Dans les années 70, le progrès réalisé par les techniques chirurgicales et notamment en transplantation d'organe a suscité des besoins, complémentaires aux corticothérapies et aux agents cytotoxiques (effets secondaires délétères), en thérapeutiques immunosuppressives. C'est à cette période que la Ciclosporine est isolée pour la première fois lors d'un screening à visée pharmacologique effectué sur des substances naturelles. Ce qu'on appelle aujourd'hui Ciclosporine est en réalité un métabolite polypeptidique du champignon *Tolypocladium inflatum* trouvé dans des échantillons de sol en Norvège.

La ciclosporine inhibe de manière spécifique la translocation de NFAT des lymphocytes T mais également d'autres facteurs de transcription tels que AP-1 et NF- κ B dont l'action dépend en partie de la calcineurine. Cette inhibition entraîne une diminution la synthèse de l'IL-2, mais aussi celle de l'IL-3, de l'IL-4, de l'IL5, de l'IL-13, de l'IFN γ , du TNF α , du GM-CSF ainsi que l'expression de protéines membranaires telles que le ligand de CD40 CTLA4 et le ligand de Fas.

En revanche la transcription de cytokines « régulatrices », telles que l'interleukine-10 et le TGF- β , n'est pas diminuée. Comme le TGF- β est un puissant inhibiteur de la prolifération lymphocytaire induite par l'IL-2, une augmentation d'expression de TGF- β , telle que celle observée sous l'action de la ciclosporine dans les lymphocytes activés, pourrait contribuer à

expliquer l'action immunosuppressive de la ciclosporine. Elle pourrait aussi rendre compte de certains de ses effets secondaires néfastes (prolifération fibroblastique et lésions de fibrose).

Le métabolisme de la Ciclosporine est essentiellement hépatique au niveau de l'isoenzyme III A du cytochrome P450. Elle est substrat et inhibiteur du cytochrome P450, ce qui explique les nombreuses interactions médicamenteuses avec les inducteurs ou substrats du cytochrome P450. Ces interactions médicamenteuses peuvent diminuer ou augmenter par compétition les taux sanguins de ciclosporine et ainsi rendre inefficace ou toxique le traitement.

La toxicité de la ciclosporine est essentiellement vasculaire (hypertension artérielle) et rénale (vasoconstriction et lésions d'ischémies réversibles en cas de toxicité aiguë, fibrose et lésions vasculaires irréversibles en cas de toxicité chronique). L'hypertrophie gingivale et l'hyperpilosité sont par ailleurs des effets secondaires fréquents et gênants.

❖ **Le Tacrolimus**

Dans les années 80, le Tacrolimus, aussi connu sous le nom de FK-506, est découvert par une équipe Japonaise dans le parc national de Tsukuba au Japon (55). Il est isolé à partir d'un macrolide du genre des lactones synthétisé par un champignon, *Streptomyces tsukubaensis*.

Le Tacrolimus ou FK506 est un macrolide cyclique isolé d'un micro-organisme tellurique, *Streptomyces tsukubaensis*. Bien qu'il ait une structure très différente de la ciclosporine et qu'il se fixe sur un autre récepteur intracellulaire, le FKBP-12, son mécanisme d'action est assez similaire. Il inhibe la synthèse de cytokines par son action anticalcineurinique. La différence avec la ciclosporine pourrait être la moindre induction de TGF- β aux doses thérapeutiques utilisées (56).

Le Tacrolimus est métabolisé par le foie par le cytochrome P450 3A4. Le Tacrolimus étant substrat des cytochromes P450 interagit de manière systématique avec les inducteurs ou les inhibiteurs enzymatiques comme les antifongiques azolés.

Les effets secondaires (hypertension artérielle, néphrotoxicité) sont assez similaires à ceux de la ciclosporine bien que peut être moins prononcés. Le Prograf® n'induit pas d'hypertrophie gingivale et d'hyperpilosité. En revanche des effets neurologiques (tremblements) et des troubles de la glycorégulation peuvent être observés et parfois se corriger en diminuant la posologie.

b. Les autres traitements immunosuppresseurs du patient transplanté

<p>Les glucocorticoïdes</p>	<ul style="list-style-type: none">❖ Ils agissent par le biais d'un récepteur spécifique intracellulaires sur trois domaines fonctionnels qui sont le domaine d'activation du gène (ou de régulation transcriptionnelle), le domaine de liaison à l'ADN et le domaine de liaison au ligand.❖ Seule la fraction libre du corticoïde (soit 10 à 20 %) est responsable de l'activité pharmacologique par l'intermédiaire du récepteur intra-cytoplasmique.❖ La liaison du ligand sur le récepteur va provoquer la dissociation du complexe protéique et l'ensemble ligand-récepteur migre dans le noyau (translocation nucléaire).❖ Ils agissent directement sur la transcription via le complexe hormone-récepteur qui interagit avec l'ADN au niveau de sites accepteurs appelés « Glucocorticoids-Responsive-Elements » ou GRE ce qui produit une augmentation de production de protéines anti-inflammatoires comme la lipocortine-1 (ou annexine-1), l'interleukine 10 ou la protéine IκB.❖ Ils agissent également de manière indirecte sur la transcription via les facteurs AP-1, NF-KB et NF-IL6. Les corticoïdes contrôlent l'expression de multiples gènes de l'inflammation comme ceux de nombreuses cytokines.
------------------------------------	---

Les inhibiteurs des bases puriques

- ❖ Il s'agit d'antimétabolites qui inhibent la synthèse des bases puriques de l'ADN.

- ❖ L'**Azathioprine** est une pro-drogue de la 6-mercaptopurine (6-MP) qui est l'analogue d'une base purique de l'ADN. Son mécanisme d'action nécessite un métabolisme intra-cellulaire complexe impliquant de nombreuses enzymes, qui vont permettre de métaboliser la pro drogue en métabolites actifs qui sont les 6-thioguanine nucléotides (6-TGN). L'intégration des 6-TGN à l'ADN, associée à l'inhibition de Rac1 induit une apoptose cellulaire, notamment des leucocytes, à l'origine de la cytotoxicité hématologique et de l'immunosuppression. De plus, les 6-MMPN, métabolites inactifs, sont responsables des toxicités hépatiques. Au niveau du mécanisme induisant une immunospression, il existe une cytotoxicité prédominante sur les lymphocytes T mais aussi présente pour les lymphocytes B et les cellules NK.

- ❖ Le **Mycophénolate Mofétil** est une pro-drogue de l'acide mycophénolique. L'acide mycophénolique est un inhibiteur réversible, spécifique et non compétitif de l'enzyme inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH). Il s'agit d'une des enzymes clés de la synthèse de novo des nucléotides à guanine nécessaire à la synthèse de l'ADN et à la prolifération cellulaire. L'efficacité du Mycophénolate Mofétil repose principalement sur une action antiproliférative des lignées lymphocytaires T et B. Le Mycophénolate Mofétil a aussi des propriétés telles que l'inhibition de la sécrétion d'anticorps, l'inhibition de la glycosylation des molécules d'adhésion et l'inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire.

<p style="text-align: center;">Les inhibiteurs de la Mammalian Target of Rapamycin</p>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ L'Évérolimus est un agent antinéoplasique inhibiteur de protéine kinase et un immunosuppresseur sélectif. Il exerce son effet immunosuppresseur en inhibant la prolifération, et par conséquent l'expansion clonale des lymphocytes T activées par un antigène, médiée par des interleukines spécifiques des lymphocytes T telles que l'interleukine-2 et l'interleukine-15. L'effet de l'Évérolimus ne se limite pas aux lymphocytes T. Comme vu précédemment, l'Évérolimus inhibe la prolifération des cellules en réduisant les taux de facteurs de croissance (VEGF). ❖ Le Sirolimus est un immunosuppresseur sélectif qui inhibe l'activation des lymphocytes T en bloquant la transduction des signaux intracellulaires, tant dépendante qu'indépendante du calcium. Les données expérimentales suggèrent que le Sirolimus se lie à la protéine cytosolique spécifique FKPB-12 et que le complexe FKPB 12-Sirolimus inhibe l'activation de la cible de la Rapamycin chez les mammifères (mTOR), qui est une kinase indispensable à la progression du cycle cellulaire. L'inhibition de la mTOR entraîne le blocage de plusieurs voies spécifiques de transduction des signaux.
---	---

<p style="text-align: center;">Les immunoglobulines de lapin antilymphocytes T (57)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Immunosuppresseur sélectif agissant sur les lymphocytes T [51]. ❖ Le mécanisme d'action de l'immunoglobuline de lapin anti-lymphocytes humains repose sur la déplétion lymphocytaire. ❖ La Thymoglobuline reconnaît la plupart des molécules impliquées dans la cascade d'activation des lymphocytes T au cours du rejet de greffe telles que CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, HLA-DR et HLA de classe I. ❖ Les lymphocytes T sont éliminés de la circulation par une lyse dépendant du complément.
--	--

<p>Les anticorps monoclonaux</p>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Le Basiliximab ou anticorps anti-CD25 est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain (IgG1 alpha du récepteur de l'interleukine-2) qui se lie spécifiquement avec une grande affinité à l'antigène CD25 (chaîneα) présent à la surface des lymphocytes T activés exprimant le récepteur de haute affinité pour l'interleukine-2 (IL-2R). Il empêche la liaison de l'interleukine-2, signal critique de prolifération des lymphocytes T au cours de la réponse immunitaire impliquée dans le rejet d'allogreffe. Un blocage complet et constant du récepteur de l'interleukine-2 est maintenu aussi longtemps que les taux sériques de Basiliximab dépassent 0,2 μg/ml (généralement jusqu'à 4 à 6 semaines après l'administration). Lorsque les concentrations redescendent en dessous de ce niveau, l'expression de l'antigène CD25 retourne aux valeurs initiales en 1 à 2 semaines. Le Basiliximab n'entraîne pas de myélosuppression (58). ❖ Le Bélatacept ou anticorps anti-CD80/CD86 un bloqueur sélectif de la costimulation entre lymphocytes T et cellules présentatrices d'antigènes. Par conséquent, le Bélatacept bloque la costimulation des lymphocytes T médiée par le CD28 et inhibe l'activation des lymphocytes T. Les lymphocytes T activés sont les principaux médiateurs de la réponse immunologique au rein transplanté. Le Bélatacept, une forme modifiée de l'Ig CTLA4, se lie aux récepteurs CD80 et CD86 avec plus d'affinité que la molécule mère Ig CTLA4 dont il est dérivé. Cette affinité accrue permet d'atteindre le niveau d'immunosuppression nécessaire à la prévention du dysfonctionnement et de l'échec de l'allogreffe médiés par l'immunité.
---	--

Tableau 1 : Les traitements immunosuppresseurs

5. Le Suivi Thérapeutique et Pharmacologique (STP) des anticalcineurines

Le dosage sanguin, plasmatique ou urinaire d'un médicament n'est pas systématique. Il représente dans certains cas pour certaines molécules éligibles un outil thérapeutique incontournable. Le STP d'un médicament est réalisé par un pharmacologue. En fonction des paramètres PK de la molécule, de la concentration de celle-ci et de la connaissance des données cliniques, biologique et pharmaceutique du patient, le pharmacologue peut proposer une adaptation posologique, apporter une explication à l'apparition de certains effets indésirables ou déceler d'éventuelles interactions médicamenteuses.

Les molécules éligibles au STP doivent rassembler certaines caractéristiques comme une marge thérapeutique étroite, une variabilité inter et intra individuelle et une relation concentration-effet supérieure à la relation dose-effet ainsi qu'une méthode de dosage adaptée, sensible et spécifique.

Le STP peut être soit obligatoire, soit recommandé soit motivé par une réponse insuffisante au traitement ou une dysfonction d'organe.

Les anticalcineurines remplissent les critères d'éligibilités au STP et devant un niveau de preuve élevé, ce dernier est obligatoire. La fréquence dépend essentiellement de la physiopathologie du patient, du type d'organe et des interactions médicamenteuses (59). Il a pour missions de maintenir les patients dans une zone de réponse thérapeutique optimale en évitant une sous immunosuppression ou une sur immunosuppression défavorables à la survie de celui-ci (60).

Un surdosage sanguin de ces molécules peut à court terme faire apparaître des effets indésirables réversibles (tremblements, insuffisance rénale aiguë) et à long terme altérer

définitivement la fonction rénale des patients ou induire un diabète, une hyperlipidémie... A l'inverse, un sous dosage augmente le risque de rejet.

Actuellement, l'utilisation de co-médications naturelles n'est pas estimée en transplantation dans la littérature.

Le STP et l'analyse pharmaceutique permettent d'optimiser les traitements des patients et de gérer les interactions médicamenteuses en l'occurrence celle des anticalcineurines. Certaines plantes génèrent ces interactions comme par exemple le Millepertuis inhibiteur des cytochromes P450.

Cet exemple parmi tant d'autres montre l'importance de la prise en charge globale de ces patients. Le médecin doit toujours être informé du souhait ou de la prise de plantes médicinales que ce soit occasionnel ou chronique chez les patients traités par immunosuppresseurs.

II. Gestion des interactions anticalcineurines Phytothérapie par le Pharmacien Hospitalier : à propos d'une cohorte de patients transplantés pédiatriques

1. Rationnel

La Phytothérapie est une discipline universitaire, réglementée en France qui nécessite un encadrement par le pharmacien dans les établissements de santé et à l'officine.

Au cours des dernières années, les médecins du service de pédiatrie multidisciplinaire au centre hospitalier universitaire (CHU) Timone-enfants remarquent une augmentation des interrogations par les patients sur l'utilisation de la Phytothérapie.

Certains patients sont amenés à utiliser la Phytothérapie malgré l'interdiction des médecins et cette utilisation passe souvent inaperçue. Les patients utilisent des plantes médicinales de manière culturelle et dans leur alimentation. Ils ne considèrent pas cette pratique comme pouvant interagir avec leur traitement anti-rejet. Lors de l'apparition de certains effets indésirables des immunosuppresseurs, il arrive que certains patients utilisent des alternatives naturelles sans envisager leurs toxicités. Les Pharmaciens Hospitaliers et les médecins sont alors confrontés aux interactions médicamenteuses entre la Phytothérapie et les immunosuppresseurs.

Cependant, la littérature scientifique est peu fournie quant à ces interactions entre la Phytothérapie et les médicaments anti-rejet. Les données disponibles concernent surtout des chiffres d'utilisation de la phytothérapie dans le cancer. De plus, les études PK des plantes sont assez contradictoires en fonction des études in vitro et in vivo. Ainsi le manque de données fiables est un obstacle à la sécurisation de ces interactions.

Les cliniciens du service de Pédiatrie multidisciplinaire ont sollicité le service de Pharmacocinétique et Pharmacologie afin de mettre en place des conseils d'utilisation de la Phytothérapie.

Pour répondre à cette demande nous avons réalisé une étude sur les pratiques des patients de ce service en Phytothérapie.

2. Objectif

L'objectif de cette étude est l'observation du comportement des patients transplantés d'organes solides en pédiatrie face à l'utilisation de la Phytothérapie.

Nous avons également évalué les connaissances, les limites connues ainsi que les besoins en Phytothérapie de notre cohorte.

3. Patients et méthodes

Nous avons réalisé une étude entre le 01 février 2021 et le 30 juin 2021 sur une cohorte de 98 patients. L'étude a été réalisée en service de pédiatrie multidisciplinaire au CHU de la Timone.

Les critères d'inclusions de l'étude sont les suivants :

- ❖ Âge : 0-18 ans
- ❖ Transplantation d'un organe solide : cœur, rein, poumon ou foie
- ❖ Être suivi en service de transplantation pédiatrique à la Timone

Les critères de non-inclusions sont les suivants :

- ❖ Âge > 18 ans
- ❖ Greffe de moelle osseuse

❖ Pathologie active en cours ou hospitalisation en cours

Tout d'abord, des recherches bibliographiques ont été faites afin de se rendre compte du type et du nombre d'études scientifiques disponibles concernant les plantes médicinales et les interactions médicamenteuses. La littérature scientifique est pauvre. Les recherches bibliographiques ont été étendues dans les bibliothèques universitaires des sciences médicales et des sciences pharmaceutiques.

Nous avons développé un questionnaire, facile de compréhension afin de pouvoir s'adresser à un large panel social. Le questionnaire comporte des questions fermées et ouvertes. Le questionnaire est destiné aux enfants transplantés et aux parents des enfants. (Annexe 1)

Le questionnaire est envoyé individuellement via l'e-mail du médecin référent de l'AP-HM aux parents et enfants suivis dans le service de transplantation pédiatrique de la Timone.

Le questionnaire est également soumis lors des consultations si celui-ci n'avait pas déjà été renvoyé par mail. Pour certains parents ou enfants avec des difficultés de compréhension des questions, nous avons répondu avec eux au questionnaire par téléphone ou lors des consultations.

Les patients ont été relancés plusieurs fois.

Les équipes impliquées sont les suivantes : Pharmacien Hospitalier responsable du dosage des immunosuppresseurs, interne en Pharmacie-Hospitalière, deux pédiatres référents transplantation, une infirmière de pratique avancée, et des coordinatrices des greffes cardiaques et pulmonaires

Les réponses aux questionnaires sont recueillies au fur et à mesure soit par mail, soit lors des consultations, soit par téléphone.

4. Résultats

a. Données quantitatives

Notre population d'étude est composée de 98 patients répartis de la manière suivante :

- ❖ 4 patients transplantés pulmonaires
- ❖ 17 patients transplantés cardiaques
- ❖ 39 patients transplantés hépatiques
- ❖ 38 patients transplantés rénaux

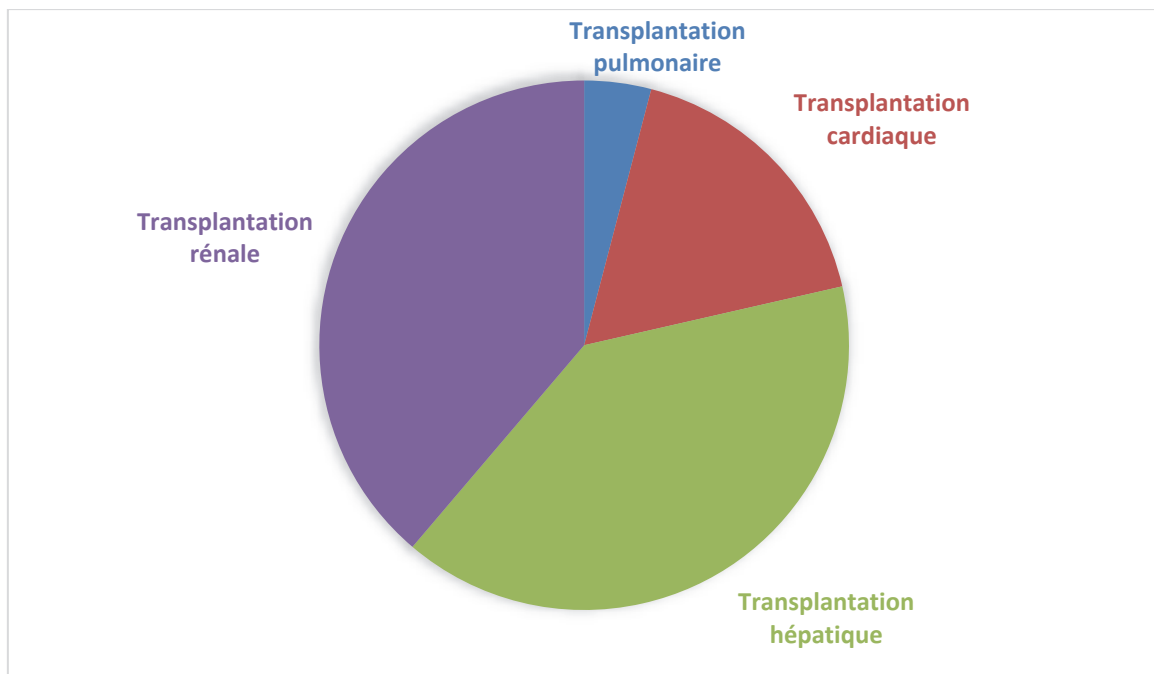


Figure 15 : Répartition de la population d'étude

Notre échantillon est composé de 50 patients car nous avons obtenus 50 questionnaires répondus sur 98 soit un taux de réponse de 51% :

- ❖ 100% de réponses de la part des patients transplantés pulmonaires
- ❖ 70.5% de réponses de la part des patients transplantés cardiaques
- ❖ 15.3% de réponses de la part des patients transplantés hépatiques
- ❖ 73.7% de réponses de la part des patients transplantés rénaux

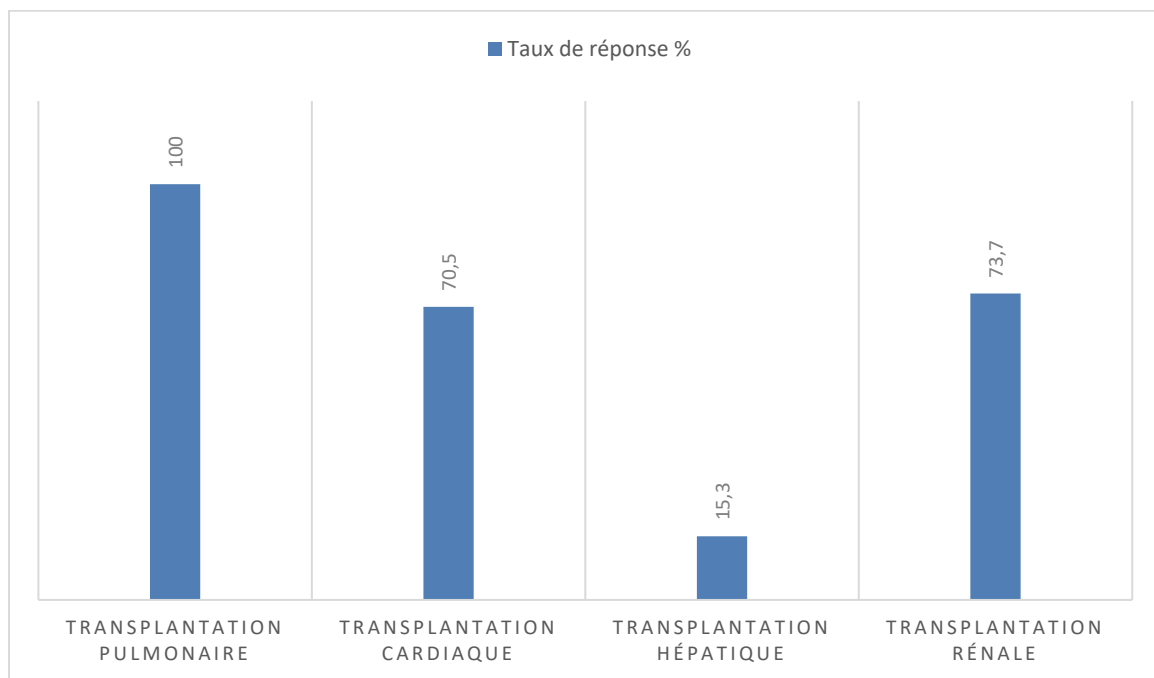


Figure 16 : Taux de réponse aux questionnaires

Le taux de réponse des patients transplantés hépatique peut s'expliquer par un nombre de consultation moins importante du fait d'un besoin d'immunosuppression moindre. Le foie est un organe nécessitant de faible concentration en anticalcineurines, les patients sont moins exposés aux effets secondaires et aux interactions liés à la Ciclosporine et au Tacrolimus.

Question 1 : « Prenez-vous des plantes pour vous soigner ? »

Parmi les réponses obtenues, nous avons 5 / 50 patients qui disent prendre ou avoir déjà pris des plantes médicinales soit 10%.

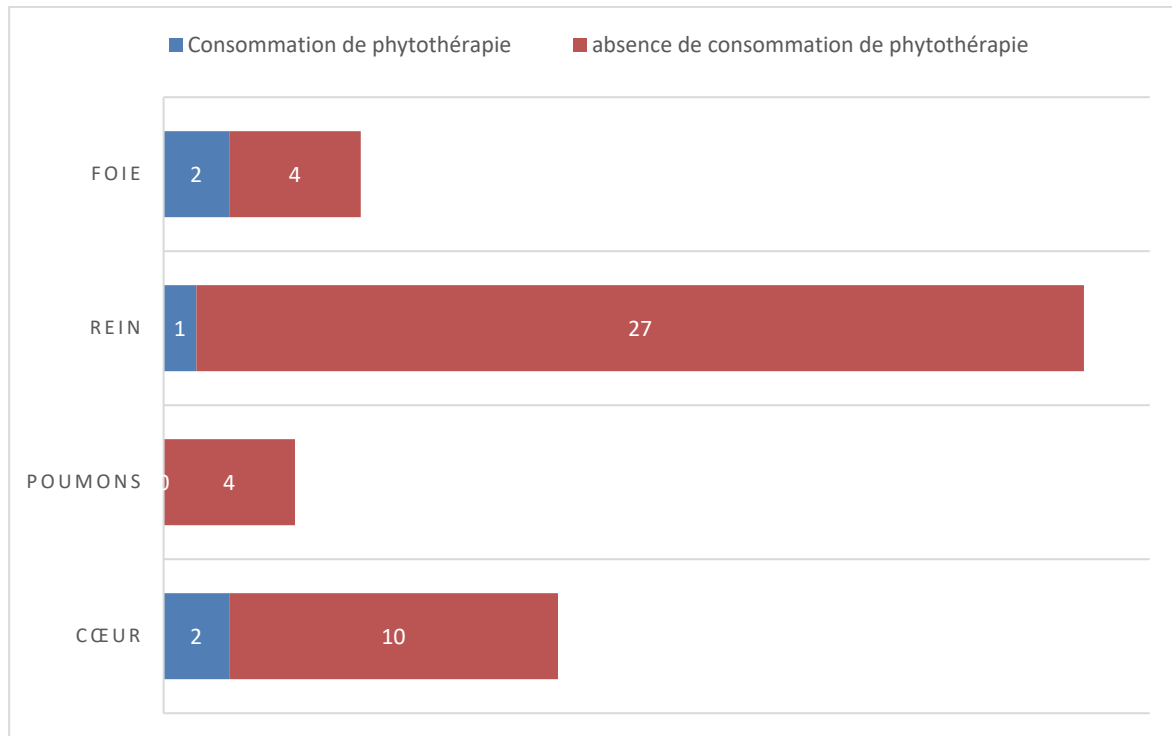


Figure 17 : Utilisation de la Phytothérapie

80% de ces patients ont répondu, en texte libre, utiliser la Phytothérapie dans l'alimentation ou sous forme de tisane. Les produits énumérés sont les suivants : l'Ail, le gingembre, la cannelle, le thym, la lavande, le tilleul, la menthe et le cumin noir ou nigelle. Parmi ces 80%, 25% sont d'origine malgache et 75% sont d'origine maghrébine.

Question 2 : « Aimeriez-vous prendre des plantes pour vous soigner ? »

Parmi les réponses obtenues, nous avons 36 / 50 patients qui expriment le souhait d'avoir recours à la Phytothérapie soit 72% de notre échantillon.

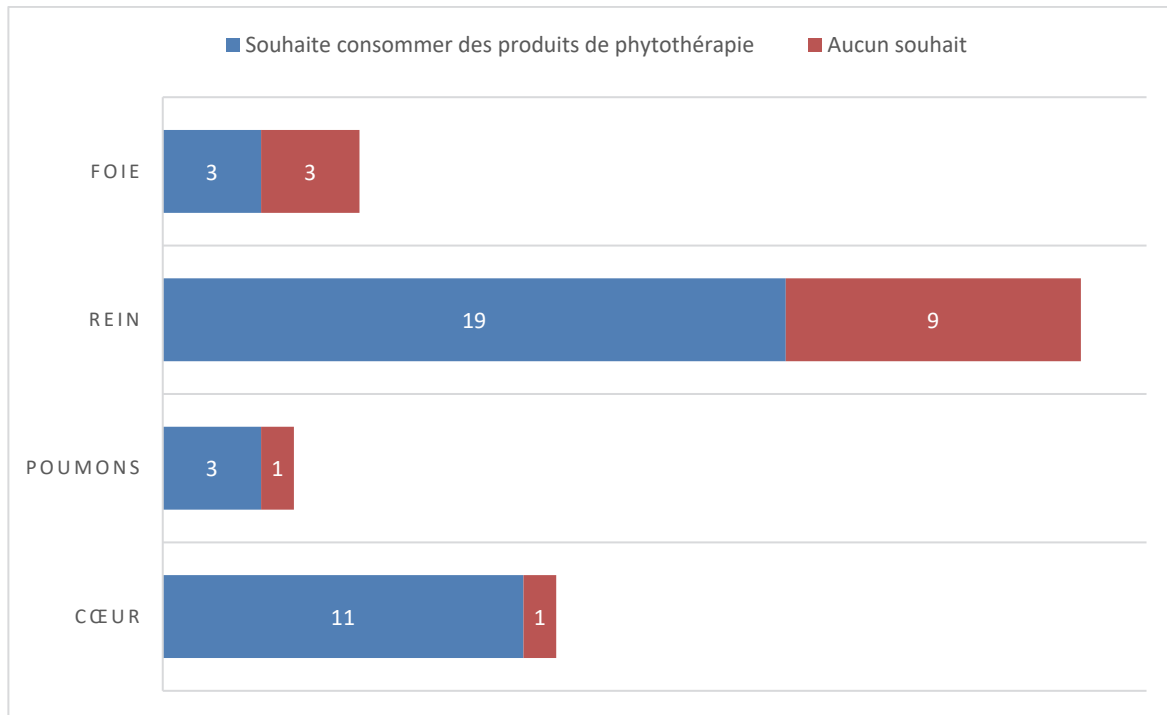


Figure 18 : Nombre de patients souhaitant utiliser des produits de Phytothérapie

Ce résultat est encourageant pour la suite de notre travail car il montre l'intérêt que porte notre cohorte à utiliser la Phytothérapie dans certains cas. Devant cet engouement, la Phytothérapie est une discipline qui se doit d'être encadrée dans le milieu hospitalier et des réponses doivent être apportées aux patients. Le conseil pharmaceutique éclairé à propos de la Phytothérapie va permettre d'éviter l'apparition d'éventuelles interactions entre les anticalcineurines et les plantes chez au moins 72% de nos patients.

Question 3 : « Connaissez-vous la Phytothérapie ? »

Parmi les réponses obtenues, nous avons 25 / 50 patients qui affirment connaître la phytothérapie comme thérapeutique par les plantes soit 50%.

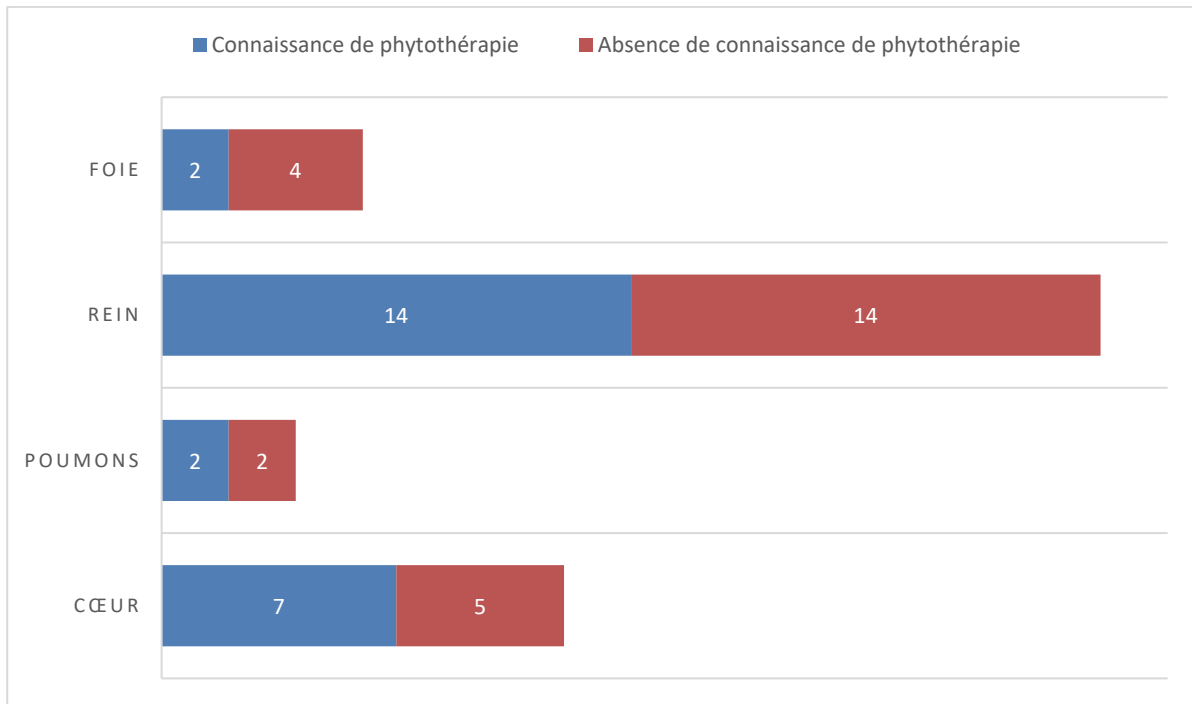


Figure 19 : Connaissance de la Phytothérapie

La moitié de notre population pense connaître la Phytothérapie mais au cours des consultations nous nous sommes rendu compte que cette dernière est souvent confondue avec l'alimentation.

A l'inverse, le terme Phytothérapie n'a pas interpellé certains patients qui pourtant utilisent des plantes médicinales dans un cadre culturel et traditionnel à visée thérapeutique (Huile de Nigelle pour les problèmes cutanées couramment utilisées dans la population Magrébine).

Question 4 : « Est-ce que la prise d'immunosuppresseur est un frein à l'utilisation de la Phytothérapie ? »

Parmi les réponses obtenues, nous avons 34 / 50 patients qui disent ne pas utiliser la Phytothérapie car ils prennent des traitements immunosuppresseurs soit 68%.

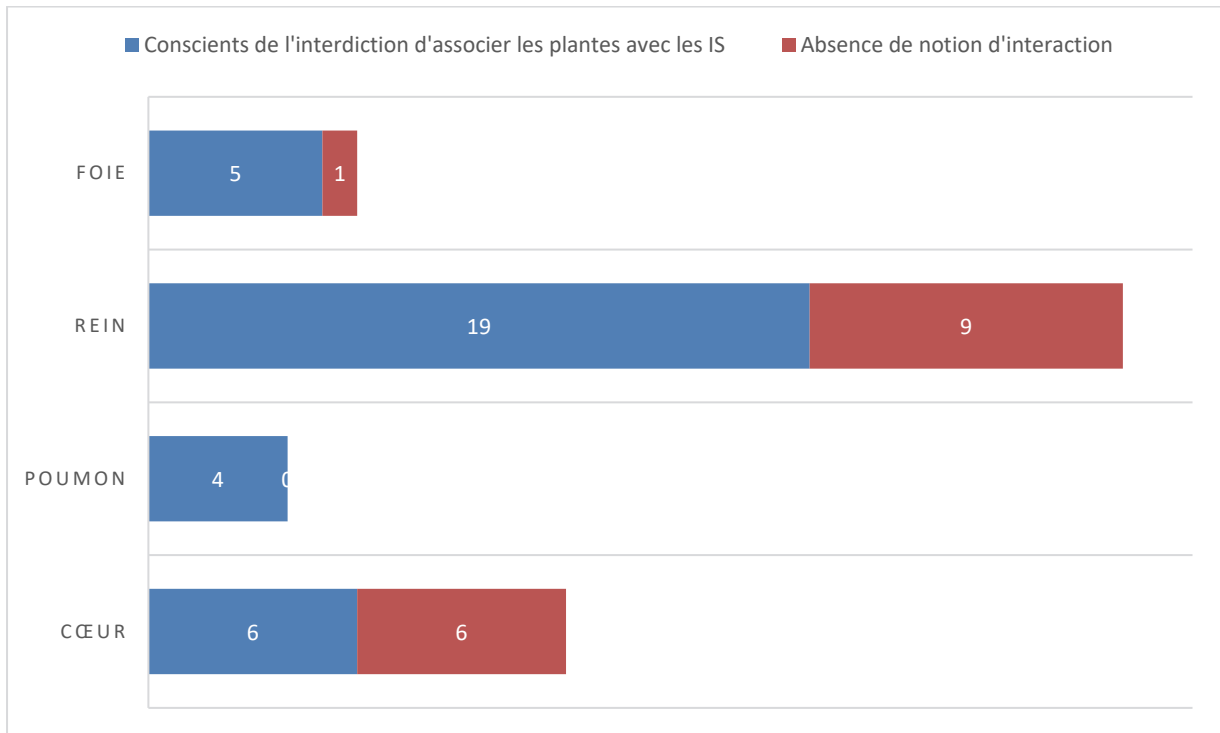


Figure 20 : Sensibilisation des patients à l'utilisation de la Phytothérapie

68% possèdent une forme de sensibilisation à propos du risque encourus de l'association de co-médication (phytothérapie / compléments alimentaires) avec les immunosuppresseurs.

Question 5 à 19 : « Dans quels domaines aimeriez-vous utiliser la Phytothérapie ? »

Les principaux domaines d'intérêts des patients en phytothérapie sont les suivants :

- ❖ Stress et anxiété : concernent 74% des patients de notre échantillon
- ❖ Troubles du sommeil : concernent 56% des patients de notre échantillon
- ❖ Système immunitaire et défenses : concernent 68% des patients de notre échantillon
- ❖ Troubles digestifs (constipation ou diarrhées) : concernent 68% des patients de notre échantillon

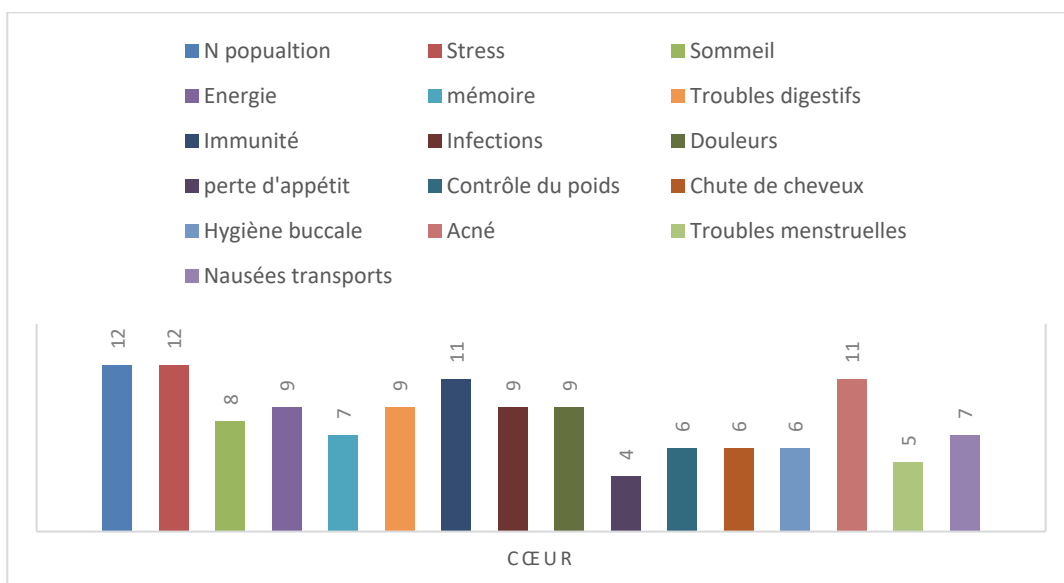


Figure 21 : Domaine d'intérêt - Greffe cardiaque

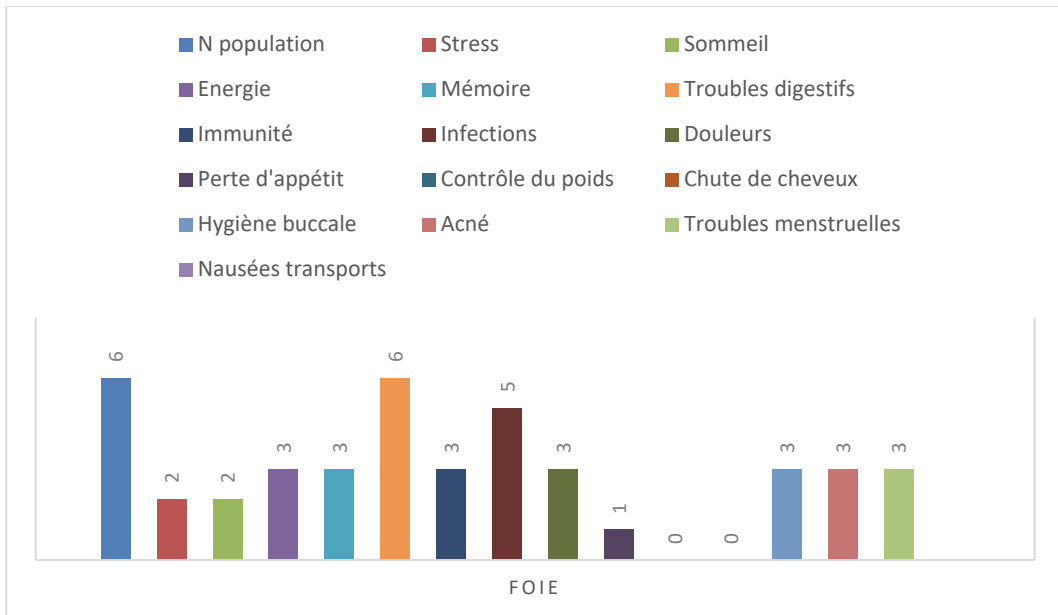


Figure 22: Domaine d'intérêt - Greffe hépatique

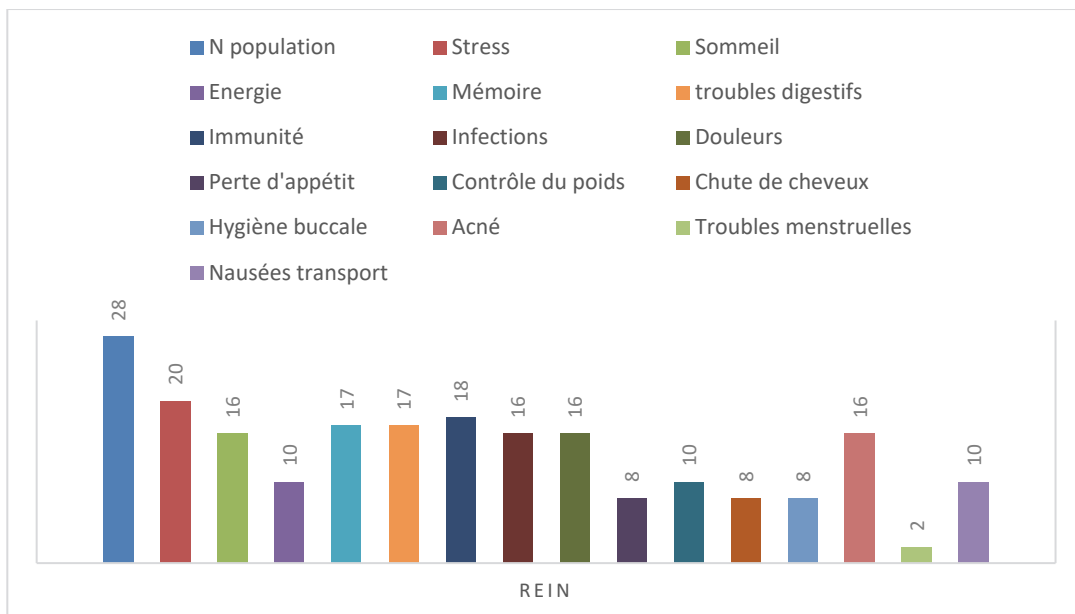


Figure 23 : Domaine d'intérêt - Greffe rénale

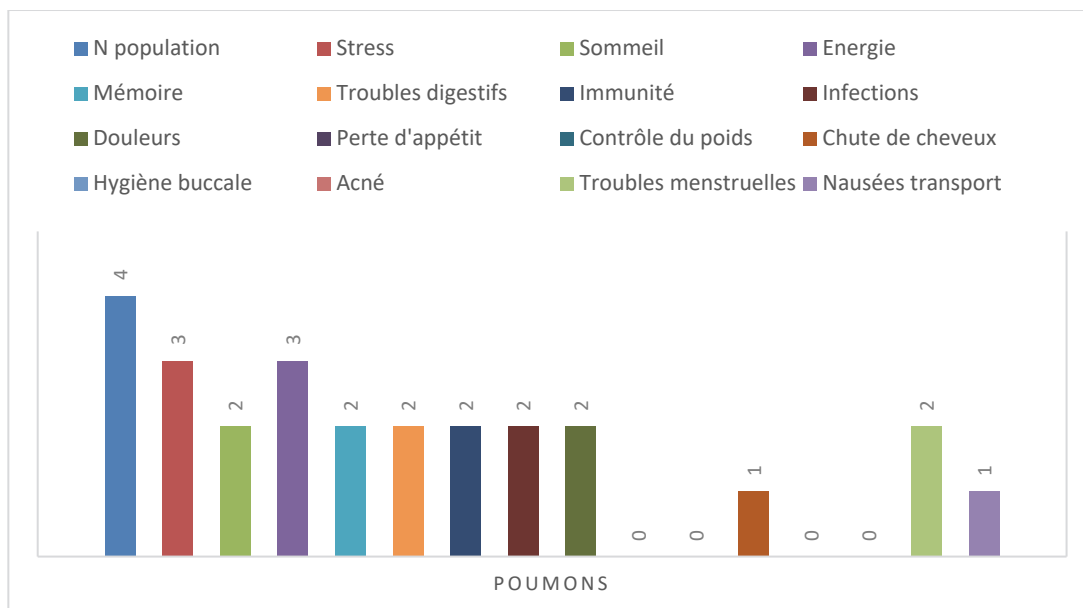


Figure 24 : Domaine d'intérêt - Greffe pulmonaire

L'organe transplanté n'influe pas sur le choix des domaines d'intérêt pour la Phytothérapie des patients.

Il existe un paradoxe quant au souhait des patients d'utiliser la Phytothérapie pour augmenter ses défenses naturelles et « booster » son système immunitaire.

En revanche, les troubles digestifs étant un effet indésirable fréquent des immunosuppresseurs, il est compréhensible que les patients souhaitent y remédier grâce à la Phytothérapie. De même pour les troubles du sommeil et l'anxiété qui touche 20 à 30% des enfants de manière générale [86]

D'ailleurs dans une enquête menée en 2015 au sein d'une pharmacie d'officine de Toulouse, les traitements utilisés pour remédier aux troubles du sommeil et à l'anxiété chez des enfants de moins de 15 ans sont principalement les traitements de médecines alternatives [86].

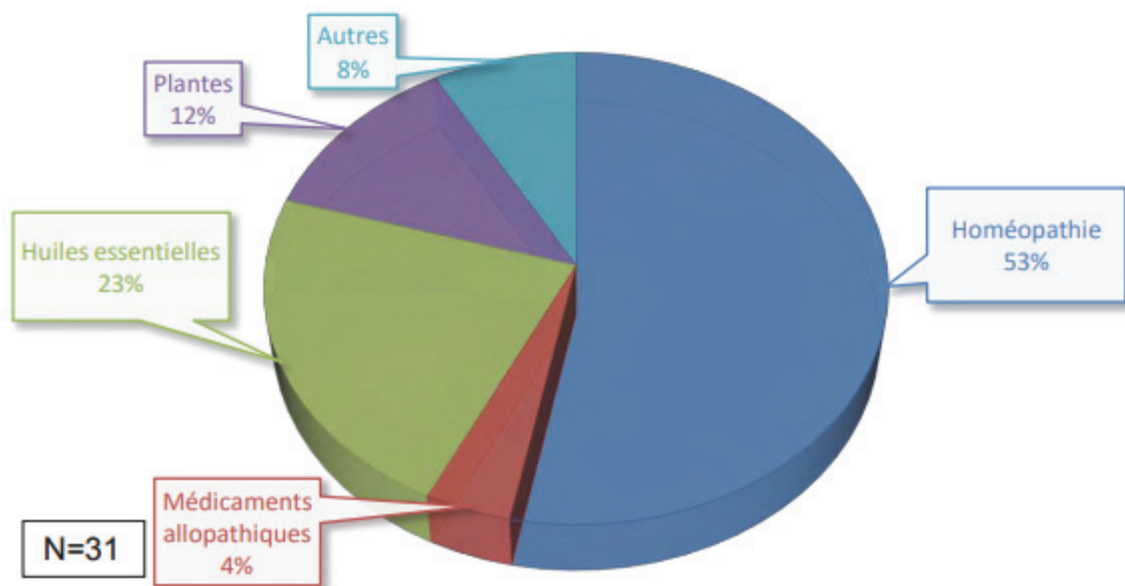


Figure 25 : Traitements utilisés dans les troubles de l'anxiété et du sommeil chez l'enfant

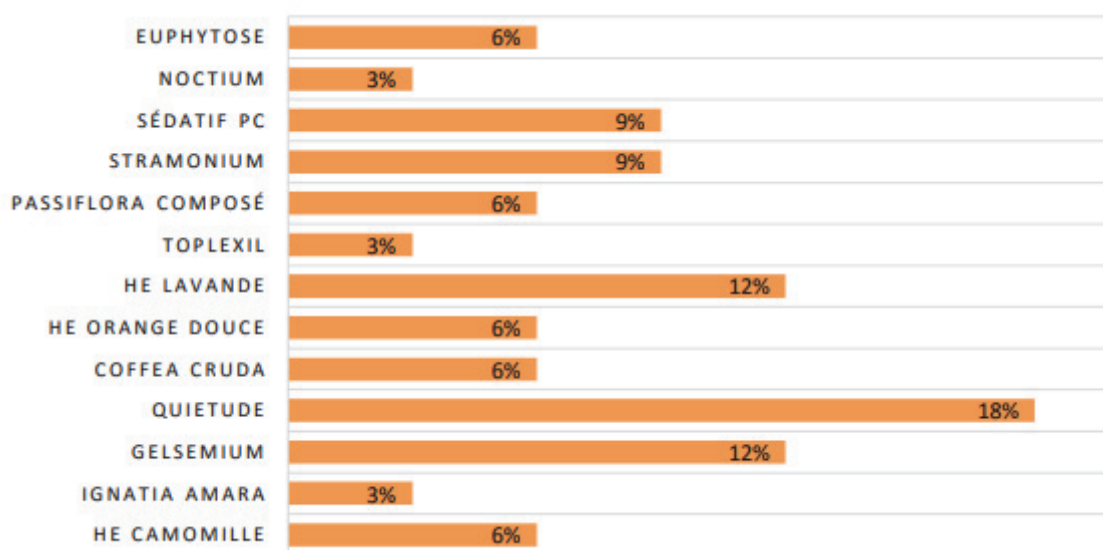


Figure 26 : Produits utilisés dans les troubles de l'anxiété et du sommeil chez l'enfant

Les données recueillies à la suite de notre étude auprès de notre cohorte de patient a permis d'étayer la recherche de résultats concernant l'utilisation de la Phytothérapie notamment en fonction du souhait des patients.

En restant le plus exhaustif possible, nous avons listé certaines plantes pouvant être utilisées ou non ainsi que les indications thérapeutiques, les posologies, les données pharmacocinétiques et toxicologiques, les effets indésirables et les contre-indications.

b. Les plantes communément utilisées dans les troubles du sommeil et l'anxiété, le système immunitaire et les défenses naturelles, les troubles digestifs (61)

❖ **Troubles du sommeil et anxiété**

La majorité de notre population souffre de troubles du sommeil mineurs (74%) et d'anxiété (56%). Nous avons recueilli des données bibliographiques afin d'indiquer aux patients quelles plantes ils peuvent ou non utiliser.

<p><i>L'Eschscholtziae californica Cham., herba</i> communément appelé Pavot de Californie</p>

Le Pavot de Californie est une plante médicinale traditionnelle de la famille des *Papaveraceae*, endémique du sud-ouest des Etats-Unis.

Cette préparation à base d'extrait de drogue végétale possède une monographie à la Pharmacopée Française. En France, cette drogue est traditionnellement utilisée sous forme d'herbe sèche en poudre. Les formes pharmaceutiques utilisées sont des comprimés ou des gélules à prendre par voie orale. Les molécules actives de cet extrait sont principalement les alcaloïdes.

L'*Eschscholtzia californica* est traditionnellement utilisé en traitement symptomatique des états de nervosités et dans les légers troubles du sommeil chez l'adulte et l'adolescent.

Les posologies sont les suivantes pour les adultes et les adolescents de plus de 12 ans, 2 capsules 2 fois par jour pour les états de nervosité et 2 capsules au coucher pour les troubles mineurs du sommeil (1 capsule contient 200mg d'extrait).

La durée du traitement ne doit pas dépasser 4 semaines.

La molécule présente dans l'*Eschscholtzia californica* responsable de l'effet sédatif anxiolytique et spasmolytique est l'isoquinoline alcaloïde. Dans les études de toxicologie chez la souris, la DE50 ou dose efficace médiane (dose provoquant une réponse thérapeutique dans 50% de la population) retrouvée était de 100mg/kg pour les effets anxiolytiques et 200mg/kg pour les effets sédatifs. Chez le rat, les doses respectives de 200-300mg/kg et 2000mg/kg pendant 4 semaines n'ont provoqué aucuns décès. Cependant, les études de toxicologie, sur les alcaloïdes présents dans le pavot de Californie, disponibles dans la littérature sont relativement ancienne (années 50-80) et aucune donnée n'est disponible concernant des études de toxicité chronique. Aucunes données ne sont disponibles concernant des études de génotoxicité, de cancérogénicité et de reprotoxicité.

Il a également été montré que l'*Eschscholtzia californica* possède une affinité pour les récepteurs GABA. Un essai clinique a été mené dans le but d'étudier l'efficacité d'*Eschscholtzia californica* sur l'anxiété et les troubles mineurs du sommeil. Dans cette étude, le pavot de Californie s'est avéré significativement plus efficace que le placebo. Une deuxième étude, moins puissante du fait d'une absence de randomisation et d'un bras contrôle, a également montré une efficacité du pavot de Californie sur l'anxiété et les troubles mineurs du sommeil chez 38 femmes, 20 hommes et 2 enfants. Cependant les données spécifiques de toxicité et d'efficacité dans la population pédiatrique restent quasi-inexistantes.

Concernant le métabolisme de cette drogue végétale peu de données existent. On connaît les voies de métabolisation de seulement 2 alcaloïdes présents dans le pavot de Californie. Il s'agit de la californine et de la protopine. Ces deux alcaloïdes subissent un **métabolisme hépatique par le cytochrome P450 et plus précisément par les CYP3A2 et le CYP2D1-CYP2C11**. Les métabolites ont tous ensuite été détectés dans les urines chez l'homme.

Il ne faut pas oublier que chez l'enfant, la maturation des enzymes responsables du métabolisme, les cytochromes, varient avec l'âge. C'est pour cela que le pavot de Californie est indiqué chez l'adolescent à partir de 12 ans. De plus, concernant notre population de patients greffés et traités par anticalcineurines, les voies de métabolisation des principaux alcaloïdes du pavot de Californie sont le cytochrome P450. Ces alcaloïdes pourraient donc entrer en compétition avec des médicaments métabolisés par les cytochromes P450. La Ciclosporine étant à la fois inhibiteur et substrat du 3A4 et le Tacrolimus substrat du 3A4 ne devraient pas entrer en compétition avec la californine et la protopine. Cependant, le pavot de Californie est composé d'autres alcaloïdes dont les voies de métabolisations ne sont pas connues et pourraient éventuellement passer par les CYP 3A4 ou la P-GP et ainsi perturber la métabolisation des anticalcineurines et induire des modifications des concentrations. Ces modifications de concentrations des anticalcineurines sont une perte de chance pour le patient. Les concentrations en alcaloïdes (en supposant un métabolisme par le CYP 3A4) pourraient également augmenter en association avec la Ciclosporine et devenir toxiques. Pour finir, aucune hépatotoxicité ou néphrotoxicité n'a été rapportée dans l'Assessment report de l'EMA. Il ne faut tout de même pas perdre de vue que le pavot de Californie possède un métabolisme hépatique et une élimination urinaire. Une accumulation de ses alcaloïdes causés par des organes déjà endommagés pourrait altérer d'avantage le foie ou les reins.

En conclusion, le Pavot de Californie peut traditionnellement être utilisé chez l'adolescent de plus de 12 ans dans l'anxiété ou les troubles mineurs du sommeil à la posologie 800mg

d'extrait maximum par jour (soit 2 capsules matin et soir maximum). Cependant à la vue du manque de données toxicologique et concernant les cytochromes impliqués dans la métabolisation des alcaloïdes contenus dans le pavot de Californie, il est préférable de **déconseiller le pavot de Californie chez les enfants greffés ou d'augmenter en cas d'utilisation la fréquence du STP pour déceler une éventuelle interaction.**

La *Melissa officinalis* L., folium communément appelée Mélisse officinale

La Mélisse est une plante médicinale dont les feuilles sont traditionnellement utilisées pour soulager les symptômes liés au stress et favoriser le sommeil.

Elle est traditionnellement consommée sous forme de tisane, d'extrait aqueux/éthanolique ou sous forme de poudre.

La posologie pour la substance végétale en poudre pour les adultes est 275 mg 3 fois par jour sans dépasser la dose totale de 825 mg par jour. **Pour les adolescents de plus de 12 ans, elle est de 275mg 2 fois par jour sans dépasser la dose totale de 550mg par jour.**

Concernant la consommation sous forme d'infusion, 1.5 à 4.5 g de drogues végétales broyées dans 150ml d'eau bouillante 1 à 3 fois par jour.

La Mélisse officinale est principalement composée d'huiles essentielles, de sesquiterpènes, de glycosides monoterpènes, de triterpènes, de flavonoïdes et de tannins. Ce sont les huiles essentielles présentes dans la Mélisse officinale qui sont principalement responsables de la diminution des symptômes liés au stress et de l'endormissement. Cependant, les données toxicologiques concernant *Melissa officinalis* ne sont pas en contradiction avec une utilisation traditionnelle mais restent rares. Aucune données ne sont disponibles concernant des études

de cancérogénicité et de reprotoxicité. Les études de génotoxicité n'ont été effectuées que sur des souris mâles.

Deux études cliniques ont été menées sur des petites cohortes de volontaires sains. Les deux études ont soumis les patients à un stress puis ont évalués à l'aide d'échelle analogique le degré d'anxiété et de somnolence après la consommation d'extrait de poudre de Mélisse officinale (respectivement 300-600 et 900mg). L'anxiété a significativement diminué dans les deux études et le degré de somnolence a significativement augmenté dans les deux études également. Cependant il s'agissait d'études ouvertes n'incluant pas de groupe contrôle et la taille des échantillons était trop petite.

A ce jour, les paramètres pharmacocinétiques de la Mélisse (absorption, distribution, métabolisation et élimination) ne sont pas documentés dans la littérature. Cependant aucun cas de toxicité n'a été rapporté après utilisation de Mélisse officinale sous forme d'infusion.

En conclusion, la Mélisse officinale peut traditionnellement être utilisé sous forme d'infusions chez l'adolescent de plus de 12 ans pour soulager les symptômes liés au stress et favoriser le sommeil. Cependant **aux vues du manque de données toxicologiques et cliniques même si à ce jour aucun cas de toxicité n'a été rapporté, il est préférable de déconseiller la mélisse officinale chez les enfants greffés ou d'augmenter en cas d'utilisation la fréquence du STP pour déceler une éventuelle interaction.**

***La Passiflora incarnata L., herba* communément appelée Passiflore**

La Passiflore est une plante médicinale dont les parties aériennes sont traditionnellement utilisées pour soulager les symptômes liés au stress et favoriser le sommeil. Elle est consommée sous forme de tisane ou sous forme de poudre ou de comprimés.

Les posologies pour la consommation sous forme d'infusion pour les adultes et les adolescents de plus de 12 ans sont de 1 à 2g de drogue végétale broyée dans 150ml d'eau bouillante 1 à 4 fois par jour.

Concernant la consommation sous forme de poudre encapsulée, la posologie est de 600mg, 2 fois par jour (1 capsule = 300mg) chez l'adulte et **300mg, 2 fois par jour chez l'adolescent de plus de 12 ans.** Il existe aussi des comprimés fabriqués à partir d'extrait sec (Dry extract, DER 4-6:1, extraction solvant ethanol 70% V/V et 60% V/V) dont la posologie varie entre 1 à 2 comprimés par jour contenant 200mg de Passiflore (Dry extract, DER 4-6:1, extraction solvant ethanol 70% V/V) ou 300mg (Dry extract, DER 4-7:1, extraction solvant ethanol 60% V/V).

La passiflore est principalement composée de flavonoïde (polyphénols) et de maltol également retrouvés dans l'écorce du mélèze, les épines de pin et la racine de réglisse.

Les études in vitro ont montré que *Passiflora incarnata* posséderait une affinité pour les récepteurs au GABA-A et B. Les effets pharmacologiques de la passiflore sont reconnus de manière empirique mais peu de données scientifiques existent à ce sujet. Un dérivé de benzo-flavone a été isolé et pourrait être à l'origine des effets anxiolytiques et sédatifs mineurs de la passiflore. Il présente une activité anxiolytique significative à une dose orale de 10 mg/kg chez la souris. Cependant suivant la qualité de la drogue végétale ce composé n'est pas retrouvé à chaque identification. En revanche, par HPLC d'autres flavonoïdes ont été isolés

comme l'iso-orientine, l'orientine, la vitexine et l'iso-vitexine exerçant un effet comparable au diazépam (1.5mg/kg) après prise par voie orale (375mg/kg de passiflora incarnata).

Le mécanisme d'action ne peut, à l'heure actuelle, être considéré comme clarifié bien que des études plus récentes laissent entendre que les effets anxiolytiques pourraient être médiés par la modulation du système GABA. Les informations non cliniques indiquent que la toxicité aiguë et à doses répétées est faible. Aucune donnée ne sont disponibles concernant des études de génotoxicité, de cancérogénicité et de reprotoxicité.

Concernant les données cliniques, une étude a été menée en service de pédiatrie en Iran. Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle menée sur 34 enfants âgés de 6 à 13 ans et atteints de syndrome d'hyperactivité avec troubles de l'attention. L'efficacité des comprimés de Passiflore a été comparée à celle du méthylphénidate (RITALINE®). Un groupe témoin a reçu du méthylphénidate à la dose de 1mg/kg/jour et le groupe expérimental des comprimés de passiflore à la dose de 0.04 mg/kg/jour. Le traitement a duré 8 semaines. Les deux groupes ont vu leurs symptômes s'améliorer mais aucune différence significative entre les groupes n'a été observée.

Dans la revue Cochrane de Miyasaka et al., publiée en 2019, l'auteur a conclu que les essais cliniques randomisés pertinents qui examinent l'efficacité de la passiflore pour l'anxiété sont trop peu nombreux pour permettre de tirer des conclusions. Les essais cliniques avec des échantillons plus importants sont nécessaires pour prouver l'efficacité de la passiflore. Les études doivent intégrer un bras contrôle placebo et/ou des antidépresseurs. Cependant aucun effet indésirable n'est mentionné dans les études cliniques.

Des cas de phytovigilance sont mentionnés dans la littérature : un cas de vascularite lié à une hypersensibilité à la passiflore, l'allongement de l'espace QT chez un patient mais dont aucun lien de cause à effet n'a été retenu.

A ce jour, les paramètres pharmacocinétiques de la Passiflore (absorption, distribution, métabolisation et élimination) ne sont pas documentés dans la littérature.

En conclusion, la Passiflore peut traditionnellement être utilisée sous forme d'infusions chez l'adolescent de plus de 12 ans pour soulager les symptômes liés au stress et favoriser le sommeil. **Chez les enfants transplantés, elle peut être utilisée avec prudence en respectant les dosages et les formes d'utilisation autorisée en France et ayant fait preuve de leur innocuité. Il est préférable d'augmenter en cas d'utilisation la fréquence du STP pour déceler une éventuelle interaction.**

<p>La <i>Valeriane officinalis L., radix</i> communément appelée Valériane</p>

La Valériane est une plante médicinale dont la racine a un usage établi pour traiter les états de nervosité et les troubles du sommeil.

Les préparations officielles pour un usage établi de la Valériane sont la drogue végétale (racine) et l'extrait sec (extraction solvant : ethanol 40-70% V/V). Pour son usage traditionnel la Valériane peut être consommée également sous forme d'extraits liquides ou de teinture.

L'utilisation thérapeutique de la racine de valériane et de ses préparations remonte probablement aux Grecs et aux Romains de l'Antiquité. La racine de Valériane était utilisée sous forme séchée ou en décoction pour traiter les crampes, les infections urinaires et les crises nerveuses. Ces utilisations sont rapportées dans *Materia medica* de Dioscoride.

Au fil des siècles, on retrouve dans de nombreux écrits la preuve de l'utilisation de racine de Valériane notamment pour traiter les crises d'épilepsie, les crises d'hystérie ainsi que les états de nervosité.

Les posologies pour la consommation sous forme d'extraits secs chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans sont de 400 à 600mg jusqu'à 3 fois par jour. Pour soulager les troubles du sommeil, prendre une dose unique une demi-heure avant le coucher et si nécessaire prendre une dose plus tôt au cours de la soirée.

La racine de Valériane possède une efficacité progressive, elle n'est donc pas adaptée pour traiter les troubles du sommeil ou les états nerveux de manière aiguë et ponctuelle.

Pour obtenir un effet optimal du traitement, une utilisation continue sur 2 à 4 semaines est recommandée.

Sous forme de tisane, les racines de Valériane ont un « usage traditionnel » mais il s'agit d'une forme de consommation importante, il s'avère intéressant de détailler la posologie pour les adultes et **adolescents de plus de 12 ans : 300mg à 3 g de racine de Valériane broyée dans 150 ml d'eau bouillante.**

D'après les études pharmacocinétique, la Valériane agirait sur le système GABA-ergique. Les sesquiterpènes présents dans les racines de Valériane inhiberaient le catabolisme du GABA au niveau des jonctions synaptiques. Cependant, ces sesquiterpènes ont plus de mal à passer la barrière hémato-encéphalique comparé au diazépam. Un autre composé est isolé de la Valériane, le lignane hydroxy-pironesinol (polyphénol) et serait responsable de l'effet sédatif. Ce polyphénol a montré une forte affinité pour les récepteurs sérotoninergiques et notamment 5-HT1A qui jouent un rôle dans l'anxiété et le sommeil. D'autres lignanes sont isolés et sont des puissants agonistes partiels des récepteurs A1 à l'adénosine entraînant une diminution du rythme cardiaque.

Les sesquiterpènes comme l'acide valérianique, le valérénal et la valéranone isolés à partir de la racine de Valériane ont une activité sédatrice et myorelaxante démontrée. Ils ont été comparés aux barbituriques chez la souris. Ces sesquiterpènes prolongent significativement le

temps de sommeil. Les flavonoïdes présents dans la racine de Valériane ont également augmenté le temps de sommeil en comparaison du thiopental chez la souris.

Des interactions pharmacodynamiques existent entre la Valériane et les médicaments agissant sur les récepteurs GABA comme les benzodiazépines par exemple. Chez le rat, une étude in vivo a été menée sur une interaction plausible entre la Valériane sous forme de teinture mère à la dose de 3g par jour (usage traditionnel et non usage établi) et l'halopéridol (38mg/kg) pendant 4 semaines. Aucune néphrotoxicité n'a été rapportée en revanche lors de cette association en revanche une altération significative des bilans hépatique a été observé. Cette altération serait due aux effets additifs entre l'halopéridol et la Valériane.

A ce jour, les paramètres pharmacocinétiques de la valériane (absorption, distribution, métabolisation et élimination) ne sont pas documentés dans la littérature. En revanche, pour l'acide Valérianique, dosé en LC-MS/MS chez le rat, on observe une phase d'absorption et de distribution rapide et une phase d'élimination lente. La demi-vie d'absorption est de 6 à 12 min chez le rat et la demi-vie d'élimination est de 6 à 46 heures. La biodisponibilité par voie orale est de 33.7% chez le rat. Plusieurs études mentionnent des potentielles interactions de la Valériane avec les cytochromes P450 (1A2, 2D6, 2E1 et 3A4) ainsi qu'avec la P-gp et l'UGT mais les études PK/PD disponibles chez l'homme et l'animal n'ont pas permis d'affirmer ces interactions.

Dans plusieurs essais cliniques contrôlés randomisée versus placebo, la Valériane est comparée aux anxiolytiques, hypnotiques et antihistaminiques. La Valériane montre une efficacité non-inférieure à ces derniers, en revanche elle n'expose pas les patients à des effets indésirables parfois délétères de ces médicaments chimiques comme la somnolence, la sécheresse buccale ou encore à la modification de la structure du sommeil (démontré avec EEG). Concernant la population pédiatrique une étude de pharmacovigilance a été réalisée chez 130 enfants (6-18 ans- dose de 300mg-600mg-900mg et 1200mg) qui souffraient

d'agitation et de difficulté d'endormissements. Dans cette étude de 4 semaines, 89% des enfants après évaluation par les parents étaient moins agités, 100% n'avaient plus de difficulté à l'endormissement et 87% avaient une réduction des deux symptômes. Une seconde étude observationnelle ouverte sur 918 enfants de 6 à 18 ans a également montré une amélioration significative des symptômes d'agitation et de difficultés à l'endormissement. Seulement 2 enfants ont fait l'objet d'effets indésirables non graves et transitoires.

Quelques cas de pancréatites aiguës ont été rapportés chez des patients prenant de la Valériane de manière occasionnelle mais également traités par antibiotiques, anti-hypertenseurs, anti-acides pouvant être également des causes de toxicité pancréatiques.

Une étude de pharmacovigilance sur 1048 enfants de 6 à 12 ans traités par Valériane n'a rapporté aucuns effets indésirables dans cette population. En revanche, l'utilisation de Valériane chez l'enfant entre 6 et 12 ans n'est pas conseillé car elle pourrait cacher un symptôme à l'origine de troubles de l'attention et d'hyperactivité fréquent dans cette population à cet âge. Chez l'enfant de plus de 12 ans, l'usage médical n'a pas été établi mais l'utilisation répandue de la Valériane en Europe sans apparition d'effets indésirables est considérée comme suffisant par l'agence de sécurité des produits de santé européenne (EMA).

En conclusion, la Valériane peut être utilisé chez l'adulte avec un usage médical bien établi. Chez l'adolescent de plus de 12 ans, elle peut traditionnellement être utilisée sous forme d'extrait sec et sous forme d'infusions pour l'anxiété et les troubles du sommeil pendant un maximum de 4 semaines. **Chez les enfants transplantés, elle peut être utilisée avec prudence en respectant les dosages et les formes d'utilisation autorisée en France et ayant fait preuve de leur innocuité.** Les racines de Valériane ou extraits secs doivent être dispensé en pharmacie afin de garantir une qualité optimale et cette consommation doit être discutée avec son médecin référent. **Elle est en revanche déconseillée aux patients greffés hépatiques du fait de perturbation significative du bilan hépatique chez le rat (même si**

cela n'a jamais été prouvé chez l'homme). La Valériane à priori n'est pas métabolisé par les cytochromes P450 mais cela n'a jamais été prouvé. **Il est préférable d'augmenter en cas d'utilisation la fréquence du STP pour déceler une éventuelle interaction.**

❖ **Système immunitaire et défenses naturelles**

L'Echinacea purpurea (L.) Moench, herba recens plus communément appelé Echinacée
pourpre

L'Echinacée pourpre est une plante médicinale dont les parties aériennes fraîches sont utilisées sur la base d'un usage médical bien établi pour prévenir et traiter les rhumes.

Son usage médical établi prévoit la consommation d'Echinacée pourpre sous forme de préparation à base de drogue végétale (préparation par expression des parties aériennes fraîches DER 1.5-2.5 :1). Les posologies pour les adultes et les adolescents de plus de 12 ans sont de 1.5 à 4.5 ml de jus obtenu après expression avec une dose maximale par jour de 6 à 9 ml. Pour la prévention et le traitement du rhume, l'Echinacée pourpre ne doit pas être consommée plus de 10 jours. Pour un traitement curatif optimal, l'utilisation d'Echinacée pourpre doit démarrer dès les premiers signes du rhume. L'utilisation d'Echinacée pourpre est contre indiquée en cas d'hypersensibilité à cette plante ou à une plante de la famille des *Asteraceae* (comme l'estragon, le chardon ou le pissenlit). Il existe un risque d'hypersensibilité grave chez les patients ayant un terrain atopique. Des bronchospasmes, des urticaires, des gonflements du visage ainsi que des œdèmes de Quincke ont été rapportés chez des patients ayant consommés de l'Echinacée pourpre avec un terrain atopique.

L'Echinacée pourpre n'est pas recommandé chez les patients ayant un déficit immunitaire ou une immunosuppression en cours.

Sur les études non cliniques in vitro, le traitement de leucocytes en suspension par du jus d'Echinacée pourpre (1 à 5mg/ml) a induit une augmentation significative (79% à 95%, $p < 0,001$) et dose dépendante du pourcentage de phagocytose par les granulocytes. Sur des cellules monocytiques THP-1, des extraits d'échinacée (250 ug/ml) ont été injectés et l'expression de l'IL-1 α , de l'IL-1 β , du TNF- α , de l'IL-8 et de l'IL-10 a augmenté jusqu'à 10 fois dans les cellules THP-1 traitées.

L'Echinacée pourpre est composée de polysaccharide qui suite aux expérimentations in vitro ne sont pas responsables d'une prolifération lymphocytaire T et B. Cependant une augmentation de la libération de cytokines par les cellules de l'immunité innée a été observée. D'autres études ont confirmé cette augmentation de l'activité des macrophages et de la phagocytose.

Cette augmentation de l'activité des macrophages et des cellules de l'immunité innée a également été observée avec les alkylamides et les dérivés de l'acide caféique.

Cet effet immunomodulateur observé lors des études non-cliniques n'a jamais été confirmé lors des études cliniques sur l'homme. Il serait dû lors des administrations d'Echinacée directement sur les modèles in vitro à un effet contact.

Théoriquement, on peut donc s'attendre à ce que les préparations à base d'échinacée puissent interagir avec les traitements immunomodulateurs (immunostimulateurs et immunosuppresseurs) cependant, aucun cas clinique d'interaction médicamenteuse n'a été signalé. En revanche, les doses utilisées dans les études sont beaucoup plus élevées que les doses recommandées dans la monographie de l'Echinacée pourpre.

Plusieurs études in vitro, ont montré que les alkylamides ont un faible pouvoir d'inhibition sur les cytochromes P450 mais d'autres études n'ont trouvé aucun pouvoir inhibiteur des cytochromes P450.

Les études de génotoxicité n'indiquent aucun problème de sécurité pour l'utilisation des préparations d'Echinacée aux doses et à la durée recommandée. Aucune donnée ne sont disponibles concernant la reprotoxicité et la cancérogénicité.

En conclusion, l'Echinacée pourpre peut être utilisée chez l'adulte avec un usage médical bien établi et chez l'adolescent de plus de 12 ans. L'Echinacée pourpre est utilisée sous forme de jus obtenu par expression des parties aériennes fraîches. **En revanche, l'utilisation d'Echinacée pourpre est contre indiquée aux patients traités par immunosuppresseurs et aux patients transplantés.**

❖ Troubles digestifs

<p><i>L'Aloe barbadensis</i> Mill. And on <i>Aloe ferox</i>, <i>folii succus siccatus</i> plus communément appelé Aloes des Barbades ou Aloes du cap</p>
--

L'Aloes est une plante médicinale avec un usage médical établi dans le traitement à court terme de la constipation occasionnelle.

Pour un usage médical établi, l'Aloes se consomme sous forme de préparation standardisée de drogue végétale liquide ou solide (comprimés, gélule) par voie orale. La posologie pour les adultes et les enfants de plus de 12 ans pour les préparations à base de drogue végétale se calcule en dose d'hydroxy anthracène.

Pour un effet laxatif optimal prendre l'équivalent dans la préparation à base de drogue végétale, 10 à 30mg d'hydroxyanthracène avant le coucher (1 fois par jour). La durée maximale d'utilisation est d'une semaine, au-delà de ce délai il est fortement conseillé de voir un médecin.

Le traitement de la constipation occasionnelle par Aloes est contre indiqué en cas d'hypersensibilité à cette drogue végétale, en cas de sténose ou occlusion intestinale, appendicites, maladie inflammatoire de l'intestin (MICI), en cas de déshydratation sévère et en cas d'hypokaliémie. Il est déconseillé aux patients traités par digoxine ou anti-arythmiques ou prenant des médicaments torsadogènes allongeant l'intervalle QT, des diurétiques ou consommant du réglisse en grande quantité, de consommer de l'Aloes. L'utilisation à long terme des laxatifs stimulants comme l'Aloes peut être à l'origine d'une irritation des parois intestinales ainsi qu'une dépendance de la motilité intestinale à ces laxatifs. Ce sont les anthraquinones présentes dans l'Aloes qui sont responsables de son effet laxatif puissant.

Un surdosage en Aloes entraîne des diarrhées et un déséquilibre hydrique. Une consommation sur le long terme en plus d'une irritation intestinale peut entraîner des hépatites toxiques dues à la présence d'anthraquinone dans l'Aloes.

L'Aloes est une plante médicinale utilisée depuis l'antiquité chez les Egyptiens, Grecs et Romains, pour soigner les affections cutanées ainsi que les blessures de guerre mais utilisée également comme purgatif intestinal. En Europe, son utilisation remonte au X^{ème} siècle.

Concernant les études non cliniques in vitro et in vivo chez le rat, la souris et le lapin, on observe que l'aloé-emodin-9-anthrone, anthraquinone présente dans l'Aloes, perturbe l'équilibre hydrique au niveau de l'absorption d'eau dans la lumière intestinale. Ce déséquilibre est dû à l'inhibition de la pompe Na/K-ATPase qui augmente la perméabilité para-cellulaire au niveau de la muqueuse intestinale. On observe également une augmentation de la sécrétion de mucus dû à une stimulation des prostaglandines.

Des études chez le rat à forte dose sur une période assez longue ont montré des relations inquiétantes entre anthraquinones et génotoxicité et cancérogénicité. Ce potentiel toxique n'a jamais été prouvé aux doses recommandées.

Il existe beaucoup d'études cliniques utilisant des produits de phytothérapie à base d'Aloes mais aucunes études n'évaluent l'efficacité clinique de l'Aloes des Barbades ou de l'Aloes du Cap chez des patients souffrants de constipation occasionnelle. L'effet pharmacologique repose principalement sur la présence d'anthraquinone responsable de cet effet stimulant. Cette action pharmacologique des anthraquinones se retrouve dans la plupart des plantes en contenant comme le séné. Cependant la présence de ces anthraquinones contre indique l'utilisation de l'Aloes aux femmes enceintes, allaitantes et aux enfants de moins de 12 ans.

Les laxatifs stimulants peuvent également perturber l'absorption intestinale des médicaments modifiant les apports hydriques au niveau de la membrane intestinale ou en inhibant la pompe Na/K-ATPase.

En conclusion, l'Aloes est une bonne alternative en cas de constipation aux autres laxatifs chimiques parfois très irritants. En revanche, ils sont contre-indiqués chez les enfants de moins de 12 ans ou souffrants d'une pathologie inflammatoire chronique de l'intestin. Une utilisation prolongée de ce laxatif entraîne des irritations intestinales et peut venir aggraver des symptômes comme par exemple aggraver les diarrhées sous Mycophénolate. Ils sont donc à utiliser avec précautions, après accord de son médecin. Les préparations d'Aloes doivent être dispensées en pharmacie afin de contenir une dose réglementaire en anthraquinone.

L'Aloes est un traitement occasionnel de la constipation et chez les enfants transplantés il peut être utilisé à distance du traitement immunosuppresseur après avis du médecin transplantateur en fonction de l'état physiopathologique du patient. La prise d'Aloes doit également être accompagnée d'une très bonne hydratation du patient et sans dépasser les doses recommandées.

Le Linum usitatissimum L., semen plus communément appelé graines de lin

Le Lin est une plante médicinale avec un usage médical bien établi dans le traitement de la constipation.

Pour un usage médical établi, les graines de lin se consomment brute. **La posologie recommandée est de 10 à 15g de graines de lin, 2 à 3 fois par jour pour les adultes et les adolescents de plus de 12 ans.**

Si les problèmes de constipation perdurent après 3 jours d'utilisation, le traitement doit être interrompu et il faudra consulter un médecin. Les graines de lin peuvent être mélangées à de l'eau, du lait ou un jus de fruit. Les graines de lin agissent généralement dans un délai de 12 à 24 heures.

Les graines de lin ne doivent pas être utilisées chez les patients souffrant de troubles de la déglutition, d'occlusions intestinales, de maladies du tube digestif notamment de troubles de la motilité intestinale. Si une quantité insuffisante de liquide n'est pas administrée de manière concomitante à la consommation de graines de lin, un risque d'étouffement chez les personnes ayant des difficultés à déglutir peut se manifester. De plus, les graines de lin ne sont pas conseillées chez la femme ayant des troubles hormonaux ou en période de puberté car l'utilisation à long terme de graines de lin peut s'avérer oestrogénique.

Les graines de lin peuvent ralentir l'absorption intestinale de certains médicaments, il est donc conseillé de prendre ses traitements en dehors de la consommation de graine de lin.

Les constituants actifs dans les graines de lin sont les mucilages et les fibres. Les effets laxatifs des graines de lin sont d'abord reconnus pour avoir un effet mécanique au niveau intestinal et traiter la constipation. Les mucilages au contact de l'eau ou d'un liquide gonflent pour former un gel (lubrification de la paroi) au niveau de la lumière intestinale. Ce gonflement attire également l'eau à travers la barrière intestinale permettant aux selles de

devenir plus molles. Le volume du contenu intestinal augmente et provoque une stimulation du péristaltisme par effet d'étirement des parois entraînant une diminution du transit intestinal.

En conclusion, les graines de lin ont des propriétés laxatives intéressantes pour les patients constipés ne nécessitant pas un traitement de plus de 3 jours. En revanche, les graines de lin ralentissent l'absorption intestinale de certains médicaments il est donc fortement conseillé de **prendre les graines de lin à distance de son traitement**. Les graines de lin de part une action mécanique **ne montre pas à priori de contre-indication à être utilisé par les patients transplantés**. En revanche, les graines de lin sont contre indiquées chez les enfants de moins de 12 ans et chez les femmes ayant des troubles hormono-dépendants ou en cours de puberté. La consommation de graine de lin doit toujours être accompagnée d'une bonne hydratation.

c. Les plantes à proscrire chez les patients transplantés et sous anticalcineurines

Quelques articles scientifiques, souvent issus du travail d'équipes hospitalières hépatologues, sont disponibles concernant les potentielles interactions entre les produits de phytothérapies (plantes médicinales) et les médicaments.

Il existe des interactions pharmacodynamiques c'est-à-dire qui vont potentialiser ou diminuer l'effet d'un médicament par une action pharmacologique agoniste ou antagoniste. C'est le cas par exemple des plantes immunostimulantes ou immunosuppressives qui vont venir interagir directement avec le mécanisme d'action des anticalcineurines. Ces plantes dites immunomodulatrices vont venir renforcer ou antagoniser l'effet des anticalcineurines induisant une perte de chance chez le patient. Il existe également des interactions

pharmacocinétiques avec des plantes qui vont venir modifier l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'élimination d'un médicament et donc modifier l'exposition du patient à son traitement (62–64).

Plantes médicinales	Interactions
Interactions pharmacodynamiques	
<p>Astragale – <i>Astragalus membranaceus</i> Liste A Pharmacopée Française</p>	<p>Plante médicinale adaptogène immunomodulatrice <i>Augmente le taux d'IgA et IgG ainsi que le taux de phagocytose par les macrophages</i></p>
<p>Echinacée pourpre - <i>Echinacea purpurea</i> Pharmacopée Européenne</p>	<p>Plante médicinale immunomodulatrice <i>Augmente la réponse des cellules de l'immunité innée</i></p>
<p>Eleuthérocoque - <i>Eleutherococci radix</i> Pharmacopée Européenne</p>	<p>Plante médicinale immunomodulatrice <i>Augmentation de l'activité des cellules de l'immunité et prolifération lymphocytaire B</i></p>
<p>Rhodiola – <i>Sedum roseum</i> <i>Plantes autorisées dans les compléments alimentaires (arrêté du 24/06/2014)</i></p>	<p>Plante médicinale immunomodulatrice <i>Augmentation de la prolifération lymphocytaire T et NK</i></p>
<p>Sureau noir – <i>Sambucus nigra</i> <i>Plantes autorisées dans les compléments alimentaires (arrêté du 24/06/2014)</i></p>	<p>Plante médicinale immunomodulatrice <i>Augmentation du taux de cytokines par les monocytes</i></p>

Interactions pharmacocinétiques	
Aloes	Modification de l'absorption <i>Ralentit l'absorption intestinale des médicaments (action mécanique)</i>
Psyllium	Modification de l'absorption <i>Ralentit l'absorption intestinale des médicaments (action mécanique)</i>
Séné	Modification de l'absorption <i>Ralentit l'absorption intestinale des médicaments (action mécanique)</i>
Graine de lin	Modification de l'absorption <i>Ralentit l'absorption intestinale des médicaments (action mécanique)</i>
Ail	Inducteur CYP 3A4
Canneberge	Inhibiteur CYP 3A4/2C9
Chardon marie	Inhibiteur CYP 3A4/2C9
Echinacée	Inducteur CYP 3A4
Ginseng	Inducteur CYP 2C9 / inhibiteur CYP 3A4
Millepertuis	Inhibiteur CYP 3A4
Pamplemousse	Inhibiteur CYP 3A4
Grenade	Inhibiteur CYP 3A4
Actée à grappe noire	Inhibiteur CYP 3A4
Hydraste du canada	Inhibiteur CYP 3A4

Tableau 2 : Liste des plantes médicinales à proscrire chez le patient transplanté

Cette liste permet d'orienter le patient dans son choix d'utiliser des plantes de Phytothérapie et d'éviter au maximum le risque d'interaction avec les anticalcineurines.

Pour encadrer au maximum le patient dans sa démarche, des outils fiables, scientifiques sont disponibles afin d'aider le médecin et le Pharmacien Hospitalier dans l'éducation thérapeutique du patient face aux co-médications naturelles.

5. Discussion- Conclusion

Dans notre cohorte, 2/3 souhaitent utiliser les produits de Phytothérapie notamment dans un objectif principal de les soulager des effets indésirables liés aux anticalcineurines.

A ce jour, les anticalcineurines sont incontournables dans la prise en charge du patient transplanté. Or, la Phytothérapie et les anticalcineurines sont à l'origine d'interactions médicamenteuses d'origine pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. L'exposition des patients aux anticalcineurines est alors modifiée.

Grace à l'analyse des réponses de ce questionnaire, aux multiples recherches en Phytothérapie et transplantation, nous pouvons répondre partiellement aux attentes des patients et des cliniciens. La liste des plantes médicinales connues dans les domaines d'intérêt est restreinte. Des analyses au cas par cas pourront permettre d'étayer la liste des plantes à proscrire, ou à utiliser avec précautions. Le pharmacien clinicien et le pharmacien pharmacologue restent des aides incontournables dans l'avancée de ces connaissances en milieu hospitalier.

Le Pharmacien Hospitalier pourrait intégrer la Phytothérapie à la prise en charge pharmaceutique et clinique du patient transplanté, en collaboration avec le médecin [85]. Plusieurs solutions peuvent être apportées pour encadrer les pratiques alternatives parfois cachées ou ignorées par le patient lui-même.

Discussion

La Phytothérapie est une discipline ancestrale traditionnelle dont on s'est éloigné au fil du temps. Cependant certains facteurs intrinsèques et extrinsèques à l'homme nous ramènent vers une médecine de plus en plus traditionnelle, naturelle et vers ce besoin de « retour aux naturels ». La population est de plus en plus en quête de prise en charge alternative à la médecine moderne. Le besoin de se « soigner par les plantes » est un besoin exprimé actuellement par la population comme le montre l'Observatoire sociétal du médicament en France en 2011 avec 63% des français qui souhaitent avoir recours à la phytothérapie et 45% qui y ont recours c'est-à-dire 1 français sur 2.

Peu d'études scientifiques sont menées dans la population générale, en revanche les quelques études scientifiques disponibles discutent de l'utilisation de la Phytothérapie chez des patients atteints de pathologie chronique. Les pathologies chroniques touchent environ 30% de la population, autant de candidat à l'utilisation de la Phytothérapie. Parmi ces patients, on a 5% d'enfants de moins de 18 ans dont 1500 suivis en transplantation (65–67)

En l'état, le manque de données scientifiques sur les plantes et produits de Phytothérapie oblige très souvent le médecin à interdire toutes médecines alternatives ou prise de produits de Phytothérapie.

Afin d'optimiser et sécuriser l'utilisation de la Phytothérapie, le pharmacien peut établir une liste des plantes médicinales à risques accrues en fonction du profil d'interactions médicamenteuses et également utiliser d'autres outils comme l'éducation thérapeutique et le STP.

Dans le cas de notre étude, nous avons établi une liste restreinte des plantes à utiliser avec précaution ou contre indiquées.

Plusieurs outils sont également disponibles pour gérer les interactions médicamenteuses des anticalcineurines avec la Phytothérapie. Les outils proposés vont permettre au clinicien d'appréhender le questionnement des patients face à l'utilisation de la Phytothérapie et au Pharmacien Hospitalier d'intégrer la Phytothérapie à l'analyse d'ordonnance et l'éducation thérapeutique du patient.

❖ **Le STP**

Le STP est une aide majeure pour gérer les interactions entre les anticalcineurines et la phytothérapie.

La collaboration pluridisciplinaire des équipes médicales et pharmaceutiques grâce au STP des anticalcineurines peut apporter une première réponse aux patients sur une utilisation ciblée d'une plante médicinale en fonction d'une demande.

Au STP des anticalcineurines s'ajoute l'éducation thérapeutique du patient transplanté face à l'appréhension de la Phytothérapie.

❖ **Education thérapeutique du patient par le pharmacien**

Les plantes médicinales peuvent modifier les concentrations de certains médicaments et être à l'origine d'interactions médicamenteuses. Elles font entièrement partie des co-médications à prendre en compte lors du bilan de médication et le patient doit être informé de ce qu'il peut ou ne peut pas utiliser.

Le Pharmacien Hospitalier s'inscrit dans une nécessité d'éducation du patient autour de ces plantes médicinales afin d'éviter l'apparition des interactions médicamenteuses et de permettre également au patient d'utiliser de manière éclairée les plantes médicinales.

L'ETP passe par la prise de conscience du patient de l'utilisation de la Phytothérapie après le conseil éclairé du pharmacien.

❖ La transversalité des disciplines entre pharmacie clinique et pharmacologie

A ce stade, nous comprenons que l'activité de pharmacie clinique pour ces patients transplantés n'est en aucun cas dissociable de l'activité du STP.

Ces deux disciplines ont pour mission une prise en charge globale du patient sécurisant sa prise médicamenteuse (interactions et iatrogénies médicamenteuses).

Suivi thérapeutique et pharmacologique et adaptation des traitements

et/ou co-médication après discussion avec le médecin référent

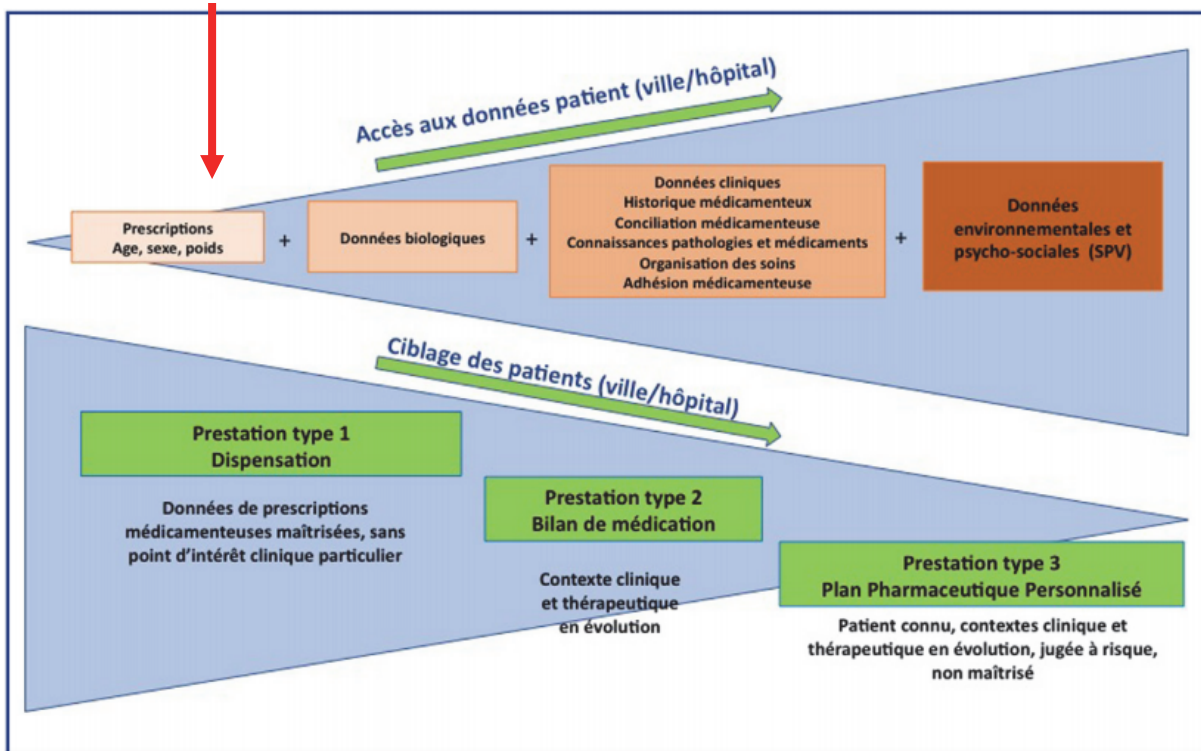


Figure 27 : « Modèle intégratif de pharmacie clinique. Integrated model of clinical pharmacy » [57]

❖ Base de données officielle : les documents du CHMP (65)

La première base de données valide, fiable et scientifique se trouve dans les travaux du Comité des Médicaments à Base de Plantes (CMBP) ou Committee on Herbal Medicinal Products (CHMP) de l'EMA.

Il compile et évalue les données scientifiques sur les substances, les préparations et les associations à base de plantes en mettant l'accent sur la sécurité et l'efficacité. Ce travail contribue à l'harmonisation du marché européen : les autorités nationales compétentes peuvent se référer à un ensemble unique d'informations sur une substance ou une préparation à base de plantes lors de l'évaluation des demandes de commercialisation.

Une monographie de plantes médicinales de l'Union Européenne contient l'avis scientifique du CHMP sur les données relatives à la sécurité et à l'efficacité d'une substance végétale et de ses préparations destinées à un usage médicinal. Le CHMP évalue toutes les informations disponibles, y compris les données cliniques et non cliniques, mais aussi l'utilisation de longue date et l'expérience documentée dans l'Union Européenne. Ces monographies constituent la base des informations requises pour chaque médicament, telles que le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice. Elles sont publiées avec d'autres documents, notamment un rapport d'évaluation contenant des examens de toutes les données disponibles relatives à l'usage médical de la substance ou des préparations végétales.

Les monographies comportent la posologie, la bibliographie des études non cliniques et cliniques sur la plante médicinale en question ainsi que **les études sur la population pédiatrique**, les éventuelles interactions pharmacocinétiques et les effets indésirables ainsi que les contre-indications. **Ces monographies se formulent comme un RCP.**

Ces monographies peuvent être consultées par les professionnels de santé sur le site de l'EMA (61).

❖ **HEDRINE® (66)**

La seconde base de données valide, fiable et scientifique est HEDRINE (Herb Drug Interaction database). Il s'agit d'une base de données qui recense les études cliniques et cas rapportés (case report) des interactions entre les plantes médicinales et les médicaments allopathiques. Il y figure également des interactions potentielles via des mécanismes pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

Cette base de données a été réalisée et est maintenue par F. Souard (MCU en Pharmacognosie – UGA) et A. Fortuné (Ingénieur Pharmacie – UGA). Cette plateforme est réservée aux professionnels de santé.

Ces deux bases de données sont des références pour les Pharmaciens Hospitaliers et les médecins en cas de besoins, sachant qu'ils peuvent faire appel à un référent universitaire spécialisé en Phytothérapie.

Les outils proposés pour encadrer l'utilisation de la Phytothérapie et conseiller les patients ont donc une valence hospitalière et une valence intellectuelle à travers des bases de données scientifiques et fiables.

Conclusion

L'utilisation de la Phytothérapie et les risques encourus par les patients posent une problématique essentielle aux médecins du service et aux pharmaciens : la Phytothérapie doit être intégrée aux pratiques hospitalières afin de gérer les interactions entre les anticalcineurines et les plantes médicinales.

Le manque de données scientifiques est un obstacle et se ressent dans la littérature puisque en effet peu d'équipes étudient la pharmacocinétique et la toxicologie des plantes que ce soit de manière *in vitro* ou *in vivo*.

En revanche, dans la littérature, on retrouve un nombre important de cas cliniques d'intoxications suite à l'utilisation de plantes médicinales et/ou sauvages. C'est le cas par exemple de l'utilisation des feuilles de manioc, traditionnellement utilisées en Afrique pour réduire la glycémie, contaminées au cyanure à cause d'une provenance non contrôlée (67). L'utilisation sauvage de plante comme la fougère du genre *Pteridium* entraîne des troubles gastro-intestinaux ou encore l'utilisation de racines d'*Oenanthe crocata* confondues avec du radis sauvage, entraînent des convulsions (68,69). On retrouve également des cas d'intoxication à la colchicine suite à l'utilisation de *Colchicum autumnale* et de *Gloriosa superba* par des patients désinformés du risque encouru (70). La belladone est également une plante à l'origine d'un mésusage avec une activité pharmacologique mal connue dans la population générale (71). Un dernier cas clinique rend part de cas d'intoxication à la *Coriaria myrtifolia* connue comme l'une des plantes les plus neurotoxiques de la région méditerranéenne occidentale. Cette baie est confondue avec des baies de myrtilles traditionnellement utilisées pour leurs richesses en vitamine A, vitamine C et flavonoïdes (prévention cardio-vasculaire et insuffisance veineuse) (71).

Les points communs des intoxications sont un mésusage et un défaut d'identification botanique concernant l'utilisation sauvage de plantes. Ces cas cliniques sont issus de la population générale. Les symptômes observés sont moins exacerbés que chez des patients atteints de pathologies chroniques. De plus, il ne faut pas exclure la possibilité d'observer ce mésusage dans la population pédiatrique de manière plus néfaste. Les populations pédiatriques possèdent une pharmacocinétique différente des adultes avec notamment une absorption modifiée et des cytochromes immatures en fonction des sous populations.

La sécurité d'utilisation des plantes médicinales et des produits de Phytothérapie est une variable à ne pas négliger dans la prise en charge thérapeutique des patients. Elle passe par la gestion des interactions médicaments allopathiques notamment des anticalcineurines / Phytothérapie, par le Pharmacien Hospitalier. Le Pharmacologue est un acteur de cette gestion, de par ses compétences en pharmacocinétiques et pharmacodynamies, permettant de maintenir le patient dans une zone thérapeutique et de surveiller les variations de concentrations concomitantes à l'utilisation d'une plante.

Le Pharmacien Hospitalier peut proposer aux patients à risques, atteint de pathologies chroniques par exemple, des séances d'éducation thérapeutique incluant la Phytothérapie, pratique universitaire. Cette éducation thérapeutique peut passer par l'élaboration en amont de listes exhaustives de plantes pouvant être utilisées ou non par le patient en fonction de sa pathologie et de ses traitements. Un guide peut être fourni au patient comportant les pratiques de bon usage des produits de Phytothérapie : les plantes interdites en France, les lieux de distributions réglementés, les formes d'utilisations réglementaires, les principales interactions et contre-indications.

Le médecin doit être à l'écoute des demandes de ses patients pour sécuriser l'utilisation des plantes. Il joue un rôle clé dans la sécurisation des plantes chez ses patients. De ce fait, il doit

pouvoir utiliser des outils d'informations scientifiquement fiables et sécurisées comme ceux présentés au sein de cette thèse.

Ces outils sont un support pour le médecin. Ils doivent permettre une recherche reproductible concernant les interactions avec un médicament donné et une plante. Le médecin doit pouvoir répondre au patient en toute sécurité afin d'éviter l'apparition d'interactions médicamenteuses ou effets indésirables et d'optimiser la qualité de vie de son patient.

Cette gestion des interactions des plantes avec les médicaments s'applique à toutes les spécialités médicales et les classes pharmacologiques nécessitant un suivi comme par exemple chez les patients sous antirétroviraux ou bien chez les patients sous antiépileptiques.

Quelques travaux en cancérologie ont déjà été menés concernant l'utilisation de la Phytothérapie et les éventuelles interactions médicamenteuses avec les chimiothérapies (72–74).

Cette gestion des interactions peut se faire au cas par cas, en fonction d'une plante donnée. Elle doit inclure le STP, des actions de pharmacie clinique et des bases de données sans oublier la valence universitaire de la Phytothérapie.

Comme il existe des interactions anticalcineurines Phytothérapie, il faudrait accentuer les interactions entre le pharmacien clinicien, le pharmacologue, le clinicien et l'enseignant-chercheur en Phytothérapie permettant d'apporter une réponse sécurisée aux patients et gérer les interactions médicamenteuses

Références bibliographiques

1. Lieuthagi P. Aux origines des plantes : des plantes et des hommes.
2. BALASSE, Marie, Jean-Philip BRUGAL, Yannick DAUPHIN, Eva-Maria-GEIGL, Christine OBERLIN, et Ina REICHE. Messages d'os : Archéométrie du squelette animal et humain. Archives contemporaines; 2015.
3. Jean-Yves Chabrier. Plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie.
4. Jean-Yves Chabrier. Plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie [Internet]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01739123/document>
5. Médecine traditionnelle chinoise : enjeux et réalité.
6. HIPPOCRATE le Grand. Portraits de Médecins [Internet]. Disponible sur: <http://medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/hippocrate.html>
7. Nutton, V., Boureau, A., Desgranges, M., Vidal-Naquet, P. & Hasnaoui, A. La Médecine antique. Les Belles Lettres. 2016.
8. Théophraste. Recherches sur les plantes. Tome I : Livres I – II. Les Belles Lettres. 2003.
9. GREGOIRE Pauline. Entre alimentation, hygiène et médecine : le vocabulaire de l'administration des simples dans le livre IX des Recherches sur les plantes de Théophraste. Licence langues et littératures classiques-département des Sciences de l'Antiquité. 2009.
10. THÉOPHRASTE. Encyclopædia Universalis [Internet]. Universalis. Disponible sur: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/theophraste/>
11. Trouiller P. Histoire de la pharmacie Chapitre 1: aux origines de la pharmacie [Internet]. 2012. Disponible sur: <http://medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/hippocrate.html>
12. L'Herbularius ou le Jardin des Simples [Internet]. Encyclopédie universelle de la langue française. Disponible sur: <http://www.encyclopedie-universelle.com/abbaye%20-%20jardin%20des%20simples.html>
13. quelle validation scientifique des principes et remèdes ayurvédiques [Internet]. Disponible sur: <http://www.ethnopharmacologia.org/boutique/article-quelle-validation-scientifique-des-principes-et-remedes-ayurvediques-%EF%BF%BC-n55-avril-2016/>
14. Bzoura E. Nicolas Houel et la Bièvre. Actualités pharmaceutiques, sept 1994;n°323, 68-71.
15. Académie des sciences. Fonds Charles Marie de La Contamine. [Internet]. Disponible sur: http://www.academiesciences.fr/archives/fonds_archives/Condamine/archives_Condamine_oeuvre.htm
16. Landry, Yves. Petite histoire des médicaments : De l'Antiquité à nos jours. Dunod. 2011.

17. Gilbert, Émile. La pharmacie à travers les siècles : Antiquité, Moyen Age, Temps modernes. MAXTOR. 2014.
18. Un peu d'histoire de la pharmacie. Disponible sur: https://www.editions-ellipses.fr/index.php?controller=attachment&id_attachment=31408#:~:text=Cette%20loi%20du%2021%20germinal,dans%20les%20%C3%A9coles%20de%20pharmacie.
19. LA VENTE DE PLANTES MÉDICINALES EN PHARMACIE ET PARAPHARMACIE [Internet]. Disponible sur: <https://www.franceagrimer.fr/fam/content/download/60234/document/7b%20-%20Etude%20vente%20PM%20parapharmacie%202018.pdf?version=3>
20. médecine traditionnelle en république populaire de Chine [Internet]. Disponible sur: <http://www.ethnopharmacologia.org/definition/les-pharmacopees-du-monde/pharmacopee-officielle-de-la-republique-populaire-de-chine/>
21. Ayurveda, de la sagesse ancestrale à votre assiette. Comment en faire un art de vivre en Occident, au 21^{ème} siècle ? [Internet]. Disponible sur: <http://www.ethnopharmacologia.org/boutique/article-ayurveda-de-la-sagesse-ancestrale-a-votre-assiette-comment-en-faire-un-art-de-vivre-en-occident-au-21eme-siecle-%EF%BF%BC-n55-avril-2016/>
22. OMS. médecine traditionnelle en Inde.
23. stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2002-2005 [Internet]. Disponible sur: OMS, stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2002-2005, Genève (2002) 78p
24. M. POLUNIN and C. ROBBINS. La pharmacie naturelle: un guide illustré de la médecine par les plantes. Minerva. Londres; 1993.
25. Molassiotis A, Fernandez-Ortega P, Pud D, Ozden G, Scott JA, Panteli V, et al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. *Annals of Oncology*. avr 2005;16(4):655-63.
26. Marine Boissière. Consommation des plantes médicinales par les patients suivis en cabinet de médecine générale à La Réunion : expériences, représentations et ressentis des patients dans le cadre de la communication médecin-patient.
27. Stéphanie Träger-Maury, Christophe Tournigand, Frédérique Maindrault-Goebel, Pauline Afchain, Aimery de Gramont, Marie-Line Garcia-Larnicol, Honorine Gervais, Christophe Louvet. Utilisation de médecine complémentaire chez les patients atteints de cancer dans un service de cancérologie français. *Bulletin du Cancer*. 2007;
28. Les plantes médicinales et l'herboristerie : à la croisée de savoirs ancestraux et d'enjeux d'avenir [Internet]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r17-727/r17-7276.html>
29. Pharmacopée Française et plantes médicinales - ANSM [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/>
30. Pharmacopée européenne [Internet]. Disponible sur: https://www.edqm.eu/fr/Pharmacopee_Europeenne_10e_Edition

31. Définition du médicament [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGITEXT000006072665/>
32. Réglementation relative aux AMM [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/reglementation-relative-aux-amm>
33. Compléments alimentaires - Les plantes [Internet]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/complements-alimentaires-plantes>
34. Rebhan K, Ertl IE, Shariat SF, Grollman AP, Rosenquist T. Aristolochic acid and its effect on different cancers in uro-oncology. *Curr Opin Urol.* sept 2020;30(5):689-95.
35. Gökmen MR, Lord GM. Aristolochic acid nephropathy. *BMJ.* 15 juin 2012;344:e4000.
36. Anger EE, Yu F, Li J. Aristolochic Acid-Induced Nephrotoxicity: Molecular Mechanisms and Potential Protective Approaches. *Int J Mol Sci.* 10 févr 2020;21(3):E1157.
37. Zhang H-M, Zhao X-H, Sun Z-H, Li G-C, Liu G-C, Sun L-R, et al. Recognition of the toxicity of aristolochic acid. *J Clin Pharm Ther.* avr 2019;44(2):157-62.
38. Société Française de Pharmacie Clinique [Internet]. Disponible sur: <https://sfpc.eu/>
39. Vivre avec une maladie chronique [Internet]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/vivre-avec-une-maladie-chronique/>
40. PHYTOTHÉRAPIE ET MALADIES CHRONIQUES [Internet]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/utilisation/bon-usage-phytotherapie-plantes/maladies-chroniques.html#:~:text=Les%20personnes%20qui%20souffrent%20d,qui%20leur%20ont%20%C3%A9t%C3%A9%20prescrits.>
41. Anne-Claire N. Actualités des diabètes de l'enfant en 2020 [Internet]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/actualites-des-diabetes-de-lenfant-en-2020>
42. Insuffisance rénale [Internet]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/insuffisance-renale/>
43. Insuffisance rénale chronique chez l'enfant [Internet]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/51489/insuffisance-renale-chronique-chez-l-enfant>
44. Pothuraju R, Sharma RK, Chagalamarri J, Jangra S, Kumar Kavadi P. A systematic review of *Gymnema sylvestre* in obesity and diabetes management. *J Sci Food Agric.* 30 mars 2014;94(5):834-40.
45. Tiwari P, Ahmad K, Baig MH. *Gymnema sylvestre* for Diabetes: From Traditional Herb to Future's Therapeutic. *Curr Pharm Des.* 2017;23(11):1667-76.
46. Necyk C, Zubach-Cassano L. Natural Health Products and Diabetes: A Practical Review. *Can J Diabetes.* déc 2017;41(6):642-7.

47. Angulo-Bejarano PI, Gómez-García MDR, Valverde ME, Paredes-López O. Nopal (*Opuntia* spp.) and its Effects on Metabolic Syndrome: New Insights for the Use of a Millenary Plant. *Curr Pharm Des.* 2019;25(32):3457-77.
48. Moran-Ramos S, He X, Chin EL, Tovar AR, Torres N, Slupsky CM, et al. Nopal feeding reduces adiposity, intestinal inflammation and shifts the cecal microbiota and metabolism in high-fat fed rats. *PLoS One.* 2017;12(2):e0171672.
49. López-Romero P, Pichardo-Ontiveros E, Avila-Nava A, Vázquez-Manjarrez N, Tovar AR, Pedraza-Chaverri J, et al. The effect of nopal (*Opuntia ficus indica*) on postprandial blood glucose, incretins, and antioxidant activity in Mexican patients with type 2 diabetes after consumption of two different composition breakfasts. *J Acad Nutr Diet.* nov 2014;114(11):1811-8.
50. Clare BA, Conroy RS, Spelman K. The diuretic effect in human subjects of an extract of *Taraxacum officinale folium* over a single day. *J Altern Complement Med.* août 2009;15(8):929-34.
51. Seeff LB. Herbal hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* août 2007;11(3):577-96, vii.
52. Maladies cardiovasculaires [Internet]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/hypertension-arterielle/documents/article/l-hypertension-arterielle-en-france-prevalence-traitement-et-contrôle-en-2015-et-evolutions-depuis-2006>
53. Les Plantes diurétiques [Internet]. Disponible sur: <http://www.ethnopharmacologia.org/les-jardins-recollets/jardin-plantes-medicinales/c-les-plantes-diuretiques/>
54. Agence de biomédecine [Internet]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/>
55. Ng W, Ikeda S. Mount Tsukuba and the Origin of Tacrolimus. *Arch Dermatol* [Internet]. 1 mars 2009 [cité 19 oct 2021];145(3). Disponible sur: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archdermatol.2009.11>
56. Avis CT - ADVAGRAF PROGRAF [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12608_ADVAGRAF_PROGRAF_PIS%20RI_avis1_CT12608.pdf
57. RCP Thymoglobuline [Internet]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0271066.htm>
58. RCP SIMULECT [Internet]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simulect-epar-product-information_fr.pdf
59. Nicolas Widmer Chantal Csajka Eric Grouzmann Laurent Decosterd Thierry Buclin Jérôme Biollaz Dominique Werner Dr Chin B. Eap Dr Luca Regli Dr Bernard Burnand. Suivi thérapeutique des médicaments (I) les principes. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2008/revue-medicale-suisse-165/suivi-therapeutique-des-medicaments-i-les-principes>

60. Ansermot N. Suivi thérapeutique de la ciclosporine : approche analytique et pharmacogénétique. 2007 [cité 19 oct 2021]; Disponible sur: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:508>
61. HMPC monographs: Overview of recommendations for the uses of herbal medicinal products in the paediatric population [Internet]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/hmpc-monographs-overview-recommendations-uses-herbal-medicinal-products-paediatric-population_en.pdf
62. GARY N. ASHER, MD, MPH; AMANDA H. CORBETT, PharmD; and ROY L. HAWKE, PharmD, PhD. Common Herbal Dietary Supplement– Drug Interactions.
63. C. Combe et E. Passas, CH Valence. Phytothérapie et antirétroviraux : actions menées dans un programme d'éducation thérapeutique. 20eme journées nationales d'infectiologie;
64. Le médicament à base de plantes en Europe : statut, enregistrement, contrôles.
65. CHMP - EMEA [Internet]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-medicinal-products-human-use-chmp>
66. HEDRINE [Internet]. Disponible sur: <https://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/>
67. Patel P, Konala VM, Adapa S, Gayam V, Sahasranam P, Bose S, et al. Case Report of Lethal Toxin Lurking in an Edible Plant. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 22 oct 2019;26(3):e14-8.
68. Dhir SB. Fiddlehead Fern Poisoning: A Case Report. *Wilderness Environ Med*. juin 2020;31(2):226-9.
69. Henry FJ, Cadiet J, Javaudin F, Rozec B. *Oenanthe Crocata*: A Case Report of Multiple Poisoning with Fatal Outcome. *J Emerg Med*. juill 2020;59(1):e9-11.
70. Babu YPR, Manjunath S, Bakkannavar SM, Acharya J, Kumar GNP. Colchicine poisoning: a case report and review of literature. *Med Sci Law*. oct 2012;52(4):205-6.
71. de Haro L, Pommier P, Tichadou L, Hayek-Lanthois M, Arditti J. Poisoning by *Coriaria myrtifolia* Linnaeus: a new case report and review of the literature. *Toxicon*. nov 2005;46(6):600-3.
72. Laurent V, Saillard J, Thierry M, Lepelletier A, Fronteau C, Huon J-F. Anticancer agents and phytotherapy: Interactions that are often unrecognized. *J Oncol Pharm Pract*. mars 2021;27(2):322-8.
73. Efferth T, Saeed MEM, Mirghani E, Alim A, Yassin Z, Saeed E, et al. Integration of phytochemicals and phytotherapy into cancer precision medicine. *Oncotarget*. 25 juill 2017;8(30):50284-304.
74. Clairet A-L, Boiteux-Jurain M, Curtit E, Jeannin M, Gérard B, Nerich V, et al. Interaction between phytotherapy and oral anticancer agents: prospective study and literature review. *Med Oncol*. 16 avr 2019;36(5):45.

Annexe

Annexe 1 : Questionnaire d'étude sur l'utilisation de la Phytothérapie chez des patients transplantés pédiatriques

Questionnaire : Phytothérapie et immunosuppresseurs



1. Sexe ?
Fille Garçon
2. Date de naissance ?
3. Organe(s) transplanté(s) ?
Rein Foie Cœur Poumon
4. Prenez-vous des plantes pour vous soigner ?
Oui Non
5. Si non, aimeriez-vous prendre des plantes pour vous soigner ?
Oui Non
6. Sous quelle forme consommeriez-vous (ou consommez-vous) des plantes ?
Infusions Macération huileuse Huiles essentielles Cuisine
7. Connaissez-vous la phytothérapie ?
Oui Non
8. Est-ce que la prise d'immunosuppresseur est un frein à la phytothérapie (médecine des plantes) ?
Oui Non

Si vous aviez le droit d'utiliser la phytothérapie (les plantes), qu'est-ce qui vous intéresserait ?

- | | | |
|--|------------------------------|------------------------------|
| Troubles émotionnels, anxiété, stress | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| Troubles du sommeil et insomnies temporaires | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| Manque d'énergie et de vitalité | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| Mémoire et concentration | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| Troubles digestifs, constipation, diarrhées | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| Défenses naturelles, système immunitaire | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| Combattre les infections | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| Anti-douleurs et anti-inflammatoire | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| Perte d'appétit | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| Contrôle du poids | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| Hygiène buccale | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| Chute de cheveux | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| Acné | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| Douleurs menstruelles (règles) | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| Nausées, mal des transports | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |

Les plantes que vous pourriez utiliser si vous en aviez le droit (texte libre) :

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.

La Phytothérapie est une pratique ancestrale basée sur un savoir empirique enrichi au fil des siècles. Pour une majorité d'entre nous, les plantes médicinales sont les médicaments naturels d'une médecine « douce » traditionnelle ou populaire. Cependant Les plantes sont composées de molécules biologiquement actives assurant leurs pérennités dans le monde végétales (mécanismes de défenses). Ces molécules biologiquement actives sont à l'origine des effets thérapeutiques des plantes. Il va de pair que lorsque nous consommons des plantes médicinales avec des médicaments allopathiques nous sommes exposés à des interactions pharmacologiques et donc la survenue d'effets indésirables. Cette automédication par les plantes médicinales peut être délétère pour des patients prenant par exemple des traitements à marge thérapeutiques étroites comme la plupart des antiépileptiques ou comme les immunosuppresseurs chez les patients transplantés.

Dans notre cohorte de transplantés pédiatriques, 2/3 de nos patients souhaiteraient avoir recours à des traitements de Phytothérapie. La demande est importante dans cette population mais le peu de données disponible complique voir interdit l'utilisation de la Phytothérapie chez les transplantés pédiatrique.

Quels risques encourent les patients ? A quels types d'interactions sont-ils exposés ? Quels outils de recherches fiables pour les professionnels de santé ? Que peuvent apporter le Pharmacien Hospitalier et le Pharmacologue ?

Ce mémoire s'attache à répondre à ces différentes questions d'abord par une approche bibliographique faisant état de l'art actuel des interactions entre les anticalcineurines et la Phytothérapie et par une étude menée au sein du service de Pédiatrie multidisciplinaire de la Timone-enfant afin de proposer des outils de réponse et de gestion des interactions entre les anticalcineurines et la Phytothérapie.