

# UNIVERSITE DE LIMOGES

## Faculté de Pharmacie

ANNEE 2014

THESE N°

### LIMITES ET RISQUES DE LA PHYTOTHERAPIE

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 18 février 2014

par

**Amandine CHRISTOPHE**

née le 4 février 1989, à Maisons-Alfort (94)

#### EXAMINATEURS DE LA THESE

M. Michel BOTINEAU - Professeur des Universités .....Président

Mme Marion MILLOT - Maître de conférences des Universités ..... Directeur

M. Yves NOUAILLE - Docteur en médecine, Praticien Hospitalier..... Juge



**LIMITES ET RISQUES DE LA PHYTOTHERAPIE**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 18 février 2014

par

**Amandine CHRISTOPHE**

née le 4 février 1989, à Maisons-Alfort (94)

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. Michel BOTINEAU - Professeur des Universités .....Président

Mme Marion MILLOT - Maître de conférences des Universités ..... Directeur

M. Yves NOUAILLE - Docteur en médecine, Praticien Hospitalier..... Juge



DOYEN DE LA FACULTÉ : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**  
1<sup>er</sup> VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences  
2<sup>ème</sup> VICE-DOYEN : Monsieur le Professeur Serge **BATTU**

PROFESSEURS :

<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>BENEYTOUT</b> Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>BOTINEAU</b> Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
<b>BROSSARD</b> Claude	PHARMACOTECHNIE
<b>BUXERAUD</b> Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>DELAGE</b> Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
<b>DESMOULIERE</b> Alexis	PHYSIOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>MAMBU</b> Lengo	PHARMACOGNOSIE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	BIOSTATISTIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACOTECHNIE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

<b>LACHATRE</b> Gérard	TOXICOLOGIE
<b>MOESCH</b> Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
<b>ROGEZ</b> Sylvie	BACTÉRIOLOGIE ET VIROLOGIE

**MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIEN HOSPITALIER DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES : (en détachement)**

<b>PICARD</b> Nicolas	PHARMACOLOGIE
-----------------------	---------------

**MAITRES DE CONFERENCES :**

<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BEAUBRUN-GIRY</b> Karine	PHARMACOTECHNIE
<b>BILLET</b> Fabrice	PHYSIOLOGIE
<b>CALLISTE</b> Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>CLEDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>COURTIOUX</b> Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
<b>DELEBASSEE</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
<b>DEMIOT</b> Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
<b>FAGNERE</b> Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>JAMBUT</b> Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>LABROUSSE</b> Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

<b>LÉGER</b> David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MARION-THORE</b> Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>MARRE-FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MILLOT</b> Marion	PHARMACOGNOSIE
<b>MOREAU</b> Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
<b>PASCAUD</b> Patricia	PHARMACIE GALENIQUE
<b>POUGET</b> Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>SIMON</b> Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>VIGNOLES</b> Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

**PROFESSEUR de LYCEE PROFESSIONNEL :**

**ROUMIEUX** Gwenhaël ANGLAIS

**ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :**

**MAMMARI** Nour (1/10/13 au 31/08/14) MICROBIOLOGIE

**VEDRENNE** Nicolas (1/11/13 au 31/08/14) CHIMIE ANALYTIQUE

## **REMERCIEMENTS**

### **A Monsieur Michel BOTINEAU, Professeur de Botanique et Cryptogamie**

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse, soyez assuré de ma profonde reconnaissance. Merci également pour votre aide et pour les enseignements reçus durant vos cours à la faculté.

### **A Madame Marion MILLOT, Maître de conférences de Pharmacognosie**

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'encadrer ce travail. Merci également pour vos précieux conseils et votre disponibilité durant la préparation de cette thèse, ainsi que pour votre enseignement à la faculté.

### **A Monsieur Yves NOUAILLE, Docteur en médecine, Praticien Hospitalier**

Veillez accepter mes plus sincères remerciements pour m'avoir fait l'honneur de siéger dans ce jury, et pour votre accueil dans le Centre Régional de Pharmacovigilance du CHU de Limoges durant mon stage hospitalo-universitaire de cinquième année.

Je remercie également ma famille, mes amies et toutes les personnes qui m'ont aidée et soutenue durant la préparation de cette thèse.

## SOMMAIRE

REMERCIEMENTS .....	7
SOMMAIRE .....	8
ABREVIATIONS .....	9
INTRODUCTION .....	10
1. GENERALITES SUR LA PHYTOTHERAPIE .....	12
1.1. Définitions .....	12
1.1.1. Drogues végétales, plantes médicinales, préparations à base de drogue(s) végétale(s) et médicaments à base de plantes .....	12
1.1.2. Pharmacopée .....	12
1.2. Substances actives des plantes .....	14
1.2.1. Composés phénoliques .....	14
1.2.2. Terpénoïdes et stéroïdes .....	16
1.2.3. Alcaloïdes .....	18
1.3. Indications de la phytothérapie .....	19
1.4. Formes d'utilisation des plantes médicinales .....	20
1.4.1. Plantes en vrac .....	20
1.4.2. Formes galéniques .....	21
1.5. Production des plantes médicinales et des médicaments à base de plantes .....	22
1.6. Mise sur le marché et vente des plantes médicinales et des médicaments à base de plantes .....	23
1.7. Phytothérapie et vigilance .....	25
1.7.1. Système national de pharmacovigilance .....	26
1.7.2. Autres structures .....	28
2. LIMITES ET RISQUES DE LA PHYTOTHERAPIE .....	30
2.1. Toxicité intrinsèque des plantes .....	30
2.1.1. Effets indésirables .....	30
2.1.2. Intoxications .....	41
2.1.3. Contamination par des substances non végétales .....	46
2.2. Risque d'interactions entre plantes médicinales et médicaments .....	50
2.2.1. Interactions pharmacocinétiques .....	50
2.2.2. Interactions pharmacodynamiques .....	57
2.3. Contre-indications et précautions d'emploi des plantes médicinales .....	59
2.3.1. Plantes contre-indiquées ou déconseillées avec certaines pathologies .....	59
2.3.2. Plantes contre-indiquées ou déconseillées pendant la grossesse et l'allaitement .....	62
2.3.3. Plantes contre-indiquées ou déconseillées chez les enfants .....	67
CONCLUSION .....	68
ANNEXES .....	69
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	88
TABLE DES MATIERES .....	99
TABLE DES ILLUSTRATIONS .....	101
TABLE DES TABLEAUX .....	102
TABLE DES ANNEXES .....	103
SERMENT DE GALIEN .....	104



## **ABREVIATIONS**

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

AFSSET : Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du travail

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

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BPAR : Bonnes Pratiques Agricoles et Bonnes Pratiques de Récolte

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

C max : Concentration maximale

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CYP : Cytochrome P450

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

EMA : Agence Européenne des Médicaments

INR : International Normalized Ratio (« Rapport international normalisé » en français)

LMR : Limites Maximales de Résidus

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

## INTRODUCTION

La phytothérapie, du mot grec *phyton* (« plante ») et *therapeia* (« traitement ») est une modalité de soins utilisant les plantes ou des produits en contenant. Elle n'est pas reconnue en tant que spécialité médicale en France. [58]

Depuis quelques années, elle connaît un succès accru dans notre pays. Parmi les raisons de cet engouement figure l'envie d'un retour au « naturel » ; par ailleurs, de nombreux patients se plaignent des effets indésirables des médicaments classiques et considèrent au contraire la phytothérapie comme une médecine douce, ne présentant aucun risque particulier.

Mais les données de la littérature prouvent que l'usage des plantes n'est pas sans dangers : elles peuvent générer des effets secondaires, interagir entre elles ou avec les médicaments, et certaines présentent des contre-indications et des précautions d'emploi.

Une bonne connaissance de ces dangers est importante pour le pharmacien, afin qu'il puisse donner des conseils appropriés aux patients lors de la délivrance de produits de phytothérapie, d'autant plus qu'un grand nombre de ces produits sont disponibles sans ordonnance.

De plus, il est nécessaire de mieux informer le grand public sur ce sujet, car de nombreux produits à base de plantes sont vendus sur internet, sur les marchés et dans divers magasins de bien-être, et l'information sur la sécurité d'emploi des plantes médicinales n'y est pas toujours présente. Par exemple, peu de sites internet de ventes de produits à base de plantes donnent des informations sur les effets indésirables potentiels ou sur les interactions entre les plantes et les médicaments, et dans de nombreux sites d'information sur les plantes médicinales, il manque des renseignements importants sur leur sécurité d'emploi. [79]

Nous ferons donc une revue de la littérature afin de faire le point sur ce sujet. Les risques liés à l'usage des huiles essentielles, qui sont extraites de plantes et employées dans le cadre de l'aromathérapie, ne seront pas abordés ici.

Dans la première partie consacrée à des généralités, nous définirons quelques termes en rapport avec la phytothérapie ; puis nous aborderons successivement les substances actives, les indications et les formes d'utilisation des plantes médicinales ; la production, la mise sur le marché et la vente des plantes médicinales et des médicaments à base de

plantes ; et nous terminerons par le système de vigilance relatif à ces produits après leur mise sur le marché.

Dans la deuxième partie consacrée aux limites et aux risques de la phytothérapie, nous étudierons tout d'abord la toxicité intrinsèque des plantes, qui peut être à l'origine d'effets indésirables voire d'intoxications, et qui est parfois liée à des contaminants ; puis nous aborderons le risque d'interactions entre les plantes médicinales et les médicaments ; enfin nous terminerons par les contre-indications et les précautions d'emploi des plantes médicinales.

# **1. GENERALITES SUR LA PHYTOTHERAPIE**

## **1.1. Définitions**

### **1.1.1. Drogues végétales, plantes médicinales, préparations à base de drogue(s) végétale(s) et médicaments à base de plantes [25] [92]**

Les drogues végétales sont essentiellement des plantes, parties de plantes ou algues, champignons, lichens, utilisés en l'état, sous forme desséchée ou à l'état frais.

Les plantes médicinales sont des drogues végétales dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses.

Les préparations à base de drogue(s) végétale(s) sont obtenues en soumettant les drogues à des traitements (extraction, distillation, etc.). Ces préparations peuvent être des teintures, des extraits, des huiles grasses ou essentielles, des poudres, etc. Les composants isolés, chimiquement définis ou leur mélange, ne sont pas considérés comme des préparations à base de drogues végétales.

Les médicaments à base de plantes sont des médicaments dont les principes actifs sont exclusivement des drogues végétales et/ou des préparations à base de drogue(s) végétale(s).

### **1.1.2. Pharmacopée**

La Pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé utilisateurs de matières premières ou en charge des préparations pharmaceutiques, et aux laboratoires (publics ou privés) chargés des contrôles de qualité et services d'évaluation des médicaments. Elle 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 leur contrôle. Elle est constituée de différentes monographies. Les normes de cet ouvrage font autorité pour toute substance ou monographie y figurant. [12]

Les trois Pharmacopées majeures sont la Pharmacopée Européenne, la Pharmacopée Japonaise et la Pharmacopée des Etats-Unis. Elles sont intégrées dans le système d'harmonisation internationale des normes ; cela permet de développer des normes de qualité au niveau mondial, ce qui est nécessaire pour la surveillance du marché et la liberté

de circulation et de commerce des médicaments dans le plus grand nombre possible de pays. D'autres Pharmacopées sont publiées par différents Etats du monde. [52]

Les normes de la Pharmacopée Européenne, dont la dernière édition en vigueur est la 8<sup>ème</sup> édition, s'appliquent à l'ensemble des états membres signataires de la Convention pour l'élaboration de la Pharmacopée Européenne. Cette Pharmacopée est complétée, pour certains états, par des Pharmacopées nationales, comme par exemple la Pharmacopée Française. Cette dernière couvre des sujets variés : principes actifs de synthèse (substances d'origine chimique ou biologique), plantes et préparations à base de plantes (extraits, huiles essentielles, teintures), excipients et souches pour préparations homéopathiques. [12]

La liste des plantes médicinales inscrites à la 11<sup>ème</sup> édition de la Pharmacopée Française (édition actuellement en vigueur) se présente sous forme de tableaux. Elle est structurée en deux parties :

- Liste A : « Plantes médicinales utilisées traditionnellement » ;
- Liste B : « Plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu ».

Les plantes de la liste A sont utilisées traditionnellement en allopathie et, pour certaines d'entre elles, en homéopathie. Quant aux plantes de la liste B, elles peuvent être utilisées en dilution, notamment dans des préparations homéopathiques.

La monographie d'une plante médicinale précise son nom français, son nom latin, la partie utilisée, les caractères spécifiques, les techniques d'identification botanique macroscopique et microscopique, les techniques d'identification chimique, les contrôles de qualité à mettre en œuvre. [26] [87]

Pour qu'une plante médicinale soit inscrite à la Pharmacopée Française, il faut élaborer un dossier d'inscription comportant des éléments de botanique concernant la plante en question, des informations sur ses constituants chimiques, sur les formes pharmaceutiques ou les formes d'utilisation traditionnelles, les indications thérapeutiques, les conditions d'utilisation traditionnelle et les voies d'administration, les effets indésirables, les contre-indications et les précautions d'emploi, les interactions médicamenteuses et les autres formes d'interaction, ainsi que des éléments de pharmacologie, de toxicologie, de réglementation et de bibliographie. Le format de dossier à élaborer pour une demande d'inscription sur la liste des plantes médicinales de la Pharmacopée Française figure à l'annexe 1. [8]

Nous allons étudier dans la partie suivante les substances actives des plantes.

## 1.2. Substances actives des plantes [40]

Les plantes médicinales contiennent un mélange de substances actives, que l'on peut répartir en trois grands groupes : les composés phénoliques ; les terpénoïdes et les stéroïdes ; les alcaloïdes.

Nous allons étudier successivement ces trois groupes.

### 1.2.1. Composés phénoliques

Les composés phénoliques sont des dérivés non azotés possédant au moins un noyau benzénique auquel est directement lié au moins un groupe hydroxyle, libre ou engagé dans une autre fonction (éther, ester, hétéroside). Le ou les noyaux benzéniques sont principalement issus du métabolisme de l'acide shikimique (shikimate) ou/et de celui d'un polyacétate.

Le métabolisme de l'acide shikimique conduit aux acides cinnamiques et à leurs très nombreux dérivés : lignanes et lignines, coumarines, acides benzoïques, acétophénones, xanthones, etc. Parmi les composés apparentés aux lignanes, les flavanolignanes des akènes du Chardon-Marie (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.) leur confèrent des propriétés hépatoprotectrices. Parmi les coumarines, on peut citer par exemple la coumarine, qui est présente dans les parties aériennes de Mélilot (*Melilotus officinalis* (L.) Lam.), et qui est connue pour ses propriétés anti-œdémateuses.

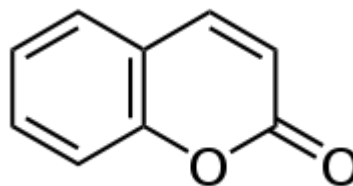


Figure 1 : Structure de la coumarine

Quant au métabolisme des polyacétates, il conduit à la formation de composés souvent polycycliques : quinones, chromones, isocoumarines, orcinols, phloroglucinols, etc. Le groupe des quinones comprend principalement les benzoquinones, les naphthoquinones et

les anthraquinones. En ce qui concerne les hétérosides hydroxyanthracéniques, ils confèrent aux plantes qui en contiennent des propriétés laxatives ; on peut citer par exemple les Sénéés (*Cassia angustifolia* Vahl. et *C. senna* L.) et la Bourdaine (*Rhamnus frangula* L.).

Certains composés phénoliques ont une origine mixte, résultant d'une participation simultanée du shikimate et de l'acétate ; c'est le cas des flavonoïdes (au sens large), des stilbènes, des pyrones, etc. Les flavonoïdes au sens large sont des pigments quasiment universels des végétaux ; ils regroupent les flavonoïdes au sens strict, les anthocyanosides et les isoflavonoïdes ; le terme de flavonoïde au sens strict désigne les flavones, les flavonols, leurs dérivés 2,3-dihydrogénés, leurs dimères et les flavonoïdes « jaunes », aurones et chalcones. La principale propriété initialement reconnue aux flavonoïdes au sens strict, aux anthocyanosides et aux oligomères flavanoliques est d'être « veinoactifs », c'est-à-dire d'être capables de diminuer la perméabilité des capillaires sanguins et de renforcer leur résistance. En France, les flavonoïdes et préparations à base de flavonoïdes sont largement utilisés, essentiellement dans le domaine capillaro-veineux ; ce sont les constituants habituels des vasculoprotecteurs et veinotoniques et des topiques utilisés en phlébologie. On peut citer par exemple la diosmine, un hétéroside de flavone, présente dans les *Citrus* et produite par hémisynthèse ; le rutoside, un flavonoïde extrait par exemple du *Sophora* (*Sophora japonica* L.) et retrouvé dans diverses spécialités comme ESBERIVEN® ou VELITEN®. Les isoflavonoïdes sont des molécules capables de se fixer aux récepteurs des œstrogènes et d'induire des effets comparables à ceux des œstrogènes humains. Ils sont donc qualifiés de phyto-œstrogènes. Les plantes qui en contiennent, comme par exemple le Soja (*Glycine max* Siebold et Zucc), sont souvent utilisées pour soulager les troubles liés à la ménopause, mais le niveau de preuve de leur efficacité est faible.

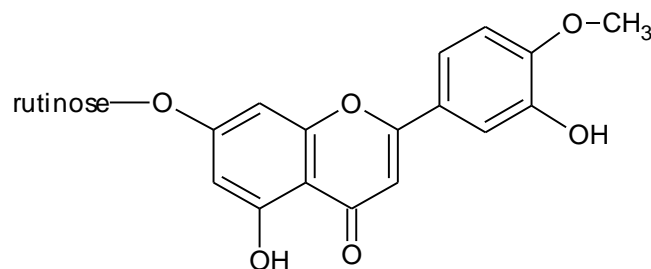


Figure 2 : Structure de la diosmine

La participation du mévalonate est également possible mais moins fréquente. Ainsi, il existe des dérivés mixtes du shikimate et du mévalonate, comme certaines quinones ou comme les furano- et pyranocoumarines ; certaines furanocoumarines sont photosensibilisantes. Il existe aussi des composés mixtes acétate/mévalonate comme les cannabinoïdes.

### 1.2.2. Terpénoïdes et stéroïdes

Elaborés à partir des mêmes précurseurs, les terpénoïdes et les stéroïdes constituent sans doute le plus vaste ensemble connu de métabolites secondaires des végétaux. Ils peuvent être considérés comme formés par l'assemblage d'un nombre entier d'unités pentacarbonées ramifiées dérivées du 2-méthylbutadiène.

On distingue les monoterpènes réguliers (oléorésines, iridoïdes), les monoterpènes irréguliers (pyréthrine), les sesquiterpènes (lactones sesquiterpéniques), les diterpènes, les triterpènes et les stéroïdes (saponosides, hétérosides cardiotoniques, phytostérols, triterpènes modifiés), les caroténoïdes.

Les monoterpènes et les sesquiterpènes sont les constituants principaux des huiles essentielles, qui sont utilisées en thérapeutique pour leurs propriétés antiseptiques ou pour d'autres propriétés (spasmolytiques, sédatives, etc.).

Les oléorésines naturelles sont des produits de consistance molle ou semi-liquide, mélanges d'huiles essentielles et de résines. Certaines sont utilisées en savonnerie ou en parfumerie.

Certains iridoïdes exercent une action anti-inflammatoire : aucuboside, verbénalosite, loganoside, etc. D'autres possèdent, *in vitro*, des propriétés antibactériennes, antifongiques, cytotoxiques, anticoagulantes, etc.

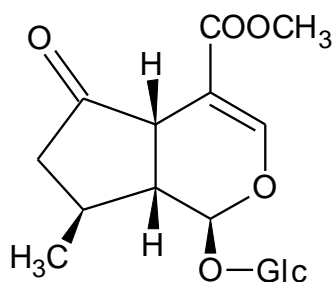


Figure 3 : Structure du verbénalosite



Les pyréthrine sont utilisées dans les insecticides ménagers, ainsi qu'en médecine vétérinaire pour lutter contre les parasites externes des animaux.

Les lactones sesquiterpéniques constituent un groupe important de substances autrefois qualifiées de « principes amers ». De nombreuses lactones sont antibactériennes, comme celles de l'Aunée (*Inula helenium* L.). Plusieurs sont aussi antifongiques, et certaines sont antiparasitaires, comme l'artémisinine extraite de l'Armoise annuelle (*Artemisia annua* L.) et possédant des propriétés antipaludiques. Mais en dehors des dérivés de l'artémisinine, la thérapeutique contemporaine n'utilise pas de lactones sesquiterpéniques.

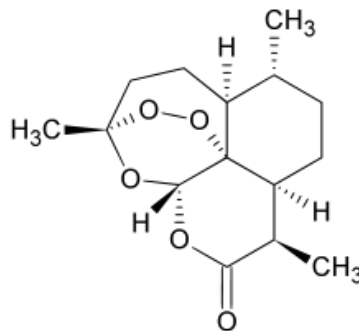


Figure 4 : Structure de l'artémisinine

En ce qui concerne les diterpènes, leur intérêt thérapeutique est limité.

Certaines plantes contenant des saponosides sont utilisées en thérapeutique pour leur effet anti-inflammatoire et anti-oedémateux ; c'est le cas de la racine de Réglisse (*Glycyrrhiza glabra* L.) par exemple. Par ailleurs, beaucoup de plantes à saponosides sont traditionnellement utilisées pour leurs propriétés antitussives et/ou expectorantes, comme le bois de Lierre (*Hedera helix* L.).

En ce qui concerne les hétérosides cardiotoniques, ce sont les différents hétérosides obtenus par extraction des feuilles de la Digitale laineuse (*Digitalis lanata* Ehrh) qui sont employés en France en pratique médicale courante dans l'insuffisance cardiaque à bas débit ou les troubles du rythme supraventriculaire.

Enfin, les caroténoïdes ont de multiples intérêts. Ils exerceraient une action préventive à l'égard des affections dégénératives et des affections cardiovasculaires. De plus, le  $\beta$ -carotène entre dans la composition de compléments alimentaires destinés à faciliter le bronzage. Par ailleurs, les caroténoïdes sont des colorants naturels utilisés en pharmacie et dans les industries agroalimentaires.

### 1.2.3. Alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des composés organiques d'origine naturelle, azotés, plus ou moins basiques, de distribution restreinte et doués, à faible dose, de propriétés pharmacologiques marquées. Ils ont pour précurseurs des acides aminés azotés principalement (tryptophane, ornithine, phénylalanine, tyrosine, histidine).

Les activités pharmacologiques des alcaloïdes s'exercent dans les domaines les plus variés :

- au niveau du système nerveux central, qu'ils soient dépresseurs (morphine, scopolamine) ou stimulants (strychnine, caféine) ;

- au niveau du système nerveux autonome : sympathomimétiques (éphédrine) ou sympatholytiques (yohimbine, certains alcaloïdes de l'ergot de Seigle), parasympathomimétiques inhibiteurs des cholinestérases (ésérine, pilocarpine, galanthamine), anticholinergiques (atropine, hyoscyamine, scopolamine), ganglioplégiques (spartéine, nicotine).

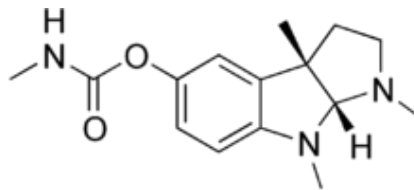


Figure 5 : Structure de l'ésérine

Parmi les alcaloïdes figurent également des curarisants, des anesthésiques locaux, des antifibrillants (quinidine), des amoebicides (émétine).

Etant donné que ces molécules peuvent être rapidement toxiques à faible dose, les plantes qui en contiennent ne relèvent pas de la phytothérapie proprement dite.

Voyons à présent quelles sont les indications de la phytothérapie.

### **1.3. Indications de la phytothérapie** [36]

Si les substances actives extraites de plantes peuvent être utilisées sous forme de médicaments classiques dans des indications thérapeutiques majeures (c'est le cas par exemple de la colchicine, extraite du Colchique et utilisée dans le traitement de la goutte), les plantes médicinales utilisées en phytothérapie proprement dite servent à soigner des pathologies moins lourdes, et entrent dans la formulation de produits de plus en plus considérés comme étant de « bien-être ».

Parmi les différentes indications de la phytothérapie, on peut citer :

- les dyspepsies non pathologiques, consécutives au stress et/ou à de mauvaises habitudes hygiéno-diététiques ;
- les troubles hépato-biliaires modérés, les diarrhées consécutives à une intoxication alimentaire bénigne, les constipations occasionnelles sans cause organique ;
- l'insuffisance veineuse, les hypercholestérolémies ;
- les états grippaux ;
- les troubles du sommeil, la nervosité, les palpitations ;
- les asthénies fonctionnelles bénignes ;
- l'arthrose modérée et les rhumatismes légers ;
- les troubles urinaires ;
- les problèmes féminins (syndrome prémenstruel, cycles irréguliers, etc.) ;
- le déficit pondéral ou la surcharge pondérale ;
- en usage local : les pathologies cutanées bénignes (peau grasse ou sèche, etc.).

Nous allons étudier dans la partie suivante les différentes formes d'utilisation des plantes médicinales.

#### 1.4. Formes d'utilisation des plantes médicinales [24] [36] [58]

En phytothérapie, les plantes médicinales peuvent être utilisées en vrac ou sous forme de préparations galéniques.

##### 1.4.1. Plantes en vrac

Les plantes en vrac, fraîches ou sèches, servent à la fabrication de tisanes. Les différents modes d'obtention des tisanes sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 1 : Modes d'obtention des tisanes

Type de procédé	Mode opératoire
Infusion	Recouvrir la drogue sèche d'eau bouillante pendant un temps déterminé, de 5 à 15 minutes.
Décoction	Recouvrir la drogue d'eau froide et porter le tout à ébullition pendant 15 à 30 minutes.
Macération	Recouvrir la drogue d'eau froide et laisser en contact à température ambiante pendant 30 minutes à 4 heures.
Digestion	Recouvrir la drogue d'eau froide et porter le tout à une température supérieure à la température ambiante, mais sans attendre l'ébullition, et ce pendant 1 à 5 heures.

La décoction est privilégiée lorsqu'il s'agit d'extraire les principes actifs de parties de la plante plus fibreuses où l'eau a du mal à pénétrer : racines, écorces, tige, graines ou baies.

### **1.4.2. Formes galéniques**

Parmi les diverses formes galéniques utilisées en phytothérapie figurent les poudres, les extraits, les teintures, les alcoolatures, les alcoolats, les macérats glycélinés et les suspensions intégrales de plantes fraîches.

Les poudres sont obtenues à partir de plantes séchées. Elles servent notamment à la fabrication de teintures, de gélules ou de comprimés.

Les extraits végétaux sont définis dans la 8<sup>ème</sup> édition de la Pharmacopée Européenne : ce sont « des préparations liquides (extraits fluides et teintures), de consistance semi-solide (extraits mous ou fermes et oléorésines) ou solides (extraits secs), obtenus à partir de drogues végétales [...] généralement à l'état sec ». Ils sont obtenus en utilisant de l'éthanol ou un mélange d'eau et d'éthanol.

Les teintures sont obtenues par action dissolvante de l'éthanol sur des plantes sèches, tandis que les alcoolatures (ou teintures mères) sont obtenues par action dissolvante de l'éthanol sur des plantes fraîches. Quant aux alcoolats, ils sont obtenus en distillant de l'éthanol en présence de substances aromatiques.

Les macérats glycélinés sont élaborés à partir des bourgeons, des jeunes pousses, des racines les plus fines et d'autres tissus végétaux, broyés à l'état frais et mis à macérer dans un mélange d'eau, d'éthanol et de glycérine.

Enfin, pour obtenir une suspension intégrale de plantes fraîches, il faut congeler des plantes dans l'azote liquide, moins de 24 heures après leur récolte, puis les broyer finement et les mettre en suspension dans l'éthanol à 30°. Ce procédé permet de préserver l'intégralité des principes actifs des plantes.

Nous allons maintenant aborder la production des plantes médicinales et des médicaments à base de plantes.

## **1.5. Production des plantes médicinales et des médicaments à base de plantes**

Les plantes médicinales peuvent être soit récoltées à l'état sauvage dans la nature, soit cultivées.

Les principaux pays producteurs de plantes médicinales sont l'Europe de l'Est (Russie, Ukraine, Crimée, Pologne, Hongrie), les pays Méditerranéens (Maroc, Tunisie, Espagne, Turquie, Egypte), la Chine, l'Inde, l'Afrique, les Etats-Unis, le Mexique. En France, les bassins de production sont le Maine et Loire, le Sud-Est, les régions céréalières et le Massif Central (lieu de cueillette important). Les plantes médicinales y sont de plus en plus cultivées en Agriculture Biologique. [59]

Concernant le moment de la récolte des plantes sauvages ou cultivées, il faut respecter certaines règles car le métabolisme des plantes varie en fonction des saisons, et même parfois au cours de la journée. Cela est résumé dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2 : Moments de récolte des différentes parties des plantes

<b>Parties de plantes</b>	<b>Moment de récolte</b>
Racines et organes souterrains	Automne et hiver, pendant le repos végétatif
Feuilles	En général juste avant la floraison
Ecorces	A la montée de la sève, avant la floraison (printemps)
Partie aérienne	En général au moment de la floraison
Fleurs	Au moment de leur plein épanouissement, ou parfois en bouton
Graines	A maturité

Après la récolte, il faut procéder au séchage des plantes, de façon à inhiber les réactions enzymatiques se produisant à l'intérieur des plantes, ce qui permet une bonne conservation. Les écorces et les racines sont séchées au soleil et à l'air libre, tandis que les fleurs sont séchées à l'abri d'une lumière trop vive. [36]

Puis les plantes peuvent être décontaminées, par exemple par irradiation.

Les plantes médicinales et les médicaments à base de plantes vendus en pharmacie doivent répondre aux critères de qualité définis dans la Pharmacopée, afin d'assurer leur efficacité et la sécurité des consommateurs.

Cela passe par l'assurance de la qualité lors de la production, et par les contrôles de qualité.

Pour aider les producteurs à obtenir des plantes médicinales de qualité, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a élaboré des directives sur les Bonnes Pratiques Agricoles et les Bonnes Pratiques de Récolte (BPAR) relatives aux plantes médicinales. [78]

Par ailleurs, dans le cas de la production de médicaments à base de plantes, les recommandations de la « Ligne directrice concernant les Bonnes Pratiques Agricoles et les Bonnes Pratiques de Récolte relatives aux matières premières d'origine végétale », élaborée par le Comité des médicaments à base de plantes, s'appliquent, de même que les « Bonnes Pratiques de Fabrication » (BPF). [3]

En ce qui concerne les contrôles de qualité à effectuer, ils sont mentionnés dans les monographies de la Pharmacopée (teneur en eau, perte à la dessiccation, cendres totales, présence d'éléments étrangers, recherche de pesticides, métaux lourds, radioactivité, etc.).

Après leur production, les plantes médicinales et les médicaments à base de plantes sont mis sur le marché et commercialisés, c'est ce que nous allons étudier dans la partie suivante.

## **1.6. Mise sur le marché et vente des plantes médicinales et des médicaments à base de plantes**

La vente au détail des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée, ainsi que la vente des médicaments à base de plantes, relèvent du monopole pharmaceutique. [82]

Parmi les médicaments à base de plantes, certains sont qualifiés de « médicament traditionnel à base de plantes ». Pour obtenir cette appellation, ils doivent :

- être conçus pour être utilisés sans la surveillance d'un médecin à des fins de diagnostic, de prescription ou de suivi du traitement ;
- être exclusivement destinés à être administrés selon un dosage et une posologie spécifiés ;
- être administrés par voie orale, externe et/ou par inhalation ;

- avoir un usage médical au moins trentenaire avant la date de la demande, dont au moins quinze ans dans la Communauté Européenne ;

- les données sur leur usage traditionnel doivent être suffisantes ; en particulier, leur innocuité doit être démontrée dans les conditions d'emploi spécifiées, et leurs effets pharmacologiques ou leur efficacité doivent être plausibles du fait de l'ancienneté de l'usage et de l'expérience.

La mise sur le marché de ces médicaments traditionnels à base de plantes est alors subordonnée à un enregistrement auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), qui consiste en l'obtention d'une autorisation simplifiée. Contrairement à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) classique, il n'y a pas besoin de fournir les résultats des essais précliniques et cliniques. En ce qui concerne le dossier toxicologique, deux cas de figure distincts doivent être pris en considération et permettent de classer les drogues ou leurs préparations en deux catégories :

- Catégorie I : une dispense d'évaluation toxicologique est autorisée pour les drogues destinées aux tisanes, les extraits aqueux, les extraits hydro-éthanoliques de titre faible (30%), les extraits hydro-éthanoliques et les teintures inscrits à la Pharmacopée Française et/ou Européenne et d'usage traditionnel, et les drogues végétales laxatives ;

- Catégorie II : une étude toxicologique « allégée » est prévue pour les poudres de drogues végétales et teintures d'usage non-traditionnel, et pour certains extraits hydro-éthanoliques de titre élevé.

Par ailleurs, il faut fournir des éléments bibliographiques ou des rapports d'expert établissant que ces médicaments ont fait l'objet d'un usage médical depuis au moins 30 ans au moment de la demande, dont au moins 15 ans dans 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 de ces médicaments. La liste détaillée des renseignements et documents à fournir pour constituer le dossier de demande d'enregistrement figure à l'annexe 2 [29]. Lorsque la demande concerne une substance végétale, une préparation à base de plantes ou une association de celles-ci inscrites sur une liste établie par la Commission Européenne, il est dispensé de fournir certains de ces éléments. L'enregistrement délivré est valable cinq ans puis devient illimité suite à un renouvellement, sauf problème de pharmacovigilance, et devient caduc en cas de non commercialisation du produit pendant trois années consécutives, sauf dérogation justifiée. [1][92]

Pour la mise sur le marché des autres médicaments à base de plantes, il faut procéder à une demande d'AMM classique.



Il existe deux dérogations au monopole pharmaceutique :

- les plantes médicinales dont la vente libre est autorisée, sous réserve qu'elles soient vendues en l'état (ou, pour certaines, sous forme de poudre ou d'extrait sec aqueux) et qu'il ne soit pas fait mention d'indications à visée thérapeutique ; ces plantes étaient au nombre de 34 en 1979, elles sont passées au nombre de 148 en 2008.

- le droit reconnu aux herboristes diplômés d'Etat (avant 1941). [58] [82]

Les plantes libérées du monopole pharmaceutique peuvent être incorporées à des compléments alimentaires vendus en pharmacie ou en-dehors du circuit pharmaceutique. Pour pouvoir être commercialisés, ceux-ci doivent simplement être déclarés à la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF). Ils sont soumis au régime des aliments et aux contrôles imposés par la DGCCRF, mais ils ne sont pas de qualité pharmaceutique, c'est-à-dire qu'ils ne bénéficient pas des contrôles imposés aux médicaments, et leur innocuité est généralement inconnue. Quant à la vente des plantes non inscrites à la Pharmacopée, elle ne relève pas du monopole pharmaceutique. [50] [57]

L'utilisation de plantes et produits à base de plantes peut générer des effets secondaires, voire des intoxications. Il est donc important de surveiller ces produits après leur mise sur le marché, afin de déceler une éventuelle toxicité. C'est le rôle du système de vigilance, auquel participent différentes structures que nous allons étudier dans la partie suivante.

### **1.7. Phytothérapie et vigilance**

En France, les structures qui interviennent dans le système de vigilance relatif aux plantes médicinales et produits à base de plantes sont le système national de pharmacovigilance, la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes, l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du travail (ANSES), et les centres antipoison et de toxicovigilance.

Nous allons tout d'abord étudier le système national de pharmacovigilance, puis nous terminerons par les autres structures.

### **1.7.1. Système national de pharmacovigilance**

La pharmacovigilance est une branche spécialisée de la pharmacologie dont la mission est de découvrir et de répertorier les effets secondaires - indésirables dans la très grande majorité des cas - des médicaments administrés à l'homme après obtention de leur autorisation de mise sur le marché ou, au minimum, d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

Elle s'exerce pour :

- les médicaments et produits devant faire l'objet de l'Autorisation de Mise sur le Marché, après délivrance de cette autorisation ;
- les médicaments traditionnels à base de plantes, après enregistrement ;
- les préparations magistrales et officinales ;
- les produits officinaux divisés.

En France, le système national de pharmacovigilance est organisé selon deux niveaux :

- l'échelon régional, constitué du réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) ; ils sont au nombre de 31 et sont listés dans l'annexe 3 [4] ;
- un élément national, centralisateur, organisateur et coordonnateur : l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

Ce système s'intègre dans une organisation européenne de la pharmacovigilance et de l'évaluation du médicament (Agence Européenne des Médicaments : EMEA) dans le respect du contexte réglementaire européen.

Le département de pharmacovigilance échange avec des institutions internationales telles que l'Organisation Mondiale de la Santé, qui dispose d'un centre collaborateur de référence en pharmacovigilance, ou avec d'autres autorités de santé (aux Etats-Unis, au Japon).

La pharmacovigilance comprend :

- le recueil basé sur la notification spontanée des effets indésirables par les professionnels de santé, les industriels et les patients avec l'appui du réseau des CRPV ;
- l'enregistrement et l'évaluation de ces informations : c'est l'expertise ;
- la mise en place d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques, la participation à la mise en place et au suivi des plans de gestion des risques ;

- l'appréciation du profil de sécurité d'emploi du produit en fonction des données recueillies ;

- la prise de mesures correctives (modification du résumé des caractéristiques du produit, retrait du marché, etc.) et la communication vers les professionnels de santé et le public ;

- la communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du produit ;

- la participation à la politique de santé publique de lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse. [39] [76]

En ce qui concerne la notification spontanée des effets indésirables par les professionnels de santé, le décret n° 95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique (article R.5144-19) stipule que tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5144-1, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au CRPV. De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5144-1 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au CRPV. Par ailleurs, tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le CRPV. [30]

Il existe plusieurs façons de déclarer un effet indésirable.

On peut se rendre sur le site internet de l'ANSM (<http://www.ansm.sante.fr/>) et télécharger un formulaire de déclaration, à compléter et à transmettre par E-mail ou par courrier au CRPV dont on dépend. Les professionnels de santé peuvent également faire une déclaration sur papier libre, à transmettre au CRPV dont ils dépendent. Il existe plusieurs types de formulaires, en fonction de la personne qui déclare l'effet indésirable (patient ou association de patients, professionnel de santé, laboratoire pharmaceutique) ; les formulaires destinés aux patients et aux professionnels de santé figurent respectivement dans les annexes 4 et 5. [5] [6]

On peut également s'adresser directement au CRPV dont on dépend. Pour la région Limousin et le département de l'Indre, c'est à celui de Limoges qu'il faut s'adresser. On trouve sur son site internet (<http://www.sante-limousin.fr/centre-regional-de-pharmacovigilance-de-limoges-choisissez-votre-espace>) des formulaires de déclaration d'effet indésirable, que l'on peut télécharger et imprimer.

Par ailleurs, l'Ordre national des pharmaciens a lancé en 2012 un site internet dédié aux vigilances sanitaires : [www.pharmavigilance.fr](http://www.pharmavigilance.fr). Ce site a pour vocation de faciliter les déclarations des pharmaciens. Il leur indique entre autres comment remplir les déclarations, où les envoyer, et met à leur disposition des formulaires de déclaration d'effets indésirables à télécharger. [77]

Nous allons maintenant étudier les autres structures qui interviennent dans le système de vigilance relatif aux plantes médicinales et produits à base de plantes.

### **1.7.2. Autres structures**

La Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes s'occupe du suivi des plantes médicinales en l'état qui n'ont pas de circuit de distribution officinal, et de celles qui ont un circuit de distribution officinal mais qui ne sont pas inscrites à la Pharmacopée. Elle intervient également dans le suivi des compléments alimentaires. [39]

L'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du travail, créée en 2010 par la fusion de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) et de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (AFSSET), s'occupe quant à elle du suivi des compléments alimentaires notamment. Ce suivi intervient dans le cadre du dispositif national de nutrivigilance, destiné à identifier d'éventuels effets indésirables liés à la consommation des compléments alimentaires (ainsi que des nouveaux aliments, aliments enrichis, etc.) et à lancer des expertises ciblées [16][17]. Sur le site internet de nutrivigilance de l'ANSES : <http://www.ansespro.fr/nutrivigilance/>, on peut faire une télédéclaration d'effet indésirable susceptible d'être lié à la consommation de complément(s) alimentaire(s), ou télécharger, imprimer et compléter un formulaire de déclaration, à renvoyer à l'ANSES par courrier, fax ou E-mail. Ce formulaire figure à l'annexe 6. [15]

Enfin, les centres antipoison et de toxicovigilance sont chargés de répondre, notamment en cas d'urgence, à toute demande d'évaluation des risques et à toute demande d'avis ou de conseil concernant le diagnostic, le pronostic et le traitement des intoxications humaines, accidentelles ou volontaires, individuelles ou collectives, aiguës ou non, provoquées par tout produit ou substance d'origine naturelle ou de synthèse, disponible sur le marché ou présent dans l'environnement. Lorsqu'il s'agit d'effets indésirables d'un médicament, le centre antipoison informe le CRPV [39]. La liste des centres antipoison et de toxicovigilance de France figure à l'annexe 7. [31]

En conclusion, le système de vigilance relatif aux plantes médicinales et aux produits à base de plantes permet de mieux connaître leur toxicité intrinsèque potentielle, qui représente une première limite de la phytothérapie. Parmi les autres dangers potentiels figurent le risque d'interactions entre plantes médicinales et médicaments, et les contre-indications des plantes médicinales. Nous allons développer ces différents points dans la partie suivante.

## **2. LIMITES ET RISQUES DE LA PHYTOTHERAPIE**

### **2.1. Toxicité intrinsèque des plantes**

Toute plante médicinale, dans les conditions normales de son utilisation, est susceptible de faire preuve d'effets secondaires en règle générale indésirables. Dans certaines circonstances, l'usage de plantes peut même être à l'origine d'intoxications. Parfois, ce sont des substances non végétales, contaminant des plantes ou des produits à base de plantes, qui peuvent présenter un risque pour la santé. Nous étudierons successivement ces trois cas de figure.

#### **2.1.1. Effets indésirables**

Les effets indésirables induits par les plantes médicinales sont rares. [56]

Posadzki P. *et al.* a publié en 2013 un article présentant une vue d'ensemble de 50 revues systématiques concernant 50 plantes médicinales différentes, en s'intéressant à leurs effets indésirables : la plupart des plantes médicinales évaluées dans ces revues systématiques étaient associées à des effets indésirables mineurs ou modérés. [80]

Il peut s'agir de réactions allergiques, de réactions cutanées type photosensibilisation, ou d'atteintes de différents organes tels que le tractus gastro-intestinal, le foie, les reins, le cœur, le système nerveux central, etc.

Nous développerons successivement les réactions allergiques et la photosensibilisation, puis nous étudierons des exemples de plantes hépatotoxiques (ou à hépatotoxicité suspectée), cardiotoxiques et neurotoxiques.

##### **2.1.1.1. Réactions allergiques** [40] [92]

Certaines plantes contiennent des substances susceptibles de provoquer des réactions allergiques.

Parmi ces substances figurent certaines lactones sesquiterpéniques comme par exemple l'hélénaline, l'herniarine, la cnicine et la cynaropicrine. Un certain nombre de

familles végétales sont concernées : Astéracées, Apiacées, Amaranthacées, Aristolochiacées, Frullaniacées, Lauracées, Magnoliacées, Ménispermacées, etc.

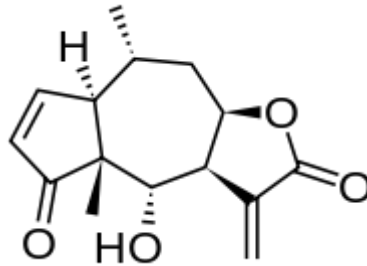


Figure 6 : Structure de l'hélénaline

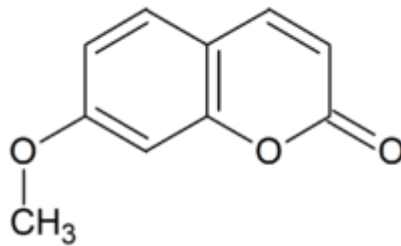


Figure 7 : Structure de l'herniarine

Prenons l'exemple de la Matricaire ou Camomille allemande (*Chamomilla recutita* (L.) Rauschert), une plante médicinale de la famille des Astéracées, inscrite à la 8<sup>ème</sup> édition de la Pharmacopée Européenne. Elle contient de l'herniarine et peut provoquer chez certaines personnes sensibles des dermatites de contact allergiques ; mais les cas où cette plante est formellement mise en cause semblent plutôt exceptionnels. Par ailleurs, quelques cas (particulièrement rares) de réaction anaphylactique majeure consécutive à la prise d'infusion ou à l'exposition aux poussières de Matricaire pulvérisée ont été décrits : urticaire généralisée, œdème de la face et des paupières, œdème pharyngé et obstruction des voies respiratoires en ont été les principaux symptômes.

### 2.1.1.2. Photosensibilisation [37] [55] [92]

La photosensibilisation (ou photodynamisation) est l'augmentation de la sensibilité de la peau aux rayonnements solaires, notamment aux ultraviolets.

Elle peut être due à des substances phototoxiques contenues dans des plantes médicinales ou toxiques. Il s'agit :

- de dérivés acétyléniques comme les polyines des Apiacées, des Araliacées, des Astéracées, des Euphorbiacées, des Fabacées, des Rutacées, des Solanacées ;
- d'alcaloïdes du type bêta-carboline présents chez certaines plantes appartenant à la famille des Cypéracées, des Fabacées, des Polygonacées, des Rubiacées ;
- de furochromones comme la khelline du Khella (*Ammi visnaga* (L.) Lam, famille des Apiacées), mais aussi des Rutacées ;
- de furanocoumarines présentes chez les Apiacées, les Astéracées, les Fabacées, les Moracées, les Orchidacées, les Rutacées, les Solanacées ;
- de lignanes présents chez les Apiacées, les Amaryllidacées, les Astéracées, les Polygonacées, les Rutacées, les Solanacées, les Zygophyllanacées, etc.

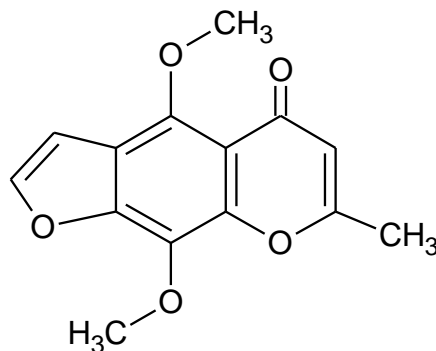


Figure 8 : Structure de la khelline

Ce phénomène peut être d'origine interne (s'il survient après ingestion de plantes photosensibilisantes) ou externe (s'il survient après contact de la peau avec des plantes photosensibilisantes).



Les symptômes varient selon le type de photosensibilisation : plaques rouges surmontées de petites vésicules et démangeant fortement, vésicules ou bulles. Les lésions surgissent soit sur la totalité de la peau exposée au soleil (photosensibilisation d'origine interne), soit de façon plus localisée (photosensibilisation d'origine externe), là où l'agent en cause a été appliqué.

Le traitement des lésions induites par la photosensibilisation est symptomatique : compresses froides, salicylés, éventuellement anti-inflammatoire stéroïdien en application locale.

### **2.1.1.3. Hépatotoxicité**

Les atteintes hépatiques dues aux plantes sont rares. De plus, leurs manifestations cliniques et leur sévérité peuvent être très variables : hépatite bénigne, insuffisance hépatique aiguë nécessitant une transplantation, etc. [42] [88]

Nous allons aborder ici quelques exemples de plantes hépatotoxiques ou à hépatotoxicité suspectée.

#### **2.1.1.3.1. Plantes hépatotoxiques**

Nous étudierons les exemples de la Germandrée petit-chêne et de la Consoude officinale.

##### ➤ **Germandrée petit-chêne** [37] [41] [71] [92]

La Germandrée petit-chêne (*Teucrium chamaedrys* L., famille des Lamiacées), autrefois utilisée traditionnellement en infusion comme tonique amer, pouvait, depuis 1986, entrer officiellement dans la composition de phytomédicaments présentés comme ayant, entre autres, un rôle d'adjuvant dans les traitements amaigrissants.

Or, plusieurs cas d'hépatites liés à une consommation de Germandrée petit-chêne sous diverses formes (infusions, capsules, préparations magistrales, etc.) ont été collectés dans les Centres Régionaux de Pharmacovigilance en France. Ces cas, survenus principalement chez des femmes de la quarantaine, évoluaient favorablement lors de l'arrêt

du traitement, et une reprise de la consommation engendrait une rechute de l'hépatite. Il s'agissait le plus souvent d'hépatites aiguës cytolytiques survenant en moyenne au bout de deux mois de traitement. Quelques cas d'hépatites fulminantes ont également été observés, et certains d'entre eux ont eu une évolution fatale.

En raison de cette hépatotoxicité, les spécialités à base de Germandrée petit-chêne ont été retirées du marché, et la plante est désormais inscrite sur la liste B de la 11<sup>ème</sup> édition de la Pharmacopée Française.

Les principes hépatotoxiques responsables sont des diterpènes, comme par exemple la teufline et les teucrines.

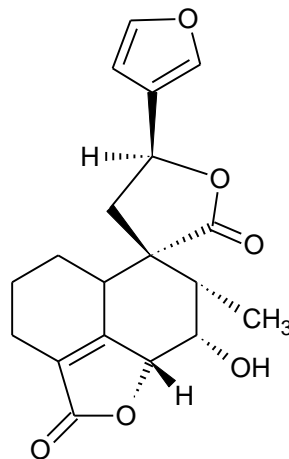


Figure 9 : Structure de la teufline A

Ils ont un caractère lipophile et ne sont pas (ou très peu) solubles dans l'eau. Par contre, ils se retrouvent dans la poudre issue du « totum » de la plante, et sont également libérés dans les extraits hydro-alcooliques.

➤ **Consoude officinale** [36] [92] [40]

La racine de Consoude officinale (*Symphytum officinale* L., famille des Boraginacées), riche en allantoïne et en mucilages, est traditionnellement utilisée en application locale en tant qu'anti-prurigineuse et adoucissante dans les affections dermatologiques (écorchures, piqûres d'insectes, etc.).

Or, l'usage de cette plante par voie orale est à proscrire.

En effet, une corrélation entre la présence d'alcaloïdes pyrrolizidiniques dans la Consoude officinale (comme par exemple l'intermédine, la lycopsamine et la symphytine) et l'apparition d'une atteinte hépatique à type de maladie veino-occlusive a été mise en évidence à la suite de la prise régulière d'une tisane à base de cette plante chez un enfant de 13 ans (les premières constatations datent de 1987).

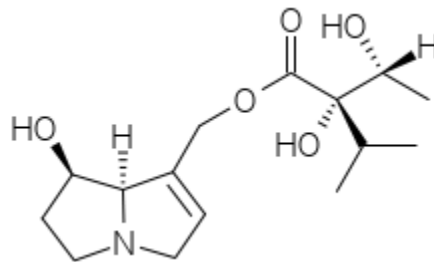


Figure 10 : Structure de l'intermédine

Ces alcaloïdes sont présents au niveau de la racine et des feuilles de la plante.

### **2.1.1.3.2. Plantes à hépatotoxicité suspectée**

Nous étudierons les exemples du Kava, de l'Actée à grappes, du Thé vert et de l'Hydrocotyle.

➤ **Kava** [40] [71] [86] [92]

Le Kava (*Piper methysticum* Forster, famille des Pipéracées) est une plante qui entre dans la composition d'une boisson consommée traditionnellement dans les territoires du Pacifique Sud (Papouasie, Vanuatu, Fidji, Nouvelle Calédonie, etc.). La racine renferme des kawapyrones (yangonine, kawaïne, dihydrométhysticine, etc.) induisant un état de sédation « confortable » et éventuellement le sommeil à plus forte dose.

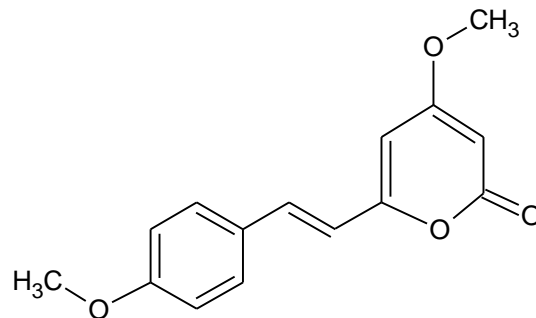


Figure 11 : Structure de la yangonine

De 1998 à 2002, cette plante entrait dans la composition de médicaments et de compléments alimentaires autorisés en France.

Mais, en 2002, l'ANSM a décidé de suspendre la mise sur le marché, la délivrance et l'utilisation à des fins thérapeutiques du Kava et des produits en contenant, à l'exception des médicaments homéopathiques à des dilutions égales ou supérieures à la cinquième dilution centésimale hahnemannienne.

La raison est que plusieurs cas d'atteintes hépatiques étaient apparus chez des personnes ayant consommé des produits à base de cette plante. Ces atteintes pouvaient survenir après plusieurs mois de traitement. Il s'agissait essentiellement d'hépatites aiguës cytolytiques ; quelques cas d'hépatites fulminantes, aboutissant soit à une transplantation, soit à un décès, ont également été recensés.

Mais depuis 2003, plusieurs auteurs ont émis des doutes sur la solidité du lien de causalité fait entre prise de Kava et hépatopathie, du moins pour une majorité des cas publiés ; en effet, dans de très nombreux cas, l'hépatopathie a été attribuée au seul Kava sans analyse approfondie du contexte (alcool, thérapeutiques associées, etc.).

➤ **Actée à grappes** [9] [58]

L'Actée à grappes (*Actaea racemosa* L. ou *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., famille des Renonculacées) est une plante médicinale nord-américaine utilisée contre les troubles de la ménopause et inscrite à la 8<sup>ème</sup> édition de la Pharmacopée Européenne. Actuellement, aucune spécialité pharmaceutique à base d'Actée à grappes ne bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché en France dans cette indication. En revanche, des produits contenant cette plante sont disponibles en dehors du circuit pharmaceutique, notamment sur internet.

Or, en 2006, l'Agence Européenne des Médicaments a recensé 42 cas d'atteinte hépatique associés à la prise de cette plante, ces cas ayant été collectés auprès d'autorités de santé européennes ou rapportés dans la littérature scientifique. La majorité de ces cas est peu documentée ou concerne des patients ayant des pathologies ou des traitements concomitants pouvant expliquer cette atteinte hépatique. Cependant dans quatre cas, la responsabilité de l'Actée à grappes ne peut pas être éliminée.

De plus, l'ANSM a recensé deux cas français d'atteinte hépatique, rapportés chez deux patients ayant reçu respectivement de la teinture mère de *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. et un complément alimentaire. Dans ces deux cas, les patients étaient traités par d'autres médicaments connus pour entraîner des perturbations du bilan hépatique. Cependant, la responsabilité de l'Actée à grappes ne peut pas être éliminée.

Par ailleurs, il semble que certains cas soient dus à des substances contaminantes, ou à l'utilisation d'une autre espèce d'Actée.

L'EMA et l'ANSM recommandent aux patients d'arrêter la prise de médicaments ou produits à base d'Actée à grappes en cas de survenue de symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique (fatigue, perte d'appétit, jaunisse, douleurs abdominales, nausées, vomissements, coloration foncée des urines) et de consulter immédiatement leur médecin.

➤ **Thé vert** [75]

La feuille de Thé vert (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze, famille des Théacées) est consommée depuis des siècles en infusion. De plus, elle est inscrite sur la liste A de la 11<sup>ème</sup> édition de la Pharmacopée Française, et actuellement elle est présente dans des

compléments alimentaires et des mélanges de plantes pour tisanes utilisés dans le traitement de la fatigue ou en complément des régimes amaigrissants.

Or, depuis 2003, de nombreux effets indésirables en lien avec la consommation de préparations à base de Thé vert ont été signalés à travers le monde.

Entre le 1er mai 2009 et le 5 mai 2011, l'ANSES a notamment été destinataire de dix-sept signalements relatifs à des produits contenant du Thé vert dans le cadre de la nutrivigilance. Deux ont été reçus en 2009, onze en 2010 et quatre en 2011.

Tous concernent des hépatites survenues chez quinze femmes d'âge compris entre 19 et 62 ans et chez deux hommes âgés de 38 et 72 ans, à la suite de la consommation de produits contenant du Thé vert. Tous les produits concernés sont des compléments alimentaires à l'exception d'un cas pour lequel la plante a été consommée en infusion.

Afin de permettre d'identifier le rôle du Thé vert dans les signalements reçus, l'Anses a analysé l'imputabilité des cas reçus jusqu'au 5 mai 2011.

Parmi les cas examinés, cinq ont été jugés d'imputabilité douteuse, quatre ont été jugés d'imputabilité plausible, sept ont été jugés d'imputabilité vraisemblable et un a été jugé d'imputabilité très vraisemblable.

Les cas d'imputabilité douteuse résultent de l'identification d'une autre étiologie démontrée (hépatite E), très probable (hépatite auto-immune, cirrhose biliaire primitive) ou probable (tentative de suicide avec notamment du paracétamol). Le cinquième cas d'imputabilité douteuse résulte d'une incertitude chronologique concernant le délai d'apparition (hépatite cytolytique découverte deux mois après l'arrêt du traitement).

Les cas d'imputabilité plausible traduisent une incertitude quant au rôle éventuel de médicaments connus pour leur hépatotoxicité (cimétidine, paroxétine), de plantes suspectées d'être associées à des atteintes hépatiques (Valériane) ou d'acide linoléique conjugué consommé simultanément en quantité inconnue.

Pour les sept cas d'imputabilité vraisemblable, il y a un délai d'apparition compatible et une évolution suggestive à l'arrêt des prises, mais les autres étiologies ne peuvent être ni exclues, ni démontrées. Ainsi, une hépatite auto-immune est suspectée dans deux cas ; dans d'autres cas, il est impossible d'exclure une hépatite virale, en l'absence de tests sérologiques pratiqués ; dans les autres cas, il y a eu une prise simultanée de médicaments potentiellement hépatotoxiques (acide valproïque, méthotrexate, chlorure de trospium, éthinyloestradiol/gestodène) ou d'autres compléments alimentaires contenant des ingrédients potentiellement hépatotoxiques (Ignose).

Le cas d'imputabilité très vraisemblable concerne une jeune femme de 19 ans ayant consommé six bols d'infusion de Thé vert par jour pendant trois mois dans le cadre d'un régime amincissant. A l'arrêt de la consommation, les transaminases se sont normalisées et les douleurs abdominales ont disparu. Aucune autre étiologie n'était connue.

La conclusion du comité d'experts spécialisés (CES) ayant réalisé l'expertise collective est que les cas d'hépatites étudiés ne permettent pas d'incriminer formellement le Thé vert car la plupart peuvent être dus à d'autres causes (hépatite virale, hépatite auto-immune, prise concomitante d'autres substances connues pour leur hépatotoxicité). Néanmoins, il convient de poursuivre une surveillance attentive des cas déclarés dans le système de nutrivigilance.

➤ **Hydrocotyle** [48] [65]

L'Hydrocotyle (*Centella asiatica* (L.) Urban, famille des Apiacées) est une plante médicinale inscrite à la 8<sup>ème</sup> édition de la Pharmacopée Européenne. En France, elle entre dans la composition de médicaments utilisés dans le traitement (par voie orale) de l'insuffisance veineuse chronique, ainsi que dans le traitement (par voie locale) de pathologies cutanées comme des ulcérations de la peau. Dans d'autres pays du monde, elle est parfois utilisée dans le traitement de l'obésité.

Or, cette plante contient des dérivés triterpéniques pentacycliques potentiellement hépatotoxiques, et des cas d'atteintes hépatiques consécutives à la consommation d'Hydrocotyle ont été rapportés dans la littérature.

On peut citer par exemple trois cas de lésions hépatiques avec jaunisse, survenues chez des femmes de 61, 52 et 49 ans sans antécédents médicaux, à la suite de la consommation de comprimés contenant de l'Hydrocotyle. Ces comprimés étaient pris dans le but de perdre du poids, et les atteintes hépatiques sont survenues après trois à huit semaines de traitement. L'état des trois patientes s'est amélioré après l'arrêt du traitement et la prise d'acide ursodésoxycholique à raison de 10 mg/kg/jour, et chez la patiente de 61 ans, les atteintes hépatiques ont récidivé après la reprise de la consommation d'Hydrocotyle. Or, l'acide ursodésoxycholique a des propriétés hydrophiles et protectrices vis-à-vis des membranes des hépatocytes ; c'est également un agent cholérétique et immunomodulateur, et il est utilisé dans le traitement des maladies associées à une cholestase. Donc on ne peut pas être certain que l'amélioration de l'état des trois patientes soit uniquement dû à l'arrêt de la consommation d'Hydrocotyle. De plus, il se peut que certains facteurs environnementaux

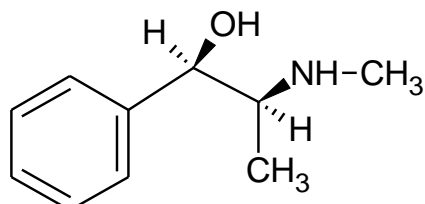
et une susceptibilité individuelle aient prédisposé ces patientes au développement de lésions hépatiques à la suite de la consommation de cette plante.

Par ailleurs, un cas d'hépatite aiguë, survenue chez une jeune fille de 15 ans, et consécutif à un traitement simultané par la lymécycline et par un produit de phytothérapie acheté sur internet et contenant de l'Hydrocotyle, a également été rapporté dans la littérature. Le traitement par la lymécycline (un antibiotique de la classe des tétracyclines) avait débuté huit semaines avant la survenue de l'hépatite, et celui par le produit de phytothérapie avait débuté six semaines avant (les doses d'Hydrocotyle étaient de 20 mg par jour). Immédiatement après l'arrêt des deux thérapeutiques, prises dans le but de traiter de l'acné, la fonction hépatique s'est améliorée. Hormis ces deux traitements, il n'y avait pas d'autres causes pour cette atteinte hépatique. Bien que les tétracyclines soient connues pour provoquer des hépatites aiguës et/ou des cholestases, il est peu probable que la lymécycline soit responsable de ce cas d'hépatite aiguë, à cause du délai de survenue de l'hépatite (qui est habituellement de quatre à six jours avec les tétracyclines), et à cause du fait qu'il n'y ait pas eu de cholestase.

#### **2.1.1.4. Cardiotoxicité et neurotoxicité : exemple de l'Ephédra [7] [40] [58] [92]**

L'Ephédra est une plante de la famille des Ephédracées, utilisée en médecine traditionnelle chinoise et inscrite à la 8<sup>ème</sup> édition de la Pharmacopée Européenne. Les parties aériennes séchées d'une des trois espèces d'Ephédra suivantes : *E. sinica*, *E. equisetina* ou *E. intermedia*, servent à la préparation de Ma Huang (ou Ephédra chinois).

L'Ephédra contient notamment de l'éphédrine (plus précisément de la (-)-éphédrine), une substance coupe-faim qui possède également des propriétés cardiovasculaires (augmentation de la tension artérielle et du débit cardiaque, vasoconstriction périphérique), bronchodilatatrices et psychostimulantes.



**Figure 12 : Structure de la (-)-éphédrine**



Il y a quelques années, cette plante a connu un regain d'intérêt comme adjuvant à la perte de poids en association avec la caféine, ou comme énergisant.

Or, de nombreux incidents sont survenus à la suite de la consommation de compléments alimentaires à base d'Ephédra, comme par exemple des accidents cardiovasculaires (infarctus), des accidents vasculaires cérébraux, des troubles psychiatriques, etc.

En France, l'ANSM a donc décidé, en 2003, d'interdire la prescription, la délivrance et l'administration à l'homme de la plante Ephédra ou Ma Huang, ainsi que l'importation, la préparation, la prescription et la délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières y compris les préparations homéopathiques à des dilutions inférieures ou égales à la cinquième dilution centésimale hahnemannienne contenant de l'éphédrine et de l'Ephédra ou Ma Huang.

En conclusion, les plantes médicinales peuvent, tout comme les médicaments classiques, générer des effets indésirables. Parfois, l'usage de plantes peut même être à l'origine d'intoxications, c'est ce que nous allons étudier dans la partie suivante.

### **2.1.2. Intoxications**

Des effets toxiques peuvent apparaître en cas de consommation de plantes médicinales à des doses trop élevées ; nous étudierons quelques exemples dans une première partie. De plus, il arrive parfois que des plantes médicinales soient substituées par des plantes toxiques, entraînant alors des intoxications ; c'est ce que nous développerons dans une seconde partie.

#### **2.1.2.1. Surdosage**

La feuille de Sauge officinale (*Salvia officinalis* L., famille des Lamiacées), qui est inscrite à la 8<sup>ème</sup> édition de la Pharmacopée Européenne, contient de la thuyone, une cétone monoterpénique convulsivante à forte dose (plus de 15 grammes de feuilles par dose), mais aussi à faibles doses répétées. [36]

La feuille de Ginkgo (*Ginkgo biloba* L., famille des Ginkgoacées), qui est inscrite à la 8<sup>ème</sup> édition de la Pharmacopée Européenne, peut quant à elle provoquer des effets

indésirables à type de diarrhée, nausées, vomissements, agitation, faiblesse lorsqu'elle est utilisée à des doses supérieures à celles recommandées. [34]

Par ailleurs, la consommation de compléments alimentaires à base de bulbe d'Ail (*Allium sativum* L., famille des Alliacées), qui est inscrit à la 8<sup>ème</sup> édition de la Pharmacopée Européenne, peut provoquer des saignements lorsque les doses usuelles sont largement dépassées. [92]

Ces exemples montrent qu'il est important de ne pas dépasser les doses recommandées.

### **2.1.2.2. Substitution de plantes médicinales par des plantes toxiques**

Les plantes médicinales vendues en vrac ou entrant dans la composition de préparations peuvent être substituées par des plantes toxiques de façon partielle ou totale, accidentelle ou volontaire (falsification), avec pour conséquence un risque d'intoxication des consommateurs.

Les substitutions accidentelles peuvent résulter d'une confusion à cause d'une ressemblance entre les plantes confondues ou à cause de noms voisins.

Nous illustrerons ces deux cas de figure avec des exemples.

#### **2.1.2.2.1. Confusion à cause d'une ressemblance**

Nous développerons l'exemple de la confusion entre la Badiane de Chine et la Badiane du Japon, ainsi que les confusions avec la Digitale pourpre.

##### ➤ **Confusion entre la Badiane de Chine et la Badiane du Japon** [2] [40]

En 2001, la mise sur le marché, la délivrance et l'utilisation de la Badiane de Chine (*Illicium verum* H., famille des Illiciacées) ont été suspendues en France. En effet, des convulsions avaient été observées chez des adultes et des nourrissons ayant consommé des infusions de Badiane (censées contenir de la Badiane de Chine) aux Pays-Bas et en France, et les enquêtes avaient révélé que cette dernière avait été partiellement substituée par de la Badiane du Japon (*Illicium religiosum* S. et Z., famille des Illiciacées), qui est une plante neurotoxique dont l'usage est interdit en France, et dont les fruits ressemblent

beaucoup à ceux de la Badiane de Chine. Les molécules à l'origine des propriétés convulsivantes des fruits de la Badiane du Japon sont des lactones sesquiterpéniques (anisatine, néo-anisatine, pseudo-anisatine et dérivés apparentés). Les fruits de la Badiane de Chine en contiennent également, mais en très faible quantité.

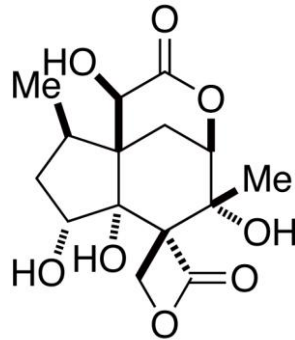


Figure 13 : Structure de l'anisatine

Cette décision de suspension a été levée en 2007, à la suite de la révision de la monographie de la Badiane de Chine ; cette monographie actualisée permet d'éviter d'éventuelles substitutions de cette plante par d'autres espèces de Badiane, notamment celle du Japon, grâce à une meilleure description du fruit et à la description d'une méthode d'analyse en laboratoire (par chromatographie sur couche mince).

➤ **Confusions avec la Digitale pourpre** [18] [36] [37] [40] [73]

La Digitale pourpre (*Digitalis purpurea* L., famille des Plantaginacées) est une plante très toxique par la présence d'hétérosides à visée cardiaque, les cardénolides ou digitoxosides, parmi lesquels figure la digitoxine (ou digitaline).

Des intoxications dues à la consommation d'infusions de feuilles de Digitale pourpre, à la suite d'une confusion avec des feuilles de Bourrache (*Borago officinalis* L., famille des Boraginacées) ont déjà eu lieu. Les symptômes de l'intoxication sont typiques. Après des troubles digestifs, on observe une phase d'anxiété et surtout des troubles cardiaques : forte bradycardie, fibrillation, tachycardie ventriculaire extrasystole, la mort pouvant survenir par syncope cardiaque. Pour pouvoir différencier les feuilles de ces deux plantes, il faut savoir que la face inférieure de la feuille de Digitale pourpre est très pubescente, ce qui lui confère un toucher velouté et très doux, alors que la feuille de Bourrache est recouverte de poils rudes, ce qui lui confère un toucher rêche.



Figure 14 : Photographies de feuilles de Digitale pourpre (a) ; de feuilles et de fleurs de Bourrache (b)  
(BOTINEAU M.)

De plus, des rapports de cas d'intoxication aux feuilles de Digitale pourpre, à la suite d'une confusion avec des feuilles de Consoude officinale (*Symphytum officinale* L., famille des Boraginacées) destinées à être consommées en tisane ou en salade, ont également été rapportés dans la littérature. Citons par exemple le cas d'une femme de 62 ans, ayant un diabète de type 2 traité par insuline, et ayant consommé une tisane censée être à base de feuilles de Consoude officinale. Environ quatre heures après la consommation de la tisane, elle a eu des nausées, des vomissements répétés, un engourdissement des bras et une céphalée, et elle s'est présentée au service des urgences d'un hôpital. Un diagnostic provisoire de gastrite aiguë a été posé, et on a administré à cette patiente du métoprolol pour réduire ses nausées et ses vomissements. Puis des signes de cardiotoxicité sévère sont apparus. Une intoxication à la Digitale pourpre a alors été suspectée, et on a trouvé chez cette patiente des taux plasmatiques élevés de digoxine (un métabolite de la digitoxine). Il s'est avéré que la plante utilisée pour réaliser la tisane n'était pas de la Consoude officinale mais bien de la Digitale pourpre. Au final, la patiente s'est rétablie, et elle n'a pas eu de séquelles. Pour éviter de confondre ces deux plantes, il faut savoir que les feuilles de Consoude officinale portent des poils raides, et donc elles n'ont pas le toucher velouté de la Digitale pourpre.



Figure 15 : Photographies de feuilles de Digitale pourpre (a) et de feuilles de Consoude officinale (b)  
(BOTINEAU M.)

#### **2.1.2.2.2. Confusion à cause de noms voisins** [20] [24] [66] [92]

En Belgique, au début des années 1990, une insuffisance rénale terminale d'évolution rapide a été décelée chez deux femmes soumises à un traitement amaigrissant dans une même clinique spécialisée. En fait, une préparation à base de plantes chinoises venait d'être ajoutée aux médicaments utilisés habituellement dans cette clinique, et il s'est avéré que des échantillons censés contenir *Stephania tetrandra* S.Moore, une plante de la famille des Ménispermacées largement utilisée et réputée non néphrotoxique, contenaient en réalité *Aristolochia fangchi* W., une plante de la famille des Aristolochiacée, hautement néphrotoxique en raison de la présence d'acides aristolochiques. D'autres cas similaires ont été décelés en Belgique. La confusion pouvait s'expliquer par le fait qu'en chinois ces deux plantes ont des noms très voisins : « Han fang ji » pour *Stephania tetrandra* S.Moore ; « Guang fang ji » pour *Aristolochia fangchi* W.

Par ailleurs, en France dans la région de Toulouse en 1994, deux cas d'insuffisance rénale terminale sont survenus dans les mêmes conditions chez des patientes âgées de 23 et 27 ans ayant pris des préparations de plantes chinoises à visée amaigrissante censées être à base de *Stephania tetrandra* S.Moore ; puis deux autres cas ont été notifiés dans la région de Nice. Au total, sept cas ont été recensés entre 1994 et 2000, sachant que la

consommation de plantes chinoises par ces patients avait eu lieu entre 1989 et 1992. Il s'est avéré que *Stephania tetrandra* S.Moore avait été substituée par *Aristolochia fangchi* W. A la suite de ces découvertes, un arrêté ministériel a interdit les plantes *Stephania tetrandra* S.Moore et *Aristolochia fangchi* W. en France.

Une monographie de contrôle concernant les acides aristolochiques dans les drogues végétales figure à la dernière édition de la Pharmacopée Européenne. Cette monographie décrit deux procédés (chromatographie sur couche mince et chromatographie liquide) permettant de dépister les acides aristolochiques présents dans les drogues végétales au-delà des limites prescrites, et un procédé (chromatographie liquide couplée à une spectrométrie de masse) permettant de confirmer la présence d'acide aristolochique I à des niveaux supérieurs ou égaux à 2 ppm. Ces essais s'appliquent aux drogues végétales qui sont supposées ne pas contenir d'acides aristolochiques, mais qui pourraient faire l'objet de falsifications ou de substitutions par des matières végétales qui en contiennent.

Ainsi, il est important d'utiliser le nom scientifique des plantes plutôt que leur nom commun, pour éviter les confusions.

En conclusion, la réalisation des contrôles requis par la Pharmacopée pour les plantes médicinales devrait permettre de réduire les risques de commercialisation de produits de phytothérapie contaminés par des plantes toxiques.

Parfois, ce sont des substances non végétales qui contaminent les plantes médicinales. C'est ce que nous allons développer dans la partie suivante.

### **2.1.3. Contamination par des substances non végétales**

Les plantes médicinales peuvent être contaminées par des micro-organismes, des toxines microbiennes, des parasites, des métaux lourds, des résidus de pesticides et de solvants, des substances radioactives.

Nous étudierons successivement ces différents types de contaminants.

#### **2.1.3.1. Micro-organismes** [45] [92]

Les micro-organismes présents dans le sol, le fumier et les poussières contaminent en général les drogues végétales. Leur nombre varie considérablement d'une drogue à l'autre, et se situe entre  $10^2$  et  $10^8$  germes par gramme de plantes, pour la quasi-totalité des saprophytes habituels, avec la présence possible de germes issus des contaminations

fécales. Mais la quantité totale de micro-organismes est en réalité peu significative ; ce qui importe surtout, c'est de garantir l'absence de germes pathogènes (comme *Salmonella* par exemple), qui pourraient provoquer des infections chez les consommateurs.

Pour limiter la présence de germes dans les drogues végétales, il n'existe que très peu de procédés qui ne portent atteinte aux constituants présents.

En revanche, on peut appliquer certaines mesures de prévention, comme par exemple : maintenir la drogue végétale sèche à tout moment ; la garder dans des conteneurs fermés ou des sacs propres ; assurer une circulation d'air appropriée durant le stockage et le transport ; ne pas placer les sacs directement sur le sol ; maintenir les installations de stockage et de transport exemptes d'animaux et de rongeurs.

La Pharmacopée Européenne propose des spécifications concernant la qualité microbiologique des préparations pharmaceutiques. Les médicaments à base de plantes présentent des normes différentes, selon que l'eau bouillante intervient ou non. En effet, lors de la préparation d'une infusion, la quantité de germes présents décroît dans des proportions importantes.

### **2.1.3.2. Toxines microbiennes** [24] [45] [51] [53]

Les drogues végétales peuvent également être contaminées par des toxines microbiennes, comme des endotoxines bactériennes et des mycotoxines.

Comme exemples de mycotoxines, on peut citer les aflatoxines et les ochratoxines.

Les aflatoxines sont des substances cancérigènes et génotoxiques, produites par certaines espèces de moisissures du genre *Aspergillus* (comme *Aspergillus flavus* L.) qui se développent lorsque le degré de température et d'humidité est élevé. Elles peuvent se retrouver dans une large variété de plantes médicinales, en particulier des racines telles que le Gingembre et le Curcuma. L'aflatoxine B1 est considérée comme la plus toxique. Selon la 8<sup>ème</sup> édition de la Pharmacopée Européenne, la teneur en aflatoxine B1 des drogues végétales ne doit pas dépasser 2µg/kg. Cette même Pharmacopée décrit une méthode de recherche et de quantification de l'aflatoxine B1 par chromatographie liquide, pour la racine d'Harpagophyton, le Gingembre et les Sénéés.

Parmi les ochratoxines figure l'ochratoxine A, qui est produite par des espèces de moisissures des genres *Aspergillus* ou *Penicillium*. Elle possède notamment des propriétés néphrotoxiques.

D'autres types de champignons peuvent produire des toxines, comme par exemple *Fusarium* ou *Alternaria*.

### **2.1.3.3. Parasites**

Les plantes peuvent également être souillées par des parasites propagés par les animaux.

Comme exemple de parasite, on peut citer l'échinocoque (*Echinococcus multilocularis*). C'est un ver plat qui pond ses œufs dans l'intestin des animaux infectés. Ces œufs sont évacués dans l'environnement par les déjections, et peuvent ainsi contaminer les végétaux. Les principaux animaux impliqués dans la propagation de ces œufs sont le campagnol, le renard, le chien et le chat. L'homme peut à son tour être contaminé en consommant des plantes ou des fruits sauvages crus (comme par exemple la Myrtille), prélevés au niveau du sol et porteurs de ces œufs ; il risque alors de contracter une maladie, l'échinococcose alvéolaire, qui est rare et qui atteint généralement le foie. La cuisson est le seul moyen de détruire les œufs. En France, les zones à risque pour le développement de cette maladie sont la Franche-Comté, la Lorraine, les Alpes et le Massif central [19]. Mais le risque de contamination des plantes médicinales par les œufs de ce parasite concerne surtout les plantes de cueillette, qui restent minoritaires par rapport aux plantes de culture ; par ailleurs, ces plantes de cueillette sont le plus souvent consommées en infusion, et l'eau bouillante détruit les œufs du parasite.

### **2.1.3.4. Métaux lourds [36] [67] [74]**

Les plantes peuvent absorber et accumuler les métaux lourds présents dans l'environnement ; les plus cités sont le plomb, le cadmium et le mercure.

Ces métaux sont absorbés par les racines, et y demeurent le plus souvent ; certains peuvent passer dans les parties aériennes (tiges, feuilles), notamment si leur concentration augmente dans le sol. Par exemple, le plomb reste dans les racines alors que le cadmium passe plus facilement dans les parties aériennes.

Les quantités absorbées demeurent faibles ; elles varient selon les plantes, selon la concentration des métaux dans le milieu et selon les caractéristiques du milieu. Mais on ne connaît pas les effets à long terme, sur l'organisme humain et à la suite de prises répétées, des métaux lourds présents dans les drogues végétales.



La dernière édition de la Pharmacopée Européenne ne mentionne pas de méthode de contrôle des métaux lourds présents dans les drogues végétales.

#### **2.1.3.5. Résidus de pesticides** [24] [51]

Les pesticides sont des produits utilisés pour la protection des plantes contre les insectes, les champignons, les mauvaises herbes, les rongeurs. Ils sont employés notamment en cas de culture à grande échelle pour des raisons d'ordre économique mais aussi toxicologique car leurs cibles sont parfois potentiellement dangereuses pour la santé (par exemple les moisissures produisant des aflatoxines).

Ces pesticides peuvent se retrouver ensuite à l'état de résidus dans les drogues végétales issues de plantes traitées. Par ailleurs, étant donné qu'ils peuvent persister pendant des années dans l'environnement, ils peuvent contaminer accidentellement des plantes qui n'ont pas été traitées.

De nombreux pays possèdent une réglementation stricte concernant l'usage de ces produits ; mais dans certains pays, celle-ci est absente ou ignorée, ce qui augmente le risque de contamination des plantes.

Le problème est qu'une exposition à long terme à des résidus de pesticides pourrait être dangereuse pour la santé.

Une monographie sur les résidus de pesticides dans les drogues végétales figure à la dernière édition de la Pharmacopée Européenne. Elle mentionne les valeurs limites pour plusieurs pesticides, mais ne décrit pas de méthode d'analyse.

#### **2.1.3.6. Autres contaminations** [36] [92]

Les médicaments à base de plantes peuvent contenir des résidus de solvants utilisés pour leur fabrication. Ces solvants sont généralement l'éthanol ou le méthanol. Ils sont plus ou moins toxiques.

Par ailleurs, les plantes médicinales peuvent être exposées à des substances radioactives. Les normes de contamination radioactive en vigueur pour les plantes médicinales sont celles concernant tout produit alimentaire, soit un maximum de 600 Bq/kg.

En conclusion, il faut se méfier des préparations de phytothérapie qui n'ont pas le statut de médicament, car elles ne bénéficient pas des contrôles rigoureux auxquels sont

soumis les médicaments et risquent davantage d'être contaminées par des plantes toxiques ou par d'autres substances non végétales, ce qui augmente le risque de survenue d'incidents chez les consommateurs.

Un autre risque de la phytothérapie est celui des interactions entre les plantes médicinales et les médicaments ; c'est ce que nous allons étudier dans la partie suivante.

## **2.2. Risque d'interactions entre plantes médicinales et médicaments**

Contrairement aux médicaments de synthèse, les plantes médicinales et les produits de phytothérapie contiennent de nombreux principes actifs. Ainsi, le risque d'interactions entre les plantes et les médicaments est, en théorie, supérieur au risque d'interactions entre les médicaments. Des rapports de cas et des études cliniques ont souligné l'existence de nombreuses interactions, bien que les relations de cause à effet n'aient pas toujours été établies.

Par ailleurs, ce risque est augmenté chez les personnes âgées, qui sont souvent polymédicamentées.

Le mécanisme de ces interactions peut être d'ordre pharmacocinétique ou pharmacodynamique. [63]

Nous étudierons successivement ces deux mécanismes, en les illustrant par des exemples. Les listes d'interactions ne sont pas exhaustives.

### **2.2.1. Interactions pharmacocinétiques**

Les interactions pharmacocinétiques consistent soit en une modification de l'absorption des médicaments associés aux plantes, soit en une modification de leur métabolisme. [92]

#### **2.2.1.1. Modification de l'absorption** [92]

Prenons l'exemple des laxatifs de lest, constitués par des classes de produits appartenant aux gommes, mucilages, pectines et fibres végétales (Guimauve, Lin, Psyllium) ; ils forment des solutions colloïdales qui « piègent » les médicaments et ralentissent leur absorption. Il est donc conseillé de prendre ces laxatifs à distance des autres médicaments (plus de deux heures si possible).

### **2.2.1.2. Modification du métabolisme**

Nous allons tout d'abord expliquer le principe de la modification du métabolisme des médicaments, puis nous étudierons quelques exemples de plantes susceptibles d'interagir avec les médicaments selon ce mécanisme.

#### **2.2.1.2.1. Principe**

La plupart des médicaments sont métabolisés dans l'organisme, c'est-à-dire qu'ils subissent des transformations grâce à l'action de nombreuses enzymes. Ces transformations ont lieu surtout dans le foie, et parfois dans d'autres tissus (poumons, reins, sang, etc.).

Le métabolisme des médicaments se décompose en trois phases, aboutissant au final à leur élimination dans la bile et l'urine. La phase I correspond à des réactions d'oxydo-réduction et d'hydrolyse. La phase II est une étape de conjugaison (liaison du médicament à des molécules qui le rendent hydrosoluble, facilitant ainsi son élimination biliaire ou urinaire sous forme inactive). La phase III correspond au transport des médicaments, et surtout des dérivés conjugués, au travers des membranes.

Le cytochrome P450 (CYP) constitue une superfamille d'enzymes métabolisant un grand nombre de médicaments mais également des substances endogènes. Ces enzymes catalysent des réactions de phase I. Un grand nombre de plantes et de composants naturels isolés de plantes ont été identifiés comme étant des substrats inhibiteurs ou inducteurs de différentes isoenzymes du CYP. Les substances qui induisent les isoenzymes du CYP augmentent leur synthèse et donc leur activité enzymatique. Ainsi, en cas d'administration d'un inducteur enzymatique avec un médicament métabolisé par le ou les CYP induits, le métabolisme de ce médicament est augmenté, ce qui se traduit le plus souvent par une diminution de sa concentration plasmatique et une diminution de sa demi-vie, d'où une diminution de son activité. L'effet inducteur est peu spécifique : un inducteur peut augmenter la synthèse et l'activité enzymatique d'une ou plusieurs isoenzymes du CYP. En ce qui concerne l'inhibition du CYP par des inhibiteurs enzymatiques, elle se manifeste rapidement, avec le plus souvent une augmentation de la concentration plasmatique et de la demi-vie du médicament dont le métabolisme a été inhibé, avec un risque de toxicité. [62] [63] [89]

Les interactions pharmacocinétiques peuvent également faire intervenir les transporteurs de médicaments, comme la glycoprotéine P. C'est une pompe, présente dans les membranes de certaines cellules, et qui expulse hors de la cellule toutes sortes de

substrats, dont des médicaments. Elle est localisée dans plusieurs tissus, tels que les intestins, les reins, le foie, le système immunitaire, la barrière hémato-encéphalique et placentaire. Elle diminue l'absorption intestinale des médicaments substrats, et augmente leur élimination hépatique et rénale. Elle joue aussi un rôle dans leur distribution, comme au niveau de la barrière hémato-encéphalique où elle s'oppose à leur diffusion dans le cerveau. Comme le CYP, la glycoprotéine P est sensible à l'induction ou l'inhibition par les plantes ou les constituants de plantes. L'induction de l'expression de la glycoprotéine P entraîne une diminution des concentrations des médicaments associés, qui sont des substrats de cette protéine ; à l'inverse, son inhibition entraîne une augmentation des concentrations de ces médicaments. [32] [38] [47] [63]

Nous allons étudier dans la partie suivante quelques exemples de plantes ayant un effet inducteur ou inhibiteur enzymatique.

#### **2.2.1.2.2. Exemples de plantes ayant un effet inducteur ou inhibiteur enzymatique**

Nous détaillerons successivement les cas du Millepertuis, de l'Echinacée, du Ginkgo et de l'Harpagophyton.

##### ➤ **Millepertuis**

Le Millepertuis (*Hypericum perforatum* L., famille des Hypéricacées) est une plante médicinale inscrite à la 8<sup>ème</sup> édition de la Pharmacopée Européenne. Il possède des propriétés antidépressives et cicatrisantes. La molécule responsable des propriétés cicatrisantes est l'hyperforine, un dérivé du phloroglucinol. [36]

En France, cette plante entre dans la composition de médicaments non remboursés par la Sécurité Sociale, en vente libre en pharmacie et indiqués dans les manifestations dépressives légères et transitoires. Certains contiennent un extrait sec hydro-alcoolique de Millepertuis (ARKOGELULES MILLEPERTUIS®, ELUSANES MILLEPERTUIS®, PROCALMIL®, PROSOFT®), d'autres contiennent un extrait sec méthanolique de Millepertuis (MILDAC®). [90]

De nombreux produits à base de cette plante sont également commercialisés dans les magasins de diététique, dans certains supermarchés, ou accessibles sur internet.

Or, c'est un inducteur enzymatique ; il induit certaines isoenzymes du cytochrome P450, notamment l'isoenzyme CYP3A4, ainsi que l'expression de la glycoprotéine P. [23]

La molécule responsable de cet effet inducteur enzymatique est l'hyperforine. [64]

Ces interactions entraînent une diminution des concentrations plasmatiques des médicaments qui sont des substrats des CYP concernés ou de la glycoprotéine P, et qui sont associés à cette plante. Cela risque de baisser leur efficacité, voire d'annuler l'effet thérapeutique attendu. [13]

Pour certains médicaments, ces interactions peuvent se traduire par des manifestations cliniques plus ou moins graves, comme par exemple des événements thrombotiques sous anticoagulant oral ou des rejets de greffe sous immunosuppresseur.[90]

Il a également été décrit dans la littérature des cas de saignements génitaux inattendus et de grossesses non désirées chez des femmes sous contraceptif oral et prenant du Millepertuis. [23]

Les principales interactions pharmacocinétiques signalées avec les extraits secs de Millepertuis sont indiquées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 3 : Principales interactions pharmacocinétiques du Millepertuis

<b>Associations contre-indiquées</b>
Anticoagulants oraux (warfarine, acénocoumarol, fluindione)
Anticonvulsivants sauf carbamazépine (déconseillée), gabapentine et vigabatrine
Contraceptifs oraux
Digoxine
Immunosuppresseurs (ciclosporine, sirolimus, tacrolimus)
Antirétroviraux inhibiteurs de protéases (amprénavir, atazanavir, fosamprénavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)
Irinotécan

Théophylline
Inhibiteurs des tyrosine-kinases (erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, sorafenib, sunitinib)
Vérapamil
<b>Associations déconseillées</b>
Carbamazépine
Télithromycine
Cyprotérone
Ivabradine
<b>Associations nécessitant des précautions d'emploi</b>
Propafénone
<b>Associations à prendre en compte</b>
Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons
Midazolam

En cas d'association fortuite entre cette plante et les médicaments cités ci-dessus, il faut arrêter progressivement la prise de Millepertuis et contrôler la concentration plasmatique du médicament associé avant puis après l'arrêt ; si le médicament associé est un anticoagulant oral, l'INR doit être contrôlé avant puis après l'arrêt. [90]

### ➤ **Echinacée**

L'Echinacée (genre *Echinacea*, famille des Astéracées) est une plante médicinale largement utilisée en Europe et en Amérique du nord pour améliorer les capacités de défense naturelle de l'organisme en cas de rhume, grippe, maux de gorge, etc.

Trois espèces sont utilisées en thérapeutique ; il s'agit d'*Echinacea purpurea* (L.) Moench, *Echinacea angustifolia* D.C. et *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt. Leurs racines sont inscrites à la 8<sup>ème</sup> édition de la Pharmacopée Européenne, ainsi que les parties aériennes d'*Echinacea purpurea* (L.) Moench. [36]

En France, elles n'ont pas d'indications thérapeutiques officielles, mais elles entrent dans la composition de compléments alimentaires, comme ALVITYL Défenses® ou ENDUROL système immunitaire®.

Or, l'Echinacée pourrait inhiber le CYP3A4 *in vitro*. De plus, Bossaer J.B. et Odle B.L. ont rapporté en 2012 le premier cas d'interaction probable entre l'Echinacée et l'étoposide, un anticancéreux principalement métabolisé par le CYP3A4, chez un homme de 61 ans, ayant un cancer du poumon non à petites cellules récemment diagnostiqué, ayant commencé une chimioradiothérapie simultanée avec du cisplatine et de l'étoposide, et ayant consommé de l'Echinacée. Selon le rapport de cas, une interaction entre l'Echinacée et l'étoposide pourrait être impliquée dans la survenue d'une thrombocytopenie sévère chez ce patient lors de son premier cycle de chimiothérapie [35]. Le mécanisme de cette interaction pourrait être une inhibition du CYP3A4 par la plante, entraînant une augmentation de la concentration plasmatique de l'étoposide, et donc une augmentation de sa toxicité hématologique.

Ainsi, par précaution, il faudrait éviter d'associer l'Echinacée avec les médicaments qui sont des substrats du CYP3A4. La liste des substrats du CYP3A4 figure à l'annexe 8. [44]

## ➤ **Ginkgo**

Le Ginkgo (*Ginkgo biloba* L., famille des Ginkgoacées) est une plante médicinale très employée en Europe et aux Etats-Unis. [34]

Ses feuilles sont inscrites à la 8<sup>ème</sup> édition de la Pharmacopée Européenne.

Elles sont utilisées pour améliorer la circulation cérébrale, et comme veinotoniques.[37]

Elles diminuent la viscosité sanguine et augmentent le débit sanguin au cerveau. Elles ont également une action antiagrégante qui est due au ginkgolide B, un diterpène. [72]

De plus, elles réduisent l'inflammation, l'allergie, la bronchoconstriction, et augmentent les taux d'insuline et de peptide-C (qui fait partie du précurseur de l'insuline) en augmentant l'activité des cellules bêta du pancréas ; elles sont également antioxydantes *in vitro*. [34]

En France, les extraits de feuilles de Ginkgo entrent dans la composition de plusieurs médicaments de phytothérapie (GINKOGINK®, GINKOR FORT®, TANAKAN®,

TRAMISAL®, VITALOGINK®) appartenant à la classe des vasodilatateurs périphériques, et indiqués dans le déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences), la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade II), les baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire, les baisses d'acuité auditive, certains syndromes vertigineux et/ou acouphènes présumés d'origine vasculaire, et le phénomène de Raynaud. [11]

Le Ginkgo est également vendu en dehors du circuit pharmaceutique, notamment sur internet.

Or, un essai pharmacocinétique a révélé une diminution des concentrations plasmatiques de l'oméprazole (un substrat du CYP2C19) à la suite de la prise concomitante de Ginkgo, le mécanisme possible étant une induction du CYP2C19. De plus, un rapport de cas mentionne une interaction probable entre le Ginkgo et deux anticonvulsivants substrats du CYP2C19 : l'acide valproïque et la phénytoïne, le mécanisme possible étant également une induction du CYP2C19. [64]

Ainsi, il faudrait éviter d'associer cette plante avec les médicaments qui sont des substrats du CYP2C19 comme l'oméprazole, l'acide valproïque ou la phénytoïne,

➤ **Harpagophyton** [58] [85] [91]

L'Harpagophyton (*Harpagophytum procumbens* (Burch.) DC, famille des Pédaliacées) est une plante médicinale inscrite à la 8<sup>ème</sup> édition de la Pharmacopée Européenne. Sa racine secondaire tubérisée est traditionnellement utilisée dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures (voie orale ou usage externe), et dans le traitement des troubles digestifs (flatulences, ballonnements) s'accompagnant de manque d'appétit. Elle entre dans la composition de médicaments et de compléments alimentaires.

Or, cette plante pourrait interagir avec les médicaments anticoagulants. En effet, un cas d'interaction a été signalé avec la warfarine (un anticoagulant oral), le mécanisme probable étant une inhibition du cytochrome P450 par la plante.

Il est donc déconseillé d'associer l'Harpagophyton avec les médicaments anticoagulants.

Passons maintenant à l'étude des interactions pharmacodynamiques.



## **2.2.2. Interactions pharmacodynamiques**

En ce qui concerne les interactions pharmacodynamiques, il peut s'agir soit d'une synergie d'action lorsqu'une plante médicinale potentialise l'action d'un médicament, soit d'un antagonisme lorsqu'une plante médicinale diminue l'efficacité d'un médicament. [63]

Nous allons étudier successivement les exemples du Millepertuis, des plantes anti-agrégantes, des laxatifs stimulants anthracéniques et des algues du genre *Fucus*.

### **2.2.2.1. Millepertuis** [84] [90]

Le Millepertuis inhibe la recapture neuronale de la sérotonine et d'autres neurotransmetteurs dans le cerveau.

Il peut ainsi interagir avec les molécules ayant un effet sérotoninergique comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (sertraline, fluoxétine, citalopram, fluvoxamine, paroxétine), les inhibiteurs de la monoamine oxydase non sélectifs (iproniazide), les inhibiteurs de la monoamine oxydase sélectifs A (moclobémide, toloxatone) et le linézolide.

Cette interaction pharmacodynamique, qui consiste en une addition des effets sérotoninergiques, peut entraîner l'apparition d'un ensemble d'effets indésirables décrit comme le « syndrome sérotoninergique » (nausées, vertiges, céphalées, anxiété, douleurs abdominales, agitation, confusion mentale).

Cela a fait l'objet de plusieurs rapports de cas, qui ont été publiés dans la littérature.

### **2.2.2.2. Plantes anti-agrégantes** [14] [64] [68] [92]

Comme exemples de plantes anti-agrégantes, on peut citer le Ginkgo (*Ginkgo biloba* L.), l'Ail (*Allium sativum* L.) et le Ginseng asiatique ou coréen (*Panax ginseng* C.A. Meyer).

D'après le thésaurus des interactions médicamenteuses, l'utilisation de plusieurs anti-agrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association aux anticoagulants oraux, aux thrombolytiques, à l'héparine et aux molécules apparentées, et elle doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique régulière.

Cela vaut aussi pour les plantes anti-agrégantes, qui peuvent ainsi potentialiser l'effet des médicaments ou autres plantes ayant une action sur la fonction plaquettaire et/ou la coagulation, entraînant ainsi une augmentation du risque hémorragique.

D'ailleurs, des cas d'hémorragies et de perturbations de l'INR chez des patients traités de façon concomitante par la warfarine et par des plantes anti-agrégantes ont été rapportés, mais les essais cliniques réalisés ne confirment pas le fait que ces effets indésirables soient liés à une interaction plante-médicament.

Néanmoins, les associations entre plantes et médicaments ayant un effet sur la fonction plaquettaire et/ou la coagulation restent déconseillées.

Par ailleurs, deux autres types d'interactions pharmacodynamiques peuvent survenir avec le Ginseng asiatique ou coréen : d'une part, il peut potentialiser l'effet des antidiabétiques oraux et de l'insuline car il exerce une activité hypoglycémiante ; d'autre part, il peut diminuer l'effet des immunosuppresseurs car il possède des propriétés immunostimulantes.

### **2.2.2.3. Laxatifs stimulants anthracéniques [54]**

Les plantes ayant un effet laxatif stimulant dû à des composés anthracéniques (on peut citer par exemple le Séné, l'Aloès, la Bourdaine, le Cascara) sont hypokaliémiantes et peuvent potentialiser les effets toxiques de certains médicaments, à savoir :

- les médicaments donnant des torsades de pointe, car l'hypokaliémie favorise le risque de torsades de pointe. Les médicaments torsadogènes sont les antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, isopyramide), les antiarythmiques de classe III (sotalol, ibutilide, dofétilide, amiodarone, brétylium, bépridil), les neuroleptiques phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine), les neuroleptiques de la classe des benzamides (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), les neuroleptiques de la classe des butyrophénones (dropéridol, halopéridol), le pimozide, le bépridil, le cisapride, le diphémanil, l'érythromycine, l'halofantrine, la mizolastine, la moxifloxacine, la pentamidine, la sparfloxacine, la vincamine, l'astémizole, la terfénaire ;

- les digitaliques (comme la digoxine extraite de la Digitale laineuse), car l'hypokaliémie favorise la toxicité cardiaque des digitaliques ;

- les autres hypokaliémiantes (diurétiques hypokaliémiantes, amphotéricine B par voie intraveineuse, glucocorticoïdes, tétracosactide), car le risque d'hypokaliémie est majoré, ce qui entraîne une augmentation du risque de torsades de pointe.

Ces associations sont considérées comme des contre-indications relatives.

#### **2.2.2.4. Fucus [58] [70] [92]**

Le Fucus (*Fucus vesiculosus* L.) est une algue inscrite à la 8<sup>ème</sup> édition de la Pharmacopée Européenne. Elle contient des quantités notables d'iode (la teneur en iode total dans la drogue sèche varie entre 0,03% et 0,2%), et elle entre dans la composition de médicaments et de compléments alimentaires utilisés pour faciliter la perte de poids.

Or, l'association de Fucus et de lévothyroxine (une hormone thyroïdienne principalement utilisée dans le traitement de l'hypothyroïdie) peut entraîner l'apparition d'une hyperthyroïdie, à cause des grandes quantités d'iode apportées par le Fucus.

C'est pourquoi cette association est déconseillée.

En conclusion, le pharmacien doit faire particulièrement attention au risque d'interactions médicamenteuses lorsqu'il délivre des plantes médicinales ou des produits de phytothérapie à l'officine, car ces interactions pourraient entraîner une diminution de l'efficacité d'un médicament ou une potentialisation de ses effets toxiques.

Parmi les autres limites de la phytothérapie figurent les contre-indications et les précautions d'emploi des plantes médicinales. C'est ce que nous allons étudier dans la partie suivante.

### **2.3. Contre-indications et précautions d'emploi des plantes médicinales**

Nous allons tout d'abord donner quelques exemples de plantes contre-indiquées ou déconseillées avec certaines pathologies, puis nous aborderons les plantes contre-indiquées ou déconseillées chez les femmes enceintes, celles qui allaitent, et les enfants.

#### **2.3.1. Plantes contre-indiquées ou déconseillées avec certaines pathologies**

Nous étudierons successivement les plantes oestrogéno-mimétiques, les plantes laxatives, les plantes pro-convulsivantes, et nous terminerons par d'autres exemples de contre-indications.

### 2.3.1.1. Plantes oestrogéno-mimétiques [22] [49]

Les plantes oestrogéno-mimétiques contiennent des substances qui miment l'effet des œstrogènes. Elles sont contre-indiquées en cas de cancer ou d'antécédent de cancer hormonodépendant.

Le tableau ci-dessous regroupe quelques exemples de plantes oestrogéno-mimétiques. Toutes les plantes citées (sauf la graine de Soja) sont inscrites sur la liste A de la 11<sup>ème</sup> édition de la Pharmacopée Française. Certaines sont également inscrites à la 8<sup>ème</sup> édition de la Pharmacopée Européenne, mais la graine de Soja (dont l'extrait entre dans la composition de compléments alimentaires) n'y figure pas.

Tableau 4 : Plantes oestrogéno-mimétiques

<b>Nom français</b>	<b>Nom latin</b>	<b>Famille</b>	<b>Partie utilisée</b>
Actée à grappes	<i>Actaea racemosa</i> L.	Renonculacées	Racine
Fenouil	<i>Foeniculum vulgare</i> Miller	Apiacées	Graine
Ginseng	<i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer	Araliacées	Racine
Houblon	<i>Humulus lupulus</i> L.	Cannabacées	Cône
Kudzu	<i>Pueraria lobata</i> (Willd.) Ohwi	Fabacées	Racine
Lin	<i>Linum usitatissimum</i> L.	Linacées	Graine
Réglisse	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	Fabacées	Racine
Sauge officinale	<i>Salvia officinalis</i> L.	Lamiacées	Feuille
Saule blanc	<i>Salix alba</i> L.	Salicacées	Ecorce de tige, feuille
Soja	<i>Glycine max</i> Siebold et Zucc	Fabacées	Graine

### **2.3.1.2. Plantes laxatives** [54]

Les laxatifs d'origine végétale sont soit des laxatifs de lest à base de mucilages (comme par exemple l'Ispaghul, le Lin, le Psyllium, la Mauve), soit des laxatifs stimulants anthracéniques (comme par exemple le Séné, l'Aloès, la Bourdaine, le Cascara).

Les contre-indications générales des laxatifs sont : douleurs abdominales de cause indéterminée, obstruction intestinale, saignements rectaux inexplicables, crampes ou coliques, nausées ou vomissements, constipation inexplicée, fatigue ou perte de poids.

De plus, les laxatifs stimulants anthracéniques sont contre-indiqués en cas de colopathies organiques inflammatoires (rectocolite, maladie de Crohn, etc.).

### **2.3.1.3. Plantes pro-convulsivantes** [60]

Parmi les plantes pro-convulsivantes figurent celles contenant des dérivés terpéniques (Eucalyptus, Sauge) et celles contenant de l'acide gamma-linolénique (huile de Bourrache) ; ces deux groupes de plantes ont un effet direct sur le seuil épiléptogène. Elles sont contre-indiquées en cas d'épilepsie ou d'antécédents d'épilepsie.

### **2.3.1.4. Autres exemples** [27] [28] [39] [58] [92]

Les plantes diurétiques comme le Bouleau, la Prêle des champs, le Chiendent, l'Orthosiphon ou l'Ortie dioïque sont à éviter en cas d'œdème faisant suite à une insuffisance cardiaque ou rénale.

Les plantes cholagogues (favorisant l'évacuation de la bile) ne sont pas recommandées en cas d'obstruction des voies biliaires. On peut citer par exemple l'Artichaut, le Romarin, le Radis noir, le Pissenlit.

Les plantes immunostimulantes, comme l'Echinacée, le Ginseng, l'Eleuthérocoque, le Cassis ou l'Eglantier, sont contre-indiquées avec les pathologies où le système immunitaire est déjà en hyperactivité (allergie, maladies auto-immunes, tuberculose, infections, VIH, etc.).

Les algues, comme celles appartenant aux genres *Ascophyllum* ou *Fucus*, contiennent des quantités notables d'iode. Elles sont donc déconseillées en cas d'intolérance à l'iode. De plus, elles sont déconseillées en cas de dysthyroïdies, car l'iode stimule la thyroïde.

Le Saule blanc et la Reine des prés, contenant des dérivés salicylés, sont contre-indiqués en cas d'asthme, de troubles de la coagulation sanguine, d'hypersensibilité à l'aspirine ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'altération sévère des fonctions rénales ou hépatiques, d'ulcère gastro-duodéal.

D'autres plantes sont également contre-indiquées en cas d'ulcère gastro-duodéal, comme par exemple l'Angélique, le Cresson officinal, la Gentiane jaune, l'Harpagophyton.

Par ailleurs, certaines plantes sont contre-indiquées en cas d'hypertension, comme par exemple l'Eleuthérocoque, le Genêt des teinturiers, le Genêt à balai, la Gentiane jaune, la Réglisse.

Passons maintenant au cas de la grossesse et de l'allaitement.

### **2.3.2. Plantes contre-indiquées ou déconseillées pendant la grossesse et l'allaitement**

#### **2.3.2.1. Grossesse**

Il est recommandé d'éviter tout traitement médical (plantes comprises) durant les trois premiers mois de grossesse, sauf avis médical contraire.

Durant les mois suivants, et après avis du médecin, certaines plantes peuvent être utilisées, comme par exemple la Camomille allemande (indiquée en cas d'aérophagie, de ballonnements ou de flatulences) ou le Tilleul (employé par voie orale en cas de troubles du sommeil) ; elles sont dépourvues d'effets indésirables si on se limite à trois semaines d'utilisation.

Mais certaines plantes sont contre-indiquées ou déconseillées pendant la grossesse car elles peuvent être dangereuses pour la mère ainsi que pour l'embryon ou le fœtus.

De plus, les formes pharmaceutiques contenant de l'alcool (extraits alcooliques, alcoolatures, alcoolats, teintures, macérats glycélinés, suspensions intégrales de plantes fraîches) sont fortement déconseillées pendant la grossesse. [46] [49]

Nous étudierons tout d'abord les plantes contre-indiquées chez la femme enceinte à cause de leur action pharmacologique, puis nous parlerons des plantes déconseillées chez la femme enceinte à cause de leur passage de la barrière placentaire. Toutes les plantes citées sont inscrites sur la liste A de la 11<sup>ème</sup> édition de la Pharmacopée Française, et certaines sont également inscrites à la 8<sup>ème</sup> édition de la Pharmacopée Européenne.

### **2.3.2.1.1. Plantes contre-indiquées chez la femme enceinte à cause de leur action pharmacologique** [26] [49]

Il s'agit des plantes oestrogéno-mimétiques, abortives, emménagogues, anti-gonadotropes, ocytociques, et des plantes à alcaloïdes et à anthraquinones.

Les plantes oestrogéno-mimétiques ayant déjà été détaillées précédemment, elles ne seront pas abordées ici.

#### ➤ **Plantes abortives**

Le tableau ci-dessous regroupe quelques exemples de plantes susceptibles de provoquer un avortement :

Tableau 5 : Plantes abortives

<b>Nom français</b>	<b>Nom latin</b>	<b>Famille</b>	<b>Partie utilisée</b>
Acore	<i>Acorus calamus</i> L.	Aracées	Rhizome
Bouleau	<i>Betula pendula</i> Roth.	Bétulacées	Ecorce de tige, feuille
Laurier commun	<i>Laurus nobilis</i> L.	Lauracées	Feuille
Lavande aspic	<i>Lavandula latifolia</i> (L.f.) Medik.	Lamiacées	Sommité fleurie, huile essentielle
Menthe poivrée	<i>Mentha X piperita</i> L.	Lamiacées	Feuille, sommité fleurie, huile essentielle
Menthe pouliot	<i>Mentha pulegium</i> L.	Lamiacées	Feuille, sommité fleurie, huile essentielle

Rue fétide	<i>Ruta graveolens</i> L.	Rutacées	Partie aérienne fleurie
Safran	<i>Crocus sativus</i> L.	Iridacées	Stigmate
Sophora	<i>Sophora japonica</i> L.	Fabacées	Bouton floral
Viburnum	<i>Viburnum prunifolium</i> L.	Caprifoliacées	Ecorce de tige

➤ **Plantes emménagoques**

Elles facilitent l'écoulement des règles et régularisent le cycle menstruel. Comme exemples de plantes emménagoques, on peut citer l'Armoise (*Artemisia vulgaris* L., famille des Astéracées), l'Absinthe (*Artemisia absinthium* L., famille des Astéracées), le Thuya (*Thuja occidentalis* L., famille des Cupressacées).

➤ **Plantes anti-gonadotropes**

Elles perturbent le métabolisme des gonadotrophines LH et FSH. Cette catégorie regroupe les plantes à activité anti-prolactine et anti-TSH, les plantes à activité progestéromimétique et les plantes à activité oestrogéno-mimétique.

Parmi les plantes à activité anti-prolactine et anti-TSH, on peut citer le Gattilier (*Vitex agnus-castus* L., famille des Verbénacées).

➤ **Plantes ocytociques**

Elles favorisent les contractions utérines et sont susceptibles d'induire une fausse-couche ou un accouchement prématuré. Comme exemples de plantes ocytociques, on peut citer la Bourse à pasteur (*Capsella bursa-pastoris* (L.) Medik, famille des Brassicacées), le Genêt à balai (*Sarothamnus scoparius* (L.) Wimmer ex Koch, famille des Fabacées) et l'Hydrastis (*Hydrastis canadensis* L., famille des Renonculacées).



➤ **Plantes à alcaloïdes**

Elles ont une action toxique pour la femme enceinte. En voici quelques exemples :

Tableau 6 : Plantes à alcaloïdes

Nom français	Nom latin	Famille	Partie utilisée
Chélidoine	<i>Chelidonium majus</i> L.	Papavéracées	Partie aérienne
Colchique	<i>Colchicum autumnale</i> L.	Colchicacées	Bulbe, graine
Epine-vinette	<i>Berberis vulgaris</i> L.	Berbéridacées	Ecorce de racine
Genêt à balai	<i>Sarothamnus scoparius</i> (L.) Wimmer ex Koch	Fabacées	Fleur
Hydrastis	<i>Hydrastis canadensis</i> L.	Renonculacées	Partie souterraine

➤ **Plantes à anthraquinones**

Ces plantes sont des laxatifs stimulants, et elles augmentent la contractilité du muscle utérin. En voici quelques exemples :

Tableau 7 : Plantes à anthraquinones

Nom français	Nom latin	Famille	Partie utilisée
Bourdaine	<i>Rhamnus frangula</i> L.	Rhamnacées	Ecorce de tige
Cascara	<i>Rhamnus purshiana</i> DC.	Rhamnacées	Ecorce de tige
Nerprun	<i>Rhamnus catharticus</i> L.	Rhamnacées	Fruit
Séné de Tinnevely	<i>Cassia angustifolia</i> (Vahl) Batka	Fabacées	Foliole, fruit

**2.3.2.1.2. Plantes diverses déconseillées chez la femme enceinte à cause de leur passage de la barrière placentaire** [26] [49]

Le tableau ci-dessous regroupe quelques exemples de plantes déconseillées chez la femme enceinte du fait qu'elles contiennent des substances qui passent la barrière placentaire.

Tableau 8 : Plantes contenant des substances qui passent la barrière placentaire

Nom français	Nom latin	Famille	Partie utilisée
Agripaume	<i>Leonurus cardiaca</i> L.	Lamiacées	Sommité fleurie
Ballote noire	<i>Ballota nigra</i> L.	Lamiacées	Sommité fleurie
Busserole	<i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (L) Spreng.	Ericacées	Feuille
Fucus	<i>Fucus vesiculosus</i> L.	Fucacées	Thalle
Grande camomille	<i>Chrysanthemum parthenium</i> Bernh.	Astéracées	Partie aérienne
Guarana	<i>Paullinia cupana</i> Kunth.	Sapindacées	Graine
Kolatier	<i>Cola</i> sp	Sterculiacées	Amande dite « noix de Kola »
Maté	<i>Ilex paraguariensis</i> St. Hil.	Aquifoliacées	Feuille
Millepertuis	<i>Hypericum perforatum</i> L.	Hypericacées	Sommité fleurie
Petite pervenche	<i>Vinca minor</i> L.	Apocynacées	Feuille
Réglisse	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	Fabacées	Partie souterraine
Théier	<i>Camelia sinensis</i> (L.) Kuntze	Théacées	Feuille

### **2.3.2.2. Allaitement [54] [61]**

Via le lait maternel, une grande partie de ce que mange la mère parvient au nourrisson, y compris les principes actifs de plantes. Les femmes allaitantes doivent donc éviter de consommer des plantes qui pourraient provoquer des intolérances digestives ou respiratoires. Par exemple, les laxatifs stimulants anthracéniques sont contre-indiqués en cas d'allaitement car ils peuvent donner de fortes diarrhées aux nourrissons.

Étudions maintenant les contre-indications et précautions d'emploi liées à l'usage des plantes médicinales chez les enfants.

### **2.3.3. Plantes contre-indiquées ou déconseillées chez les enfants [58] [61]**

Les remèdes à base de plantes sont souvent perçus par les parents comme étant moins agressifs pour leurs enfants que les médicaments classiques. Or, la prudence s'impose car les substances actives des plantes peuvent être toxiques pour les enfants.

Ainsi, de nombreuses plantes sont contre-indiquées chez les enfants de moins de 12 ans ou 18 ans, en raison de l'absence de données suffisantes concernant leur sécurité d'emploi pour ces tranches d'âge.

De plus, les formes contenant de l'alcool (extraits alcooliques, alcoolatures, alcoolats, teintures, macérats glycélinés, suspensions intégrales de plantes fraîches) sont contre-indiquées chez les enfants.

En conclusion, il est important pour le pharmacien de connaître les contre-indications et précautions d'emploi des plantes médicinales, ainsi que le terrain physiologique et pathologique des patients auxquels il conseille des plantes médicinales.

## CONCLUSION

Cette revue de la littérature montre bien que la phytothérapie n'est pas une thérapeutique anodine. Des effets indésirables peuvent survenir ; ils sont rares et pour la plupart mineurs ou modérés, mais parfois des effets indésirables graves sont signalés. Des interactions plus ou moins graves entre plantes médicinales et médicaments ont également été rapportées dans la littérature ; ce risque est augmenté chez les personnes polymédicamentées. Notons que ces effets indésirables et ces interactions sont peut-être sous-notifiés, car souvent les patients n'informent pas leur médecin de la prise de produits de phytothérapie. De plus, l'existence de contre-indications est une des limites de la phytothérapie, mais ces contre-indications existent également avec les médicaments classiques. Enfin, une autre limite de la phytothérapie est le fait que les plantes médicinales ne permettent pas de soigner toutes les pathologies.

Ainsi, il est important que les pharmaciens soient davantage formés sur ces risques et sur ces limites, afin qu'ils puissent pleinement jouer leur rôle de conseil auprès des patients (détection des contre-indications, des risques d'interactions médicamenteuses, etc.) et, par conséquent, justifier et défendre leur monopole sur les plantes médicinales, ce monopole étant actuellement menacé.

En effet, en France, de plus en plus de plantes sont libérées du monopole pharmaceutique, et plus de 600 plantes seront bientôt en libre circulation sur le marché européen, sans contrôle rigoureux nécessaire à leur commercialisation. De plus, de nombreuses personnes, et notamment des petits producteurs, cherchent à vendre des plantes médicinales, parfois en mentionnant les indications des plantes, ce qui constitue un exercice illégal de la pharmacie, et une proposition de loi concernant la création d'un diplôme d'herboriste (qui avait été supprimé en 1941 du fait d'une dérive vers l'exercice illégal de la médecine) est en cours d'étude par le Sénat. Cela prouve que le grand public cherche de plus en plus à se soigner par les plantes, et que les pharmaciens ne répondent peut-être pas suffisamment à leurs attentes en terme de conseils, de choix et de coût des plantes et des produits à base de plantes.

Néanmoins, la délivrance de plantes médicinales et de produits de phytothérapie en pharmacie reste un gage de sécurité pour le patient.

## **ANNEXES**

## **Annexe 1. Format de dossier à élaborer pour une demande d'inscription sur la liste des plantes médicinales de la Pharmacopée Française**

Les demandeurs sont tenus de présenter leur dossier de demande d'inscription de façon synthétique selon le plan suivant. Les rubriques seront documentées en fonction des données scientifiques disponibles.

### **1. *Éléments de botanique***

- Nom scientifique complet et famille ;
- Synonymie et nom vernaculaire ;
- Partie utilisée ;
- Origine géographique et production ;
- Monographies disponibles (Pharmacopée, ESCOP, OMS, etc.) ;
- Risques de falsification par une espèce voisine toxique.

### **2. *Constituants chimiques***

- Molécules présentes classées par groupes et affinités chimiques (par exemple flavonoïde, alcaloïde, etc.) ;
- Incidence quantitative (méthodes ?) ;
- Influence éventuelle des pratiques culturelles sur la composition.

### **3. *Formes pharmaceutiques ou formes d'utilisation traditionnelles***

- Formes galéniques : poudres, extraits, type d'extrait, tisanes ;
- Forme d'utilisation traditionnelle en pharmaceutique (préciser s'il existe également un usage traditionnel en alimentaire).

### **4. *Indications thérapeutiques***

- Indications dans les formes médicamenteuses. Le cas échéant, préciser le type d'allégations revendiquées dans les compléments alimentaires contenant cette plante.

### **5. Conditions d'utilisation traditionnelle et voie d'administration**

- Doses usuelles chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson ;
- Doses maximales ;
- Voie d'administration.

### **6. Effets indésirables**

- Effets secondaires éventuels.

### **7. Contre-indications et précautions d'emploi**

- Grossesse, allaitement, usage pédiatrique, conduite de machines.

### **8. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction**

- Diminution et augmentation du métabolisme d'autres médicaments.

### **9. Pharmacologie**

- Pharmacoclinique humaine : propriétés décrites, formes galéniques utilisées, voie d'administration, posologies (lorsque la plante entre dans la composition d'un médicament) ;
- Expérimentale *in vivo* : propriétés décrites, espèces animales, formes galéniques utilisées, posologie, voie d'administration ;
- Expérimentale *in vitro* : propriétés décrites sur organe isolé et/ou impact cellulaire, formes galéniques utilisées, doses, solvants, etc. ;
- Moléculaire : nature de la molécule testée, cibles moléculaires, conditions expérimentales et résultats ;
- Eléments de pharmacocinétique.

### **10. Toxicologie**

- Données de pharmacovigilance disponibles (symptomatologie décrite, formes galéniques et/ou substances utilisées, doses, risques liés à des formes galéniques) et alertes sanitaires ;

- Effets de surdosage ;
- Toxicité avérée ou potentielle des constituants (carcinogénicité, mutagénicité, tératogénicité) ;
- Etude de la toxicité par administration unique ;
- Etude de la toxicité par administration répétée ;
- Étude de la génotoxicité ;
- Etude de la carcinogénicité ;
- Toxicité embryofœtale et périnatale ;
- Tolérance locale et allergénicité.

### ***11. Réglementation***

- Inscription sur liste des substances vénéneuses ;
- Mesures de police sanitaire, décisions de suspension de produits contenant des plantes ;
- Statut du produit en France, en Europe et dans d'autres pays ;
- Autres réglementations en Europe.

### ***12. Éléments de bibliographie***

- La plus exhaustive possible et en référence avec la description des différentes rubriques.



## **Annexe 2. Dossier de demande d'enregistrement des médicaments traditionnels à base de plantes**

Article R5121-107-4 du CSP

- Créé par Décret n°2008-436 du 6 mai 2008 - art. 4

Le dossier de demande d'enregistrement comprend les renseignements et documents suivants, présentés conformément à l'arrêté mentionné à l'article R. 5121-11 :

1° Le nom et l'adresse du demandeur et, le cas échéant, ceux de l'entreprise exploitant le médicament ainsi que du fabricant lorsque ni le demandeur ni l'entreprise exploitant le médicament n'assure la fabrication ;

2° Le nom du médicament ;

3° La composition quantitative et qualitative de tous les composants du médicament, comprenant la mention de la dénomination commune internationale quand elle existe, ou la mention de la dénomination chimique, ou la dénomination botanique selon le système à deux mots mentionné au 10° de l'article R. 5121-1 ;

4° La posologie, la forme pharmaceutique, les modes et voie d'administration et la durée présumée de stabilité ;

5° Les éléments bibliographiques ou rapports d'expert établissant que le médicament a fait l'objet d'un usage médical depuis au moins trente ans au moment de la demande, dont au moins quinze ans dans la Communauté européenne ou l'Espace économique européen ;

6° Une étude bibliographique des données de sécurité accompagnée d'un rapport d'expert ainsi que, sur demande du directeur général de l'agence, les données nécessaires à l'évaluation de la sécurité du médicament ;

7° L'évaluation et l'indication des risques que le médicament est susceptible de présenter pour l'environnement ; cet impact est étudié et, au cas par cas, des dispositions particulières visant à le limiter sont envisagées ;

8° La description du mode de fabrication ;

9° Les indications thérapeutiques, les contre-indications et les effets indésirables ;

10° Des explications sur les mesures de précaution et de sécurité à prendre lors du stockage du médicament, de son administration au patient et de l'élimination des déchets ;

11° La description des méthodes de contrôle utilisées par le fabricant ;

12° Les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques ;

13° En cas d'association de substances végétales, de préparations à base de plantes ou de présence de vitamines ou de minéraux dans le médicament tel que prévu au III de l'article R. 5121-107-3, les données sur l'usage traditionnel de l'association, en particulier celles relatives à l'innocuité du médicament dans les conditions d'emploi spécifiées, aux effets pharmacologiques, à l'efficacité du médicament du fait de l'ancienneté de l'usage et de l'expérience ; ces données doivent concerner les diverses substances actives si elles ne sont pas connues ;

14° Un résumé des caractéristiques du produit établi conformément à l'arrêté prévu à l'article R. 5121-21, à l'exclusion de l'exigence des informations cliniques ;

15° Une copie de l'autorisation d'ouverture de l'établissement fabriquant ou important le médicament ;

16° Une copie des enregistrements ou des autorisations obtenues pour ce même médicament, soit dans un autre Etat membre de la Communauté européenne ou Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen, soit dans un pays tiers, ainsi que les données relatives aux décisions de refus d'autorisation ou d'enregistrement, accompagnées des motifs de ces décisions ;

17° Une ou plusieurs maquettes ou échantillons du conditionnement extérieur et du conditionnement primaire comportant les mentions prévues aux articles R. 5121-138, R. 5121-141 et R. 5121-142, ainsi que le projet de notice accompagné des résultats de l'évaluation portant sur la lisibilité, la clarté et la facilité d'utilisation de cette dernière, réalisée en coopération avec des groupes cibles de patients.

### Annexe 3. Liste des Centres Régionaux de Pharmacovigilance en France, avec leur territoire géographique d'intervention

<b>Départements</b>		<b>Aisne, Oise, Somme</b>
Centre Régional de Pharmacovigilance CHU Amiens Sud		Contact : M. le Pr M. Andrejak Tél : 03 22 08 70 96 ; Fax : 03 22 08 70 95 <a href="mailto:pharmacovigilance@chu-amiens.fr">pharmacovigilance@chu-amiens.fr</a>
<b>Départements</b>		<b>Maine-et-Loire, Mayenne, Sarthe</b>
Centre Régional de Pharmacovigilance CHRU d'Angers		Contact : Mme le Dr P. Lainé-Cessac Tél : 02 41 35 45 54 ; Fax : 02 41 35 55 02 <a href="mailto:pharmacovigilance@chu-angers.fr">pharmacovigilance@chu-angers.fr</a>
<b>Départements</b>		<b>Doubs, Jura, Haute-Saône, Territoire de Belfort</b>
Centre Régional de Pharmacovigilance CHRU de Besançon		Contact : M. le Pr S.Davani Tél : 03 81 21 83 99 ; Fax : 03 81 21 83 98 <a href="mailto:pharmacovigilance@chu-besancon.fr">pharmacovigilance@chu-besancon.fr</a>
<b>Départements</b>		<b>Dordogne, Gironde, Landes, Lot-et-Garonne, Pyrénées Atlantiques, DOM (Guadeloupe, Martinique, Guyane et Réunion)</b>
Centre Régional de Pharmacovigilance Hôpital Pellegrin à Bordeaux		Contact : Mme le Dr F. Haramburu Tél : 05 56 98 16 07 ; Fax : 05 57 57 46 60 <a href="mailto:pharmacovigilance@u-bordeaux2.fr">pharmacovigilance@u-bordeaux2.fr</a>
<b>Départements</b>		<b>Finistère, Morbihan</b>
Centre Régional de Pharmacovigilance CHU de Brest Hôpital de la Cavale Blanche		Contact : M. le Pr C. Riché Tél : 02 98 34 79 75 ; Fax : 02 98 34 79 77 <a href="mailto:crpv.brest@chu-brest.fr">crpv.brest@chu-brest.fr</a>
<b>Départements</b>		<b>Calvados, Manche, Orne</b>
Centre Régional de Pharmacovigilance de Caen Basse Normandie CHU de Caen		Contact : M. le Pr A. Coquerel Tél : 02 31 06 46 72 ; Fax : 02 31 06 46 73 <a href="mailto:pharmacovigilance@chu-caen.fr">pharmacovigilance@chu-caen.fr</a>

<b>Départements</b>		<b>Allier, Cantal, Haute-Loire, Puy-de Dome</b>
Centre Régional de Pharmacovigilance CHU de Clermont-Ferrand (Centre de Biologie)		Contact : M. le Pr A. Eschalièr Tél : 04 73 75 48 31 ; Fax : 04 73 75 48 32 <a href="mailto:pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr">pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr</a>
<b>Départements</b>		<b>Côte-d'Or, Nièvre, Saône-et-Loire, Yonne</b>
Centre Régional de Pharmacovigilance CHU de Dijon (Pôle des Vigilances)		Contact : Mme le Dr C. Sgro Tél : 03 80 29 37 42 ; Fax : 03 80 29 37 23 <a href="mailto:pharmacovilance@chu-dijon.fr">pharmacovilance@chu-dijon.fr</a>
<b>Département</b>		<b>Isère</b>
Centre Régional de Pharmacovigilance CHU de Grenoble (Pavillon E)		Contact : M. le Dr M. Mallaret Tél : 04 76 76 51 45 ; Fax : 04 76 76 56 55 <a href="mailto:pharmacovigilance@chu-grenoble.fr">pharmacovigilance@chu-grenoble.fr</a>
<b>Départements</b>		<b>Nord, Pas-de-Calais</b>
Centre Régional de Pharmacovigilance CHRU de Lille		Contact : M. le pr J. Caron Tél : 03 20 96 18 18 ; Fax : 03 20 44 56 87 <a href="mailto:pharmacovigilance@chru-lille.fr">pharmacovigilance@chru-lille.fr</a>
<b>Départements</b>		<b>Corrèze, Creuse, Indre, Haute-Vienne</b>
Centre Régional de Pharmacovigilance CHU de Limoges, Hôpital Dupuytren		Contact : Mme le Pr. Marie-Laure Laroche Tél: 05 55 05 67 43 ; Fax : 05 55 05 62 98 <a href="mailto:pharmacovigilance@chu-limoges.fr">pharmacovigilance@chu-limoges.fr</a>
<b>Départements</b>		<b>Ain, Ardèche, Drôme, Rhône, Savoie, Haute-Savoie</b>
Centre Régional de Pharmacovigilance Hospices civils de Lyon		Contact : M. le Dr T. Vial Tél : 04 72 11 69 97 ; Fax : 04 72 11 69 85 <a href="mailto:thierry.vial@chu-lyon.fr">thierry.vial@chu-lyon.fr</a>

<b>Départements</b>		<b>Alpes-de-Haute-Provence, Corse-du-Sud, Haute-Corse, Bouches-du-Rhône, Vaucluse</b>
Centre Régional de Pharmacovigilance Marseille - Provence - Corse Hôpital Sainte-Marguerite AP-HM de Marseille		Contact : Mme le Dr M-J. Jean-Pastor Tél : 04 91 74 75 60 ; Fax : 04 91 74 07 80 <a href="mailto:marie-josephe.jean-pastor@ap-hm.fr">marie-josephe.jean-pastor@ap-hm.fr</a> <a href="http://www.ap-hm.fr/crpv-mc/fr/site/accueil.asp">http://www.ap-hm.fr/crpv-mc/fr/site/accueil.asp</a>
<b>Départements</b>		<b>Aude, Gard, Herault, Lozère, Pyrénées-Orientales</b>
Centre Régional de Pharmacovigilance Département de Pharmacologie Médicale et Toxicologie Hôpital Lapeyronie de Montpellier		Contact : Mme le Dr D. Hillaire-Buys Tél: 04 67 33 67 57 ; Fax : 04 67 33 67 51 <a href="mailto:pharmacovigilance@chu-montpellier.fr">pharmacovigilance@chu-montpellier.fr</a>
<b>Départements</b>		<b>Meurthe-et-Moselle, Meuse, Moselle, Vosges</b>
Centre Régional de Pharmacovigilance Hôpital Central de Nancy		Contact : M. le Pr P. Gillet Tél : 03 83 85 27 60 ; Fax : 03.83.32.33.44 <a href="mailto:crpv@chu-nancy.fr">crpv@chu-nancy.fr</a>
<b>Départements</b>		<b>Loire-Atlantique, Vendée</b>
Centre Régional de Pharmacovigilance CHR de Nantes Hôtel-Dieu Institut de biologie		Contact : Mme le Pr P. Jolliet Tél: 02 40 08 40 96 ; Fax : 02 40 08 40 97 <a href="mailto:pharmacovigilance@chu-nantes.fr">pharmacovigilance@chu-nantes.fr</a>
<b>Départements</b>		<b>Alpes-Maritimes, Hautes-Alpes, Var</b>
Centre Régional de Pharmacovigilance Pavillon Victoria - Hôpital de Cimiez à Nice		Contact : M. le Pr Milou-Daniel Drici Tél : 04 92 03 47 08 ; Fax : 04 92 03 47 09 <a href="mailto:pharmacovigilance@chu-nice.fr">pharmacovigilance@chu-nice.fr</a>
<b>Départements</b>		<b>Paris 1, Paris 14, Paris 15, Paris 16, Hauts-de-Seine</b>
Centre Régional de Pharmacovigilance Hôpital Européen Georges Pompidou à Paris		Contact : Mme le Dr A. Lillot Le Louet Tél : 01 56 09 39 88 ; Fax : 01 56 09 56 67 <a href="mailto:crpv.hegp@egp.aphp.fr">crpv.hegp@egp.aphp.fr</a>

<b>Départements</b>		<b>Seine-et-Marne, Val-de-Marne</b>
Centre Régional de Pharmacovigilance Hopital Henri Mondor à Créteil		Contact : M. le Dr H. Le- Louet Tél : 01 49 81 47 00 ; Fax : 01 49 81 47 63 <a href="mailto:pharmacovigilance.henri-mondor@hmn.aphp.fr">pharmacovigilance.henri-mondor@hmn.aphp.fr</a>
<b>Départements</b>		<b>Paris 2, Paris 9, Paris 10, Paris 17, Paris 18, Paris 19, Yvelines, Val-d'Oise</b>
Centre Régional de Pharmacovigilance Hôpital Fernand Widal à Paris		Contact : Mme le Dr P.Eftekhari Tél : 01 40 05 43 34 ; Fax : 01 40 35 76 28 <a href="mailto:pharmacovigilance.fwd@lrb.aphp.fr">pharmacovigilance.fwd@lrb.aphp.fr</a>
<b>Départements</b>		<b>Paris 5, Paris 8, Paris 13, Eure-et-Loire</b>
Centre Régional de Pharmacovigilance CHU Pitié Salpêtrière à Paris (Service de Pharmacologie)		Contact : Mme le Dr B. Lebrun-Vignes Tél : 01 42 16 16 79 ; Fax : 01 42 16 16 88 <a href="mailto:pharmaco.vigilance@psl.aphp.fr">pharmaco.vigilance@psl.aphp.fr</a>
<b>Départements</b>		<b>Paris 3, Paris 4, Paris 11, Paris 12, Paris 20, Seine-Saint-Denis</b>
Centre Régional de Pharmacovigilance 184, rue du Faubourg Saint-Antoine 75571 PARIS CEDEX 12		Contact : M. le Dr M. Biour Tél : 01 43 47 54 69 ; Fax : 01 43 07 07 11 <a href="mailto:michel.biour@upmc.fr">michel.biour@upmc.fr</a> <a href="mailto:pharmacovigilance.huep@sat.aphp.fr">pharmacovigilance.huep@sat.aphp.fr</a>
<b>Départements</b>		<b>Paris 6, Paris 7, Essonne</b>
Centre Régional de Pharmacovigilance Groupe hospitalier Cochin Bâtiment Lavoisier à Paris		Contact : Mme le Dr F. Bavoux Tél : 01 58 41 34 79 ; Fax : 01 43 35 59 17 <a href="mailto:pvigilance.bavoux@cch.aphp.fr">pvigilance.bavoux@cch.aphp.fr</a>
<b>Départements</b>		<b>Charente,Charente-Maritime,Deux- Sèvres,Vienne</b>
Centre Régional de Pharmacovigilance CHRU de Poitiers - Pavillon le Blaye		Contact : Mme le Pr M-C. Perault-Pochat Tél : 05 49 44 44 53 ; Fax : 05 49 44 38 45 <a href="mailto:pharmaco.clin@chu-poitiers.fr">pharmaco.clin@chu-poitiers.fr</a>

<b>Départements</b>		<b>Ardennes, Aube, Marne, Haute-Marne</b>
Centre Régional de Pharmacovigilance Hôpital Robert Debré à Reims		Contact : M. le Dr T. Trenque Tél : 03 26 78 77 80 ; Fax : 03 26 83 23 79 <a href="mailto:pharmacovigilance@chu-reims.fr">pharmacovigilance@chu-reims.fr</a>
<b>Départements</b>		<b>Côte-d'Armor, Ille-et-Vilaine</b>
Centre Régional de Pharmacovigilance CHRU de Rennes Hôpital Pontchaillou		Contact : M. le Pr E. Bellissant Tél : 02 99 28 24 26 ; Fax : 02 23 23 46 05 <a href="mailto:pharmacovigilance@chu-rennes.fr">pharmacovigilance@chu-rennes.fr</a>
<b>Départements</b>		<b>Eure, Seine-Maritime</b>
Centre Régional de Pharmacovigilance Institut de Biologie Clinique CHU de Rouen Hôpital Charles Nicolle		Contact : Mme le Dr Nathalie Guillemant-Massy Tél : 02 32 88 90 79 ; Fax : 02 32 88 90 49 <a href="mailto:pharmacovigilance@chu-rouen.fr">pharmacovigilance@chu-rouen.fr</a>
<b>Départements</b>		<b>Loire</b>
Centre Régional de Pharmacovigilance CHU de Saint-Etienne Hôpital Nord		Contact : M. le Pr P. Mismetti Tél : 04 77 12 77 37 ; Fax : 04 77 12 77 74 <a href="mailto:pharmacovigilance@chu-st-etienne.fr">pharmacovigilance@chu-st-etienne.fr</a>
<b>Départements</b>		<b>Bas-Rhin, Haut-Rhin</b>
Centre Régional de Pharmacovigilance Hôpital Civil de Strasbourg		Contact : Mme le Dr Martine Tebacher-Alt Tél : 03 88 11 64 80 ; Fax : 03 88 11 67 26 <a href="mailto:pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr">pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr</a>
<b>Départements</b>		<b>Ariège, Aveyron, Haute-Garonne, Gers, Lot, Hautes-Pyrénées, Tarn, Tarn-et-Garonne</b>
Centre Régional de Pharmacovigilance CHU de Toulouse Faculté de Médecine		Contact : M. le Pr J-L. Montastruc Tél : 05 61 25 51 12 ; Fax : 05 61 25 51 16 <a href="mailto:pharmacovigilance@chu-toulouse.fr">pharmacovigilance@chu-toulouse.fr</a>
<b>Départements</b>		<b>Cher, Indre-et-Loire, Loir-et-Cher, Loiret</b>
Centre Régional de Pharmacovigilance CHRU de Tours		Contact : Mme le Dr A-P Jonville-Bera Tél : 02 47 47 37 37 ; Fax : 02 47 47 38 26 <a href="mailto:crpv@chu-tours.fr">crpv@chu-tours.fr</a>

## Annexe 4. Formulaire de déclaration par le patient d'événement(s) indésirable(s) lié(s) aux médicaments ou aux produits de santé



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Imprimer le formulaire

Réinitialiser le formulaire

Transmettre

### DÉCLARATION PAR LE PATIENT D'ÉVÈNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S) LIÉ(S) AUX MÉDICAMENTS OU AUX PRODUITS DE SANTÉ

*Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.*

Déclaration à adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

Saisir le numéro du département (ex : 01)

<p><b>Personne ayant présenté l'évènement indésirable</b></p> <p>Nom _____</p> <p>Prénom _____</p> <p>E-mail _____</p> <p>Téléphone _____</p> <p>Adresse _____</p> <p>Code postal _____ Commune _____</p> <p>Sexe    F <input type="checkbox"/>    M <input type="checkbox"/></p> <p>Poids _____kg    Taille _____m</p> <p>Date de Naissance _____</p> <p>Ou Age au moment de l'effet _____ans</p> <p><b>Antécédents du patient</b></p>	<p><b>Déclarant (si différent de la personne ayant présenté l'évènement indésirable)</b></p> <p>Nom _____</p> <p>Prénom _____</p> <p>E-mail _____</p> <p>Téléphone _____</p> <p>Adresse _____</p> <p>Code postal _____ Commune _____</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin: 5px 0;"> <p><i>Si la déclaration concerne un nouveau-né, comment a été pris le médicament :</i></p> </div> <p><input type="checkbox"/> par le nouveau né directement</p> <p><input type="checkbox"/> par la mère pendant l'allaitement</p> <p><input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du _____ trimestre(s)</p> <p><small>si disponible, indiquer la date des dernières règles</small></p> <p><input type="checkbox"/> par le père</p>	<p><b>Médecin traitant du patient ou autre professionnel de santé, de préférence celui ayant constaté l'évènement indésirable</b></p> <p>Nom _____</p> <p>Prénom _____</p> <p>E-mail _____</p> <p>Téléphone _____</p> <p>Adresse _____</p> <p>Code postal _____</p> <p>Commune _____</p> <p>Qualification _____</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Médicament	N° Lot	Mode d'utilisation (orale, cutanée, nasale, ...)	Dose/jour utilisée	Début d'utilisation du médicament	Fin d'utilisation du médicament	Motif de l'utilisation du médicament
1						
2						
3						
4						
5						
6						

Si vous utilisez d'autres médicaments, vous pouvez continuer la liste sur une autre feuille annexe

<p><b>Evènement indésirable</b></p> <p>Date de survenue _____</p> <p><small>Jour mois année</small></p> <p>Durée de l'effet _____ans</p> <p>Nature et description de l'effet <i>Utiliser le cadre ci-après</i></p>	<p><b>Evolution</b></p> <p><input type="checkbox"/> Guérison</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> sans séquelle</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> avec séquelles, lesquelles</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> en cours</p> <p><input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli</p> <p><b>Conséquences sur la vie quotidienne (arrêt de travail, impossibilité de sortir de chez soi, ...)</b></p> <p>NON <input type="checkbox"/>    OUI <input type="checkbox"/></p> <p>Préciser _____</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



#### Description de l'évènement indésirable et de son évolution

Bien décrire l'évènement indésirable, les conditions de survenue (progressivement, du jour au lendemain, après le repas...), l'évolution en étant précis sur le déroulement des évènements. Préciser également si :

- après la survenue de l'évènement indésirable, un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
  - il y a eu disparition de l'évènement après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
  - un ou plusieurs médicaments ont été repris (préciser lesquels) avec l'évolution de l'évènement indésirable après reprise
- d'autres médicaments / produits (compléments alimentaires, phytothérapie ...) sont en cours d'utilisation ou ont été utilisés récemment
- Joindre une copie des documents médicaux disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

- Pour que votre signalement puisse être pris en compte, il est indispensable que soient indiqués au minimum le nom du médicament suspecté, la nature de l'évènement indésirable, ainsi que l'âge, le sexe et le code postal de la personne ayant présenté ledit évènement.
- Vous pouvez remplir cette fiche, vous-même directement ou via une association de patients, et l'adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

NB : Le signalement que vous effectuez à l'aide de cette fiche ne peut en aucun cas se substituer à une consultation médicale. En cas de doute sur les symptômes ressentis, leur évolution ou simplement pour avoir plus d'informations, il faut en parler à votre médecin. Le signalement n'a pas pour objectif d'obtenir une réparation des conséquences de l'évènement indésirable, mais de contribuer à la surveillance des risques liés aux médicaments. Pour en savoir plus sur le système national de pharmacovigilance, consultez le site [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

# Annexe 5. Formulaire de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'Art.R.5121-150 du Code de la Santé Publique, destiné aux professionnels de santé



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Imprimer le formulaire

Réinitialiser le formulaire

Transmettre

## DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du Code de la Santé Publique

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veille à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU  
CRPV DONT VOUS DÉPENDEZ  
GÉOGRAPHIQUEMENT

Saisir les deux chiffres du département (ex : 01)

<b>Patient traité</b> Nom (3 premières lettres) [ ][ ][ ] Prénom (première lettre) [ ] Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M Poids [ ] kg Taille [ ] m Date de Naissance Jour [ ] mois [ ] année Ou Age [ ] ans	Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus : <input type="checkbox"/> par le nouveau-né <input type="checkbox"/> directement <input type="checkbox"/> via l'allaitement <input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du [ ] trimestre(s) <i>si disponible, indiquer la date des dernières règles</i> <input type="checkbox"/> par le père	Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal)
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------

Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable

Médicament	Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication <small>Préciser si ATU ou RTU le cas échéant</small>
1					
2					
3					
4					
5					
6					

En cas d'administration de médicament(s) biologique(s) par exemple **médicament dérivé du sang ou vaccin**, indiquer leurs numéros de lot

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré \_\_\_\_\_ Pharmacie qui a délivré le produit \_\_\_\_\_

En cas d'administration associée de **produits sanguins labiles** préciser leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot

Déclaration d'hémovigilance oui  non

<b>Effet</b> Département de survenue [ ][ ] Date de survenue Jour [ ] mois [ ] année Durée de l'effet [ ] ans Nature et description de l'effet : Utiliser le cadre ci-après	<b>Gravité</b> <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Anomalie ou malformation congénitale <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<b>Evolution</b> <input type="checkbox"/> Guérison <input type="checkbox"/> sans séquelle <input type="checkbox"/> avec séquelles <input type="checkbox"/> en cours <input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> dû à l'effet <input type="checkbox"/> auquel l'effet a pu contribuer <input type="checkbox"/> sans rapport avec l'effet <input type="checkbox"/> Inconnue
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Description de l'effet indésirable**

**Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple**  
*après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)  
s'il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)  
si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.*

*Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)*

*Le cas échéant, préciser les conditions de survenue de l'effet indésirable (conditions normales d'utilisation, erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage, abus, effet indésirable lié à une exposition professionnelle).*

**Les 31 Centres régionaux de pharmacovigilance sont à votre disposition pour toutes informations complémentaires sur le médicament, ses effets indésirables, son utilisation et son bon usage.**

# Annexe 6. Formulaire de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être lié à la consommation de complément(s) alimentaire(s) ou de certains produits alimentaires



République française

## Dispositif de Nutrivigilance

Déclaration d'effet indésirable susceptible d'être lié à la consommation de complément(s) alimentaire(s) ou de certains produits alimentaires <sup>1</sup>

Art. L. 1313-1 et R 1323-1 à -6 du Code de la Santé Publique

Déclaration à envoyer à  
Anses  
Direction de l'évaluation des risques  
Nutrivigilance  
27-31 avenue du gal Leclerc  
94701 MAISONS-ALFORT Cedex  
ou FAX 01 49 77 26 13

<sup>1</sup> Les produits alimentaires concernés par la nutrivigilance sont les nouveaux aliments, les aliments qui font l'objet d'adjonction de substances à but nutritionnel ou physiologique, les compléments alimentaires et les denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière.

A - Déclarant (Les coordonnées du déclarant sont requises pour permettre, si nécessaire, de compléter l'information) \* Champs obligatoires

Profession  Médecin  Pharmacien  Autre  Autre, précisez

Nom \*

Adresse

Ville \*  Code postal \*

Téléphone

Télécopie

Adresse électronique

ou cachet du déclarant

B - Données relatives au consommateur

Nom \* (2 premières lettres)  Prénom (première lettre)  Age  OU Année de naissance (aaaa)

Sexe  Homme  Femme Grossesse en cours  oui  Non  Ne sait pas

Poids en Kg (Nombre entier)  Profession

Antécédents du consommateur

sans information

C - Produits alimentaires suspectés

	Produit 1	Produit 2	Produit 3
Nom commercial*			
Marque - société			
N° de lot			
Usage - fonction Produit minceur, boisson énergisante...			
Composition (Plusieurs choix possibles)	<input type="checkbox"/> Vitamines Minéraux <input type="checkbox"/> Plantes <input type="checkbox"/> Protéines-Acides Aminés <input type="checkbox"/> Lipides-Acides gras <input type="checkbox"/> Autre	<input type="checkbox"/> Vitamines Minéraux <input type="checkbox"/> Plantes <input type="checkbox"/> Protéines-Acides Aminés <input type="checkbox"/> Lipides-Acides gras <input type="checkbox"/> Autre	<input type="checkbox"/> Vitamines Minéraux <input type="checkbox"/> Plantes <input type="checkbox"/> Protéines-Acides Aminés <input type="checkbox"/> Lipides-Acides gras <input type="checkbox"/> Autre

	Produit 1	Produit 2	Produit 3
Lieu d'achat	<input type="radio"/> France <input type="radio"/> Hors France <input type="radio"/> Internet <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> France <input type="radio"/> Hors France <input type="radio"/> Internet <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> France <input type="radio"/> Hors France <input type="radio"/> Internet <input type="radio"/> Ne sait pas
Date du début de la consommation	/ /	/ /	/ /
Date de fin de la consommation	/ /	/ /	/ /
Dose de consommation (Exemple : 2 comprimés/jours)			
Réversibilité des effets à l'arrêt	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas
Reprise de la consommation du produit	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas
Si oui, l'effet indésirable est-il réapparu ?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas

D - Description de l'effet indésirable

Date d'apparition des premiers effets

 /  / 

Durée de l'effet

Description, et évolution \*

E - Consommations associées

Important pour juger de l'imputabilité du complément alimentaire ou du produit alimentaire dans l'apparition de l'effet indésirable

Prise de produits associés dont médicaments ?  
(posologie, nom commercial...)

sans information

Alcool

Oui  Non  Ne sait pas

Quantité

Merci pour votre déclaration.

Conformément à la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent. Vous pouvez exercer ce droit par courrier électronique et/ou par voie postale auprès de la Direction Santé Alimentation. Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant.

## **Annexe 7. Liste des centres antipoison et de toxicovigilance en France**

ANGERS	<b>02 41 48 21 21</b>
BORDEAUX	<b>05 56 96 40 80</b>
LILLE	<b>0800 59 59 59</b>
LYON	<b>04 72 11 69 11</b>
MARSEILLE	<b>04 91 75 25 25</b>
NANCY	<b>03 83 22 50 50</b>
PARIS	<b>01 40 05 48 48</b>
RENNES	<b>02 99 59 22 22</b>
STRASBOURG	<b>03 88 37 37 37</b>
TOULOUSE	<b>05 61 77 74 47</b>

## Annexe 8. Liste des substrats des cytochromes P450

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5		1A2	2B6	2C8	2C9	2D6	2E1	3A4/5	
acénocoumarol									felbamate									paclitaxel								
acide méfénamique									féoldipine									pantoprazole								
acide valproïque									fentanyl									paracétamol								
alfentanil									finastéride									paroxétine								
alprazolam									flécaïlide									pazopanib								
amiodarone									fluoxétine									phénobarbital								
amitriptyline									flurbiprofène									phenprocoumone								
amlodipine									flutamide									phénytoïne								
apixaban									fluvastatine									pioglitazone								
ariprazole									fluvoxamine									piroxicam								
artéméthér									fosamprenavir									prasugrel								
atazanavir									galantamine									prednisolone								
atorvastatine									géfittinib									proguanil								
axitinib									gestodène									prométhazine								
bisoprolol									gestodène									propafénone								
bortézomib									glibencamide									propofol								
bosentan									gliclazide									propranolol								
bromocriptine									glimépiride									quetiapine								
bupivacaïne									glipizide									quinidine								
buprénorphine									granisétron									quinine								
bupropion									halopéridol									rabéprazole								
caféine									hydrocodone									réboxétine								
carbamazépine									ibuprofène									répaglinide								
carvédilol									ifosfamide									rifabutine								
célécoxib									imatinib									rispéridone								
chlorphéniramine									imipramine									ritonavir								
ciclosporine									indinavir									rivaroxaban								
citalopram									irbésartan									saquinavir								
clarithromycine									isradipine									sertraline								
clobazam									itraconazole									sildénafil								
clomipramine									kétoconazole									simvastatine								
clonazépine									lansoprazole									sirolimus								
clopidogrel									lapatinib									sorafénib								
clozapine									lévomépromazine									sulfaméthoxazole								
codéine									lidocaïne									sunitinib								
colchicine									lopinavir									tacrolimus								
cortisol									loratadine									tadalafil								
cyclophosphamide									losartan									tamoxifène								
dapson									luméfantine									tamsulosine								
darunavir									maprotiline									ténoxycam								
dasatinib									médroyprogestérone									terbinafine								
désogestrel									méfloquine									testostérone								
dexaméthasone									méthadone									THC								
dextrométhorphane									méthylprednisolone									théophylline								
diazépam									métoprolol									ticagrelor								
diclofénac									miansérine									timolol								
dihydrocodéine									midazolam									tizanidine								
dihydroergotamine									mifépristone (RU486)									tolbutamide								
diltiazem									mirtazapine									toltérodine								
diphényhydramine									moclobémide									torasémide								
docétaxel									modafinil									tramadol								
dolasétron									montélukast									trazodone								
donépézil									naproxène									triazolam								
dronédarone									natéglidine									trimipramine								
duloxétine									nébivolol									tropisétro								
dutastéride									néfnavir									vardénafil								
ecstasy (MDMA)									néfédipine									vatalanib								
efavirenz									nilotinib									venlafaxine								
éplérénone									nimodipine									vérapamil								
ergotamine									nitrendipine									vinblastine								
erlotinib									noréthistérone									vincristine								
érythromycine									nortriptyline									voriconazole								
ésoméprazole									olanzapine									warfarine								
éthanol									oméprazole									zafirlukast								
éthinylestrodiol									ondansétron									zaléplone								
éthosuximide									oxybutynine									zolmitriptan								
étoposide									oxycodone									zopiclone								
étravirine																										

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

Tableau 1: Substrats des cytochromes P450

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**



[1] AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE. Actualités législatives – médicaments [en ligne]. *Juridique Info*, 2009, n°22. Disponible sur : <[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/6b521e11e373c9d3f077e389f5e02b7c.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6b521e11e373c9d3f077e389f5e02b7c.pdf)> (consulté le 14.11.2013)

[2] AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE. *Badiane de Chine : Levée de la décision de suspension* [en ligne]. Saint-Denis : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, 2007. Disponible sur : <<http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Badiane-de-Chine-Levee-de-la-decision-de-suspension>> (consulté le 11.10.2013)

[3] AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE. *Bonnes Pratiques de Fabrication* [en ligne]. Saint-Denis : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, 2013. Disponible sur : <[http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/\(offset\)/2#paragraph\\_2269](http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/(offset)/2#paragraph_2269)> (consulté le 18.12.2013)

[4] AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE. *Centres Régionaux de Pharmacovigilance* [en ligne]. Saint-Denis : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, 2013. Disponible sur : <[http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/\(offset\)/4#paragraph\\_2037](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/(offset)/4#paragraph_2037)> (consulté le 13.11.2013)

[5] AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE. *Déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'Art.R.5121-150 du Code de la Santé Publique* [en ligne]. Saint-Denis : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, [s.d.]. Disponible sur : <<http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament-Vous-etes-un-professionnel-de-sante>> (consulté le 13.11.2013)

[6] AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE. *Déclaration par le patient d'événement(s) indésirable(s) lié(s) aux médicaments ou aux produits de santé* [en ligne]. Saint-Denis : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, [s.d.]. Disponible sur : <<http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament-Vous-etes-un-patient-ou-une-association-de-patients>> (consulté le 13.11.2013)

[7] AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE. *Ephédra / Ma Huang et éphédrine : décision du 8 octobre 2003* [en ligne]. Saint-Denis : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, 2003. Disponible sur : <<http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/EPHEDRA-MA-HUANG-et-EPHEDRINE-decision-du-8-octobre-2003>> (consulté le 09.10.2013)

[8] AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE. *Format de dossier à élaborer pour une demande d'inscription sur la liste des plantes médicinales de la Pharmacopée Française* [en ligne]. Saint-Denis : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, 2012. Disponible sur : <[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/c942ef8a49edaa96f30347130d167937.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c942ef8a49edaa96f30347130d167937.pdf)> (consulté le 13.11.2013)

[9] AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE. *Médicaments et produits à base de plante : Actée à grappes (Actaea racemosa ou Cimicifuga racemosa) et atteintes hépatiques* [en ligne]. Saint-Denis : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, 2006. Disponible sur : <<http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Medicaments-et-produits-a-base-de-plante-Actee-a-grappes-Actaea-racemosa-ou-Cimicifuga-racemosa-et-atteintes-hepatiques>> (consulté le 09.10.2013)

[10] AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE. *Pharmacovigilance* [en ligne]. Saint-Denis : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, 2013. Disponible sur : <[http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Champ-d-application/\(offset\)/2](http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Champ-d-application/(offset)/2)> (consulté le 05.09.2013)

[11] AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE. *Point d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM Séance du jeudi 3 novembre 2011* [en ligne]. Saint-Denis : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, 2011. Disponible sur : <[http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Point-d-information-sur-les-dossiers-discutes-en-commission-d-AMM-Seance-du-jeudi-3-novembre-2011/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Point-d-information-sur-les-dossiers-discutes-en-commission-d-AMM-Seance-du-jeudi-3-novembre-2011/(language)/fre-FR)>. (consulté le 27.06.2013)

[12] AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE. *Qu'est-ce que la Pharmacopée ?* [en ligne]. Saint-Denis : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, 2013. Disponible sur : <[http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopee/Qu-est-ce-que-la-Pharmacopee/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopee/Qu-est-ce-que-la-Pharmacopee/(offset)/1)> (consulté le 07.11.2013)

[13] AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE. *Risques liés à l'utilisation du Millepertuis* [en ligne]. Saint-Denis : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, 2000. Disponible sur : <<http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Risques-lies-a-l-utilisation-du-millepertuis>> (consulté le 19.07.2013)

[14] AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE. *Thésaurus des interactions médicamenteuses* [en ligne]. Saint-Denis : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, 2012. Disponible sur : <[http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0)> (consulté le 05.09.2013)

[15] AGENCE NATIONALE DE SECURITE SANITAIRE DE L'ALIMENTATION, DE L'ENVIRONNEMENT ET DU TRAVAIL. *Déclaration d'effet indésirable susceptible d'être lié à la consommation de complément(s) alimentaire(s) ou de certains produits alimentaires* [en ligne]. Maisons-Alfort : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du travail, [s.d.]. Disponible sur : <<http://www.ansespro.fr/nutrivigilance/>> (consulté le 13.11.2013)

[16] AGENCE NATIONALE DE SECURITE SANITAIRE DE L'ALIMENTATION, DE L'ENVIRONNEMENT ET DU TRAVAIL. *Dossier de presse : lancement du dispositif national de nutriviigilance* [en ligne]. Maisons-Alfort : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du travail, 2010. Disponible sur : <<http://www.anses.fr/fr/documents/PRES2010DTA19.pdf>> (consulté le 06.09.2013)

[17] AGENCE NATIONALE DE SECURITE SANITAIRE DE L'ALIMENTATION, DE L'ENVIRONNEMENT ET DU TRAVAIL. *Présentation de l'Anses* [en ligne]. Maisons-Alfort : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du travail, 2010. Disponible sur : <<http://www.anses.fr/fr/content/pr%C3%A9sentation-de-lanses>> (consulté le 06.09.2013)

[18] AICHELE D. *Quelle est donc cette fleur ?* Paris : Nathan, 2008. 400 p. (collection des guides Nathan)

[19] ANONYME. *Echinococcose alvéolaire* [en ligne]. Tours : Institut National de Médecine Agricole, 2012. Disponible sur : <<http://www.inma.fr/fr-92-echinococcose-alveolaire.html>> (consulté le 20.12.2013)

[20] ANONYME. Insuffisance rénale et cancer des voies urinaires dus à des plantes chinoises. *La Revue Prescrire*, 2001, tome 21, n°214, p.124-125.

[21] ANONYME. Le « naturel » revient au galop à l'officine. *Porphyre*, 2013, n°496.

- [22] ANONYME. Les compléments alimentaires chez les seniors. *Le Moniteur des Pharmacies*, 2008, n°2712, cahier II.
- [23] ANONYME. Millepertuis : de nombreuses associations médicamenteuses à risques. *La Revue Prescrire*, 2004, tome 24, n° 250, p. 321-400.
- [24] ANONYME. *Pharmacopée Européenne*. 8<sup>ème</sup> édition. Sainte-Ruffine : Maisonneuve S.A, 2014.
- [25] ANONYME. *Pharmacopée Française*. 10<sup>ème</sup> édition. Saint-Denis : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2009.
- [26] ANONYME. *Pharmacopée Française*. 11<sup>ème</sup> édition. Saint-Denis : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, 2012.
- [27] ANONYME. Phyto, aroma et homéo en ORL. *Le Moniteur des Pharmacies*, 2011, n°2867, cahier II.
- [28] ANONYME. Régimes et produits minceur. *Le Moniteur des Pharmacies*, 2013, n° 2985.
- [29] Article R5121-107-4 du CSP créé par Décret n°2008-436 du 6 mai 2008 - art. 4. Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000018775808&dateTexte=&categorieLien=cid> (consulté le 14.11.2013)
- [30] Article R5144-19 du CSP modifié par Décret n° 95-278 du 13 mars 1995 – art.1<sup>er</sup> JORF 14 mars 1995. Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000531081&categorieLien=id> (consulté le 12.11.2013)
- [31] ASSOCIATION FRANCAISE DES CENTRES ANTIPOISON ET DE TOXICOVIGILANCE. *Centres Antipoison et de Toxicovigilance* [en ligne]. Paris : Association Française des Centres Antipoison et de Toxicovigilance, [s.d.]. Disponible sur : <http://www.centres-antipoison.net/> (consulté le 13.11.2013)
- [32] ASSOCIATION MIEUX PRESCRIRE. *La glycoprotéine P en bref* [en ligne]. Paris : Association Mieux Prescrire, 2010. Disponible sur : <http://campus.prescrire.org/Fr/100/311/47280/0/PositionDetails.aspx> (consulté le 07.08.2012)
- [33] BELIN N. *La maladie des laxatifs* [en ligne]. Rueil-Malmaison : Wolters Kluwer France SAS, [s.d.]. Disponible sur : <http://www.wk-pharma.fr/publication/html/maladie-laxatifs/4,4.9/4.9/video-numero-467.html> (consulté le 18.09.2013)
- [34] BLUMENTHAL M. *et al. The ABC Clinical Guide to Herbs*. [s.l.] : Hardcover, 2003. 512 p.

- [35] BOSSAER J.B, ODLE B.L. Probable etoposide interaction with Echinacea [en ligne]. *Journal of dietary supplements*, 2012, 9(2):90-5. Disponible sur : <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Probable%20etoposide%20interaction%20with%20Echinacea>>. (consulté le 11.07.2012)
- [36] BOTINEAU M. *Guide des plantes médicinales*. Paris : Belin, 2011. 239 p. (collection des guides des fous de nature)
- [37] BOTINEAU M. *Guide des plantes toxiques et allergisantes*. Paris : Belin, 2011. 240 p. (collection des guides des fous de nature)
- [38] BOURGUIGNON L, GOLFIER L, CHATILLON F, *et al.* Interaction entre l'acénocoumarol et la rifampicine : présentation d'un cas et des mécanismes pharmacocinétiques mis en jeu [en ligne]. *Journal de Pharmacie Clinique*, 2006, vol.25, n°2, 105-9. Disponible sur : <<http://www.jle.com/e-docs/00/04/1A/F3/article.phtml>> (consulté le 31.08.2013)
- [39] BOYAUD C. *Phytothérapie et vigilance : enquête auprès des pharmaciens officinaux de l'Isère*. Thèse de doctorat en pharmacie. Grenoble : Université Joseph Fourier, 2009, 163 p.
- [40] BRUNETON J. *Pharmacognosie - Phytochimie - Plantes médicinales*. 4<sup>ème</sup> édition. Paris : édition Lavoisier, 2009. 1269 p.
- [41] BRUNETON J. *Plantes toxiques : végétaux dangereux pour l'Homme et les animaux*. 3<sup>ème</sup> édition. Paris : édition Lavoisier, 2005. 618 p.
- [42] BUNCHORNTAVAKUL C, REDDY K.R. Review article : herbal and dietary supplement hepatotoxicity [en ligne]. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2013, 37 : 3-17. Disponible sur : <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23121117>> (consulté le 05.01.2014)
- [43] CANTER P.H, ERNST E. Herbal Supplement Use by Persons Aged Over 50 years in Britain. *Drugs Aging*, 2004, 21 (9), p.597-605.
- [44] CENTRE D'INFORMATIONS THERAPEUTIQUE ET DE PHARMACOVIGILANCE DES HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE GENEVE. *Interactions médicamenteuses et cytochromes P450* [en ligne]. Genève : Hôpitaux Universitaires de Genève, 2011. Disponible sur : <<http://pharmacoclin.hug-ge.ch/library/pdf/cytp450.pdf>> (consulté le 13.11.2013)
- [45] CHAPMAN T. *Manuel pour l'extraction des herbes*. Bruxelles : Centre pour le développement de l'entreprise, 2004. 38 p.
- [46] CHEVALLIER A. *Encyclopédie des plantes médicinales*. Paris : Larousse, 1997. 336 p.
- [47] CLEMENT-JERDI M, DESMEULES J, DAYER P. La glycoprotéine P : un transporteur de médicaments à ne pas négliger [en ligne]. *Revue Médicale Suisse*, 2004, N° -524. Disponible sur : <<http://revue.medhyg.ch/article.php3?sid=23776>> (consulté le 06.08.12)

- [48] DANTULURI S, NORTH-LEWIS P, KARTHIK S.V. Gotu Kola induced hepatotoxicity in a child - need for caution with alternative remedies [en ligne]. *Digestive and Liver Disease*, 2011, 43(6) : 500. Disponible sur : <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gotu+kola+induced+hepatotoxicity+in+a+child>> (consulté le 07.01.2014)
- [49] DEAU E. *Place de la phytothérapie et de l'aromathérapie dans la prise en charge de la femme enceinte à l'officine*. Thèse de doctorat en pharmacie. Nantes : Université de Nantes, 2010, 131 p.
- [50] DERBRE S. *Médicaments et compléments alimentaires à base de plantes : quelles efficacités, qualité et sécurité ?* [en ligne]. Angers : UFR des sciences pharmaceutiques et ingénierie de la santé d'Angers, 2011. Disponible sur : <<http://hepatoweb.com/congres/angers2011/DERBRE.pdf>> (consulté le 12.11.2013)
- [51] DE SMET P.A.G.M. *Adverse effects of herbal drugs*. Vol.1. Berlin : Springer-Verlag, 1992. 275 p.
- [52] DIRECTION EUROPEENNE DE LA QUALITE DU MEDICAMENT ET SOINS DE SANTE - CONSEIL DE L'EUROPE. *Harmonisation internationale* [en ligne]. Strasbourg : Direction Européenne de la Qualité du Médicament et soins de santé – Conseil de l'Europe, [s.d.]. Disponible sur : <<http://www.edqm.eu/fr/Harmonisation-pharmacopee-europeenne-614.html>> (consulté le 14.12.13)
- [53] DIRECTION GENERALE DE LA CONCURRENCE, DE LA CONSOMMATION ET DE LA REPRESSION DES FRAUDES. *Dosage des aflatoxines et de l'ochratoxine A dans les piments (Capsicum spp.)* [en ligne]. Paris : Ministère de l'Économie et des Finances, 2009. Disponible sur : <<http://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Dosage-des-aflatoxines-et-de-l-ochratoxine-A-dans->> (consulté le 13.09.2013)
- [54] DUMONT A, CHAMBIN O, PILLON F. Savoir conseiller les laxatifs à l'officine. *Actualités pharmaceutiques*, 2010, n° 492, p.9-21.
- [55] EDITIONS LAROUSSE. *Photosensibilisation* [en ligne]. Vélizy : Hachette Livre, [s.d.]. Disponible sur : <<http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/photosensibilisation/15355>> (consulté le 15.10.2013)
- [56] EDITIONS LAROUSSE. *Phytothérapie* [en ligne]. Vélizy : Hachette Livre, [s.d.]. Disponible sur : <<http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/phytotherapie/15365>> (consulté le 15.10.2013)
- [57] FOURNEAU C. *Plantes et santé : le point sur la réglementation* [en ligne]. Châtenay-Malabry : Faculté de pharmacie de Châtenay-Malabry, [s.d.]. Disponible sur : <<http://unt->

[ori2.crihan.fr/unsfpf/NI/2011\\_Paris11\\_Fourneau\\_Reglementation.pdf](http://ori2.crihan.fr/unsfpf/NI/2011_Paris11_Fourneau_Reglementation.pdf)> (consulté le 12.11.2013)

[58] GAGNON A.C, GROLEAU P, KORSIA-MEFFRE S, *et al.* *Le guide des plantes qui soignent*. Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2010. 465 p.

[59] GARCIA J. *Plantes médicinales* [en ligne]. Lattes : Chambre Régionale d'Agriculture du Languedoc-Roussillon, 2008. Disponible sur : <[http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=10&ved=0CGMQFjAJ&url=http%3A%2F%2Fwww.laregion.fr%2Finclude%2FviewFile.php%3Fidtf%3D6415%26path%3D2e%252FWEB\\_CHEMIN\\_6415\\_1229700017.pdf&ei=myVCUtDsN4Gn0QWioYCqDA&usq=AFQjCNFqx8ujqDZ\\_J6NldxlwugBf6jleqA](http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=10&ved=0CGMQFjAJ&url=http%3A%2F%2Fwww.laregion.fr%2Finclude%2FviewFile.php%3Fidtf%3D6415%26path%3D2e%252FWEB_CHEMIN_6415_1229700017.pdf&ei=myVCUtDsN4Gn0QWioYCqDA&usq=AFQjCNFqx8ujqDZ_J6NldxlwugBf6jleqA)> (consulté le 12.11.2013)

[60] GAVARET M. *Des plantes et des crises* [en ligne]. Marseille : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : <[http://www.cinapse.org/arkotheque/client/cinapse/\\_depot\\_arko/articles/38/crises-et-plantes-presentation-du-dr-gavaret\\_doc.pdf](http://www.cinapse.org/arkotheque/client/cinapse/_depot_arko/articles/38/crises-et-plantes-presentation-du-dr-gavaret_doc.pdf)> (consulté le 22.10.2013)

[61] GAYET C. *Guide de poche de phytothérapie*. 1<sup>ère</sup> édition. Paris : éditions Leduc.s, 2013. 128p.

[62] GUEGUEN Y, MOUZAT K, FERRARI L, *et al.* Les cytochromes P450 : métabolisme des xénobiotiques, régulation et rôle en clinique. *Annales de biologie clinique*, 2006, vol. 64, n°6, p.535-548.

[63] HUSSAIN S. Patient Counseling about Herbal-Drug Interactions [en ligne]. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 2011, 8 (5S) : 152-163. Disponible sur : <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3252717/?tool=pubmed>> (consulté le 06.08.12)

[64] IZZO A.A, ERNST E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review. *Drugs*, 2009, vol. 69, n° 13, p. 1777-1798.

[65] JORGE O.A, JORGE A.D. Hepatotoxicity associated with the ingestion of *Centella asiatica* [en ligne]. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 2005, 97(2) : 115-24. Disponible sur : <<http://www.grupoaran.com/mrmUpdate/lecturaPDFfromXML.asp?IdArt=457018&TO=RVN&Eng=1>> (consulté le 07.01.2014)

[66] JOSHI V.C, AVULA B, KHAN I.A. Authentication of *Stephania tetrandra* S. Moore (Fang Ji) and differentiation of its common adulterants using microscopy and HPLC analysis [en ligne]. *Journal of Natural Medicines*, 2008, vol. 62, p. 117-121. Disponible sur : <<http://link.springer.com/article/10.1007/s11418-007-0200-5#>> (consulté le 17.11.2013)

- [67] KABELITZ L, BARBIN Y. Les métaux lourds dans les plantes médicinales [en ligne]. *STP pharma pratiques*, 1999, vol.9, n°6. Disponible sur : <<http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsid=1291354>> (consulté le 13.09.2013)
- [68] KIEFER D, PANTUSO T. *Panax Ginseng* [en ligne]. *American Family Physician*, 2003, 68(8):1539-1542. Disponible sur : <<http://www.aafp.org/afp/2003/1015/p1539.html>> (consulté le 01.09.2012)
- [69] LACROIX D. L'échinacée. *Le Moniteur des Pharmacies*, 2012, n° 2955, cahier I.
- [70] LAMBERT J-P. Des interactions médicamenteuses « naturelles » [en ligne]. *Le Médecin du Québec*, 2001, vol. 36 n°9. Disponible sur : <<http://www.fmoq.org/Lists/FMOQDocumentLibrary/fr/Le%20M%C3%A9decin%20du%20Qu%C3%A9bec/Archives/2000%20-%202009/057-063Lambert0901.pdf>> (consulté le 19.12.2013)
- [71] LARREY D. *Hépatotoxicité de la phytothérapie* [en ligne]. Montpellier : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : <<http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf/333.pdf>> (consulté le 04.10.2013)
- [72] LAVIOLETTE M, MEUNIER P. La warfarine et ses interactions avec les produits naturels et les médicaments en vente libre [en ligne]. *Le Médecin du Québec*, 2001, vol. 36 n°9. Disponible sur : <<http://www.fmoq.org/Lists/FMOQDocumentLibrary/fr/Le%20M%C3%A9decin%20du%20Qu%C3%A9bec/Archives/2000%20-%202009/067-072Laviolette0901.pdf>> (consulté le 24.07.2013)
- [73] LIN C.C, YANG C.C, PHUA D.H, *et al.* An outbreak of Foxglove Leaf Poisoning [en ligne]. *Journal of the Chinese Medical Association*, 2010, vol. 73, n°2, p. 97-100. Disponible sur : <<http://homepage.vghtpe.gov.tw/~jcma/73/2/97.pdf>> (consulté le 09.01.14)
- [74] MIQUEL G. *Rapport sur les effets des métaux lourds sur l'environnement et la santé* [en ligne]. Paris : Sénat, 2001. Disponible sur : <<http://www.senat.fr/rap/I00-261/I00-26188.html>> (consulté le 13.09.2013)
- [75] MORTUREUX M. *Avis de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du travail relatif au risque d'hépatotoxicité lié à la consommation de denrées alimentaires contenant notamment du thé vert* [en ligne]. Maisons-Alfort : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du travail, 2012. Disponible sur : <<http://www.anses.fr/Documents/NUT2011sa0108.pdf>> (consulté le 11.10.2013)



- [76] NOUAILLE Y, LAROCHE M.L, AMANIOU M, *et al.* La pharmacovigilance. *Actualités Pharmaceutiques*, 2002, n°414, p. 27-40.
- [77] ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS. *Lancement du site [www.pharmavigilance.fr](http://www.pharmavigilance.fr)* [en ligne]. Paris : Ordre national des pharmaciens, 2012. Disponible sur : <<http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Communiqués-de-presse/Lancement-du-site-www.pharmavigilance.fr>> (consulté le 12.11.2013)
- [78] ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. *Directives OMS sur les Bonnes Pratiques Agricoles et les Bonnes Pratiques de Récolte (BPAR) relatives aux plantes médicinales* [en ligne]. Genève : Organisation Mondiale de la Santé, 2003. Disponible sur : <<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s5526f/s5526f.pdf>> (consulté le 14.11.2013)
- [79] OWENS C, BAERGEN R, PUCKETT D. Online Sources of Herbal Product Information [en ligne]. *The American Journal of Medicine*, 2013. Disponible sur : <[http://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(13\)00840-1/abstract](http://www.amjmed.com/article/S0002-9343(13)00840-1/abstract)> (consulté le 05.01.2014)
- [80] POSADZKI P, WATSON L.K, ERNST E. Adverse effects of herbal medicines : an overview of systematic reviews [en ligne]. *Clinical medicine*, 2013, 13(1):7-12. Disponible sur : <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23472485>> (consulté le 01.01.2014)
- [81] Règlement (CE) N° 466/2001 de la commission du 8 mars 2001 portant fixation de teneurs maximales pour certains contaminants dans les denrées alimentaires – JO L 72 du 16 mars 2001. Disponible sur : <<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:077:0001:0013:FR:PDF>> (consulté le 12.11.2013)
- [82] RIZOS-VIGNAL F. Les plantes médicinales. *Le Moniteur des Pharmacies*, 2010, n°2852.
- [83] ROMBI M. *120 plantes médicinales*. Paris : Alpen, 2007. 527 p.
- [84] SANTE CANADA. *Archivé - Risque d'interactions médicamenteuses importantes entre le millepertuis commun et les médicaments de prescription* [en ligne]. Ottawa : Santé Canada, 2000. Disponible sur : <<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2000/14287a-fra.php>> (consulté le 30.08.2013)
- [85] SAUVAGE M. L'Harpagophyton. *Le Moniteur des Pharmacies*, 2013, n°3007, cahier 1, p.56.
- [86] SCHMITZ O. Les médecines en parallèle : Multiplicité des recours au soin en Occident. Paris : Karthala, 2006. 278 p.
- [87] SOCIETE FRANCAISE D'ETHNOPHARMACOLOGIE. *Pharmacopées du monde* [en ligne]. Metz : Société Française d'Ethnopharmacologie, 2010. Disponible sur :

<<http://www.ethnopharmacologia.org/default.asp?page=pharmacopees-du-monde>> (consulté le 14.12.13)

[88] TESCHKE R, GENTHNER A, WOLFF A, *et al.* Herbal hepatotoxicity : analysis of cases with initially reported positive re-exposure tests [en ligne]. *Digestive and Liver Disease*, 2013. Disponible sur : < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24315480>> (consulté le 05.01.2014)

[89] TOUITOU Y. *Pharmacologie*. 10<sup>ème</sup> édition. Paris : Masson, 2003. 390 p.

[90] Vidal 2013 : le dictionnaire. 89<sup>ème</sup> éd. Issy-les-Moulineaux : Ed. du Vidal, 2013, 2740 et 336p.

[91] VLACHOJANNIS J, ROUFOGALIS B.D, CHRUBASIK S. Systematic review on the safety of Harpagophytum preparations for osteoarthritic and low back pain [en ligne]. *Phytotherapy Research*, 2008, 22 : 149-152. Disponible sur : < [www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com)> (consulté le 18.01.14)

[92] WICHTL M, ANTON R. *Plantes thérapeutiques : tradition, pratique officinale, science et thérapeutique*. 2<sup>ème</sup> édition. Paris : édition Tec and Doc, 2003. 692 p.

## TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	7
SOMMAIRE.....	8
ABREVIATIONS.....	9
INTRODUCTION.....	10
1. GENERALITES SUR LA PHYTOTHERAPIE.....	12
1.1. Définitions.....	12
1.1.1. Drogues végétales, plantes médicinales, préparations à base de drogue(s) végétale(s) et médicaments à base de plantes.....	12
1.1.2. Pharmacopée.....	12
1.2. Substances actives des plantes.....	14
1.2.1. Composés phénoliques.....	14
1.2.2. Terpénoïdes et stéroïdes.....	16
1.2.3. Alcaloïdes.....	18
1.3. Indications de la phytothérapie.....	19
1.4. Formes d'utilisation des plantes médicinales.....	20
1.4.1. Plantes en vrac.....	20
1.4.2. Formes galéniques.....	21
1.5. Production des plantes médicinales et des médicaments à base de plantes.....	22
1.6. Mise sur le marché et vente des plantes médicinales et des médicaments à base de plantes.....	23
1.7. Phytothérapie et vigilance.....	25
1.7.1. Système national de pharmacovigilance.....	26
1.7.2. Autres structures.....	28
2. LIMITES ET RISQUES DE LA PHYTOTHERAPIE.....	30
2.1. Toxicité intrinsèque des plantes.....	30
2.1.1. Effets indésirables.....	30
2.1.1.1. Réactions allergiques.....	30
2.1.1.2. Photosensibilisation.....	32
2.1.1.3. Hépatotoxicité.....	33
2.1.1.4. Cardiotoxicité et neurotoxicité : exemple de l'Ephédra.....	40
2.1.2. Intoxications.....	41
2.1.2.1. Surdosage.....	41
2.1.2.2. Substitution de plantes médicinales par des plantes toxiques.....	42
2.1.3. Contamination par des substances non végétales.....	46
2.1.3.1. Micro-organismes.....	46
2.1.3.2. Toxines microbiennes.....	47
2.1.3.3. Parasites.....	48
2.1.3.4. Métaux lourds.....	48
2.1.3.5. Résidus de pesticides.....	49
2.1.3.6. Autres contaminations.....	49
2.2. Risque d'interactions entre plantes médicinales et médicaments.....	50
2.2.1. Interactions pharmacocinétiques.....	50
2.2.1.1. Modification de l'absorption.....	50
2.2.1.2. Modification du métabolisme.....	51
2.2.2. Interactions pharmacodynamiques.....	57
2.2.2.1. Millepertuis.....	57
2.2.2.2. Plantes anti-agrégantes.....	57
2.2.2.3. Laxatifs stimulants anthracéniques.....	58
2.2.2.4. Fucus.....	59
2.3. Contre-indications et précautions d'emploi des plantes médicinales.....	59
2.3.1. Plantes contre-indiquées ou déconseillées avec certaines pathologies.....	59

2.3.1.1. Plantes oestrogéno-mimétiques .....	60
2.3.1.2. Plantes laxatives .....	61
2.3.1.3. Plantes pro-convulsivantes .....	61
2.3.1.4. Autres exemples .....	61
2.3.2. Plantes contre-indiquées ou déconseillées pendant la grossesse et l'allaitement .....	62
2.3.2.1. Grossesse.....	62
2.3.2.2. Allaitement .....	67
2.3.3. Plantes contre-indiquées ou déconseillées chez les enfants.....	67
CONCLUSION .....	68
ANNEXES.....	69
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	88
TABLE DES MATIERES .....	99
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	101
TABLE DES TABLEAUX .....	102
TABLE DES ANNEXES.....	103
SERMENT DE GALIEN.....	104

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Structure de la coumarine.....	14
Figure 2 : Structure de la diosmine.....	15
Figure 3 : Structure du verbénaloside.....	16
Figure 4 : Structure de l'artémisine.....	17
Figure 5 : Structure de l'ésérine.....	18
Figure 6 : Structure de l'hélénaline.....	31
Figure 7 : Structure de l'herniarine.....	31
Figure 8 : Structure de la khelline.....	32
Figure 9 : Structure de la teucrine A.....	34
Figure 10 : Structure de l'intermédiaire.....	35
Figure 11 : Structure de la yangonine.....	36
Figure 12 : Structure de la (-)-éphédrine.....	40
Figure 13 : Structure de l'anisatine.....	43
Figure 14 : Photographies de feuilles de Digitale pourpre (a) ; de feuilles et de fleurs de Bourrache (b).....	44
Figure 15 : Photographies de feuilles de Digitale pourpre (a) et de feuilles de Consoude officinale (b).....	45

## TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Modes d'obtention des tisanes.....	20
Tableau 2 : Moments de récolte des différentes parties des plantes.....	22
Tableau 3 : Principales interactions pharmacocinétiques du Millepertuis.....	53
Tableau 4 : Plantes oestrogéno-mimétiques.....	60
Tableau 5 : Plantes abortives .....	63
Tableau 6 : Plantes à alcaloïdes.....	65
Tableau 7 : Plantes à anthraquinones .....	65
Tableau 8 : Plantes contenant des substances qui passent la barrière placentaire .....	66

## TABLE DES ANNEXES

Annexe 1. Format de dossier à élaborer pour une demande d'inscription sur la liste des plantes médicinales de la Pharmacopée Française.....	70
Annexe 2. Dossier de demande d'enregistrement des médicaments traditionnels à base de plantes .....	73
Annexe 3. Liste des Centres Régionaux de Pharmacovigilance en France, avec leur territoire géographique d'intervention .....	75
Annexe 4. Formulaire de déclaration par le patient d'événement(s) indésirable(s) lié(s) aux médicaments ou aux produits de santé .....	80
Annexe 5. Formulaire de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'Art.R.5121-150 du Code de la Santé Publique, destiné aux professionnels de santé .....	82
Annexe 6. Formulaire de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être lié à la consommation de complément(s) alimentaire(s) ou de certains produits alimentaires.....	84
Annexe 7. Liste des centres antipoison et de toxicovigilance en France.....	86
Annexe 8. Liste des substrats des cytochromes P450.....	87

## SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté 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, 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 les actes criminels.

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

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



## ERRATUM

En ce qui concerne la pharmacovigilance et la notification des effets indésirables (p.27), la citation du décret n° 95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique (article R.5144-19) est à remplacer par la citation de l'article R. 5121-161 du Code de la Santé Publique, modifié par Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 : « Le médecin, le chirurgien-dentiste, la sage-femme ou le pharmacien déclare immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, dont il a connaissance, au centre régional de pharmacovigilance. Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, dont ils ont connaissance, au centre régional de pharmacovigilance. »

De plus, il faut remplacer les termes suivants : « Zygophyllanacées » par « Zygophyllacées » (p.32), « Aracées » par « Acoracées » (p.63), « *Sarothamnus scoparius* (L.) Wimmer ex Koch » par « *Cytisus scoparius* (L.) Link » (p.64 et 65), et « *Colae* » par « *Cola* » (p.66).

Par ailleurs, la synergie d'action (p.57) ne consiste pas dans le fait qu'une plante médicinale potentialise l'action d'un médicament. En fait, on parle de synergie lorsque l'effet résultant de l'association d'une plante et d'un médicament, utilisés dans le traitement d'une même pathologie, est égal ou supérieur aux effets additionnés de chacun d'eux pris isolément. Et on parle d'antagonisme (p.57) lorsqu'une plante s'oppose aux effets d'un médicament. [1] [2]

### Bibliographie :

[1] EDITIONS LAROUSSE. *Synergie médicamenteuse* [en ligne]. Vélizy : Hachette Livre, [s.d]. Disponible sur : [http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/synergie\\_m%C3%A9dicamenteuse/16417](http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/synergie_m%C3%A9dicamenteuse/16417). (consulté le 04.03.2014)

[2] TOUITOU Y. *Pharmacologie*. 10<sup>ème</sup> édition. Paris : Masson, 2003. 390 p.

## COMPLEMENT D'INFORMATION SUR L'HARPAGOPHYTON

L'Harpagophyton (*Harpagophytum procumbens* (Burch.) DC) semble exposer à des effets indésirables digestifs parfois graves (maux d'estomac, gastrites parfois hémorragiques, ulcères duodénaux). [1]

Par ailleurs, un cas d'aggravation d'insuffisance rénale, survenue à la suite de la prise d'un médicament conseil à base d'Harpagophyton, a été rapporté dans la littérature. Ce cas concernait un patient âgé de 75 ans, souffrant d'insuffisance rénale, d'insuffisance surrénale, d'hypothyroïdie et de dyslipidémie, et dont le traitement au long cours, permettant l'équilibre de ses pathologies, comprenait de la lévothyroxine, de l'hydrocortisone, un fibraté et du valsartan. Ce patient a voulu soulager des douleurs articulaires à l'aide d'une teinture-mère d'*Harpagophytum procumbens* à raison de deux pulvérisations par jour dans la cavité buccale pendant 15 jours, et après cette période d'automédication il a été admis aux urgences pour aggravation de son insuffisance rénale. Il n'y a pas eu de prise concomitante de médicaments anti-inflammatoires ou de pénicilline. Par ailleurs, la réalisation d'une échographie rénale a permis d'éliminer l'hypothèse d'un obstacle, et un processus infectieux a également pu être écarté. A l'occasion de ce passage aux urgences, les traitements par valsartan et Harpagophyton ont été arrêtés ; le patient s'est alors rétabli en six semaines (retour à l'état antérieur de la fonction rénale). L'introduction récente de l'Harpagophyton, et l'amélioration de la fonction rénale à la suite de l'arrêt de son administration le rendent suspect. De plus, la forme galénique impliquée est une teinture-mère, donc une forme concentrée, et il a été démontré que des concentrations élevées en harpagoside (un des principes actifs de la plante) pourraient inhiber entre autres la COX<sub>1</sub> ; une inhibition de la COX<sub>1</sub> rénale majorerait, alors, une insuffisance rénale préexistante par diminution de la filtration glomérulaire, ce qui pourrait expliquer ce cas. On peut également mentionner le fait que le valsartan est connu pour engendrer des lésions rénales, et émettre l'hypothèse d'un effet synergique avec l'Harpagophyton. [2]

### Bibliographie :

[1] ANONYME. Harpagophyton : ulcères et saignements digestifs ? *La Revue Prescrire*, 2013, tome 33, n°355, p.352.

[2] JURADO C, NOUAILLE Y. Médicament conseil à base d'*Harpagophytum* : risque d'aggravation d'insuffisance rénale. *Actualités Pharmaceutiques*, 2013, n°527, p. 48-49.



**Amandine CHRISTOPHE**

## **LIMITES ET RISQUES DE LA PHYTOTHERAPIE**

### **Résumé :**

La phytothérapie est souvent perçue comme une médecine douce, ne présentant aucun danger pour la santé. Désormais à la portée de tous, les produits à base de plantes sont largement présents sur internet, sur les marchés, dans divers magasins de bien-être. Or, les plantes médicinales peuvent, tout comme les médicaments, engendrer des effets indésirables, et des intoxications peuvent même survenir dans certaines circonstances. De plus, des interactions peuvent se produire entre des plantes et des médicaments. Enfin, certaines plantes présentent des contre-indications. Face à ces inconvénients, le pharmacien a un rôle important à jouer dans la prévention et le signalement des incidents liés à la phytothérapie.

### **Mots-clés :**

Phytothérapie, plantes médicinales, effets indésirables, interactions, contre-indications.

### **Abstract :**

A lot of people think that herbal medicine is harmless. Currently, herbal products are within everybody's reach ; they are widely present on internet, on the markets, in various wellbeing shops. But medicinal herbs may, like drugs, cause adverse effects, and poisoning may also occur in some circumstances. Moreover, herbs may generate herb-drug interactions, and some of them have contraindications. Faced with these problems, the pharmacist has an important role in the prevention and the description of the incidents bound to herbal medicine.

### **Keywords :**

Herbal medicine, medicinal herbs, adverse effects, interactions, contraindications.

UNIVERSITE DE LIMOGES - Faculté de pharmacie

2, rue du Dr Marcland

87025 Limoges cedex